

TRUYỀN MÁU

**VẬN ĐỘNG HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN Ở VIỆT NAM
KẾT QUẢ SAU 30 NĂM VÀ HƯỚNG TỚI PHÁT TRIỂN BỀN VỮNG****Trần Ngọc Quế¹, Chữ Nhất Hợp¹, Bạch Quốc Khánh¹****I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Nhu cầu máu ngày càng tăng lên trên phạm vi toàn thế giới, nguồn cung cấp máu không đủ hoặc không an toàn có tác động tiêu cực đến hiệu quả của các dịch vụ y tế chăm sóc bệnh nhân trong nhiều tình trạng cấp tính và mãn tính [11]. Vì vậy, việc cải thiện nguồn cung cấp máu là rất quan trọng để tránh tình trạng thiếu máu đột ngột và điểm khởi đầu của một nguồn cung cấp máu an toàn trong dịch vụ máu là cần có một lượng người hiến máu tình nguyện thường xuyên ổn định. Với dân số toàn cầu khoảng 8 tỷ người, ước tính theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới mỗi năm sẽ cần đến khoảng 160 triệu đơn vị máu, mặc dù vậy năm 2021 thống kê tại 171 quốc gia ước tính tiếp nhận 118,5 triệu lượt hiến máu đạt gần 75% nhu cầu. Trong tổng lượng máu toàn cầu có 82,8% lượng máu toàn phần được tiếp nhận từ những người hiến máu tình nguyện. Tỷ lệ này là 95,6% đối với các nước phát triển và 62,8% đối với các nước đang hoặc chậm phát triển [17]. Tình trạng thiếu máu vẫn diễn ra ở

các nước trên thế giới, đặc biệt ở các nước đang và chậm phát triển. Tình trạng phải sử dụng máu từ người nhà và người cho máu lấy tiền vẫn còn [16].

Vai trò của người hiến máu tình nguyện là không thể phủ nhận trong công tác đảm bảo máu đầy đủ, an toàn. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo các quốc gia có chính sách về máu, chương trình người hiến máu... để đảm bảo duy trì bền vững nguồn người hiến máu (HM) [17]. Trong đó, vận động hiến máu tình nguyện (HMTN) đã và đang là công tác hàng đầu để đảm bảo yêu cầu này [17].

Tại Việt Nam, trong 30 năm qua công tác vận động hiến máu tình nguyện với sự quan tâm của đảng, nhà nước, sự chủ động của ngành y tế phối hợp với các ban ngành, đoàn thể, các tổ chức chính trị, xã hội thực hiện nhiều nỗ lực để đáp ứng nhu cầu máu đảm bảo cho điều trị và mong muốn cấp thiết của người dân được tiếp cận với nguồn máu an toàn [13]. Thông qua những chính sách, tổ chức hệ thống, kế hoạch và thực hiện nhiều biện pháp quản lý đã thúc đẩy nguồn người hiến máu tình nguyện, mang lại hiệu quả cho xã hội. Với phương pháp khảo cứu tài liệu và trao đổi với các chuyên gia, chuyên đề nhằm mục tiêu: Tổng hợp tóm tắt quá trình hình thành, phát triển và những kết quả, đóng góp của công tác vận động hiến máu tình nguyện (HMTN) nước ta và đưa ra một số biện pháp

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế

SĐT: 0913996568

Email: drque72@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

thúc đẩy công tác vận động hiến máu tình nguyện ngày càng hiệu quả, bền vững.

II. TÓM TẮT QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH VÀ PHÁT TRIỂN HMTN

2.1. Giai đoạn trước 1994: Thách thức trước cuộc phát động HMTN

Trước năm 1994, nhu cầu máu cho cấp cứu và điều trị thiếu nghiêm trọng, không có người hiến máu. Lượng người hiến máu chủ yếu dựa vào người bán máu chuyên nghiệp, chất lượng kém, nguy cơ lây nhiễm các bệnh truyền nhiễm [4]. Cùng với đó, số người nhiễm HIV trong cộng đồng ngày càng tăng đe dọa đến an toàn truyền máu. Các trang thiết bị phục vụ cho hoạt động truyền máu tại các cơ sở lạc hậu, kỹ thuật và chuyên môn còn gặp nhiều khó khăn và hạn chế. Từ đó, các kỹ thuật hiện đại trong y học như ghép cơ quan, ghép tế bào gốc... khó phát triển do không có đủ nguồn máu chất lượng cao. Trong khi, nhận thức của người dân về hiến máu cứu người, truyền máu còn thấp, hình ảnh nêu gương của hiến máu còn hạn chế, người dân có tâm lý sợ hiến máu ảnh hưởng đến sức khỏe, bị lây nhiễm bệnh, bị kỳ thị trong cộng đồng.

Để giải quyết tình trạng thiếu máu và mở rộng đối tượng cho máu, ngày 11/7/1984, Bộ trưởng Bộ Y tế có văn bản cho phép vận động người cho máu ở cơ quan, trường học nhằm vận động thanh niên, sinh viên hiến máu. Tại Hà Nội, Giáo sư Bạch Quốc Tuyên - Viện trưởng Viện Huyết học – Truyền máu (HHTM) thuộc Bệnh viện Bạch Mai (Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương ngày nay) và nhiều chuyên gia y tế khác cũng đã có những hoạt động nói chuyện, tư vấn và vận động công nhân lao động, sinh viên tham gia hiến máu, cũng đã có những kết quả nhất định; tuy nhiên những hoạt động này không

thường xuyên, chưa có sự vào cuộc tích cực của các ban/ngành/đoàn thể [3]. Trong giai đoạn này, đối tượng cho máu chính chủ yếu là: người cho máu chuyên nghiệp (chiếm trên 95%), dẫn đến không an toàn và tồn tại nhiều tiêu cực trong việc truyền máu. Một số khẩu hiệu thường được sử dụng để kêu gọi mọi người cùng hiến máu như: “Toàn dân cho máu, người thân cho máu”, “Một người cần truyền máu - ba người thân cho máu”.

2.2. Giai đoạn 1994 - 2009: Khởi động công tác vận động HMTN

Nhu cầu máu ngày càng tăng dần từ tuyến trung ương tới tỉnh/thành phố, các bệnh viện huyện cũng mở rộng chỉ định sử dụng máu, sự bùng nổ của HIV/AIDS nhanh chóng trên phạm vi toàn quốc, đã đặt ra yêu cầu cấp bách cho việc đảm bảo nguồn máu an toàn trên cơ sở cho máu tự nguyện, được tuyên truyền và tuyển chọn từ cộng đồng nguy cơ lây nhiễm thấp trên phạm vi toàn quốc [2]. Nhận thức được vai trò và sự cấp bách của vấn đề người cho máu và ATTM, GS.TSKH Đỗ Trung Phần và Viện Huyết học – Truyền máu (HHTM) thuộc Bệnh viện Bạch Mai đã khởi động tổ chức phong trào vận động HMTN.

Trong những năm đầu của giai đoạn này, công tác vận động HMTN vẫn gặp nhiều rào cản, khó khăn như: nhận thức về hiến máu ở cộng đồng còn thấp, thêm vào đó đời sống khó khăn, đặc biệt đối tượng sinh viên, họ sợ cho máu ảnh hưởng tới sức khỏe, sợ lây nhiễm HIV; thiếu nhân lực làm công tác tuyên truyền vận động hiến máu tình nguyện; thiếu nguồn kinh phí... Viện HHTM đã chủ động hợp tác với Ban khoa giáo trung ương, Đảng ủy khối các trường đại học, Hội sinh viên, Hội Liên hiệp thanh niên Hà Nội tổ chức tuyên truyền ở các trường đại học, tổ chức đào tạo đội ngũ tuyên truyền viên từ

thanh niên, sinh viên tích cực; kêu gọi các trường hỗ trợ kinh phí cho tổ chức hiến máu. Những buổi tập huấn, tuyên truyền chia sẻ về hiến máu thường kết hợp với tuyên truyền về HIV và ATTM, phòng chống lây nhiễm HIV/AIDS qua đường truyền máu... cho đối tượng cán bộ, viên chức, người lao động, sinh viên y khoa HM, đồng thời vận động, thuyết phục họ hiến máu và tham gia vận động cộng đồng HM.

Sau một thời gian chuẩn bị, tuyên truyền vận động, ngày 24/1/1994 tại Viện HHTM, ngày phát động hiến máu nhân đạo đầu tiên được tổ chức với sự tham dự của các đồng chí Lãnh đạo Đảng, Nhà nước, Ban Khoa giáo Trung ương, Bộ Y tế, Hội Chữ thập đỏ, Đoàn thanh niên, Hội Sinh viên thành phố Hà Nội, với sự tham dự của nhiều tổ chức quốc tế tại Hà Nội. Trong ngày này nhiều giáo sư, tiến sĩ trong ngành HHTM và các sinh viên ĐHY Hà Nội tham gia cho máu. Từ đó, một tổ chức của thanh niên tham gia vận động hiến máu tình nguyện ra đời (Hội Thanh niên vận động hiến máu Hà Nội ngày nay). Trước ngày phát động hiến máu, một số địa phương, cơ quan có tổ chức vận động và tiếp nhận máu, tuy nhiên số lượng quy mô hạn chế và nhỏ lẻ. Sau sự kiện phát động hiến máu tại Hà Nội, hoạt động HM ngày càng được quan tâm và tổ chức ở nhiều địa phương trên cả nước.

Tháng 1/1995, Bộ trưởng Bộ Y tế quyết định lấy ngày 6/1 hằng năm- ngày bầu cử khóa quốc hội đầu tiên của nước Việt Nam Dân Chủ Cộng Hòa (6/1/1946) là ngày toàn quốc HM nhân đạo. Công tác VĐ HMTN được phát động trên toàn quốc với sự chủ động và tích cực của ngành y tế trong việc phối hợp với Đoàn thanh niên, Hội Chữ thập

đỏ và các ban/ngành tại địa phương. Đầu năm 1995 nhờ kinh phí chương trình HIV/AIDS có được một số sinh phẩm và thiết bị sàng lọc máu, công tác đảm bảo an toàn truyền máu ngày càng cải thiện. Giai đoạn này, công tác VĐ HMTN phát triển mạnh tại các địa phương như Hà Nội, Thái Nguyên, Hải Phòng, Thanh Hóa, TP Hồ Chí Minh, Huế, Đà Nẵng, Khánh Hòa, Bình Định, Đắk Lắk, Cần Thơ, Tiền Giang, Bà Rịa Vũng Tàu,... các đảo xa như Phú Quốc, Côn Đảo,... với sự vào cuộc tích cực của các cấp chính quyền, đã góp phần hình thành phong trào rộng lớn hơn [4]. Đến ngày 7/4/2000 nhân sự kiện Ngày sức khỏe thế giới, Thủ tướng Chính phủ có quyết định số 43/2000/QĐ-TTg quy định lấy ngày 07/4 hằng năm là “Ngày toàn dân hiến máu” (thay cho ngày 6/1 hằng năm trước đó), từ đây, công tác vận động HMTN có cơ hội được phát triển và mở rộng.

Tháng 3/2008, Thủ tướng Chính phủ đã ra quyết định số 235/2008/QĐ-TTg về “thành lập Ban Chỉ đạo Quốc gia vận động hiến máu tình nguyện” với Trưởng ban là đồng chí Bộ trưởng Bộ Y tế. Từ đây, hình thành mạng lưới Ban Chỉ đạo vận động HMTN trên toàn quốc, do Hội chữ thập đỏ các cấp làm cơ quan thường trực (ở hầu hết các tỉnh/Thành phố). Công tác vận động người HMTN chủ yếu do hệ thống ban chỉ đạo đảm nhiệm, phát huy tốt vai trò của lãnh đạo của Đảng và chính quyền các cấp. Ngành y tế đóng vai trò là cơ quan tham mưu về chuyên môn tuyển chọn người hiến máu, tiếp nhận máu và hỗ trợ thực hiện các hoạt động truyền thông. Hệ thống Ban chỉ đạo các cấp được ngân sách đảm bảo (theo phân cấp).

Ngoài ra, trong giai đoạn này, với việc triển khai Dự án trung tâm truyền máu khu vực và Chương trình an toàn truyền máu, Dự án hỗ trợ kỹ thuật, nguồn lực đầu tư cho công tác vận động HMTN đã tăng đáng kể. Bên cạnh đó, một số chính sách cho công tác vận động HMTN và người hiến máu được hình thành, trong đó có quyết định 1995/2004/QĐ-BYT ngày 04/6/2004 của Bộ Y tế về “Quản lý Giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện”, thông tư 182/2009/TT-BTC ngày 14/9/2009 của Bộ Tài chính về “Hướng dẫn nội dung và mức chi cho công tác tuyên truyền, vận động hiến máu tình nguyện” và một số chính sách khác đã từng bước hỗ trợ, thúc đẩy công tác vận động HMTN.

Cơ cấu nguồn người hiến máu giai đoạn này có nhiều thay đổi, lượng máu tiếp nhận tăng hàng năm. Mặc dù vậy, HMTN của nước ta trong giai đoạn này vẫn phát triển chưa ổn định và bền vững, công tác vận động HMTN mang nặng tính kỳ cuộc hình thức, tỷ lệ người HMTN còn thấp, tỷ lệ người HM nhận tiền bồi dưỡng còn chiếm 15%, nguồn người hiến máu tình nguyện vẫn còn thiếu và chưa đạt yêu cầu về số lượng và chất lượng phục vụ cho công tác cấp cứu và điều trị [14]. Một số thông điệp phổ biến ở giai đoạn này được sử dụng để kêu gọi HMTN như “Hiến máu không có hại, vì sức khỏe cộng đồng, hãy hiến máu”, “Hiến máu vì sức khỏe đồng đội”, “Màu đỏ máu bạn, là màu xanh hy vọng của người bệnh”...

2.3. Giai đoạn từ 2010 đến nay: Xây dựng và phát triển HMTN

Nhu cầu máu tăng nhanh với việc mở rộng áp dụng các biện pháp điều trị và việc tăng cường truyền thông về các lĩnh vực y tế

và chăm sóc sức khỏe, sự bức thiết về máu và nhu cầu máu cho điều trị càng rõ rệt [6]. Cộng đồng cũng dành sự quan tâm tới công tác đảm bảo nguồn máu cho điều trị. Nhiều hội thảo, hội nghị, cuộc họp, nhiều bài báo với chủ đề thực trạng và các giải pháp cho vận động HMTN đã giúp công tác này có những bước thay đổi đáng kể.

Công tác tổ chức tuyên truyền vận động HMTN đã thay đổi về chất lượng: Các hoạt động HMTN được tổ chức bài bản hơn bắt đầu từ khâu phối hợp lập kế hoạch đến triển khai từ trung ương tới các cấp cơ sở ở địa phương. Các hoạt động nhìn chung được xuất phát từ nhu cầu máu cho điều trị để tính đến chỉ tiêu tiếp nhận máu và các yêu cầu cho công tác vận động HMTN. Hàng năm, Ban Chỉ đạo Quốc gia Vận động HMTN đều tổ chức Hội nghị toàn quốc triển khai công tác HMTN, các cơ sở truyền máu tổ chức các hoạt động giao ban tiếp nhận máu, chia sẻ công tác vận động HMTN. Sự tham gia, vào cuộc của các ngành, các cấp, các địa phương và toàn xã hội ngày càng tích cực hơn.

Hệ thống văn bản chỉ đạo và đôn đốc vận động HMTN dần dần được hoàn thiện: văn bản chỉ đạo của các bộ/ngành/đoàn thể; văn bản về chế độ, chính sách của Bộ Y tế, Bộ Tài chính... đã khuyến khích người HMTN không nhận tiền bồi dưỡng. Ban hành được Quy chế tôn vinh khen thưởng trong công tác vận động HMTN và việc thực hiện bài bản các hoạt động tôn vinh người HMTN từ Trung ương tới địa phương đã góp phần tăng tỷ lệ HM nhắc lại và thúc đẩy công tác HMTN. Nhiều sự kiện về hiến máu được tổ chức bài bản, chuyên nghiệp. Những sự kiện nổi bật như Lễ hội Xuân hồng (từ 2008), Ngày hội Giọt hồng tri ân (từ 2011), Hành

trình Đò (từ 2013) và nhiều ngày HMTN thu được trên 1.000 đơn vị máu/ngày đã được tổ chức thành công ở Hà Nội và nhiều địa phương, những thay đổi này đã từng bước khắc phục tình trạng thiếu máu dịp Tết và dịp Hè hàng năm. Các hình thức tuyên truyền, truyền thông được sử dụng đa dạng từ truyền thông trực tiếp phát tờ rơi, cắm pano, dán áp phích... cho đến truyền thông đa phương tiện (multimedia, mixmedia), truyền thông qua các mạng xã hội (facebook, youtube, twitter, instagram,...) đã được sử dụng hiệu quả trong việc tuyên truyền theo chiều rộng, chiều sâu nhằm thay đổi nhận thức và hấp dẫn người dân tới với các điểm/các ngày hội hiến máu phù hợp với các đối tượng khác nhau. Tổ chức vận động, tiếp nhận HMTN không chỉ dừng lại chủ yếu ở các trường đại học, cao đẳng, HMTN được tổ chức đến các địa bàn dân cư, cơ quan, doanh nghiệp...

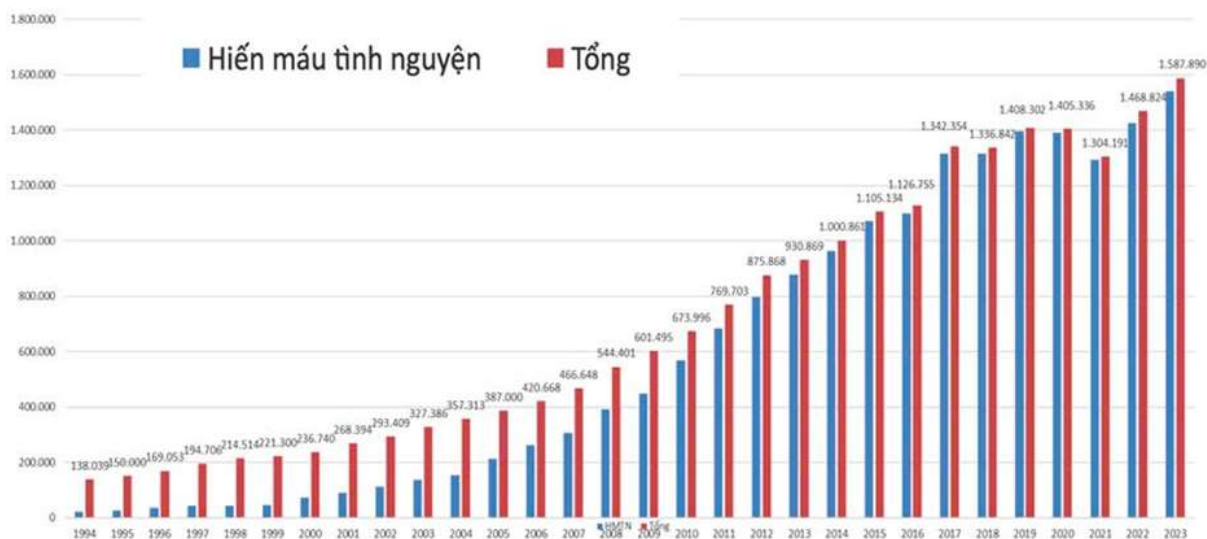
Công tác tổ chức tiếp nhận và chăm sóc người hiến máu được tổ chức đa dạng, khoa học: Các cơ sở y tế linh hoạt tổ chức các loại hình tiếp nhận máu lưu động, cố định và dùng xe bus chuyên dụng. Với việc cải thiện chất lượng và trang thiết bị: túi nhựa, ghế lấy máu, máy lọc máu... đã giúp đẩy mạnh công tác vận động HMTN tại các địa phương. Việc mở rộng, xây dựng và phát triển các điểm tiếp nhận hiến máu cố định thường xuyên, hàng tuần đã tạo điều kiện duy trì và phát triển nguồn người hiến máu thường xuyên và ngày càng ổn định. Nhiều cơ sở truyền máu đã tổ chức tiếp nhận được những ngày hội hiến máu lớn hoặc tổ chức một điểm lưu động dài ngày vào những thời điểm khan hiếm máu, diễn tập tiếp nhận máu đề phòng thảm họa, thiên tai và dịch bệnh. Nhờ có thay đổi về công tác tiếp nhận máu và chăm sóc người hiến máu mà người hiến máu được quan tâm, tư vấn đảm bảo quyền

lợi và chế độ khi tham gia HMTN, từ đó tăng dần tỷ lệ HM nhắc lại, hiến máu thường xuyên và hiến máu thể tích trên 350ml. Ở nhiều địa phương, tiến hành xây dựng lực lượng HM dự bị sẵn sàng cung cấp nguồn máu khi xảy ra tai nạn, cấp cứu, thảm họa. Nhiều nơi đã triển khai thành công việc chuyển đổi người cho máu: vận động người cho máu lấy tiền tham gia HMTN, vận động người HMTN tham gia hiến máu từng phần và HM dự bị. Một số khẩu hiệu thường sử dụng giai đoạn này để kêu gọi, vận động HMTN như: “Hiến máu cứu người - Một nghĩa cử cao đẹp”, “Hiến máu cứu người - Hãy hiến thường xuyên”, “Hiến máu cứu người trách nhiệm trước hết thuộc về nhà quản lý”...

III. KẾT QUẢ ĐÓNG GÓP SAU 30 NĂM HMTN

3.1. Đối với công tác chăm sóc sức khỏe

Vận động HMTN đã từng bước đáp ứng nhu cầu máu cho cấp cứu điều trị, dự phòng của người bệnh và đảm bảo cho công tác chăm sóc sức khỏe diễn ra thuận lợi. Số lượng máu và tỷ lệ HMTN tăng đều qua từng năm, từ hơn 138.000 người hiến máu tăng lên 1.587.890 người hiến máu năm 2023. Cơ cấu người HMTN đã thay đổi, từ dưới 15% HMTN (1994) lên 99,7% (2023) [15]. Tỷ lệ hiến máu đạt khoảng 1,5% dân số vào năm 2023, một số những địa phương đạt rất cao như Hà Nội (3,67%), TP. Hồ Chí Minh (3,24%), Đà Nẵng (2,90%), Cần Thơ (2,82%) và Thừa Thiên Huế (2,66%) [1]. Tỷ lệ hiến máu nhắc lại trung bình 60% số đơn vị máu thu được, ở nhiều địa phương đạt trên 70%. Tỷ lệ tiếp nhận máu trên 350ml: 66% số đơn vị máu thu được, ở nhiều địa phương đạt trên 90%.



Biểu đồ 1: Kết quả tiếp nhận máu toàn quốc 1994 - 2023

Vận động HMTN đã góp phần giúp hiện đại hóa ngành truyền máu. Thúc đẩy công tác chăm sóc sức khỏe phát triển các kỹ thuật mới như sàng lọc máu tập trung, tách tế bào máu, sản xuất chế phẩm máu. Với lượng máu lớn tiếp nhận được, đồng thời với việc tập trung hóa ngân hàng máu, đã nâng tỷ lệ sản xuất chế phẩm máu và tăng tỷ lệ sử dụng máu từng phần cho truyền máu.

Vận động HMTN đã giúp cho các cơ sở y tế tập duyệt, thao diễn kỹ thuật, hoàn thiện nhiều mô hình hoạt động chuyên môn như: Mô hình điều phối máu, tiếp nhận máu, cung cấp các chế phẩm máu giữa các cơ sở truyền máu, giữa các bệnh viện và khu vực trong cả nước. Mô hình tổ chức sàng lọc, sản xuất, phân phối máu trong trường hợp khẩn cấp và/hoặc khi xảy ra tai nạn, thảm họa cần truyền máu với số lượng lớn. Mô hình tổ chức sự kiện hiến máu và tiếp nhận máu với số lượng lớn trong một ngày hoặc nhiều ngày tổ chức hiến máu. Mô hình tổ chức các phường/xã hiến máu, khu phố hiến máu, điểm HM cố định tại cộng đồng, tổ chức điểm hiến máu lưu động...[7]. Xây dựng được lực lượng HM dự bị ở nhiều địa

phương thuộc diện vùng sâu, biên giới, hải đảo, sẵn sàng huy động người HM khi xảy ra cấp cứu: Côn Đảo, Phú Quốc...[7]. Mô hình tổ chức huy động cộng tác viên, tình nguyện viên tham gia hỗ trợ chuyên môn trong các cơ sở truyền máu.

3.2. Xây dựng được nền móng tổ chức HMTN rộng khắp

Xây dựng được hệ thống tổ chức công tác vận động HMTN từ Trung ương tới địa phương, song song với hệ thống dịch vụ truyền máu. Hệ thống này đã được hoàn thiện với 4 cấp: Trung ương – tỉnh/thành phố – quận/huyện/thị xã – phường/xã/thị trấn. Ban chỉ đạo các cấp phối hợp chặt chẽ với mạng lưới các cơ sở truyền máu từ trung ương tới địa phương, bắt đầu từ việc xây dựng kế hoạch hiến máu hằng năm bắt đầu từ nhu cầu máu tại bệnh viện tới việc triển khai thực hiện kế hoạch và tổ chức giám sát, đánh giá, tổng kết định kỳ. Nâng cao vai trò, vị thế của người HMTN trong xã hội thông qua việc tổ chức tốt các hoạt động tôn vinh người hiến máu tình nguyện trên cả nước. Giúp tạo dựng nền tảng phát triển bền vững HMTN. Dần hoàn thiện hệ thống lý luận trong vận

động HMTN với việc xuất bản sách “Cẩm nang về VĐ HMTN” và hàng loạt bài báo khoa học, các công trình nghiên cứu khoa học trong vận động HTMN. Đào tạo được đội ngũ cán bộ làm công tác VĐ HMTN là các cán bộ chuyên trách văn phòng thường trực Ban chỉ đạo, cán bộ chuyên trách công tác tuyển chọn người HMTN của các trung tâm truyền máu. Hình thành mạng lưới truyền viên HMTN trên cả nước với nhiều mô hình tổ chức khác nhau, chủ yếu dựa vào các cán bộ, TN – SV tình nguyện của các đoàn thể như Hội liên hiệp thanh niên, Hội chữ thập đỏ các cấp. Xây dựng được hệ thống sản phẩm truyền thông: bộ nhận diện (linh vật hiến máu), các tài liệu in ấn, pano, áp phích, bài hát, tranh vẽ về HMTN....

3.3. Đối với cộng đồng, xã hội

Thay đổi nhận thức, tạo chuyển biến về sự quan tâm và tham gia của các nhà lãnh đạo, các nhà quản lý các cấp về công tác hiến máu tình nguyện. Nâng cao hiểu biết của cộng đồng về máu và an toàn truyền máu. Năm 2023, khảo sát của Viện Huyết học – Truyền máu TW về nhận thức hiến máu tình nguyện được tiến hành trên phạm vi rộng thông qua chương trình Hành trình Đỏ [12] nhận thấy, tỷ lệ có nhận thức đầy đủ về HMTN là 70% cao hơn khảo sát năm 2011 ở mức trung bình là 55% [5] và cao hơn khảo sát trong sinh viên Đại học Y Hà Nội năm 2011 46,7% khi được hỏi về HMTN [9]. Nâng cao ý thức trách nhiệm của cộng đồng với HM nói riêng và ít nhiều ảnh hưởng tích cực tới người dân trong công tác chăm sóc sức khỏe và ý thức phòng bệnh, nhất là HIV/AIDS, để bảo vệ mình và để HM an toàn. Với người HM nhắc lại, giúp tăng ý thức tự chăm sóc, giám sát sức khỏe và tạo dựng lối sống lành mạnh trong cộng đồng. Góp phần thúc đẩy phong trào tình nguyện

và hoạt động nhân đạo. Nhiều năm qua, nhiều cơ quan, đơn vị đã lấy HM là một trong những nội dung ưu tiên trong các hoạt động an sinh, xã hội của tổ chức, đây vừa là hoạt động tạo sự lan tỏa, chia sẻ, vừa giúp thúc đẩy phong trào HMTN.

3.4. Giáo dục và đào tạo

Việc phát triển công tác vận động HMTN cũng góp phần vào giáo dục, đào tạo, tạo môi trường rèn luyện cho một bộ phận thanh niên, sinh viên. HMTN cũng đã tạo được một phong trào thu hút rất đông lực lượng thanh niên, sinh viên tình nguyện; đây cũng là môi trường tốt cho các đội ngũ này đóng góp, trải nghiệm và rèn luyện những kiến thức, kỹ năng cần thiết trong cuộc sống.

3.5. Hội nhập quốc tế

Việc phát triển công tác vận động HMTN cũng góp phần mở rộng quan hệ hợp tác quốc tế giữa Việt Nam và các nước trong lĩnh vực HMTN: với hiệp hội người HM thế giới, với Hội chữ thập đỏ Singapore, Úc, Hồng Kông..., với các trung tâm truyền máu trên thế giới. Chính sự hợp tác này cũng góp phần thúc đẩy công tác vận động HMTN trong nước, nhằm từng bước hội nhập và phát triển.

IV. MỘT SỐ BIỆN PHÁP PHÁT TRIỂN BỀN VỮNG HMTN

4.1. Hoàn thiện cơ chế, chính sách cho HMTN

Qua 30 năm xây dựng và phát triển hệ thống các văn bản, chính sách hỗ trợ cho công tác VĐHM, thúc đẩy người hiến máu tình nguyện dần được hình thành như: Quyết định 1995/2004/QĐ-BYT ngày 04/6/2004 của Bộ Y tế về “Quản lý Giấy chứng nhận hiến máu”, thông tư 182/2009/TT-BTC ngày 14/9/2009 của Bộ Tài chính về “Hướng dẫn nội dung và mức chi cho công tác tuyên

truyền, vận động hiến máu tình nguyện”, thông tư số 26/2013/TT-BYT ngày 16/9/2013 của Bộ Y tế về “Hướng dẫn về hoạt động truyền máu”. Tuy nhiên, nhiều văn bản, chính sách, quyết định, liên quan đến công tác vận động HMTN và người hiến máu tình nguyện đã được ban hành và tổ chức thực hiện từ lâu, cần được xem xét, bổ sung phù hợp tình hình thực tế. Cần rà soát, sửa đổi và bổ sung các chính sách liên quan để tạo thuận lợi cho việc hiến máu và chế độ cho người hiến máu tình nguyện. Cơ chế tổ chức, sự phối hợp giữa các cơ quan, đơn vị trong việc thực hiện công tác vận động HMTN và các cơ sở tổ chức tiếp nhận máu cần được thực hiện khoa học hơn nữa dựa vào nhu cầu cho điều trị của người bệnh và từng bước khắc phục tình trạng tổ chức tiếp nhận máu theo “kỳ cuộc” gây tình trạng thiếu ổn định nguồn máu.

4.2. Quy hoạch các cơ sở tiếp nhận, xây dựng điểm hiến máu

Nâng cao hiệu quả quản lý hơn nữa đối với các cơ sở tiếp nhận máu, công tác quản lý đối với hoạt động truyền máu và các cơ sở truyền máu vẫn còn tồn tại những hạn chế như: chưa tạo được cơ chế quản lý truyền máu, hệ thống cơ sở truyền máu tổ chức phân tán, khó kiểm soát, phối hợp và chưa đồng bộ, thống nhất tạo ra những khó khăn trong việc tiếp nhận nguồn người hiến máu [8]. Cần có quy hoạch hệ thống các cơ sở truyền máu để hoạt động tiếp nhận và cung cấp máu tại các địa phương phối hợp chặt chẽ với Ban Chỉ đạo Vận động HMTN các địa phương thúc đẩy công tác vận động HMTN. Các cơ sở truyền máu và các địa phương cần nghiên cứu xây dựng các điểm cố định tạo điều kiện cho người dân tham gia hiến máu thường xuyên hơn.

4.3. Chăm sóc, duy trì người hiến máu thường xuyên, hiến máu dự bị

Vận dụng kết quả các nghiên cứu, các lý thuyết hành vi để nghiên cứu về nhận thức, thái độ và hành vi cùng với đặc điểm của các đối tượng hiến máu với các yếu tố liên quan từ đó đưa ra các giải pháp tuyên truyền giáo dục, phát triển người hiến máu thường xuyên, người hiến máu dự bị cho từng địa phương. Việc triển khai các hoạt động cụ thể nâng cao chất lượng tại các cơ sở truyền máu như chăm sóc người hiến máu, đảm bảo quyền lợi, chế độ người hiến máu, khảo sát cảm nhận, mong muốn của người hiến máu để có biện pháp giúp duy trì hành động hiến máu lần sau là rất cần thiết. Để chủ động nguồn máu đầu vào, các địa phương, các cơ sở truyền máu cần sớm xây dựng phương án quản lý, duy trì và phát triển người hiến máu thường xuyên, thực hiện được các nội dung này sẽ giúp các cơ sở truyền máu giảm phụ thuộc vào lịch hiến máu lưu động, sớm ổn định được chuỗi cung ứng máu và giảm tác động tiêu cực từ ngoại cảnh [10].

4.4. Tăng cường tập huấn, đào tạo đội ngũ làm vận động HMTN

Tổ chức tập huấn nâng cao năng lực cho cán bộ, đội ngũ làm công tác vận động HMTN là việc làm hết sức cần thiết, nó bao gồm cho các đối tượng chuyên trách, các tình nguyện viên và các cán bộ các cơ sở truyền máu. Đổi mới các hình thức tập huấn, đào tạo để thu hút các thành phần, đối tượng tham gia cùng thực hiện công tác VĐ HMTN, đặc biệt có những hình thức, hỗ trợ kịp thời với các đối tượng không chuyên trách. Xây dựng hệ thống tài liệu phong phú, đa dạng để có thêm những tư liệu phục vụ cho công tác tập huấn, đào tạo VĐ HMTN.

4.5. Xây dựng cơ sở dữ liệu kết nối người HMTN và vận động HMTN

Phát triển một cơ sở dữ liệu về người hiến máu tình nguyện thường xuyên cũng là công cụ để giúp ứng phó với các làn sóng gia tăng các bệnh truyền nhiễm trong tương lai và cơ sở dữ liệu này cũng giúp cho hoạt động truyền máu vượt qua giai đoạn khó khăn, như dịch bệnh Covid-19 vừa qua [13]. Việc có hệ thống theo dõi sẽ giúp xác định lựa chọn người hiến máu phù hợp, tiếp nhận máu từ những người khỏe mạnh thường xuyên và giới thiệu những người có vấn đề về sức khỏe đến hoạt động chăm sóc y tế thích hợp, hiện nay nhiều nước đã hình thành nên hệ thống báo cáo giữa các cơ sở truyền máu. Khi kết nối dữ liệu, lưu trữ thông tin về hiến máu sẽ giúp các cơ sở truyền máu có dữ liệu hữu ích trong các hoạt động cải thiện mối quan hệ với người hiến máu, giảm bớt gánh nặng cho công tác vận động HMTN. Hiện nay, ở nước ta ước tính có hàng triệu người đã hiến máu và hàng trăm người tham gia công tác vận động HMTN, nhằm tạo điều kiện môi trường thuận lợi cho công tác HMTN, khuyến khích mọi người cùng tham gia vận động HMTN cần xem xét tới việc thành lập tổ chức dành cho người HM và làm công tác HMTN để có điều kiện giao lưu, chia sẻ, gắn kết và bảo vệ quyền lợi chế độ cho những người tham gia các hoạt động này.

V. KẾT LUẬN

1. Hiến máu tình nguyện ở nước ta được phát động từ năm 1994, trải qua 30 năm với các giai đoạn phát triển gồm: giai đoạn trước 1994 với những thách thức, khó khăn; giai đoạn 1994 - 2009 với những bước khởi động hình thành quan trọng và giai đoạn từ 2010 tới nay với sự phát triển trên nhiều mặt.

2. Công tác vận động HMTN đã đạt được những kết quả tốt đẹp và những đóng

góp tích cực với ngành y tế, với cộng đồng xã hội, đặc biệt nâng cao nhận thức của người dân về HMTN và an toàn truyền máu; Đến nay, hàng năm tiếp nhận được gần 1,6 triệu đơn vị máu, tỷ lệ HMTN đạt trên 97%, tỷ lệ hiến máu đạt 1,5% dân số (2023), tỷ lệ hiến máu nhắc lại trung bình 60%, tỷ lệ tiếp nhận máu thể tích trên 350ml trung bình đạt 66%. Góp phần hiện đại hóa dịch vụ máu và nâng cao chất lượng công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân.

3. Để duy trì và phát triển bền vững công tác HMTN trong thời gian tới cần thực hiện các biện pháp đồng bộ, kịp thời và cần sự tham gia của toàn xã hội.

VI. HẠN CHẾ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU

1. Nhiều tài liệu về lịch sử công tác vận động HMTN đã bị thất lạc hoặc chưa được tiếp cận đầy đủ, nghiên cứu đã cố gắng tổng hợp, tuy nhiên do còn nhiều khó khăn nên một số tư liệu, mốc lịch sử của các địa phương, cơ sở chưa được cập nhật.

2. Cần có thêm những nghiên cứu tổng quan về dịch vụ máu và công tác vận động HMTN để khái quát làm bài học lý luận, khoa học cho nghiên cứu phát triển, quản lý dịch vụ máu và làm tài liệu chuyên khảo cho công tác đào tạo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ban chỉ đạo quốc gia VD hiến máu tình nguyện (2024), Tài liệu Hội nghị đánh giá triển khai công tác HMTN 2023 và kế hoạch 2024.
2. Đỗ Trung Phấn (2006): Thành tựu TM thế kỷ XX và những tiến bộ về truyền máu tại Việt Nam, Một số chuyên đề về HHTM, Nhà xuất bản Y học, 65 – 76.
3. Đỗ Trung Phấn, Ngô Mạnh Quân (2018). Quá trình phát triển, những kết quả và giá trị

- của công tác vận động hiến máu tình nguyện ở Việt Nam
4. **Đỗ Trung Phần** (2018). Truyền máu Việt Nam: cuộc cách mạng sâu sắc, toàn diện và hiệu quả trong thời kỳ đổi mới. Hà Nội.
 5. **Ngô Mạnh Quân, Lý Thị Hảo, Bạch Quốc Khánh, Phạm Tuấn Dương, Nguyễn Anh Trí, Paul Roger** (2011), Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ và hành vi của người dân về hiến máu tình nguyện năm 2009, Tạp chí y học Việt Nam tập 388, số đặc biệt tháng 12/2011, 112-119.
 6. **Nguyễn Anh Trí, Ngô Mạnh Quân** (2016). Thực trạng thiếu máu ở nước ta và những thách thức. Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu tập 6. Nxb Y học.
 7. **Nguyễn Anh Trí, Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Văn Nhữ, Nguyễn Đức Thuận** (2011), Xây dựng lực lượng hiến máu dự bị thực chất, hiệu quả và bền vững tại cộng đồng, Tạp chí y học Việt Nam tập 388, số đặc biệt tháng 12/2011, 65-69.
 8. **Nguyễn Anh Trí, Trần Quý Tường và Cộng sự** (2011) “Xây dựng quy hoạch mạng lưới truyền máu Việt Nam giai đoạn 2011-2020”
 9. **Nguyễn Thị Huyền Trang, Lê Thị Tài, Nguyễn Văn Hiến, Kim Bảo Giang, Ngô Mạnh Quân** (2011), Nghiên cứu thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành về hiến máu tình nguyện và một số yếu tố liên quan của sinh viên Trường đại học Y Hà Nội năm 2011, Y học Việt Nam tháng 4 - số đặc biệt/2012 .
 10. **Paramjit kaur** (2022). Exploring the unseen effect of COVID 19 pandemic on blood transfusion services in a tertiary care centre. Journals & Books ScienceDirect, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473050222002555>.
 11. **Tổ chức Y tế Thế giới** (2007). Cho máu an toàn. NXB Y học, Hà Nội.
 12. **Trần Ngọc Quế, Chử Nhất Hợp, Phạm Minh Hùng** (2023), Khảo sát nhận thức về hiến máu tình nguyện của người tham gia hiến máu tại chương trình hiến máu hành trình đỏ năm 2023.
 13. **Trần Ngọc Quế, Chử Nhất Hợp** (2022). Đảm bảo hoạt động hiến máu liên tục, an toàn trong đại dịch Covid-19 của Trung tâm Máu Quốc gia, Viện HHTMTW. Hà Nội: Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520.
 14. **Viện Huyết học – Truyền máu TW** (2011), Tổng kết chương trình an toàn truyền máu giai đoạn 2001-2010.
 15. **Viện Huyết học – Truyền máu TW.** (2024). Báo cáo kết quả hoạt động truyền máu toàn quốc năm 2023. Hà Nội.
 16. **World Health Organization, International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies** (2010), Towards 100% Voluntary Blood Donation, A Global Framework For Action.
 17. **World Health Organization** (2021). Global status report on blood safety and availability 2021. Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051683>.

CÔNG TÁC TRUYỀN MÁU TẠI VIỆT NAM MỘT SỐ THÀNH TỰU, THÁCH THỨC HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

Trần Ngọc Quế¹, Chử Nhất Hợp¹,
Phạm Minh Hùng¹, Nguyễn Hà Thanh¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu điều trị là loại thuốc đặc biệt chỉ có thể lấy từ người khỏe mạnh. Nhu cầu máu ngày càng tăng lên trên phạm vi toàn thế giới, tuy nhiên nguồn cung cấp máu không đủ để đáp ứng nhu cầu, vì vậy việc cải thiện nguồn cung cấp máu, nâng cao hiệu quả, tổ chức quản lý công tác truyền máu là rất quan trọng để tránh tình trạng thiếu máu đột ngột. Công tác truyền máu y học thực sự tiến bộ từ khi Karl Landsteiner phát hiện hệ nhóm máu ABO vào năm 1901. Theo Tổ chức Y tế thế giới (2017) Nguồn cung cấp máu an toàn có tác động đến hoạt động y tế chăm sóc sức khỏe của người dân. Đảm bảo khả năng tiếp cận của tất cả các bệnh nhân với các sản phẩm máu an toàn, hiệu quả và chất lượng trong công tác truyền máu là một phần quan trọng của một hệ thống y tế hiệu quả.

Tại Việt Nam, công tác quản lý dịch vụ máu, hoạt động của các cơ sở truyền máu trong thời gian qua đã được Chính phủ, Bộ Y tế và các cơ quan quản lý từng bước quan tâm, chỉ đạo, đặc biệt là hoạt động hiến máu. Phong trào hiến máu tình nguyện được phát

động từ năm 1994, những chính sách khuyến khích dần hình thành đã tạo điều kiện và thúc đẩy người dân tham gia hiến máu tình nguyện. Để tạo điều kiện cho các cơ sở truyền máu và phát triển dịch vụ máu được hiệu quả, Chính phủ, Bộ Y tế đã ban hành nhiều chính sách, văn bản pháp luật, chỉ thị, quyết định, thông tư, hướng dẫn liên quan như Quyết định số: 937- BYT/QĐ về việc Ban hành Điều lệnh truyền máu năm 1993; Quy chế truyền máu năm 2007; Thông tư 26 Hướng dẫn Hoạt động truyền máu và nhiều văn bản pháp luật khác.

Những đổi mới trong lĩnh vực truyền máu có giá trị phát triển khoa học công nghệ truyền máu quốc gia theo hướng tập trung, hiện đại và bền vững, trực tiếp nâng cao chất lượng điều trị bệnh ở tất cả các bệnh viện có sử dụng máu trong toàn quốc. Đổi mới và hiện đại hoá truyền máu Việt Nam là nền tảng, là điều kiện cơ bản cho sự phát triển bền vững theo kịp xu thế của thế giới, được quốc tế đánh giá cao về định hướng và tốc độ phát triển đặc biệt là phong trào hiến máu tình nguyện. Với phương pháp nghiên cứu tài liệu, chuyên đề và tham vấn chuyên gia nhằm mục tiêu: Tổng hợp tóm tắt những dấu mốc hình thành, phát triển, kết quả ngành truyền máu Việt Nam và đưa ra một số tồn tại thách thức, định hướng phát triển tương lai chất lượng, hiệu quả, bền vững.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế

SĐT: 0913996568

Email: drque72@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

II. QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN TRUYỀN MÁU VIỆT NAM

2.1. Trước năm 1994: Thời kỳ sơ khai truyền máu tại Việt Nam

Từ trước năm 1954, Quân đội Pháp tổ chức cơ sở truyền máu đầu tiên tại bệnh viện Đồn Thủy, cung cấp máu cho quân đội. Sau đó, Bệnh viện Đồn Thủy được thay đổi thành Viện Quân y 108 (nay là Bệnh viện Trung ương Quân đội 108), khởi đầu cho hoạt động truyền máu do quân đội tiếp quản. Các khoa lấy máu và truyền máu được thành lập tại Bệnh viện Việt Đức (1956), Bạch Mai (1970), thành lập Viện Truyền máu (Thành phố Hồ Chí Minh – 1975). Và đến năm 1984 thành lập Viện Huyết học – Truyền máu thuộc bệnh viện Bạch Mai (Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương ngày nay). Năm 1992, Bộ Y tế ban hành Điều lệnh Truyền máu để hướng dẫn các hoạt động truyền máu trên toàn quốc một cách hệ thống và quy củ.

Hoạt động truyền máu trong giai đoạn đầu có các đặc điểm sơ khai, chủ yếu đảm bảo cho công tác cấp cứu và điều trị cơ bản. Công cụ lưu trữ, lấy máu bằng chai thủy tinh và truyền máu toàn phần cho người nhận; Các xét nghiệm an toàn truyền máu còn sơ khai. Đồng thời chưa có phương tiện bảo quản và tách các thành phần máu. Hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu còn chưa bắt đầu nên nguồn máu phụ thuộc người bán máu và người nhà cho máu.

2.2. Giai đoạn 1994 – 2009: Những tiến bộ trong công tác truyền máu

Công tác truyền máu đã có những tiến bộ tích cực, dấu mốc là ngày phát động phong trào hiến máu tình nguyện 24/01/1994 - Khởi động phong trào hiến máu tình nguyện. Trong những năm tiếp theo, nhiều hoạt động,

sự kiện được tổ chức nhằm hướng tới vận động người dân quan tâm hoạt động hiến máu như Ngày toàn dân hiến máu ngày 06/01/1995; Chương trình hiến máu toàn quốc - Hội Liên hiệp Thanh niên Việt Nam năm 1995; Ngày Toàn dân hiến máu tình nguyện ngày 07/04/2000... Sự quan tâm của Chính phủ đối với hoạt động hiến máu nhằm xây dựng nguồn người hiến máu, phát triển đối tượng hiến máu tình nguyện đây chính là nền tảng cho sự thành công cho phong trào hiến máu tình nguyện sau này. Đến năm 2008, hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu đã được thống nhất trên toàn quốc với Quyết định của Chính phủ: Thành lập Ban chỉ đạo Quốc gia hiến máu tình nguyện do Bộ trưởng Bộ Y tế làm trưởng ban, Chủ tịch Trung ương hội Chữ thập đỏ Việt Nam là phó ban thường trực, đại diện các bộ ban ngành có liên quan là thành viên.

Nhằm đảm bảo nguồn máu chất lượng, an toàn và ổn định, Chính phủ đã liên tục đưa ra các quyết định, quy chế thiết lập hành lang pháp lý và phân công các đơn vị thực hiện, hình thành bộ khung cơ bản cho hệ thống truyền máu Việt Nam (Quyết định Chương trình An toàn truyền máu năm 2001; Dự án 4 Trung tâm Truyền máu khu vực năm 2002; Thành lập Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương thuộc Bộ Y tế năm 2004; Bộ Y tế ban hành Quy chế truyền máu năm 2007).

Sự tham gia vào cuộc mạnh mẽ của Chính phủ, Bộ Y tế, các ngành... đã giúp phát triển nguồn người hiến máu, đảm bảo nhu cầu máu cấp cứu, điều trị của hoạt động truyền máu. Khía cạnh khoa học công nghệ của ngành cũng được sự quan tâm và đầu tư phát triển rõ rệt. Quy trình tiếp nhận máu,

sàng lọc, điều chế các chế phẩm máu... dần được hoàn thiện. Đầu tư nhiều trang thiết bị, phương tiện bảo quản, tách các thành phần máu theo hướng đảm bảo điều kiện an toàn truyền máu. Các xét nghiệm miễn dịch an toàn được đưa vào quy trình bắt buộc (1993: sàng lọc HIV, 1994: HBV, 1996: HCV). Theo tác giả Đỗ Trung Phấn (2018) trong phân tích về truyền máu Việt Nam - cuộc cách mạng sâu sắc, toàn diện và hiệu quả trong thời kỳ đổi mới đã nêu thành quả trong 15 năm đổi mới (1993 – 2010) tầm nhìn 2020 đã nhận xét: “Thành quả của cuộc cách mạng và phát triển của truyền máu Việt Nam, không chỉ của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, ngành Huyết học - Truyền máu mà là của toàn ngành y tế Việt Nam (tất cả các cơ sở truyền máu, các bệnh viện có truyền máu) thành công của sự hợp tác toàn diện với các bộ ngành, với quốc tế xứng đáng được ghi nhận”.

2.3. Giai đoạn 2010 đến nay: Phát triển công tác truyền máu an toàn, hiệu quả

Những đổi mới của truyền máu có giá trị phát triển khoa học công nghệ truyền máu quốc gia theo hướng tập trung, hiện đại và bền vững, trực tiếp nâng cao chất lượng điều trị bệnh ở tất cả các bệnh viện có sử dụng máu trong toàn quốc. Đổi mới và hiện đại hoá truyền máu Việt Nam là nền tảng, là điều kiện cơ bản cho sự phát triển theo kịp xu thế của thế giới, được quốc tế đánh giá cao về định hướng và tốc độ phát triển đặc biệt là phong trào tình nguyện hiến máu.

Đồng thời, giai đoạn này là khoảng thời gian dịch vụ máu phát triển mạnh mẽ với nền tảng nhận được sự quan tâm từ Đảng, Chính phủ. Năm 2013, Bộ Y tế ban hành thông tư

26 Hướng dẫn Hoạt động truyền máu là nền tảng cho các hoạt động truyền máu hiện đại. Các công nghệ, xét nghiệm an toàn truyền máu hiện đại, hiệu quả được áp dụng rộng rãi (Năm 2015 đưa kỹ thuật NAT vào sàng lọc HIV, HBV, HCV, sàng lọc kháng thể bất thường). Năm trung tâm truyền máu khu vực được xây dựng, đi vào hoạt động và phát huy vai trò đảm bảo máu tại các vùng trọng điểm trên cả nước. Năm 2017, Trung tâm Máu Quốc gia được thành lập thực hiện nhiệm vụ tiếp nhận máu, tham gia hoạt động điều phối tiếp nhận, cung cấp máu trên toàn quốc.

Dịch vụ máu đã đi vào những bước đầu ổn định khi đảm bảo được sự phát triển về công nghệ và có nguồn máu an toàn. Tổ chức dịch vụ máu, hoạt động cơ sở truyền máu để có máu an toàn theo các khu vực địa lý, đô thị, nông thôn, vùng sâu, vùng biên giới, hải đảo để đảm bảo khả năng tiếp cận cho người dân khi cần tới máu [13]. Những điều này phù hợp với khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (2007) đảm bảo khả năng tiếp cận của tất cả người dân cần truyền máu trong một hệ thống y tế hiệu quả [14]. Ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, hiện có một số nước đạt được yêu cầu này, như Úc, Nhật Bản, Hàn Quốc... Những nước khác, trong đó có Việt Nam nguồn máu vẫn còn chưa đầy đủ hoặc chưa ổn định cho điều trị. Chính quyền các cấp cần thực hiện các biện pháp đảm bảo công tác tuyên truyền vận động, tiếp nhận máu, duy trì người hiến máu thường xuyên và đầu tư hạ tầng để phát triển tạo điều kiện hoạt động các cơ sở truyền máu [15]. Một số biện pháp cho các cơ sở truyền máu trong việc xây dựng, duy trì nguồn máu

trong đó coi trọng việc đánh giá, xác định vai trò người hiến máu, phương án đầu tư tổ chức chăm sóc người hiến máu, phối hợp với các cơ quan, đơn vị, các đoàn thể xây dựng kế hoạch tổ chức hiến máu đảm bảo công tác tiếp nhận máu hiệu quả, phù hợp [16]. Để duy trì dịch vụ máu, cung ứng nguồn máu an toàn, trong quá trình phân tích các tác động của dịch Covid-19 với hiến máu, tác giả Trần Ngọc Quế, Chủ Nhật Hợp (2022) đã đưa ra khuyến nghị “Để chủ động nguồn máu đầu vào, các địa phương, các cơ sở truyền máu cần sớm xây dựng phương án quản lý, duy trì và phát triển người hiến máu thường xuyên”, thực hiện được các nội dung này sẽ giúp các cơ sở truyền máu giảm phụ thuộc vào lịch hiến máu lưu động, sớm ổn định được chuỗi cung ứng máu và giảm tác động tiêu cực từ ngoại cảnh. Dịch vụ máu Việt Nam đã đủ các điều kiện để tiến đến giai đoạn Chất lượng - Hiệu quả - Bền vững [17].

III. NHỮNG THÀNH TỰU VÀ KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC

3.1. Xây dựng chính sách và hình thành hệ thống cơ sở truyền máu

Ban hành hệ thống chính sách là một yêu cầu quan trọng giúp đảm bảo hoạt động cơ sở truyền máu, nguồn máu cho cấp cứu, điều trị an toàn, đầy đủ và thường xuyên. Các chính sách phù hợp sẽ tạo hành lang cho hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu xây dựng nguồn người hiến máu thường xuyên giúp nguồn máu cho điều trị ổn định, bền vững. Khuyến khích phát triển các kỹ thuật, xây

dựng các cơ sở, chiến lược, chính sách về đào tạo nguồn nhân lực cho ngành truyền máu ...

Các chính sách hiện nay đã khá ổn định và bao quát được các nội dung, quy chế cho hoạt động truyền máu. Các quy định liên quan đến tài chính, giá dịch vụ, vật tư thiết bị, quyền lợi cho các bên liên quan liên tục được cập nhật theo sự thay đổi của kinh tế xã hội. Bên cạnh đó Chính phủ và Bộ Y tế luôn khuyến khích những đóng góp, ý kiến từ các cơ sở, thông qua các cơ quan chuyên môn nhằm mục tiêu tiếp tục cải tiến và phát triển hơn, chính sách hỗ trợ được nhiều hơn cho ngành truyền máu.

Các cơ sở truyền máu khu vực, các cơ sở địa phương đã được xây dựng và từng bước đáp ứng nhu cầu chăm sóc y tế của người dân. Kết hợp với hành lang chính sách, cơ chế rõ ràng đã cơ bản hình thành lên hệ thống truyền máu quốc gia.

Với kết quả tiếp nhận hơn 1,6 triệu đơn vị máu vào năm 2023 [20] và còn tiếp tục tăng trưởng trong những năm tiếp theo, hệ thống truyền máu đã phần lớn đáp ứng được nhu cầu máu an toàn cho điều trị. Tại một số các cơ sở truyền máu khu vực đã định hướng tập trung hóa công tác sàng lọc, điều chế, sản xuất nhằm mục tiêu tăng cường hiệu quả sử dụng máu và chế phẩm. Song song với đó thực hiện phi tập trung hoạt động tiếp nhận, mở rộng hiệu quả thu thập máu hiến tình nguyện tại các địa phương khó khăn di chuyển.

Bảng 1. Kết quả tiếp nhận máu của các cơ sở truyền máu lớn năm 2023
KẾT QUẢ TIẾP NHẬN MÁU CỦA 25 CƠ SỞ TRUYỀN MÁU LỚN
(chiếm 91% lượng máu tiếp nhận trên toàn quốc)

STT	Cơ sở tiếp nhận máu	Máu toàn phần	Khối tiểu cầu gạn tách	TỔNG
1	Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương	450.271	35.161	485.432
2	Bệnh viện Truyền máu – Huyết học TP. Hồ Chí Minh	262.030	31.316	293.346
3	Bệnh viện Chợ Rẫy	138.221	14.098	152.319
4	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hoá	50.320	1.006	51.326
5	Bệnh viện Trung ương Huế	42.956	5.600	48.556
6	Bệnh viện Việt Đức	45.289	906	46.195
7	Trung tâm Huyết học - Truyền máu tỉnh Nghệ An	42.181	1.201	43.382
8	Bệnh viện Huyết học - Truyền máu TP. Cần Thơ	41.299	1.482	42.781
9	Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiếp	30.651	1.368	32.019
10	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ	26.044	760	26.804
11	Bệnh viện Đà Nẵng	23.610	1.775	25.385
12	Bệnh viện Trung ương Quân đội 108	21.231	2.577	23.808
13	Trung tâm Huyết học - Truyền máu tỉnh Khánh Hòa	20.090	1.012	21.102
14	Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên	19.425	938	20.363
15	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Kiên Giang	19.104	1.046	20.150
16	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bình Định	17.471	450	17.921
17	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ngãi	15.809	764	16.573
18	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Gia Lai	15.787	435	16.222
19	Trung tâm Huyết học - Truyền máu tỉnh Đắk Lắk	12.631	659	13.290
20	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương	12.116	59	12.175
21	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Lâm Đồng	10.524	1.253	11.777
22	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Ninh	9.846	432	10.278
23	Bệnh viện Quân Y 103	10.000	0	10.000
24	Bệnh viện Đa khoa tỉnh Quảng Nam	9.029	472	9.501
25	Bệnh viện 198	8.715	0	8.715

3.2. Xây dựng nguồn người hiến máu tình nguyện

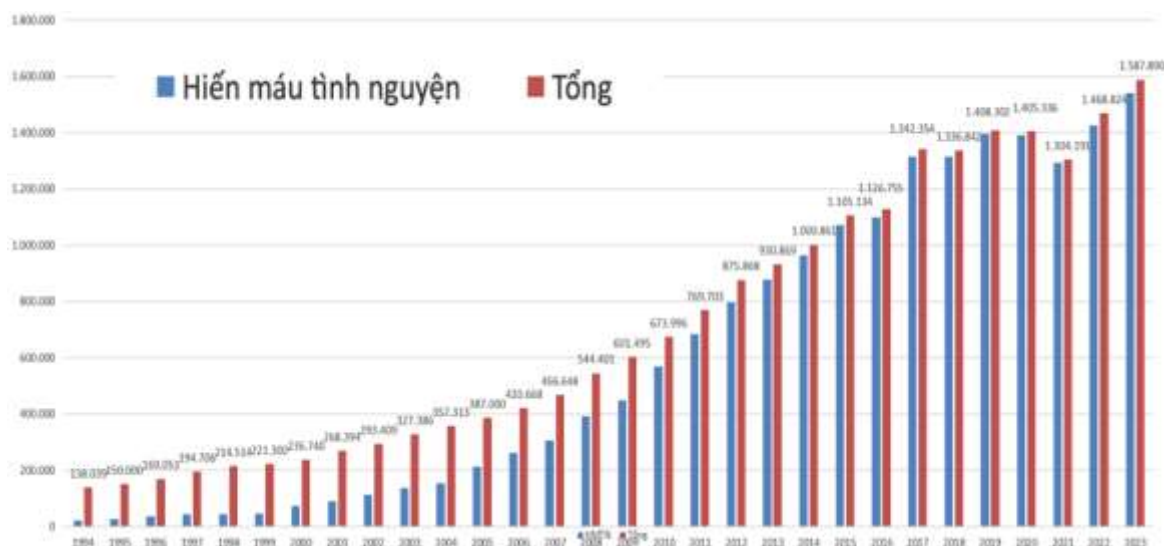
Trải qua 30 năm phát triển của phong trào hiến máu tình nguyện, nhận thức của người dân đã nâng cao, ý thức tự giác hiến máu ở mức rất tốt. Tại khảo sát năm 2023 của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương với các nhóm đối tượng tham gia hiến máu nhằm đánh giá thực tế tình hình người hiến máu tại chương trình Hành trình Đỏ. Đa

số các kiến thức về hiến máu tình nguyện trả lời chính xác trên 70%, kết quả này là điều rất tích cực khi so sánh với khảo sát năm 2014 tại 6 tỉnh phía Bắc, có kết quả rất hạn chế, trung bình chỉ đạt khoảng 40% [18]. Đây cũng là kết quả của hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu trong nhiều năm.

Theo báo cáo Ban chỉ đạo Quốc gia Hiến máu tình nguyện năm 2023, thì tỷ lệ hiến máu tình nguyện cũng đạt được 97% [19].

Quản lý phát triển nguồn người hiến máu được đảm bảo tại tất cả các địa phương trên toàn quốc, tỷ lệ dân số hiến máu toàn quốc đạt 1,6%. Đối tượng hiến máu trở nên đa

dạng, nhiều ngành nghề không còn quá phụ thuộc thanh niên, học sinh sinh viên (chiếm 28%), cán bộ viên chức, giáo viên (20%), lao động tự do (12%)...[20]



Hình 1. Tình hình tiếp nhận máu tại Việt Nam (1994 – 2023)

3.3. Đảm bảo xét nghiệm sàng lọc máu

Cập nhật kỹ thuật và áp dụng theo khuyến cáo của tổ chức Y tế thế giới, ngành truyền máu đã có những thay đổi mạnh mẽ trong công tác xét nghiệm sàng lọc, đảm bảo an toàn cho từng đơn vị máu. Sàng lọc đầy đủ 5 loại bệnh: HIV, giang mai, sốt rét (từ 1993); HBV (từ 1994); HCV (từ 1996). Thực hiện các kỹ thuật phản ứng chéo, định nhóm máu, xét nghiệm sàng lọc kháng thể với các đơn vị máu truyền điều trị.

Một số cơ sở chưa đáp ứng được yêu cầu sàng lọc đơn vị máu sẽ gửi về các trung tâm

lớn xét nghiệm tập trung nhằm đảm bảo hiệu quả, đồng bộ kết quả sàng lọc theo quy định. Đồng thời sẽ tiết kiệm được chi phí đầu tư, chi phí vận hành các hệ thống xét nghiệm. Song song với đó, các cơ sở lớn làm đầu mối tiếp nhận sàng lọc sẽ tập trung đầu tư ứng dụng công nghệ tiên tiến, đầu tư mua sắm, sử dụng thiết bị máy móc tự động thay thế cho lao động thủ công. Ứng dụng công nghệ sinh học phân tử với độ nhạy cao thay thế các phương pháp trước đây.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm sàng lọc toàn quốc năm 2023

Nội dung	Kỹ thuật huyết thanh học						KTBT		Kỹ thuật NAT			
	Số lượng mẫu XN	Số lượng mẫu phản ứng (+)					Số lượng mẫu XN	SL mẫu phản ứng (+)	Số lượng mẫu XN	Số lượng mẫu phản ứng (+)		
		HBV	HCV	HIV	Giang mai	Sốt rét				HBV	HCV	HIV
Số lượng mẫu	1.471.864	7.454	3.185	1.983	2.192	2	1.377.692	2.309	1.406.727	832	16	14
Tỷ lệ phản ứng (+)	1.471.864	0.51%	0.22%	0.13%	0.15%	0.00%	1.377.692	0.17%	1.406.727	0.059%	0.001%	0.001%

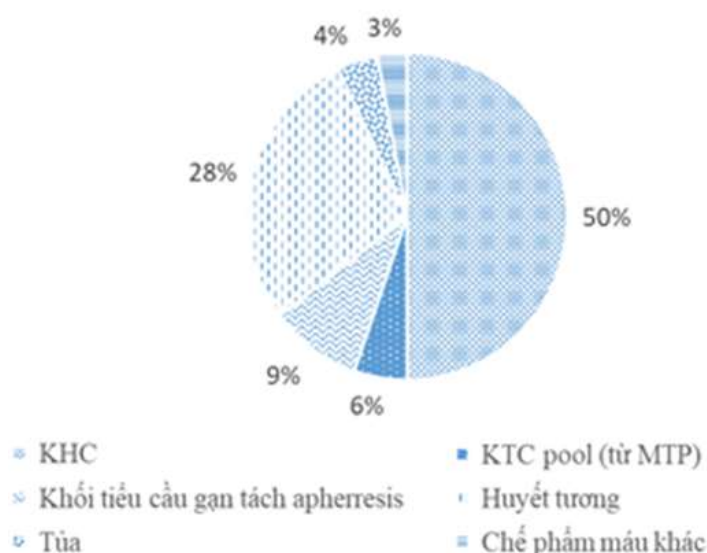
(Phát hiện thêm được 862 mẫu dương tính khi sử dụng công nghệ NAT)

3.4. Đảm bảo truyền máu từng phần, máu hoà hợp

Khi các tiến bộ trong lĩnh vực điều trị được cập nhật và phát triển thì đồng thời các sản phẩm máu và chế phẩm máu cũng cần đáp ứng được nhu cầu về chất lượng, chủng loại đặc thù cho các kỹ thuật cao. Chúng ta đã chuyển từ giai đoạn truyền máu toàn phần sang truyền máu từng phần, theo nhu cầu chỉ định của điều trị các thành phần máu, lựa chọn máu phenotype. Hoạt động điều chế, sản xuất cũng được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu, các chế phẩm được chuẩn hoá: Khối hồng cầu nghèo bạch cầu; Khối tiểu cầu

pool, tiểu cầu gạn tách; Huyết tương đông lạnh, huyết tương tươi đông lạnh; Tủa lạnh yếu tố VIII; Khối bạch cầu hạt trung tính... Ứng dụng, cải tiến các công nghệ về sản xuất, điều chế máu tại các cơ sở truyền máu lớn, tập trung như hệ thống máy ép tách máu tự động, phần mềm quản lý đồng bộ thông tin đơn vị máu từ thời điểm tiếp nhận đến hoàn thiện sau sản xuất điều chế... Tổng số lượng điều chế, sản xuất năm 2023 đạt 2.901.141 đơn vị chế phẩm, trong đó nhiều nhất là khối hồng cầu chiếm 50% với khoảng 1,5 triệu đơn vị, tỷ lệ điều chế khoảng 1,87.

Tỷ lệ điều chế chế phẩm máu toàn quốc

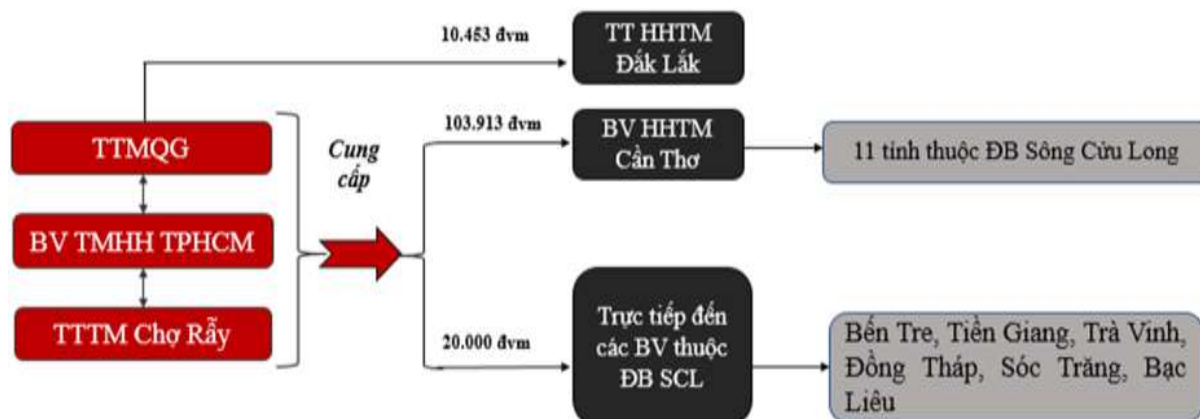


Hình 2. Kết quả hoạt động điều chế, sản xuất toàn quốc năm 2023

3.5. Đảm bảo lưu trữ, cung cấp máu

Hệ thống lưu trữ của các cơ sở truyền máu đã được nâng cấp thay đổi để đảm bảo cung cấp, đáp ứng nhu cầu khắc phục cơ bản tình trạng thiếu máu thời gian dài hoặc các tình huống khẩn cấp. Sử dụng các thiết bị bảo quản, lưu trữ máu hiện đại tân tiến: Hệ thống nhà lạnh, dây chuyền lạnh bảo quản máu, chế phẩm từ năm 1996; Tủ bảo quản

tiểu cầu... Xây dựng chuẩn hóa các quy trình dự trữ, cung cấp máu, vận chuyển thường xuyên, cấp cứu máu tới cơ sở lưu trữ, sử dụng. Song song với đó để tăng cường hiệu quả cung cấp, thiết lập mạng lưới lưu trữ và cung cấp máu tới cơ sở điều trị. Điều tiết máu giữa các cơ sở truyền máu và bệnh viện sử dụng từ cấp nội bộ địa phương, cấp vùng miền cho đến toàn quốc.



Hình 3. Hoạt động điều phối cung cấp máu hỗ trợ giai đoạn thiếu máu năm 2023

3.6. Sử dụng máu an toàn trong lâm sàng

Công tác đảm bảo an toàn truyền máu trong điều trị lâm sàng tại các bệnh viện được duy trì ổn định, chính xác theo quy định tại Thông tư 26. Các cơ sở có thực hiện truyền máu lâm sàng bắt buộc thành lập hội đồng truyền máu bệnh viện để thực hiện xét duyệt, hướng dẫn và đảm bảo phát máu an toàn, phê duyệt quy trình truyền máu, các cảnh báo, giám sát tai biến truyền máu ... Hiện nay, đã có 76 cơ sở y tế đã thành lập Hội đồng truyền máu theo quy định tại Thông tư 26, số cơ sở y tế còn lại chưa có báo cáo. Kết quả tuy tích cực nhưng có thể thấy đây là một khía cạnh trong giai đoạn phát triển chưa đồng bộ của hệ thống truyền máu Việt Nam.

3.7. Phát triển và hoàn thiện hoạt động quản lý chất lượng trong truyền máu

Hoạt động đánh giá, giám sát tiêu chuẩn chất lượng và áp dụng quy trình luôn được các cơ sở truyền máu quan tâm vì đây là điều kiện để đảm bảo uy tín và hiệu quả cho đơn vị. Năm 2023, có 42 đơn vị tham gia chương trình ngoại kiểm chất lượng xét nghiệm sàng lọc huyết thanh học và 13 đơn vị tham gia chương trình ngoại kiểm NAT do Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương tổ

chức. Theo báo cáo thu nhận được, 08 cơ sở đạt chứng nhận ISO 9001, 06 cơ sở đạt ISO 15189 (Gồm: TTMQG, TTTM BV Chợ Rẫy, BV TMHH TP Hồ Chí Minh, TT HHTM BVĐK tỉnh Thanh Hóa, BV Đà Nẵng, BV Việt Đức), Bệnh viện Truyền máu – Huyết học thành phố Hồ Chí Minh duy trì tiêu chuẩn GMP-EU cho chế phẩm huyết tương. Việc vận hành hệ thống quản lý theo tiêu chuẩn chất lượng ISO đóng vai trò rất quan trọng giúp các phòng xét nghiệm nâng cao chất lượng và độ tin cậy của kết quả xét nghiệm, nhưng hiện nay tỷ lệ các Bệnh viện/Trung tâm Máu vùng đạt các tiêu chuẩn về chất lượng vẫn còn thấp, đây là mục tiêu cần được quan tâm, quyết liệt triển khai trong thời gian tới.

IV. MỘT SỐ TỒN TẠI VÀ THÁCH THỨC

4.1. Hoàn thiện chính sách và tổ chức hệ thống các cơ sở truyền máu trong hoạt động truyền máu

Hiện nay, các chính sách, chiến lược quốc gia phát triển dành riêng cho ngành truyền máu còn hạn chế, bên cạnh đó sự đầu tư từ các cấp còn nhiều hạn chế. Hệ thống văn bản, quy định đã lỗi thời, thiếu sự cập nhật, sửa đổi cho phù hợp với sự phát triển của kinh tế xã hội ngày nay. Chế độ cho

người hiến máu, nhân viên y tế chưa đồng bộ của ngành truyền máu đối với các ngành khác trong hệ thống y tế.

Quy hoạch, tổ chức hệ thống ngành truyền máu hiện tại còn đơn lẻ, thiếu sự kết nối giữa các vùng miền. Phần lớn do các cơ sở tập trung hoạt động tiếp nhận và cung cấp theo thời điểm để đảm bảo nhu cầu tại chỗ và chưa có sự phối hợp nhịp nhàng với các đơn vị tuyên truyền vận động. Điều này xảy ra bởi vì khi xây dựng kế hoạch huy động thì đơn vị thuộc hệ thống Ban chỉ đạo Quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện thiếu thông tin từ các cơ sở tiếp nhận máu và nhu cầu thực tế của các cơ sở điều trị. Bên cạnh đó các cơ sở truyền máu địa phương cũng bị hạn chế do phụ thuộc vào hệ thống bệnh viện hoặc trực thuộc quản lý sở y tế nên chưa có sự kết nối chủ động phát triển như các trung tâm truyền máu khu vực. Để giải quyết được những vấn đề trên, việc cập nhật, bổ sung hệ thống chính sách máu quốc gia, kết nối các cơ sở y tế trong việc quản lý người hiến máu, điều phối nguồn máu rất cần được quan tâm để đảm bảo hoạt động truyền máu ngày càng Chất lượng – Hiệu quả – Bền vững.

4.2. Sự bền vững của hoạt động truyền máu

Tuy các thành tựu đạt được của ngành truyền máu đã rất rõ ràng và có hiệu quả thực tế trong những năm qua nhưng để duy trì thành quả này, ngành truyền máu cần tập trung đầu tư quan tâm về sự bền vững về cả số lượng và chất lượng. Trong thời điểm dịch bệnh, thiên tai, thảm họa xảy ra, thách thức về sự bền vững của hoạt động y tế chính là nguy cơ đứt gãy nguồn cung ứng, không đáp ứng nhu cầu máu điều trị cho các khu vực. Các cơ quan chuyên môn, có nhiệm vụ tham mưu, chuẩn bị các phương án tổ chức điều phối cung cấp hợp lý, đảm bảo các khía cạnh

bền vững phòng ngừa rủi ro. Đồng thời thực tế về số lượng người hiến máu chưa thực sự bền vững, chất lượng, ổn định tương xứng với hoạt động điều trị. Phát triển nguồn người hiến máu, tăng cường tỷ lệ người hiến máu thường xuyên đảm bảo nguồn máu luôn đáp ứng được đầy đủ các tình huống, hoàn cảnh xã hội, phòng chống rủi ro là yêu cầu cấp thiết của ngành y tế. Xây dựng hệ thống dịch vụ máu Quốc gia đáp ứng với tình hình hiện tại và phát triển trong tương lai cần có sự kết nối hệ thống mạng lưới và làm rõ vai trò của các Trung tâm Máu, cơ sở truyền máu các cấp.

4.3. Quản lý chất lượng trong truyền máu

Hoạt động quản lý chất lượng được triển khai, theo dõi chặt chẽ tại các cơ sở truyền máu trong những năm qua. Tuy nhiên, còn nhiều yếu tố khách quan như chưa có phần mềm quản lý truyền máu, vật tư, trang thiết bị còn hạn chế, thiếu thôn chưa đồng bộ...chưa thể kết nối hệ thống, chia sẻ quản lý thông tin. Bên cạnh đó, hoạt động đánh giá về chất lượng chưa được đồng nhất các cơ sở trên toàn quốc vì chưa có quy trình tổ chức, tiêu chuẩn chất lượng, tham chiếu chung. Tuy có chương trình ngoại kiểm toàn quốc nhưng đây là chương trình định kỳ hàng năm, không đảm bảo hoạt động giám sát cảnh báo thường xuyên tại các cơ sở. Vẫn còn nguy cơ gây mất an toàn truyền máu do việc không đảm bảo sàng lọc máu tối thiểu bằng kỹ thuật ELISA hoặc hoá phát quang, một số cơ sở vẫn thực hiện xét nghiệm nhanh trong sàng lọc HBV, HCV, HIV cho đơn vị máu. Một số loại sinh phẩm ELISA có độ nhạy thấp không phát hiện được mẫu dương tính yếu vẫn được các cơ sở duy trì sử dụng trong nhiều năm. Bên cạnh đó việc theo dõi giám sát từ hội đồng truyền máu bệnh viện

còn hình thức, nhiều nơi chưa thành lập được nên đây là một lỗ hổng. Đẩy mạnh công tác quản lý, giám sát chuyên môn, kỹ thuật, nâng cao chất lượng trong hoạt động truyền máu; đồng bộ hệ thống giám sát chất lượng truyền máu cả nước là vấn đề lớn cần quan tâm.

4.4. Đầu tư cơ sở vật chất và trang thiết bị

Hoạt động đầu tư xây dựng cơ sở vật chất, mua sắm trang thiết bị cũng là một thách thức lớn với ngành truyền máu. Đối với các trung tâm truyền máu khu vực tuy có sự đầu tư tốt nhưng đã được xây dựng từ lâu, cơ sở vật chất xuống cấp, hoạt động quá tải. Nhiều nơi thiết bị đã cũ, lạc hậu, sử dụng chắp vá tạm thời. Các cơ sở truyền máu địa phương thì rơi vào hoàn cảnh thiếu thốn trang thiết bị, cơ sở vật chất không đáp ứng nhu cầu sử dụng tại chỗ. Khó khăn trong việc đầu tư cơ sở vật chất, nhân lực và cả các phần mềm quản lý thông tin, chưa thể kết nối được trên toàn quốc là một trở ngại cho việc phát triển mạng lưới truyền máu. Việc xây dựng, nâng cấp hệ thống, kết nối dữ liệu Quốc gia về công nghệ thông tin phục vụ hoạt động, từng bước áp dụng chuyển đổi số đáp ứng xu hướng phát triển là một vấn đề quan trọng cần ưu tiên.

4.5. Đào tạo và hợp tác quốc tế

Hiện tại ngành truyền máu vẫn được gắn với ngành huyết học, chưa mở rộng và phát triển tầm nhìn, hoạt động đào tạo. Hiện tại các hoạt động của Hội Huyết học - Truyền máu Việt Nam và các hiệp hội, các tổ chức vẫn xoay quanh về các bệnh máu lâm sàng như đông máu, tan máu bẩm sinh, ung thư máu... chưa đa dạng, chặt chẽ, thiếu hụt nội dung và sự thu hút nghiên cứu. Một mảng hoạt động rất lớn đó là những hội, tổ chức hoạt động về người hiến máu thì chưa được quan tâm khai thác triệt để. Tuy ngành truyền

máu là một nội dung đào tạo, hợp tác rất rộng mở nhưng còn hạn chế về việc thu hút đầu tư từ các nguồn trong và ngoài nước. Hoặc ngành có nhận được sự quan tâm nhưng vẫn còn chưa sâu sát, hiệu quả, không được ưu tiên đến sự phát triển, định hướng của ngành đối với hoạt động đào tạo và hợp tác quốc tế.

V. KẾT LUẬN

Công tác truyền máu đạt được những thành tựu và kết quả tích cực: Xây dựng chính sách về hoạt động truyền máu; Nguồn người hiến máu tình nguyện đảm bảo; Hoạt động vận động, tiếp nhận, sàng lọc, điều chế, lưu trữ, phân phối ngày càng hoàn thiện; Hệ thống mạng lưới các cơ sở truyền máu được hình thành; Đảm bảo an toàn truyền máu được quan tâm; Truyền máu lâm sàng hiệu quả, chất lượng.

Thách thức, tồn tại cần vượt qua: Điều chỉnh, hoàn thiện cơ chế, chính sách ngành; Phối hợp giữa các đơn vị, cơ sở tham gia hoạt động truyền máu; Vấn đề đầu tư cải thiện cơ sở vật chất, điều kiện truyền máu; Đảm bảo phát triển bền vững; Đồng bộ chất lượng hoạt động truyền máu; Một số vấn đề khác về quản lý, tổ chức hoạt động...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (1992). Quyết định số: 937-BYT/QĐ về việc “Ban hành Điều lệnh truyền máu”
2. **Bộ Y tế** (2007). Quyết định: 06/2007/QĐ-BYT về việc “Quy chế truyền máu”
3. **Thủ tướng** (2000). Quyết định số: 43/2000/QĐ-TTg về việc vận động và khuyến khích nhân dân HMTN
4. **Thủ tướng** (2001). Quyết định số: 198/2001/QĐ-TTg về việc phê duyệt Chương trình an toàn truyền máu

5. **Thủ tướng** (2002). Quyết định số: 57/QĐ-TTg về việc đầu tư dự án "Trung tâm Truyền máu khu vực".
6. **Thủ tướng** (2008). Quyết định: 235/2008/QĐ-TTg về việc thành lập "Ban Chỉ đạo Quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện"
7. **Bộ Tài chính** (2009). Thông tư: 182/2009/TT-BTC về việc "Hướng dẫn nội dung và mức chi cho công tác tuyên truyền, vận động hiến máu tình nguyện".
8. **Bộ Y tế** - Thông tư: 26/2013/TT-BYT về việc "Hướng dẫn hoạt động truyền máu".
9. **Bộ Y tế** - Thông tư: 33/2014/TT-BYT về việc "Quy định giá tối đa và chi phí phục vụ cho việc xác định giá một đơn vị máu toàn phần, chế phẩm máu đạt tiêu chuẩn".
10. **Ban chỉ đạo Quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện** (2017). Quyết định: 122/QĐ-BCDQG về việc "Ban hành quy chế tôn vinh, khen thưởng cá nhân, gia đình và tập thể có thành tích hiến máu tình nguyện và vận động hiến máu tình nguyện".
11. **Bộ Y tế** (2023). Thông tư: 15/2023/TT-BYT về việc "Quy định giá tối đa và chi phí phục vụ cho việc xác định giá một đơn vị máu toàn phần, chế phẩm máu đạt tiêu chuẩn".
12. **Đỗ Trung Phần** (2018). Truyền máu Việt Nam: cuộc cách mạng sâu sắc, toàn diện và hiệu quả trong thời kỳ đổi mới.
13. **Nguyễn Anh Trí** (2004). An toàn truyền máu và các biện pháp để bảo đảm máu an toàn,. Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu tập 1. NXB Y học.
14. **Tổ chức Y tế Thế giới** (2007). Cho máu an toàn, NXB Y học.
15. **Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Anh Trí** (2016). Thực trạng thiếu máu ở nước ta và những thách thức, Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu tập 6, NXB Y học.
16. **Nguyễn Văn Nhữ** (2016). Duy trì thường xuyên và ổn định nguồn người hiến máu an toàn, Một số chuyên đề Huyết học - Truyền máu tập 6, NXB Y học.
17. **Trần Ngọc Quế, Chử Nhất Hợp** (2022). Khảo sát cảm nhận quà tặng của người hiến máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520.
18. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2015). Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện ở người hiến máu tại một số tỉnh năm 2014. Tạp chí Y học Thành phố HCM, 19 (4), tr. 423-428.
19. **Ban chỉ đạo Quốc gia Vận động hiến máu tình nguyện** (2023). "Báo cáo Tổng kết công tác HMTN năm 2023".
20. **Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương** (2023). "Báo cáo Tổng kết hoạt động truyền máu toàn quốc năm 2023".

CHẤT LƯỢNG MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU ĐƯỢC ĐIỀU CHẾ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG (2021 - 2023)

Trần Thị Thủy¹, Võ Thị Diễm Hà¹, Đỗ Thị Hiền¹,
Mẫn Thị Anh Kim¹, Đỗ Văn Dũng¹, Nguyễn Thị Hồng¹,
Trần Quang Tùng¹, Trần Ngọc Quế¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thực hiện kiểm tra chất lượng máu và chế phẩm máu thường quy là đánh giá, kiểm soát chất lượng máu từ đầu vào đến đầu ra của sản phẩm. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (HHTMTW) và các Trung tâm Truyền máu dựa vào quy định về tiêu chuẩn chất lượng, tỷ lệ lấy mẫu và các xét nghiệm cho mỗi loại chế phẩm máu tại thông tư 26/2013 của Bộ Y tế về Hướng dẫn hoạt động Truyền máu để đánh giá chất lượng chế phẩm máu an toàn, hiệu quả.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng máu và chế phẩm máu được điều chế tại Viện HHTMTW năm 2021 - 2023. **Đối tượng:** 10.381 đơn vị máu toàn phần (MTP) và chế phẩm máu (CPM) các loại được lấy mẫu và kiểm tra chất lượng trước, sau khi điều chế. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trên 98% các loại chế phẩm máu kiểm tra đạt tiêu chuẩn về chỉ tiêu thể tích. 100% đơn vị máu toàn phần (MTP), khối hồng cầu (KHC), khối tiểu cầu (KTC), huyết tương tươi (HTT), huyết tương (HT), tủa lạnh giàu yếu tố VIII (tủa lạnh) kiểm tra đạt tiêu chuẩn hemoglobin, hematocrit, số lượng tiểu cầu,

pH, cấy khuẩn, protein toàn phần, nồng độ Fibrinogen. Có 93,3% đến 99,8% chế phẩm KHC, KTC kiểm tra đạt tiêu chuẩn về số lượng bạch cầu tồn dư, trong đó cao nhất là KTC (99,8%), thấp nhất là KHC (93,3%). Trên 98% đơn vị chế phẩm HTT, tủa lạnh kiểm tra đạt tiêu chuẩn về nồng độ yếu tố VIII, trong đó cao nhất là HTT (98,5%), thấp nhất là tủa lạnh (98,1%).

Từ khóa: Máu toàn phần, khối hồng cầu, khối tiểu cầu, khối tiểu cầu lọc bạch cầu, huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh, tủa lạnh giàu yếu tố VIII, kiểm tra chất lượng chế phẩm máu, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

QUALITY OF WHOLE BLOOD AND BLOOD COMPONENTS PREPARED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2021 - 2023)

Background: Perform of regular quality control on blood and blood components is evaluated and quality control from input to output of the blood processing. The National Institute of Hematology and Blood Transfusion and other Blood Centers based on regulation of the Ministry of Health of quality standards, sampling rates and testing for types of blood components (number 26/2013) on Guidelines for the preparation, use and quality assurance of blood components to assess and control quality.

Objective: To assess quality of whole blood and blood components which are prepared at the

¹*Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thủy

SĐT: 0915328189

Email: thuyqlcl1980@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

national institute of hematology and blood transfusion (NIHBT) in 2021 - 2023.

Material and methods: cross - sectional study, from 1/2021 to 12/2023, 10.381 whole blood units and blood components have controlled of quality indicators.

Results: Over 98% of blood components were met quality standards of volume; 100% whole blood and red cell concentrates, platelet concentrates, fresh frozen plasma, plasma, cryoprecipitates which met quality standards of hemoglobin and hematocrit, platelet residual, pH and bacterial contamination, total protein, fibrinogen; 93.3% to 99.8% of platelet concentrates and red cell concentrates which met the standards for leucocyte residual, of which the highest platelet concentrates (99.8%), the lowest red cell concentrates (93.3%). Over 98% of fresh frozen plasma and cryoprecipitates units which met the standard for factor VIII, of which the highest was fresh frozen plasma (98.5%), the lowest was cryoprecipitates (98.1%).

Keywords: red cell concentrates, platelet concentrates, fresh frozen plasma, plasma, cryoprecipitates, granulocyte concentrates, NIHBT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và chế phẩm máu ngày càng được sử dụng rộng rãi trong cấp cứu, điều trị bệnh. Thực hiện kiểm tra chất lượng máu và chế phẩm máu thường quy là đánh giá, kiểm soát

chất lượng máu từ đầu vào đến đầu ra của sản phẩm. Các Trung tâm Truyền máu dựa vào quy định về tiêu chuẩn chất lượng, tỷ lệ lấy mẫu và các xét nghiệm cho mỗi loại chế phẩm máu tại thông tư 26/2013 của Bộ Y tế về Hướng dẫn hoạt động Truyền máu để đánh giá chất lượng chế phẩm máu an toàn, hiệu quả.

Nhằm đánh giá hoạt động điều chế, kiểm tra chất lượng máu và chế phẩm máu tại Viện HHTMTW, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu nghiên cứu: *Đánh giá chất lượng máu và chế phẩm máu được điều chế tại Viện Huyết học - Truyền máu TW năm 2021 - 2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- 10.381 đơn vị chế phẩm máu các loại được lấy mẫu và kiểm tra chất lượng.

2.2. Thời gian nghiên cứu:

- Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2021 - 12/2023.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

2.4. Chọn mẫu nghiên cứu:

- Cỡ mẫu: lấy ngẫu nhiên theo tỷ lệ 0,1-1% tổng số đơn vị được điều chế và không ít hơn 05 đơn vị trong mỗi tháng. Số lượng mẫu được kiểm tra chất lượng theo bảng 2.1 dưới đây:

Bảng 2.1. Số lượng và tỷ lệ CPM được kiểm tra trong 3 năm (2021 - 2023)

STT	Tên CPM	SL tiếp nhận/điều chế	SL và tỷ lệ lấy mẫu dự kiến	SL và tỷ lệ lấy mẫu kiểm tra
1	Máu toàn phần	1.177.184	1.177 (0,1%)	1.995 (0,17%)
2	Khối hồng cầu	1.166.467	1.167 (0,1%)	2.333 (0,20%)
3	Khối tiểu cầu/KTC lọc bạch cầu	295.944	2.959 (1%)	3.488 (1,18%)
4	Huyết tương tươi	434.052	434 (0,1%)	1.299 (0,3%)
5	Huyết tương	45.525	455 (1%)	573 (1,26%)

6	Tủa lạnh giàu yếu tố VIII	68.054	680 (1%)	594 (0,87%)
7	Khối bạch cầu (*)	976	98 (10%)	99 (10,14%)
Tổng số		3.188.202	6.970 (0,22%)	10.381 (0,33%)

(*): áp dụng tỷ lệ lấy mẫu theo tiêu chuẩn nội bộ TCNB.ĐC.01

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Những đơn vị máu toàn phần, chế phẩm máu đủ thể tích, được lấy trong hệ thống kín.

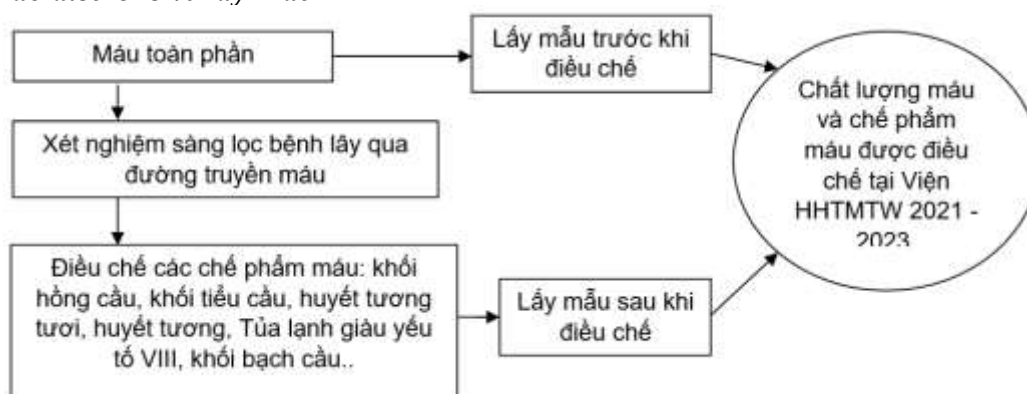
- Tiêu chuẩn loại trừ: không đáp ứng đủ yêu cầu về tiêu chuẩn lựa chọn mẫu.

2.5. Các biến số nghiên cứu:

- Thể tích; hemoglobin; Hematocrit; số lượng bạch cầu (SLBC) tồn dư; số lượng tiểu cầu (SLTC); protein toàn phần; định lượng nồng độ yếu tố VIII; định lượng nồng độ Fibrinogen; pH; cấy khuẩn.

2.6. Phương pháp nghiên cứu:

Sơ đồ điều chế và lấy mẫu



Cách thức lấy mẫu:

+ Cân trọng lượng toàn bộ túi chế phẩm máu. Vuốt máu từ dây vào túi và trộn đều 4 - 5 lần.

+ Hàn, cắt một đoạn dây 10 - 15 cm và cắt vào ống nghiệm chứa mẫu theo quy định để gửi các khoa/phòng có liên quan để làm xét nghiệm theo yêu cầu.

– **Cách đánh giá:** Đánh giá chất lượng máu và chế phẩm máu theo quy định tại Thông tư 26/2013/TT-BYT về Hướng dẫn hoạt động truyền máu [2]

+ Đạt: khi đáp ứng các chỉ tiêu quy định.

+ Không đạt: khi không đáp ứng một hoặc nhiều chỉ tiêu quy định.

2.8. Thu thập, xử lý, phân tích số liệu nghiên cứu:

- Xử lý số liệu và phân tích kết quả bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng các phần mềm Microsoft Excel, SPSS 27.0, phần mềm Quản lý Trung tâm Máu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Chất lượng máu toàn phần

Bảng 3.1. Kết quả KTCL máu toàn phần trước khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
MTP 250ml (n=648)	Thể tích (ml)	225 - 275	273,5 ± 13,6	645	99,5
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 25	36,2 ± 3,9	648	100

MTP 350ml (n=1015)	Thể tích (ml)	315 - 385	$375,7 \pm 15,7$	1015	100
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 35	$53,4 \pm 6,1$	1015	100
MTP 450ml (n=332)	Thể tích (ml)	405 - 495	$453,1 \pm 21,5$	328	98,8
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 45	$67,0 \pm 5,1$	332	100

Máu toàn phần 250ml, 350ml, 450ml trước khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, hemoglobin trong một đơn vị đạt yêu cầu quy định. Chỉ tiêu hemoglobin đạt 100%. Chỉ tiêu về thể tích đạt lần lượt là 99,5%; 100%; 98,8%.

3.2. Chất lượng Khối hồng cầu

Bảng 3.2. Kết quả KTCL khối hồng cầu sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
KHC 250ml (n=761)	Thể tích (ml/đơn vị)	≥ 150	$164,6 \pm 9,4$	747	98,2
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 24	$31,4 \pm 3,1$	761	100
	Hematocrit (L/L)	0,5 - 0,7	$0,65 \pm 0,03$	761	100
	SLBC tồn dư (10^9 /đơn vị)	$< 1,20$	$0,53 \pm 0,2$	733	96,3
KHC 350ml (n=1.254)	Thể tích (ml/đơn vị)	≥ 210	$238,4 \pm 16,6$	1254	100
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 34	$46,2 \pm 5,9$	1254	100
	Hematocrit (L/L)	0,5 - 0,7	$0,64 \pm 0,04$	1254	100
	SLBC tồn dư (10^9 /đơn vị)	$< 1,20$	$0,55 \pm 0,3$	1170	93,3
KHC 450ml (n=318)	Thể tích (ml/đơn vị)	≥ 270	$295,4 \pm 15,8$	318	100
	Hemoglobin (g/đơn vị)	≥ 44	$57,9 \pm 6,8$	318	100
	Hematocrit (L/L)	0,5 - 0,7	$0,66 \pm 0,03$	318	100
	SLBC tồn dư (10^9 /đơn vị)	$< 1,20$	$0,60 \pm 0,4$	306	96,2

KHC 250ml, 350ml, 450ml sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, hemoglobin, hematocrit đạt 100%. Chỉ tiêu SLBC tồn dư đạt lần lượt là 96,3%; 93,3%; 96,2%.

3.3. Chất lượng Khối tiểu cầu

Bảng 3.3. Kết quả KTCL khối tiểu cầu sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
KTC 150ml (n=2.621)	Thể tích (ml/đơn vị)	120 - 200	$179,6 \pm 12,0$	2621	100
	SLTC (10^9 /đơn vị)	≥ 140	$194,3 \pm 31,1$	2621	100
	SLBC tồn dư (10^9 /đơn vị)	$< 1,0 \times 10^9$	$0,04 \pm 0,08$	2615	99,8
KTC pool lọc bạch cầu 250ml (n=867)	Thể tích (ml/đơn vị)	250 - 300	$279,8 \pm 19,5$	867	100
	SLTC (10^9 /đơn vị)	≥ 260	$373,3 \pm 51,4$	867	100
	SLBC tồn dư (10^6 /đơn vị)	$< 1,0 \times 10^6$	$0,09 \pm 0,06$	865	99,8

KTC sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, SLTC, SLBC tồn dư trong một đơn vị đạt yêu cầu quy định. Chỉ tiêu thể tích, SLTC trong một đơn vị đạt 100%. Chỉ tiêu về SLBC tồn dư đạt 99,8%.

Bảng 3.4. Kết quả kiểm tra chất lượng khối tiểu cầu về chỉ tiêu pH, cấy khuẩn

Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	KTC pool 150 ml (n=215)			KTC pool lọc bạch cầu 250ml (n=60)		
		$\bar{X} \pm SD$	SL đạt	Tỷ lệ (%)	$\bar{X} \pm SD$	SL đạt	Tỷ lệ (%)
pH	6,4 - 7,4	7,00 $\pm$ 0,25	215	100	7,15 $\pm$ 0,12	60	100
Xét nghiệm cấy khuẩn	Âm tính	Âm tính	215	100	Âm tính	60	100

100% đơn vị KTC kiểm tra pH, cấy khuẩn cuối thời gian bảo quản đáp ứng yêu cầu quy định.

3.4. Chất lượng Huyết tương tươi

Bảng 3.5. Kết quả KTCL của Huyết tương tươi sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
HTT 200ml (n=677)	Thể tích (ml/đơn vị)	180 - 225	207,3 $\pm$ 12,5	677	100
	Protein toàn phần (g/đơn vị)	≥ 10	13,2 $\pm$ 1,2	677	100
	Nồng độ yếu tố VIII (IU/đơn vị)	≥ 140	218,0 $\pm$ 57,3	668	98,7
HTT 250ml (n=622)	Thể tích (ml/đơn vị)	230 - 285	249,9 $\pm$ 16,2	622	100
	Protein toàn phần (g/đơn vị)	$\geq 12,5$	16,0 $\pm$ 1,3	622	100
	Nồng độ yếu tố VIII (IU/đơn vị)	≥ 175	256,1 $\pm$ 74,7	611	98,2

HTT sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, protein toàn phần, nồng độ yếu tố VIII trong một đơn vị đạt yêu cầu quy định. Chỉ tiêu thể tích, protein toàn phần trong một đơn vị đạt 100%. Chỉ tiêu về nồng độ yếu tố VIII đạt 98%.

3.5. Chất lượng chế phẩm Huyết tương

Bảng 3.6. Kết quả KTCL của Huyết tương sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
HT 200ml (n=573)	Thể tích (ml/đơn vị)	185 - 220	197,5 $\pm$ 13,1	573	100
	Protein toàn phần (g/đơn vị)	≥ 10	12,3 $\pm$ 1,2	573	100

100% đơn vị Huyết tương sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích và nồng độ protein/đơn vị lần lượt là 197,5 ml/đơn vị và 12,3 g/đơn vị đáp ứng các yêu cầu quy định.

3.6. Chất lượng chế phẩm Tủa lạnh giàu yếu tố VIII.

Bảng 3.7. Kết quả KTCL chế phẩm Tủa lạnh giàu yếu tố VIII sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
Tủa lạnh 100ml (n=594)	Thể tích (ml/đơn vị)	80 - 100	107,9 $\pm$ 6,9	594	100
	Nồng độ yếu tố VIII (IU/đơn vị)	≥ 240	330,8 $\pm$ 73,2	583	98,1
	Nồng độ Fibrinogen (g/đơn vị)	$\geq 0,6$	1,5 $\pm$ 0,5	594	100

Tủa lạnh giàu yếu tố VIII sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, nồng độ yếu tố VIII, nồng độ Fibrinogen trong một đơn vị đạt yêu cầu quy định. Chỉ tiêu thể tích, nồng độ Fibrinogen trong một đơn vị đạt 100%. Chỉ tiêu về nồng độ yếu tố VIII đạt 98%.

3.7. Chất lượng Khối bạch cầu

Bảng 3.8. Kết quả KTCL khối bạch cầu sau khi điều chế năm 2021 - 2023

Loại CPM	Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn	$\bar{X} \pm SD$	Số mẫu đạt	
				n	Tỷ lệ (%)
KBC 250 ml (n=99)	Thể tích (ml/đơn vị)	225 - 275	230,2 $\pm$ 12,3	99	100
	SLBC (10^9 /đơn vị)	≥ 10	16,9 $\pm$ 1,8	99	100

100% đơn vị KBC sau khi điều chế có giá trị trung bình về thể tích, số lượng bạch cầu trong một đơn vị đáp ứng các yêu cầu quy định.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chất lượng máu toàn phần

Trong 3 năm (2021 - 2023), kết quả kiểm tra chất lượng MTP trước khi điều chế đạt giá trị trung bình về thể tích (chiếm tỷ lệ 98%) và đạt giá trị trung bình về nồng độ Hemoglobin (chiếm tỷ lệ 100%) theo quy

định của Bộ Y tế ở cả ba loại thể tích 250, 350 và 450 ml [2] (thể tích chênh lệch không quá 10% và Hemoglobin đạt 10 g trong 100 ml máu toàn phần ban đầu). Chất lượng MTP có tỷ lệ đạt ổn định qua các năm, trong đó, MTP thể tích 350 ml có tỷ lệ đạt cao nhất (100%) so với thể tích 250 ml (99,5%) và thể tích 450 ml (98,8%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn về giá trị trung bình thể tích, nồng độ Hemoglobin so với các tác giả được thể hiện qua bảng 4.1:

Bảng 4.1. So sánh kết quả kiểm tra chất lượng máu toàn phần với các tác giả

Tác giả	MTP 250 ml		MTP 350 ml		MTP 450 ml	
	Thể tích (ml)	Hemoglobin (g/đv)	Thể tích (ml)	Hemoglobin (g/đv)	Thể tích (ml)	Hemoglobin (g/đv)
Đ.T.H. Nga (2020) [6]	247,26 $\pm$ 22,11	34,13 $\pm$ 4,63	333,93 $\pm$ 14,23	50,27 $\pm$ 4,48	-	-
H.V. Phóng (2018)[7]	238 $\pm$ 11	29,4 $\pm$ 5,2	334 $\pm$ 14	41,2 $\pm$ 6,2	-	-
Nhóm nghiên cứu (2024)	274 $\pm$ 14 (99,5%)	36,2 $\pm$ 3,9 (100%)	376 $\pm$ 16 (100%)	53,4 $\pm$ 6,1 (100%)	453 $\pm$ 22 (98,8%)	67,0 $\pm$ 5,1 (100%)

4.2. Chất lượng Khối hồng cầu

Trong 3 năm (2021 - 2023), kết quả kiểm tra chất lượng KHC ngay sau khi điều chế với 3 loại thể tích túi máu 250 ml, 350 ml, 450 ml có giá trị trung bình, tỷ lệ đạt về thể tích, nồng độ hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu tồn dư (bảng 3.2) đáp ứng các quy định, yêu cầu của Bộ Y tế [2] (tỷ lệ

đạt trên 75%) và tiêu chuẩn Châu Âu [3] (tỷ lệ đạt trên 90%). Chất lượng KHC có tỷ lệ đạt ổn định qua các năm. Tỷ lệ % các túi KHC đạt chỉ tiêu bạch cầu tồn dư của chúng tôi cao hơn so với kết quả của nghiên cứu các năm trước, điều này thấy rằng chất lượng điều chế KHC đã được cải thiện so với trước đây được thể hiện qua bảng 4.2.

Bảng 4.2. Tỷ lệ % túi KHC đạt chỉ tiêu số lượng bạch cầu tồn dư.

Tác giả	KHC 250 ml		KHC 350 ml		KHC 450 ml	
	SLBC tồn dư ($\times 10^9$ /túi)	% đạt	SLBC tồn dư ($\times 10^9$ /túi)	% đạt	SLBC tồn dư ($\times 10^9$ /túi)	% đạt
T.T.H. Thủy (2004) [10]	$0,53 \pm 0,34$	72,0%	-	80,67%	-	-
T.T. Thủy (2016)[5]	-	-	$0,66 \pm 0,30$	88,9%	$0,62 \pm 0,55$	90%
H.V. Phóng (2018)[7]	$0,48 \pm 0,18$	-	$0,52 \pm 0,24$	-	-	-
V.T.D. Hà (2020) [9]	-	-	$0,60 \pm 0,32$	85,4%	-	-
Nhóm nghiên cứu (2024)	$0,53 \pm 0,2$	96,3%	$0,55 \pm 0,3$	93,3%	$0,60 \pm 0,4$	96,2%

4.3. Chất lượng Khối tiểu cầu

Trong 3 năm (2021 - 2023), kết quả kiểm tra chất lượng KTC ngay sau khi điều chế ở 2 loại KTC thể tích 150 ml và 250 ml đáp ứng các quy định, yêu cầu của Bộ Y tế [2] (tỷ lệ đạt trên 75%) và tiêu chuẩn Châu Âu

[3] (tỷ lệ đạt trên 90%). Chất lượng KTC có tỷ lệ đạt ổn định qua các năm từ 2021 - 2023.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thấp hơn của tác giả đã nghiên cứu tại các Trung tâm Truyền máu khác về chỉ tiêu SLBC tồn dư trong chế phẩm KTC (thấp hơn 9 lần) được thể hiện qua bảng 4.3.

Bảng 4.3. So sánh chất lượng KTC 150 ml với các tác giả nghiên cứu khác

Tác giả	KTC 150 ml				
	Thể tích (ml)	SLTC (G/đv)	SLBC (G/đv)	pH	Cấy khuẩn
H.V. Phóng (2018)[7]	162 ± 18	$192 \pm 4,0$	$0,38 \pm 0,04$	$7,24 \pm 0,15$	Âm tính
Nhóm nghiên cứu (2024)	$179,6 \pm 12$	$194,3 \pm 31,1$	$0,04 \pm 0,08$	$7,0 \pm 0,25$	Âm tính

4.4. Chất lượng Huyết tương tươi

Huyết tương tươi được điều chế từ máu toàn phần trong vòng 18 giờ kể từ khi lấy máu [2]. Chất lượng của huyết tương tươi phụ thuộc vào thời gian lấy máu, thời gian điều chế, nhiệt độ bảo quản, bởi do trong huyết tương có chứa các yếu tố đông máu, protein, kém bền vững khi bảo quản chế phẩm ở nhiệt độ phòng 20 - 24 °C [1]. Đây cũng là lý do để các Trung tâm máu cần thực hiện điều chế HTT càng sớm càng tốt.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của tác giả Nguyễn Việt Hải và cộng sự [11] ($0,86 \text{ IU/ml} \pm 0,47$

IU/ml , tương đương 215 IU/đơn vị) nghiên cứu năm 2022 tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

4.5. Chất lượng Tủa lạnh giàu yếu tố VIII

Trong 3 năm (2021 - 2023), có 98,1% chế phẩm Tủa lạnh kiểm tra đạt tiêu chuẩn về nồng độ yếu tố VIII có trong một đơn vị. Nồng độ yếu tố VIII trung bình là 330,8 IU/đv đáp ứng tiêu chuẩn của Bộ Y tế [2]. 100% chế phẩm Tủa lạnh kiểm tra đạt tiêu chuẩn về nồng độ Fibrinogen là 1,5 g/đơn vị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của tác giả H.V.

Phóng và cộng sự [7] đã nghiên cứu năm 2018 tại Trung tâm Truyền máu Hải Phòng (325 ± 14 IU/đơn vị) và tác giả L.P. Quang và cộng sự [12] đã nghiên cứu năm 2022 tại Trung tâm Truyền máu Huế ($62,3$ IU/14,7 ml, tương đương 423 IU/đơn vị) khi kiểm tra chất lượng của chế phẩm Tủa lạnh giàu yếu tố VIII.

Trong quá trình điều chế chế phẩm Huyết tương tươi, Tủa lạnh giàu yếu tố VIII, để giảm thiểu sự thoái giáng của yếu tố VIII trong quá trình điều chế và bảo quản, Viện HHTMTW đã sử dụng các thiết bị đông lạnh nhanh hỗ trợ quá trình điều chế các chế phẩm máu này.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương về chất lượng máu và chế phẩm máu từ năm 2021 - 2023, nhóm nghiên cứu thu được các kết luận như sau:

- Trên 98 % các chế phẩm máu kiểm tra đạt tiêu chuẩn về chỉ tiêu thể tích.

- 100% chế phẩm máu toàn phần, khối hồng cầu, khối tiểu cầu, huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh, tủa lạnh giàu yếu tố VIII kiểm tra đạt tiêu chuẩn về chỉ tiêu hemoglobin, hematocrit, số lượng tiểu cầu, pH, cấy khuẩn, protein toàn phần, nồng độ Fibrinogen.

- Có 93,3% đến 99,8% chế phẩm máu kiểm tra đạt tiêu chuẩn về số lượng bạch cầu tồn dư. Trong đó cao nhất là khối tiểu cầu (99,8%), thấp nhất là khối hồng cầu (93,3%).

- Trên 98% đơn vị chế phẩm máu kiểm tra đạt tiêu chuẩn về nồng độ yếu tố VIII, trong đó cao nhất là huyết tương tươi (98,5%), thấp nhất là Tủa lạnh giàu yếu tố VIII (98,1%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn** (2012), Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, NXB Giáo dục Việt Nam.
2. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, tr. 17 - 27.
3. **Council of Europe Publishing** (2023), Guide to preparation, use and quality assurance of blood components, 21th.
4. **AABB** (2020), Preparation of Platelets from Whole Blood, Technical Manual, 20th, 815-817.
5. **Trần Thị Thủy, Lê Xuân Hải, Võ Thị Diễm Hà và cộng sự** (2016), Bước đầu nghiên cứu điều chế khối hồng cầu bằng hệ thống túi đỉnh - đáy tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 446, tr. 71 - 79.
6. **Đào Thị Hồng Nga, Trương Thị Thu Hương** (2020), Đánh giá chất lượng khối hồng cầu sản xuất tại Khoa Truyền máu bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trên các chỉ số huyết học, Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, tr. 153 - 159.
7. **Hoàng Văn Phóng, Nguyễn Thị Thu Hiền** (2018), Đánh giá chất lượng máu và một số chế phẩm máu tại Trung tâm Huyết học -

Truyền máu, Bệnh viện Hữu nghị Việt - Tiệp Hải Phòng, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 467, tr. 21 - 27.

8. **Phạm Tuấn Dương, Võ Thị Diễm Hà, Đỗ Thị Hiền và cộng sự** (2014), Tình hình điều chế các chế phẩm máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong 10 năm (2004 - 2014), Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 423, tr. 56 - 63.
9. **Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thủy, Đỗ Thị Hiền và cộng sự** (2020), Đánh giá các phương pháp điều chế khối hồng cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2018 - 2019, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, tr. 84 - 92.
10. **Trần Thị Hồng Thủy, Phạm Quang Vinh, Hoàng Nhật Lệ và cộng sự** (2004), Một số

thông số đánh giá chất lượng máu và chế phẩm máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW từ năm 2000 đến 2004, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học thực hành, số 497, tr. 160 - 165.

11. **Nguyễn Việt Hải, Vũ Hoàng Ý, Hồ Trọng Hiếu và cộng sự** (2022), Đánh giá chất lượng huyết tương tươi đông lạnh sau điều chế và sau một năm bảo quản tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520, quyển 1, tr. 246 - 253.
12. **Lê Phước Quang, Đồng Sỹ Sảng, Bùi Minh Đức và cộng sự** (2022), Nghiên cứu chất lượng Tủa lạnh tại Trung tâm Truyền máu khu vực Huế, Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520, quyển 1, tr. 239 - 245.

KHẢO SÁT VIỆC THỰC HÀNH TRUYỀN MÁU LÂM SÀNG TRONG CÁC KHOA THUỘC HỆ NGOẠI TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG

Đoàn Thị Cẩm Nhung¹, Phạm Thị Ngọc Ánh¹, Đào Hữu Uyên Thu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự phù hợp trong chỉ định truyền máu và các chế phẩm máu tại các khoa thuộc hệ ngoại. Đánh giá kiến thức thực hành truyền máu lâm sàng của điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại và mối liên quan.

Đối tượng nghiên cứu: 450 lượt chỉ định truyền máu/chế phẩm máu và 72 điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng.

Kết quả: Tỷ lệ phù hợp trong các chỉ định truyền hồng cầu khối, FFP, khối tiểu cầu lần lượt là 87,3%; 83,6% và 85,4%. Có 87,5% điều dưỡng có mức điểm đánh giá kiến thức thực hành lớn hơn 50% tổng số điểm. Có mối liên quan giữa trình độ điều dưỡng và mức độ kỹ năng thực hành truyền máu.

SUMMARY

SURVEY OF CLINICAL BLOOD TRANSFUSION PRACTICES FROM SURGICAL DEPARTMENTS AT DANANG HOSPITAL

Objectives: To evaluate the appropriate use of blood and blood components of surgeon. To assess the clinical practical knowledge of nurses regarding safety in blood transfusion from surgical departments.

Subjects: 450 indications of blood/blood products and 72 nurses from surgical departments of Danang hospital.

Results: The appropriate use of red blood cell, fresh frozen plasma, platelet transfusions were 87.3%, 83.6% and 85.4, respectively. 87.5% nurses scored over 50% of total points in practical knowledge on safe blood transfusion. Also there were a statically significant relation between nurses' practical knowledge and their education regarding to blood transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

An toàn truyền máu được đảm bảo là kết quả nhiều hoạt động của một quy trình gồm nhiều giai đoạn, trong đó truyền máu lâm sàng là khâu cuối cùng nhưng đóng vai trò rất quan trọng.

Một số báo cáo chỉ ra rằng một số lượng lớn các ca phẫu thuật có tình trạng lạm dụng chỉ định truyền máu, chiếm 5% đến 40% [1].

Ngoài việc đảm bảo chỉ định hợp lý của bác sĩ lâm sàng, thì điều dưỡng cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc thực hành truyền máu và chế phẩm máu an toàn, đúng quy định.

Tại bệnh viện Đà Nẵng, lượng máu sử dụng ở các khoa thuộc hệ ngoại chiếm khoảng hơn 1/3 trên tổng lượng máu cần truyền. Trong các năm tới, bệnh viện sẽ phát triển nhiều kỹ thuật cao, nhất là các chuyên ngành về ngoại khoa và ghép tạng...vì vậy nhu cầu truyền máu của khối ngoại có thể tăng lên rất cao. Việc khảo sát tổng thể về truyền máu lâm sàng của khối ngoại là rất

¹Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Cẩm Nhung
SĐT: 0967734789

Email: doannhung111@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

cần thiết, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát sự phù hợp của chỉ định truyền máu và chế phẩm máu của các khoa thuộc hệ ngoại.

2. Đánh giá kiến thức thực hành truyền máu lâm sàng của điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại và mối liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên: 450 chỉ định truyền máu/chế phẩm máu và 72 điều dưỡng làm việc tại các khoa thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Chọn mẫu: theo mẫu thuận tiện.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 3 đến tháng 6/2023 tại Bệnh viện Đà Nẵng.

2.3. Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

Mục tiêu 1: Từ các nguyên nhân chỉ định truyền máu/chế phẩm máu, kết hợp các triệu

chứng lâm sàng và cận lâm sàng, sau đó chúng tôi đối chiếu với các tiêu chuẩn trong cuốn “Hướng dẫn chỉ định, sử dụng máu và các chế phẩm máu” của Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương [2] để xác định sự phù hợp.

Mục tiêu 2: Dựa vào % số điểm đạt được theo bộ câu hỏi thiết kế sẵn. Nội dung bộ câu hỏi nằm trong phần “Quy trình truyền máu lâm sàng” của cuốn “Hướng dẫn chỉ định, sử dụng máu và các chế phẩm máu” [2]. Bộ câu hỏi đánh giá trong 4 khâu: Khâu chuẩn bị trước truyền máu bao gồm các vấn đề về cách lấy mẫu xét nghiệm, bảo quản vận chuyển chế phẩm máu trước truyền, các khâu kiểm tra đối chiếu, giải thích người nhà. Khâu thực hiện phản ứng hòa hợp miễn dịch trước truyền máu chúng tôi tách riêng, chủ yếu liên quan đến kỹ thuật bao gồm việc thực hiện các phản ứng định nhóm máu và hòa hợp tại giường, đây là một khâu rất quan trọng, giúp tránh nhầm lẫn người bệnh. Tiếp đến là khâu thời gian truyền máu và khâu theo dõi truyền máu.

Bảng 2.1. Thang điểm về đánh giá thực hành có các mức độ như sau:

Mức độ thực hành (% điểm đạt)	Số điểm đạt được
Tốt (80%-100%)	8-10
Khá (65% - < 80%)	6,5- < 8
Trung bình (>50% và < 65%)	>5 và <6,5
Yếu kém (≤50%)	≤5
Điểm tối đa	10

2.4. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 22.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

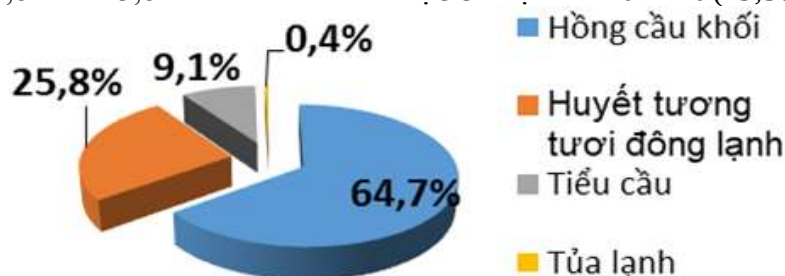
3.1. Đánh giá sự phù hợp về chỉ định truyền máu của các khoa hệ ngoại

Bảng 3.1. Phân loại đặc điểm chung

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	15-24	29
	25-64	224
	≥ 65	197

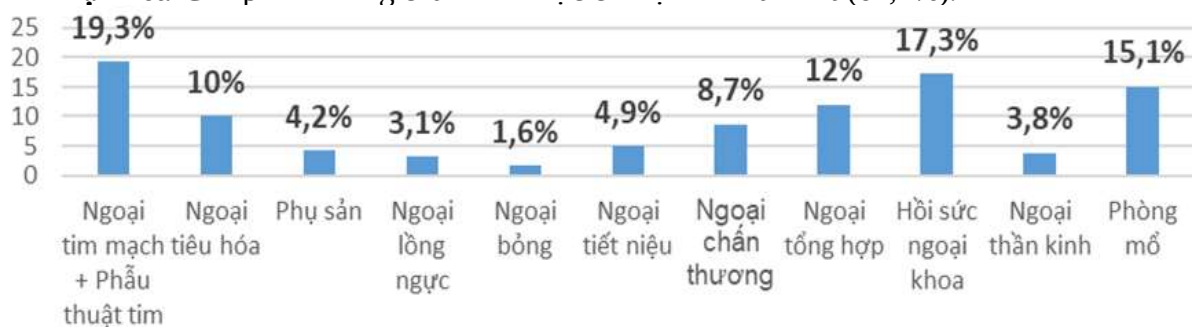
Nhóm máu	A	90	20,0
	B	116	25,8
	O	222	49,3
	AB	22	4,9

Nhận xét: Chỉ định truyền máu nhiều nhất ở nhóm 25-64 tuổi và nhóm trên 65 tuổi, với tỷ lệ lần lượt là 49,8% và 43,8%. Nhóm máu O được chỉ định nhiều nhất (49,3%).



Biểu đồ 3.1. Loại chế phẩm máu sử dụng

Nhận xét: Chế phẩm Hồng cầu khối được chỉ định nhiều nhất (64,7%).



Biểu đồ 3.2. Tình hình sử dụng máu tại các khoa thuộc hệ ngoại

Nhận xét: Chỉ định truyền máu nhiều nhất tại khoa ngoại tim mạch và phẫu thuật tim (19,3%), hồi sức ngoại (17,3%), phòng mổ (15,1%).

Bảng 3.2. Phân loại chỉ định truyền chế phẩm hồng cầu khối

Thông số	n	%
Chỉ định truyền Hồng cầu khối		
Thiếu máu	204	70,1%
Chảy máu	37	12,7%
Dự phòng phẫu thuật lớn	41	14,1%
Khác	9	3,1%
Tổng	291	100%
Giá trị Hb (g/L)		
≤ 70	162	55,7%
>70	129	44,3%
Đánh giá sự phù hợp của chỉ định		
Phù hợp	254	87,3%
Không phù hợp	37	12,7%

Nhận xét: Chỉ định truyền hồng cầu khối do thiếu máu chiếm tỷ lệ cao nhất (70,1%). Có 55,7% trường hợp chỉ định truyền hồng cầu khối với nồng độ Hb ≤ 70 g/L. Chỉ định truyền hồng cầu khối phù hợp chiếm 87,3%.

Bảng 3.3. Phân loại chỉ định truyền hồng cầu khối cho những trường hợp Hb > 70g/L

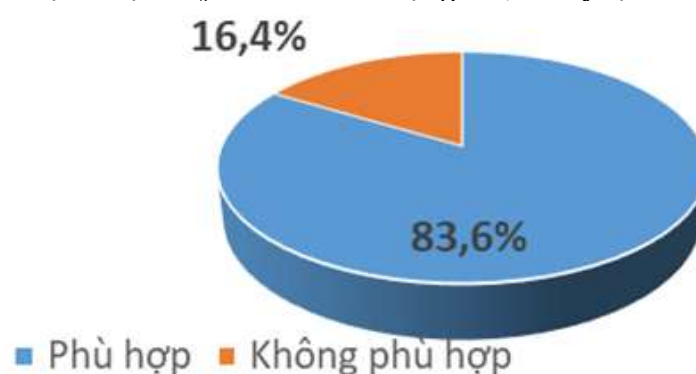
Loại chỉ định truyền		Không phù hợp	Phù hợp	Tổng	p
Thiếu máu	n (%)	26 (39,4%)	40 (60,6%)	66 (100%)	>0,05
Chảy máu	n (%)	6 (18,8%)	26 (81,2%)	32 (100%)	
Dự phòng phẫu thuật lớn	n (%)	4 (12,5%)	20 (87,5%)	24 (100%)	
Khác	n (%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)	
Tổng	n (%)	3 (28,5%)	92 (71,5%)	129 (100%)	

Nhận xét: Có 92 chỉ định truyền máu phù hợp và 37 trường hợp truyền máu không phù hợp.

Bảng 3.4. Phân loại chỉ định truyền FFP

Chỉ định FFP	n	%
Thiếu yếu tố đông máu	11	9,5%
Bệnh lý gan	21	18,1%
Giảm áp lực keo	13	11,2%
Trao đổi huyết tương	7	6,0%
RLDM do hòa loãng	37	31,9%
DIC	23	19,8%
Khác	4	3,4%
Tổng	116	100%

Nhận xét: Chỉ định truyền FFP nhiều nhất trên nhóm bệnh nhân rối loạn đông máu do pha loãng (do truyền dịch hoặc truyền máu khối lượng lớn, với tỷ lệ là 31,9%.



Biểu đồ 3.3. Chỉ định FFP phù hợp

Nhận xét: Tỷ lệ chỉ định truyền huyết tương tươi không phù hợp là 16,4%.

Bảng 3.5. Phân loại sự phù hợp về chỉ định truyền tiểu cầu

Loại chế phẩm và chỉ định truyền			Không phù hợp	Phù hợp	Tổng	p
Chỉ định truyền tiểu cầu	Dự phòng cho phẫu thuật	n	6	28	34	>0,05
		%	17,6%	82,4%	100%	
	Chảy máu (Giảm tiểu cầu)	n	0	7	7	
		%	0,0%	100%	100%	
	Tổng	n	6	35	41	
		%	14,6%	85,4%	100%	

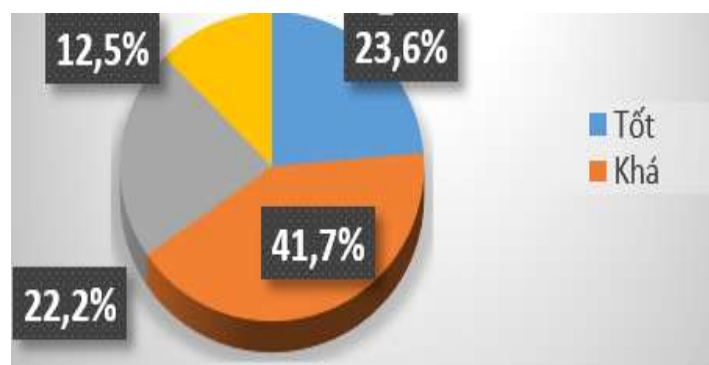
Nhận xét: Tỷ lệ phù hợp của các chỉ định truyền tiểu cầu là 85,4%, trong đó tỷ lệ phù hợp của chỉ định dự phòng cho phẫu thuật chiếm 82,4%, tỷ lệ chỉ định do chảy máu ở bệnh nhân có giảm tiểu cầu đạt 100%.

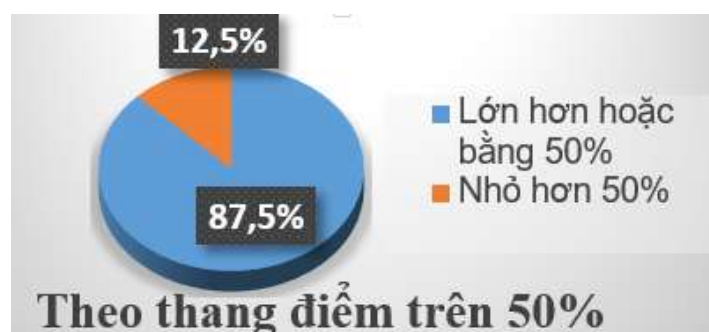
3.2. Đánh giá kiến thức thực hành truyền máu của các điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng

Bảng 3.6. Đặc điểm chung của các điều dưỡng được tiến hành nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Tuổi	<25	9	12,5
	25-40	53	73,6
	>40	10	13,9
Giới tính	Nam	4	5,6
	Nữ	68	94,4
Trình độ chuyên môn	Cử nhân	34	47,2
	Cao đẳng	30	41,7
	Trung học	8	11,1
Thâm niên năm công tác	<5	23	31,9
	5-10	15	20,8
	10-20	26	36,1
	>20	8	11,1
Tổng		72	100

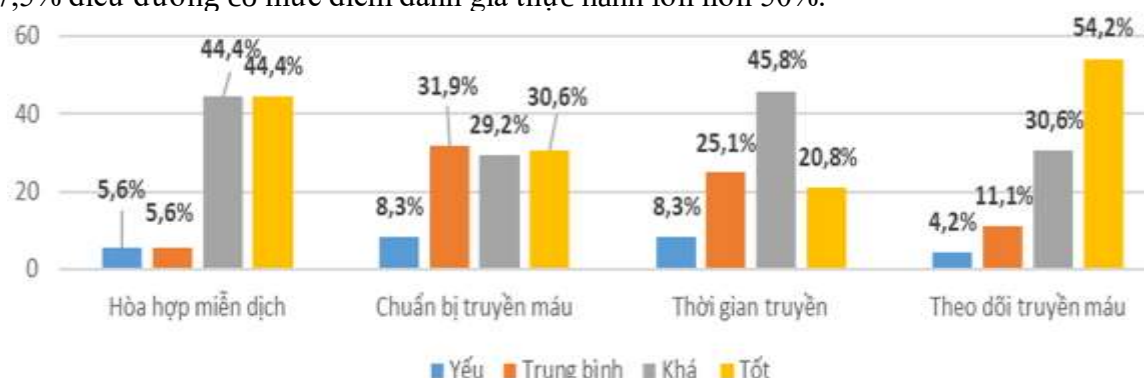
Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là điều dưỡng có độ tuổi từ 25-40 tuổi (73,6%). Cử nhân chiếm tỷ lệ 47,2%, cao đẳng chiếm 41,7%. Thâm niên công tác từ 10-20 năm và dưới 5 năm chiếm tỷ lệ cao hơn các nhóm còn lại (36,1% và 31,9%).





Biểu đồ 3.4. Phân loại về kiến thức thực hành truyền máu của điều dưỡng

Nhận xét: Có 22,2% có kỹ năng thực hành ngang mức trung bình và 12,5% có mức yếu. 87,5% điều dưỡng có mức điểm đánh giá thực hành lớn hơn 50%.



Biểu đồ 3.5. Phân loại mức độ về đánh giá kiến thức thực hành truyền máu

Nhận xét: Khâu các xét nghiệm hòa hợp miễn dịch, mức đánh giá khá và tốt đều 44,4%. Khâu chuẩn bị truyền máu: 31,9% có mức đánh giá trung bình; 30,6% tốt. Khâu về thời gian truyền máu: 45,8% có mức đánh giá khá; Khâu theo dõi truyền máu; 54,2% có mức đánh giá tốt.

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa một số đặc điểm với kiến thức thực hành truyền máu

Đặc điểm			Yếu	Trung bình	Khá	Tốt	p
Nhóm tuổi	<25	n (%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	>0,05
	25-40	n (%)	6 (11,3%)	14 (26,4%)	22 (41,5%)	11 (20,8%)	
	>40	n (%)	2 (20,0%)	1 (10,0%)	3 (30,0%)	4 (40,0%)	
Trình độ	Trung học	n (%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	<0,05
	Cao đẳng	n (%)	5 (14,7%)	12 (35,3%)	15 (44,1%)	2 (5,9%)	
	Cử nhân	n (%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	14 (46,7%)	14 (46,7%)	
Thâm niên công tác	<5	n (%)	3 (13,0%)	8 (34,8%)	10 (43,5%)	2 (8,7%)	>0,05
	5-10	n (%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	7 (46,7%)	3 (20,0%)	
	10-20	n (%)	3 (11,5%)	3 (11,5%)	10 (38,5%)	10 (38,5%)	
	>20	n (%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	2 (25,0%)	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa kỹ điều dưỡng ($p < 0,05$). năng thực hành truyền máu với trình độ của

IV. BÀN LUẬN

4.1. Khảo sát sự phù hợp về chỉ định truyền máu/chế phẩm máu của bác sĩ thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 450 lượt chỉ định truyền máu/chế phẩm máu. Kết quả cho thấy nhóm tuổi được chỉ định truyền máu nhiều nhất là 25-64 tuổi, chiếm tỷ lệ 49,8%, tiếp đến là nhóm trên 65 tuổi (43,8%), chỉ có 6,4% bệnh nhân có độ tuổi từ 15-25 được chỉ định truyền máu. Điều này phù hợp với thực tế bởi vì những người lớn tuổi tỷ lệ truyền máu cao hơn do thể trạng yếu hơn, nhiều bệnh lý đi kèm nên chỉ định truyền máu rộng hơn.

Nghiên cứu cho thấy trong số các chỉ định truyền máu, tỷ lệ nhóm máu O cao nhất (49,3%), sau đó đến nhóm B (25,8%) và A (20,0%), nhóm máu AB chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,9%). Kết quả trên phù hợp với đặc điểm nhóm máu của người Việt Nam [3].

Chỉ định truyền hồng cầu khối chiếm 64,7%, tiếp theo là chế phẩm huyết tương tươi đông lạnh chiếm tỷ lệ 25,8%, 9,1% chỉ định truyền chế phẩm khối tiểu cầu 0,4% chỉ định truyền tủa lạnh được chỉ định. Kết quả trên tương tự với kết quả của tác giả Nguyễn Chí Thành (2021) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, có tỷ lệ truyền hồng cầu khối, huyết tương tươi đông lạnh, khối tiểu cầu, tủa lạnh lần lượt là 62%; 17,6%; 8,2% và 1,1% [4]. Không có chế phẩm máu toàn phần nào được chỉ định trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này phù hợp với xu thế chung của cả nước và thế giới. Ở các nước phát triển, máu toàn phần hiếm khi được chỉ định so với các chế phẩm máu khác vì những nhược điểm của nó. Do đặc điểm bệnh nhân tại khối ngoại Bệnh viện Đà Nẵng có nhiều bệnh nhân đa chấn thương, bệnh nhân phẫu thuật thần kinh và các bệnh cần thực hiện các phẫu

thuật phức tạp khác do đó nguy cơ mất máu và nhu cầu truyền khối hồng cầu là cao hơn cả.

Đối với các chỉ định truyền hồng cầu khối, truyền hồng cầu do thiếu máu chiếm tỷ lệ cao nhất (70,1%); 14,1% cho dự phòng mất máu trong các phẫu thuật lớn; 12,7 % do mất máu và 3,1% thuộc các chỉ định khác. Tỷ lệ phân bố này tương tự nghiên cứu của Desai [5].

Phân tích theo nồng độ Hb của các chỉ định truyền HCK cho thấy 55,7% được chỉ định cho mức Hb ≤ 7 g/dL và được coi là phù hợp trong khi 44,3% còn lại (129/291) được chỉ định cho mức Hb > 7 g/dL. Phân tích sâu hơn về 129 trường hợp truyền máu với mức Hb trên 7 g/dL cho thấy 92 (71,3%) chỉ định truyền hồng cầu khối là phù hợp theo hướng dẫn. Còn lại là các trường hợp truyền máu không phù hợp.

Tổng có 87,3% (254/291) là phù hợp theo hướng dẫn. Điều này cho thấy việc tuân thủ các hướng dẫn của các bác sĩ lâm sàng là khá tốt. Nghiên cứu của tác giả Desai và cộng sự tại trung tâm chăm sóc ung thư miền Tây Ấn Độ cũng cho thấy khoảng 83% chỉ định truyền hồng cầu là phù hợp [5]. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Yujie Kong và cộng sự (2019), nghiên cứu này tổng kết dữ liệu tại các vùng trên toàn Trung Quốc với tỷ lệ phù hợp là 72,30% (thay đổi từ 66,57% đến 80,62% tùy theo vùng miền [6]. Tỷ lệ 12,2% (35/287) chỉ định truyền hồng cầu không phù hợp trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng từ 3% đến 57% như được báo cáo trong các nghiên cứu khác nhau [7], [8], [9], [10]. Sự khác biệt về mức độ truyền máu không phù hợp trong các nghiên cứu có thể do các khoảng thời gian khác nhau, sự khác biệt trong hướng dẫn truyền máu, yếu tố quyết định về nồng độ Hb

để truyền máu, thiết kế nghiên cứu và nhóm bệnh nhân khác nhau.

Tỷ lệ sử dụng huyết tương phù hợp trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 83,6%. Tỷ lệ chỉ định không phù hợp là 16,4%, một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này khoảng 21% hoặc 36,2% [11], [12]. Tỷ lệ chỉ định không phù hợp của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu này có thể do thời điểm nghiên cứu, các nghiên cứu này đa phần thực hiện trước năm 2020. Tỷ lệ chỉ định phù hợp của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu này được giải thích bởi việc thường xuyên tập huấn định kỳ về an toàn truyền máu cho nhân viên bệnh viện, trong đó có đối tượng bác sĩ. Cũng như các chế phẩm máu khác, truyền FFP bên cạnh những lợi ích của nó thì còn dẫn đến nhiều phản ứng không mong muốn khi truyền máu, thậm chí có thể ảnh hưởng đến tính mạng như TRALI, sốc phản vệ..... Vì vậy việc sử dụng FFP nên được quản lý chặt chẽ để đảm bảo an toàn truyền máu và tránh lãng phí nguồn lực.

Chỉ định truyền FFP nhiều nhất là cho các tình trạng rối loạn đông máu do pha loãng (do truyền dịch hoặc truyền máu khối lượng lớn), với tỷ lệ là 31,9%. Tiếp đến lần lượt là DIC (19,8%), rối loạn đông máu do bệnh lý gan (18,1%). Bệnh viện chúng tôi có đơn vị phẫu thuật tim, phòng mổ (tiếp nhận bệnh nhân không phải mổ tim), hồi sức ngoại có lượng bệnh cao, và cũng là những khoa thường xuyên có những cuộc phẫu thuật lớn, tình trạng bệnh nặng nề, điều này giải thích cho tỷ lệ cao của chỉ định truyền FFP để phục hồi rối loạn đông máu do pha loãng và điều trị DIC trong nghiên cứu của chúng tôi. Phân loại tỷ lệ các loại chỉ định truyền FFP của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Aya Sugiyama và cộng sự (2019) tại 15 cơ sở Y tế của Nhật Bản [13].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong 41 đơn vị tiểu cầu được chỉ định, có 34 đơn vị (82,9%) được chỉ định cho dự phòng trong phẫu thuật do số lượng tiểu cầu thấp và 7 đơn vị (16,1%) chỉ định để điều trị chảy máu do giảm tiểu cầu. Truyền khối tiểu cầu chủ yếu được thực hiện để dự phòng do số lượng tiểu cầu thấp.

Tỷ lệ chỉ định không phù hợp của chỉ định truyền dự phòng trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,6% (6/34). Nguyên nhân chính là do việc truyền máu vượt quá ngưỡng khuyến cáo. Không có chỉ định truyền tiểu cầu nào trong nghiên cứu của chúng tôi (0/7) bị đánh giá là không phù hợp trong điều trị chảy máu. Tỷ lệ chỉ định tiểu cầu không phù hợp chung là 14,6%, thấp hơn so với nghiên cứu của M. Liker và cộng sự (36,77%) [14]. Việc truyền tiểu cầu không cần thiết sẽ tạo gánh nặng thêm cho nguồn người hiến tiểu cầu đang khan hiếm và cũng có thể gây hại cho bệnh nhân. Khối tiểu cầu cũng được cho là có nguy cơ cao nhất về các biến chứng nhiễm trùng và không nhiễm trùng liên quan đến truyền máu trong số tất cả các sản phẩm máu. Tại bệnh viện chúng tôi, đối với hệ ngoại, trước khi có chỉ định truyền tiểu cầu thường các bác sĩ lâm sàng sẽ hội chẩn với bác sĩ truyền máu. Việc này vừa giúp ngân hàng máu chuẩn bị kịp thời chế phẩm tiểu cầu cho bệnh nhân, vừa góp phần làm giảm đáng kể việc truyền tiểu cầu không phù hợp. Bên cạnh đó, hằng năm chúng tôi sẽ đào tạo về an toàn truyền máu trong đó có cập nhật các nội dung về hướng dẫn chỉ định máu và chế phẩm máu cho các bác sĩ tất cả các chuyên khoa. Tất cả những nguyên nhân trên đã góp phần làm tăng sự phù hợp của chỉ định truyền máu/chế phẩm máu.

4.2. Đánh giá kiến thức thực hành truyền máu lâm sàng của điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại và mối liên quan

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên 2/3 đối tượng nghiên cứu trong độ tuổi từ 25-40 (73,6%), thâm niên công tác của đối tượng nghiên cứu từ 10-20 năm chiếm 36,1%, dưới 5 năm chiếm 31,9%. Gần một nửa đối tượng nghiên cứu có trình độ cử nhân (47,2%); 41,7% điều dưỡng có trình độ cao đẳng, chỉ có 8% điều dưỡng trung học. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Lee và cộng sự (2016) cho thấy hơn 2/3 đối tượng nghiên cứu có bằng cử nhân [15], sự khác biệt này có thể do đặc điểm giáo dục của từng quốc gia.

Gần một nửa điều dưỡng có kỹ năng thực hành khá (41,7%); 23,6% có kỹ năng thực hành tốt. Có 22,2% điều dưỡng có mức đánh giá từ trung bình và 12,5% có đánh giá mức yếu. Có 87,5% điều dưỡng đạt mức kiến thức thực hành trên 50% tổng số điểm. Nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương đương với tác giả Bùi Bích Liên và cộng sự (2020) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy điều dưỡng viên có điểm thực hành về an toàn truyền máu đạt trên 9/18 (50%) chiếm tỷ lệ 87,3% [16]. Tỷ lệ của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của tác giả Đoàn Thị Trúc Ly (2017) chỉ có 42,2% điều dưỡng thực hành đúng quy trình về an toàn truyền máu (khá và tốt), còn lại 57,8% điều dưỡng chưa đạt, điều này có thể giải thích do sự khác biệt về thời điểm tiến hành nghiên cứu [17].

Ở khâu chuẩn bị trước truyền máu: vẫn còn 31,9% có mức đánh giá trung bình và 8% có mức đánh giá yếu. Tỷ lệ về khâu trước truyền máu trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng so với nghiên cứu của Yaghoobi và cộng sự (2014) cho thấy hơn một nửa đối

tượng nghiên cứu có kiến thức khá tốt ở khâu trước truyền máu (2014) [18].

Đối với khâu thực hiện phản ứng hòa hợp trước truyền máu, mức đánh giá tốt và khá đều đạt 44,4%. Hầu hết các điều dưỡng đều thực hiện phản ứng tại giường, nhưng chúng tôi xoáy sâu vào các bước của kỹ thuật thực hiện. Vẫn còn 5,6% đối tượng có mức đánh giá trung bình và 5,6% đối tượng có mức yếu. Việc có thực hiện định nhóm máu tại giường và nhất là thực hiện đúng kỹ thuật giúp hạn chế sai sót tối đa, tránh phản ứng tan máu cấp do bất đồng nhóm máu cho người bệnh, gián tiếp đảm bảo an toàn cho nhân viên y tế. Vì vậy cần phải đào tạo lại để đảm bảo 100% điều dưỡng đều thực hiện chính xác kỹ thuật này.

Về vấn đề đánh giá thời gian thực hành truyền máu, nghiên cứu cho thấy vẫn còn 25% đối tượng có mức đánh giá trung bình và 8,3% có mức đánh giá yếu. Cho dù tại ngân hàng máu cố gắng thực hiện cải tiến các kỹ thuật để nâng cao chất lượng máu, chế phẩm máu nhiều thế nào nhưng nếu việc không nắm rõ thời gian tối đa cần phải truyền túi máu sau khi nhận về từ ngân hàng máu, thời gian truyền tối ưu của mỗi loại chế phẩm thì sẽ dẫn đến truyền máu không hiệu quả, thậm chí có thể gây những phản ứng không mong muốn do truyền máu như nhiễm khuẩn, Vì vậy các điều dưỡng cần được đào tạo thêm để việc truyền máu mang lại hiệu quả cao nhất.

Nghiên cứu cho thấy ở khâu theo dõi truyền máu có 54,2% đối tượng đạt mức đánh giá tốt, 30,6% có mức đánh giá khá. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Yaghoobi và cộng sự năm 2014 [18] cho thấy có khoảng 85% đối tượng nghiên cứu được đánh giá khá và tốt về quá trình theo dõi truyền máu. Nghiên cứu này lại trái

ngược với nghiên cứu của Asmaa và cộng sự [19] cho biết có tới 2/3 số người tham gia nghiên cứu có mức đánh giá trung bình và kém liên quan đến theo dõi truyền máu. Sự khác biệt này có thể do các điều dưỡng ở bệnh viện chúng tôi được đào tạo liên tục hàng năm về an toàn truyền máu.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mối quan hệ giữa nhóm tuổi và thâm niên công tác với mức độ thực hành truyền máu ($p > 0,05$). Kết quả này khác với nghiên cứu của Lee, Rahim và Din, 2016 [15] cho thấy có mối liên quan đáng kể giữa tuổi tác và số năm công tác với mức độ thực hành truyền máu. Điều này có thể giải thích do việc đồng đều trong đào tạo về an toàn truyền máu giữa các nhóm tuổi và thâm niên công tác tại bệnh viện chúng tôi.

Nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy có mối quan hệ giữa trình độ điều dưỡng và mức độ đánh giá thực hành truyền máu (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Asmaa và cộng sự, 2017 [19]. Điều này có thể giải thích do trình độ học vấn cao sẽ có kiến thức đầy đủ, mức độ tiếp nhận kiến thức sẽ khác biệt so với các đối tượng khác.

V. KẾT LUẬN

5.1. Khảo sát sự phù hợp về chỉ định truyền máu/chế phẩm máu của bác sĩ thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng: Tỷ lệ chỉ định hồng cầu khối phù hợp chiếm 87,3%. Tỷ lệ phù hợp của chỉ định truyền FFP chiếm 83,6% và tỷ lệ phù hợp của chỉ định truyền tiểu cầu chiếm 85,4%.

5.2. Đánh giá kiến thức thực hành truyền máu của điều dưỡng tại các khoa thuộc hệ ngoại, bệnh viện Đà Nẵng

Có 23,6% có kỹ năng thực hành tốt; 41,7% điều dưỡng có kỹ năng thực hành khá;

22,2% có kỹ năng thực hành ngang mức trung bình và 12,5% có mức yếu. Tỷ lệ điều dưỡng có mức điểm đánh giá thực hành lớn hơn 50% tổng số điểm chiếm 87,5%.

Có mối liên quan giữa trình độ điều dưỡng và mức độ kỹ năng thực hành truyền máu (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê: $p < 0,05$). Trình độ trung học chủ yếu có mức đánh giá trung bình (50%). Trình độ cao đẳng chủ yếu có mức đánh giá khá (44.1%) và trung bình (41.2%). Trong khi đó trình độ đại học chủ yếu có mức đánh giá khá và tốt, đều đạt tỷ lệ 46.7%.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần duy trì việc đào tạo liên tục về an toàn truyền máu cho nhân viên bệnh viện. Thường xuyên giám sát thực hành truyền máu lâm sàng. Tăng cường trao đổi giữa bác sĩ lâm sàng và bác sĩ truyền máu trong những trường hợp cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Friedman BA, Oberman HA, Chadwick AR, Kingdon KI.** The maximum surgical blood order schedule and surgical blood use in the United States. *Transfusion*. 1976;16(4):380–7. pmid:951737
2. **Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương,** (2020), Hướng dẫn chỉ định, sử dụng máu và các chế phẩm máu, Nhà xuất bản Đồng Nai.
3. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh.** Bài giảng sau đại học Huyết học - Truyền máu. 2019; 1st ed., vol. 1. Hà Nội: Nhà xuất bản y học.
4. **Nguyễn Chí Thành, Nguyễn Quang Tùng,** Thực trạng truyền máu và chế phẩm máu trong 6 tháng đầu năm 2021 tại bệnh viện đại học y Hà Nội, tạp chí nghiên cứu y học trường đại học Y Hà Nội, tập 147, số 11 năm 2021.

5. **Desai, Priti; Navkudkar, Anisha; More, Nileema; Rajadhyaksha, Sunil B.** Evaluation of Appropriateness of Red Blood Cell Transfusions. A prospective Audit at a Tertiary care oncology centre. *Global Journal of Transfusion Medicine* 8(1): p 34-39, Jan–Jun 2023. | DOI: 10.4103/gjtm.gjtm_100_21.
6. **Yujie Kong, Xiangming Wang, Yonghua Yin, Xue Tian, Ling Li, Jue Wang, Li Tian, Ning Song, Zhong Liu.** Appropriateness of red blood cell use in China in the last thirteen years: A systematic review. *Heliyon* 5 (2019) e01408. doi: 10.1016/j.heliyon.2019. e01408
7. **Barr PJ, Donnelly M, Cardwell CR, Parker M, Morris K, Bailie KE.** The appropriateness of red blood cell use and the extent of over transfusion: Right decision? Right amount? *Transfusion*. 2011; 51: 1684–94
8. **French CJ, Bellomo R, Finfer SR, Lipman J, Chapman M, Boyce NW.** Appropriateness of red blood cell transfusion in Australasian intensive care practice *Med J Aust*. 2002;177:548–51.
9. **Joy PJ, Bennet SJ.** The appropriateness of blood transfusion following primary total hip replacement *Ann R Coll Surg Engl*. 2012; 94: 201–3
10. **Hebert PC, Schweitzer I, Calder L, Blajchman M, Giulivi A.** Review of the clinical practice literature on allogeneic red blood cell transfusion *CMAJ*. 1997; 156: S9.
11. **Moiz B, Arif FM, Hashmi KZ.** Appropriate and inappropriate use of fresh frozen plasma. *J Pak Med Assoc*. 2006; 56: 356–359.
12. **Kakkar N, Kaur R, Dhanoa J.** Improvement in fresh frozen plasma transfusion practice: results of an outcome audit. *Transfus Med*. 2004; 14:231–235. doi:10.1111/j.0958-7578.2004.00505.x 16
13. **Aya Sugiyama, Teruhisa Fujii, et al.** Outcomes of Patients Who Undergo Transfusion of Fresh Frozen Plasma: A Prospective, Observational, Multicentre Cohort Study in Hiroshima, Japan *Journal of Blood Medicine* 2021:12.
14. **M. Liker, S. Bašić Kinda, N. Duraković et al.,** The appropriateness of platelet transfusions in hematological patients and the potential for improvement, *Transfusion clinique et biologique*, <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2022.11.007>
15. **Lee, E, Rahim, N, Tuan Din, S (2016).** Knowledge Of Blood Transfusion Among Nurses at Hospital Pulau Pinang: Nursing Responsibilities And Patient Management Related To Transfusion Reactions. *Education In Medicine Journal*. 2016; 8(4): 47–56 47
16. **Bùi Bích Liên, Vũ Văn Thiết, Nguyễn Thị Vân Anh, Phạm Thị Thu Hương.** Thực trạng kiến thức và thực hành về An toàn truyền máu của điều dưỡng viên tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2020, *tạp chí Y dược lâm sàng 108*, tập 16, số đặc biệt tháng 04/2024.
17. **Đoàn Thị Trúc Ly (2017),** Khảo sát kiến thức và thực hành về an toàn truyền máu của điều dưỡng tại Bệnh viện đa khoa thành phố Cần Thơ, *L luận án tốt nghiệp đại học chuyên ngành điều dưỡng*
18. **Yaghoobi, M, Shirzaie, Kianoosh, Sotvaan, Homa, Yaghoobi Pheyzabad, Esmat, Yoosefian Miandoab, Nazanin.** Knowledge Level Of The Staff's About Blood Transfusions In Hospitals In East Of Iran/ Year: 2014; 02 (01). 91-96/*Science Road Journal*.
19. **Asmaa Hamed Abd Elhy1, Zeinab Abdel Aziz Kasemy2,** Nurses' Knowledge Assessment Regarding Blood Transfusion to Ensure Patient Safety, *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)* e-ISSN: 2320–1959.p- ISSN: 2320–1940 Volume 6, Issue 2 Ver. II (Mar. - Apr. 2017), PP 104-111, www.iosrjournals.org.

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ HỦY MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ TRONG 03 NĂM (2021 - 2023)

Hà Minh Anh¹, Đồng Sỹ Sảng¹, Bùi Minh Đức¹,
Nguyễn Thị Tuyết Trâm¹, Lê Phước Quang¹, Trần Ngọc Vũ¹

TÓM TẮT

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

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ hủy máu, chế phẩm máu và khảo sát xác định nguyên nhân hủy tại Bệnh viện Trung ương Huế trong ba năm từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023.

Đối tượng và phương pháp: Phân tích hồi cứu số liệu hủy máu và các chế phẩm máu từ hồ sơ lưu trữ của Trung tâm truyền máu Khu vực Huế tại Bệnh viện trung ương Huế, bao gồm : Máu toàn phần (MTP), khối hồng cầu (KHC), huyết tương tươi (FFP), huyết tương đông lạnh (FP), khối tiểu cầu máy gạn tách (KTC) từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023.

Kết quả:

- Tỷ lệ trung bình hủy máu và chế phẩm máu trong ba năm 2021- 2023 là 2,21%.

- Tỷ lệ hủy máu toàn phần, khối hồng cầu, huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh, khối tiểu cầu máy gạn tách lần lượt là 0,16%; 1,48%; 2,84%; 0,50 %; 0,15%.

- Có nhiều nguyên nhân gây hủy máu, nguyên nhân sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định HBsAg chiếm đa số (43,62%), kế đến HCV (12,99%), HIV (4,91%), giang mai (3,99%), kháng thể bất thường (1,15%). Nguyên nhân hủy do màu sắc bất thường chiếm 22,45%, rách, rò rỉ, vỡ túi chiếm 6,21% và thiếu thể tích chiếm 4,68%. Chưa gặp chế phẩm máu hủy do hết hạn sử dụng.

Kết luận:

- Tỷ lệ trung bình hủy máu và chế phẩm máu trong ba năm 2021- 2023 là 2,21%.

- Có nhiều nguyên nhân hủy máu, nguyên nhân sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định HBsAg chiếm đa số (43,62%), kế đến HCV (12,99%), HIV (4,91%), giang mai (3,99%), kháng thể bất thường (1,15%). Nguyên nhân hủy do màu sắc bất thường chiếm 22,45%, rách, rò rỉ, vỡ túi chiếm 6,21% và thiếu thể tích chiếm 4,68% . Chưa gặp chế phẩm máu hủy do hết hạn sử dụng.

Từ khóa: Máu và các chế phẩm máu, tỷ lệ hủy

SUMMARY

RESEARCH ON THE RATE OF DISCARDED UNITS OF WHOLE BLOOD AND COMPONENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL IN 3 YEARS (2021-2023)

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

¹Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung Ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Hà Minh Anh

Điện thoại: 0906560688

Email: bshmanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

Objective: To investigate the discard blood and components at the Hue Central Hospital in three years from 2021 to 2023.

Materials and method: Retrospective analysis of blood disposal data and blood products from archived records of the Hue Regional Blood Transfusion Center at Hue Central Hospital, including: Whole Blood (WB), Red Blood Cell Concentrates (RBC), Fresh Frozen Plasma (FFP), Frozen Plasma (FP), and Apheresis Platelet Concentrates (APC) from January 2021 to December 2023.

Results:

- The average discard rate of whole blood and blood components in three years (2021 - 2023) was 2.21%.

- The discard rate of whole blood (WB), Packed Red Blood cell concentrates (PRBC), Fresh Frozen Plasma (FFP); Frozen Plasma (FP); Single-donor apheresis Platelet (SDP) were 0.16%, 1.48 %, 2.84 %, 0.50 and 0.15 %.

- There are many causes of blood disposal, with the most common being positive screening or indeterminate HBsAg results (43.62%), followed by HCV (12.99%), HIV (4.91%), syphilis (3.99%), and abnormal antibodies (1.15%). Blood disposal due to abnormal color accounts for 22.45%, bag rupture or leakage for 6.21%, and insufficient volume for 4.68%. No cases of blood products being disposed of due to expiration have been reported.

Conclusion:

- The average discard rate of blood and components was 2.21%. The discard rate of WB, PRBC, FFP, FP, SDP were 0.16%; 1.48%; 2.84%; 0.50%; 0.15%.

- There are many reasons for blood disposal, with the majority being due to positive or indeterminate HBsAg screening results (43.62%), followed by HCV (12.99%), HIV (4.91%), syphilis (3.99%), and abnormal

antibodies (1.15%). Blood disposal due to abnormal color accounts for 22.45%, bag rupture or leakage for 6.21%, and insufficient volume for 4.68%. No cases of blood products being disposed of due to expiration have been encountered.

Keywords: blood components, discard of blood and components

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ lâu, con người đã biết đến vai trò của máu đối với sự sống. Ý tưởng truyền máu trực tiếp cho người mất máu do bị thương đã bắt đầu từ thế kỷ XVIII. Ngày nay, truyền máu là một phương thức trị liệu hữu hiệu giúp cứu sống nhiều người bệnh, cùng với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, dịch vụ truyền máu trở thành một phần không thể thiếu trong nền y học hiện đại, máu và chế phẩm máu không chỉ được sử dụng trong điều trị bệnh nhân bị bệnh máu mà còn được xem như là một loại dược phẩm vô cùng quý giá không thể thay thế được trong điều trị nội khoa, ngoại khoa, sản khoa... Theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm ở mỗi quốc gia, số đơn vị máu cần tối thiểu tương đương 1- 3 % dân số. Báo cáo của Ban Chỉ đạo quốc gia vận động hiến máu tình nguyện năm 2023, nước ta mới chỉ tiếp nhận được 1.555.593 đơn vị máu tương đương 1,5% dân số. Đảm bảo cung cấp máu an toàn là đảm bảo có đủ máu có chất lượng, cung cấp kịp thời cho điều trị ở tất cả các cơ sở điều trị có sử dụng máu đã và đang là vấn đề được nhiều nước quan tâm. Máu và chế phẩm máu được sử dụng ngày càng nhiều trong điều trị và cấp cứu bệnh nhân thì việc cung cấp máu và chế phẩm máu an toàn, đầy đủ, kịp thời đồng thời phải đảm bảo chống lãng phí về mặt tài chính luôn là những bài toán khó khăn, thách thức cho công tác

truyền máu, nhất là trong giai đoạn nguồn người hiến máu bị thu hẹp do dịch bệnh, do xu hướng già hóa trong cơ cấu dân số [1], [3], [6], [9].

Bệnh viện Trung ương Huế là bệnh viện hạng đặc biệt với nhiều chuyên khoa sâu và các trung tâm lớn, thực hiện nhiều kỹ thuật cao, ghép tạng, cấp cứu và điều trị số lượng bệnh nhân lớn bao gồm cả những bệnh nặng trong khu vực, do đó nhu cầu sử dụng các chế phẩm máu rất cao. Để rút ra được những kinh nghiệm nhằm góp phần giải quyết được vấn đề thiếu hụt máu, luôn đáp ứng đủ và kịp thời các chế phẩm máu cho điều trị và giảm thiểu lãng phí tài chính trong những năm tiếp theo, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Mô tả tỷ lệ hủy máu và chế phẩm máu tại Trung tâm Truyền máu Huế trong ba năm 2021-2023.

2. Khảo sát nguyên nhân hủy máu và chế phẩm máu tại Trung tâm Truyền máu Huế trong ba năm 2021-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Từ hồ sơ lưu trữ số liệu hủy những đơn vị máu toàn phần và chế phẩm máu của Bệnh viện Trung ương Huế, bao gồm: Máu toàn phần (MTP), khối hồng cầu (KHC), huyết tương tươi (FFP), huyết tương đông lạnh (FP), khối tiểu cầu máy gạn tách (KTC) từ tháng 01 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy mẫu toàn bộ.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu: MTP, KHC, FFP, FP, KTC, các nguyên nhân hủy

(HIV, HBsAg, HCV, giang mai, kháng thể bất thường, hết hạn sử dụng, thiếu thể tích, rò rỉ, vỡ túi, màu sắc bất thường).

- Máu toàn phần sau khi tiếp nhận sẽ được điều chế ngay thành khối hồng cầu và huyết tương tươi đông lạnh, MTP nếu thể tích < 100 ml sẽ bị hủy.

- Huyết tương tươi đông lạnh nếu đã tan đông để quá 6 giờ hoặc sau khi sản xuất tua sẽ đổi nhãn thành huyết tương đông lạnh.

- Khối tiểu cầu máy gạn tách bằng máy tự động từ một người hiến.

Cách tính:

- Tỷ lệ MTP, KTC hủy bằng số lượng MTP hoặc KTC hủy chia tổng số MTP, KTC tiếp nhận được nhân 100.

- Tỷ lệ KHC, FFP, FP hủy bằng số lượng KHC hoặc FFP, FP hủy chia tổng số KHC, FFP, FP điều chế được nhân 100.

- Tỷ lệ máu hủy theo mỗi nguyên nhân bằng số lượng máu hủy do nguyên nhân đó chia tổng số máu hủy nhân 100.

2.4. Nội dung nghiên cứu: Gồm các bước

- Bước 1: Thống kê các biến số cần thiết cho nghiên cứu: Máu toàn phần, khối hồng cầu, huyết tương tươi đông lạnh, huyết tương đông lạnh, khối tiểu cầu máy gạn tách (số lượng tiếp nhận, số lượng điều chế, số lượng hủy), các nguyên nhân hủy (HIV, HBsAg, HCV, giang mai, kháng thể bất thường, hết hạn sử dụng, thiếu thể tích, rò rỉ, vỡ túi, màu sắc bất thường)

- Bước 2: Nhập các số liệu thu được vào phần mềm Excel.

- Bước 3: Tiến hành phân tích.

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 1: Tỷ lệ máu và chế phẩm máu hủy trên số lượng máu tiếp nhận được theo từng năm**

Năm	Số lượng	MTP	KHC	FFP	FP	KTC	Tổng
2021	SL tiếp nhận	31.273	0	0	0	0	31.273
	SL điều chế	0	31.200	31.200	3.105	3.259	68.764
	SL hủy	73	509	926	19	2	1.536
	Tỷ lệ %	0,23	1,63	2,97	0,61	0,06	2,23
2022	SL tiếp nhận	37.681	0	0	0	0	37.681
	SL điều chế	0	37.633	37.633	4.208	4.680	84.154
	SL hủy	48	647	1.183	23	10	1.911
	Tỷ lệ %	0,13	1,72	3,14	0,55	0,20	2,27
2023	SL tiếp nhận	42.637	0	0	0	0	42.637
	SL điều chế	0	42.582	42.582	3.386	5.679	94.229
	SL hủy	55	492	1.054	5	9	1.567
	Tỷ lệ %	0,13	1,16	2,18	0,15	0,16	1,71
Tổng 3 năm	SL tiếp nhận	111.591	0	0	0	0	111.591
	SL điều chế	0	111.415	111.415	10.699	13.618	247.147
	SL hủy	176	1.648	3.163	47	21	5.056
	Tỷ lệ %	0,16	1,48	2,84	0,50	0,15	2,21

Bảng 2. Nguyên nhân hủy MTP và KHC theo từng năm

Năm	Máu và CPM	Hết HSD	Sàng lọc (+) và (±)		Thiếu thể tích		Vỡ, rò rỉ	
			SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %
2021	MTP	0	48	65,75	21	28,77	4	5,48
	HCK	0	502	98,62	0	0	7	1,38
2022	MTP	0	18	37,50	28	58,33	2	4,17
	HCK	0	644	99,54	0	0	3	0,46
2023	MTP	0	5	9,09	48	87,23	2	3,64
	HCK	0	492	99,60	0	0	2	0,40
3 năm	MTP	0	71	40,34	97	55,11	8	4,55
	HCK	0	1.638	99,27	0	0	12	0,70

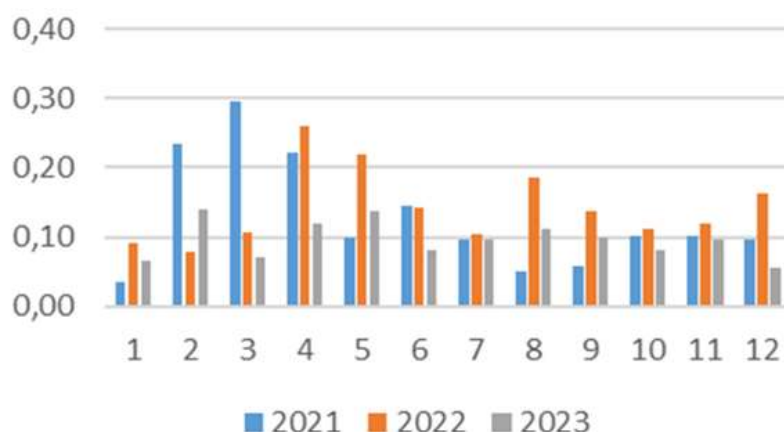
Bảng 3: Nguyên nhân hủy chế phẩm huyết tương và khối tiểu cầu gạn tách theo từng năm

Năm	Máu và CPM	Hết HSD	Sàng lọc (+) và (±)		Màu sắc bất thường		Thiếu thể tích		Vỡ, rò rỉ	
			SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %
2021	HT	0	502	53,12	347	36,72	23	2,43	73	7,72
	KTC	0	2	100	0	0	0	0	0	0
2022	HT	0	644	53,40	398	33,00	54	4,48	110	9,12
	KTC	0	10	100	0	0	0	0	0	0

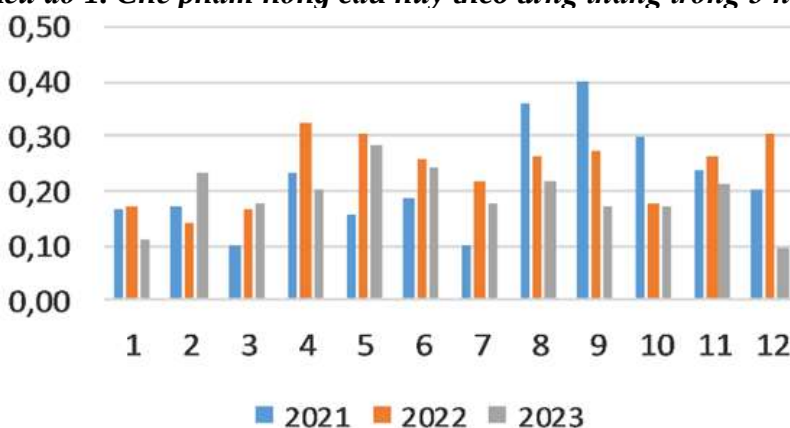
2023	HT	0	492	46,50	390	36,86	63	5,96	113	10,68
	KTC	0	9	100	0	0	0	0	0	0
3 năm	HT	0	1.638	51,04	1.135	35,37	140	4,36	296	9,22
	KTC	0	21	100	0	0	0	0	0	0

Bảng 4: Tổng hợp các nguyên nhân hủy chế phẩm máu

Năm	2021				2022				2023				Tổng	
CPM	MTP	KHC	HT	KTC	MTP	KHC	HT	KTC	MTP	KHC	HT	KTC	Tổng	%
HIV (±)	0	16	16	1	0	69	69	04	0	35	35	03	248	4,91
HBsAg (±)	46	355	355	1	10	387	387	02	5	327	327	03	2205	43,62
HCV(±)	2	116	116	0	4	102	102	03	0	105	105	02	657	12,99
KTBT	0	7	7	0	2	12	12	0	0	9	9	0	58	1,15
Giang mai	0	8	8	0	4	74	74	01	0	16	16	01	202	3,91
MSBT	0	0	347	0	0	0	398	0	0	0	390	0	1135	22,45
Rách, vỡ	4	7	70	0	0	6	110	0	2	2	113	0	314	6,21
Thiếu V	21	0	23	0	28	0	54	0	48	0	63	0	237	4,68
Tổng	73	509	945	2	48	647	1.206	10	55	494	1.058	9	5056	100



Biểu đồ 1. Chế phẩm hồng cầu hủy theo từng tháng trong 3 năm



Biểu đồ 2. Chế phẩm huyết tương theo từng tháng trong 3 năm

Tỷ lệ hủy đối với chế phẩm hồng cầu và huyết tương tăng, giảm không đồng đều giữa các tháng.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận ở bảng 1 cho thấy tỷ lệ hủy trung bình của máu và chế phẩm máu chiếm 2,21%. Kết quả này thấp hơn so với ghi nhận của nhóm tác giả Vũ Hoàng Ý và cộng sự (3,34%), nhóm tác giả Giriyan S. S1 (5,8%), nhưng cao hơn ghi nhận của nhóm tác giả Dattal D.S (1,39%) [5], [7], [8].

Tỷ lệ hủy máu toàn phần trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 0,16%. Có thể lý giải do ở Trung tâm truyền máu Huế thuộc Bệnh viện Trung ương Huế, máu toàn phần sau khi tiếp nhận được trừ những đơn vị không đạt tiêu chuẩn về thể tích (< 100 ml), sẽ được điều chế ngay thành khối hồng cầu và huyết tương tươi đông lạnh, ghi nhận này của chúng tôi thấp hơn ghi nhận ở Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (0,3%). Nguyên nhân ảnh hưởng đến tỷ lệ máu toàn phần bị hủy ngoài kết quả sàng lọc dương tính hoặc nghi ngờ thì thiếu thể tích chiếm 55,11% (Bảng 2), kết quả này của chúng tôi cao hơn nhiều so với ghi nhận ở trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (3,91%), sự khác biệt này có lẽ do nhiều yếu tố, trong đó có khí hậu thời tiết khắc nghiệt đặc thù của miền Trung như nắng nóng khiến người hiến máu mệt ngất nhiều hay thời tiết quá lạnh gây co mạch khó lấy máu và trung tâm truyền máu Huế không chỉ tiếp nhận máu ở địa bàn tỉnh Thừa Thiên Huế mà còn có nhiệm vụ đi tiếp nhận xa ở các tỉnh Quảng Trị, Quảng Bình, Quảng Nam, Đà Nẵng, phải tăng cường đội ngũ nhân viên

lấy máu trẻ, có sức khỏe, tuy nhiên kinh nghiệm kỹ thuật lấy máu vào túi của các bạn trẻ chưa cao... [5].

Tỷ lệ hủy khối hồng cầu chiếm 1,48%, thấp hơn so với ghi nhận của của nhóm tác giả Nguyễn Phương Liên và cộng sự (2,34%) và ghi nhận của nhóm tác giả Vũ Hoàng Ý và cộng sự (1,9%), trong tất cả các đợt đi tiếp nhận máu lưu động chúng tôi đều có sàng lọc HbsAg bằng test nhanh đối với người hiến máu lần đầu nên cũng đã góp phần làm giảm tỷ lệ này [2], [5].

Tỷ lệ hủy huyết tương tươi đông lạnh, huyết tương đông lạnh lần lượt là 2,84%; 0,50%. kết quả này có thấp hơn so với ghi nhận của nhóm tác giả Nguyễn Phương Liên và cộng sự tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh (3,55%) và nhóm tác giả Vũ Hoàng Ý tại bệnh viện Chợ Rẫy (6,2%). Tuy vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi chế phẩm huyết tương tươi đông lạnh có tỷ lệ hủy cao hơn các chế phẩm khác, ngoài nguyên nhân hủy phổ biến do kết quả sàng lọc dương tính hoặc nghi ngờ (51,04%), thì huyết tương hủy do màu sắc bất thường như bị đục, xanh... có thể trong máu người hiến có lượng mỡ cao chiếm 35,37%, bên cạnh đó sau khi điều chế túi huyết tương sẽ được bảo quản ở nhiệt độ âm sâu từ 25-80°C, thời gian bảo quản dài, bao bì túi huyết tương có khả năng rách vỡ ở các mép, góc cạnh, đầu dây trong quá trình sắp xếp để kiểm kê, vệ sinh tủ (9,22%), vì thế cần phải đóng gói cẩn thận, riêng rẽ từng túi, sắp xếp ngay ngắn và thao tác nhẹ nhàng tránh va chạm mạnh để giảm thiểu tỷ lệ hủy [2], [5].

Kết quả hủy khối tiểu cầu là 0,15%, nguyên nhân hủy do kết quả sàng lọc HBV,

HCV, HIV, giang mai dương tính hoặc chưa xác định. Khối tiểu cầu gạn tách thu được từ một người hiến bằng máy tự động và đối tượng hiến tiểu cầu phần lớn là hiến nhắc lại đều đặn, được kiểm soát kết quả sàng lọc cập nhật từ những lần hiến trước đó, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ghi nhận của nhóm tác giả Smita Mahapatra và cộng sự (1,76%) và ghi nhận ở trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (1,06%) [5], [10].

Ở bảng 2, bảng 3 chúng tôi nhận chưa gặp chế phẩm máu hủy do hết hạn sử dụng. Để có được kết quả này có lẽ do ở trung tâm truyền máu Huế đã có kế hoạch điều phối tiếp nhận máu hợp lý, tránh tập trung tiếp nhận quá nhiều trong cùng một thời gian và tuân thủ nghiêm ngặt quy trình lưu trữ cấp phát. Kết quả này của chúng tôi khác với nhiều ghi nhận của các tác giả Giriyan S. S1 (37,78%), tác giả Dattal D.S (4,6%), Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (9,52%) và ở Viện Huyết học truyền máu trung ương số lượng máu hủy năm 2021 là 6493 đơn vị [4], [5], [7], [8].

Kết quả nghiên cứu ở bảng 4 cho thấy các chế phẩm máu hủy do nhiều nguyên nhân, nguyên nhân sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định HBsAg chiếm đa số (43,62%), kế đến HCV (12,99%), HIV (4,91%), giang mai (3,99%), kháng thể bất thường (1,15%). Nguyên nhân hủy do màu sắc bất thường chiếm 22,45%, rách, rò rỉ, vỡ túi chiếm 6,21% và thiếu thể tích chiếm 4,68%. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với các ghi nhận của tác giả Dattal D.S (70,6%) nhưng khác với ghi nhận của nhóm tác giả Jairajpurt Z.S (13,7%) [7], [11].

Ở biểu đồ và biểu đồ 2 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ hủy của chế phẩm máu tăng, giảm không đồng đều giữa các tháng. Ghi nhận này của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Vũ Hoàng Ý tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy là chế phẩm máu hủy tập trung vào tháng 3, tháng 4, tháng 5 và tháng 6 [5].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu tỷ lệ hủy máu và chế phẩm máu tại Bệnh viện Trung ương Huế trong ba năm từ tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2023 chúng tôi rút ra được kết luận sau:

- Tỷ lệ máu và chế phẩm máu hủy chung trong ba năm 2021- 2023 là 2,21%.

- Có nhiều nguyên nhân gây hủy máu, nguyên nhân sàng lọc dương tính hoặc chưa xác định HBsAg chiếm đa số (43,62%), kế đến HCV (12,99%), HIV (4,91%), giang mai (3,99%), kháng thể bất thường (1,15%). Nguyên nhân hủy do màu sắc bất thường chiếm 22,45%, rách, rò rỉ, vỡ túi chiếm 6,21% và thiếu thể tích chiếm 4,68%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ban chỉ đạo quốc gia vận động hiến máu tình nguyện** (2023), Báo cáo kết quả công tác vận động hiến máu tình nguyện toàn quốc năm 2023 và phương hướng, nhiệm vụ năm 2024, Hà Nội.
2. **Nguyễn Phương Liên, Trần Ngọc Trâm Anh, Trần Kim Phụng, Hoàng Thị Tuệ Ngọc, Lê Văn Tâm** (2020), “Khảo sát nguyên nhân loại bỏ các chế phẩm được điều chế từ máu toàn phần tại bệnh viện Truyền

- máu Huyết học” Tạp chí Y học Việt Nam, (496), tr 71-75.
3. **Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Anh Trí, Lê Thanh Hằng** (2016), “Thực trạng thiếu máu ở nước ta và những thách thức”, Một số chuyên đề Huyết học Truyền máu, (VI), tr 9-18.
 4. **Trần Ngọc Quế, Phạm Minh Hùng, Nguyễn Thế Mạnh, Nguyễn Diệu Anh, Chữ Nhất Hợp** (2022), “Tình hình tiếp nhận và cung cấp máu, chế phẩm máu tại Viện Huyết học truyền máu trung ương giai đoạn 2018-2021”, Tạp chí Y học Việt Nam, (520), tr 88-95.
 5. **Vũ Hoàng Ý, Nguyễn Việt Hải, Hồ Trọng Hiếu, Vũ Thùy An, Phan Thị Mỹ Kim, Phan Thị Thanh Lộc, Hoàng Gia Phan An, Lê Minh Hiếu, Lê Hoàng Oanh** (2020), “Phân tích tỷ lệ, nguyên nhân hủy máu và các chế phẩm máu tại trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy” Tạp chí Y học Việt Nam, (496), tr 76-83.
 6. **Tổ chức Y tế thế giới** (2011), Cho máu an toàn - Tập 1, NXB Lao động, Hà Nội, tr 32-33.
 7. **Dattal D.S, Rastogi M, Gulati A** (2021), “Analysis of reasons for discarding whole blood in a bank of district hospital of Himachal Pradesh: A five years retrospective study”, Journal of Medical and Clinical Research, pp. 146-151.
 8. **Giriyan S.S1, Bajpai R2, Agrawal A3, Nirala N.K** (2017), “An analytical study of discarded units of whole blood in blood bank of KIMS Hubballi, a tertiary care hospital of North Karnataka”, Tropical Journal of Pathology and Microbiology, pp 155-158.
 9. **Janatpour Kim A., Holland Paul V.** (2007), “A brief history of blood transfusion”, Blood Banking and transfusion Medicine, pp 3-7.
 10. **Mahapatra S*, Sahoo B B, Ray G K et al** (2017), “Discarded units of blood and components with study of cause- A good manufacture practice”, World Journal of Pharmaceutical and Medical Research, 2017,3(2), 172-17.
 11. **Jairajpuri Z S, Sehgal S, Khetrpal S, Jetley S, Rana S** (2022) “Evaluation of Causes and Rate of Wastage of Blood and its Components – An Important Quality Indicator in Blood Banks”, Online Journal of Health and Allied Sciences, Volume 21, Issue 2.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG KHỐI TIỂU CẦU POOL LỌC BẠCH CẦU TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Nguyễn Việt Hải¹, Võ Quốc Việt¹,
Hồ Trọng Hiếu¹, Lê Thanh Hải¹, Vũ Hoàng Ý¹,
Hoàng Thị Thuý Hà¹, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Bạch cầu tồn dư (BCTD) trong khối tiểu cầu pool có thể gây những phản ứng không mong muốn cho người nhận. Khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCP-LBC) được điều chế bằng bộ kit có lọc bạch cầu trở thành xu thế mới. Chính vì vậy, công tác kiểm tra chất lượng, đặc biệt là chỉ số bạch cầu tồn dư là rất quan trọng. Phương pháp đo bạch cầu tồn dư thực hiện trên dòng máy huyết học Sysmex với dải đo rộng, có thể đo lường bạch cầu tồn dư dễ dàng và hiệu quả.

Mục tiêu: Khảo sát chỉ số BCTD bằng phương pháp XN-BB trên hệ thống Sysmex XN-1000™ và các chỉ số chất lượng thể tích, số lượng tiểu cầu, hiệu suất lọc bạch cầu và thu hồi tiểu cầu của KTCP-LBC được sản xuất tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (TTTMCR).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang trên 224 KTCP-LBC từ 6 đơn vị máu toàn phần 350mL điều chế tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy từ tháng 03/2024 - 06/2024.

Kết quả: Trung vị lượng BCTD trong KTCP-LBC là $0,03 \times 10^6$ bạch cầu/túi. Tỷ lệ KTCP-LBC đạt tiêu chuẩn Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu về

các chỉ tiêu thể tích, số lượng tiểu cầu và lượng BCTD là 100%. Hiệu suất lọc bạch cầu là 99,6% và hiệu suất thu hồi tiểu cầu là 94,7%. Lượng BCTD đo bằng phương pháp XN-BB cao hơn so với phương pháp ADAM rWBC có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Từ khóa: Bạch cầu tồn dư, khối tiểu cầu pool, phương pháp XN-BB.

SUMMARY

QUALITY ASSESSMENT OF LEUKOCYTE- DEPLETED POOLED PLATELET CONCENTRATE STORAGE IN CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER

The residual leukocyte in pooled platelet concentrates may potentially cause adverse reactions in recipients. The leukodepleted pooled platelet concentrates (LDPPC) prepared with leukocyte-filtration sets has become a new trending major blood transfusion centers. Therefore, quality control, particularly assessing residual leukocytes was crucial. The XN-BB mode can be performed on many Sysmex hematology analyzers, offering a wide measurement range, and simultaneous quantification of LDPPC. This method will help improve the efficiency of quality control work.

Objective: This study determined the residual leukocyte value by XN-BB mode on Sysmex XN1000™ hematology analyzers and the quality indexes of volume, platelet yield and rate of leukocyte depletion and recovery yield of

¹Trung tâm Truyền máu - Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Hải

SĐT: 0909822480

Email: longphuong2308@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

platelets of LDPPC produced at Cho Ray Blood Transfusion Center(CRBTC).

Methods: Cross-sectional description of 224 LDPPC from 6 units of whole blood 350 mL prepared at CRBTC from March 2024 - June 2024.

Results: The median amount of residual leukocytes in the LDPPC was 0.03×10^6 leukocyte/bag. The rate of LDPPC met the standards of the Ministry of Health and European directorate for the Quality of Medicines & Healthcare for the indicators of volume, platelet count and white blood cell count was 100%. The rate of leukocyte depletion was 99.6% and the recovery yield of platelets was 94.7%. The amount of residual leukocytes measured by the XN-BB method was statistically higher than that by the ADAM rWBC method (p value <0.001).

Keywords: Residual leukocytes, leukodepleted pooled platelet concentrate, XN-BB mode.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khối tiểu cầu pool(KTCP-P) là chế phẩm được điều chế từ lớp đệm (buffycoat) điều chế từ máu toàn phần. Nguồn nguyên liệu buffycoat là sẵn có và phong phú, tuy nhiên lớp này cũng chứa rất nhiều bạch cầu. Bạch cầu là nguyên nhân gây ra nhiều phản ứng truyền máu không mong muốn. Chính vì vậy, điều chế và sử dụng khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCP-LBC) đã trở thành xu thế mới. Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (TTTMCR) cũng không nằm ngoài xu thế này với khoảng 20% lượng máu toàn phần tiếp nhận đã được sử dụng để điều chế KTCP-LBC. Do đó, việc đánh giá các chỉ tiêu chất lượng, đặc biệt là chỉ tiêu bạch cầu tồn dư trong chế phẩm máu ngày càng được chú trọng. Chế độ đo XN-BB trên hệ thống Sysmex dùng để đo BCTD mới được tích

hợp trên nhiều hệ thống phân tích huyết học Sysmex, đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ- FDA chứng nhận. Phương pháp này có dải tuyến tính rộng từ 0 – 350 tế bào/ μ L, có thể đồng thời đo lường số lượng tiểu cầu (SLTC) và BCTD. Với những ưu điểm trên, Chế độ đo XN-BB trên hệ thống Sysmex có thể ứng dụng để kiểm tra chất lượng chế phẩm lọc bạch cầu. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá chất lượng khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy” nhằm mục tiêu: *Khảo sát chỉ số BCTD bằng phương pháp XN-BB trên hệ thống Sysmex XN-1000TM và các chỉ số chất lượng thể tích, số lượng tiểu cầu, hiệu suất lọc bạch cầu, hiệu suất thu hồi tiểu cầu.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 224KTCP-LBC điều chế từ 6 đơn vị máu toàn phần 350mL tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu: Tháng 03/2024 đến tháng 06/2024.

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy

2.2.4. Cơ mẫu nghiên cứu:

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một trung bình:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} * \sigma^2 / (\epsilon^2 * \mu^2)$$

Trong đó:

$Z_{(1-\alpha/2)}$: là giá trị từ phân phối chuẩn ($Z=1,96$ với khoảng tin cậy 95%)

ϵ : là sai số tương đối chấp nhận. Nghiên cứu này chọn ϵ là 0,05.

μ, σ : lần lượt là giá trị trung bình của quần thể và độ lệch chuẩn. Dựa theo nghiên

cứu của Lê Hoàng Oanh và cộng sự (2018) tại TTTMCR trên KTCP-LBC cùng loại thì chúng tôi có được giá trị μ và σ của chỉ số BCTD lần lượt là 0,43 và 0,15.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu để ước tính giá trị BCTD là 187 KTCP-LBC. Thực tế, nghiên cứu của chúng tôi thu thập dữ liệu từ 224 KTCP-LBC.

2.2.5. Thiết bị, nguyên vật liệu và mẫu nghiên cứu:

– Mẫu nghiên cứu: Mẫu thử chiết từ KTCP-LBC điều chế từ 6 đơn vị máu toàn phần 350 mL.

– Thiết bị đo cân nặng chế phẩm máu: Cân điện tử Ohaus.

– Thiết bị đo chỉ số rWBC và PLT: Máy phân tích huyết học Sysmex XN1000™ có chế độ đo XN-BB được FDA công nhận sử dụng đếm BCTD, có thông số như sau:

- rWBC: 0,0000 – 350 tế bào/ μ L
- PLT: 0.00 – 5.000 x 10³/ μ L
- LOD:< 5 tế bào/ μ L
- LOQ: 2 tế bào/ μ L

– Thiết bị đo rWBC tham chiếu: Máy NanoEntek ADAM™ rWBC, dãy đo 1 – 100 tế bào/ μ L.

2.2.6. Thu thập dữ liệu:

Sau điều chế, các KTCP-LBCs sẽ được để nằm nghỉ 30 phút trên mặt bàn và sau đó được lắc theo phương ngang trong tủ bảo quản tiểu cầu tối thiểu 60 phút trước khi thực hiện được chiết mẫu để đo lường các chỉ số rWBC và PLT.

* Đo lường các chỉ số chất lượng: Thể tích, SLTC và BCTD

– Cân trọng lượng và tính thể tích thực của khối tiểu cầu (KTC) theo công thức:

$$V \text{ (mL)} = \frac{\text{cân nặng KTC (g)} - \text{cân nặng bì (g)}}{1,026}$$

– Đo các chỉ số huyết học: PLT và rWBC
+ Lắc đều KTCP-LBC và cho khoảng 3 ml sang túi chiết mẫu, dùng máy hàn để hàn tách túi chiết mẫu và dùng bơm tiêm để chiết 1-2ml mẫu cho vào ống EDTA để xét nghiệm.

+ Các mẫu thử trên được đo lường chỉ số PLT và rWBC trên máy Sysmex XN1000™ bằng chế độ đo XN-BB (blood bank mode). Sau đó, tính các chỉ số SLTC và lượng theo các công thức:

$$\text{SLTC (10}^9\text{/KTC)} = \text{PLT (10}^3\text{/}\mu\text{L)} * V \text{ (mL)} / 1000$$

$$\text{BCTD (10}^6\text{/KTC)} = \text{rWBC (10}^3\text{/}\mu\text{L)} * V \text{ (mL)}$$

+ 40 mẫu TCP-PLBC được chọn ngẫu nhiên để thực hiện thử nghiệm đối chiếu trên thiết bị NanoEntek ADAM™ rWBC và tính toán các chỉ số SLTC và BCTD như trên.

* Khảo hiệu suất lọc bạch cầu và thu hồi tiểu cầu của bộ kit sản xuất KTCP-LBC bằng phương pháp XN-BB: 10 KTCP-LBC được chọn ngẫu nhiên và thực hiện lấy 2 mL mẫu KTC trước lọc và 2 mL mẫu sau lọc bạch cầu. Hai mẫu này lần lượt được thực hiện đo lường rWBC và PLT trên máy Sysmex XN1000™ bằng chương trình đo XN-BB.

– Hiệu suất lọc bạch cầu (%) = $(\text{BCTD}_{\text{trước lọc}} - \text{BCTD}_{\text{sau lọc}}) / \text{BCTD}_{\text{trước lọc}} * 100\%$

– Hiệu suất thu hồi tiểu cầu (%) = $\text{SLTC}_{\text{sau lọc}} / \text{SLTC}_{\text{trước lọc}} * 100\%$

2.2.7. Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập, phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel for Office 365 và Stata 14.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả kiểm tra chất lượng về các chỉ số thể tích, SLTC và BCTD

Bảng 1. Kết quả kiểm tra các chỉ số thể tích, SLTC và BCTD của các KTCP-LBC tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (n=224)

Chỉ tiêu	Kết quả kiểm tra		Tiêu chuẩn ^(1,6)		
	Giá trị	Min - Max	Bộ Y tế TT26/2013	Châu Âu EDQM	TTTMCR
Thể tích (mL) Trung bình±Độ lệch chuẩn	316,8±17,1	267,1 – 364,5	240-400 ^a	>200 ^b	260-340
SLTC (10 ⁹ /túi) Trung bình±Độ lệch chuẩn	373,7±47,9	267,9 – 517,7	≥260	≥200	≥300
BCTD (10 ⁶ /túi) Trung bình [KTPV]	0,03 [0 - 0, 09]	0 – 0,56	<1,0	<1,0	-

a: 120-200mL cho KTC điều chế từ 1000mL máu toàn phần, tương đương 240-400mL cho KTC điều chế từ 2000mL máu toàn phần

b: >40mL cho 60*10⁹ tiểu cầu, tương đương >200mL cho 300*10⁹ tiểu cầu

Nhận xét: Trung bình thể tích, SLTC và BCTD đều nằm trong khoảng chấp nhận về chất lượng đối với KTC điều chế từ nhiều đơn vị máu toàn phần trong quy định của Bộ Y tế cũng như tiêu chuẩn chất lượng của Châu Âu.

Bảng 2. Kết quả đo lường chỉ số rWBC bằng hai phương pháp XN-BB và ADAM (n=40)

Phương pháp đo rWBC	Trung bình rWBC (BC/ μ L)	Trung bình BCTD (10 ⁶ BC/túi)	Giá trị p*	Tỷ lệ đạt tiêu chuẩn Bộ Y tế n (%)
XN-BB	0,20	0,064	< 0,001	40 (100)
ADAM	0,06	0,020		40 (100)

*: Kiểm định T-test bất cặp

Nhận xét: Tất cả KTCP-LBC đều đạt tiêu chuẩn Bộ Y tế khi kiểm tra trên bằng cả hai phương pháp. Trung bình giá trị BCTD đo bằng phương pháp XN-BB cao hơn so với phương pháp ADAM có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

Bảng 3. Tỷ lệ đạt tiêu chuẩn về các chỉ số thể tích, SLTC và BCTD của KTCP-LBC tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (n=224)

Chỉ tiêu	Tiêu chuẩn TTTMCR		Bộ Y tế (TT26/2013)		Tiêu chuẩn Châu Âu	
	Đạt n (%)	Không đạt n (%)	Đạt n (%)	Không đạt n (%)	Đạt n (%)	Không đạt n (%)
Thể tích	222 (99,11)	2 (0,89) ^c	212 (100) ^a	0	212 (100) ^b	0
SLTC	211 (94,20)	13 (5,80)	223 (100)	0	212 (100)	0
BCTD	224 (100)	0	224 (100)	0	224 (100)	0

a: Thể tích quy đổi tương ứng với KTC điều chế từ 2000mL máu toàn phần

b: Thể tích quy đổi tương ứng với KTC chứa 300*10⁹ tiểu cầu

c: Cao hơn giới hạn trên của tiêu chuẩn

Nhận xét: Tất cả KTCP-LBC đều đạt tiêu chuẩn theo tiêu chuẩn của của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu. Theo tiêu chuẩn chất lượng của Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy thì tỷ lệ đạt tiêu chuẩn thể tích, SLTC và

BCTD lần lượt là 99,11% và 94,20% và 100%.

3.2. Kết quả khảo sát tỷ lệ lọc bạch cầu và hiệu suất thu hồi tiểu cầu bằng phương pháp XN-BB

Bảng 4. Kết quả ước tính hiệu suất lọc bạch cầu và hiệu suất thu hồi tiểu cầu

Chỉ tiêu	Trước lọc (n=10)	Sau lọc (n=10)
SLTC (10^9 /túi) - Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	390,7 $\pm$ 27,0	369,9 $\pm$ 27,8
BCTD (10^6 /túi) - Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	18,2 $\pm$ 16,3	0,07 $\pm$ 0,06
Hiệu suất lọc bạch cầu(%)	99,6	
Hiệu suất thu hồi tiểu cầu (%)	94,7	

Nhận xét: Hiệu suất lọc bạch cầu và thu hồi tiểu cầu lần lượt là 99,6% và 94,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả kiểm tra chất lượng về các chỉ số thể tích, SLTC và BCTD của các KTCP-LBC

Việc tăng cường điều chế và sử dụng KTCP-LBC trong điều trị mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh. Song song với xu thế tận dụng buffycoat từ máu toàn phần để điều chế KTCP-LBC thì công tác kiểm tra chất lượng, đặc biệt là chỉ số BCTD là rất cần thiết. Phương pháp XN-BB là một trong những giải pháp hiệu quả để kiểm tra chất lượng KTCP-LBC nhờ khả năng đo lường đồng thời SLTC và BCTD. Kết quả kiểm tra chất lượng (bảng 1) cho thấy KTCP-LBC tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy đều đạt theo yêu cầu của Bộ Y tế cũng như tiêu chuẩn Châu Âu về các chỉ tiêu thể tích, SLTC và BCTD.

Về chỉ tiêu thể tích, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy trung bình thể tích các KTCP-LBC là 316,8 mL và cao hơn so với nghiên cứu của Lê Hoàng Oanh (2018) tại TTTMCR, cũng như của Võ Thị Diễm Hà (2023) và Mẫn Thị Hoa (2023) tại Viện

Huyết học – Truyền máu Trung Ương (bảng5) cũng như một số nghiên cứu tại Thái Lan, Trung Quốc^(2, 3, 4, 7,8). Nguyên nhân có thể do quy trình sản xuất của TTTMCR hiện tại có lượng chất nuôi dưỡng tiểu cầu SSP+ được bổ sung vào nhiều hơn. Một nghiên cứu tại Thái Lan đã cho thấy chất nuôi dưỡng SSP+ có thể giúp tiểu cầu tồn tại trong KTCP-LBC lên đến 7 ngày⁽⁸⁾. Như vậy, lượng SSP+ nhiều có thể giúp nuôi dưỡng tiểu cầu tốt hơn.

Về chỉ tiêu SLTC, TTTMCR hiện đang áp dụng ngưỡng 300×10^9 tiểu cầu /KTC tương đương với KTC gạn tách 250 mL. Kết quả ở bảng 2 cho thấy có 5,8% KTCP-LBC có SLTC thấp hơn so với tiêu chuẩn chất lượng của TTTMCR. Tuy nhiên, so với tiêu chuẩn Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu thì tỷ lệ đạt là 100%. Kết quả SLTC trung bình trong nghiên cứu này là $373,7 \times 10^9$ tiểu cầu /KTC và cao hơn so với các nghiên cứu tương tự của tác giả Lê Hoàng Oanh tại TTTMCR năm 2018, Võ Thị Diễm Hà tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương năm 2023 và một số nghiên cứu khác tại Thái Lan, Trung Quốc (bảng 5)^(2, 4, 7, 8). Như vậy, quy trình điều chế hiện tại của TTTMCR có thể thu được lượng tiểu cầu hiệu quả. SLTC thu

được trong KTC-P phụ thuộc nhiều SLTC trong máu toàn phần nguyên liệu cũng như quy trình điều chế. Tuy nhiên, SLTC trong máu toàn phần nguyên liệu là ngẫu nhiên và khó đánh giá. Do đó, việc tối ưu hoá quy trình sản xuất sẽ giúp nâng cao chất lượng KTCP-LBC.

Chỉ số BCTD là chỉ số chất lượng quan trọng đối với các chế phẩm lọc bạch cầu. Kết quả ở bảng 1 và 2 cho thấy 100% KTCP-LBC có đạt chỉ tiêu này theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và cả tiêu chuẩn Châu Âu với trung vị chỉ số BCTD là $0,03 \times 10^6$ bạch cầu/KTC. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tương tự tại Thái Lan và thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương và tại TTTMCR năm 2018 (bảng 5)^(2, 3, 4, 7). Như vậy, quy trình điều chế KTCP-LBC hiện tại của TTTMCR có hiệu quả loại bỏ bạch cầu rất tốt. Lượng bạch cầu tồn dư thấp giúp hạn chế những phản ứng truyền máu không mong muốn do bạch cầu như sốt, dị ứng.

Nanotek ADAM™ rWBC là thiết bị đã được sử dụng phổ biến trong đo lường bạch cầu tồn dư đối với các chế phẩm lọc bạch cầu. Kết quả so sánh chỉ số BCTD trên hai hệ thống Sysmex XN1000™ và Nanotek ADAM™ rWBC (bảng 2) cho thấy 100% KTCP-LBC được kiểm tra đều đạt tiêu chuẩn Bộ Y tế (dưới 1×10^6 bạch cầu/túi). Kết quả so sánh trên cho thấy phương pháp XN-BB có thể ứng dụng trong kiểm tra chất lượng

chỉ tiêu BCTD đối với KTCP-LBC. Phương pháp ADAM™ rWBC chỉ có thể đo lường chỉ số rWBC, trong khi Chế độ đo XN-BB trên hệ thống Sysmex có thể cài đặt trên nhiều máy dòng máy đếm tế bào máu của Sysmex và có thể đo lường đồng thời PLT và rWBC. Như vậy, ứng dụng phương pháp XN-BB có thể giúp nâng cao hiệu quả của công tác kiểm tra chất lượng các chế phẩm khối tiểu cầu lọc bạch cầu.

Ngoài ra, kết quả ở bảng 2 cũng cho thấy trung bình BCTD đo được bằng phương pháp XN-BB là cao hơn so với phương pháp ADAM có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo một nghiên cứu của Angela Gennicco (2023) thì giới hạn định lượng của phương pháp XN-BB trên hệ thống Sysmex XN-1000 là 1,4 bạch cầu/ μL và của phương pháp ADAM là 0,4 bạch cầu/ μL ⁽⁵⁾. Kết quả đo rWBC bằng cả hai phương pháp trong nghiên cứu này đều dưới ngưỡng định lượng trên. Do đó, kết quả rWBC giữa hai phương pháp có thể không tương đồng hoàn toàn đối với những mẫu có tồn dư rất bạch cầu quá thấp. Mặt khác, nghiên cứu này có cỡ mẫu thử nghiệm tham chiếu hạn chế (40 KTCP-LBC), do đó cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn với nhiều mức bạch cầu tồn dư khác nhau để đánh giá chính xác hơn sự tương quan trong định lượng BCTD giữa phương pháp XN-BB và ADAM™ rWBC.

Bảng 5. So sánh kết quả kiểm tra chất lượng các chỉ tiêu thể tích, SLTC và BCTD của KTCP-LBC với một số nghiên cứu trong và ngoài nước

Nghiên cứu	Cỡ mẫu	Phương pháp rWBC	Giá trị trung bình/trung vị		
			Thể tích (mL)	SLTC ($10^9/\text{KTC}$)	BCTD ($10^6/\text{KTC}$)
TTTMCR (2024)	224	Sysmex XN-1000™ XN-BB	316,8	373,7	0,03

Trong nước					
Lê Hoàng Oanh (2018) - TTTMCR	30	Flowcytometry BD-Facs Canto II	271,5	355	0,43
Võ Thị Diễm Hà (2023) - Viện HHTMTW	255	ADAM rWBC™	279,9	364,8	0,21
Mẫn Thị Hoa (2023) - Viện HHTMTW	652	ADAM rWBC™	278,8	413,0	0,09
Nước ngoài					
Molika Lebkhurt (2023) - Thái Lan	30	Sysmex XN-1000™ XN-BB	314,3	327,2	0,04
Feng Chen (2023) - Trung Quốc	30	ADAM rWBC™	-	317	1,63

4.2. Kết quả khảo sát hiệu suất lọc bạch cầu và hiệu suất thu hồi tiểu cầu bằng phương pháp XN-BB

Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất lọc bạch cầu là 99,6% tương đồng với các nghiên cứu của Võ Thị Diễm Hà và Mẫn Thị Hoa tại Viện Huyết học – Truyền máu trung Ương^(2, 3). Mặt khác, kết quả hiệu suất thu hồi tiểu cầu trong nghiên cứu này là 94,7% và cao hơn so với hai nghiên cứu của tác giả Hà (88,2%) và tác giả Hoa (89,55%)^(2, 3). Điều này phù hợp với kết quả SLTC thu được trong nghiên cứu này cao hơn hai nghiên cứu trên. Tuy nhiên, nghiên cứu này đánh giá hiệu suất lọc trên cỡ mẫu hạn chế và chưa khảo sát được các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất lọc bạch cầu và thu hồi tiểu cầu, do đó cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác các chỉ số hiệu suất trên của từng loại lọc bạch cầu cũng như xác định được các yếu tố liên quan.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát BCTD trong chế phẩm KTCP-LBC bằng phương pháp

XN-BB trên máy huyết học Sysmex XN1000™ tại TTTMCR, chúng tôi thu được các kết luận sau:

Chế phẩm KTCP-LBC đạt tiêu chuẩn chất lượng theo quy định của Bộ Y tế và tiêu chuẩn Châu Âu về các chỉ tiêu thể tích, SLTC và BCTD với tỷ lệ đạt là 100%. Trong đó, trung vị lượng BCTD của các KTCP-LBC là $0,03 \times 10^6$ bạch cầu/KTC.

Hiệu suất lọc bạch cầu là 99,6% và hiệu suất thu hồi tiểu cầu là 94,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về Hướng dẫn hoạt động truyền máu. Bộ Y tế, Chương III, điều 31, tr 23-24.
2. Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thuỷ, Đỗ Thị Hiền, Mẫn Thị Anh Kim, Mẫn Thị Hoa và cộng sự (2023), "Đánh giá chất lượng khối hồng cầu lọc bạch cầu và khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương". Tạp chí Y học Việt Nam, số 532, tr. 15-21.
3. Mẫn Thị Hoa, Võ Thị Diễm Hà và Nguyễn Quang Tùng (2023), "Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả loại bỏ bạch cầu và thu hồi tiểu cầu của khối tiểu cầu pool lọc

- bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương năm 2021-2022". Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tổng hội Y học Việt Nam, số đặc biệt năm 2018, tr. 272-279.
4. **Lê Hoàng Oanh, Nguyễn Trường Sơn, Trần Văn Bảo, Hồ Trọng Hiếu, Nguyễn Việt Hải, Lê Thanh Hải** (2018), "Đánh giá chất lượng khối hồng cầu lắng lọc bạch cầu và khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có dung dịch bảo quản tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy". Tạp chí Nghiên cứu Y học, 171(10), tr. 42-47.
 5. **Angela Genicco, Chiara Rychlicki, Lidia Da Lio, Mauro Montanari, Marco Moretti** (2023), "Verification of leukocyte contamination in leucodepleted blood components using Blood Bank mode of Sysmex XN-1000 haematology analyzer". La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio 2023 Marzo, 19(1), p. 30-40, DOI: 10.23736/S1825-859X.23.00178-0.
 6. **European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare - EDQM** (2017), Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood components 19th Edition. EDQM, p. 334-338.
 7. **Feng Chen, Xiaoqing Dai, Azhong Li, Yinzhong Zheng, Wei Hu** (2023), "Quality assessment of the preparation and storage of leukocyte-depleted pooled platelet concentrates". Hematology, 29 (1), DOI: 10.1080/16078454.2023.2293492.
 8. **Monlika Lebkhurt, Narumon Worachun, Pakamon Chanyim and Siriporn Saneesod** (2023), "Study of the quality of leukodepleted pooled platelet concentrates (LDPPC) treated with pathogen inactivation: amotosalen - UVA light treatment through 7 days of storage". J Hematol Transfus Med, 33 (4), p. 269-276.

ĐÁNH GIÁ SỰ ĐÁP ỨNG NHU CẦU TRUYỀN KHỐI HỒNG CẦU PHENOTYPE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Phương Liên¹, Nguyễn Thị Kim Hằng¹,
Ngô Văn Tân¹, Võ Thị Út Hiền¹, Trần Thị Thảo Vi¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm sinh học của người hiến máu phenotype và xác định tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu Phenotype tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ tháng 1/2021 đến 12/2023. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hàng loạt ca, trên người hiến máu tình nguyện, xác định các kháng nguyên chính hệ ABO, Rh (D, C, E, c, e), MNS (M, N, S, s), hệ Duffy (Fy^a, Fy^b), Kidd (Jk^a, Jk^b) và đánh giá tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu Phenotype. **Kết quả:** tổng cộng 677 người hiến máu phenotype, nam nhiều hơn nữ (63,8% và 36,3%), đa số ở độ tuổi 18-35 (62,0%) và sinh sống tại TP.HCM (86,3%). Tần suất tham gia hiến máu 1-2 lần/năm, nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất 44,2%. Một số kháng nguyên hồng cầu phổ biến là D (99,9%); M (83,5%); Fy^a (99,9%); Jk^b (76,1%) và tổ hợp kiểu hình kháng nguyên theo từng hệ phổ biến nhất là: DCE (56,0%); MNs (52,1%); Fy(a+b-) (86,4%); Jk(a+b+) (38,3%). Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu Phenotype trung bình 3 năm là 82%, trong đó năm 2021 có tỷ lệ đáp ứng thấp nhất (27,6%) (p<0,05). **Kết luận:** Nhu cầu truyền hồng cầu hòa hợp kháng nguyên của người bệnh

tại BV.TMHH đáp ứng được 82%, do đó nguồn người hiến Phenotype cần được tiếp tục mở rộng để đáp ứng kịp thời nhu cầu hiện tại và tương lai.

Từ khóa: người hiến máu phenotype, kháng nguyên hồng cầu.

SUMMARY

EVALUATION OF THE DEMAND RESPONSE FOR ANTIGEN-COMPATIBLE RBC UNITS AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: To describe the clinical and biological characteristics of blood donors and determine the supply rate to meet the demand for antigen-compatible RBC units at the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTHH) from January 2021 to December 2023. **Subjects and Method:** A descriptive study of 677 blood donors, whose main antigens of the ABO, Rh (D, C, E, c, e), MNS (M, N, S, s), Duffy (Fy^a, Fy^b), and Kidd (Jk^a, Jk^b) panels were identified and evaluate the supply rate to meet the demand for antigen-compatible RBC units. **Results:** The majority of blood donors were male (63.8%), predominantly in the age from 18 to 35 years (62.0%), and residing in Ho Chi Minh City (86.3%). The average frequency of blood donation was 1-2 times per year, with blood group O being the highest rate (44.2%). Some of the prevalent RBC antigens were D (99.9%), M (83.5%), Fy^a (99.9%), and Jk^b (76.1%). The most common antigen phenotype combinations were DCE (56%), MNs (52.1%), Fy(a+b-) (86.4%),

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Hằng
SĐT: 0967757987

Email: hangntk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

and Jk(a+b+) (38.3%). The average supply rate to meet the demand for antigen-compatible RBC units over three years was 82%, with the lowest rate observed in 2021 (27.6%) ($p < 0.05$). **Conclusion:** The demand for antigen-compatible RBC units at BTHH has been met 82%; therefore, the source of blood donors needs to be expanded continuously to promptly meet the current and future demands.

Keywords: blood donor, RBC antigens, antigen-compatible RBC transfusion

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả đặc biệt ở những nhóm bệnh phụ thuộc truyền máu để duy trì sự sống. Theo nghiên cứu của tác giả Bùi Thị Mai An và cộng sự (2018) ⁽¹⁾ cho thấy mối liên quan giữa thể bệnh về máu như thiếu máu tan máu miễn dịch, xơ tủy, thalassemia... với nguy cơ xuất hiện kháng thể bất thường sau truyền máu. Đồng thời cũng đã nhấn mạnh vai trò quan trọng trong việc truyền máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (HC) trên người bệnh đặc biệt phải truyền máu nhiều lần.

Năm 2016, bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) xây dựng và quản lý nguồn người hiến máu (NNHM) Phenotype, với 13 kháng nguyên chính của 4 hệ nhóm máu Rh (D, C, E, c, e); MNS (M, N, S, s); Duffy (Fy^a, Fy^b); Kidd (Jk^a, Jk^b) được sàng lọc ngoài hệ nhóm máu ABO. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá sự đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu phenotype tại BV.TMHH” nhằm mục đích khảo sát tình hình đang đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu (KHC) hòa hợp kháng hồng cầu hiện nay, từ đó có cơ sở để định hướng và xây dựng chiến lược mở rộng NNHM Phenotype tại BV.TMHH, với các mục tiêu như sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng sinh học của người hiến máu Phenotype tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

2. Xác định tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Người tham gia hiến máu tình nguyện đã được xác định thêm 13 các kháng nguyên chính của các hệ Rh, MNS, hệ Duffy, Kidd ngoài hệ ABO tại BV.TMHH và có tham gia hiến máu từ tháng 01/2021 đến 12/2023.

Phương pháp nghiên cứu:

❖ **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca

❖ Cỡ mẫu nghiên cứu

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

Với:

n = cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu

$Z_{(1 - \alpha/2)} = 1,96$ (trị số từ phân phối chuẩn)

P = 0,95 tỷ lệ đáp ứng KHC hòa hợp kháng nguyên (KN) trên người bệnh Thalassemia (nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự (2021) ⁽²⁾.

d = 0,0225 (giá trị sai số chấp nhận được).

Cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu: là 326 mẫu.

Chúng tôi chọn toàn bộ người hiến máu tham gia NNHM phenotype đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu và loại trừ → Cỡ mẫu thực tế: 677 mẫu.

❖ Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tất cả người hiến máu tham gia NNHM Phenotype được xác định thêm kiểu hình 13 kháng nguyên ngoài hệ ABO.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

Người hiến máu tham gia NNHM Phenotype có kết quả dương tính/ nghi ngờ với các bệnh lây truyền qua đường máu tại lần đăng ký không thể tiếp tục hiến máu tính đến thời điểm lấy số liệu.

❖ **Phương pháp phân tích số liệu:**

Thống kê và xử lý số liệu bằng phần mềm, Stata 13.0.

Thống kê mô tả các đặc điểm của người hiến máu, và tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype dưới dạng tần số và phần trăm.

Thống kê phân tích: Sử dụng kiểm định one-way ANOVA để phân tích sự khác biệt trung bình số đơn vị KHC Phenotype dự trữ giữa các năm, kiểm chi bình phương (χ^2) để phân tích sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng KHC Phenotype giữa các năm và giữa các nhóm máu A,B,O và AB. Nếu giá trị $p < 0,05$ thì xác định có sự khác biệt.

Xác định xác suất tìm được 1 đơn vị hòa hợp kháng nguyên hồng cầu (KNHC): tính bằng tần số của kiểu hình kết hợp (các tần số riêng lẻ được nhân lên)⁽⁷⁾

Ví dụ: người bệnh có tổ hợp kháng nguyên âm là “E-c-N-Fyb-Jka-“, tương ứng với tỷ lệ âm tính của từng kháng nguyên được khảo sát từ cộng đồng người hiến máu: E-(0,67%) c-(0,57%) N- (0,3%) Fyb-(0,86%) Jka- (0,37%), ta có xác suất tìm được 1 đơn vị hòa hợp KNHC cho người bệnh như sau: $0,67 \times 0,57 \times 0,3 \times 0,86 \times 0,37 = 0,036$

❖ **Kỹ thuật chọn mẫu:**

Thống kê từ phần mềm quản lý người hiến máu tiến hành lọc hồ sơ người hiến với các điều kiện lọc: khung thời gian từ 01/01/2021 đến 31/12/2023, Phenotype, sàng lọc và chọn các hồ sơ hợp lệ với tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của người hiến máu phenotype

Từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2023, kết quả thống kê có 677 người hiến máu trong NNHM Phenotype tại BV.TMHH phù hợp tiêu chuẩn chọn mẫu và loại trừ với các đặc điểm như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của người hiến máu Phenotype (n=677)

	Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	432	63,8
	Nữ	245	36,2
Độ tuổi	Từ 18–35 tuổi	420	62,0
	Từ 36–50 tuổi	236	34,9
	Từ 51–60 tuổi	21	3,1
Nơi ở hiện nay	Trong thành phố Hồ Chí Minh	584	86,3
	Ngoài thành phố Hồ Chí Minh	93	13,7
Tổng số lần hiến máu trong 3 năm	1 lần	95	14,0
	2 lần	96	14,2
	3 lần	106	15,7
	4 lần	83	12,3
	≥ 5 lần	297	43,9

Nhận xét: Người hiến máu tập trung ở giới tính nam (63,8%), độ tuổi phổ biến 18-35 (62,0%), hầu hết sinh sống tại TP.HCM (86,3%); tần suất hiến máu ≥ 5 lần trong 3 năm chiếm tỉ lệ cao nhất.

Đặc điểm hệ nhóm máu của người hiến máu Phenotype

Tỷ lệ phân bố hệ nhóm máu ABO là nhóm máu O (44,2%), B (31,5%), A (20,8%), AB (3,5%) và 4 hệ nhóm máu Rh, MNS, Duffy, Kidd với tỷ lệ các kháng nguyên hồng cầu (KNHC), kiểu hình (KH) ghi nhận xuất hiện 97 tổ hợp KH/ 677 người hiến máu, 10 tổ hợp phổ biến chiếm hơn 50%.

Bảng 2. Tỷ lệ KNHC hệ nhóm máu Rh, MNS, Duffy, Kidd (n=677)

Hệ nhóm máu	Hệ Rh					Hệ MNS				Hệ Duffy		Hệ Kidd	
	D	C	E	c	e	M	N	S	s	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b
Xuất hiện	676	642	219	288	654	565	472	18	677	676	92	421	515
Tỷ lệ %	99,9	94,8	32,3	42,5	96,6	83,5	69,7	2,7	100	99,8	13,6	62,2	76,1

Nhận xét: Một số kháng nguyên gặp trên người hiến phenotype với tỷ lệ cao trên 80% là D, C, e hệ Rh; M, s hệ MNS; Fy^a hệ Duffy và Jk^a; Jk^b hệ Kidd có tỷ lệ tương đương nhau.

Bảng 3. Tỷ lệ kiểu hình một số hệ nhóm máu Rh, MNS, Duffy, Kidd (n=677)

Hệ nhóm máu	Kiểu hình	n	Tỷ lệ (%)
Hệ Rh (10 kiểu hình)	DCe	379	56,0
	DCEce	172	25,4
	DCce	76	11,2
	DEc	18	2,7
	DEce	14	2,1
	DCEe	9	1,3
	DCEc	5	0,7
	Dce	2	0,3
	DEe	1	0,15
	dCce	1	0,15
Hệ MNS (6 kiểu hình)	MNs	353	52,15
	Ms	199	29,4
	Ns	107	15,8
	MNSs	7	1,0
	MSs	6	0,9
	NSs	5	0,75
Hệ Duffy (3 kiểu hình)	Fy(a+b-)	585	86,4
	Fy(a+b+)	91	13,45
	Fy(a-b+)	1	0,15
Hệ Kidd (3 kiểu hình)	Jk(a+b+)	259	38,3
	Jk(a-b+)	256	37,8
	Jk(a+b-)	162	23,9

Nhận xét: KH kháng nguyên phổ biến theo từng hệ trên người hiến là DCE 56%; MNs 52,1%; Fy(a+b-) 86,4%; Jk(a+b+) 38,3%.

Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype tại BV.TMHH:

Đặc điểm chung người bệnh đăng ký KHC Phenotype

Từ 01/2021 đến hết 12/2023, chúng tôi ghi nhận 104 người bệnh gởi yêu cầu đăng ký KHC phenotype. Kết quả tổ hợp KHKN của các hệ Rh, MNS, Duffy, Kidd trên người bệnh xuất hiện 34 tổ hợp khác nhau, 10 tổ hợp KH phổ biến trên người bệnh cũng thuộc nhóm 20 tổ hợp phổ biến trên người hiến máu.

Bảng 4. Trung bình KHC Phenotype đăng ký/ người/ năm

Năm	Mean ($\pm$ SD)
2021	6,5 $\pm$ 5,1
2022	8,7 $\pm$ 6,4
2023	10,5 $\pm$ 7,4

Nhận xét: Trung bình số đơn vị KHC Phenotype đăng ký khác nhau giữa các năm. Trong đó, trung bình số đơn vị KHC Phenotype trên một người bệnh trong năm 2023 đạt tần số cao nhất.

Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype theo năm

Tổng số KHC Phenotype đã dự trữ trong 3 năm là 1.841, số đơn vị được đáp ứng là 1.507 tương ứng với tỷ lệ đáp ứng chung là 82%.

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu đăng ký KHC phenotype theo từng năm

Năm	Số KHC Phenotype đăng ký (túi)	Số KHC Phenotype đáp ứng (túi)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p
2021	315	87	27,6	0,000
2022	568	531	93,5	
2023	958	889	92,8	

Nhận xét: Có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype theo từng năm ($p < 0,05$). Trong đó, tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype năm 2021 thấp hơn so với năm 2022 và 2023.

Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype theo hệ nhóm máu:

Qua kết quả khảo sát từ 104 người bệnh có xuất hiện 34 tổ hợp KHKN khác nhau của các hệ Rh, MNS, Duffy, Kidd trên người bệnh. Khi phân tích theo đặc điểm nhóm máu hệ ABO chúng tôi ghi nhận sự xuất hiện của số tổ hợp KHKN và đáp ứng nhu cầu truyền KHC ở từng nhóm máu hệ ABO, như sau:

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền khối hồng cầu Phenotype theo hệ nhóm máu ABO

Hệ nhóm máu ABO	Số tổ hợp KHKN xuất hiện	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p
Nhóm A	12/34	79,3	0,000
Nhóm B	21/34	77,3	
Nhóm O	18/34	86,6	
Nhóm AB	4/34	90,4	

Nhận xét: Người bệnh có nhóm máu A, nhóm máu B có tỷ lệ đáp ứng khối hồng cầu Phenotype thấp hơn so với 2 nhóm máu còn lại là O và AB ($p < 0,05$)

Khi phân tích tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype theo từng kiểu hình ở các nhóm máu hệ ABO, chúng tôi cũng ghi nhận một số tổ hợp KH không được đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype trong suốt 3 năm (2021-2023). Theo hướng dẫn của Hiệp

hội Ngân hàng máu Mỹ (AABB) thì nếu một bệnh nhân có nhiều kháng thể nhóm máu, việc ước tính số lượng đơn vị sẽ phải được sàng lọc để tìm ra đơn vị máu âm tính cho tất cả các kháng nguyên⁽⁷⁾. Một số kiểu hình không được đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype qua 3 năm với xác suất tìm được 1 đơn vị KHC ngẫu nhiên trong cộng đồng, như sau:

Bảng 7. Xác suất tìm được một đơn vị KHC ngẫu nhiên trong cộng đồng

Hệ nhóm máu ABO	Tổ hợp KH không được đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype	Xác suất tìm được đơn vị hòa hợp ngẫu nhiên
Nhóm A	DCe-Ms-Fy(a+b-)-Jk(a-b+)	36/1.000
	DEc-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a+b+)	1/1.000
Nhóm B	DEce-Ms-Fy(a+b-)-Jk(a+b+)	12/1.000

Nhận xét: Kiểu hình “DEc-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a+b+)” nhóm máu A là kiểu hình hiếm với xác suất sàng lọc được ngẫu nhiên là 1/1.000.

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng thống kê được trong thời gian từ 1/2021 – 12/2023 khi huy động hiến máu Phenotype có 90/677 người đã từ chối hiến máu chiếm tỷ 13,3%.

Bảng 8. Mối liên quan giữa các đặc điểm chung và từ chối hiến máu

Đặc điểm chung		Tổng (n=677)	Từ chối hiến máu		p
			n	%	
Giới tính	Nam	432	52	12,0	0,201
	Nữ	245	38	15,5	
Độ tuổi	Từ 18–35 tuổi	420	57	13,6	0,000
	Từ 36–50 tuổi	236	24	10,2	
	Từ 51–60 tuổi	21	9	42,9	
Nơi ở hiện nay	Trong TP. Hồ Chí Minh	584	81	13,9	0,268
	Ngoài TP. Hồ Chí Minh	93	9	9,7	

Nhận xét: Tỷ lệ từ chối khi huy động hiến máu Phenotype có khác biệt ở nhóm tuổi, với độ tuổi từ 51-60 tuổi từ chối hiến máu chiếm tỷ lệ cao nhất ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/2021 – 12/2023 trên 677 người hiến máu Phenotype có đặc điểm nhân khẩu học như sau: nam nhiều hơn nữ (1,8/1), 62% từ 18-35 tuổi, đa

số sinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh (86,3%). Điều này đảm bảo khả năng huy động người hiến máu thành công cao. Tuy nhiên, kết quả cho thấy tần suất hiến máu trung bình của người hiến máu phenotype mới chỉ tham gia hiến máu từ 1-2 lần/năm.

Tỷ lệ người hiến có nhóm máu O cao nhất (44,2%), phù hợp với tỷ lệ phân bố hệ nhóm máu ABO tại Việt Nam. Về sự xuất hiện kháng nguyên ở các hệ nhóm máu khác, kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước ^(2,3,4). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận một số kháng nguyên có tỉ lệ xuất hiện khá thấp, như kháng nguyên S của hệ MNS chỉ chiếm 2,7%. Trong khi đó, tại nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Nga cùng cộng sự thì kháng nguyên S có tỷ lệ cao hơn so với một số nghiên cứu trong nước là 10,8% khi được khảo sát trên nhóm người bệnh Thalassemia⁽²⁾. So với nghiên cứu ngoài nước, kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả C.Keokhamphoui cùng cộng sự (2012)⁽⁶⁾, có khác biệt so với tác giả Amini Y Owaidah cùng cộng sự (2022)⁽⁵⁾. Điều này có thể là do sự khác biệt đặc điểm của dân số tham gia ở mỗi nghiên cứu.

Dựa vào Bảng 3, Tỷ lệ kiểu hình một số hệ nhóm máu Rh, MNS, Duffy, Kidd gặp nhiều nhất trên người hiến máu Phenotype tại BV.TMHH lần lượt là: DCE 56%; MNs 52,1%; Fy(a+b-) 86,4%; Jk (a+b+) 38,3%, kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trong nước ^(2,3,4). Kết quả của chúng tôi không ghi nhận được một số kiểu hình như: DCE, dEce, dCEce, Fy(a-b-), Jk(a-

b-) như nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2013); DCE, Fy(a-b-), Jk(a-b-) như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tư (2013). Điều này có thể là do sự khác biệt về quy mô cũng như đặc điểm dân số nghiên cứu ^(3,4). So với các nghiên cứu ngoài nước khác, kết quả chúng tôi tương đồng với tác giả C.Keokhamphoui (2012), O Nathalang (2021) ở các hệ Rh, Duffy, Kidd, và khác biệt ở hệ MNS, với kiểu hình Ms phổ biến tại Lào và Thái Lan hơn kiểu hình MNs^(6,8).

Tỷ lệ đáp ứng chung trong 3 năm đối với chỉ định truyền khối HC phenotype tại BV.TMHH đạt mức 82%, trong đó cao nhất ở năm 2022 (93,5%) và thấp nhất ở năm 2021 (27,6%) (bảng 5). Kết quả chúng tôi thấp hơn so với tác giả Hoàng Thị Thanh Nga cùng cộng sự (95,5%) ⁽²⁾. Một trong số những yếu tố được đánh giá gây ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của chúng tôi như sau: năm 2021 là thời điểm dịch bệnh Covid-19 bùng phát mạnh trên cả nước và đặc biệt tại TP.HCM; nguồn hiến phenotype tại BV.TMHH chỉ phát triển mạnh mẽ trong 2 năm gần đây.

Có 3 tổ hợp kiểu hình phổ biến nhất ở nhóm người bệnh, bao gồm: “DCEce-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a-b+)”; “DCE-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a+b+)”; “DCEce-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a+b+)” (45/104 người bệnh, chiếm gần 45%), nhưng chỉ có 134/677 người hiến máu (chiếm gần 20%) có 3 tổ hợp kiểu hình trên. Mặt khác dựa theo kết quả bảng 1, tần suất người hiến tham gia hiến máu mỗi năm từ 1-2 lần/năm, trong khi đó tần suất trung bình cần truyền máu của người bệnh mỗi năm

tăng dần, gần 11 đơn vị/người/năm 2023 (bảng 4) ($p < 0,05$). Như vậy, sự đa dạng của tổ hợp kiểu hình ở cả hai nhóm người cho và người nhận cũng là một rào cản cho việc tìm kiếm những khối HC hòa hợp.

Phân tích tình hình đáp ứng nhu cầu truyền KHC Phenotype theo từng hệ nhóm máu ABO và từng tổ hợp kiểu hình ở nhóm người bệnh, chúng tôi ghi nhận ở nhóm A (19,2%) xuất hiện 12/34 kiểu hình; nhóm B (32,7%) có 21/34 kiểu hình; nhóm O (42,3%) có 18/34 kiểu hình; nhóm AB (6%) có 4/34 kiểu tổ hợp. Như vậy, có thể thấy rằng nhóm máu B trong nhóm người bệnh ít hơn nhóm máu O nhưng lại có sự đa dạng kiểu hình hơn. Tỷ lệ đáp ứng khối HC Phenotype có sự khác biệt giữa các nhóm máu A, B, O và AB ($p < 0,05$). Trong đó, nhóm A và B có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với 2 nhóm O và AB ($P < 0,05$). Dựa theo hướng dẫn của Hiệp hội Ngân hàng máu Mỹ (AABB),⁽³⁾ chúng tôi đã tính toán số lượng người hiến máu phenotype ngẫu nhiên từ cộng đồng để tìm ra được số lượng túi máu có kiểu hình hòa hợp với 1 người bệnh. Trong đó, tổ hợp kiểu hình KN hồng cầu DEc-MNs-Fy(a+b-)-Jk(a+b+) thuộc nhóm A là tổ hợp KH có xác suất xuất hiện khá hiếm 1/1000.

Tại BV.TMHH, theo số liệu thống kê nội bộ trong năm 2023, có 4.729 khối HC được đăng ký để truyền cho 754 người bệnh có chẩn đoán Thalassemia, trong đó chỉ định khối HC yêu cầu hòa hợp kháng nguyên chỉ chiếm hơn 10%. Dựa trên các phân tích từ nghiên cứu, chúng tôi nhận định con số này sẽ ngày càng tăng lên, trong khi sự xuất hiện

của các tổ hợp kiểu hình thì vô cùng đa dạng. Bên cạnh đó, xác suất tìm ra được 1 đơn vị máu hòa hợp kiểu hình sẽ phụ thuộc vào số lượng và loại kháng nguyên vắng mặt trong tổ hợp kiểu hình của người cần truyền máu, thì việc tìm được 2 người có kiểu hình nhóm máu hoàn toàn giống nhau là một thách thức lớn. Cộng với chi phí sàng lọc xác định sự có mặt của kháng nguyên hồng cầu khá cao đối với những đơn vị máu ngẫu nhiên để tìm được kiểu hình kháng nguyên hồng cầu hòa hợp cho 1 người bệnh cũng là một thách thức không nhỏ cho các ngân hàng máu.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Người hiến máu Phenotype chủ yếu là nam giới (63,8%), độ tuổi từ 18-35, đa số sống tại TP.HCM, hiến máu trung bình 1-2 lần/năm, nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (44,2%). Các kháng nguyên hồng cầu phổ biến: Rh (D, C, e trên 90%); MNS (M 83,5%, s 100%); Duffy (Fya trên 99%); Kidd (Jka và Jkb từ 62,2% đến 76,1%). Các tổ hợp kháng nguyên phổ biến: Rh (Dce 56%); MNS (MNs 52,1%); Duffy (Fy(a+b-) 84,5%); Kidd (Jk(a+b+) 38,3%).

Tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền HC Phenotype trung bình 3 năm đạt 82%, cao nhất là 93,5% vào năm 2022 ($p < 0,05$). Nhóm A và B có tỷ lệ đáp ứng nhu cầu truyền HC Phenotype thấp hơn nhóm O và AB ($p < 0,05$). Tỷ lệ từ chối hiến máu là 13,3%, cao nhất ở nhóm tuổi 51-60 ($p < 0,05$). Xác suất tìm đơn vị máu hòa hợp giảm khi số lượng và loại kháng nguyên vắng mặt tăng.

Với sự đa dạng của tổ hợp KH kháng nguyên và nhu cầu truyền HC Phenotype ngày càng tăng, cần phát triển thêm nguồn người hiến Phenotype và hệ thống quản lý dữ liệu tự động để đáp ứng hiệu quả nhu cầu truyền máu trong tương lai. Độ tuổi phù hợp để đưa vào tiêu chuẩn tuyển chọn là từ 18-50 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Thị Mai An** (2018). “Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường hệ hồng cầu ở bệnh nhân bệnh máu tại viện huyết học-truyền máu TW năm 2016-2017”. Tạp chí Y học Việt Nam, số 466, tr.326-332.
2. **Hoàng Thị Thanh Nga** (2021). “Nghiên cứu hiệu quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên nhóm máu hồng cầu ở bệnh nhân thalassemia tại Viện huyết học-truyền máu trung ương”, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Trần Ngọc Quế** (2013). “Nghiên cứu xây dựng ngân hàng nhóm máu hiếm tại Viện Huyết học Truyền máu Trung”, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Văn Tư, Nguyễn Kiều Giang, Nguyễn Tiến Dũng** (2013). “Nghiên cứu tần suất kháng nguyên một số nhóm máu tại Trung tâm Huyết học Truyền máu Thái Nguyên”, Tạp chí khoa học và công nghệ, 101(01), 127-131.
5. **Amani Y Owaidah et al** (2022). “Phenotype Frequencies of Major Blood Group Systems (Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNS, P, Lewis, and Lutheran) Among Blood Donors in the Eastern Region of Saudi Arabia A”, J Blood Med ,11, 59–65.
6. **Keokhamphoui C et al** (2012). “Blood group antigen distribution in Lao blood donors”, Immunohematology, 28(4), 132-6.
7. **Mark E. Brecher** (2005). Blood Group Genetics. AABB Technical Manual 15th, 223-242.
8. **Nathalang et al.** (2001). “A preliminary study of the distribution of blood group systems in Thai blood donors determined by the gel test”, The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health, 32(1), 204-7.

KHẢO SÁT MỨC ĐỘ HIỂU BIẾT CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU VỀ TRUYỀN MÁU HÒA HỢP PHENOTYPE NĂM 2022

Triệu Thị Biền¹, Phạm Thị Thắm¹,
Nguyễn Quốc Huy¹, Hoàng Thị Thanh Nga¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mức độ hiểu biết về truyền máu hòa hợp phenotype của người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2022 và tìm hiểu một số yếu tố liên quan. **Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang có phân tích ở 194 người hiến máu hòa hợp phenotype được huy động đến hiến máu cho bệnh nhân phù hợp trong năm 2022. **Kết quả:** Nhận thức: 28,4% có nhận thức đầy đủ, 71,6% có nhận thức hạn chế về truyền máu hòa hợp phenotype. Tỷ lệ trả lời đúng một số câu hỏi về hiến máu tình nguyện và truyền máu hòa hợp phenotype chưa cao như: điều kiện về cân nặng hiến máu (54,6%), lợi ích giảm quá tải sắt (63,9%), lợi ích đốt cháy calo (33%), các xét nghiệm nhóm máu trước khi truyền (51,0%), các hệ thống nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D) (43,8%), các phản ứng sau truyền máu khi không hòa hợp phenotype (33,5%)...; Yếu tố ảnh hưởng: Người hiến máu có độ tuổi từ 18 – 35 có tỷ lệ nhận thức đầy đủ về truyền máu hòa hợp phenotype cao hơn so với nhóm trên 36 tuổi. **Kết luận:** Nhận thức về truyền máu hòa hợp phenotype của người hiến máu còn hạn chế. Tỷ lệ nhận thức đầy đủ đạt 28,4%, tỷ lệ nhận thức

hạn chế chiếm 71,6%. Độ tuổi trẻ (18 – 35) là yếu tố có ảnh hưởng tích cực đến nhận thức của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype.

Từ khóa: nhận thức về hiến máu, truyền máu hòa hợp phenotype, nhóm máu hiếm...

SUMMARY

SURVEY OF THE LEVEL OF BLOOD DONORS' KNOWLEDGE ABOUT PHENOTYPE-MATCHED BLOOD TRANSFUSION IN 2022

Objective: Assess the level of blood donors' knowledge about phenotype-matched blood transfusions at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2022 and learn some factors related. **Method:** Cross-sectional description study with analysis in 194 phenotype-matched blood donors who were mobilized to donate blood for suitable patients in 2022. **Results:** Awareness: 28.4% had full awareness, 71.6% had limited awareness about phenotype-matched blood transfusions. The percentage of correct answer to some questions about blood donation and phenotype-matched blood transfusions is not high, such as: weight conditions for blood donor (54.6%), benefits of reducing iron overload (63.9%), benefits of burning calories (33%), blood group tests before blood transfusion (51.0%), blood group systems besides ABO, Rh(D) (43.8%), reactions after blood transfusion when phenotype is incompatible (33.5%)...; Influencing factors: Blood donors between 18 – 35 years old have a

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Triệu Thị Biền

SĐT: 0979238975

Email: trieubien@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

higher rate of full awareness of phenotype-matched blood transfusion than those who are over 36 years old. **Conclusion:** Blood donors' awareness of phenotype-matched blood transfusion is still limited. Those who had full awareness accounted for 28.4% while those with limited awareness accounted for 71.6%. Young age (18 – 35 years old) is a factor that has positive influence on blood donors' awareness of phenotype-matched blood transfusion.

Keywords: awareness of blood donation, phenotype-matched blood transfusions, rare blood group ...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu là biện pháp hỗ trợ quan trọng trong điều trị y học nói chung và là một trong những phương pháp điều trị chính cho bệnh nhân tan máu bẩm sinh (Thalassemia). Tuy nhiên, truyền máu nhiều lần là nguyên nhân sinh ra những kháng thể bất thường dẫn đến phản ứng truyền máu và truyền máu không có hiệu lực [1]. Truyền máu hòa hợp các kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D) (truyền máu hòa hợp phenotype) là biện pháp hữu hiệu giúp giảm tỷ lệ sinh kháng thể bất thường ở bệnh nhân [2, 3].

Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương đã xây dựng ngân hàng máu hòa hợp phenotype bằng cách xét nghiệm kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D) cho người hiến máu, đa số là người nhóm máu O, đã từng hiến máu nhiều lần [4, 5]. Tuy nhiên, các xét nghiệm này chưa được thực hiện thường quy [6], công tác huy động người hiến máu còn gặp nhiều khó khăn khi nguồn người hạn chế và tỷ lệ từ chối hiến máu cao [7]. Mục tiêu nghiên cứu:

1. Đánh giá mức độ hiểu biết về truyền máu hòa hợp phenotype của người hiến máu

tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2022.

2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến mức độ hiểu biết của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

❖ Đối tượng nghiên cứu: 194 người hiến máu hòa hợp phenotype được huy động hiến máu trong năm 2022.

❖ Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người hiến máu được làm xét nghiệm kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D), được huy động hiến máu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ: Người hiến máu được làm xét nghiệm kháng nguyên nhóm máu ngoài hệ ABO, Rh(D) không được huy động hiến máu.

❖ Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

– Thời gian: Từ tháng 01/01 – 31/12/2022;

– Địa điểm: Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang;

❖ Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên, xác suất (10%);

❖ Cách chọn mẫu: Từ phần mềm Quản lý Trung tâm Máu, xuất danh sách người hiến máu trong năm 2022 được làm xét nghiệm kháng nguyên ngoài hệ ABO, Rh(D), chọn toàn bộ người được huy động đến hiến máu, gửi bảng hỏi khảo sát qua SMS, Email.

❖ Cỡ mẫu: Năm 2022 có 1.479 người hiến máu hòa hợp phenotype được huy động, dự kiến 10% người hiến máu trả lời khảo sát tương ứng cỡ mẫu là 148 [7]. Nhóm nghiên cứu thu thập được 194 mẫu hợp lệ và đưa vào phân tích.

❖ Thu thập số liệu:

– Bộ công cụ: Bảng hỏi được thiết kế dạng online, sử dụng công cụ hỗ trợ Google Form.

– Thiết kế bảng hỏi: Thông tin chung: 4 câu; Câu hỏi đánh giá nhận thức: hiểu biết chung về hiến máu (10 câu), hiểu biết về truyền máu hòa hợp phenotype (10 câu). Mỗi câu trả lời đúng được 1 điểm, câu trả lời sai được 0 điểm, tổng điểm tối đa là 20 điểm, đạt

16 - 20 điểm được đánh giá là có nhận thức đầy đủ, đạt ≤ 15 điểm được đánh giá là có nhận thức hạn chế về truyền máu hòa hợp phenotype [8, 9].

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán: thống kê tần số, kiểm định Chi bình phương (χ^2), tỷ số nguy cơ (risk ratio), tỷ suất chênh OR.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	96	49,5
	Nữ	98	50,5
Tuổi (Tuổi TB = 32±9)	18 – 35 tuổi	127	65,5
	≥36 tuổi	67	34,5
Nghề nghiệp	Công chức, nhân viên	122	62,9
	Nghề khác	72	37,1
Số lần hiến máu	≤9 lần	95	49
	≥10 lần	99	51

Trong số đối tượng nghiên cứu (ĐTNC), nam giới chiếm tỷ lệ 49,5%, nữ giới chiếm tỷ lệ 50,5%, độ tuổi trung bình là 32±9, 65,5% ĐTNC có độ tuổi từ 18 – 35 tuổi, 62,9% là công chức, nhân viên văn phòng. Tỷ lệ ĐTNC đã hiến máu trên 10 lần đạt 51%.

3.2. Mức độ hiểu biết của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype

Bảng 3.2: Mức độ hiểu biết chung về hiến máu tình nguyện

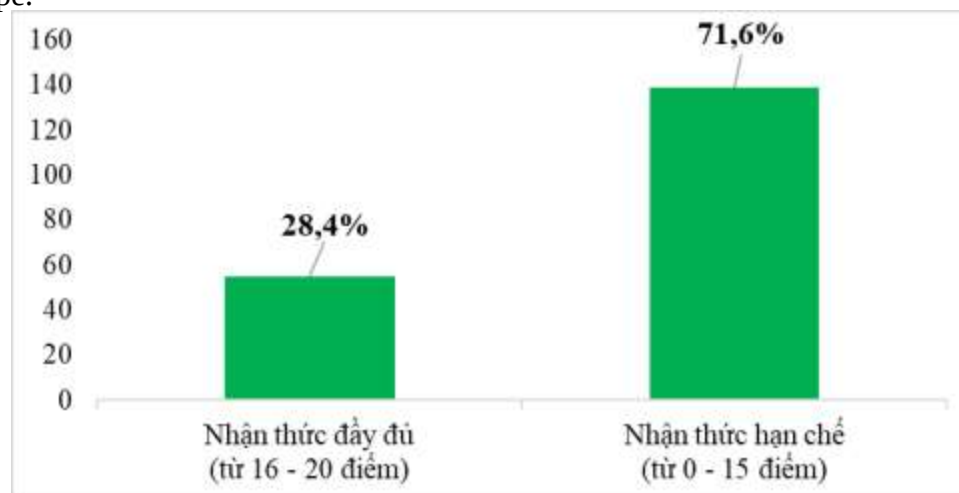
STT	Hiểu biết đúng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
1	Người có hành vi nguy cơ lây nhiễm HIV, giang mai không thể hiến máu	194	100
2	Khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần hiến máu (khoảng 3 tháng)	191	98,5
3	Người nhiễm vi rút viêm gan B/C không thể hiến máu	190	97,9
4	Khối hồng cầu nhóm O có thể truyền được cho tất cả các nhóm khác	169	87,1
5	Người có tiền sử tim mạch, huyết áp không thể hiến máu	163	84,0
6	Điều kiện về cân nặng (≥ 42 kg với nữ, ≥ 45 kg với nam)	146	75,3
7	Các xét nghiệm được làm cho đơn vị máu đã hiến tặng	145	74,7
8	Hiến máu thường xuyên giúp làm giảm quá tải sắt	124	63,9
9	Điều kiện về độ tuổi hiến máu (18 – 60)	106	54,6
10	Hiến máu làm tăng quá trình đốt cháy calo, giúp giảm cân	64	33,0

Một số kiến thức về hiến máu tình nguyện (HMTN) có tỷ lệ nhận thức đúng đạt <80% như: điều kiện cân nặng (75,3%), độ tuổi (54,6%), các xét nghiệm sau hiến máu (74,7%), lợi ích giảm quá tải sắt (63,9%), lợi ích tăng quá trình đốt cháy calo (33%).

Bảng 3.3: Hiểu biết của người hiến máu về hiến máu hòa hợp phenotype

STT	Hiểu biết đúng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
1	Cần thiết phải xây dựng ngân hàng máu hòa hợp phenotype	188	96,9
2	Cần thiết phải lựa chọn những đơn vị máu có kháng nguyên phù hợp để truyền cho người bệnh	176	90,7
3	Những bệnh nhân nào cần truyền máu hòa hợp phenotype	156	80,4
4	Truyền máu không hòa hợp phenotype có thể xảy ra tai biến hoặc những phản ứng sau truyền máu	155	79,9
5	Truyền máu hòa hợp phenotype là truyền máu máu hòa hợp kháng nguyên của các hệ nhóm máu khác ngoài hệ ABO, Rh(D)	147	75,8
6	Nếu truyền máu nhiều lần, cơ thể sẽ sản sinh ra kháng thể để chống lại những kháng nguyên lạ từ máu được truyền vào	140	72,2
7	Hệ nhóm máu thường được xác định trước khi truyền máu	99	51,0
8	Từng nghe nói đến hệ nhóm máu khác ngoài hệ ABO, Rh(D)	85	43,8
9	Phản ứng chủ yếu sau truyền máu	65	33,5
10	Có hơn 40 hệ thống nhóm máu khác ngoài hệ ABO, Rh(D)	7	3,6

Chỉ có 3,6% ĐTNC trả lời đúng có khoảng hơn 40 hệ thống nhóm máu khác ngoài hệ ABO, Rh(D), 51% trả lời đúng hệ nhóm máu thường được làm xét nghiệm trước khi truyền máu, 33,5% trả lời đúng các phản ứng chủ yếu sau truyền máu nếu truyền máu không hòa hợp phenotype.



Biểu đồ 3.1: Mức độ nhận thức của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype

Tỷ lệ ĐTNC có nhận thức đầy đủ về truyền máu hòa hợp phenotype đạt 28,4%, 71,6% có nhận thức hạn chế.

3.3. Một số đặc điểm liên quan đến hiểu biết của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype

Bảng 3.4: Một số yếu tố liên quan đến hiểu biết của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype

Đặc điểm		Nhận thức đầy đủ		Nhận thức hạn chế		OR (95% CI)
		n	%	n	%	
Giới	Nam	25	26,0	71	74,0	0,798 (0,427 – 1,493)
	Nữ	44	44,9	54	55,1	
Tuổi	18 – 35	44	34,6	83	65,4	2,699 (1,884 – 5,671)
	≥36	11	16,4	56	83,6	
Nghề nghiệp	Cán bộ, nhân viên	40	32,8	82	67,2	1,854 (0,936 – 3,670)
	Khác	15	20,8	57	79,2	
Số lần hiến máu	1 - 9 lần	27	25,0	81	75,0	0,69 (0,369 – 1,239)
	≥10 lần	28	32,6	58	67,4	

Trong nhóm ĐTNC có nhận thức đầy đủ, độ tuổi từ 18 – 35 chiếm tỷ lệ 34,6% trong khi nhóm trên 36 tuổi chỉ chiếm 16,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh là 2,699, khoảng tham chiếu từ 1,884 – 5,671.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

ĐTNC chủ yếu có độ tuổi từ 18 – 35 (65,5%), nghề nghiệp là cán bộ/nhân viên (62,9%) và 51% hiến máu trên 10 lần (bảng 3.1). Các đặc điểm này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế (2020): người hiến máu có độ tuổi trẻ (18 – 24 tuổi chiếm 39,8%, 25 – 34 tuổi chiếm 35,3%), người hiến máu là cán bộ, nhân viên chiếm 37,3%, tỷ lệ hiến máu thường xuyên đạt 22,3% (năm 2019) [10]. Như vậy, người hiến máu hòa hợp phenotype dù được lựa chọn ngẫu nhiên nhưng đều được “thừa hưởng” thành quả chung của sự phát triển cả về chất và lượng của hoạt động HMTN giai đoạn 2015 – 2019 khi nguồn người hiến máu được trẻ hóa, cân bằng giữa các nhóm ngành nghề và lực lượng hiến máu thường xuyên

được chú trọng phát triển. Đây là nguồn người hiến máu có trình độ, dễ dàng áp dụng nhiều biện pháp nâng cao nhận thức đồng thời có thời gian đóng góp lâu dài cho hoạt động HMTN.

4.2. Mức độ hiểu biết về truyền máu hòa hợp phenotype

Hầu hết ĐTNC có nhận thức đúng về tiêu chuẩn sức khỏe hiến máu: không mắc/có hành vi nguy cơ lây nhiễm bệnh lây truyền qua đường truyền máu: HIV, giang mai (100%), viêm gan B, C (97,9%), về khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần hiến máu (98,5%), khối hồng cầu nhóm O có thể truyền được cho tất cả các nhóm máu khác (87,1%), cân nặng hiến máu (75,3%), độ tuổi hiến máu (54,6%) (bảng 3.2). Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân (2015): người có nguy cơ lây truyền HIV không thể hiến máu (84,4%), người nhiễm viêm gan B/C không thể hiến máu (88,5%), khoảng cách giữa 2 lần hiến máu (54,8%), cân nặng (54,1%) [8]. Người hiến máu có nhận thức tốt hơn là do xã hội ngày càng phát triển, các nền tảng mạng xã hội chiếm ưu thế truyền thông cùng sự đổi mới, bắt kịp xu thế trong công tác tuyên truyền về HMTN

của Viện. Mặt khác, tác giả Ngô Mạnh Quân nghiên cứu trên người hiến máu tại 6 tỉnh tổ chức Hành trình đỏ năm 2015 còn đề tài của chúng tôi nghiên cứu người hiến tại Hà Nội – trung tâm kinh tế, văn hóa, chính trị xã hội của đất nước. Có lẽ cũng vì thế mà có tới 63,9% nhận thức đúng về lợi ích giảm quá tải sắt trong khi năm 2015 chỉ có 42,6% biết rằng hiến máu không ảnh hưởng xấu đến sức khỏe [8].

Kết quả bảng 3.3 cho thấy tỷ lệ cao ĐTNC có nhận thức đúng về truyền máu hòa hợp phenotype: cần lựa chọn đơn vị máu có kháng nguyên phù hợp để truyền cho người bệnh (90,7%), truyền máu không hòa hợp phenotype có thể xảy ra tai biến hoặc những phản ứng sau truyền máu (79,9%), cơ chế sản sinh kháng thể bất thường (72,2%)... Đây là những thông tin nhóm nghiên cứu đã cung cấp khi gửi thư mời tham gia khảo sát, đồng thời là nội dung cơ bản trong kịch bản cuộc gọi mời hiến máu. ĐTNC cũng là những người đã được mời tham gia chương trình “Gặp mặt người hiến máu có nhóm máu hiếm và nhóm máu hòa hợp phenotype” năm 2022, tại chương trình, Viện cung cấp thông tin, tài liệu về hiến máu hòa hợp phenotype [7]. Có thể đây là những yếu tố tác động góp phần giúp cho nhận thức đúng của ĐTNC đạt tỷ lệ cao.

Chỉ có 43,8% ĐTNC đã từng nghe đến nhóm máu khác ngoài hệ ABO, Rh(D), 51% ĐTNC trả lời đúng hệ nhóm máu thường được làm xét nghiệm trước khi truyền máu và 33,5% ĐTNC trả lời đúng nếu truyền máu không hòa hợp phenotype thì xảy ra phản ứng tan máu là chủ yếu. Đây là những kiến thức khá chuyên sâu, ít được phổ biến trong các nội dung truyền thông của Viện.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 28,4% ĐTNC có nhận thức đầy đủ và 71,6%

có nhận thức chưa đầy đủ về truyền máu hòa hợp phenotype (biểu đồ 3.1). Từ năm 2007, Viện đã xây dựng ngân hàng nhóm máu hiếm, nhóm máu hòa hợp phenotype với lực lượng ban đầu là cán bộ, nhân viên của Viện sau đó mở rộng trong cộng đồng người hiến máu [4]. Viện đã thực hiện nhiều chiến dịch truyền thông về nhóm máu hiếm (Rh âm) nhưng chưa có chiến dịch truyền thông nâng cao nhận thức cộng đồng về hiến máu hòa hợp phenotype. Từ 2019 – 2022 Viện tổ chức 01 cuộc gặp mặt người hiến máu hòa hợp phenotype để tri ân và cập nhật kiến thức. Các biện pháp nâng cao nhận thức cho người hiến máu chưa thực hiện thường xuyên, đồng bộ nên có lẽ vì vậy mà nhận thức của người hiến máu về vấn đề này (dù hiến máu thường xuyên) vẫn còn hạn chế.

4.3. Yếu tố liên quan đến mức độ hiểu biết của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.4 cho thấy, ĐTNC thuộc nhóm độ tuổi trẻ (từ 18 – 35 tuổi) có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn (34,6%) so với nhóm có độ trên 36 tuổi (16,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ suất chênh là 2,699. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân (2012): nhóm người hiến máu có độ tuổi dưới 35 đã từng nghe, hiểu biết thông tin về nhóm máu hiếm cao hơn so với các nhóm tuổi khác với $p < 0,05$ [9]. Mặt khác, người trẻ tuổi với ưu điểm về mặt tiếp cận nhanh chóng thông tin từ các phương tiện truyền thông, đặc biệt là truyền thông qua mạng xã hội, dễ dàng tiếp cận với những kiến thức mới và mong muốn chiếm lĩnh tri thức là những thế mạnh góp phần nâng cao hiểu biết của họ về các vấn đề xã hội, trong đó có hiến máu tình nguyện và truyền máu hòa hợp phenotype.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

5.1. Kết luận

– Nhận thức về truyền máu hòa hợp phenotype của người hiến máu còn hạn chế. Tỷ lệ nhận thức đầy đủ đạt 28,4%, 71,6% có nhận thức hạn chế.

– Độ tuổi trẻ (từ 18 – 35 tuổi) là yếu tố có ảnh hưởng tích cực đến nhận thức của người hiến máu về truyền máu hòa hợp phenotype. Tỷ lệ người hiến máu từ 18 – 35 tuổi có nhận thức đầy đủ về truyền máu hòa hợp phenotype đạt 34,6%, cao hơn so với nhóm trên 36 tuổi (tỷ suất chênh là 2,699).

5.2. Kiến nghị

Tăng cường các biện pháp truyền thông nâng cao nhận thức về truyền máu hòa hợp phenotype: tiêu chuẩn, lợi ích của hiến máu, các hệ thống nhóm máu, xét nghiệm trong truyền máu, các phản ứng sau truyền máu... Truyền thông nhắm đích tới người hiến máu hòa hợp phenotype, đặc biệt là nhóm trên 36 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Society of Blood Transfusion** (2020), Blood Group Terminology. Tài tại: <http://www.isbtweb.org/working-partients/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology>.
2. **Bùi Thị Mai An** (2012), Truyền máu hòa hợp nhóm máu – Một giải pháp hữu hiệu để đảm bảo an toàn truyền máu, Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu Tập IV, NXB Y học, 140 – 145.
3. **Hoàng Thị Thanh Nga** (2020), Kết quả truyền máu hòa hợp một số kháng nguyên

hồng cầu ở bệnh nhân Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Tạp chí Y học Việt Nam tập 496 – Tháng 11 – Số đặc biệt 2020, 100 - 107.

4. **Bùi Thị Mai An** (2008), Ngân hàng người cho máu có nhóm máu hiếm, Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu, Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học – Truyền máu, NXB Y học, 344, 69 – 76.
5. **Trần Ngọc Quế và cộng sự** (2012), Nghiên cứu kháng nguyên, kiểu hình của hệ nhóm máu Rh ở nhóm máu hiếm để xây dựng ngân hàng máu hiếm tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Tạp chí Y học Việt Nam tháng 18 – Số đặc biệt/2012, 396, 493 – 498.
6. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu.
7. **Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương** (2022), Báo cáo tổng kết năm 2022 và phương hướng, nhiệm vụ năm 2023.
8. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2015), Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi hiến máu tình nguyện ở người hiến máu một số tỉnh năm 2014, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 19, số 4, 423.
9. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2012), Khảo sát thực trạng nhận thức, thái độ, hành vi của người hiến máu về nhóm máu hiếm, Tạp chí Y học Việt Nam tháng 8 – Số đặc biệt, tập 396, 342 – 347.
10. **Trần Ngọc Quế và cộng sự** (2020), Nghiên cứu đặc điểm của người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 5 năm (2015 – 2019), Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, số đặc biệt 11/2020, 20-27.

KẾT QUẢ ÁP DỤNG MỘT SỐ KỸ THUẬT XÁC ĐỊNH KHÁNG NGUYÊN YẾU CỦA HỆ ABO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2021 - 2023

Hoàng Thị Thanh Nga¹, Phạm Quang Thịnh²,
Nguyễn Kim Dũng¹, Nguyễn Quang Tùng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Biểu hiện kháng nguyên yếu trên bề mặt hồng cầu là nguyên nhân hay gặp nhất dẫn đến khó xác định nhóm máu hệ ABO. **Mục tiêu:** Đánh giá kết quả áp dụng một số kỹ thuật để xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO. **Đối tượng:** 58 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân và người hiến máu không xác định được nhóm máu hệ ABO bằng phương pháp thông thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương trong khoảng thời gian từ 06/2021 đến 06/2023, trong đó hồng cầu không phản ứng với huyết thanh mẫu. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang. Áp dụng nhiều kỹ thuật như rửa hồng cầu bằng nước muối sinh lý, tăng cường phản ứng kháng nguyên – kháng thể, sử dụng nhiều loại huyết thanh mẫu của các hãng khác nhau, hấp phụ và tách kháng thể để bộc lộ kháng nguyên A yếu, B yếu trên bề mặt hồng cầu. **Kết quả:** Đã xác định được 39/58 mẫu là A yếu và 19/58 mẫu là B yếu. Tỷ lệ thành công của các kỹ thuật như sau: Kỹ thuật rửa hồng cầu: 3,4%; Kỹ thuật tăng cường phản ứng kháng nguyên – kháng thể: 10,3%; Kỹ thuật sử dụng huyết thanh mẫu các hãng khác nhau: 32,8%; Kỹ

thuật hấp phụ và tách kháng thể: 96,6%; Kết hợp nhiều kỹ thuật: 100%. **Kết luận:** Trong bối cảnh chưa triển khai được kỹ thuật sinh học phân tử, việc nghiên cứu, áp dụng phối hợp nhiều phương pháp huyết thanh học giúp giải quyết các khó khăn trong việc xác định nhóm máu hệ ABO.

SUMMARY

RESULTS OF APPLYING SOME TECHNIQUES TO DETERMINE WEAK ANTIGENS OF THE ABO SYSTEM AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2021 TO 2023

Background: Weak antigen expression on the surface of red blood cells is the most common cause of difficulty in determining ABO blood groups. **Objectives:** Evaluation of the results of applying some techniques to detect weak antigens of the ABO system. **Materials:** 58 samples of patient and donor had discrepancy between forward and reverse method at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 06/2021 to 06/2023, in which red blood cells did not react with sample serum. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. Using some techniques such as red blood cell washing, enhancing antigen-antibody reactions, using different brands of anti sera, adsorption and elution to reveal weak A and weak B antigens on the surface of red blood cells. **Results:** 39/58 samples were identified as weak A and 19/58 samples as weak B. The success rates of the

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Thanh Nga
SĐT: 0904580581

Email: hoangngahthnm@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

techniques were as follows: Red blood cell washing technique: 3.4%; Antigen-antibody reaction enhancement technique: 10.3%; Using different brands of anti sera: 32.8%; Adsorption and elution technique: 96.6%; Combination of multiple techniques: 100%. **Conclusions:** In the context of not being able to deploy molecular biology techniques, research and application of serological methods help solve ABO discrepancy.

Keywords: ABO discrepancy, weak A/ B antigen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật định nhóm máu hệ ABO là kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện nhưng không phải trường hợp nào cũng có thể kết luận được nhóm máu bằng phương pháp thông thường (phương pháp huyết thanh mẫu và hồng cầu mẫu). Có nhiều nguyên nhân dẫn đến khó xác định nhóm máu hệ ABO như do kháng thể (KT) yếu, kháng thể bất thường (KTBT) trong huyết thanh (HT), KN yếu, KN bất thường trên bề mặt hồng cầu (HC)... Trong đó, nguyên nhân hay gặp nhất dẫn đến khó xác định nhóm máu hệ ABO là do biểu hiện KN yếu trên bề mặt HC [1]. Người có KN yếu thường có đặc điểm HC ngưng kết yếu hoặc không ngưng kết với huyết thanh mẫu tương ứng và trong HT có thể xuất hiện KT tự nhiên chống lại KN đó [2]. Vì đặc

điểm này nên có thể kết luận nhầm nhóm máu cho bệnh nhân (BN) hoặc người hiến máu (NHM) và dẫn đến truyền sai nhóm máu cho bệnh nhân. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm giải quyết mục tiêu: “Đánh giá kết quả áp dụng một số kỹ thuật để xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

58 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân và người hiến máu không xác định được nhóm máu hệ ABO bằng phương pháp thông thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (Viện HHTMTW) trong khoảng thời gian từ 06/2021 đến 06/2023, trong đó hồng cầu của BN/ NHM không phản ứng với huyết thanh mẫu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bất đồng giữa 2 phương pháp huyết thanh mẫu (HTM) và hồng cầu mẫu (HCM): Hồng cầu không phản ứng với HTM trong khi kết quả của phương pháp HCM bình thường;

+ Không bất đồng giữa 2 phương pháp nhưng mức độ ngưng kết giữa huyết thanh với hồng cầu A và hồng cầu B không phù hợp.

Cụ thể:

Bảng 1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Phương pháp HTM			Phương pháp HCM			Auto	Sàng lọc KTBT
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	HC-A	HC-B	HC-O		
0	0	0	0	3+ - 4+	0	0	0
0	0	0	3+ - 4+	0	0	0	0
0	0	0	w - 1+	3+ - 4+	0	0	0
0	0	0	3+ - 4+	w - 1+	0	0	0

0: không phản ứng, w: phản ứng ngưng kết yếu, +: phản ứng ngưng kết

- Tiêu chuẩn khẳng định giá trị của phương pháp hồng cầu mẫu (Phản ứng ngưng kết là do KN – KT của hệ ABO, không phải do KTBT khác) [3]:

+ Chứng tự thân (auto): Âm tính.

+ Xét nghiệm sàng lọc KTBT: Âm tính.

- Tiêu chuẩn kết luận nhóm máu hệ ABO [3], [4]:

+ Nhóm máu A: Có KN A trên bề mặt HC và có KT chống B trong HT.

+ Nhóm máu B: Có KN B trên bề mặt HC và có KT chống A trong HT.

+ Nhóm máu O: Không có KN A và KN B trên bề mặt HC, có KT chống A và chống B trong HT.

+ Nhóm máu AB: Có KN A và KN B trên bề mặt HC, không có KT chống A và chống B trong HT.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm.

2.2.2. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ: Tất cả các mẫu bệnh phẩm của BN và NHM thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian từ 06/2021 đến 06/2023 tại Viện HHTMTW.

2.2.3. Các thông số thu thập trong nghiên cứu

- Thông tin chung của BN/ NHM: Tuổi, giới.

- Kết quả các xét nghiệm:

+ Kết quả xác định nhóm máu hệ ABO ban đầu bằng phương pháp HTM và HCM, trong đó HTM sử dụng sinh phẩm của hãng Voxsera - Ấn Độ.

+ Kết quả xử lý mẫu bệnh phẩm bằng các kỹ thuật khác (rửa HC bằng nước muối sinh lý, tăng cường phản ứng KN – KT, sử dụng nhiều loại HTM của các hãng khác nhau, hấp phụ và tách KT).

+ Kết quả xác định nhóm máu hệ ABO sau khi xử lý.

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

- Bước 1: Chọn mẫu nghiên cứu.

- Bước 2: Thực hiện lại xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel.

- Bước 3: Thực hiện các kỹ thuật để bóc lộ KN yếu của hệ ABO với tất cả các mẫu nghiên cứu, bao gồm:

+ Rửa HC 3 lần bằng dung dịch nước muối sinh lý rồi định lại nhóm máu bằng phương pháp huyết thanh mẫu;

+ Kỹ thuật làm tăng cường phản ứng KN-KT;

+ Sử dụng nhiều loại huyết thanh mẫu của nhiều hãng khác nhau;

+ Kỹ thuật hấp phụ và tách KT.

- Bước 5: Kết luận nhóm máu hệ ABO và thu thập các số liệu vào bệnh án nghiên cứu.

- Bước 6: Nhập thông tin từ bệnh án nghiên cứu, xử lý và phân tích số liệu.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu

(*): Hồng cầu không phản ứng với HTM tương ứng hoặc mức độ phản ứng ngưng kết giữa HT với hồng cầu A và hồng cầu B không phù hợp.

2.2.5. Sinh phẩm sử dụng trong nghiên cứu

- Huyết thanh mẫu của các hãng Voxsera - Ấn Độ, CE - Đức, Sifin - Đức, Tulip - Ấn Độ, Spectrum - Ai Cập.
- Hồng cầu mẫu và panel hồng cầu sàng lọc KBTB của Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.
- Gelcard xác định nhóm máu hệ ABO của hãng Tulip - Ấn Độ.

2.2.6. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- a. Xác định nhóm máu hệ ABO bằng kỹ thuật ống nghiệm và ngưng kết cột gel.
- b. Sàng lọc kháng thể bất thường ở điều kiện 22°C bằng kỹ thuật ống nghiệm.
- c. Chứng tự thân: Huyết thanh BN/ NHM + Hồng cầu BN/ NHM.
- d. Kỹ thuật rửa hồng cầu: Rửa HC 3 lần bằng dung dịch nước muối sinh lý:
 - Cho vào ống nghiệm sạch 5ml nước muối sinh lý;
 - Bỏ sung vào ống nghiệm trên 1ml HC khối của bệnh nhân/người hiến máu;
 - Ly tâm và hút bỏ dịch nổi sau ly tâm;

e. Kỹ thuật làm tăng cường phản ứng kháng nguyên – kháng thể

- Kéo dài thời gian ủ: Thực hiện các bước theo quy trình xác định nhóm máu hệ ABO bằng kỹ thuật ống nghiệm. Sau đó ủ các ống nghiệm ở nhiệt độ phòng 30 phút, sau đó ly tâm và đọc kết quả [2], [3], [5].

- Thay đổi nhiệt độ ủ: Thực hiện các bước theo quy trình xác định nhóm máu hệ ABO bằng kỹ thuật ống nghiệm. Sau đó ủ các ống nghiệm ở nhiệt độ 2-8°C trong vòng 30 phút, sau đó ly tâm và đọc kết quả [2], [3], [5]. Lưu ý: Cần ủ cùng ống chứng tự thân và ống thực hiện xét nghiệm sàng lọc KTBT để làm chứng.

f. Sử dụng huyết thanh mẫu của nhiều hãng khác nhau

Tiến hành xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO bằng kỹ thuật ống nghiệm trong đó phương pháp huyết thanh mẫu sử dụng huyết thanh mẫu của các hãng khác nhau (Voxsra - Ấn Độ, Spectrum – Ai Cập, CE – Đức, Sifin – Đức, Tulip - Ấn Độ).

g. Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể

- Rửa 1 ml hồng cầu bệnh nhân/ người hiến máu 3 lần bằng dung dịch nước muối sinh lý, lấy kiệt dịch rửa sau mỗi lần rửa;

- Thêm 1 ml huyết thanh mẫu anti-A (nếu nghi ngờ nhóm A yếu) hoặc 1 ml anti-B (nếu nghi ngờ B yếu) vào HC đã rửa;

- Trộn đều hồng cầu và huyết thanh mẫu, ủ ống nghiệm ở 2-8°C trong vòng 60 phút, cứ 15 phút trộn đều mẫu một lần;

- Rửa HC sau ủ 8 lần bằng dung dịch nước muối sinh lý hoặc rửa cho đến khi dịch rửa âm tính với hồng cầu mẫu tương ứng;

- Tách kháng thể bằng nhiệt (56°C/10 phút);

- Sử dụng dịch tách để định nhóm máu hệ ABO bằng phương pháp hồng cầu mẫu: Nếu dịch tách cho phản ứng dương tính với hồng cầu mẫu A/B chứng tỏ trên bề mặt HC của BN/ NHM có KN A/B [2], [3], [5].

2.2.7. Xử lý số liệu

- Số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS 16.0.

- Mô tả kết quả:

+ Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ %;

+ Các biến định lượng phân bố chuẩn được tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, các biến định lượng phân bố không chuẩn được tính giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về giới của đối tượng nghiên cứu (n=58)

Đối tượng	Giới						Tuổi		
	Nam		Nữ		Chung				
	n	%	n	%	n	%	Trung vị (IQR)	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Bệnh nhân	2	33,3	4	66,6	6	10,3	28 (16-68)	2	84
Người hiến máu	34	65,4	18	34,6	52	89,7	31 (22-39)	19	49
Chung	36	62,1	22	37,9	58	100	31 (22-39)	2	84

Nhận xét: Trong tổng số 58 trường hợp nghiên cứu, NHM chiếm tỷ lệ 89,7%, BN chiếm tỷ lệ 10,3%, nam giới gặp nhiều hơn nữ giới. Tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 31 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 2 tuổi và lớn nhất là 84 tuổi.

3.2. Kết quả ứng dụng một số kỹ thuật xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO**Bảng 3.2. Đặc điểm về kết quả xét nghiệm ban đầu của mẫu (n=58)**

Phương pháp HTM			Phương pháp HCM			Auto	Sàng lọc KTBT	n	%
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	HC-A	HC-B	HC-O				
0	0	0	0	+	0	0	0	39	67,2
0	0	0	+	0	0	0	0	19	32,8
Tổng số								58	100

Nhận xét: Gặp 67,2% trường hợp có biểu hiện ngưng kết với hồng cầu B và 32,8% trường hợp có biểu hiện ngưng kết với hồng cầu A ở phương pháp HCM. Tất cả các trường hợp có chứng auto âm tính và không có KTBT trong HT.

Bảng 3.3. Kết quả ứng dụng kỹ thuật rửa hồng cầu để xác định kháng nguyên yếu hệ ABO (n=58)

Kỹ thuật	Thành công		Không thành công	
	n	%	n	%
Ban đầu	0	0	58	100
Rửa hồng cầu 3 lần bằng nước muối sinh lý	2	3,4	56	96,6

Nhận xét: Xác định được kháng nguyên yếu hệ ABO của 2/58 trường hợp (chiếm tỷ lệ 3,4%) sau khi rửa hồng cầu 3 lần bằng nước muối sinh lý.

Bảng 3.4. Kết quả ứng dụng kỹ thuật tăng cường phản ứng KN – KT để xác định kháng nguyên yếu hệ ABO (n=58)

Kỹ thuật	Thành công		Không thành công	
	n	%	n	%
Ủ hồng cầu + HTM ở nhiệt độ phòng/30 phút	5	8,6	53	91,4
Ủ hồng cầu + HTM ở nhiệt độ 2-8°C/30 phút	6	10,3	52	89,7
Chung	6	10,3	52	89,7

Nhận xét: Khi ủ hồng cầu với HTM trong 30 phút, có 10,3% mẫu xác định được KN yếu của hệ ABO, trong đó: ủ ở nhiệt độ phòng xác định được KN yếu của 5/58 (8,6%) mẫu, ủ ở nhiệt độ 2-8°C xác định được KN yếu của 6/58 mẫu (10,3%).

Bảng 3.5. Kết quả ứng dụng kỹ thuật sử dụng huyết thanh mẫu của các hãng khác nhau để xác định kháng nguyên yếu hệ ABO (n=58)

Hãng sản xuất HTM	Thành công		Không thành công	
	n	%	n	%
Hãng CE - Đức	16	27,6	42	72,4
Spectrum - Ai Cập	15	25,9	43	74,1
Tulip - Ấn Độ	8	13,8	50	86,2
Sifin - Đức	1	1,7	57	98,3
Chung	19	32,8	39	67,2

Nhận xét: Khi sử dụng HTM của các hãng khác nhau, có 19/58 mẫu xác định được KN yếu của hệ ABO (tỷ lệ 32,8%), trong đó: sử dụng HTM của hãng CE – Đức và Spectrum – Ai Cập có tỷ lệ thành công cao nhất.

Bảng 3.6. Kết quả ứng dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể để xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO (n=58)

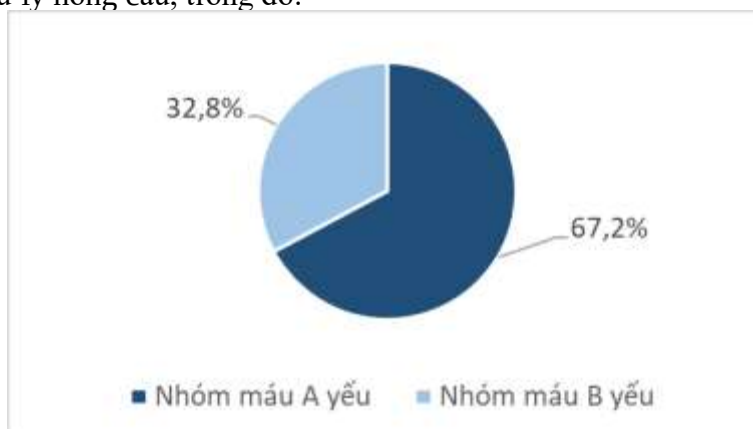
Kỹ thuật	Thành công		Không thành công	
	n	%	n	%
Thông thường	0	0	58	100
Hấp phụ và tách kháng thể	56	96,6	2	3,4

Nhận xét: Tỷ lệ thành công của kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể là 96,6%.

Bảng 3.7. Kết quả ứng dụng nhiều kỹ thuật để xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO (n=58)

Kỹ thuật	Thành công	
	n	%
Rửa hồng cầu + Ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút	9	15,5
Sử dụng HTM của nhiều hãng khác nhau + Ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút	23	39,7
Rửa hồng cầu + Sử dụng HTM của nhiều hãng khác nhau + Ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút	26	44,8
Rửa hồng cầu + Sử dụng HTM của nhiều hãng khác nhau + Ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút + hấp phụ và tách KT	58	100

Nhận xét: Cả 58 mẫu máu đều xác định được kháng nguyên yếu hệ ABO sau khi kết hợp nhiều kỹ thuật xử lý hồng cầu, trong đó:

**Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm máu ABO theo kết quả sau xử lý (n=58)**

Nhận xét: Trong số 58 mẫu nghiên cứu, có 39/58 mẫu nhóm máu A yếu (tỷ lệ 67,2%) và 19/58 mẫu có nhóm máu B yếu (tỷ lệ 32,8%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ tháng 6 năm 2021 đến tháng 6 năm 2023, chúng tôi gặp

58 trường hợp BN và NHM có KN yếu của hệ ABO, trong đó KN yếu của hệ ABO gặp chủ yếu ở người hiến máu với 52/58 trường hợp, chiếm 89,6% và nam gặp nhiều hơn nữ (bảng 3.1). Cơ chế xuất hiện các KN yếu của hệ ABO liên quan đến đột biến gen nằm trên nhiễm sắc thể thường (NST số 9), do đó tỷ lệ xuất hiện các KN yếu không liên quan đến giới tính [6]. Tuy nhiên do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ nên kết

quả có thể chưa phản ánh chính xác tỷ lệ gặp KN yếu theo giới. Tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 31 tuổi, tuổi thấp nhất là 2 tuổi và cao nhất là 84 tuổi. Đây là hai BN điều trị tại Viện HHTMTW. Điều này hoàn toàn phù hợp với y văn: KN của hệ nhóm máu ABO có tính chất rất ổn định, tuy nhiên ở trẻ nhỏ (thường dưới 3 tuổi), KN đang trong giai đoạn hoàn thiện và có thể biểu hiện chưa đầy đủ. Ngoài ra, tính KN cũng có thể yếu đi ở người già và trong một số trường hợp bệnh lý như lơ xê mi cấp, thiếu máu không phục hồi hay u lympho [2].

4.2. Kết quả ứng dụng một số kỹ thuật xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO

Kết quả xác định nhóm máu hệ ABO ban đầu của 58 mẫu nghiên cứu cho thấy gặp 67,2% trường hợp có biểu hiện ngưng kết với hồng cầu B và 32,8% trường hợp có biểu hiện ngưng kết với hồng cầu A ở phương pháp HCM (bảng 3.2). Để khẳng định kết quả của phương pháp HCM là có giá trị (HT của BN/NHM hoàn toàn bình thường), chúng tôi làm thêm chứng tự thân (auto) và xét nghiệm sàng lọc KTBT ở điều kiện 22°C. Kết quả cho thấy, cả 58 mẫu nghiên cứu đều có chứng tự thân và xét nghiệm sàng lọc KTBT âm tính. Điều đó chứng tỏ phản ứng ngưng kết với HCM là do trong HT của BN/NHM có KT của hệ ABO mà không phải do các KT khác [3], [4]. Đây cũng là cơ sở giúp định hướng nhóm máu hệ ABO của BN/NHM để thực hiện nhiều kỹ thuật hỗ trợ tiếp theo.

Kỹ thuật đầu tiên chúng tôi sử dụng để bóc lột KN yếu của hệ ABO là rửa HC. Trong máu toàn phần có các thành phần protein che lấp vị trí KN hoặc tồn tại các chất hòa tan có khả năng trung hòa KT trong HTM [5]. Rửa HC 3 lần bằng nước muối sinh lý để loại bỏ những thành phần trên, sau đó sử dụng HC

đã rửa để xác định nhóm máu hệ ABO. Kết quả bảng 3.3 cho thấy, sau khi rửa HC đã xác định được KN yếu hệ ABO của 2/58 mẫu. Dù hiệu quả của kỹ thuật này còn thấp nhưng đây là kỹ thuật rất cơ bản và dễ thực hiện ở tất cả các phòng xét nghiệm.

Đối với những trường hợp bình thường, khi xác định nhóm máu hệ ABO thường thấy hồng cầu ngưng kết rất nhanh với HTM tương ứng. Tuy nhiên, với những trường hợp KN yếu, tình trạng cân bằng của phản ứng KN– KT chỉ đạt được sau 15-60 phút ở nhiệt độ thích hợp [2], [4]. Do đó, cần có thời gian ủ trước khi tiến hành ly tâm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, có 6/58 trường hợp xác định được KN yếu hệ ABO sau khi ủ HC với HTM, khoảng nhiệt độ ủ từ 2-8°C có hiệu quả hơn ở nhiệt độ phòng xét nghiệm (kết quả bảng 3.4). Tuy nhiên, khi ủ HC với HTM cũng cần thực hiện đồng thời chứng tự thân và xét nghiệm sàng lọc KTBT để đánh giá kết quả chính xác [3], [4].

Huyết thanh mẫu chống A, chống B sử dụng hiện nay được sản xuất theo công nghệ KT đơn dòng nên có chất lượng tốt, hiệu giá KT cao. Tuy nhiên, HTM của các hãng khác nhau lại có sự khác biệt về dòng KT dẫn tới độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau. Chính vì vậy, với các mẫu khó xác định nhóm máu nên sử dụng nhiều loại HTM của các hãng khác nhau để có thể có thể bắt được các quyết định KN tương ứng [6]. Trong số 58 mẫu nghiên cứu có HC không phản ứng với HTM của hãng Voxsera - Ấn Độ (sinh phẩm sử dụng ban đầu), chúng tôi sử dụng thêm sinh phẩm của 4 hãng khác để xác định KN yếu. Kết quả bảng 3.5 cho thấy xác định được KN của 19/58 mẫu và trong số các mẫu xác định được KN bằng kỹ thuật này, không có HTM của hãng nào xác định được KN của tất cả các trường hợp. Kết quả cũng cho thấy

HTM của hãng CE – Đức và Spectrum – Ai Cập có hiệu quả xác định KN yếu của hệ ABO cao hơn. Tuy nhiên, để đưa ra kết luận cụ thể, cần phải tiến hành thử nghiệm so sánh trên nhiều mẫu với nhiều mức độ biểu hiện KN khác nhau.

Bên cạnh các kỹ thuật trên, kỹ thuật hấp phụ và tách KT cũng được xem một trong các kỹ thuật hiệu quả để bộc lộ KN A yếu, B yếu trên bề mặt HC [2], [5]. Kết quả từ bảng 3.7 cho thấy, hầu hết các mẫu đều xác định được KN yếu hệ ABO sau khi thực hiện kỹ thuật hấp phụ và tách KT (96,6%). Có 2 mẫu có KN yếu nhưng không phát hiện được bằng kỹ thuật này, điều đó có thể do hạn chế của kỹ thuật không xác định được những mẫu có quá ít vị trí KN trên bề mặt HC. Ngoài ra, kết quả trên có thể liên quan đến cách thiết kế nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ sử dụng một loại HTM (HTM của hãng Voxsera - Ấn Độ) để tiến hành hấp phụ và tách KT nên kết quả có phần hạn chế.

Như vậy, trong các kỹ thuật giúp bộc lộ kháng nguyên A yếu, B yếu trên bề mặt hồng cầu, kỹ thuật rửa HC 3 lần bằng nước muối sinh lý có hiệu quả thấp nhất (chỉ xác định được 2/58 mẫu), sau đó là kỹ thuật làm tăng cường phản ứng KN – KT (xác định được 6/58 mẫu), sử dụng HTM của nhiều hãng giúp xác định được 19/58 mẫu và cuối cùng là kỹ thuật hấp phụ và tách KT tỏ ra hiệu quả nhất (đã xác định được 56/58 mẫu). Dù vậy nhưng chưa có kỹ thuật nào xác định được KN yếu của tất cả các mẫu. Điều này đặt ra yêu cầu phải phối hợp nhiều kỹ thuật với nhau, ưu điểm của kỹ thuật này sẽ khắc phục hạn chế của kỹ thuật khác [3], [6].

Khi áp dụng nhiều kỹ thuật, kết quả xác định KN yếu của hệ ABO đã tăng lên đáng kể. Nếu chỉ sử dụng HC đã rửa để làm xét

thử nghiệm, chỉ xác định được KN của 2/58 mẫu (bảng 3.3); ủ HC với huyết thanh mẫu thì xác định được KN của 6/58 mẫu (bảng 3.4). Khi chúng tôi kết hợp 2 kỹ thuật này với nhau (ủ HC đã rửa với huyết thanh mẫu) thì số mẫu xác định được KN đã tăng lên 9/58 (bảng 3.7)... Bằng cách kết hợp nhiều kỹ thuật khác nhau chúng tôi đã bộc lộ được kháng nguyên A yếu, B yếu của 58/58 mẫu. Như vậy, để xác định KN yếu của hệ ABO cần phải phối hợp nhiều kỹ thuật với nhau và kết quả thu được từ nghiên cứu này sẽ là cơ sở tin cậy để xây dựng quy trình xác định KN yếu của hệ nhóm máu ABO.

Sau khi áp dụng nhiều kỹ thuật để xác định KN yếu của hệ ABO, kết quả biểu đồ 3.1 cho thấy số mẫu có KN A yếu là 67,2% và số mẫu có KN B yếu là 32,8%. Kết quả của nhiều nghiên cứu đã công bố trước đó cũng cho kết quả tương tự, điều này liên quan đến tần suất xuất hiện đột biến gen A hay gặp hơn gen B [5], [7].

Việc xác định chính xác nhóm máu A yếu/B yếu cho BN/ NHM có ý nghĩa quan trọng trong truyền máu. Nếu xác định không chính xác sẽ dẫn tới dán sai nhãn nhóm máu cho đơn vị chế phẩm máu hoặc lựa chọn sai chế phẩm máu cho BN. Bệnh nhân/người hiến máu có nhóm máu A yếu/B yếu cũng cần được tư vấn đầy đủ để tránh cho BN/ NHM hiểu sai và lo lắng, cụ thể: 1. Nếu xác định nhóm máu ở cơ sở khác có thể kết luận là nhóm máu O; 2. Nếu BN phải truyền chế phẩm huyết tương, chọn chế phẩm có cùng nhóm máu, nếu BN phải truyền chế phẩm hồng cầu có thể truyền khối hồng cầu cùng nhóm máu hoặc khối hồng cầu nhóm O (trong trường hợp nhóm máu A yếu/ B yếu có KT chống A₁ hoặc chống B trong huyết thanh) [2], [8].

V. KẾT LUẬN

Qua những kết quả và bàn luận trên, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Nhóm máu A yếu gặp nhiều hơn B yếu (67,2% so với 32,8%).

- Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể là kỹ thuật có hiệu quả nhất để bóc lộ kháng nguyên yếu của hệ ABO (tỷ lệ thành công là 96,6%), sau đó đến kỹ thuật sử dụng huyết thanh mẫu các hãng khác nhau (tỷ lệ thành công là 32,8%), kỹ thuật tăng cường phản ứng kháng nguyên – kháng thể (tỷ lệ thành công là 10,3%) và cuối cùng là kỹ thuật rửa hồng cầu (tỷ lệ thành công là 3,4%). Khi kết hợp các kỹ thuật với nhau thì tỷ lệ thành công trong việc xác định kháng nguyên yếu của hệ ABO là 100%.

VI. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Chưa có kỹ thuật tham chiếu (sinh học phân tử) để so sánh và đánh giá với kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Thanh Nga, Nguyễn Quang Tùng, Lại Thị Phương Loan, Phạm Tuấn Dương (2020). Nghiên cứu xác định nhóm máu hệ ABO trong trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Tạp chí Y học Việt Nam (496): 190-198.
2. Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh (2019). Bài giảng sau đại học Huyết học – Truyền máu tập 1. Các hệ nhóm máu cơ bản và ứng dụng trong truyền máu, 96-123. Nhà xuất bản Y học.
3. Brecher, M. E. (2005). Technical Manual 15th edition AABB (Technical Manual of the American Association of Blood Banks).
4. Đỗ Trung Phần (2016). Kỹ thuật xét nghiệm Huyết học và Truyền máu ứng dụng trong lâm sàng. An toàn truyền máu: Sàng lọc bệnh nhiễm trùng, phát máu an toàn, 262-302. Nhà xuất bản Y học.
5. Tiwari, A. K., Setya, D., Arora, D., Mehta, S. P., Aggarwal, G., & Mitra, S. (2020). An algorithmic approach to serological work-up of ABO sub-groups which present as ABO discrepancies in resource constraint settings. Journal of immunological methods, 487, 112895.
6. Chopra, G., Kataria, M., Batra, A. K., & Kumar, R. (2022). Detection of a weaker subgroup of A in ABO blood group system. Asian Journal of Transfusion Science, 16(1), 132.
7. Desai, P., Navkudkar, A., & Rajadhyaksha, S. (2023). ABO blood group discrepancies in blood donor and patient samples at a tertiary care oncology centre: analysis and serological resolution. Hematology, Transfusion and Cell Therapy.
8. Bộ Y tế (2013). Thông tư 26/2013-TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu.

MỘT SỐ CHỈ SỐ CHẤT LƯỢNG CỦA KHỐI TIỂU CẦU POOL LỌC BẠCH CẦU NUÔI DƯỠNG BẰNG DUNG DỊCH SSP+ TRONG QUÁ TRÌNH BẢO QUẢN

Trần Ngọc Quế¹, Võ Thị Diễm Hà¹, Trần Văn Luật¹,
Cao Văn Hiến¹, Nguyễn Bá Huân¹, Phùng Thị Quỳnh Anh¹,
Lê Thị Thảo¹, Nguyễn Thị Tâm¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá các chỉ số chất lượng của KTCPLBC-SSP+ trong quá trình bảo quản từ ngày 1 đến ngày 8. Kết quả sẽ được so sánh với tiêu chuẩn về khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu được qui định trong Thông tư 26/2013/BYT về Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu.

Đối tượng nghiên cứu: 20 đơn vị KTCPLBC-SSP+ điều chế từ 120 đơn vị máu toàn phần 350 ml được lấy từ người hiến máu khỏe mạnh, đủ tiêu chuẩn theo Thông tư 26/2013/BYT về Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu.

Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang và thực hiện theo quy trình điều chế KTCPLBC thực hiện tại viện huyết học truyền máu TƯ, thay huyết tương bằng dung dịch nuôi dưỡng tiểu cầu SSP+.

Kết luận: KTCPLBC-SSP+ ngay sau khi điều chế có thể tích đạt 293,1 ml/túi, số lượng tiểu cầu đạt $350,0 \times 10^9$ /túi, số lượng bạch cầu tồn dư đạt $0,06 \times 10^6$ /túi, pH đạt 6,99. Sau thời gian bảo quản 8 ngày, khối tiểu cầu đều đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng quy định của Bộ Y tế về thể tích, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, pH, cấy khuẩn.

Từ khóa: Khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có dung dịch bảo quản, SSP+

SUMMARY

SOME QUALITY INDICATORS OF LEUCOCYTE - DEPLETED POOLED PLATELET CONCENTRATES PREPARED WITH SSP+ SOLUTION DURING STORAGE

Objectives: Evaluation of quality indicators of leucocyte-depleted pooled platelet concentrates prepared with SSP+ solution (KTCPLBC-SSP+) during storage from day 1 to day 8. The results will compare with the quality standards of leucocyte-depleted pooled platelet concentrates in circular 26/2013/Ministry of Health for Guidelines for Blood Transfusion Activities.

Subjects: 20 units of KTCPLBC-SSP+ prepared from 120 units of whole blood 350 ml were taken from healthy blood donors, meeting the standards according to Circular 26/2013/Ministry of Health on Guidelines for Blood Transfusion Activities.

Method: A cross - sectional study and following the KTCPLBC preparation process performed at the Institute of Hematology and Blood Transfusion, replacing plasma with SSP+ platelet nutrient solution.

Results: KTCPLBC-SSP+ immediately after preparation had a volume of 293.1 ml/bag, platelet count of 350.0×10^9 /bag, residual leukocyte count of 0.06×10^6 /bag, pH of 6.99. After 8 days of storage, the platelet concentrates

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế

SĐT: 0913996568

Email: drque72@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

all met the quality standards prescribed by the Ministry of Health regarding volume, platelet count, leukocyte count, pH, bacterial culture.

Keywords: leucocyte – depleted pooled platelet, SSP+.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (KTCPLBC) là chế phẩm máu được điều chế từ máu toàn phần. Chế phẩm này được sử dụng phổ biến từ năm 2015 đến nay, đạt hiệu quả trong điều trị và giảm các phản ứng không mong muốn do bạch cầu gây ra [1]. Tuy nhiên hạn sử dụng của KTCPLBC chỉ trong vòng 5 ngày, điều này gây khó khăn trong việc điều tiết và cấp phát KTCPLBC với số lượng lớn trong các dịp tiếp nhận được nhiều máu toàn phần hoặc dịp Lễ, Tết khan hiếm tiểu cầu. Do đó, có nguy cơ hủy bỏ KTCPLBC rất cao do hết hạn sử dụng. Để hạn chế việc hủy bỏ KTCPLBC, Viện cần điều chế khối tiểu cầu bảo quản trong dung dịch nuôi dưỡng tiểu cầu có hạn sử dụng dài hơn 5 ngày. Hiện nay, các Trung tâm máu trên thế giới sử dụng dung dịch nuôi dưỡng tiểu cầu như Composol, T-sol, SSP+ thay thế một phần huyết tương để đảm bảo cung cấp bù đủ năng lượng mà tiểu cầu đã tiêu thụ trong quá trình bảo quản, tăng khả năng bảo quản khối tiểu cầu lên đến 7 ngày [2], [3] và giảm các phản ứng không mong muốn do huyết tương gây ra khi so sánh với khối tiểu cầu bảo quản trong 100% huyết tương [4], [5]. Tại Việt Nam, tác giả Hoàng Thị Tuệ Ngọc [6] - Trung tâm huyết học Hồ Chí Minh đã điều chế 11 túi khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu với chất nuôi dưỡng tiểu cầu đảm bảo chất lượng đến 7 ngày. Với mong muốn kéo dài hạn sử dụng lên đến 7 ngày, Viện Huyết học - Truyền máu trung ương điều chế khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có

dung dịch nuôi dưỡng đảm bảo chất lượng ổn định trong quá trình bảo quản lên đến 7 ngày và đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng của Bộ Y tế quy định [7].

Mục tiêu nghiên cứu: “Đánh giá các chỉ số chất lượng của KTCPLBC-SSP+ trong quá trình bảo quản từ ngày 1 đến ngày 8. Kết quả sẽ được so sánh với tiêu chuẩn về khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu được quy định trong Thông tư 26/2013/BYT về Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

20 đơn vị khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu điều chế từ 120 đơn vị máu toàn phần 350 ml được lấy từ người hiến máu khỏe mạnh, đủ tiêu chuẩn theo Thông tư 26/2013/BYT về Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu [7].

Tiêu chuẩn loại trừ: những mẫu không đạt tiêu chuẩn như bị tan máu hoặc đục hoặc tiểu cầu bị vón cục sẽ bị loại trừ.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: thực hiện theo qui trình điều chế khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (ĐT.ĐC.32.06) của Viện Huyết học - Truyền máu TУ, thay Huyết tương bằng dung dịch bảo quản SSP+ và cắt ngang.

- Thời gian nghiên cứu: tháng 4/2024 - 9/2024 tại Viện Huyết học - Truyền máu TW.

- Các biến nghiên cứu:

- Biến độc lập: quá trình bảo quản KTCPLBC với dung dịch SSP+ qua các ngày.

- Biến phụ thuộc: Các chỉ tiêu chất lượng của khối tiểu cầu bao gồm:

- Thẻ tích: Cân và trừ bì túi để tính thể tích mẫu

○ Số lượng tiểu cầu (SLTC): Đo bằng máy đếm tế bào tự động

○ Số lượng bạch cầu (SLBC): đo bằng máy Adam

○ pH: Kiểm tra pH bằng máy đo khí máu.

○ Cấy khuẩn: kiểm tra vô khuẩn vào ngày 8 để đảm bảo không có sự nhiễm khuẩn.

- Phương pháp phân tích dữ liệu:

• Sử dụng phần mềm SPSS 27.0 để phân tích dữ liệu.

• Phân tích sự thay đổi theo thời gian: t-test để so sánh sự thay đổi các chỉ số trong quá trình bảo quản.

• So sánh với tiêu chuẩn: Kết quả sẽ được so sánh với tiêu chuẩn qui định trong Thông tư 26/2013 của Bộ Y tế.

- Kiểm soát sai lệch:

• Nhiệt độ bảo quản: Đảm bảo nhiệt độ trong suốt quá trình bảo quản duy trì ở nhiệt độ 20 - 24°C [8], [9].

• Kiểm tra vô khuẩn: Thực hiện qui trình nói đây vô trùng để tránh nguy cơ nhiễm khuẩn.

• Sử dụng thiết bị đồng nhất: các thiết bị đo lường và kiểm tra chất lượng (máy đếm tế bào, máy đo pH, máy đếm bạch cầu, máy cấy khuẩn) đều được hiệu chuẩn và sử dụng nhất quán trong toàn bộ nghiên cứu [10].

- Qui trình điều chế và xử lý mẫu:

• Máu toàn phần 350 ml được lấy từ người hiến máu đạt tiêu chuẩn, được sàng lọc an toàn để thực hiện tách buffy coat và điều chế KTCPLBC-SSP+ dựa theo qui trình điều chế khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu (ĐT.ĐC.32.06) của Viện Huyết học - Truyền máu TỰ, chỉ thay huyết tương bằng dung dịch nuôi dưỡng.

• Ly tâm túi MTP 350 ml ở tốc độ 3150 xg trong 13 phút để tách lớp buffy coat có

thể tích khoảng 45 ml, trong đó thể tích huyết tương là khoảng 25 ml.

• Dồn (pool) buffy coat: 6 túi buffy coat đơn cùng nhóm sẽ được dồn vào túi chứa buffy coat pool của bộ kit TRV8006XU. Bổ sung dung dịch SSP+ vào túi buffy coat pool, với tỷ lệ 60 - 70% dung dịch SSP+ và 30 - 40% huyết tương theo hướng dẫn điều chế khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có dung dịch nuôi dưỡng của tiêu chuẩn Châu Âu khuyến cáo [13].

• Ly tâm túi buffy coat pool ở tốc độ 790 xg trong 6 phút để phân tách tiểu cầu và lọc bạch cầu bằng bầu lọc được gắn sẵn của bộ kit TRV8006XU để thu được KTCPLBC-SSP+.

• Bảo quản: Các túi KTCPLBC-SSP+ sẽ được bảo quản ở nhiệt độ 20 - 24°C kèm lắc liên tục để giữ cho tiểu cầu trạng thái hoạt động.

- Lấy mẫu và kiểm tra chỉ số:

• Lấy mẫu định kỳ: Từ túi KTCPLBC-SSP+ sẽ được lấy mẫu cùng thời điểm tại các ngày bảo quản ngày 1, 3, 5, 6, 7, 8 để đánh giá chất lượng.

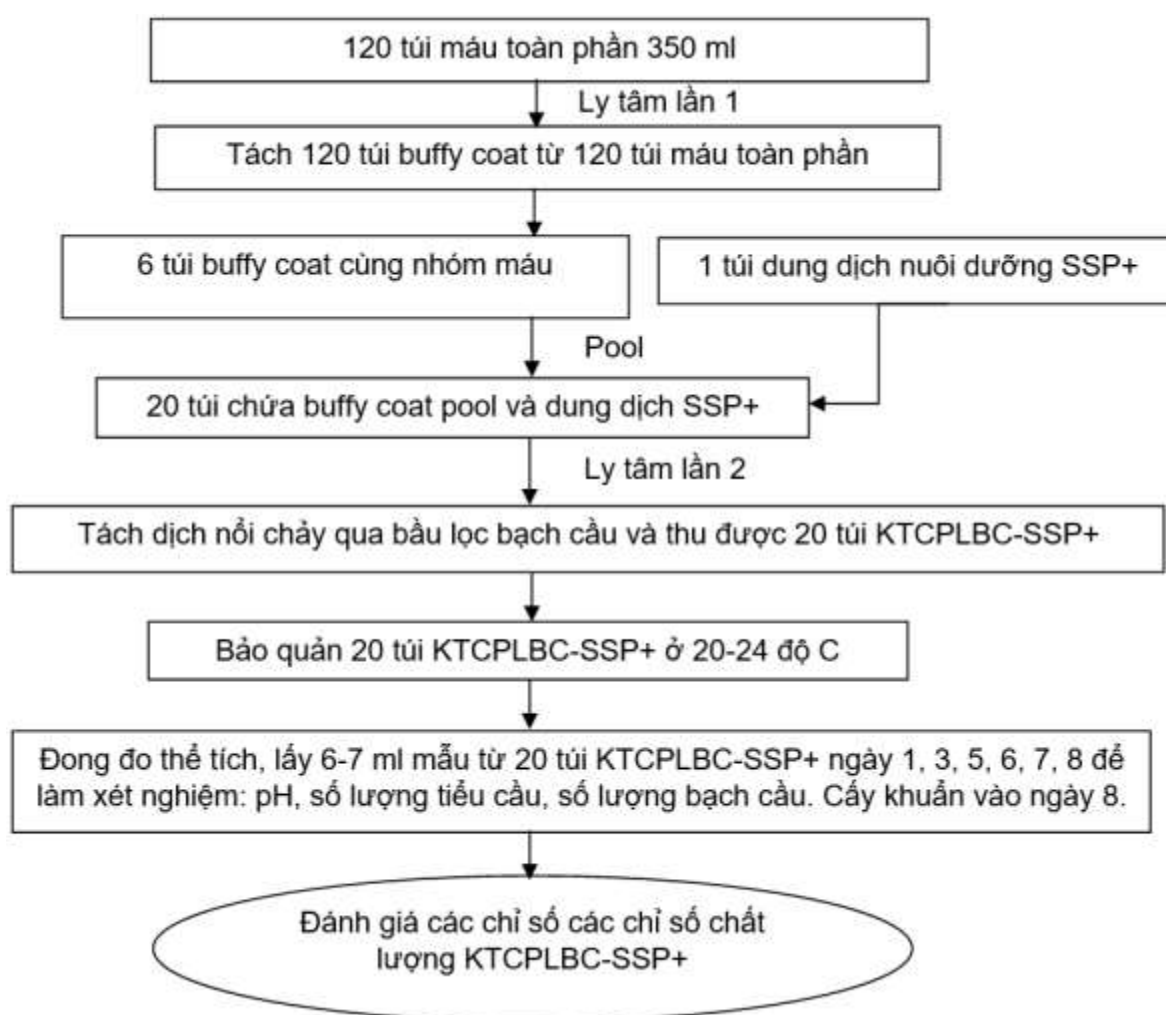
• Cách lấy mẫu: Có 6 thời điểm lấy mẫu, tại mỗi thời điểm lấy mẫu, nối túi chứa KTCPLBC-SSP+ với túi rỗng để lấy 6-7 ml mẫu theo hướng mẫu chảy một chiều từ túi KTCPLBC vào túi rỗng. Sau đó hàn rời túi chứa mẫu nhằm tránh nhiễm khuẩn túi. Chia 6 - 7 ml mẫu vào các ống nghiệm.

- Thiết bị, dụng cụ, nguyên vật liệu:

• Bộ kit TRV8006XU của hãng Macopharma (Pháp).

• Túi dung dịch nuôi dưỡng tiểu cầu SSP+ 300 ml của hãng Macopharma (Pháp).

2.1.3. Sơ đồ điều chế, lấy mẫu để kiểm tra các chỉ tiêu



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của khối tiểu cầu ngay sau khi điều chế

Ngay sau khi điều chế, KTCPLBC-SSP+ được kiểm tra chất lượng về các chỉ tiêu theo quy định của Bộ Y tế [7].

Bảng 1: Kết quả một số chỉ tiêu chất lượng của KTCPLBC-SSP+

Chỉ số	Đơn vị tính	Tiêu chuẩn	Kết quả đo		SL đạt	Tỷ lệ đạt
			$\bar{X} \pm SD$	Min - Max		
Thể tích	ml/túi	240 - 400	$293,1 \pm 6,3$	274,1 - 300,4	20	100%
SLTC	10^9 /túi	> 260	$350,0 \pm 30,2$	304,6 - 420,0	20	100%
SLBC	10^6 /túi	$\leq 1,0$	$0,06 \pm 0,04$	0,01 - 0,15	20	100%
pH	-	6,4 - 7,4	$6,99 \pm 0,04$	6,91 - 7,07	20	100%

Nhận xét: 100% túi KTCPLBC-SSP+ đáp ứng các tiêu chuẩn quy định của Bộ Y tế [7].

3.2. Đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của khối tiểu cầu trong quá trình bảo quản

3.2.1. Số lượng tiểu cầu trong quá trình bảo quản

Bảng 2: Kết quả số lượng tiểu cầu theo thời gian bảo quản

Ngày bảo quản	Số mẫu	Số lượng tiểu cầu (10^9 /túi)		Tiêu chuẩn > 260×10^9	P
		$\bar{X} \pm SD$	Min - Max		
1	20	$350,0 \pm 30,2$	304,6 - 419,9	Đạt	
3	20	$354,1 \pm 35,5$	302,7 - 443,9	Đạt	$p_{1,3} = 0,06$
5	20	$345,9 \pm 31,5$	301,6 - 428,3	Đạt	$p_{1,5} = 0,07$
6	20	$342,1 \pm 31,9$	300,9 - 426,8	Đạt	$p_{1,6} = 0,002$
7	20	$342,3 \pm 30,9$	301,4 - 415,6	Đạt	$p_{1,7} = 0,002$
8	20	$338,1 \pm 26,4$	300,2 - 403,1	Đạt	$p_{1,8} = 0,001$

Nhận xét: SLTC giảm từ ngày 1 đến ngày 8 và đạt tiêu chuẩn quy định của Bộ Y tế [7].

3.2.2. pH trong quá trình bảo quản

Bảng 3: Kết quả pH theo thời gian bảo quản

Ngày bảo quản	Số mẫu	pH		Tiêu chuẩn 6,4 - 7,4	P
		$\bar{X} \pm SD$	Min - Max		
1	20	$6,99 \pm 0,04$	6,91 - 7,07	Đạt	
3	20	$7,16 \pm 0,05$	7,07 - 7,25	Đạt	$p_{1,3} = 0,10$
5	20	$7,20 \pm 0,06$	7,10 - 7,31	Đạt	$p_{1,5} = 0,13$
6	20	$7,20 \pm 0,07$	7,07 - 7,30	Đạt	$p_{1,6} = 0,31$
7	20	$7,18 \pm 0,07$	7,05 - 7,29	Đạt	$p_{1,7} = 0,41$
8	20	$7,18 \pm 0,07$	7,02 - 7,28	Đạt	$p_{1,8} = 0,53$

Nhận xét: pH trong quá trình bảo quản đều trong giới hạn tiêu chuẩn quy định từ 6,4 - 7,4 của Bộ Y tế [7].

3.2.3. Kết quả cấy khuẩn của khối tiểu cầu vào cuối thời gian bảo quản.

Bảng 4: Kết quả cấy khuẩn

Cấy khuẩn	Tiêu chuẩn		Kết quả	
	Âm tính		Âm tính	Dương tính
n=20			20	0

Nhận xét: Kết quả cấy khuẩn vào cuối thời gian bảo quản đều có kết quả âm tính.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá chất lượng khối tiểu cầu ngay sau điều chế

Kết quả bảng 1 cho thấy các chỉ tiêu thể tích, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, pH của KTCPLBC ngay sau khi điều chế đều đáp ứng tiêu chuẩn quy định của Bộ Y tế [7]. Thể tích tiểu cầu $293,1 \pm 6,3$ (ml), số lượng tiểu cầu $350,0 \pm 30,2$ ($\times 10^9$), số lượng bạch cầu $0,06 \pm 0,04$ ($\times 10^6$), pH $6,99 \pm 0,04$. Kết

quả số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, pH của chúng tôi tương đồng với tác giả Lê Hoàng Oanh khi khảo sát các chỉ tiêu chất lượng của khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có dung dịch bảo quản được điều chế tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy [12].

4.2. Đánh giá chất lượng khối tiểu cầu bảo quản trong dung dịch SSP+ theo thời gian

Kết quả kiểm tra số lượng tiểu cầu ở bảng 2 cho thấy từ ngày 1 đến ngày 8, số lượng tiểu cầu đều có xu hướng giảm nhưng đều lớn hơn 300×10^9 và đều đạt tiêu chuẩn

qui định của Bộ Y tế [7]. So với ngày 1, số lượng tiểu cầu ngày 3 và ngày 5 có thay đổi nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ nhưng ngày 6, 7, 8 giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tiểu cầu trải qua nhiều sự thay đổi khi ở bên ngoài cơ thể: qua quá trình ly tâm, tách khỏi máu toàn phần, bảo quản ở nhiệt độ 20 - 24°C trong túi chứa chuyên dụng. Những quá trình trên làm kích hoạt, phân mảnh hoặc mất tính toàn vẹn, tổn thương tiểu cầu nên số lượng tiểu cầu giảm trong quá trình bảo quản [2], [14].

Kết quả kiểm tra pH ở bảng 3 cho thấy so với ngày 1, ngày 3, 5, 6, 7 và 8 thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các giá trị pH dao động trong thời gian bảo quản của chúng tôi tương đồng với tác giả Hoàng Thị Tuệ Ngọc [6] và tác giả C. Saunders [15] khi theo dõi pH của tiểu cầu trong thời gian bảo quản 7 ngày. pH tại ngày 1 đến ngày 8 đều đáp ứng tiêu chuẩn quy định của Bộ Y tế [7] trong khoảng 6,4 - 7,4. Trong quá trình bảo quản, pH khối tiểu cầu tăng từ ngày 1 đến ngày 5 do tiểu cầu chuyển hoá hiếu khí và duy trì được khả năng hoạt động bằng cách sử dụng oxy, chuyển hoá glucose thông qua chu trình Krebs, tạo ra sản phẩm CO_2 và tạo axit cacbonic. Tuy nhiên, axit cacbonic bị chuyển hoá một phần tạo thành bicarbonat do các chất đệm có trong dung dịch SSP+ như acetat và photphat. Các chất đệm này giúp tăng cường độ kiềm nên pH tăng nhẹ trong những ngày đầu [2], [15]. Từ ngày 7 đến ngày 8, chuyển hoá glucose thông qua chu trình Krebs giảm [3], [4]. Lúc này glucose chuyển hoá yếm khí thông qua quá trình đường phân và tạo ra axit lactic và làm giảm pH của môi trường bảo quản tiểu cầu. Khi thời gian bảo quản kéo dài, tiểu cầu bị giảm năng lượng dự trữ, ảnh hưởng đến khả năng duy trì các bơm ion trên màng tế bào,

dẫn đến sự mất cân bằng ion và pH nội bào của tiểu cầu, làm cho môi trường bảo quản trở nên axit hơn. Thêm vào đó, khi bảo quản tiểu cầu kéo dài, axit lactic tăng lên, khả năng duy trì pH cân bằng của các chất đệm sẽ bị quá tải, dẫn đến pH giảm dần dần [11], [15] [16].

Kết quả bảng 4 cho thấy cấy khuẩn tiểu cầu vào cuối thời gian bảo quản tiểu cầu (ngày 8) đều âm tính, đảm bảo tiêu chuẩn Bộ y tế [7].

V. KẾT LUẬN

Qua đánh giá một số chỉ số chất lượng của 20 khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu nuôi dưỡng tiểu cầu bằng dung dịch SSP+ trong quá trình bảo quản, chúng tôi thu được các kết quả như sau:

- Khối tiểu cầu bảo quản trong dung dịch SSP+ ngay sau khi điều chế có thể tích đạt 293,1 ml/túi, số lượng tiểu cầu đạt $350,0 \times 10^9$ /túi, số lượng bạch cầu tồn dư đạt $0,06 \times 10^6$ /túi, pH đạt 6,99.

- Sau thời gian bảo quản 8 ngày, khối tiểu cầu đều đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng quy định của Bộ Y tế về thể tích, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, pH, cấy khuẩn.

VI. KIẾN NGHỊ

Nên nghiên cứu số lượng mẫu lớn hơn và cần triển khai phương pháp điều chế, bảo quản KTCPLBC-SSP+ tại trung tâm máu để có thể kéo dài thời gian bảo quản khối tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Thị Lan Anh, Phan Quang Hoà, Đặng Thị Hường và cộng sự (2020). Đánh giá hiệu quả truyền khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung

- ương năm 2019. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 496, 333–339.
2. **Van der Meer P.F.** (2016). PAS or plasma for storage of platelets? A concise review. *Transfus Med*, 26(5), 339–342.
 3. **Hornsey V.S., McColl K., Drummond O., et al.** (2006). Extended storage of platelets in SSP platelet additive solution. *Vox Sang*, 91(1), 41–46.
 4. **De Wildt-Eggen J., Nauta S., Schrijver J.G., et al.** (2000). Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. *Transfusion*, 40(4), 398–403.
 5. **Azuma H., Hirayama J., Akino M., et al.** (2009). Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion*, 49(2), 214–218.
 6. **Hoàng Thị Tuệ Ngọc, Lê Văn Tâm, Lê Hoàng Khiêm và cộng sự** (2019). Sản xuất tiểu cầu pool lọc bạch cầu với chất nuôi dưỡng tiểu cầu. Tạp chí Y học Hồ Chí Minh, Tập 23, số 6, 847–856.
 7. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu.
 8. **Đỗ Trung Phần** (2006), Bài giảng huyết học - Truyền máu, NXB Y học.
 9. **Murphy S., Sayer S.N., and Gardner F.H.** (1970). Storage of platelet concentrates at 22 degrees C. *Blood*, 35(4), 549–557.
 10. **Đỗ Thị Hiền, Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thủy và cộng sự** (2018). Đánh giá chất lượng khối tiểu cầu từ máu toàn phần tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương (2015 - 2017). Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 466, 58–69.
 11. **Gulliksson H.** (2003). Defining the optimal storage conditions for the long-term storage of platelets. *Transfus Med Rev*, 17(3), 209–215.
 12. **Lê Hoàng Oanh, Nguyễn Trường Sơn, Hồ Trọng Hiếu và cộng sự** (2018). Đánh giá chất lượng khối hồng cầu lắng giảm bạch cầu và khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu có dung dịch bảo quản tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy. Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 467, 42–49.
 13. **Council of Europe Publishing** (2023), Platelets, recovered, pooled, leucocyte-depleted, in additive solution, Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 21th, 24-251.
 14. **Zhang J.G., Carter C.J., Culibrk B., et al.** (2008). Buffy-coat platelet variables and metabolism during storage in additive solutions or plasma. *Transfusion*, 48(5), 847–856.
 15. **Saunders C., Rowe G., Wilkins K., et al.** (2011). In vitro storage characteristics of platelet concentrates suspended in 70% SSP+(TM) additive solution versus plasma over a 14-day storage period. *Vox Sang*, 101(2), 112–121.
 16. **Tynngård N., Trinks M., and Berlin G.** (2012). In vitro properties of platelets stored in three different additive solutions. *Transfusion*, 52(5), 1003–1009.

TỶ LỆ CÁC ĐƠN VỊ MÁU CÓ BIỂU HIỆN KHÔNG MONG MUỐN TRONG HOẠT ĐỘNG TIẾP NHẬN, ĐIỀU CHẾ CÁC THÀNH PHẦN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW (2020 - 2022) VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Mẫn Thị Anh Kim¹, Hoàng Anh Tuấn¹, Võ Thị Diễm Hà¹,
Đỗ Thị Hiền¹, Đỗ Văn Dũng¹, Trần Quang Tùng¹,
Nguyễn Thị Hồng¹, Nguyễn Thị Tâm¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kiểm tra chất lượng máu toàn phần (MTP) trước khi điều chế các thành phần máu nhằm kiểm soát chất lượng nguồn nguyên liệu đầu vào để điều chế chế phẩm máu theo tiêu chuẩn quy định tại Thông tư 26/2013 về Hướng dẫn hoạt động Truyền máu. Trong quá trình kiểm tra chất lượng MTP, phát hiện MTP có những biểu hiện không mong muốn (BHKMM) như tiếp nhận thiếu hoặc vượt quá thể tích quy định, thời gian lấy máu trên 10 phút, lấy ven 2 lần, quá 24 giờ kể từ khi lấy máu đến khi bàn giao và điều chế, tan máu, huyết tương xanh đen, huyết tương đục, có cục đông, thùng túi... Tổng kết, tìm hiểu tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM trong hoạt động tiếp nhận, điều chế từ năm 2020 - 2022 đóng một vai trò quan trọng trong việc nâng cao chất lượng các chế phẩm máu để đáp ứng nhu cầu điều trị người bệnh.

Mục tiêu: Tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM và phân tích một số yếu tố có liên quan đến các đơn vị máu có BHKMM trong hoạt động tiếp nhận và điều chế các thành phần máu.

¹*Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Diễm Hà

SĐT: 0912258354

Email: diemhvh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

98.911 đơn vị máu có BHKMM trong 1.050.831 đơn vị máu tiếp nhận được, từ tháng 12/2019 - 11/2022. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang.

Kết luận: Qua nghiên cứu 1.050.831 đơn vị máu đã có kết quả xét nghiệm sàng lọc máu an toàn phát hiện 98.911 đơn vị máu có BHKMM, chiếm tỷ lệ 9,41%. Trong các đơn vị máu có BHKMM thì tỷ lệ huyết tương đục chiếm tới 50,74 %. Tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM tiếp nhận buổi sáng (8,32%) thấp hơn so với buổi chiều (11,96%), tại các điểm lưu động (9,76% - 11,05%) cao hơn điểm cố định (8,26%) và điểm tại TTMQG (6,77%).

Từ khóa: Đơn vị máu có biểu hiện không mong muốn, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

RATE OF ABNORMAL WHOLE BLOOD UNITS IN BLOOD COLLECTION AND BLOOD COMPONENTS PROCESSING IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2020 - 2022) AND SOME RELATED FACTORS

Subject: Quality control of whole blood of pre-processing blood components shall be carried out, in order to quality control the input material resources for preparation blood components

based on regulation standards. This study implemented for determination the rate of abnormal whole blood in blood collection and blood components processing. It is impossible for staff to improve the quality of blood components, response to clinical for treatment.

Objective: Rate of abnormal whole blood in processing blood components and some causes are related from 12/2019 to 11/2022 in National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT).

Materials and Methods: 98.911 abnormal units in 1.050.831 units are collected which test results were not reactive, safety with screening tests from 12/2019 to 11/2022. Study design: cross-sectional description.

Conclusion: To study 1.050.831 units are collected which test results were not reactive, safety with screening tests, determined 98.911 abnormal units, rate of abnormal units up to 9.41%. In this abnormal units, lipemic plasma units were the highest (50.74%). The rate of abnormal units collected in the morning (8.32%) lower than those in the afternoon (11.96%). The rate of abnormal units in mobile collection sites (9.76% - 11.05%) higher than other blood donation sites (6.77% - 8.67%).

Keywords: abnormal whole blood units, NIHBT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kiểm tra chất lượng máu toàn phần (MTP) trước khi điều chế các thành phần máu nhằm kiểm soát chất lượng nguồn nguyên liệu MTP đầu vào để điều chế các chế phẩm máu theo tiêu chuẩn đã quy định tại Thông tư 26/2013 về Hướng dẫn hoạt động Truyền máu [1]. Từ một đơn vị MTP sẽ điều chế được nhiều loại chế phẩm máu như: khối hồng cầu, khối tiểu cầu, huyết tương tươi, huyết tương, tủa lạnh giàu yếu tố VIII,

khối bạch cầu... [2]. Trong quá trình kiểm tra chất lượng MTP, phát hiện MTP có những biểu hiện không mong muốn (BHKMM) như tiếp nhận thiếu hoặc vượt quá thể tích quy định, thời gian lấy máu trên 10 phút, lấy ven 2 lần, quá 24 giờ kể từ khi lấy máu đến khi bàn giao và điều chế, tan máu, huyết tương xanh đen, huyết tương đục, có cục đông, thùng túi... Tất cả những đơn vị máu có BHKMM như trên sẽ không được điều chế các chế phẩm máu theo quy trình thường quy mà chỉ điều chế một hoặc hai hoặc là hủy hoàn toàn chế phẩm máu, tỷ lệ máu và chế phẩm máu hủy cao thì hiệu quả của quá trình tiếp nhận và điều chế thấp [3]. Nhằm tổng kết, tìm hiểu tỷ lệ các đơn vị máu có BHKMM nêu trên trong hoạt động tiếp nhận và điều chế từ năm 2020 - 2022, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ đơn vị máu có biểu hiện không mong muốn.
2. Phân tích một số yếu tố liên quan của đơn vị máu có biểu hiện không mong muốn trong hoạt động tiếp nhận và điều chế các thành phần máu từ năm 2020 - 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 98.911 đơn vị máu có BHKMM trong hoạt động tiếp nhận, điều chế từ tháng 12/2019 - 11/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang, hồi cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ đơn vị máu có BHKMM trong hoạt động tiếp nhận máu, điều chế các thành phần máu: huyết tương đục, huyết tương màu xanh đen, tan máu, thời gian lấy máu trên 10 phút, thời gian từ khi lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ (> 24 h), thiếu thể tích so với quy định,

thừa thể tích so với quy định, lấy ven 2 lần, cục đông, thùng túi.

- Thu thập số liệu từ phần mềm Quản lý Trung tâm máu:

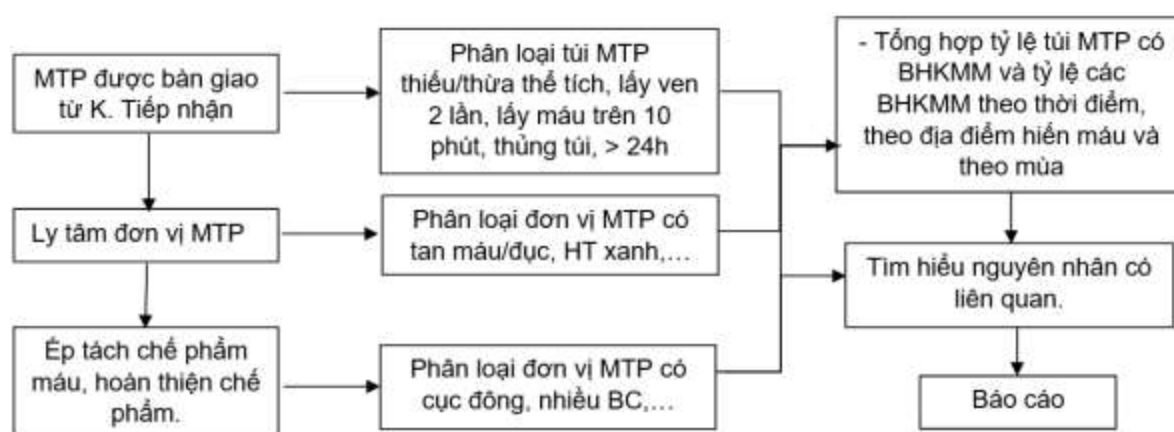
○ Các đơn vị MTP có biểu hiện: thời gian lấy máu trên 10 phút, thời gian từ khi lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ, thiếu thể tích so với quy định, thừa thể tích so với quy định, lấy ven 2 lần, thùng túi được phát hiện và phân loại tại thời điểm nhận bàn giao giữa khoa hiến máu và khoa điều chế.

○ Các túi MTP có biểu hiện: huyết tương đục, huyết tương màu xanh đen, tan máu,

thùng túi được phát hiện và phân loại sau khi ly tâm máu.

○ Các túi MTP có biểu hiện: cục đông, thùng túi được phát hiện và phân loại trong quá trình phân tách và điều chế chế phẩm máu.

- Thống kê và phân tích số lượng, tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM theo thời gian tiếp nhận sáng hoặc chiều, theo điểm hiến máu tại trung tâm máu (TTMQG), tại điểm lưu động (LĐ), tại điểm cố định (CĐ), theo mùa (Xuân từ tháng 1 - 3, Hạ từ tháng 4 - 6, Thu từ tháng 7-9, Đông từ tháng 10-12).



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ phân tích đơn vị máu toàn phần có các biểu hiện không mong muốn

2.3. Thiết bị, dụng cụ và nguyên vật liệu

- Máy ly tâm SORVALL RC 12BP, Mỹ.
- Bàn ép máu Baxter

2.4. Phương pháp thu thập, xử lý số liệu: Hồ sơ chế phẩm máu xuất ra từ phần mềm quản lý trung tâm máu; số liệu được xử lý, phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, so sánh hai tỷ lệ bằng hàm χ^2 .

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

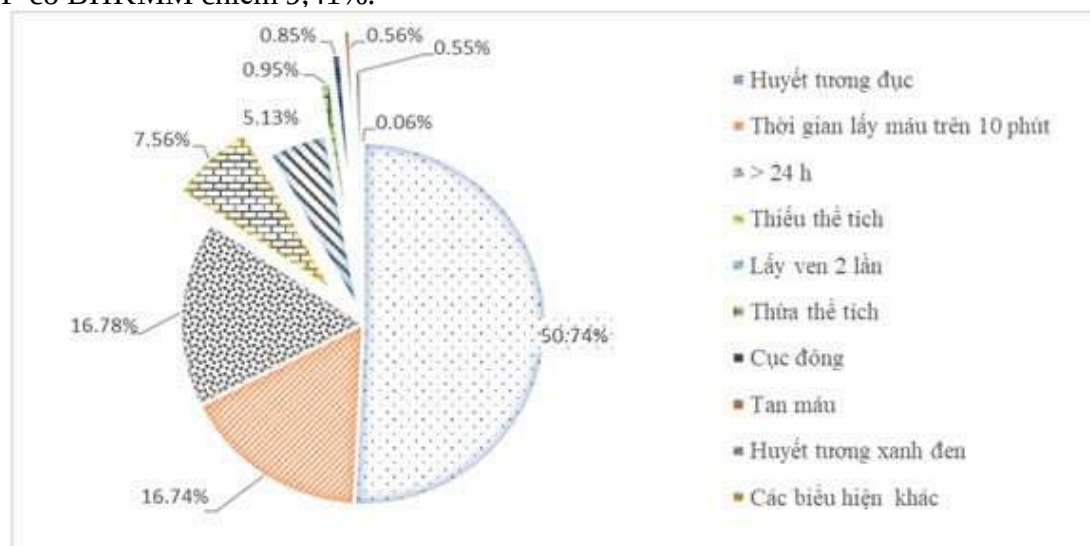
3.1. Tỷ lệ máu toàn phần có biểu hiện không mong muốn

Bảng 3.1. Tỷ lệ % các nhóm biểu hiện không mong muốn

STT	Số lượng máu BHKMM	MTP tiếp nhận 2020	MTP tiếp nhận 2021	MTP tiếp nhận 2022	MTP tiếp nhận 2020-2022
1	Huyết tương đục	17.851 (5,50 %)	16.597 (4,78%)	15.735 (4,15%)	50.183 (4,78%)
2	Thời gian lấy máu trên 10 phút	8.801 (2,71 %)	4.736 (1,36%)	3.018 (0,80%)	16.555 (1,58%)

3	Quá 24 h	5.856 (1,80 %)	6.896 (1,99%)	3.845 (1,01%)	16.597 (1,58%)
4	Thiếu thể tích	2.113 (0,65%)	2.302 (0,66%)	3.150 (0,83%)	7.565 (0,72%)
5	Lấy ven 2 lần	2.000 (0,62%)	1.440 (0,41%)	1.633 (0,43%)	5.073 (0,48%)
6	Thừa thể tích	401 (0,12%)	235 (0,07%)	300 (0,08%)	936 (0,09%)
7	Cục đông	336 (0,1%)	186 (0,05%)	318 (0,08%)	840 (0,08%)
8	Huyết tương xanh đen	196 (0,06%)	134 (0,04%)	213 (0,06%)	543 (0,05%)
9	Tan máu	157 (0,05%)	175 (0,05%)	224 (0,06%)	556 (0,05%)
10	BHKMM khác	27 (0,01%)	13 (0,001%)	23 (0,01%)	63 (0,01%)
Tổng		37.738 (11,63%)	32.714 (9,42%)	28.459 (7,51%)	98.911 (9,41%)

Nhận xét: Trong 3 năm 2020-2022, tiếp nhận 1.050.831 đơn vị MTP, có 10 nhóm BHKMM đã được phát hiện ra. Trong 1.050.831 đơn vị MTP tiếp nhận có 98.911 đơn vị MTP có BHKMM chiếm 9,41%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ % từng nhóm biểu hiện không mong muốn

Nhận xét: Trong 98.911 đơn vị MTP có BHKMM, tỷ lệ huyết tương đục chiếm 50,74%, thời gian lấy máu trên 10 phút chiếm 16,74%, máu tiếp nhận quá 24 h chiếm 16,78%, thiếu thể tích chiếm 7,56%, lấy ven 2 lần chiếm 5,13%, máu thừa thể tích chiếm 0,95%, cục đông chiếm 0,85%, tan máu chiếm 0,56%, huyết tương xanh chiếm 0,55% và nguyên nhân khác chiếm 0,06%.

3.2. Một số yếu tố liên quan

3.2.1. Tỷ lệ đơn vị máu toàn phần có BHKMM tiếp nhận theo mùa

Bảng 3.3. Tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM theo mùa

Thời gian tiếp nhận	MTP tiếp nhận (đơn vị)	MTP có BHKMM (đơn vị)	Tỷ lệ (%) MTP có BHKMM
Mùa xuân	244.382	23.396	9,57
Mùa hè	248.346	23.472	9,45
Mùa thu	276.629	27.298	9,87
Mùa đông	281.473	24.744	8,79
Tổng chung	1.050.830	98.911	9,41
$p > 0,05$			

Nhận xét: Tỷ lệ % đơn vị MTP có BHKMM được tiếp nhận vào các mùa dao động từ 8,79 - 9,87 %.

3.2.2. Tỷ lệ đơn vị máu toàn phần có BHKMM theo thời điểm tiếp nhận buổi sáng và chiều

Bảng 3.4. Tỷ lệ % các nhóm có BHKMM được tiếp nhận vào buổi sáng và chiều

Số lượng máu BHKMM	Số lượng đơn vị MTP tiếp nhận buổi sáng (1)	Số lượng đơn vị MTP tiếp nhận buổi chiều (2)	p
	735.732	315.099	
Huyết tương đục	26.172 (3,56%)	24.016 (7,62%)	$p < 0,05$
Thời gian lấy máu trên 10 phút	11.641 (1,58%)	4.914 (1,56%)	$p > 0,05$
Thời gian từ khi lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ	12.075 (1,64%)	4.522 (1,44%)	$p > 0,05$
Thiếu thể tích	6.057 (0,82%)	2.444 (0,76%)	$p > 0,05$
Lấy ven 2 lần	3605 (0,49%)	1467 (0,47%)	$p > 0,05$
Thừa thể tích	635 (0,09%)	301 (0,01%)	$p > 0,05$
Cục đông	612 (0,08%)	228 (0,07%)	$p > 0,05$
Tan máu	414 (0,06%)	159 (0,04%)	$p > 0,05$
Huyết tương xanh đen	397 (0,05%)	129 (0,05%)	$p > 0,05$
Tổng	61.239 (8,32%)	37.672 (11,96%)	$p < 0,05$

Nhận xét: Tỷ lệ MTP có BHKMM được tiếp nhận buổi sáng (8,32%) thấp hơn so với máu tiếp nhận buổi chiều (11,96%) với $p < 0,05$. Tỷ lệ MTP tiếp nhận buổi sáng có huyết tương đục (3,56%) thấp hơn so với tỷ lệ MTP tiếp nhận buổi chiều (7,62%) có sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ % máu có BHKMM còn lại được tiếp nhận buổi sáng và chiều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.3. Tỷ lệ đơn vị máu toàn phần tiếp nhận theo điểm hiến máu

Bảng 3.5. Tỷ lệ đơn vị MTP có BHKMM được tiếp nhận tại các điểm hiến máu

Điểm hiến máu	MTP tiếp nhận (đơn vị)	MTP có BHKMM (đơn vị)	Tỷ lệ (%) MTP có BHKMM
Tại TTMQG	236.647	16.016	6,77
Cố định	68.225	5.634	8,26
Lưu động tại Hà Nội	401.502	39.200	9,76
Lưu động ngoại tỉnh	344.456	38.061	11,05
Tổng chung	1.050.831	98.911	9,41

 $p < 0,05$

Nhận xét: Tỷ lệ máu có BHKMM tại điểm TTMQG, điểm cố định, lưu động tại Hà Nội và điểm lưu động ngoại tỉnh lần lượt là 6,77%, 8,26%, 9,76% và 11,05%. Máu có BHKMM tại TTMQG chiếm tỷ lệ thấp nhất (chiếm tỷ lệ 6,77%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ máu có BHKMM tại các điểm hiến máu lưu động so với điểm hiến máu cố định và tại TTMQG ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ đơn vị máu có biểu hiện không mong muốn

Từ 2020 - 2022, trong tổng số 1.050.831 đơn vị MTP tiếp nhận có 98.911 đơn vị MTP có BHKMM, chiếm tỷ lệ lên 9,41%. Số lượng MTP tiếp nhận tăng dần lên từ 324.540 đơn vị đến 379.161 đơn vị tức là tăng 16,83% nhưng số lượng MTP có BHKMM giảm từ 37.738 đơn vị đến 28.459 đơn vị, tức là giảm 24,60%. Tỷ lệ MTP có BHKMM so với MTP tiếp nhận từ năm 2020 - 2022 giảm dần từ 11,63% đến 7,51% (bảng 3.1). So sánh với kết quả nghiên cứu của Mẫn Anh Kim (2018) [4], tỷ lệ MTP có BHKMM là 10,89%, tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn (9,41%).

Có 10 nhóm MTP có BHKMM (bảng 3.1). Trong số 1.050.831 đơn vị MTP tiếp nhận, tỷ lệ đơn vị MTP có biểu hiện huyết tương đục chiếm 4,78%, thời gian lấy máu trên 10 phút chiếm 1,58%, thời gian từ khi

lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ chiếm 1,58%, lấy ven 2 lần 0,48%, thừa thể tích 0,09%, cục đông 0,08% đều có xu hướng giảm. Nhóm đơn vị MTP có biểu hiện thiếu thể tích chiếm 0,72% có xu hướng tăng. Nhóm đơn vị MTP có biểu hiện huyết tương xanh đen 0,05%, tan máu 0,05% và các BHKMM khác 0,01% đều không thay đổi. So với nghiên cứu của tác giả Mẫn Thị Anh Kim (2018) [4] có tỷ lệ huyết tương đục 6,78%, thời gian từ khi lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ là 2,93%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn và lần lượt là 4,78% và 1,58%. So với tác giả Alok Kumar và cộng sự (2014) [5] khi nghiên cứu tỷ lệ huỷ của túi máu ở Ấn Độ, tỷ lệ máu thiếu thể tích chiếm 5,2%, kết quả tỷ lệ máu thiếu thể tích của chúng tôi cao hơn (6,56%), do đó cần tập trung nâng cao kỹ thuật lấy máu để giảm tỷ lệ máu lấy bị thiếu thể tích theo quy định. So với nghiên cứu của Mohammed Morish và cộng sự (2012)[6] khi nghiên cứu tỷ lệ huỷ của túi máu ở Kuala Lumpur, có tỷ lệ huyết tương xanh và tan máu đều bằng 0,5%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn 0,05%.

Trong số 98.911 đơn vị MTP có BHKMM, huyết tương đục chiếm tỷ lệ cao nhất (50,74%) (biểu đồ 3.2) và phụ thuộc vào nhiều nguyên nhân, trong đó có nguyên nhân từ nhận thức và hiểu biết chưa đầy đủ của người hiến máu trong việc thực hiện chế độ

ăn uống hợp lý trước khi hiến máu và nguyên nhân thực hiện công tác sàng lọc, xét nghiệm kiểm tra huyết tương của người hiến máu trước khi lấy máu. Người hiến máu cần tuân thủ chế độ ăn hạn chế chất béo trước khi hiến máu bởi vì máu nhiễm mỡ cản trở khả năng xét nghiệm sàng lọc virus và gây ra các phản ứng không mong muốn cho người bệnh khi sử dụng chế phẩm máu có chứa huyết tương đực [7]. Máu quá 24 giờ chiếm 16,78% (biểu đồ 3.2) và được tiếp nhận từ các tỉnh xa: Đắk Lắk, Đắk Nông, Lâm Đồng, Khánh Hòa, thời gian vận chuyển máu bị kéo dài. Thời gian lấy máu từ người hiến máu đến khi máu được bàn giao và điều chế đều đã quá 24 giờ. Từ năm 2020 - 2022, do số lượng tiếp nhận máu ở các tỉnh xa giảm nhiều nên số lượng máu bị quá 24 giờ giảm từ 1,80% (2020) đến 1,01% (2022), năm 2020 tiếp nhận 5.856 đơn vị, năm 2021 tiếp nhận 6.896 đơn vị và năm 2022 tiếp nhận chỉ còn 3.845 đơn vị (bảng 3.1). Máu thiếu thể tích, máu có thời gian lấy máu trên 10 phút và chọc ven 2 lần phụ thuộc vào sức khỏe của người hiến máu, kỹ thuật lấy máu và giao tiếp với người hiến máu. Để hạn chế điều này, cần tăng cường khâu tuyển chọn người hiến máu mạnh khỏe và đào tạo kỹ thuật lấy máu [8]. Máu có cục đông chiếm 0,85% và phụ thuộc vào quá trình lắc túi máu và vượt dây túi máu trong quá trình lấy máu và hoàn thiện túi máu ngay sau lấy máu.

4.2. Một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ máu toàn phần có biểu hiện không mong muốn

4.2.1. Yếu tố liên quan theo mùa

Tỷ lệ máu có BHKMM trung bình so với máu toàn phần tiếp nhận là 9,41%. Tỷ lệ máu có BHKMM được tiếp nhận giữa các mùa dao động từ 8,79% - 9,87%, thấp nhất là mùa đông và cao nhất là mùa thu (bảng 3.3). Tuy

nhiên sự khác biệt về tỷ lệ máu có BHKMM giữa các mùa là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điều này chứng tỏ yếu tố theo mùa không ảnh hưởng đến tỷ lệ máu có BHKMM.

4.2.2. Yếu tố liên quan theo buổi sáng và chiều

Số lượng MTP tiếp nhận buổi sáng (735.732 đơn vị) cao hơn so với MTP tiếp nhận buổi chiều (315.099 đơn vị) nhưng tỷ lệ MTP có BHKMM tiếp nhận buổi sáng (chiếm 8,32 %) thấp hơn so với tỷ lệ MTP có BHKMM tiếp nhận buổi chiều (chiếm 11,96%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.4). Nguyên nhân là do, tỷ lệ túi MTP tiếp nhận buổi sáng có huyết tương đực (chiếm 3,56%) thấp hơn buổi chiều (chiếm 7,62%), và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các BHKMM về thời gian lấy máu trên 10 phút, thời gian từ khi lấy máu đến khi điều chế quá 24 giờ, thiếu thể tích, lấy ven 2 lần, thừa thể tích, cục đông, tan máu có tỷ lệ tương đương nhau khi lấy máu vào buổi sáng và buổi chiều.

4.2.3. Yếu tố liên quan theo điểm hiến máu

Tỷ lệ máu có BHKMM lấy tại TTMQG, điểm cố định, điểm lưu động tại Hà Nội, điểm lưu động ngoại tỉnh có tỷ lệ lần lượt là 6,77%, 8,26%, 9,76% và 11,05% (bảng 3.5). Tỷ lệ MTP có BHKMM tại TTMQG thấp nhất, do cơ sở vật chất phục vụ cho việc tiếp nhận máu đầy đủ hơn từ dụng cụ, máy móc xét nghiệm, điều kiện môi trường làm việc (nhiệt độ, độ ẩm) đến nhân lực làm việc. Điểm lấy máu lưu động tại Hà Nội và điểm lưu động ngoại tỉnh thường tổ chức tiếp nhận máu với số lượng lớn nên cũng khó kiểm soát trong khâu tiếp nhận máu hơn so với điểm cố định và TTMQG nên tỷ lệ MTP có

BHKMM của điểm lưu động tại Hà Nội và ngoại tỉnh cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 98.911 đơn vị máu có BHKMM trong quá trình tiếp nhận, điều chế, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM chiếm tỷ lệ 9,41%. Trong các đơn vị máu có BHKMM thì tỷ lệ huyết tương đục chiếm tỷ lệ cao nhất (50,74 %).

2. Tỷ lệ đơn vị máu có BHKMM tiếp nhận buổi sáng (8,32%) thấp hơn so với buổi chiều (11,96%), tại các điểm lưu động (9,76% - 11,05%) cao hơn điểm cố định (8,26%) và điểm tại TTMQG (6,77%).

VI. KIẾN NGHỊ

- Cần phối hợp với các Khoa để thực hiện công tác tuyên truyền, tư vấn, tuyển chọn, sàng lọc, lấy máu để ngăn ngừa và giảm các biểu hiện không mong muốn về mặt chất lượng khi tiếp nhận máu toàn phần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc Hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, tr. 17 - 27.
2. **Đỗ Trung Phần** (2012), Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh, NXB Giáo dục Việt Nam.
3. **Smita Mahapatra, Binay B Sahoo, Gopal K Ray et al**, (2017). Discard of blood and blood components with study of causes - A

good manufacture practice. World journal of pharmaceutical and medical research, 3(2), p.172-175.

4. **Mẫn Thị Anh Kim, Võ Thị Diễm Hà, Đỗ Văn Dũng và cộng sự** (2018), Phát hiện đơn vị máu bất thường trong hoạt động điều chế các thành phần máu (11/2015 - 05/2016), Tạp chí y học Việt Nam, tập 467, tr.1170 - 1178.
5. **Alok Kumar, Satish M Sharma, Narayan Shyamrao Ingle et al** (2014). Analysis of reasons for discarding blood and blood components in a blood bank of tertiary care hospital in central India. International Journal of Medicine and Public Health. Vol 4(1), p. 72-74.
6. **Mohammed Morish, Yasmin Ayob1, Noris Naim1 et al** (2012). Quality indicators for discarding blood in the National Blood Center, Kuala Lumpur. Asian Journal of Transfusion Science, Vol 6 (1), p.19-23.
7. **Ashu Dogra & Devanshi Gosai** (2020). An analytical study of discarded units of whole blood and its components in a Blood Bank at a Tertiary Care Hospital in Vadodara. Global Journals of medical research, Vol 20(2), p.11-14.
8. **Suresh B, Sreedhar Babu KV, Arun R et al** (2015). Reasons for discarding whole blood and its components in a tertiary care teaching hospital blood bank in South India. The Journal of Clinical and Scientific Research, Vol 4(3), p.213-219.

KẾT QUẢ BỔ SUNG SẮT CHO NGƯỜI HIẾN MÁU NHẮC LẠI THƯỜNG XUYỀN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hà Hữu Nguyễn¹, Bạch Quốc Khánh¹, Bùi Thị Mai An²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Mỗi ml máu toàn phần có khoảng 0,5 mg sắt vì vậy mỗi lần hiến máu, người hiến máu (NHM) sẽ mất đi một lượng sắt nhất định. Do vậy việc bổ sung sắt cho người hiến máu tình nguyện nhắc lại thường xuyên (NHMTNNLTX) là việc rất cần thiết

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả bổ sung sắt cho NHMTNNLTX tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HH-TMTU)

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Gồm 158 NHMTNNLTX có nồng độ ferritin huyết thanh (HT) dưới 26 ng/ml được uống bổ sung sắt dạng viên có hàm lượng là 35 mg nguyên tố sắt.

Phương pháp nghiên cứu: Can thiệp không đối chứng

Kết quả: Có 158 NHMTNNLTX có chỉ số ferritin giảm đã được uống bổ sung sắt dạng viên, gồm 28 NHM nam và 130 NHM là nữ. Tuổi trung bình ở nam là $30,9 \pm 9,8$ tuổi, ở nữ là $28,0 \pm 7,1$ tuổi. Số lần hiến máu trung bình ở nam là $21,0 \pm 10,7$ lần, nữ là $10,1 \pm 6,0$ lần. Thời gian xét nghiệm sau khi uống viên sắt bổ sung ở NHMTNNLTX nam là $98,4 \pm 17,8$ ngày và ở nữ là $109,7 \pm 23,7$ ngày. Các chỉ số huyết học gồm

số lượng hồng cầu (SLHC), hemoglobin (Hb), thể tích trung bình hồng cầu (MCV), lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH), nồng độ trung bình của hemoglobin có trong một tế bào hồng cầu (MCHC) ở NHMTNNLTX nam và nữ đều nằm trong giới hạn của người bình thường. Ở NHMTNNLTX nam: nồng độ sắt HT trung bình sau uống viên sắt là $17,6 \pm 8,1$ $\mu\text{mol/l}$ tăng so với trước khi uống là $13,8 \pm 5,8$ $\mu\text{mol/l}$, nồng độ ferritin HT trung bình sau uống sắt là $32,7 \pm 19,2$ ng/ml tăng so với trước uống sắt là $17,6 \pm 4,8$ ng/ml và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở NHMTNNLTX nữ nồng độ sắt HT trung bình sau khi uống sắt là $15,4 \pm 8,9$ $\mu\text{mol/l}$ tăng hơn so với trước khi uống sắt là $13,3 \pm 6,2$ $\mu\text{mol/l}$, nồng độ ferritin trung bình sau khi uống sắt là $24,6 \pm 14,6$ ng/ml, tăng so với trước uống sắt là $15,7 \pm 5,7$ ng/ml. Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ sắt, ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường sau uống viên sắt ở nam giới là 78,6% và 64,3%; ở nữ giới là 62,3% và 39,2%. Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ sắt, ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường sau uống viên sắt ở nam giới là 78,6% và 64,3%; ở nữ giới là 62,3% và 39,2%.

Kết luận:

- Các chỉ số huyết học: SLHC, Hct trung bình của NHMTNNLTX nam sau khi uống bổ sung sắt dạng viên đều tăng so với trước khi uống. SLHC, Hb, trung bình ở NHMTNNLTX nữ sau khi uống sắt tăng so với trước khi uống.

- Có sự cải thiện rõ rệt về tình trạng sắt và ferritin huyết thanh ở NHMTNNLTX sau khi uống viên sắt: Nồng độ sắt huyết thanh và ferritin huyết thanh trung bình ở nam và nữ sau khi uống

¹Viện Huyết học Truyền máu Trung ương

²Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mai An

SĐT: 0836290673

Email: drnguyennihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

sắt tăng so với trước khi uống. Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ sắt, ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường sau uống viên sắt ở nam giới là 78,6% và 64,3%; ở nữ giới là 62,3% và 39,2%.

Từ khóa: Người hiến máu tình nguyện nhắc lại thường xuyên, sắt huyết thanh, ferritin huyết thanh

SUMMARY

RESULTS OF IRON SUPPLEMENTATION FOR REGULAR VOLUNTARY NON-REMUNERATED BLOOD DONORS AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: Each ml of whole blood has about 0.5 mg of iron, so for each blood donation, the donors will lose a certain amount of iron. Therefore, iron supplementation for regular repeated volunteer blood donors (RRVBD) is necessary.

Objective: To evaluate the results of iron supplementation for RRVBD at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT).

Method: Including 158 RRVBD with serum ferritin below 26 ng/ml taking iron tablets containing 35 mg of elemental iron. Methods: Cross-sectional description, prospective study.

Result: There are 158 RRVBD with decreased ferritin levels who have taken iron supplements. Among them, 28 are male and 130 are female. The average age for males is 30.9 ± 9.8 years, while for females it is 28.0 ± 7.1 years. The average number of blood donations for males is 21.0 ± 10.7 times, and for females it is 10.1 ± 6.0 times. The time interval for testing after taking iron supplements for male RRVBD is 98.4 ± 17.8 days, and for female RRVBD is 109.7 ± 23.7 days. Hematological indices

including red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) in both male and female RRVBD are within normal ranges. In male RRVBD, the average serum iron concentration after taking iron supplements is 17.6 ± 8.1 $\mu\text{mol/l}$, increased from 13.8 ± 5.8 $\mu\text{mol/l}$ before supplementation. The average serum ferritin concentration after taking iron supplements is 32.7 ± 19.2 ng/ml, increased from 17.6 ± 4.8 ng/ml before supplementation, with a statistically significant difference ($p < 0.05$). In female RRVBD, the average serum iron concentration after taking iron supplements is 15.4 ± 8.9 $\mu\text{mol/l}$, increased from 13.3 ± 6.2 $\mu\text{mol/l}$ before supplementation. The average serum ferritin concentration after taking iron supplements is 24.6 ± 14.6 ng/ml, increased from 15.7 ± 5.7 ng/ml before supplementation. The percentage of male RRVBD with serum iron and ferritin levels returning to normal ranges after iron supplementation is 78.6% and 64.3%, respectively. For female RRVBD, the percentages are 62.3% and 39.2%, respectively.

Conclusion:

- Hematological indices: The RBC count and average Hct of male RRVBD after taking iron supplements increased compared to before taking them. The RBC count and average Hb of female RRVBD after taking iron increased compared to before taking them.

- There was a significant improvement in serum iron and ferritin levels in RRVBD after taking iron supplements: The average serum iron and ferritin levels in both males and females increased after taking iron compared to before. The proportion of male RRVBD with serum iron and ferritin levels returning to normal limits after taking iron supplements was 78.6% and 64.3%,

respectively; for females, it was 62.3% and 39.2%..

Keywords: regular repeated volunteer blood donors, serum iron, serum ferritin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và các chế phẩm máu là loại thuốc vô giá, rất cần thiết cho cấp cứu và điều trị, nhờ có truyền máu mà nhiều người bệnh đã được cứu sống..., Cho đến nay máu vẫn chỉ có thể lấy từ người hiến máu mà chưa có nguồn thay thế vì vậy việc quan tâm chăm sóc, duy trì nguồn NHM là rất quan trọng đặc biệt là NHMTNNLTX. Mỗi ml máu có chứa 0,5 mg sắt vì vậy mỗi lần hiến máu NHM mất đi một lượng sắt nhất định nên việc bổ sung sắt cho NHMTNNLTX đã và đang được nhiều nước trên thế giới quan tâm. Hiện nay tại nước ta việc bổ sung sắt cho NHMTNNLTX chưa được thực hiện một cách thường [1], [2].

Chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu như sau: “Đánh giá kết quả bổ sung sắt cho người hiến máu tình nguyện nhắc lại thường xuyên tại Viện HH-TMTU”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Có 158 NHMTNNLTX tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn từ năm 2017 – 2023 được uống bổ sung viên sắt.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp không đối chứng

2.2.2. Phương pháp tiến hành:

– Tiêu chuẩn lựa chọn: Là NHMTNNLTX tham gia hiến máu theo tiêu chuẩn lựa chọn NHM của thông tư 26/BYT/2013[3]. Tất cả NHMTNNLTX được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào

máu, nồng độ sắt và ferritin huyết thanh. Lựa chọn NHMTNNLTX có ferritin < 26 ng/ml tiến hành tư vấn cho NHM uống bổ sung viên sắt sau hiến máu. Đối tượng NHMTN nam hiến tối thiểu 3 lần/ 1 năm và nữ tối thiểu 2 lần/ 1 năm: Là NHMTNNHTX.

– Theo Joseph E. Kiss năm 2015: Những NHM có nồng độ ferritin < 26 ng/ml là NHM có nồng độ ferritin giảm và những NHM có nồng độ ferritin ≥ 26 ng/ml là bình thường [4].

– Cỡ mẫu người hiến máu được bổ sung viên sắt: Dựa vào công thức ước tính một tỷ lệ: $n = Z^2 \cdot p(1-p) / d^2$. Chọn $\alpha = 0,05$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, $p = 0,22$ (theo AABB năm 2017). Dựa vào công thức ra tính ra cỡ mẫu để người hiến máu uống sắt là $n \geq 157$.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

– NHMTNNLTX có nồng độ ferritin HT dưới 26 ng/ml được tư vấn uống bổ sung sắt dạng viên:

+ Sắt dạng viên với thành phần ferrous gluconate 300 mg tương đương với 35 mg nguyên tố sắt, uống 1 viên xa bữa ăn trong vòng 60 ngày.

+ Mời NHMTNNLTX đến Viện HH - TMTU thực hiện lấy mẫu xét nghiệm lại sau 85 ngày kể từ ngày dùng thuốc và thời gian lấy mẫu tối đa là 182 ngày.

+ Các xét nghiệm được làm lại sau khi uống sắt gồm: Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, nồng độ sắt và ferritin huyết thanh.

– Đánh giá kết quả xét nghiệm của NHMTNNLTX sau khi uống sắt.

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các thuật toán thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu

y sinh học của trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo số 82/HĐĐDDHYN ngày 30/05/2017. Người hiến máu bổ sung viên sắt dạng uống được tư vấn về nguy cơ thiếu

sắt, lợi ích của uống sắt và những tác dụng phụ đồng thời đảm bảo về quy định bảo mật thông tin.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của NHMTNNLTX bổ sung viên sắt dạng uống tại Viện HH – TMTU'

Giới		Nam (n=28)	Nữ (n= 130)	Chung (n=158)
Các chỉ số				
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	$30,9 \pm 9,8$	$28,0 \pm 7,1$	$28,5 \pm 7,7$
Số lần hiến máu	$\bar{X} \pm SD$	$21,0 \pm 10,7$	$10,1 \pm 6,0$	$12,1 \pm 8,2$
Thời gian xét nghiệm sau uống bổ sung sắt (ngày)	$\bar{X} \pm SD$	$98,4 \pm 17,8$	$109,7 \pm 23,7$	$107,7 \pm 23,2$

Nhận xét: Có 158 NHMTNNLTX trong đó có 28 người là nam và 130 người là nữ. Tuổi trung bình ở nam là $30,9 \pm 9,8$ tuổi, ở nữ là $28,0 \pm 7,1$ tuổi. Số lần hiến máu trung bình ở nam là $21,0 \pm 10,7$ lần, nữ là $10,1 \pm 6,0$ lần. Thời gian xét nghiệm sau khi uống sắt bổ sung ở NHMTNNLTX nam là $98,4 \pm 17,8$ ngày và ở nữ là $109,7 \pm 23,7$ ngày.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số huyết học trước và sau uống sắt ở NHMTNNLTX

NHMTNNLTX uống viên sắt		SLHC (T/l) $\bar{X} \pm SD$	Hb (g/l) $\bar{X} \pm SD$	Hct (l/l) $\bar{X} \pm SD$	MCV (fl) $\bar{X} \pm SD$	MCH (pg) $\bar{X} \pm SD$	MCHC (g/l) $\bar{X} \pm SD$
Nam (n=28)	Trước uống sắt	$5,08 \pm 0,42$	$144,54 \pm 12,4$	$0,44 \pm 0,03$	$86,3 \pm 6,7$	$28,6 \pm 2,6$	$330,2 \pm 9,0$
	Sau uống sắt	$5,26 \pm 0,44$	$147,50 \pm 10,9$	$0,45 \pm 0,03$	$85,9 \pm 5,6$	$28,2 \pm 2,3$	$327,5 \pm 8,8$
	p	$< 0,05$	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$\geq 0,05$
Nữ (n=130)	Trước uống sắt	$4,50 \pm 0,38$	$126,2 \pm 7,0$	$0,38 \pm 0,02$	$86,4 \pm 5,5$	$28,1 \pm 2,2$	$326,3 \pm 7,7$
	Sau uống sắt	$4,61 \pm 0,43$	$129,2 \pm 8,3$	$0,39 \pm 0,03$	$85,4 \pm 5,6$	$28,0 \pm 2,0$	$326,7 \pm 11,0$
	p	$< 0,05$	$< 0,05$	$\geq 0,05$	$< 0,05$	$\geq 0,05$	$\geq 0,05$

Nhận xét: Một số chỉ số huyết học trung bình của NHMTNNLTX ở cả nam và nữ trước và sau khi uống sắt đều nằm trong giới hạn bình thường. Sau uống bổ sung viên sắt thì các chỉ số trung bình về SLHC, Hct ở

nam tăng so với trước khi uống bổ sung sắt, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, ở nữ các chỉ số trung bình SLHC, Hb tăng so với trước khi uống sắt, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Nồng độ sắt HT và ferritin HT trung bình của NHMTNNLTX trước và sau khi uống sắt

NHMTNNLTX uống viên sắt		Nồng độ sắt HT($\mu\text{mol/L}$) $\bar{X} \pm \text{SD}$	Nồng độ ferritin HT(ng/ml) $\bar{X} \pm \text{SD}$
Nam (n=28)	Trước uống sắt	$13,8 \pm 5,8$	$17,6 \pm 4,8$
	Sau uống sắt	$17,6 \pm 8,1$	$32,7 \pm 19,2$
	p	$< 0,05$	$< 0,05$
Nữ (n=130)	Trước uống sắt	$13,3 \pm 6,2$	$15,7 \pm 5,7$
	Sau uống sắt	$15,4 \pm 8,9$	$24,6 \pm 14,6$
	p	$< 0,05$	$< 0,05$

Nhận xét: Nồng độ sắt huyết thanh trung bình ở NHMTNNLTX ở cả nam và nữ sau uống viên sắt tăng so với trước khi được bổ sung sắt và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở NHMTNNLTX nam và nữ sau uống viên sắt tăng so với trước khi được bổ sung sắt và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ sắt huyết thanh và ferritin huyết thanh bình thường sau khi uống sắt

Các chỉ số xét nghiệm			Giới		Nam		Nữ		Tổng	
					n	%	n	%	n	%
Trước uống sắt	Sắt huyết thanh	Giảm	12	42,9	55	42,3	67	42,4		
		Bình thường	16	57,1	75	57,7	91	57,6		
		Tổng	28	100	130	100	158	100		
	Ferritin huyết thanh	Giảm	28	100	130	100	158	100		
		Bình thường	0	0	0	0	0	0		
		Tổng	28	100	130	100	158	100		
Sau khi uống sắt	Sắt huyết thanh	Giảm	6	21,4	49	37,7	55	34,8		
		Bình thường	22	78,6	81	62,3	103	65,2		
		Tổng	28	100	130	100	158	100		
	Ferritin huyết thanh	Giảm	10	35,7	79	60,8	89	56,3		
		Bình thường	18	64,3	51	39,2	69	43,7		
		Tổng	28	100	130	100	158	100		

Nhận xét: Tỷ lệ NHMTNNLTX nam có nồng độ sắt huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 11\mu\text{mol/L}$) sau khi uống sắt là 78,6% (trước uống sắt là 57,1%) và tỷ lệ NHMTNNLTX nam có nồng độ ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 26 \text{ ng/ml}$) sau khi uống sắt là 64,3%. Ở NHMTNNLTX nữ có nồng độ sắt huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 11\mu\text{mol/L}$) sau khi uống sắt là 62,3% (trước

khí uống sắt tỷ lệ là 57,7%), và tỷ lệ NHMTNNLTX nữ có nồng độ ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 26 \text{ ng/ml}$) sau khi uống sắt là 39,2%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả bảng 1 cho thấy có 158 NHMTNNLTX có chỉ số ferritin giảm ($< 26 \text{ ng/ml}$) đã được bổ sung viên sắt dạng uống với liều là 35 mg yếu tố sắt, trong đó có 28

người là nam và 130 người là nữ. Tuổi trung bình ở nam là $30,9 \pm 9,8$ tuổi, ở nữ là $28,0 \pm 7,1$ tuổi. Số lần hiến máu trung bình ở nam là $21 \pm 10,7$ lần và nữ là $10,1 \pm 6$ lần. Thời gian xét nghiệm sau khi uống sắt bổ sung ở NHMTNNLTX nam là $98,4 \pm 17,8$ ngày và ở nữ là $109,7 \pm 23,7$ ngày. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng viên sắt dạng uống với liều là 35 mg yếu tố sắt. Liều sắt sử dụng của chúng tôi cũng phù hợp với tác giả Walter Bialkowsk (2017), tác giả này đã sử dụng sắt với hàm lượng 19 mg và 38 mg yếu tố sắt cho 555 NHMTNNLTX, trong đó có 139 người được dùng với liều 38 mg yếu tố sắt và 139 người dùng 19 mg yếu tố sắt [5]. Tác giả Joseph E.Kiss năm 2015 cũng đã sử dụng sắt cho NHMTNNLTX có nồng độ ferritin dưới 26 ng/ml với liều 37,5 mg yếu tố sắt và dùng trong 60 ngày [4]. Tác giả Ritchard G. Cable (2016) cũng đã bổ sung sắt với liều 38 mg yếu tố sắt cho NHMTNNLTX khi NHM có nồng độ ferritin dưới 26 ng/ml [2]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng sắt với liều 35 mg yếu tố sắt cho NHMTNNLTX có ferritin dưới 26 ng/ml là phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trên. Theo Marieke Vinkenoog (2020) việc bổ sung sắt cho người hiến máu có nồng độ ferritin giảm với thời gian theo dõi phục hồi sắt thường là 182 ngày [6].

Kết quả bảng 2 cho thấy, một số chỉ số huyết học trung bình của NHMTNNLTX ở cả nam và nữ trước và sau khi uống sắt đều nằm trong giới hạn của người bình thường. Sau uống sắt thì các chỉ số trung bình về SLHC, Hct ở NHMTNNLTX nam tăng so với trước khi uống bổ sung sắt và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, các chỉ số trung bình về SLHC, Hb ở NHMTNNLTX nữ tăng so với trước khi uống sắt và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả bổ sung sắt cho

NHMTNNLTX có ferritin huyết thanh giảm (< 26 ng/ml) ở cả nam và nữ đã cho thấy có tác động tích cực đối với nồng độ Hb, số lượng hồng cầu và hematocrit. Tác giả Magnussen K và cs (2015) đã tiến hành nghiên cứu ở trên 62.663 NHMTNNLTX, những NHMTNNLTX này được theo dõi trong vòng 2 năm, tác giả đã tiến hành bổ sung sắt cho NHMTNNLTX có nồng độ Hb giảm và nồng độ ferritin huyết thanh giảm, kết quả nghiên cứu đã cho thấy: Nồng độ Hb của những NHMTNNLTX đã tăng từ 15,39 lên 15,6 g/dL ở nam và từ 13,85 lên 14,06 g/dL ở nữ. Nghiên cứu cũng đã chỉ ra: Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ Hb giảm đã giảm từ 0,9% xuống còn 0,3% ở nam và từ giảm 3,9% xuống còn 2,7% ở nữ [7].

Kết quả bảng 3 cho thấy, ở NHMTNNLTX nam có nồng độ sắt huyết thanh trung bình trước khi uống viên sắt là $13,8 \pm 5,8$ $\mu\text{mol/L}$, sau khi uống viên sắt là $17,6 \pm 8,1$ $\mu\text{mol/L}$. Ở NHMTNNLTX nữ có nồng độ sắt huyết thanh trung bình trước khi uống viên sắt là $13,3 \pm 6,2$ $\mu\text{mol/L}$, sau uống viên sắt là $15,4 \pm 8,9$ $\mu\text{mol/L}$. Nồng độ sắt huyết thanh trung bình ở NHMTNNLTX ở cả nam và nữ sau uống viên sắt bổ sung tăng so với trước khi được bổ sung sắt và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, kết quả này cho thấy rằng việc uống viên sắt đã có tác động tích cực đối với nồng độ sắt huyết thanh trung bình ở cả NHMTNNLTX nam và nữ, với sự tăng đáng kể sau khi uống viên sắt. Theo nghiên cứu của Theresa Ukamaka Nwagha và cs (2023) nghiên cứu về bổ sung sắt ở người hiến máu ở Nigeria cho thấy nồng độ sắt huyết thanh trung bình ở NHM trước uống sắt là 18.74 $\mu\text{mol/L}$ tăng lên 22.53 $\mu\text{mol/L}$ sau 6 tuần uống sắt [8].

Kết quả bảng 3 cho thấy, ở NHMTNNLTX nam có nồng độ ferritin trung bình trước khi uống viên sắt là $17,6 \pm 4,8$ ng/ml, sau khi uống viên sắt là $32,7 \pm 19,2$ ng/ml. ở NHMTNNLTX nữ có nồng độ ferritin huyết thanh trung bình trước khi uống viên sắt là $15,7 \pm 5,7$ ng/ml, sau uống sắt là $24,6 \pm 14,6$ ng/ml. Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở NHMTNNLTX ở cả nam và nữ sau uống sắt tăng so với trước khi được bổ sung sắt và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng việc uống viên sắt đã có tác động tích cực đối với nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ở cả NHMTNNLTX nam và nữ, với sự tăng đáng kể sau khi uống viên sắt. Nồng độ ferritin huyết thanh là một chỉ số quan trọng để đo lường sắt dự trữ trong cơ thể, việc uống viên sắt giúp NHMTNNLTX tăng nồng độ ferritin huyết thanh, nhờ đó có thể giúp họ đảm bảo đủ lượng sắt trong cơ thể và ngăn ngừa thiếu sắt sau khi hiến máu. Theo nghiên cứu của Joseph E. Kiss và cs (2018) [9], đối với việc bổ sung sắt, tác giả đề xuất một liều lượng từ 18 đến 38 mg sắt nguyên tử uống qua đường uống trong vòng 60 ngày. Bổ sung sắt có thể được cung cấp dưới dạng viên sắt hoặc là một loại vitamin kết hợp với sắt, cũng có thể phát trực tiếp cho NHMTNNLTX hoặc được cung cấp dưới dạng phiếu tặng quà để NHMTNNLTX kịp thời bổ sung sắt. Tác giả Magnussen và cs (2015) cũng đã chứng minh hiệu quả của việc bổ sung uống viên sắt là một biện pháp để duy trì nồng độ Hb và ferritin cho NHMTNNLTX, đồng thời giảm thiểu tình trạng thiếu sắt ở NHM [7].

Kết quả bảng 4 cho thấy, tỷ lệ NHMTNNLTX nam có nồng độ sắt huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 11\mu\text{mol/L}$) sau khi uống viên sắt là 78,6%

(trước khi uống sắt tỷ lệ là 57,1%) và tỷ lệ NHMTNNLTX nam có nồng độ ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường (≥ 26 ng/ml) sau khi uống viên sắt là 64,3%. Ở NHMTNNLTX nữ có nồng độ sắt huyết thanh trở về giới hạn bình thường ($\geq 11\mu\text{mol/L}$) sau khi uống viên sắt là 62,3% (trước khi uống sắt tỷ lệ là 57,7%) và tỷ lệ NHMTNNLTX nữ có nồng độ ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường (≥ 26 ng/ml) sau khi uống viên sắt là 39,2%.

Kết quả nghiên cứu trên đã cho thấy ở những NHMTNNLTX có nồng độ ferritin huyết thanh giảm (<26 ng/ml) sau khi được uống bổ sung viên sắt đã có những cải thiện rõ rệt, với NHMTNNLTX nam các chỉ số này đã trở lại mức bình thường với thứ tự là 78,6% và 64,3% và nữ thứ tự là 62,3% và 39,2%. Tác giả Alan E. Mast và cs (2020) đã nghiên cứu về lợi ích của việc uống bổ sung sắt phụ thuộc vào tình trạng sắt ban đầu, tác giả cho rằng đối với NHM có nồng độ ferritin huyết thanh từ dưới 50 ng/ml đã nên tiến hành bổ sung sắt cho họ. Để đảm bảo việc phục hồi nồng độ sắt và ferritin sau uống sắt thì cần có thời gian tối thiểu là 100 ngày để đánh giá tình trạng hồi phục sắt và ferritin huyết thanh [10].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả bổ sung viên sắt cho 158 NHMTNNLTX hiến máu toàn phần, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Các chỉ số huyết học: SLHC, Hct trung bình của NHMTNNLTX nam sau khi uống viên sắt tăng so với trước khi uống viên sắt. SLHC, Hb trung bình của NHMTNNLTX nữ sau khi uống sắt tăng so với trước khi uống.

- Có sự cải thiện rõ rệt về tình trạng sắt và ferritin huyết thanh ở NHMTNNLTX sau khi uống viên sắt: Nồng độ sắt huyết thanh

và ferritin huyết thanh trung bình NHMTNNLTX ở cả nam và nữ sau khi uống sắt đều tăng so với trước khi uống sắt. Tỷ lệ NHMTNNLTX có nồng độ sắt, ferritin huyết thanh trở về giới hạn bình thường sau uống viên sắt ở nam giới là 78,6% và 64,3%; ở nữ giới là 62,3% và 39,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andrea U. Steinbicker, Martina U. Muckenthaler** (2013). Out of balance—systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*. 2013;5(8):3034-61.
2. **Ritchard G. Cable, Donald Brambilla, Simone A. Glynn, et al** (2016). Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. *Transfusion*.56:2005-12.
3. **Bộ Y tế** (2013). Thông tư hướng dẫn hoạt động Truyền máu. Thông tư 26/BYT/2013.
4. **Joseph E. Kiss MD, Donald Brambilla PhD, Simone A. Glynn MD et al** (2015). Oral Iron Supplementation After Blood Donation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015; 313(6): 575–83.
5. **Walter Bialkowski, Joseph E. Kiss, David J. Wrigh et al** (2017). Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. *American journal of hematology*. 2017;92(9):851-7.
6. **Marieke Vinkenoog, Katja van den Hurk, Marian van Kraaij et al** (2020). First results of a ferritin-based blood donor deferral policy in the Netherlands. *Tranfusion* 2020(60):1785-92.
7. **Magnussen K, Ladelund S, et al** (2015). Handling low hemoglobin and iron deficiency in a blood donor population: 2 years' experience *Transfusion*.55.
8. **Theresa Ukamaka Nwagha, Angela Ogechukwu Ugwu, Chinenye Nkemakolam Nwaekpe** (2023). Iron supplementation and blood donation in Nigeria: Effect on Hemoglobin, red cell indices, and iron stores - The ranferon™ study. *Annals of African medicine*. 2023;22(1):70-6.
9. **Joseph E. Kiss, Ralph R. Vassallo** (2018). How do we manage iron deficiency after blood donation? *British Journal of haematology*.181:590-603.
10. **Alan E. Mast, Aniko Szabo, Mars Stone et al** (2020). The benefits of iron supplementation following blood donation vary with baseline iron status. *American journal of hematology*. 2020;95(7):784-91.

KHẢO SÁT KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ VỀ HIẾN MÁU TÌNH NGUYỄN CỦA NGƯỜI THAM GIA HIẾN MÁU TẠI CHƯƠNG TRÌNH HIẾN MÁU HÀNH TRÌNH ĐỎ NĂM 2023

Trần Ngọc Quế¹, Chủ Nhật Hợp¹, Phạm Minh Hùng¹,
Nguyễn Diệu Anh¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ và một số yếu tố liên quan về hiến máu tình nguyện của người tham gia hiến máu tại chương trình Hành Trình Đỏ năm 2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Khảo sát cắt ngang thực hiện trên 1.155 người hiến máu tình nguyện, trong đó 50,3% là nam giới, 49,7% là nữ giới. **Kết quả:** Các kiến thức được trả lời chính xác cao: độ tuổi hiến máu 90,6%; cân nặng tham gia hiến máu 78,8%; thời gian hiến máu nhắc lại 72,9%. Thái độ ủng hộ người thân tham gia hiến máu đạt 99,6%; có ý định hiến máu nhắc lại đạt 99,5%. Lý do hiến máu để làm gương 37%, để được xét nghiệm, kiểm tra sức khỏe 27,8%. Kênh truyền thông được nhắc đến nhiều nhất là cơ quan, trường học 49,1%; mạng xã hội, facebook, tiktok...34,6%. Có mối tương quan thuận giữa giới tính với việc tiếp cận thông tin tại cơ quan, nhà trường; mong muốn hiến máu để làm gương. **Kết luận:** Kiến thức về hiến máu tình nguyện của người tham gia nghiên cứu ở mức độ tốt, họ có thái độ tích cực ủng hộ hoạt động hiến máu và người thân tham gia hiến máu. Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) có lý do

hiến máu phần lớn là để cứu người, bên cạnh đó là để được trở thành tấm gương, được xét nghiệm, kiểm tra sức khỏe. Các kênh truyền vận động mang lại hiệu quả và tiếp cận tốt nhất là cơ quan, trường học, mạng xã hội, facebook, tiktok...

Từ khóa: Hiến máu tình nguyện, kiến thức, thái độ, người hiến máu, Hành trình đỏ

SUMMARY

SURVEY ON AWARENESS ABOUT BLOOD DONATION OF DONORS AT RED JOURNEY IN 2023

Objective: Survey on awareness and some related factors about voluntary blood donation among donors at the 2023 Red Journey. **Subjects and methods:** Cross-sectional, on 1155 donors (Men: 50.3%; Women: 49.7%). **Results:** Knowledge was answered with high accuracy: blood donation age reached 90.6%; weight participating in blood donation reached 78.8%; Repeat blood donation time reached 72.9%. Attitude supporting relatives participating in blood donation reached 99.6%; intention to donate blood again reached 99.5%. The reason for donating blood is to set an example reached 37%, to get tested and have a health check reached 27.8%. The most mentioned communication channels are agencies and schools reached 49.1%; social networks, facebook, tiktok...reached 34.6%. There is a positive correlation between gender and access to information at work and school and "I want to

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Quế

SĐT: 0913996568

Email: drque72@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

donate blood to set an example". **Conclusion:** The study participants knowledge about voluntary blood donation was at a good level, they had a positive attitude to support blood donation activities and their relatives participated in blood donation. Donors had the main reason for donating blood to save lives, besides being a role model, being tested, and having their health checked. The most effective and accessible propaganda channels are agencies, schools, social networks, facebook, tiktok...

Keywords: blood donation, awareness, blood donors, Red Journey

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phong trào hiến máu tình nguyện (HMTN) ở nước ta khởi đầu từ năm 1994, đến nay đã phát triển rộng rãi trên toàn quốc và đạt những kết quả vượt bậc. Lượng máu tiếp nhận tăng khoảng 10-15% mỗi năm, phần nào đáp ứng nhu cầu cấp cứu và điều trị tại các bệnh viện, cơ sở y tế. Năm 2022, cả nước đã tiếp nhận được hơn 1,4 triệu đơn vị máu, tuy nhiên ở nhiều địa phương, lượng máu tiếp nhận được còn thấp so với nhu cầu máu cho điều trị, tỷ lệ người dân tham gia hiến máu chưa cao, có địa phương chỉ đạt dưới 0,5% [1].

Hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu tình nguyện là một hoạt động xã hội đã và đang rất thành công ở nhiều quốc gia trên thế giới, góp phần quan trọng trong việc phát triển và duy trì nguồn người hiến máu, cung cấp máu cho điều trị. Tại các nước trên thế giới, có rất nhiều sự quan tâm đến kiến thức, thái độ, thực hành về hiến máu tình nguyện và đã có những đề tài nghiên cứu với nhiều nhóm đối tượng người hiến máu tại các cơ quan, trường học, khu công nghiệp...; một nghiên cứu năm 2019 với nhóm đối tượng nhân viên y tế tại Ethiopia cho kết quả 82,6%

có kiến thức tốt nhưng chỉ có 58,7% có thái độ tích cực về hiến máu tình nguyện[2]; nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Trường cho kết quả 88,4% đối tượng nghiên cứu có kiến thức tốt, 95,3% sẵn sàng hiến máu[3].

Thông qua chương trình Hành trình Đỏ - một chiến dịch truyền thông có quy mô lớn trên toàn quốc, nhóm nghiên cứu sẽ tiến hành đề tài nghiên cứu về kiến thức, thái độ và hành vi về HMTN tại một số địa phương nhằm cập nhật các kết quả mới nhất. Đề tài nghiên cứu thực hiện các mục tiêu: Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ và một số yếu tố liên quan về hiến máu tình nguyện của người tham gia hiến máu tại chương trình Hành trình Đỏ năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 1.155 người hiến máu tại 21 tỉnh thực hiện chương trình Hành trình Đỏ 2023. Là người đã từng hiến máu thành công, đơn vị máu được chuyển về Trung tâm Máu Quốc gia;

- Tiêu chuẩn loại trừ: người hiến máu không cung cấp địa chỉ thư điện tử (email); các địa chỉ không tồn tại hoặc dừng hoạt động hoặc thiếu thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang.

2.2.2. Thời gian và địa điểm: Từ tháng 4/2023 đến tháng 9/2023 trong chương trình Hành trình Đỏ 2023.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:

- Chọn thuận tiện 21 tỉnh tham gia tổ chức chương trình Hành trình Đỏ năm 2023 và các đơn vị máu được chuyển về Trung tâm Máu Quốc gia.

- Chọn toàn bộ những người hiến máu thành công có cung cấp thư điện tử (email)

và phản hồi bảng hỏi. Thu về 1.155 phiếu hợp lệ.

2.2.4. Nội dung nghiên cứu:

- Đặc điểm nhân khẩu học của ĐTNC: tuổi, giới, nghề nghiệp, dân tộc, bậc học, số lần hiến máu, số lần tham gia chương trình Hành trình Đỏ;

- Kiến thức về HMTN: điều kiện hiến máu (HM), ảnh hưởng của hiến máu với sức khỏe, các trường hợp cần truyền máu...;

- Thái độ về hiến máu an toàn: sẵn sàng hiến máu, ủng hộ người thân hiến máu, ý định hiến máu nhắc lại...;

- Một số yếu tố liên quan tới kiến thức, thái độ hiến máu an toàn: giới tính, tần suất hiến máu...

2.2.5. Thu thập và quản lý số liệu: Sử dụng bảng hỏi trực tuyến thiết kế 26 câu hỏi

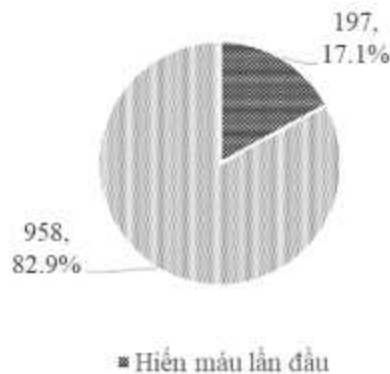
định lượng, chia làm 2 nhóm câu hỏi: nhóm thông tin đối tượng nghiên cứu và nhóm kiến thức, thái độ và các yếu tố liên quan. Bảng hỏi được gửi đến đối tượng nghiên cứu thông qua thư điện tử và tự điền câu trả lời độc lập.

Quản lý bằng các phần mềm thống kê thông dụng: SPSS, Excel với các thuật toán thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tổng số người hiến máu tham gia trả lời phiếu khảo sát 1.155 người, trong đó 50,3% là nam giới, 49,7% là nữ giới. Phần lớn là công chức, viên chức 62,4%; học sinh sinh viên 13,3%...; trình độ đại học chiếm 60,2%; đa số là người kinh 88,1%.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ ĐTNC là người hiến máu lần đầu

Tỷ lệ ĐTNC là người hiến máu nhắc lại đạt 82,9%.

3.2. Kiến thức và thái độ của đối tượng nghiên cứu về hiến máu tình nguyện

Bảng 3.1. Kiến thức cơ bản của đối tượng nghiên cứu về hiến máu tình nguyện

Tỷ lệ trả lời đúng câu hỏi kiến thức cơ bản về HMTN	n (1155)	%
Nhiễm HIV, viêm gan B, viêm gan C, giang mai, sốt rét thì không HM	1152	99,7
Đã từng tiêm chích ma túy thì không tham gia HM	1132	98,0
Không mắc bệnh lây truyền qua đường truyền máu	1111	96,2
Có các bệnh mãn tính như: tim mạch, hô hấp, gan, thận,... không nên HM	1091	94,5
Độ tuổi hiến máu là người có độ tuổi từ 18 – 60 tuổi	1046	90,6
Không có hành vi nguy cơ (tiêm chích ma túy, dùng chung bơm kim tiêm, quan hệ với gái mại dâm...)	1030	89,2

Cân nặng hiến máu từ 42 kg trở lên đối với nữ, 45 kg trở lên đối với nam	910	78,8
Đã từng quan hệ tình dục không an toàn thì không nên HM	865	74,9
Thời gian tiếp tục hiến máu trước cách lần hiến tại ít nhất 84 ngày	842	72,9

Đa số các kiến thức được ĐTNC trả lời chính xác trên 70%, độ tuổi hiến máu đúng 90,6%; cân nặng tham gia hiến máu 78,8%; thời gian hiến máu nhắc lại 72,9%...

Bảng 3.2. Thái độ của đối tượng nghiên cứu về hiến máu tình nguyện

Chỉ số	Có		Không	
	n	%	n	%
Ủng hộ người thân tham gia HMTN	1150	99,6	5	0,4
Có ý định tiếp tục hiến máu nhắc lại	1149	99,5	6	0,5
Hiến máu là cho máu để lấy tiền, có đúng không?	24	2,1	1131	97,9

Thái độ ủng hộ người thân tham gia hiến máu đạt 99,6%; có ý định hiến máu nhắc lại đạt 99,5%; không ủng hộ cho máu lấy tiền 97,9%.

Bảng 3.3. Lý do đối tượng nghiên cứu tham gia hiến máu

Lý do tham gia hiến máu	n	%
Để cứu người	1118	97,9
Để làm gương	422	37
Để được xét nghiệm máu, kiểm tra sức khỏe	317	27,8
Nhận được lời đề nghị tham gia hiến máu	308	27
Vì có người thân cần truyền máu	233	20,4
Bạn bè, đồng nghiệp mời tham gia hiến máu	133	11,6
Vì người thân khuyến khích tham gia hiến máu	96	8,4
Để được nhận quà tặng	75	6,6
Để thực hiện chỉ tiêu của đơn vị công tác	44	3,9
Để nhận tiền	31	2,7
Vì tò mò	12	1,1

Lý do tham gia hiến máu của ĐTNC là: để cứu người 97,9%; để làm gương 37%; để được xét nghiệm, kiểm tra sức khỏe 27,8%; nhận được lời đề nghị tham gia hiến máu 27%; vì có người thân cần truyền máu 20,4%.

3.3. Một số yếu tố liên quan

Bảng 3.4. Liên quan giữa yếu tố giới tính của đối tượng nghiên cứu với việc tiếp cận thông tin kiến thức hiến máu tại cơ quan, nhà trường

Tiếp cận thông tin	Giới tính	Nam	Nữ	OR (95%CI)	P
		n (%)	n (%)		
Có tiếp cận		269(46,3)	299(52,1)	1,15	<0,05
Không tiếp cận		312(53,7)	275(47,9)		

Có mối liên quan giữa giới tính nữ với việc tiếp cận thông tin tại cơ quan, nhà trường với tỷ suất chênh 1,15 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Liên quan giữa yếu tố giới tính với thái độ mong muốn hiến máu

Lý do	Giới tính	Nam	Nữ	OR (95%CI)	P
		n (%)	n (%)		
Mong muốn làm gương		252(43,4)	170(29,6)	0,55	<0,001
Không mong muốn		329(56,6)	404(70,4)		
Người thân cần máu		134(23,1)	98(17,1)	0,69	<0,05
Khác		447(76,9)	476(82,9)		

Có mối liên quan giữa giới tính nam với mong muốn hiến máu để làm gương với tỷ suất chênh 0,55 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Có mối liên quan giữa giới tính nam với lý do hiến máu vì người thân cần sử dụng máu, tỷ suất chênh 0,69 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.6. Liên quan giữa hiến máu nhắc lại với thái độ ủng hộ người thân hiến máu

Hiến máu nhắc lại	Ủng hộ	Không	Có	OR (95%CI)	P
		n (%)	n (%)		
Lần đầu		1(12,5)	244(21,3)	0,53	>0,05
Nhắc lại		7(87,5)	903(78,7)		

Không có mối liên quan giữa số lần hiến máu với thái độ ủng hộ người thân hiến máu, tỷ suất chênh 0,53 với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Khảo sát kiến thức, thái độ của người hiến máu tình nguyện năm 2023 được thực hiện tại 21 tỉnh trên toàn quốc, trong đó: 13 tỉnh miền Bắc, 6 tỉnh miền Nam, 2 tỉnh Tây Nguyên. Tổng số người hiến máu tham gia trả lời phiếu khảo sát 1155 người, trong đó 50,3% là nam giới, 49,7% là nữ giới. Phần lớn là cán bộ, công chức, viên chức 61,4%; học sinh sinh viên 13,3%...; trình độ đại học chiếm 60,2%; đa số là người kinh 88,1% nhóm người đồng bào thiểu số 11,9% bao gồm 12 dân tộc khác. Tỷ lệ hiến máu nhắc lại tại các điểm hiến máu khảo sát cũng đạt mức rất cao 82,9% (biểu đồ 3.1).

Đa số các kiến thức được ĐTNC trả lời chính xác trên 70%, độ tuổi hiến máu đúng 90,6%; cân nặng tham gia hiến máu 78,8%; thời gian hiến máu nhắc lại 72,9% (bảng 3.1). Kết quả này là điều rất tích cực khi so sánh với khảo sát năm 2014 tại 6 tỉnh phía Bắc, có kết quả rất hạn chế: độ tuổi hiến máu

33,1%; cân nặng hiến máu 54,1%; thời gian giữa 2 lần hiến máu 54,8%[4]. Bên cạnh đó những kiến thức về các loại trừ sức khỏe, hành vi nguy cơ đối với người đăng ký hiến máu cũng được ĐTNC nắm rất chắc chắn với tỷ lệ trả lời đúng trên 90%. So sánh những số liệu này cho thấy thông tin người hiến máu đã nắm được kiến thức để có thể đảm bảo sức khỏe khi tham gia HMTN. Đây cũng là kết quả của hoạt động tuyên truyền vận động hiến máu trong nhiều năm.

Đối với thái độ của ĐTNC ủng hộ người thân tham gia hiến máu đạt 99,6%; có ý định hiến máu nhắc lại đạt 99,5%; không ủng hộ cho máu lấy tiền 97,9% (bảng 3.2). Kết quả này cao hơn tại Ethiopia trên nhóm đối tượng nhân viên y tế, mặc dù kiến thức của ĐTNC trong nghiên cứu so sánh cũng rất cao (82,6%)[2]. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Trường, 95,3% ĐTNC trả lời luôn sẵn sàng tham gia hiến máu [3]. Các kết quả trên cho thấy các chương trình sự kiện hiến máu luôn được xã hội ủng hộ tham gia.

Khảo sát về lý do tham gia hiến máu, phần lớn ĐTNC hướng đến lựa chọn để cứu

người bệnh với tỉ lệ rất cao (97,9%). Bên cạnh đó lý do để làm gương 37% cũng là tỷ lệ rất cao là hiệu quả của công tác tuyên truyền vận động, hướng đến ý nghĩa tích cực của hành vi hiến máu trong cộng đồng. Ngoài ra những lý do rất thiết thực cũng được ĐTNC nhắc đến như: được kiểm tra sức khỏe 27,8%; vì có người thân cần truyền máu 20,4%. Đây đều là những lý do rất cụ thể và hữu ích với người hiến máu, chứng tỏ sự quan tâm về lợi ích của người hiến máu ngày càng mở rộng.

Một số yếu tố liên quan giữa giới tính của ĐTNC và các yếu tố phụ thuộc: Có mối liên quan thuận giữa giới tính nữ với việc tiếp cận thông tin tại cơ quan, nhà trường; ĐTNC là nam giới sẽ có mong muốn hiến máu để làm gương hơn nữ giới. Có mối liên quan giữa giới tính nam với lý do hiến máu vì người thân cần sử dụng. Các mối liên quan đều có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu. Các mối liên quan cũng khá phù hợp với xu hướng khác nhau thông thường giữa hai giới tính, cách tiếp cận thông tin của họ, đây cũng là cơ sở để định hướng phương pháp, đối tượng đích trong các hoạt động tuyên truyền vận động.

V. KẾT LUẬN

Kiến thức của ĐTNC rất tốt: độ tuổi, các bệnh lây truyền qua đường máu đạt hơn 90%; cân nặng, thời gian hiến máu, các hành vi nguy cơ đạt hơn 72%. Thái độ ủng hộ hiến máu của ĐTNC rất tốt đều đạt hơn 99%.

Giới tính nữ có mối liên quan thuận với yếu tố tiếp cận thông tin kiến thức của ĐTNC; Giới tính nam có mối liên quan thuận

đến thái độ mong muốn hiến máu để làm gương.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Kiến thức, thái độ của người hiến máu trong chương trình Hành trình Đỏ rất tốt các cơ quan đơn vị cần tiếp tục thực hiện các chiến dịch truyền thông duy trì thông tin cho người hiến máu thông qua các cơ quan đơn vị làm việc của người hiến máu và nghiên cứu các phương án truyền thông mạng xã hội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ban chỉ đạo Quốc gia Vận động Hiến máu tình nguyện** (2023). Báo cáo Tổng kết công tác hiến máu tình nguyện năm 2022 và nhiệm vụ trọng tâm năm 2023.
2. **Dawit Malako và cs** (2019). Assessment of knowledge, attitude and practice and associated factors of blood donation among health care workers in Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Hematol. 2019 May 15;19:10. doi: 10.1186/s12878-019-0140-9. eCollection 2019.
3. **Trường P. V., Tiến N.Q., Hòa N.T., Nam T.H., Nhung B.T., và Huyền T.T.T.** (2022). Thực trạng kiến thức, thái độ về hiến máu tình nguyện của sinh viên Trường Cao đẳng Hậu cần 1 và một số yếu tố liên quan, năm 2021. Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy, 17(DB8).
4. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2015). Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện ở người hiến máu tại một số tỉnh năm 2014. Tạp chí Y học Thành phố HCM, 19 (4), tr. 423-428.

THỰC TRẠNG NHẬN THỨC CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU VỀ GIÁ TRỊ, QUẢN LÝ VÀ SỬ DỤNG GIẤY CHỨNG NHẬN HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN NĂM 2023

Triệu Thị Biển¹, Nguyễn Thị Thu Trang¹, Nguyễn Duy Đông¹,
Phạm Thị Thắm¹, Phạm Anh Tuấn¹, Trần Thị Huệ¹,
Trịnh Lan Anh¹, Trần Ngọc Quế¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát thực trạng nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang có phân tích chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng ở 2.843 người hiến máu tình nguyện trong tháng 6, 7/2023. **Kết quả:** 17% đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) có nhận thức đầy đủ về giấy chứng nhận (GCN) hiến máu tình nguyện (HMTN), 83% có nhận thức chưa đầy đủ; Tuổi từ 18 – 35, là cán bộ/nhân viên, đã hiến máu ≥ 2 lần và hiến máu tại các điểm HMCD có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn các nhóm còn lại ($p < 0,05$). **Kết luận:** Nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng GCN HMTN còn hạn chế; Các yếu tố độ tuổi, số lần hiến máu, nghề nghiệp, địa điểm hiến máu có ảnh hưởng đến mức độ nhận thức của người hiến máu.

Từ khóa: giấy chứng nhận hiến máu, bồi hoàn máu, quyền lợi hiến máu.

SUMMARY

THE CURRENT STATE OF BLOOD DONORS' AWARENESS OF VALUE, MANAGEMENT AND USE OF VOLUNTARY BLOOD DONATION CERTIFICATE IN 2023

Objective: Survey the current state of blood donors' awareness of value, management and use of voluntary blood donation certificate at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion in 2023. **Method:** Cross-sectional description with analysis of 2.843 voluntary blood donors during June and July 2023. **Results:** 17% of research participants were fully aware of voluntary blood donation certificate, 83% had inadequate awareness; Research participants who are from 18 – 35 years old, staff, donated blood for 2 times or more at fixed blood donation sites had higher rate of full awareness than other groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Blood donors' awareness of the value, management and use of blood donation certificates is still limited. Factors such as age, number of blood donations, and blood donation sites influence the donor's level of awareness.

Keywords: voluntary blood donation certificate, blood reimbursement, blood donation benefits.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Triệu Thị Biển

SĐT: 0979238975

Email: trieubien@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhằm thúc đẩy hành động hiến máu thường xuyên, nhiều quốc gia trên thế giới thực hiện chính sách truyền máu miễn phí cho người bệnh đã từng HMTN, tặng những món quà lưu niệm nhỏ hoặc các dịch vụ y tế [1, 2]. Tại Việt Nam, quyền lợi của người hiến máu được quy định tại Thông tư số 182/2009/TT-BTC hướng dẫn nội dung và mức chi cho công tác tuyên truyền, vận động hiến máu tình nguyện của Bộ Tài chính [3] và Thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu của Bộ Y tế [4], ngoài chế độ suất ăn, quà tặng, kinh phí hỗ trợ đi lại, người hiến máu được nhận giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện có giá trị tôn vinh và bồi hoàn máu [5].

Qua nhiều năm, Viện huyết học – Truyền máu TW tiếp nhận nhiều ý kiến phản ánh liên quan đến công tác quản lý và sử dụng GCN hiến máu: xin xác nhận số lần hiến máu (do mất GCN), thủ tục bồi hoàn máu, sử dụng GCN cho người thân...[6]. Nhằm thực thi hiệu quả chính sách của Nhà nước, đồng thời nâng cao nhận thức của người hiến máu về quyền lợi, trách nhiệm khi tham gia hiến máu, đáp ứng được phần nào mong muốn của họ đối với vấn đề GCN HMTN, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu với mục tiêu:

1. Khảo sát thực trạng nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2023.

2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến mức độ nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

❖ Đối tượng nghiên cứu: Người HMTN thành công trong tháng 6 – 7/2023 tại các điểm hiến máu của Viện.

❖ Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người hiến máu tình nguyện thành công (người hiến máu hình thức tình nguyện, được tiếp nhận máu thành công và đã được nhận GCN HMTN), đồng ý tham gia nghiên cứu.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ: Người hiến máu không nhận GCN (hiến máu hình thức có nhận tiền bồi dưỡng, đến hiến máu nhưng bị loại do không đảm bảo yêu cầu hoặc hiến máu nhưng không đủ thể tích cấp GCN).

❖ Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

– Thời gian: Từ tháng 01/6/2023 đến 31/7/2023;

– Địa điểm: Các điểm hiến máu do Viện tổ chức tiếp nhận.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang;

❖ Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng;

❖ Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng công thức tính mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Với các tham số: $\alpha = 0,05$, $Z = 1,96$, $d = 0,02$, $p = 0,45$ (nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân (2015): tỷ lệ người hiến máu có nhận thức đầy đủ về HMTN đạt 45,1% [8]) và dự trừ 10% từ chối khảo sát, cỡ mẫu cần là 2.620 mẫu. Nhóm nghiên cứu thu thập được 2.843 mẫu hợp lệ và đưa vào phân tích.

❖ Cách chọn mẫu: Căn cứ lượng máu tiếp nhận hàng năm, phân bổ cỡ mẫu thành các nhóm: nhóm các điểm hiến máu tại Hà Nội chiếm 60% và nhóm điểm hiến máu tại các tỉnh chiếm 40%. Nhóm điểm hiến máu tại Hà Nội gồm: 06 điểm hiến máu cố định (20%), các điểm hiến máu lưu động tại Hà Nội (20%, trong đó, điểm hiến máu tại nội

thành chiếm 10%, điểm hiển máu ở ngoại thành chiếm 10%); Nhóm điểm hiển máu lưu động phân bố cỡ mẫu đều cho 10 tỉnh phía Bắc mà Viện thường xuyên tiếp nhận máu, có tổ chức chương trình Hành trình đỏ 2023 gồm: Bắc Ninh, Bắc Giang, Hà Nam, Nam Định, Hưng Yên, Vĩnh Phúc, Thái Nguyên, Tuyên Quang, Hà Giang, Lào Cai, mỗi tỉnh phân bố 4% cỡ mẫu.

Đối với các điểm hiển máu lưu động tại Hà Nội tiến hành phỏng vấn trực tiếp người hiển máu ở quy trình nghỉ sau hiển máu, phỏng vấn ngẫu nhiên cho đến khi đủ cỡ mẫu của điểm đó; Đối với các điểm hiển máu cố định và các điểm hiển máu ngoại tỉnh, lọc danh sách người hiển máu có email, sử dụng hàm random trong excel để lọc danh sách

ngẫu nhiên người hiển máu, thực hiện gửi email khảo sát người hiển máu đến khi đủ cỡ mẫu của mỗi điểm.

❖ Đánh giá mức độ nhận thức: Xây dựng bộ 15 câu hỏi về nhận thức, trong đó, từ câu 1 – câu 6 là câu hỏi nhận thức về quy định về cấp GCN, từ câu 7 – câu 8 là câu hỏi nhận thức về giá trị của GCN, từ câu 9 – câu 15 là câu hỏi nhận thức về sử dụng GCN. Mỗi câu trả lời đúng được 01 điểm, câu trả lời sai được 0 điểm. Đạt từ 10 – 15 điểm được đánh giá là có nhận thức đầy đủ, đạt từ 0 – 9 điểm được đánh giá là có nhận thức chưa đầy đủ [7].

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và các thuật toán thống kê thông dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	1.504	52,9
	Nữ	1.339	47,1
Tuổi	18 - 35	1.709	60,1
	≥36 tuổi	1.134	39,9
Nghề nghiệp	Học sinh, sinh viên	483	17,0
	Cán bộ, nhân viên	1.748	61,5
	Khác	612	21,5
Số lần hiển máu	Lần đầu	150	5,3
	2 – 9 lần	1.936	68,1
	≥10 lần	757	26,6
Địa điểm hiển máu	Hiển máu tại Hà Nội	1.596	56,1
	Hiển máu tại các tỉnh khác	1.247	43,9

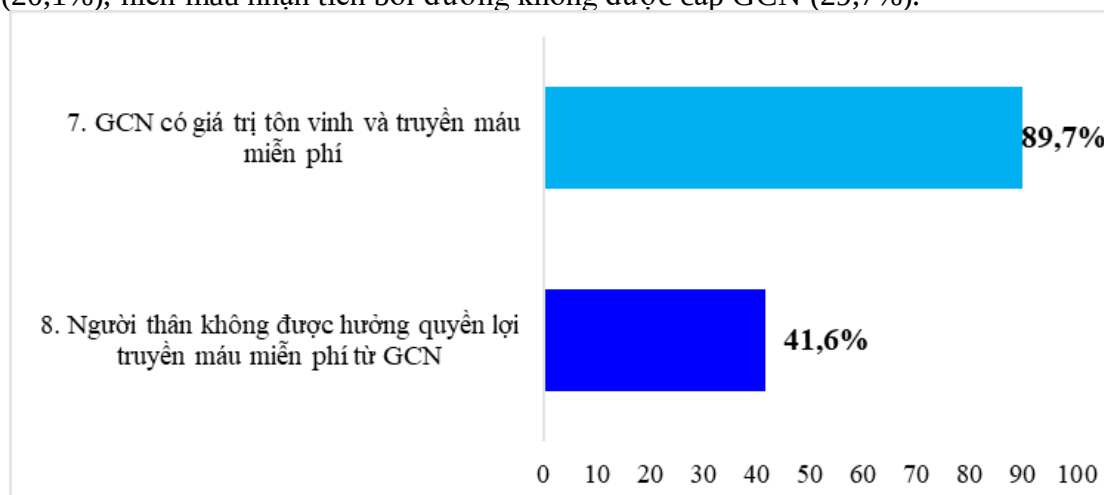
Nam giới chiếm tỷ lệ 52,9%, nữ giới chiếm 47,1%; độ tuổi từ 18 – 35 chiếm 60,1%; 61,5% là cán bộ, nhân viên; hiển máu từ 2 - 9 lần chiếm 68,1%; 56,1% hiển máu tại Hà Nội.

3.2. Nhận thức của đối tượng nghiên cứu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiển máu tình nguyện

Bảng 3.2: Nhận thức của người hiến máu về quản lý giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

STT	Câu hỏi về nhận thức	Trả lời đúng	
		n	%
1	Mỗi lần hiến máu được cấp 01 GCN	2.731	96,1
2	Phát hiện GCN hiến máu viết sai thông tin cần báo lại ngay cho đơn vị cấp GCN	2.197	77,3
3	Hiến máu nhận tiền bồi dưỡng không được cấp GCN	843	29,7
4	GCN bị mất/hỏng/rách nát không được cấp lại	572	20,1
5	Ban chỉ đạo HMTN tỉnh/ thành phố có thẩm quyền cấp GCN	541	19,0
6	GCN HMTN được ban hành tại Việt Nam từ năm 2004	410	14,4

Một số câu hỏi có tỷ lệ trả lời đúng thấp: Quy định về cấp, quản lý, sử dụng GCN (14,4%), đơn vị có thẩm quyền cấp GCN (19,0%), GCN mất/hỏng/rách nát không được cấp lại (20,1%), hiến máu nhận tiền bồi dưỡng không được cấp GCN (29,7%).



Biểu đồ 3.1: Nhận thức của người hiến máu về giá trị của giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

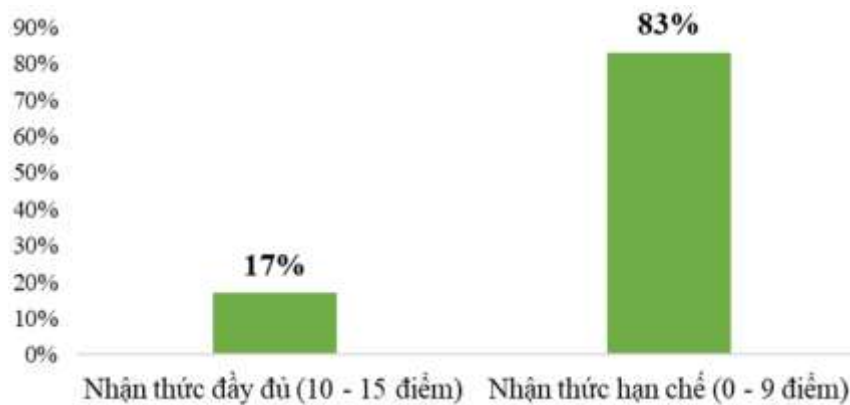
89,7% người hiến máu nhận thức đúng GCN HMTN vừa có giá trị ghi nhận, tôn vinh nghĩa cử hiến máu, vừa có giá trị để được truyền máu miễn phí khi bản thân người hiến máu có nhu cầu truyền máu. 41,6% nhận thức đúng GCN chỉ có giá trị với chính người hiến máu, người thân không được hưởng quyền lợi truyền máu miễn phí từ GCN.

Bảng 3.3: Nhận thức của người hiến máu về sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

STT	Câu hỏi về nhận thức	Trả lời đúng	
		n	%
9	GCN đã sử dụng bồi hoàn 01 lần thì không sử dụng lại	2.321	81,6
10	Lượng máu được bồi hoàn bằng lượng máu ghi trên GCN	2.096	73,7
11	Người hiến máu cần xuất trình GCN gốc khi cần truyền máu	1.765	62,1
12	Nếu không tham gia bảo hiểm y tế thì bệnh viện điều trị có trách	1.203	42,3

	nhiệm bồi hoàn máu cho người hiến máu		
13	GCN chỉ sử dụng tại các cơ sở y tế công lập trên toàn quốc	1.016	35,7
14	Cơ quan Bảo hiểm y tế chi trả 100% giá đơn vị máu	991	34,9
15	GCN được ghi cả số lượng máu đã truyền thì không sử dụng được khi cần bồi hoàn máu	276	9,7

Một số câu hỏi có tỷ lệ trả lời đúng thấp: GCN đã được ghi lượng máu đã truyền ở phần xác nhận của cơ sở truyền máu thì không sử dụng được (9,7%), cơ quan Bảo hiểm y tế chi trả 100% giá đơn vị máu (34,9%), GCN chỉ sử dụng tại các cơ sở y tế công lập trên toàn quốc (35,7%), nếu người hiến máu không tham gia bảo hiểm y tế thì bệnh viện nơi người hiến máu điều trị có trách nhiệm bồi hoàn máu cho người hiến máu (42,3%).



Biểu đồ 3.2: Nhận thức chung của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

Tỷ lệ người hiến máu có nhận thức đầy đủ về giá trị, quản lý và sử dụng GCN HMTN đạt 17%, tỷ lệ nhận thức hạn chế chiếm tới 83%.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến mức độ nhận thức của đối tượng nghiên cứu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

Bảng 3.4: Một số yếu tố liên quan đến mức độ nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

Đặc điểm		Nhận thức đầy đủ		Nhận thức hạn chế		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Giới	Nam	254	8,9	1.250	44,0	0,985 (0,810 – 1,198)	0,881
	Nữ	229	8,1	1.110	39,0		
Tuổi	18 – 35 tuổi	317	11,2	1.392	49,0	1,328 (1,082 - 1,630)	0,007
	≥36 tuổi	166	5,8	968	34,0		
Nghề nghiệp	Học sinh, sinh viên	117	4,1	366	12,9		0,000
	Cán bộ/ nhân viên	270	9,5	1.478	52,0		
	Khác	96	3,4	516	18,1		

Số lần hiến máu	Lần đầu	4	0,1	146	5,1		0,000
	2 – 9 lần	259	9,1	1.677	59,0		
	≥10 lần	220	7,7	537	18,9		
Điểm hiến máu	HM tại Hà Nội	342	12,0	1.254	44,1	2,139 (1,730 - 2,645)	0,000
	HM tại các tỉnh	141	5,0	1.106	38,9		

ĐTNC có độ tuổi 18 – 35, hiến máu tại Hà Nội có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn các nhóm còn lại lần lượt là 11,2% và 12%. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$, tỷ suất chênh lần lượt là 1,328 và 2,139. Nhóm cán bộ/nhân viên, đã hiến máu ≥ 2 lần có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn so với nhóm còn lại, $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.1 cho thấy: tỷ lệ nam giới chiếm 52,9%, đa số ĐTNC ở độ tuổi 18 - 35 (60,1%), 61,5% là cán bộ/nhân viên, hầu hết có số lần hiến máu từ 2 – 9 lần (68,1%), 56,1% hiến máu tại Hà Nội. So với đặc điểm của người hiến máu giai đoạn 2015 – 2019 của tác giả Trần Ngọc Quế (2020) thì các tỷ lệ này khá tương đồng (nam giới chiếm 56%, tuổi 18 – 34 chiếm 75,1%, nghề nghiệp CBNV chiếm 39,3%, hiến máu tại Hà Nội: 62,8%) [9]. Tỷ lệ ĐTNC là cán bộ, nhân viên ở nghiên cứu này có tỷ lệ cao hơn có thể do giai đoạn khảo sát trùng với tháng tổ chức Hành trình Đỏ, người hiến máu được huy động đông đảo từ các cơ quan, đơn vị, doanh nghiệp tại địa phương.

4.2. Nhận thức của đối tượng nghiên cứu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy, đối với công tác quản lý GCN HMTN, chỉ có 2/6 câu hỏi có câu trả lời đúng đạt tỷ lệ $> 70\%$, còn lại 4/6 câu hỏi có tỷ lệ trả lời đúng chỉ đạt $< 30\%$. Nhiều vấn đề mà nhận thức của người

hiến máu còn hạn chế như: thời điểm ban hành GCN tại Việt Nam (14,4%), đơn vị có thẩm quyền cấp GCN (19,0%), GCN mất/hỏng/rách nát không được cấp lại (20,1%), hiến máu nhận tiền bồi dưỡng không được cấp GCN (29,7%).

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, trong vấn đề sử dụng GCN, có 4/7 câu hỏi có tỷ lệ trả lời đúng đạt dưới 45%. Chỉ có 9,7% ĐTNC nắm được GCN đã ghi đầy đủ thể tích máu được truyền ở phần xác nhận của cơ sở y tế đã truyền máu thì không thể sử dụng để bồi hoàn được, 34,9% ĐTNC nắm được cơ quan Bảo hiểm y tế sẽ chi trả 100% giá trị đơn vị máu và 35,7% nắm được GCN chỉ áp dụng tại các cơ sở y tế công lập trên toàn quốc.

Đối với nhận thức về giá trị của GCN HMTN, hầu hết ĐTNC nhận thức đúng GCN HMTN vừa có giá trị tôn vinh, ghi nhận nghĩa cử cao đẹp của người hiến máu, vừa có giá trị để bồi hoàn máu khi bản thân người hiến máu có nhu cầu truyền máu (89,7%) và 41,6% nhận thức đúng GCN có giá trị bồi hoàn máu cho chính người hiến máu, người thân của người hiến máu không được hưởng quyền lợi này (biểu đồ 3.1).

Giai đoạn năm 2000 - 2010, nhu cầu máu tăng nhanh do việc áp dụng các biện pháp điều trị hiện đại và tăng cường truyền thông về các lĩnh vực y tế, Thủ tướng Chính phủ đã ban hành nhiều văn bản quan trọng nhằm thúc đẩy phong trào HMTN trong đó có: quyết định về việc lấy ngày 7/4 hàng năm là Ngày toàn dân HMTN (7/4/2000), quyết định thành lập mạng lưới Ban chỉ đạo vận động HMTN (3/2008), Bộ Y tế ban hành Quyết

định về việc ban hành việc cấp, quản lý, sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện và mẫu giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện (2004)... đã tạo tiền đề cho giai đoạn này có những bước phát triển đáng kể cho công tác vận động HMTN. Trong đó, các hoạt động tuyên truyền được thực hiện mạnh mẽ từ trung ương đến địa phương, tập trung vào nhu cầu máu, lợi ích hiến máu, các chính sách cho người hiến máu tình nguyện... Nội dung truyền thông về quyền lợi được bồi hoàn máu (hiến máu như một lần gửi máu vào ngân hàng) là nội dung tuyên truyền được lặp lại trên nhiều hệ thống văn bản, tờ rơi, phát thanh [7]. Có lẽ nhờ quá trình truyền thông lâu dài từ những giai đoạn này mà nhận thức đúng của người hiến máu về giá trị của giấy chứng nhận đạt tỷ lệ cao (89,7%).

Tuy nhiên, chỉ có 17% ĐTNC có nhận thức đầy đủ về GCN HMTN, 83% nhận thức chưa đầy đủ (biểu đồ 3.2). Kết quả này cho thấy nội dung truyền thông về GCN HMTN còn nhiều vấn đề chưa được chú trọng nên hàm lượng thông tin truyền thông còn hạn chế như việc quản lý GCN như thế nào, sử dụng GCN ra sao. Các nghiên cứu trước đây về người hiến máu tập trung vào kiến thức về điều kiện, tiêu chuẩn, thực hành hiến máu an toàn [8, 10], các nội dung nghiên cứu về quyền lợi bồi hoàn máu, về riêng GCN HMTN còn khá hạn chế.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến nhận thức của đối tượng nghiên cứu về giá trị, quản lý và sử dụng giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện

Kết quả tại bảng 3.3 cho thấy, độ tuổi càng trẻ, số lần hiến máu càng nhiều, cán bộ/nhân viên và hiến máu tại Hà Nội có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$). Kết quả này phù hợp với

kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân (2010): ≤ 34 tuổi có tỷ lệ nhận thức đầy đủ về hiến máu đạt 60,1% trong khi nhóm > 34 tuổi đạt 47,9% [10]. Tỷ lệ hiến máu lần đầu có nhận thức đầy đủ về GCN đạt 0,1%, trong khi nhóm 2 – 9 lần và ≥ 10 lần đạt 9,1% và 7,7% ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Mạnh Quân: 64,7% người đã từng hiến máu có nhận thức đầy đủ, trong khi tỷ lệ này ở nhóm chưa hiến máu là 35,3% [8]. 12% người hiến máu tại Hà Nội có nhận thức đầy đủ trong khi ở các tỉnh khác chỉ đạt 5%, tỷ suất chênh là 2,139, $p < 0,05$. Tại Hà Nội có nhiều điểm hiến máu cố định, thuận tiện, người dân chủ động đến hiến máu có thể là yếu tố thúc đẩy tần suất hiến máu. Trong khi đó, người hiến máu nhiều lần được tiếp cận với thông tin về hiến máu nhiều hơn, lượng giấy chứng nhận lưu giữ nhiều hơn có thể là yếu tố tác động giúp nhận thức của họ tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

- Nhận thức của người hiến máu về giá trị, quản lý và sử dụng GCN HMTN còn hạn chế. Tỷ lệ nhận thức đầy đủ đạt 17%, 83% có nhận thức hạn chế.

- Nhóm ĐTNC độ tuổi từ 18 – 35, hiến máu tại Hà Nội có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn (11,2% và 12,0%) các nhóm khác với tỷ suất chênh lần lượt là 1,238 và 2,139; nhóm ĐTNC có nghề nghiệp là cán bộ/nhân viên, đã hiến máu ≥ 2 lần có tỷ lệ nhận thức đầy đủ cao hơn các nhóm khác (lần lượt là 9,5%, 9,1% và 7,7%) với $p < 0,05$.

VI. KIẾN NGHỊ

Tăng cường công tác tuyên truyền, nâng cao nhận thức cho người hiến máu về ý nghĩa, giá trị, tầm quan trọng của và cách sử

dụng GCN HMTN. Chú trọng thực hiện truyền thông về GCN HMTN ở người hiến máu lần đầu, các nhóm nghề nghiệp khác ngoài cán bộ/nhân viên, nhóm người hiến máu có độ tuổi ≥ 36 và hiến máu tại các tỉnh ngoài Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyun Ok Kim** (2022), Current State of Blood Management Services in Korea, *Annals of laboratory medicine*, 42(3), 306–313.
<https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.3.306>.
2. **Dajun Gao** (2020), The development of a legal framework for blood donation and blood safety in China over 24 years, *BMC Health Serv Res.* 2020; 20: 1099.
3. **Bộ Tài chính** (2009), Thông tư số 182/2009/TT-BTC, Thông tư hướng dẫn nội dung và mức chi cho công tác tuyên truyền, vận động hiến máu tình nguyện.
4. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT, Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu.
5. **Bộ Y tế** (2004), Quyết định 1995/2004/QĐ-BYT, Quyết định về việc ban hành việc cấp, quản lý, sử dụng Giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện và mẫu Giấy chứng nhận hiến máu tình nguyện.
6. **Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương** (2022), Báo cáo tổng kết năm 2021, 2022 của Phòng Quan hệ công chúng, Tài liệu lưu hành nội bộ
7. **Đỗ Trung Phấn và cộng sự** (2012), Quá trình phát triển, những kết quả và giá trị của công tác vận động hiến máu tình nguyện ở Việt Nam, Một số chuyên đề Huyết học – Truyền máu tập IV, NXB Y học.
8. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2015), Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi về hiến máu tình nguyện ở người hiến máu tại một số tỉnh năm 2014. *Tạp chí Y học Thành phố HCM*, 19 (4), tr. 423-428.
9. **Trần Ngọc Quế và cộng sự** (2020), Nghiên cứu đặc điểm của người hiến máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 5 năm (2015 – 2019), *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 496, số đặc biệt 11/2020, 20-27.
10. **Ngô Mạnh Quân và cộng sự** (2010), Tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng tới hành vi hiến máu của cán bộ công nhân viên chức tại Hà Nội năm 2009, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 373, số 2/2010, 436 – 441.

MỘT SỐ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ THÔNG TIN TRONG HOÀN THIỆN PHIẾU ĐĂNG KÝ HIẾN MÁU TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG NĂM 2020-2022

Đỗ Hoài Biên¹, Lê Diệu Thúy¹, Trần Ngọc Quế¹, Trần Thị Diệp¹,
Nguyễn Thị Hiền¹, Cao Xuân Hùng¹, Hà Hữu Nguyên¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Một số kết quả bước đầu trong hoàn thiện phiếu đăng ký hiến máu (PDKHM) tại điểm hiến máu trong 3 năm (2020-2022). **Đối tượng:** 1.150.883 lượt người hiến máu do Viện tiếp nhận. **Phương pháp:** Cắt ngang, hồi cứu, chọn mẫu toàn bộ. **Kết quả:** Viện đã thực hiện hoàn thiện PDKHM đạt 30,8% tăng dần từ 5,5% năm 2020 lên 32,1% năm 2021 và 51,1% năm 2022. Đa dạng các hình thức tiếp đón và tăng dần với năm 2022 tiếp đón qua App Hiến máu tăng gấp 7,4 lần năm 2020 và tương đương với năm 2021, qua Link Hiến máu tăng 9,2 lần năm 2021, qua giấy tờ tùy thân tăng 7,3 lần năm 2020 và 1,6 lần năm 2021. In PDKHM hỗ trợ rút ngắn thời gian tiếp đón từ 4,63 phút xuống 2,18 phút trong mỗi lần tiếp đón. Cùng với việc cải thiện quy trình nhập và quản lý hồ sơ NHM, thời gian nhập mỗi hồ sơ giảm dần, giúp tăng số lượng nhập hồ sơ theo mỗi nhân viên và rút ngắn số ngày hoàn thiện hồ sơ theo điểm hiến máu từ 4,57 ngày xuống còn 2,7 ngày. **Kết luận:** Hoàn thiện PDKHM được triển khai tăng dần hàng năm với đa dạng các ứng dụng hỗ trợ NHM đăng ký cũng như tiếp đón linh hoạt qua App, Link,

giấy tờ tùy thân. Hiệu quả của hoàn thiện PDKHM giúp giảm thời gian tiếp đón, rút ngắn thời gian nhập và trả kết quả cho NHM, hướng tới đảm bảo chất lượng đơn vị máu và sự hài lòng của NHM.

Từ khóa: hiến máu, đăng ký hiến máu, in phiếu đăng ký, tiếp đón người hiến máu, App hiến máu

SUMMARY

SOME INITIAL RESULTS OF INFORMATION TECHNOLOGY APPLICATION IN COMPLETING BLOOD DONATION REGISTRATION FORMS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION IN 2020-2022

Objective: Some initial results in completing blood donation registration forms (PDKHM) at blood donation points in 3 years (2020-2022). **Subjects:** 1.150.883 blood donors received by the Institute. **Method:** Cross-sectional, retrospective, total sampling. **Results:** The Institute has completed the PDKHM at 30.8%, increasing gradually from 5.5% in 2020 to 32.1% in 2021 and 51.1% in 2022. Diversify the forms of reception and gradually increase with 2022, reception via the Blood Donation App increased 7.4 times compared to 2020 and was equivalent to 2021, via the Blood Donation Link increased 9.2 times in 2021, via ID increased 7.3 times in 2020 and 1.6 times in 2021. Printing the Blood Donation Card helps shorten the reception time from 4.63 minutes to 2.18 minutes per reception.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hoài Biên

SĐT: 0949527106

Email: dohoaibien@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Along with improving the process of entering and managing NHM records, the time to enter each record is gradually reduced, helping to increase the number of records entered per employee and shorten the number of days to complete records by blood donation point from 4.57 days to 2.7 days. **Conclusion:** Completing the Blood Donation Card is gradually deployed every year with a variety of applications to support NHM registration as well as flexible reception via App, Link, ID. The effectiveness of completing the PDKHM helps reduce reception time, shorten the time to enter and return results to patients, aiming to ensure the quality of blood units and patient satisfaction.

Keywords: blood donation, blood donation registration, printing registration form, welcoming blood donors, blood donation app

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi đơn vị máu đều yêu cầu phải có hồ sơ đầy đủ, trong đó bao gồm thông tin về người hiến máu (NHM), được quản lý thông qua phiếu đăng ký hiến máu (PDKHM). Đây là một trong những thủ tục quan trọng trong quy trình hiến máu, nhằm đảm bảo tính xác thực và độ chính xác của thông tin về NHM. Trước đây, tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, quy trình tiếp đón được thực hiện bằng cách cho NHM viết các thông tin lên PDKHM in sẵn và thực hiện tra cứu trên hệ thống phần mềm không có kết nối mạng (tra cứu offline). Việc viết PDKHM tiềm ẩn nguy cơ sai sót trong nhận diện thông tin, đồng thời làm giảm khả năng kiểm soát hồ sơ trên phần mềm ngay tại điểm, dẫn đến khả năng bỏ sót NHM không đủ điều kiện hiến máu [1].

Năm 2020, Viện đã triển khai ứng dụng công nghệ thông tin để hoàn thiện PDKHM tại điểm hiến máu. NHM được đặt lịch hiến máu thông qua ứng dụng di động Hiến máu

(App Hiến máu) hoặc được cung cấp đường dẫn truy cập trên trình duyệt web (Link Hiến máu) sau đó được tiếp đón tại điểm bằng việc xuất trình mã đăng ký (QR Code) trên ứng dụng hoặc trên thẻ CCCD gắn chip. Thông tin đăng ký được tiếp nhận, rà soát và in PDKHM ngay tại điểm. Việc ứng dụng hiệu quả quy trình hoàn thiện PDKHM tại điểm giúp kiểm soát số lượng đăng ký, kiểm soát thông tin NHM, đơn vị máu trước, trong và sau hiến máu, góp phần nâng cao chất lượng đơn vị máu và chăm sóc NHM.

Để đánh giá hiệu quả của hoạt động hoàn thiện PDKHM sau 3 năm triển khai, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Đưa ra kết quả bước đầu ứng dụng công nghệ thông tin trong hoàn thiện phiếu đăng ký tại điểm hiến máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

1.150.883 lượt người đăng ký hiến máu tại các điểm hiến máu do Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương tiếp nhận từ năm 2020-2022 đã được lưu dữ liệu trên phần mềm Quản lý Trung tâm máu của Viện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ

2.3. Nội dung nghiên cứu

- Kết quả tiếp đón người đăng ký hiến máu bằng các hình thức khác nhau (viết tay, in phiếu, bằng giấy tờ tùy thân, đăng ký qua app, link)

- Kết quả thời gian hoàn thiện hồ sơ đăng ký hiến máu của người hiến máu, gồm các chỉ số dùng để đánh giá kết quả ứng dụng công nghệ thông tin trong hoàn thiện phiếu đăng ký tại điểm hiến máu:

+ Thời gian tiếp đón trung bình: Dữ liệu được thống kê từ 1.173 lượt người hiến máu viết PDKHM và 9.615 lượt người hiến máu hoàn thiện PDKHM. Tính thời gian trung bình giữa 2 lần tiếp đón người hiến máu liên tiếp nhau.

+ Thời gian nhập trung bình: Được tính bằng thời gian trung bình nhập hoàn thiện 01 tờ hồ sơ trong thời gian hành chính (8 tiếng).

+ Số lượng nhập hồ sơ trung bình: Được tính bằng số hồ sơ trung bình của mỗi nhân viên trong 01 ngày làm việc.

+ Thời gian hoàn thiện hồ sơ trung bình theo điểm hiến máu: Được tính bằng khoảng

thời gian trung bình tính từ thời điểm bàn giao hồ sơ tới thời điểm nhập hoàn chỉnh hồ sơ điểm hiến máu.

2.4. Thu thập và xử lý dữ liệu

Thống kê dữ liệu từ hệ thống phần mềm Quản lý Trung tâm Máu từ 01/01/2020 đến 31/12/2022 tại các điểm hiến máu do Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương tiếp nhận.

Quản lý bằng các phần mềm thống kê thông dụng: SPSS, Excel với các thuật toán thống kê thông dụng.

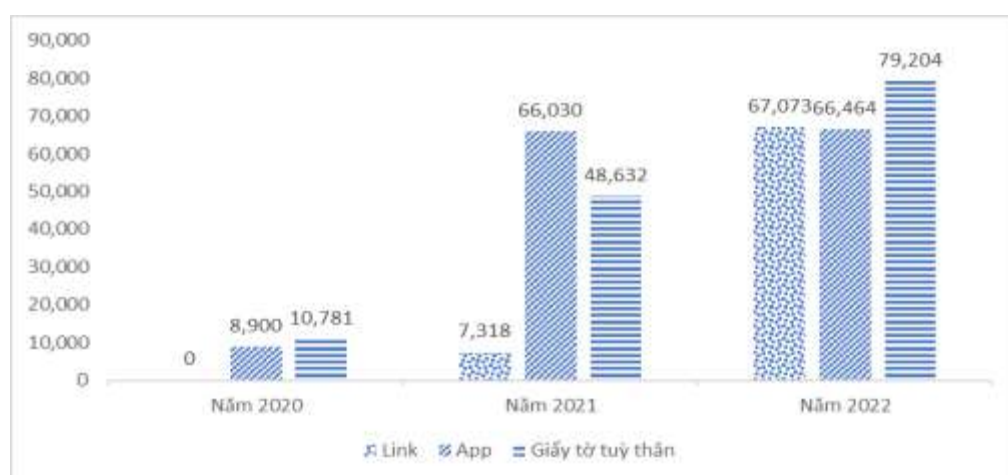
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tiếp nhận phiếu đăng ký hiến máu năm 2020-2022

Bảng 3.1: Kết quả tiếp nhận PDKHM theo năm

Thời gian Hình thức	2020		2021		2022		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hoàn thiện PDKHM	19.681	5,5	121.980	32,1	212.741	51,1	354.402	30,8
Viết tay PDKHM	335.185	94,5	257.698	67,9	203.598	48,9	796.481	69,2
Tổng	354.866	100	379.678	100	416.339	100	1.150.883	100

Tỉ lệ NHM được in PDKHM đạt 30,8% so với tổng máu tiếp nhận



Biểu đồ 1: Kết quả tiếp nhận PDKHM qua các hình thức tiếp đón

Số lượng NHM được đón tiếp qua App tăng về số lượng, từ 8.900 năm 2020 lên 66.030 năm 2021 và 66.464 năm 2022, qua giấy tờ tùy thân tăng từ 10.781 lên 48.632 năm 2021, 79.204 năm 2022, qua link tăng từ 7.318 năm 2021 lên 67.073 năm 2022.

3.2. Kết quả thời gian tiếp đón và hoàn thiện hồ sơ năm 2020-2022

Bảng 3.2: Thời gian tiếp đón người hiến máu

Hình thức	Chỉ số	n	$\bar{X} \pm SD$	Min – Max	p
Viết tay PDKHM		1173	4,63 ± 1,85	2 – 7,67	<0,001
Hoàn thiện PDKHM		9615	2,18 ± 1,13	0,25 – 11	

Thời gian tiếp đón trung bình với NHM được tiếp đón bằng viết PDKHM là 4,63 phút/lần tiếp đón giảm còn 2,18 phút/lần khi tiếp đón bằng in PDKHM. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 3.3: Thời gian nhập và hoàn thiện hồ sơ

Đặc điểm	Thời gian	2020	2021	2022
Thời gian nhập trung bình 01 hồ sơ		1,91	1,77	1,73
Số lượng nhập trung bình 01 người/ngày		220	271	277
Thời gian hoàn thiện hồ sơ trung bình theo điểm hiến máu		5,3	3,4	3,4

Thời gian nhập trung bình 01 hồ sơ giảm từ 1,91 phút năm 2020 xuống còn 1,73 phút năm 2022. Số lượng nhập hồ sơ trung bình của 01 nhân viên tăng từ 220 hồ sơ/ngày lên 277 hồ sơ/ngày. Thời gian hoàn thiện hồ sơ trung bình theo điểm hiến máu giảm từ 5,3 ngày còn 3,4 ngày.

IV. BÀN LUẬN

Về kết quả thực hiện ứng dụng công nghệ thông tin trong hoạt động tiếp nhận PDKHM tại điểm và thực hiện tại các điểm hiến máu do Viện tổ chức từ năm 2020 đến năm 2022 tăng từ 5,5% đến 51,1% và trung bình qua 3 năm đạt 30,8% (theo dõi bảng 3.1). Kết quả này phản ánh sự quan tâm, nỗ lực của Viện trong việc đầu tư cơ sở hạ tầng và thiết bị phục vụ ứng dụng CNTT đặc biệt tại các điểm hiến máu cố định. Việc áp dụng công nghệ đòi hỏi hạ tầng mạng tại chỗ, trang thiết bị như máy tính, máy in, thiết bị phát wifi... đảm bảo ổn định kèm theo đội ngũ nhân lực tiếp đón được tập huấn các kỹ năng ứng dụng và xử lý tình huống CNTT cơ bản, nhân lực hỗ trợ kỹ thuật tại chỗ hoặc từ xa là một trong những điều kiện bắt buộc.

Việc sử dụng giấy tờ tùy thân vẫn là hình thức phổ biến, từ 10.781 lượt người năm 2020 lên 79.204 năm 2022 tăng gấp 7,3 lần (theo dõi biểu đồ 3.2). Từ tháng 9/2022, việc sử dụng phổ biến của căn cước công dân gắn chip đã làm tăng xu hướng tiếp đón theo hình thức dùng giấy tờ tùy thân do dữ liệu chính xác giúp xác định thông tin NHM một cách tin cậy. Cùng với việc sử dụng giấy tờ tùy thân đăng ký hiến máu, việc đăng ký hiến máu có thể thực hiện thông qua cài đặt App hiến máu và đường link đăng ký hiến máu để đặt lịch, tiếp đón trước in PDKHM. Số lượng đăng ký qua App năm từ 8.900 lượt người năm 2020 lên 66.464 năm 2022 gấp 7,4 (theo dõi biểu đồ 3.2). Điều này phản ánh sự quan tâm của người hiến máu với hình thức này để theo dõi kết quả sau hiến máu thuận tiện. Tỷ lệ người đăng ký hiến máu qua đường link cũng được quan tâm, số lượng sử dụng từ 7.318 lượt người năm 2021 lên 67.073 năm 2022, tăng khoảng 9,2 (theo dõi biểu đồ 3.2), đây cũng là một kênh tiếp nhận đăng ký hiến máu cần được quan tâm giúp kiểm soát được số lượng NHM được huy động theo kế hoạch.

Đa dạng, linh hoạt với các hình thức đón tiếp người hiến máu từ và triển khai đồng đều các giải pháp tiếp đón tùy theo nhu cầu và đặc điểm của từng nhóm đối tượng NHM đã giúp cho việc tiếp đón và hoàn thiện PĐKHM đạt hiệu quả. Đặc biệt trong giai đoạn đại dịch Covid-19 khi các hạn chế tiếp xúc là bắt buộc, các hình thức đăng ký này phát huy hiệu quả đáng kể.

Về thời gian tiếp đón và hoàn thiện phiếu đăng ký, với rất nhiều giải pháp công nghệ cũng như từng bước cải tiến quy trình tiếp đón cho thấy có sự cải thiện về thời gian tiếp đón NHM từ trung bình 4,63 phút/lần tiếp đón xuống còn 2,18 phút (theo dõi bảng 3.3). Đây là một trong những bước đem đến sự chuyên nghiệp, nhanh chóng và giảm bớt các thủ tục hành chính mang lại sự hài lòng của người hiến máu. Hoàn thiện PĐKHM cũng là một trong những giải pháp giúp cải thiện việc nhập và quản lý hồ sơ NHM. Cải thiện quy trình nhập hồ sơ kết hợp với tiếp nhận nguồn dữ liệu đã được xác thực và chi tiết từ tiếp đón đã hỗ trợ việc nhập và trả kết quả cho người hiến máu, tăng tính chính xác thời gian xử lý hồ sơ. Thời gian nhập hoàn thiện hồ sơ giảm dần theo các năm, tăng số lượng hồ sơ nhập từ 220 hồ sơ/ngày năm 2020 lên 277 hồ sơ/ngày năm 2022 và cải thiện rõ rệt thời gian hoàn thiện hồ sơ theo điểm hiến máu từ 4,57 ngày năm 2020 xuống còn 2,7 ngày năm 2022 (theo dõi bảng 3.3), điều này phản ánh hiệu quả của việc tiếp nhận đăng ký hiến máu, khi các thông tin được hoàn thiện đầy đủ, rõ ràng thì các nhân viên cũng kiểm tra được thuận lợi và nhanh chóng.

V. KẾT LUẬN

Trong 3 năm, Viện đã ứng dụng CNTT đón tiếp và hoàn thiện PĐKHM với 354.402 lượt người hiến máu chiếm 30,8% tổng

lượng máu tiếp nhận, số lượng năm sau cao hơn năm trước từ 5,5% năm 2020 lên 32,1% năm 2021 và 51,1% năm 2022. Các hình thức đăng ký qua App năm 2022 tăng gấp 7,4 lần năm 2020 và tương đương với năm 2021, qua link năm 2022 tăng 9,2 lần năm 2021, qua giấy tờ tùy thân năm 2022 tăng 7,3 lần năm 2020 và 1,6 lần năm 2021.

Việc ứng dụng CNTT vào hoàn thiện PĐKHM hỗ trợ rút ngắn thời gian tiếp đón từ 4,63 phút xuống 2,18 phút trong mỗi lần tiếp đón. Cùng với việc cải thiện quy trình nhập và quản lý hồ sơ NHM, thời gian nhập mỗi hồ sơ giảm dần hàng năm, giúp tăng số lượng nhập hồ sơ và rút ngắn số ngày hoàn thiện hồ sơ theo điểm hiến máu từ 4,57 ngày xuống 2,7 ngày.

VI. KIẾN NGHỊ

Đạt hiệu quả tích cực trong việc duy trì và phát triển hoàn thiện PĐKHM tại điểm, phát triển thêm nhiều hình thức thuận tiện và hướng tới sự hài lòng của người hiến máu. Đây cũng là tiền đề quan trọng trong các quy trình tiếp theo như in giấy chứng nhận hiến máu, gán dữ liệu NHM với đơn vị máu nhằm kiểm soát các bất thường cũng như phát hiện các đơn vị máu đặc biệt (phenotype, Rh âm). Cần đầu tư nhân lực và trang thiết bị phù hợp để phát triển và mở rộng hình thức này tại tất cả các điểm hiến máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương: “Báo cáo tổng kết công tác năm 2018, 2019, 2020, 2021, 2022”.
2. Trần Ngọc Quế, Lê Diệu Thuý và cs (2020): “Nghiên cứu đặc điểm của người hiến máu và một số xu hướng trong tiếp nhận máu tại Viện Huyết học – Truyền máu TW 5 năm (2015-2019)”. Tạp chí Y học Việt Nam số đặc biệt, tập 496, tr.20-27.

ĐÁNH GIÁ TÌNH HÌNH CUNG CẤP MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU CHO BỆNH VIỆN BẠCH MAI TRONG 5 NĂM (2018-2022)

Hoàng Nhật Lệ¹, Đặng Thị Hồng Hạnh¹, Nguyễn Nhất Uyên¹,
Nguyễn Thị Thu Thủy¹, Đinh Văn Thế¹, Đoàn Thị Đức Hạnh¹,
Nguyễn Hoàng Minh¹, Trần Ngọc Quế¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tình hình cung cấp máu và chế phẩm máu cho bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm (2018-2022).

Đối tượng: 573.854 đơn vị máu và chế phẩm máu từ tháng 1 năm 2018 đến 31 tháng 12 năm 2022.

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang, hồi cứu

Kết quả nghiên cứu: Trong 5 năm 2018-2022 số lượng máu và chế phẩm máu cung cấp cho bệnh viện Bạch Mai là 573.854 đơn vị chiếm tỷ lệ 21,2%. Trong đó khối hồng cầu 227.376 đơn vị chiếm tỷ lệ 12,6%, khối tiểu cầu 85.376 đơn vị chiếm tỷ lệ 22%, huyết tương tươi 244.512 đơn vị chiếm tỷ lệ 38,1%, tua lạnh yếu tố VIII 16.590 đơn vị chiếm tỷ lệ 16,4%. Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ cao nhất là huyết tương, khối hồng cầu, khối tiểu cầu lần lượt là 95,3%; 91,9% và 87,4%, thấp nhất là tua lạnh yếu tố VIII tỷ lệ đáp ứng chỉ đạt 56,3%. Tỷ lệ đổi trả máu và chế phẩm máu cao nhất là khối tiểu cầu 17.007 đơn vị (tiểu cầu pool 9.912 đơn vị và tiểu cầu máy 7.095 đơn vị) và ít nhất là tua lạnh yếu tố VIII 58 đơn vị. Tỷ lệ hủy chế phẩm máu cao nhất là huyết tương tươi năm 2018 là 1.140 đơn vị chiếm

tỷ lệ 2,30% và thấp nhất năm 2022 là 114 đơn vị chiếm tỷ lệ 0,22%. Tỷ lệ vận chuyển cấp cứu máu và chế phẩm máu cao nhất năm 2022 là 2,2% và thấp nhất là 1,7% năm 2020.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE SITUATION OF THE SUPPLY OF BLOOD AND BLOOD PRODUCTS FOR BACH MAI HOSPITAL FOR 5 YEARS (2018-2022)

Objective: Evaluation of the supply and transportation of red blood cells and Blood products to Bach Mai hospitals from 2018-2022.

Method: Analysis of research database of Red blood cells and Blood products supplied at NIHBT to Bach Mai Hospital from 2018-2022 collected on software (Blood supply managements)

Results: In the 5 years 2018-2022, the amount of blood products supplied to Bach Mai hospital is 573.854 units, accounting for 21.2% compared to the other hospitals. Included: red blood cells are 227.376 units accounting for 12.6%, platelets 85.376 units accounting for 22%, plasmas 244.512 units accounting for 38.1%, factor VIII Cryoprecipitate 16.590 units accounting for 16.4%. The highest supply/demand rate is plasma, red blood cells, and platelets with 95.3%; 91.9% and 87.4% respectively, the lowest was factor VIII with only 56.3% response rate The highest rate of blood and blood product return is 17.007 units and the lowest is cryoprecipitate 58 units. The highest in

¹*Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương*

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Nhật Lệ

SĐT: 0989098697

Email: hoanglevhh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

2018 is FFP 1.140 units accounting for 2.30% and the lowest in 2022 is 114 units accounting for 0.22%. The highest rate of emergency transport of blood products in 2022 is 2.2% and the lowest was 1.7% in 2020.

Keywords: Supply and demand, Transportation, discard

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trung tâm Máu Quốc Gia -Viện Huyết học - Truyền máu TW là cơ sở tiếp nhận, sàng lọc, sản xuất và cung cấp máu lớn nhất cả nước, hàng năm cung cấp máu và chế phẩm máu cho 27 tỉnh và 180 bệnh viện chiếm 30% lượng máu cung cấp cả nước[1]. Trong số đó, bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện đa khoa hạng đặc biệt thực hiện khám chữa bệnh cho các bệnh nhân từ các địa phương chuyển đến. Việc áp dụng các phương pháp hiện đại trong chẩn đoán đã giúp cho điều trị ngày càng nâng cao. Do đó, việc đáp ứng nhu cầu vật tư, hóa chất và thuốc cho cấp cứu và điều trị, trong đó có cả máu và chế phẩm máu ngày càng tăng cao.

Để xác định nhu cầu máu hàng năm, chủ động trong kế hoạch xây dựng máu và đảm bảo cung cấp máu an toàn, kịp thời, hiệu quả. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này đánh giá tình hình cung cấp máu và chế phẩm máu cho Bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm (2018-2022) nhằm mục tiêu: “*Đánh giá tình hình cung cấp, vận chuyển chế phẩm máu cho bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm 2018 - 2022*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

573.854 đơn vị chế phẩm máu trong đó: 244.512 đơn vị huyết tương tươi, 227.376 đơn vị khối hồng cầu, 16.590 đơn vị tua, 64.281 tiểu cầu máy, 21.095 đơn vị tiểu cầu pool.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang, hồi cứu.

- Chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

- Thời gian tiến hành nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 12/2022.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

- Số liệu được thu thập từ phần mềm “Quản lý Trung tâm Máu”.

- Sổ sách ghi vận chuyển và dự trữ.

- Xử lý số liệu trên Excel 2020.

2.4. Biến số nghiên cứu

- Số lượng khối hồng cầu, huyết tương, tua, khối tiểu cầu cung cấp và trả.

- Số lượng KHC, huyết tương, tua hủy do hết hạn sử dụng hoặc do nguyên nhân khác.

- Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ.

- Số lượt vận chuyển theo kế hoạch và cấp cứu.

2.5. Tiêu chuẩn của đơn vị máu hủy

- Khối hồng cầu hủy: Có xét nghiệm Coomb trực tiếp dương tính, có cục đông và bị tan máu độ 3.

- Huyết tương tươi và tua lạnh yếu tố VIII hủy: có cục đông, kháng thể bất thường, túi bị rò rỉ hoặc vỡ túi.

- Khối tiểu cầu hủy: Có kháng thể bất thường.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình hình cung cấp chế phẩm máu từ năm 2018-2022

Bảng 3.1. Số lượng máu và chế phẩm máu cung cấp trong 5 năm 2018-2022

Chế phẩm máu		Bệnh viện	Bạch Mai	Bệnh viện còn lại	Tổng số
Khối hồng cầu	Số lượng		227.376	1.581.268	1.808.644
	Tỷ lệ (%)		12,6	87,4	100
Khối tiểu cầu	Số lượng		21.095	366.911	388.006
	Tỷ lệ (%)		5,4	94,6	100
Khối tiểu cầu lọc bạch cầu	Số lượng		0	59.693	59.693
	Tỷ lệ (%)		0	100	100
Khối tiểu cầu máy	Số lượng		64.281	140.269	204.550
	Tỷ lệ (%)		31,7	68,3	100
Huyết tương tươi	Số lượng		244.166	397.090	641.256
	Tỷ lệ (%)		38,1	61,9	100
Huyết tương	Số lượng		0	71.851	71.851
	Tỷ lệ (%)		0	100	100
Tủa lạnh yếu tố VIII	Số lượng		16.590	84.638	01.228
	Tỷ lệ (%)		16,4	83,6	100
Tổng số	Số lượng		573.854	2.701.720	3.275.574
	Tỷ lệ (%)		21,2	78,9	100

Nhận xét: Số lượng máu và chế phẩm máu bệnh viện Bạch Mai sử dụng nhiều nhất là huyết tương tươi 244.166 đơn vị và thấp nhất là tủa lạnh yếu tố VIII là 16.590 đơn vị. Khối hồng cầu sử dụng 227.376 đơn vị, số lượng tiểu cầu máy 64.281 đơn vị và tiểu cầu pool là 21.095 đơn vị, tiểu cầu lọc bạch cầu, huyết tương đông lạnh không sử dụng.

Bảng 3.2. Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ theo nhóm máu ABO trong 5 năm 2018 - 2022

Nhóm máu	KHC			KTC			TCM			HTT			Tủa lạnh			Tổng số		
	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)	Dự trữ	Đáp ứng	Tỷ lệ (%)
A	53.839	45.943	85,3	5.927	5.545	93,6	18.427	15.319	83,1	54.739	52.953	96,7	5.972	3.413	57,2	138.904	123.173	88,7
B	66.693	64.789	97,1	6.427	6.082	94,6	23.304	19.751	84,8	78.880	73.902	93,7	8.342	4.784	57,3	183.646	169.308	92,2
O	119.351	104.520	87,6	6.819	6.598	96,8	29.944	26.194	87,5	105.516	104.357	98,9	10.872	7.176	66,0	272.502	248.845	91,3
AB	12.726	12.124	95,3	3.438	2.870	83,5	4.220	3.017	71,5	17.011	12.954	76,2	6.819	1.217	17,8	44.214	32.182	72,8
Tổng số	252.609	227.376	90,0	22.611	21.095	93,3	75.895	64.281	84,7	256.146	244.166	95,3	32.005	16.590	51,8	639.266	573.508	89,7

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ chế phẩm máu theo nhóm máu ABO cao nhất là khối hồng cầu 90%, thấp nhất là tủa lạnh yếu tố VIII đạt 51,8%.

Bảng 3.3. Tình hình trả máu của Bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm 2018-2022

Năm \ CPM	KHC	KTC	TCM	HTT	Tủ lạnh yếu tố VIII	Tổng số
2018	0	275	480	1.489	27	4.289
2019	0	2.064	1.329	915	18	6.345
2020	1.285	1.931	2.095	602	9	7.942
2021	864	2.147	3.191	178	4	8.405
2022	0	3.495	1.966	114	3	7.600
Tổng số	2.149	9.912	7.095	3.184	58	22.398
Tổng số máu & CPM cấp cho BM	227.376	21.095	64.281	244.166	16.590	573.854
Tỷ lệ trả/cấp phát (%)	0,95	47	11	1,3	0,35	3,9

Nhận xét: Khối tiểu cầu pool trả nhiều nhất 9.912 đơn vị chiếm tỷ lệ 47%, sau đó là tiểu cầu máy 7.095 đơn vị chiếm tỷ lệ 11% và thấp nhất tủ lạnh yếu tố VIII 58 đơn vị chiếm tỷ lệ 0,35%.

Bảng 3.4. Tình hình hủy chế phẩm máu của Bệnh viện Bạch Mai

Số lượng \ Năm		2018		2019		2020		2021		2022		Tổng số	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khối hồng cầu	KHC hủy do Coombs trực tiếp dương tính	8	0,02	10	0,02	6	0,01	7	0,02	4	0,01	35	0,02
	Tổng số KHC cung cấp	48.704		50.766		40.434		36.582		50.832		227.318	
Khối Tiểu cầu	KTC hủy	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
CP HT	Tủ lạnh hủy	27	0,92	18	0,51	9	0,26	3	0,09	4	0,09	61	0,35
	Tổng số tủ lạnh cung cấp	2.928		3.533		3.443		3.181		4.347		17.432	
	Chế phẩm HT hủy	1.140	2,30	915	1,68	602	1,29	178	0,43	114	0,22	2.949	1,21
	Tổng số CPHHT cung cấp	49.669		54.510		46.729		41.663		51.595		244.166	

Nhận xét: trong số các chế phẩm máu hủy thì huyết tương tươi có tỷ lệ hủy cao nhất năm 2018 là 2,3% và thấp nhất là khối tiểu cầu hủy 0%. Khối hồng cầu hủy là do Coomb trực tiếp dương tính thấp nhất 2020 và 2021 là 0,01%.

3.2. Tình hình vận chuyển theo kế hoạch và cấp cứu

**Biểu đồ 3.1. Tình hình vận chuyển trong 5 năm từ 2018-2022**

Nhận xét: Tỷ lệ vận chuyển máu và chế phẩm máu theo kế hoạch cao nhất 98,3% năm 2020 và thấp nhất 97,8% năm 2022. Trong khi đó, vận chuyển cấp cứu cao nhất năm 2022 là 2,2% và thấp nhất 1,7% năm 2020.

Bảng 3.5. Các chế phẩm vận chuyển cấp cứu trong 5 năm 2018-2022

Chế phẩm máu	Năm	2018		2019		2020		2021		2022		Tổng số	
		Cấp cứu	Tỷ lệ	Cấp cứu	Tỷ lệ	Cấp cứu	Tỷ lệ	Cấp cứu	Tỷ lệ	Cấp cứu	Tỷ lệ	Cấp cứu	Tỷ lệ
KHC		9	4,8	27	17,2	7	8,1	26	14,6	11	8,0	80	10,7
Khối TC		180	95,2	130	82,8	79	91,9	152	85,4	127	92,0	668	89,3
Chế phẩm Huyết tương		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng Số		189	100	157	100	86	100	178	100	138,0	100	748	100

Nhận xét: Chế phẩm tiểu cầu vận chuyển cấp cứu chiếm tỷ lệ cao nhất năm 2018 là 180 đơn vị chiếm tỷ lệ 95,2% và thấp nhất năm 2019 130 đơn vị chiếm tỷ lệ 82,8%. Trong đó khối hồng cầu vận chuyển cấp cứu cao nhất 2019 là 27 đơn vị chiếm tỷ lệ 17,2% và thấp nhất năm 2018 là 9 đơn vị chiếm tỷ lệ 4,8%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình hình cung cấp máu và chế phẩm máu cho Bệnh viện Bạch Mai

Ở bảng 3.1 cho thấy trong 5 năm từ 2018-2022 số lượng máu và chế phẩm máu cung cấp cho bệnh viện Bạch Mai là 573.854 đơn vị trong đó: huyết tương tươi là 244.512 đơn vị chiếm 38,1%, khối hồng cầu là 227.376 đơn vị chiếm 12,6%, tiểu cầu máy 64.281 đơn vị chiếm 31,7% ngược lại khối tiểu cầu pool được sử dụng rất ít tại bệnh viện Bạch Mai là 21.095 đơn vị chiếm 5,4%. Chế phẩm tiểu cầu lọc bạch cầu và huyết tương đông lạnh không sử dụng tại bệnh viện Bạch Mai[1],[2],[3].

Kết quả bảng 3.2 cho thấy tỷ lệ đáp ứng/dự trữ chế phẩm huyết tương tươi cao nhất trong số chế phẩm máu cung cấp cho

Bệnh viện Bạch Mai đạt 95,3%, trong đó tỷ lệ đáp ứng huyết tương tươi theo nhóm máu O>A>B>AB lần lượt là 98,9%; 96,7%; 93,7%; 76,2%. Ngược lại với tỷ lệ đáp ứng/dự trữ chung của khối hồng cầu 90%, trong đó tỷ lệ đáp ứng KHC theo nhóm máu lần lượt B>AB>O >A là 97,1% ; 95,3%; 87,6%; 85,3%, khối hồng cầu B và AB có tỷ lệ cung cấp cao nhất so với nhóm O và A, dù nhóm máu B và AB chưa đạt được tỷ lệ đáp ứng/dự trữ 100% là do có một số thời điểm thiếu máu dịp Tết và hè[4],[5],[6]. Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ khối tiểu cầu pool chung là 93,3% trong đó tỷ lệ đáp ứng cao nhất là nhóm O chiếm tỷ lệ 96,8%, sau đó nhóm B, A, AB lần lượt là 94,6%; 93,6%; 83,5%, tỷ lệ đáp ứng/dự trữ thấp nhất là nhóm AB nguyên do có thể do điều chỉnh máu toàn phần AB. Tương tự như vậy, tỷ lệ đáp ứng/dự trữ TCM trong 5 năm là 84,7%. Trong đó, TCM O chiếm tỷ lệ cao nhất 87,5%, tiếp đến TCM nhóm B 84,8%, nhóm A là 83,1% và thấp nhất là nhóm AB chiếm tỷ lệ 71,5%. Tỷ lệ đáp ứng tiểu cầu nói chung tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Tuyết Trâm và cộng sự [3]. Tỷ lệ đáp ứng máu và chế phẩm máu của chúng tôi cho bệnh viện

Bạch Mai đạt 89,7% thấp hơn của tác giả Juhye Ro và số lượng máu cung cấp máu và chế phẩm máu đạt tỷ lệ 93%[7].

Tủa lạnh yếu tố VIII đáp ứng thấp nhất trong các chế phẩm máu, trung bình chung đạt tỷ lệ 51,8%. Tỷ lệ đáp ứng cao nhất tủa lạnh yếu tố VIII nhóm O là 66%, kế tiếp nhóm B 57,3%, nhóm A là 57,2% và thấp nhất tủa AB cung cấp 17,8%. Tủa lạnh yếu tố VIII nhóm AB cung cấp thiếu do điều chỉnh lượng máu tiếp nhận nhóm máu AB ở một số thời điểm thừa khối hồng cầu AB dẫn đến huyết tương tươi nhóm AB không đủ[3]. Bên cạnh đó, việc tủa lạnh yếu tố VIII đáp ứng thấp nhất trong các chế phẩm còn lại do bệnh viện không dùng khác nhóm mà Thông tư 26 quy định tủa lạnh yếu tố VIII không cần truyền đúng nhóm máu hệ ABO[8].

Kết quả bảng 3.3 cho thấy trả máu và chế phẩm máu của bệnh viện Bạch Mai cao nhất là khối tiểu cầu pool 9.912 đơn vị chiếm tỷ lệ 47%, tiếp đến là tiểu cầu máy 7.095 đơn vị chiếm tỷ lệ 11%, huyết tương tươi là 3.184 đơn vị chiếm tỷ lệ 1,3%, khối hồng cầu là 2.149 đơn vị chiếm tỷ lệ 0,95% và thấp nhất là tủa lạnh yếu tố VIII 58 đơn vị chiếm tỷ lệ 0,35%. Về việc tiểu cầu pool và tiểu cầu máy trả lại nhiều nhất là theo quy định của hợp đồng cung cấp máu trong vòng 30 giờ kể từ khi lĩnh tại Viện Huyết học - Truyền máu TW bệnh viện không sử dụng hết trả lại. Bên cạnh đó, việc trả khối hồng cầu của bệnh viện Bạch Mai lại xảy ra trong 2 năm 2020-2021 đây là 2 năm dịch Covid-19 bùng phát tại Hà Nội và bệnh viện Bạch Mai bị phong tỏa, số lượng bệnh nhân bị giảm nghiêm trọng dẫn đến nhu cầu sử dụng khối hồng cầu bị giảm.

Bảng 3.4 huyết tương tươi tỷ lệ hủy chung trong 5 năm 2018-2022 là 1,21% và tỷ lệ hủy cao nhất 2018 là 2,3% và thấp nhất là

2022 là 0,22%, tỷ lệ hủy giảm từ 2019 đã giảm 50% so với năm 2018, nguyên nhân hủy HTT là do bị fibrin, vỡ trong quá trình bảo quản và phá đông. Do số lượng HTT sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai chiếm tỷ lệ 38,1% so với số lượng HTT cung cấp cho các bệnh viện khác do vậy việc bảo quản và phá đông huyết tương cũng ảnh hưởng ít nhiều đến tỷ lệ hủy ở trên. Tỷ lệ hủy khối hồng cầu chung là 0,02%, cao nhất vào năm 2018 0,02% và thấp nhất năm 2020 và 2022 là 0,01%. Nguyên nhân hủy khối hồng cầu là do Coomb trực tiếp dương tính. Tủa lạnh yếu tố VIII hủy cao nhất năm 2018 là 0,92% và thấp nhất là năm 2021-2022 0,09%. Chế phẩm khối tiểu cầu các loại không hủy do trả sau 1 ngày kể từ khi lĩnh[1].

4.2. Tình hình vận chuyển theo kế hoạch và cấp cứu.

Kết quả biểu đồ 3.1 và bảng 3.5 cho thấy số lượt vận chuyển máu và chế phẩm máu chung theo kế hoạch đạt >98%, cao nhất năm 2020 là 98,3% và thấp nhất 2022 là 97,8%, vận chuyển cấp cứu dao động từ 1,7% đến 2,2%. Trong đó, chủ yếu vận chuyển cấp cứu tiểu cầu vì bệnh viện Bạch Mai là đơn vị áp dụng những kỹ thuật tiên tiến và thực hiện những kỹ thuật chuyên sâu trong điều trị bệnh nhân và tuyến cuối tiếp nhận bệnh nhân từ các bệnh viện chuyển lên nên nhu cầu sử dụng tiểu cầu rất lớn, có những thời điểm chúng tôi không có đủ số lượng để đáp ứng theo dự trù thường quy của bệnh viện Bạch Mai. Trong 05 năm chúng tôi đã phải vận chuyển 668 đơn vị khối tiểu cầu cấp cứu cho bệnh viện Bạch Mai. Chúng tôi cũng hy vọng trong thời gian tới, với sự lớn mạnh của phong trào hiến máu tình nguyện và sự nỗ lực không ngừng của Trung tâm máu Quốc gia, chúng tôi sẽ cung cấp đủ số lượng khối tiểu cầu theo nhu cầu của Bệnh viện Bạch

Mai để hạn chế việc vận chuyển cấp cứu vì việc này vừa tốn kém, vừa tốn nhân lực vận chuyển, đôi khi không đảm bảo cấp phát cho những trường hợp cần truyền tối cấp[3].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả khảo sát nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp máu và chế phẩm máu cho bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm 2018-2022, Viện Huyết học-Truyền máu TW đã cung cấp cho bệnh viện Bạch Mai là 573.854 đơn vị chiếm 21,2% tổng lượng máu và chế phẩm máu cung cấp cho các bệnh viện. Tỷ lệ đáp ứng/dự trữ của huyết tương tươi, khối hồng cầu, khối tiểu cầu pool, khối tiểu cầu máy, tủ lạnh yếu tố VIII lần lượt là: 95,3%; 90%; 93,3%; 84,7%; 51,8%. Tỷ lệ hủy chế phẩm huyết tương tươi chung là 1,21%, chế phẩm tủ lạnh yếu tố VIII 0,35%, chế phẩm khối hồng cầu là 0,02% khối tiểu cầu 0%. Tỷ lệ vận chuyển theo kế hoạch chung là 98,1% và vận chuyển cấp cứu chung là 1,9%. Chế phẩm vận chuyển cấp cứu chủ yếu là tiểu cầu chiếm tỷ lệ 89,3% và khối hồng cầu 10,7%.

TAI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Nhật Lệ, Đặng Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Nhất Quyên, Nguyễn Thị Thu Thủy, Đinh Văn Thê, Phạm Tuấn Dương, Trần Ngọc Quế, Bạch Quốc Khánh:** Đánh giá tình hình cung cấp, vận chuyển khối hồng cầu cho các bệnh viện tại khu vực Hà Nội năm 2018-2019. Tạp chí Y học Việt Nam 2020, 496:160-165.
2. **Lê Hoàng Oanh, Nhữ Thị Dung:** Khảo sát tình hình cung cấp máu cho các bệnh viện bảo phủ trong 6 năm (2010-2015) tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy. Tạp chí Y học Việt Nam 2016, 446:43-49.
3. **Nguyễn Thị Tuyết Trâm, Đồng Sỹ Sảng, Trần Văn Lượng, Tôn Nữ Mỹ Hương, Hồ Thị Lại:** Khảo sát nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp các chế phẩm máu tại bệnh viện Trung Ương Huế trong 2 năm (2018-2019). Tạp chí Y học Việt Nam 2020, 496:38-44.
4. **Phùng Thị Hồng Hạnh, Bùi Thị Mai An:** Tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại bệnh viện Thanh Nhàn năm 2017. Tạp chí Y học Việt Nam 2018, 466:93-98.
5. **Phùng Thị Thanh Vân, Nguyễn Quang Tùng:** Nghiên cứu tình sử dụng chế phẩm máu ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2016-2017. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 466, trang 121-129 2018, tập 466, trang 121-129.
6. **Bùi Huy Tuấn, Nguyễn Quang Tùng, Trần Văn Sáu:** Nghiên cứu tình sử dụng chế phẩm máu ở phụ nữ mang thai tại Bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2016-2017. Tạp chí Y học Việt Nam 2018, 466:99-105.
7. **Juhye Roh, Seung Jun Choi, Sinyoung Kim, Hyukki Min:** Blood Supply and Demand in Korea: What is in Store for the Future? Yonsei Med Journal 2020, 61:400-405.
8. **Bộ Y tế (2013).** Thông tư hướng dẫn hoạt động truyền máu. 2013:34.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM NGƯỜI BỆNH ĐƯỢC TRUYỀN MÁU TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2021 - 2023

Nguyễn Văn Huyền¹, Trần Thu Hà¹, Vũ Minh Tâm¹,
Phạm Mỹ Ánh¹, Phạm Quang Vinh²

TÓM TẮT.

Nghiên cứu đặc điểm của bệnh nhân được truyền máu cho chúng ta có một cái nhìn tổng quan về truyền máu, nhằm đảm bảo an toàn, hiệu quả và đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của người bệnh, từ đó giúp cho việc dự trữ và cấp phát máu kịp thời cho các chuyên khoa điều trị. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm và khảo sát đặc điểm phân bố của người bệnh được truyền máu tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2021 - 2023. **Đối tượng:** Gồm 37.928 bệnh nhân được truyền máu trong quá trình điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/2021 đến ngày 12/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Kết quả:** tỷ lệ bệnh nhân nam 60,9% cao hơn nữ 39,1% và gặp nhiều nhất ở độ tuổi > 55 tuổi với tỷ lệ 60,2%. Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO ở bệnh nhân truyền máu cao nhất nhóm máu O, thấp nhất nhóm máu AB, tiếp theo nhóm B cao hơn nhóm A, tỷ lệ bệnh nhân truyền máu từ 2-5 lần chiếm tỷ lệ cao nhất 45,3% và có xu hướng năm sau cao hơn năm trước. Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở chuyên khoa nội chiếm 80,3% cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân ngoại khoa chiếm 13,8%. Trong đó nhóm bệnh nội khoa gặp nhiều ở các khoa

điều trị tiêu hóa với 18,3%, thận tiết niệu là 13,8%, tiếp theo là Huyết học với 11,3%, Cấp cứu 10,9%, Tim mạch 10,3%,. Nhóm bệnh ngoại khoa gặp tỷ lệ cao nhất ở khoa Gây mê hồi sức với 38,1%, tiếp theo là phẫu thuật tim mạch với 24,0%, ngoại tổng hợp 12,1%, chấn thương chỉnh hình và cột sống (CH&CS) với 11%.

Từ khóa: Truyền máu, Mô hình bệnh truyền máu

SUMMARY

STUDY ON SOME CHARACTERISTICS OF PATIENTS RECEIVING BLOOD TRANSFUSION AT BACH MAI HOSPITAL IN THE PERIOD 2021 - 2023

Studying the characteristics of blood transfusion patients gives us an overview of blood transfusion, to ensure safety, effectiveness and meet the increasing needs of patients, thereby helping to plan and distribute blood in a timely manner for treatment specialties. **Objective:** Describe the characteristics and survey the distribution characteristics of patients receiving blood transfusions at Bach Mai Hospital in the period of 2021 - 2023. **Subjects:** Including 37,928 patients receiving blood transfusions during treatment at Bach Mai Hospital from January 2021 to December 2023. **Research method:** cross-sectional description. **Results:** The rate of male patients is 60.9% higher than that of female patients 39.1% and is most common in the age group > 55 years old with a rate of 60.2%. The rate of ABO blood

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Huyền
SĐT: 0963101003

Email: nguyenhuyen.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

group in patients with blood transfusion is highest in blood group O, lowest in blood group AB, followed by group B higher than group A, the rate of patients with blood transfusion 2-5 times is the highest at 45.3% and tends to be higher year after year. The rate of blood transfusion patients in the internal medicine department was 80.3%, much higher than the surgical patient group of 13.8%. Of which, the internal medicine group was found in the digestive treatment department with 18.3%, the nephrology and urology department was 13.8%, followed by hematology with 11.3%, emergency department 10.9%, and cardiology department 10.3%. The surgical group had the highest rate in the anesthesiology and resuscitation department with 38.1%, followed by cardiovascular surgery with 24.0%, general surgery 12.1%, and trauma CH&CS with 11%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay nhu cầu sử dụng máu và các chế phẩm máu đang tăng cao trên toàn thế giới, trong đó mỗi năm Việt Nam cần khoảng 1,8 triệu đơn vị máu để phục vụ cho các nhu cầu điều trị, cấp cứu, và dự phòng các thảm họa. Bệnh viện Bạch Mai là một bệnh viện đa khoa lớn với nhiều chuyên khoa hàng đầu trong các lĩnh vực chuyên sâu. Do đó, mô hình bệnh tật tại đây rất đa dạng và phức tạp. Việc nghiên cứu đặc điểm bệnh tật giúp bệnh viện xác định được các loại bệnh phổ biến, từ đó xây dựng kế hoạch chăm sóc sức khỏe hiệu quả hơn. Cùng với sự tiến bộ trong y học, truyền máu ngày càng đóng góp lớn đến hiệu quả của quá trình điều trị, việc hiểu rõ đặc điểm phân bố của bệnh nhân truyền máu giúp bệnh viện cải thiện quy trình truyền máu nhằm đảm bảo an toàn, hiệu quả và đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của người bệnh. Đồng thời, bệnh viện cũng sẵn

sàng trong việc dự trữ và cung cấp máu cho các khoa lâm sàng, chính vì thế chúng tôi nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm phân bố của người bệnh được truyền máu tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2021 - 2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 37.928 bệnh nhân được truyền máu và chế phẩm máu trong quá trình điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2021 đến ngày 31/12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai có truyền máu và các chế phẩm máu trong thời gian nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân được cung cấp máu trong trường hợp hỗ trợ cấp cứu ngoài bệnh viện nhưng không điều trị tại bệnh viện Bạch Mai

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Phương pháp thu thập số liệu: thuận tiện, mẫu được thu thập dựa trên phần mềm hệ thống quản lý ngân hàng máu BloodStorage

Nội dung tiến hành nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu

- So sánh tỷ lệ bệnh nhân truyền máu theo: tuổi (chia làm 3 nhóm: dưới độ tuổi lao động < 18 tuổi, trong độ tuổi lao động 18 tuổi – 55 tuổi, ngoài độ tuổi lao động > 55 tuổi), giới tính (nam – nữ), nhóm máu hệ ABO (A,B,AB,O), số lần truyền máu (1 lần, 2-5 lần và > 5 lần).

- So sánh tỷ lệ truyền máu ở các chuyên điều trị: khoa nội, ngoại khoa

2.3. Xử lý số liệu

- Số liệu nghiên cứu được thu thập, phân tích, xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 365, SPSS 27.0, BloodStorage
- Biến số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%) với 2 số thập phân
- Biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình, độ lệch chuẩn,
- Sử dụng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ, trường hợp giá trị nhỏ sử dụng test χ^2 hiệu chỉnh với Yates. Phép so sánh được đánh giá là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân truyền máu

Bảng 1. Tỷ lệ giới tính của bệnh nhân truyền máu

Bảng 1. Tỷ lệ giới tính của bệnh nhân chuyển máu

Năm	Giới tính				Tổng	
	Nam		Nữ			
	n	%	n	%	n	%
2021	5.515	59,9	3.689	40,1	9.204	100
2022	8.152	61,1	5.180	38,9	13.332	100
2023	9.448	60,9	5.944	38,6	15.392	100
Tổng	23.115	60,9	14.813	39,1	37.928	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở nam 60,9% cao hơn nữ 39,1% và tỷ lệ này không có sự thay đổi qua các năm từ 2021 đến 2023

Bảng 2. Tỷ lệ độ tuổi của bệnh nhân truyền máu

Bảng 2: Tỷ lệ tỷ suất của bệnh nhân chuyển màu								
Năm	Độ tuổi						Tổng	
	< 18 tuổi		18 – 55 tuổi		> 55 tuổi			
	n	%	n	%	n	%	n	%
2021	277	3,0	3.396	36,9	5.531	60,1	9.204	100
2022	467	3,5	4.768	35,8	8.097	60,7	13.332	100
2023	666	4,3	5.517	35,8	9.209	59,8	15.392	100
Tổng	1.410	3,7	13.681	36,1	22.837	60,2	37.928	100
p	< 0.05							

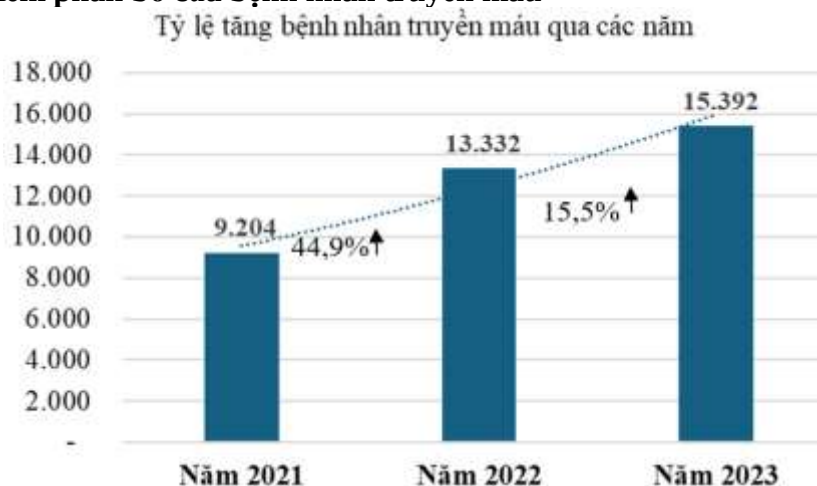
Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở độ tuổi > 55 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60,2%, thấp nhất ở độ tuổi < 18 tuổi với 3,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong đó nhóm tuổi < 18 tuổi có xu hướng tăng dần đều theo các năm từ 2021 đến 2023.

Bảng 3. Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO ở bệnh nhân truyền máu

Năm	Nhóm máu								Tổng	
	A		B		O		AB			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2021	1.923	20,9	2.745	29,8	3.961	43,0	575	6,2	9.204	100
2022	2.807	21,1	3.947	29,6	5.788	43,4	790	5,9	13.332	100
2023	3.355	21,8	4.525	29,4	6.611	43,0	901	5,9	15.392	100
Tổng	8.085	21,3	11.217	29,6	16.360	43,1	2.266	6,0	37.928	100
p	> 0,05									

Nhận xét: Bệnh nhân nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất 43,1%, thấp nhất là nhóm máu AB với 6,0%, tiếp theo là nhóm B cao hơn nhóm A, số bệnh nhân qua các năm đều tăng nhưng tỷ lệ phân bố nhóm máu hệ ABO không có sự thay đổi qua các năm từ 2021 đến 2023.

3.2. Đặc điểm phân bố của bệnh nhân truyền máu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tăng bệnh nhân truyền máu qua các năm

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu có xu hướng năm sau cao hơn năm trước, trong đó năm 2022 tăng hơn 44,9% so với năm 2021, năm 2023 tăng hơn 15,5% so với năm 2022.

Bảng 4. Tỷ lệ bệnh nhân theo số lần truyền máu

Bảng 4. Tỷ lệ bệnh nhân theo số lần truyền máu								
Năm	Số lần truyền máu						Tổng	
	1 lần		2 – 5 lần		> 5 lần			
	n	%	n	%	n	%	n	%
2021	3.464	37,6	4.205	45,7	1.535	16,7	9.204	100
2022	5.151	38,6	6.069	45,7	2.085	15,6	13.332	100
2023	5.866	38,1	6.882	44,7	2.644	17,2	15.392	100
Tổng	14.481	38,2	17.183	45,3	6.264	16,5	37.928	100
p	< 0.05							

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu từ 2 – 5 lần chiếm tỷ lệ cao nhất 45,3%, thấp nhất là truyền máu > 5 lần với 16,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu theo nhóm chuyên khoa

Chuyên khoa	Năm						Tổng	
	2021		2022		2023			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nội khoa	6.953	75,5	10.586	79,4	12.914	83,9	30.453	80,3
Ngoại khoa	2.251	24,5	2.746	20,6	2.478	16,1	7.475	19,7
Tổng	9.204	100	13.332	100	15.392	100	37.928	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở nội khoa 80,3% cao hơn nhiều ngoại khoa 19,7%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân nội khoa tăng đều từ 75,5% lên 83,9% còn tỷ lệ bệnh nhân ngoại khoa giảm đều từ 24,5% xuống 16,1% qua các năm từ 2021 đến 2023.

Bảng 6. Tỷ lệ bệnh nhân ngoại khoa theo các khoa điều trị

Khoa điều trị	Năm						Tổng	
	2021		2022		2023			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Chấn thương chỉnh hình và cột sống	215	9,6	271	9,9	335	13,5	821	11,0
Gây mê hồi sức	785	34,9	1.028	37,4	1.032	41,6	2.845	38,1
Ngoại tổng hợp	289	12,8	296	10,8	319	12,9	904	12,1
PT Tiêu hóa	201	8,9	219	8,0	251	10,1	671	9,0
PT Lồng ngực	44	2,0	70	2,5	81	3,3	195	2,6
PT Tạo hình thẩm mỹ	19	0,8	18	0,7	37	1,5	74	1,0
PT Tiết niệu	0	0	0	0	37	1,5	37	0,5
PT Thần kinh	39	1,7	32	1,2	60	2,4	131	1,8
PT Tim mạch	659	29,3	812	29,6	326	13,2	1.797	24,0
Tổng	2.251	100	2.746	100	2.478	100	7.475	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ngoại khoa truyền máu cao nhất ở khoa Gây mê hồi sức với 38,1%, tiếp theo là PT tim mạch với 24,0%, ngoại tổng hợp 12,1%, chấn thương CH&CS với 11%

Bảng 7. Tỷ lệ bệnh nhân nội khoa theo các khoa điều trị

Khoa điều trị	Năm						Tổng	
	2021		2022		2023			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bệnh nhiệt đới	236	3,4	410	3,9	504	3,9	1.150	3,8
Cấp cứu	925	13,3	1.171	11,1	1.226	9,5	3.322	10,9
Cơ xương khớp	101	1,5	168	1,6	172	1,3	441	1,4
Chống độc	196	2,8	222	2,1	280	2,2	698	2,3
Dị ứng – Miễn dịch	179	2,6	244	2,3	274	2,1	697	2,3
Hô hấp	178	2,6	328	3,1	402	3,1	908	3,0
Hồi sức tích cực	604	8,7	744	7,0	798	6,2	2146	7,0
Huyết học	807	11,6	1.190	11,2	1.445	11,2	3.442	11,3
Tiêu hóa	1.059	15,2	2.059	19,5	2.465	19,1	5.583	18,3
Thận tiết niệu	895	12,9	1.497	14,1	1.819	14,1	4.211	13,8
Nhi	237	3,4	365	3,4	472	3,7	1.074	3,5
Sản	144	2,1	197	1,9	246	1,9	587	1,9
Tim mạch	718	10,3	947	8,9	1.482	11,5	3.147	10,3
Thần kinh	229	3,3	356	3,4	426	3,3	1.011	3,3
Ung bướu	375	5,4	500	4,7	739	5,7	1.614	5,3
Khác	70	1,0	188	1,8	164	1,3	422	1,4
Tổng	6.953	100	10.586	100	12.914	100	30.453	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nội khoa truyền máu cao nhất ở Tiêu hóa với 18,3%, Thận tiết niệu 13,8%, tiếp theo là huyết học với 11,3%, Cấp cứu 10,9%, Tim mạch 10,3%, trong đó tỷ lệ truyền máu qua các năm không có sự khác biệt nhiều so với tỷ lệ chung.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân truyền máu

Qua kết quả nghiên cứu bảng 1 chúng tôi tiến hành phân tích trên 37.928 bệnh nhân được truyền máu cho kết quả tỷ lệ nam 60,9% cao hơn nữ 39,1%, kết quả nghiên cứu qua các năm từ năm 2021 đến 2023 đều cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ. Cũng theo số liệu bảng 2 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân truyền máu có độ tuổi trên 55 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60,2%, tiếp theo là nhóm độ tuổi từ 18 – 55 tuổi chiếm 36,1%, tỷ lệ bệnh nhân ở hai nhóm tuổi này qua các năm từ 2021 đến 2023 đều tương đương nhau, trong khi đó ở độ tuổi dưới 18 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất là 3,7% và có xu hướng tăng qua các năm với năm 2021 là 3,0% đến năm 2023 tăng lên 4,3%, nguyên nhân là do năm 2021 bùng phát đại dịch Covid mạnh nhất tại Việt Nam nên việc hạn chế xã hội khiến cho việc khám chữa bệnh gặp nhiều cản trở, ngoài ra do thói quen sử dụng rượu bia của người Việt Nam, đặc biệt tỷ lệ sử dụng rượu bia ở nam cao hơn nữ cho nên tỷ lệ bệnh nhân nam gặp nhiều vấn đề sức khỏe hơn nữ, điều này được chứng minh qua một nghiên cứu của chúng tôi năm 2021¹ cho kết quả truyền máu ở nam cao hơn nữ trong các nhóm bệnh xuất huyết tiêu hóa, tim mạch, thận tiết niệu, mặt khác do môi trường làm việc nhiều độc hại cũng góp phần khiến cho độ tuổi sau lao động mắc

nhiều bệnh nặng hơn, từ đó tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở độ tuổi này cũng tăng hơn.

Theo bảng số liệu 3 khi nghiên cứu về tỷ lệ nhóm máu hệ ABO chúng tôi nhận thấy bệnh nhân nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất 43,1%, nhóm máu AB thấp nhất 6,0%, tiếp theo nhóm máu B 29,4% cao hơn nhóm máu A 21,3%, nghiên cứu của các tác giả Đỗ Trung Phần² (năm 2004) khi nghiên cứu về tỷ lệ hằng định nhóm máu hệ ABO của người Việt Nam, tác giả Trần Ngọc Quế³ (năm 2013) nghiên cứu về tỷ lệ nhóm máu ABO ở người hiến máu lần đầu, tác giả Nguyễn Thị Huyền⁴ (năm 2017) khi nghiên cứu đặc điểm chế phẩm máu sử dụng theo nhóm máu hệ ABO ở Bệnh viện Bạch Mai, các tác giả trên cũng đều cho kết quả nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất, nhóm máu AB chiếm tỷ lệ thấp nhất, sau đó là nhóm máu B cao hơn nhóm máu A. Chúng tôi nhận thấy sự phân bố của nhóm máu hệ ABO ở bệnh nhân truyền máu đều có tỷ lệ tương tự như tỷ lệ phân bố trong cộng đồng, điều này có ý nghĩa rất quan trọng trong việc cung cấp máu cho các bệnh nhân một cách thuận lợi và nhanh chóng.

4.2. Đặc điểm phân bố của bệnh nhân truyền máu

Qua bảng biểu đồ 1 khi nghiên cứu 37.928 bệnh nhân được truyền máu qua 3 năm từ 2021 đến 2023 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân truyền máu tăng đều qua các năm, cụ thể năm 2021 có 9.204 bệnh nhân truyền máu, nhưng đến năm 2022 số bệnh nhân tăng lên 44,9% so với năm 2021 với 13.332 bệnh nhân, đến năm 2023 số bệnh nhân truyền máu tiếp tục tăng hơn năm 2023 là 15,5% với 15.392 bệnh nhân. Như vậy chúng ta thấy lượng bệnh nhân điều trị cần truyền máu có xu hướng năm sau cao hơn năm trước, đặc biệt năm 2022 cao hơn rất

nhiều so với năm 2021, nguyên nhân là do năm 2021 đại dịch Covid bùng phát mạnh nhất ở Việt Nam khiến giãn cách xã hội, hạn chế đi lại, toàn dân tập trung chống dịch và đặc biệt bệnh viện hạn chế nhập viện để tránh việc lây nhiễm Covid, ưu tiên việc điều trị Covid cho nên lượng bệnh nhân nhập viện điều trị bị giảm mạnh. Đến năm 2022 khi dịch đã được khống chế thì lượng bệnh nhân nhập viện trở lại điều trị bình thường nên số lượng bệnh nhân truyền máu cũng tăng theo và ổn định cho đến năm 2023.

Trong số 37.928 bệnh nhân được truyền máu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân truyền máu từ 2-5 lần trong 1 đợt điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất 45,3%, tiếp theo là truyền máu 1 lần chiếm 38,2% và thấp nhất là bệnh nhân có số lần truyền máu > 5 lần với 16,5% (bảng số liệu 4) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, điều này cho chúng ta thấy sự phát triển ngày càng tiến bộ của y học đã giúp cho việc truyền máu ngày càng có hiệu quả hơn trong điều trị, từ đó rút ngắn được thời gian điều trị và chi phí cho bệnh nhân.

Bảng số liệu 5 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân truyền máu chủ yếu thuộc chuyên khoa nội với 80,3% cao hơn nhiều so với chuyên khoa ngoại 19,7%, điều này cũng dễ hiểu vì bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện chuyên sâu điều trị các bệnh nội khoa, trong đó các bệnh nhân chủ yếu là mang các bệnh nặng mạn tính cần điều trị lâu dài do đó tỷ lệ truyền máu cũng rất cao. Các bệnh nhân nội khoa cần truyền máu theo bảng số liệu 7 gặp tỷ lệ cao nhất ở Tiêu hóa với 18,3%, Thận tiết niệu 13,8%, tiếp theo là huyết học với 11,3%, Cấp cứu 10,9%, Tim mạch 10,3%, trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân ở các khoa trên đều cao qua các năm từ 2021 đến 2023, kết quả này cũng

tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Huyền năm 2017⁴ khi nghiên cứu về tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại Bệnh viện Bạch Mai cũng cho kết quả sử dụng máu nhiều ở các khoa Bệnh máu, Hồi sức tích cực, Thận, Tiêu hóa. Kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu của chúng tôi năm 2021⁽¹⁾ khi nghiên cứu về đặc điểm phân bố nhóm máu hệ ABO ở một số nhóm bệnh lý cũng cho kết quả bệnh nhân Tiêu hóa, Thận tiết niệu có tỷ lệ truyền máu rất cao.

Trong những năm gần đây bệnh viện Bạch Mai đã bắt đầu phát triển nhiều hơn về hệ ngoại khoa, trong đó chúng tôi thấy số lượng bệnh nhân truyền máu ngày càng tăng qua các năm từ 2.251 bệnh nhân trong năm 2021 lên 2.478 bệnh nhân năm 2023 (bảng số liệu 5) trong đó nhiều chuyên khoa ngoại sâu hơn đã được thành lập và trong bảng số liệu 6 chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân truyền máu cao nhất ở khoa Gây mê hồi sức với 38,1%, tiếp theo là PT tim mạch với 24,0%, ngoại tổng hợp 12,1%, chấn thương CH&CS với 11%, nhìn chung các khoa đều có xu hướng truyền máu năm sau cao hơn năm trước, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở Phẫu thuật Tim mạch lại giảm mạnh vào năm 2023 với 13,2%, nguyên nhân lượng bệnh nhân Phẫu thuật Tim mạch giảm mạnh trong năm 2023 là do hết thầu các vật tư phục vụ cho chuyên môn nên bệnh viện hạn chế mổ tim và chỉ dành vật tư để phẫu thuật các trường hợp cấp cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tuấn Tùng năm 2023⁽⁵⁾ khi nghiên cứu về sự phân bố nhóm máu hệ ABO ở bệnh nhân Phẫu thuật tim mạch cho kết quả bệnh nhân khi mổ tim có tỷ lệ truyền máu lên đến 91,8%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 37.928 bệnh nhân được truyền máu và chế phẩm máu trong quá trình điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2021 đến ngày 31/12/2023, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở nam là 60,9% cao hơn nữ là 39,1%, trong đó ở độ tuổi > 55 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 60,2%, thấp nhất ở độ tuổi < 18 tuổi với 3,7%.

- Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu năm 2023 cao hơn 15,5% so với năm 2022, năm 2022 cao hơn 44,9% so với năm 2021, tỷ lệ bệnh nhân có số lần truyền máu từ 2 – 5 lần chiếm cao nhất là 45,3%, thấp nhất là nhóm > 5 lần với tỷ lệ 16,5% với tỷ lệ nhóm máu O cao nhất, thấp nhất là nhóm máu AB tiếp theo là nhóm máu B cao hơn nhóm máu A

- Tỷ lệ bệnh nhân truyền máu ở chuyên khoa nội chiếm 80,3% cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân ngoại khoa chiếm 13,8%. Trong đó nhóm bệnh nội khoa gặp nhiều ở các khoa điều trị Tiêu hóa với 18,3%, Thận tiết niệu là 13,8%, tiếp theo là huyết học với 11,3%, Cấp cứu 10,9%, Tim mạch 10,3%,. Nhóm bệnh ngoại khoa gặp tỷ lệ cao nhất ở khoa Gây mê hồi sức với 38,1%, tiếp theo là PT tim mạch với 24,0%, ngoại tổng hợp 12,1%, chấn thương CH&CS với 11%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Huyền** (2021). Đặc điểm phân bố hệ nhóm máu ABO và tình hình sử dụng chế phẩm máu ở một số bệnh lý tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2020 – 2021. Luận văn Thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội. Hà Nội. 2021
2. **Đỗ Trung Phấn** (2013). Các giá trị sinh học về huyết học và miễn dịch huyết học. In: Đỗ Trung Phấn. Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng, tái bản lần thứ 2, pp. 351. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. **Trần Ngọc Quế** (2011). Nghiên cứu xây dựng ngân hàng máu hiếm tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương. Luận văn tiến sĩ, trường Đại học Y Hà Nội. Tr 58.
4. **Nguyễn Thị Huyền** (2017). Nghiên cứu một số đặc điểm sử dụng máu, chế phẩm máu theo nhóm ABO ở bệnh nhân được truyền máu tại Bệnh viện Bạch Mai 2016 – 2017. Luận văn Thạc sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội. Hà Nội. 2017
5. **Nguyễn Tuấn Tùng** (2023). Phân bố nhóm máu hệ ABO và nhu cầu sử dụng chế phẩm máu ở bệnh nhân phẫu thuật tim mạch tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2020-2022. Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108, tập số 18 số 4/2023

KẾT QUẢ TRUYỀN KHỐI TIỂU CẦU GAN TÁCH TỪ MỘT NGƯỜI CHO TRÊN BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Lưu Thị Tố Uyên¹, Vi Quỳnh Hoa¹, Quách Chính Nghĩa¹,
Nguyễn Hữu Tới¹, Trần Ngọc Quế²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả truyền khối tiểu cầu gan tách từ một người cho trên bệnh nhân (BN) phẫu thuật tại bệnh viện hữu nghị (HN) Việt Đức. **Đối tượng và phương pháp:** 128 BN phẫu thuật được chỉ định khối tiểu cầu gan tách từ một người cho được nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc. **Kết quả:** Số BN chảy máu sau 1 giờ, 24 giờ truyền khối tiểu cầu (KTC) gan tách giảm tương ứng từ 46,9% xuống 17,2%; 5,5%. Số lượng tiểu cầu sau truyền 1 giờ, 24 giờ lần lượt là: 117,41G/l; 99,66G/l tăng 53,55G/l và 35,80G/l so với trước truyền. Tỷ lệ BN có phản ứng sau truyền KTC gan tách sốt, dị ứng là 0,78%; 3,1%. **Kết luận:** Sau truyền KTC gan tách 1 giờ, 24 giờ: tình trạng chảy máu của BN giảm, số lượng tiểu cầu (SLTC) tăng trên 30G/l, tỷ lệ tai biến sau truyền thấp.

Từ khóa: Tiểu cầu gan tách, bệnh nhân phẫu thuật

SUMMARY

RESULTS OF APHERESIS PLATELET TRANSFUSION FROM A DONOR TO

SURGICAL PATIENTS AT VIET DUC FRIENDLY HOSPITAL

Objective: Evaluate the results of transfusion of apheresis platelets from a single donor in surgical patients at Hanoi Viet Duc friendly Hospital. **Subjects and methods:** 128 surgical patients assigned to platelet apheresis from a single donor were studied prospectively with longitudinal follow-up. **Results:** The number of patients bleeding after 1 hour and 24 hours of apheresis transfusion decreased from 46.9% to 17.2%, respectively; 5.5%. Platelet counts after transfusion 1 hour and 24 hours were: 117.41G/l respectively; 99.66G/l increased 53.55G/l and 35.80G/l compared to before infusion. The rate of patients with reactions after transfusion of apheresis, fever and allergies is 0.78%; 3.1%. **Conclusion:** After transfusion of apheresis platelet 1 hour, 24 hours: the patient's bleeding status decreased, platelet count increased above 30G/l, the rate of complications after transfusion was low.

Keywords: Platelet apheresis, patient, effectiveness

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chảy máu là nguyên nhân gây ra ít nhất 1/10 số ca tử vong do phẫu thuật. Nó có thể bắt đầu trước phẫu thuật, trong hoặc sau phẫu thuật. Có nhiều nguyên nhân gây chảy máu, một trong những nguyên nhân là do giảm tiểu cầu. Truyền tiểu cầu là một liệu pháp điều trị thay thế rất quan trọng giúp cho

¹Bệnh viện HN Việt Đức

²Viện Huyết học - Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Thị Tố Uyên

SĐT: 0975.857.166

Email: uyenlth.vd@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

bệnh nhân được bổ sung số lượng và chất lượng tiểu cầu để ngăn chặn quá trình chảy máu^[1]

Khối tiểu cầu được điều chế theo hai phương pháp: ly tâm đơn vị máu toàn phần hoặc gạn tách trên máy tự động. Do nhiều ưu điểm về mặt miễn dịch và ngăn ngừa các bệnh lây nhiễm qua đường truyền máu đặc biệt số lượng tiểu cầu được tách nhiều hơn nên khối tiểu cầu gạn tách bằng máy ngày càng được sử dụng rộng rãi trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng^{[2] [3]}.

Bệnh viện Việt Đức là bệnh viện ngoại khoa tuyến cuối của cả nước, hàng ngày thực hiện trên dưới 200 ca phẫu thuật lớn, nhỏ trong đó có những phẫu thuật chuyên sâu như: phẫu thuật đa chấn thương nặng, thay khớp háng, thay động mạch chủ... chảy máu trong và sau phẫu thuật lớn, trong đó có chảy máu do giảm TC. Do đó việc truyền KTC để ngăn chặn chảy máu là rất cần thiết.

Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về kết quả truyền khối tiểu cầu trên bệnh nhân ngoại khoa. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu kết quả truyền khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho trên bệnh nhân phẫu thuật tại BV HN Việt Đức từ tháng 05/2023-11/2023” với mục tiêu: *Đánh giá kết quả truyền khối tiểu cầu gạn tách từ một người cho trên bệnh nhân phẫu thuật tại bệnh viện HN Việt Đức từ 05/2023-11/2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 128 bệnh nhân phẫu thuật tại BV Việt Đức có chỉ định truyền KTC gạn tách từ 05/2023- 11/2023.

❖ **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- BN trước phẫu thuật (PT) lớn có nguy cơ chảy máu, BN trước hoặc sau PT thần kinh, BN sau PT có chảy máu truyền TC khi $SLTC < 100G/l^4$

- BN trước PT thông thường hoặc thủ thuật xâm lấn, BN sau PT chưa phát hiện chảy máu truyền TC khi $SLTC < 50G/l^{[4]}$

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Không mắc các bệnh lý về máu, không có chống chỉ định truyền TC

2.2. Chất liệu nghiên cứu: 128 KTC gạn tách từ một người cho bằng máy Trima Accel tại trung tâm Truyền máu- bệnh viện Việt Đức, được bảo quản ở $22^{\circ}C$, trên máy lắ TC Helmer và bảo quản không quá 5 ngày.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

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

2.3.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Tình trạng chảy máu trước truyền, sau truyền 1 giờ, 24 giờ

- XN $SLTC$ trước truyền, sau truyền 1 giờ, 24 giờ

- $SLTC$ tăng thêm (G/l)= $SLTC$ sau truyền - $SLTC$ trước truyền

- CCI (Corrected count increment): Chỉ số tăng TC được điều chỉnh

(Số lượng TC sau truyền - Số lượng $CCI^5 = \frac{TC \text{ trước truyền} \times \text{Diện tích da (m}^2\text{)}}{\text{Số lượng TC truyền vào (x } 10^{11}\text{)}}$

- Truyền TC hiệu quả: CCI sau 1h $> 7,5^{[5]}$; CCI sau 24h $> 4,5^{[5]}$

2.3.3. Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm nghiên cứu

Nhóm BN		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 18	7	5,5
	18-45	50	39,1
	46-60	30	23,4
	>60	41	32,0
	Tổng	128	100
Giới	Nam	89	69,5
	Nữ	39	30,5

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là : $47,03 \pm 20,23$
- Nhóm tuổi cao nhất là 18-45 tuổi chiếm: 39,1%
- Nam giới chiếm 69,5% trường hợp, gấp hơn 2 lần tỷ lệ nữ

Bảng 3.2: Phân bố bệnh nhân theo nhóm phẫu thuật

Chẩn đoán	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật tim mạch	23	18,0
Phẫu thuật chấn thương	71	55,5
Phẫu thuật tiêu hóa	28	21,8
Phẫu thuật khác	6	4,7
Tổng	128	100

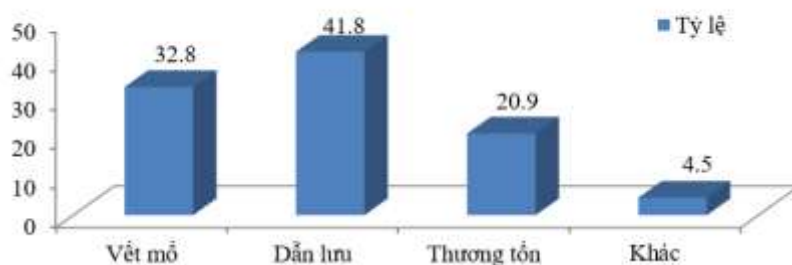
Nhận xét: Nhóm phẫu thuật chấn thương chiếm tỷ lệ cao nhất: 55,5%, xếp thứ 2 là nhóm phẫu thuật tiêu hóa chiếm 21,8%.

Bảng 3.3: Phân bố BN theo tình trạng chảy máu trước truyền

Chảy máu	Số BN	Tỷ lệ (%)
Có	68	53,1
Không	60	46,9
Tổng	128	100

Nhận xét: BN chảy máu truyền KTC gạn tách chiếm 53,1 %

Vị trí chảy máu



Biểu đồ 1: Phân bố BN theo vị trí chảy máu trước truyền

Nhận xét: Tỷ lệ BN chảy máu qua dẫn lưu chiếm tỷ lệ cao nhất: 41,8%

3.2. Đặc điểm khối tiêu cầu gạn tách:

Bảng 3.4: Thể tích, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, số lượng hồng cầu của các KTC gạn tách

Đặc điểm	Giá trị	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	Min-Max
Thể tích (ml)		308,59 $\pm$ 7,72	296-330
SL TC ($10^{11}/đv$)		3,52 $\pm$ 0,39	3,01-4,75
SL BC ($10^9/\text{đv}$)		0,05 $\pm$ 0,02	0,029-0,099
SL HC ($10^{10}/\text{đv}$)		0,07 $\pm$ 0,03	0,03-0,3

Nhận xét: Các chỉ số SLTC, SLBC, SLHC và dung tích KTC gạn tách đều đảm bảo tiêu chuẩn chất lượng theo hiệp hội Truyền máu Mỹ AABB^[5]

3.3. Đánh giá hiệu quả sau truyền KTC gạn tách 1 giờ, 24 giờ

Bảng 3.5: Tỷ lệ chảy máu trước truyền, sau truyền 1 giờ, sau truyền 24 giờ giữa các nhóm phẫu thuật

Loại phẫu thuật (PT)		Chảy máu trước truyền	Chảy máu sau 1 giờ	P	Chảy máu sau 24 giờ	P
PT Tim mạch (n = 23)	Có	10(43,5%)	4(17,4%)	0,000	1(4,3%)	0,000
	Không	13(56,5%)	19(82,6%)		22(95,7%)	
PT Chấn thương (n = 71)	Có	36(50,7%)	12(16,9%)	0,000	3(4,22%)	0,000
	Không	35(49,3%)	59(83,1%)		68(95,78%)	
PT Tiêu hóa (n = 28)	Có	10(35,7%)	4(14,3%)	0,016	2(7,1%)	0,004
	Không	18(64,3%)	24(85,7%)		26(92,9%)	
PT khác (n = 6)	Có	4(66,7%)	2(33,3%)	0,125	1(16,7%)	0,125
	Không	2(33,3%)	4(66,7%)		5(83,3)	
Nhóm nghiên cứu (n=128)	Có	60(46,9%)	22(17,2%)	0,000	07(5,5%)	0,000
	Không	68(53,1%)	106(82,8%)		121(94,5%)	

Nhận xét: Sau truyền KTC gạn tách 1 giờ, 24 giờ tỷ lệ bệnh nhân chảy máu 17,2%; 5,5% đều giảm so với trước truyền 46,9% với $p < 0,05$

Bảng 3.6: SLTC trước truyền, sau truyền 1 giờ giữa các nhóm phẫu thuật

	SLTC trước truyền	SLTC sau truyền 1 giờ	SLTC tăng thêm sau 1 giờ	p	SLTC sau truyền 24 giờ	SLTC tăng thêm sau 24 giờ	p
PT Tim mạch	71,61 $\pm$ 14,23	111,35 $\pm$ 17,49	39,74 $\pm$ 18,12	0,00	97,91 $\pm$ 16,16	26,30 $\pm$ 17,05	0,00
PT Chấn thương	64,79 $\pm$ 19,5	127,46 $\pm$ 30,29	62,67 $\pm$ 24,84	0,00	107,09 $\pm$ 24,72	42,31 $\pm$ 20,67	0,00
PT Tiêu hóa	54,21 $\pm$ 20,34	100,64 $\pm$ 22,64	46,43 $\pm$ 21,92	0,00	85,57 $\pm$ 23,62	31,36 $\pm$ 21,55	0,00
PT khác	68,17 $\pm$ 30,98	100,0 $\pm$ 37,11	31,83 $\pm$ 11,65	0,01	84,17 $\pm$ 35,09	16,00 $\pm$ 14,07	0,04
Tổng	63,86 $\pm$ 20,08	117,41 $\pm$ 29,35	53,55 $\pm$ 24,88	0,00	99,66 $\pm$ 25,21	35,80 $\pm$ 21,34	0,00

Nhận xét: Sau truyền 1 giờ, 24 giờ: nhóm nghiên cứu có SLTC TB lần lượt 117,41 $\pm$ 29,35 G/l; 99,66 $\pm$ 25,21G/l tăng 53,55 $\pm$ 24,88G/l; 35,80 $\pm$ 21,34G/l so với trước truyền sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.7: Chỉ số CCI sau truyền 1 giờ giữa các nhóm phẫu thuật

Chỉ số CCI		PT tim mạch	PT chấn thương	PT tiêu hóa	PT khác	Nhóm NC
CCI sau 1 giờ	> 7,5	21(91,3%)	70(98,6%)	27(96,4%)	5(83,3%)	123(96,1%)
	≤ 7,5	2(8,7%)	1(1,4%)	1(3,6%)	1(16,7%)	5(3,9%)
Tổng số		23(100%)	71(100%)	28(100%)	6(100%)	128(100%)
CCI sau 24 giờ	> 4,5	18(78,3%)	65(91,5%)	23(82,1%)	4(66,7%)	110(85,9%)
	≤ 4,5	5(21,7%)	6(8,5%)	5(17,9%)	2(33,3%)	18(14,1%)

Nhận xét: Sau 1 giờ, 24 giờ nhóm nghiên cứu có 96,1%; 85,9% trường hợp truyền tiêu cầu gạn tách đạt hiệu quả.

3.4. Các phản ứng thường gặp sau truyền KTC gạn tách

Bảng 3.8: Tỷ lệ các phản ứng thường gặp

Phản ứng	Dị ứng	Sốt	Tổng
Có	4	1	5
Không	124	127	123
Tỷ lệ(%)	3,1	0,78	3,9

Nhận xét: Trong số các BN nghiên cứu, tỷ lệ BN bị dị ứng, sốt sau truyền KTC gạn tách là 3,1%; 0,78%. Ngoài ra không ghi nhận các phản ứng truyền máu khác.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Bệnh nhân của nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình: $47,03 \pm 20,23$; tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Huê (2012)^[7]: $46,8 \pm 20,77$. Nhóm tuổi hay gặp nhất 18-45 tuổi chiếm 39,1%, đây cũng là một trong những đặc trưng khác biệt của bệnh nhân tại bệnh viện Việt Đức, đa số là BN trẻ, trong độ tuổi lao động và thường bị chấn thương sau tai nạn giao thông hoặc tai nạn lao động...

- Tỷ lệ bệnh nhân nam (69,5%) gấp hơn 2 lần bệnh nhân nữ (30,5%) tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Huê (2012)^[7] tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 67,4%.

- Phẫu thuật chấn thương chiếm tỷ lệ cao nhất: 55,5%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với đặc điểm bệnh của BN điều trị của BV Việt Đức. Hàng năm, BV Việt Đức thực hiện trên 30 nghìn ca phẫu thuật, trong đó chủ yếu là

những ca phẫu thuật lớn, phức tạp, thời gian mổ kéo dài, lượng máu mất lớn như mổ đa chấn thương, mổ thay khớp, mổ phòng lóc động mạch chủ... thường phải truyền các chế phẩm máu với khối lượng lớn, trong đó có chế phẩm tiêu cầu.

- Từ bảng 3.3: Có 68(53,1%) trường hợp bệnh nhân chảy máu được truyền KTC gạn tách. Chảy máu là một trong những biến chứng sau phẫu thuật, làm nặng thêm tình trạng bệnh lý ban đầu, kéo dài thời gian thở máy, thời gian nằm ICU đối với các bệnh nhân nặng. Có 60 (46,9%) trường hợp BN chưa có chảy máu nhưng được truyền KTC gạn tách khi SLTC giảm, bao gồm các trường hợp BN truyền TC chuẩn bị trước mổ hoặc BN sau mổ có các yếu tố nguy cơ như BN CTSN nặng đang thở máy, BN sau PT tim dùng thuốc chống đông Heparin, BN sau mổ cần hỗ trợ của các thiết bị THNCT như ECMO... hoặc BN có nhiễm khuẩn huyết sau mổ.

- Chảy máu sau mổ có thể chảy ra từ vết mổ, từ các dẫn lưu, từ thương tổn chảy vào các khoang của cơ thể như ổ bụng, trung thất... Trong nghiên cứu của chúng tôi số BN

chảy máu trước truyền KTC gan tách có vị trí chảy máu ở chỗ dẫn lưu chiếm tỷ lệ cao nhất 41,8%. Xếp thứ 2 là vị trí chảy máu tại vết mổ chiếm 32,8%. Bệnh nhân sau mổ có giảm tiểu cầu với các chảy máu rỉ rả từ vết thương thì việc truyền tiểu cầu rất hiệu quả.

4.2. Đặc điểm của khối tiểu cầu gan tách

Việc chiết tách KTC từ một người cho bằng máy tách tế bào tự động (KTC gan tách) đã cho phép tạo ra KTC có thể tích và SLTC phù hợp cho một lần truyền. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số liệu từ bảng 3.5 cho thấy: 128 KTC gan tách có SLTC trung bình là $3,52 \times 10^{11}$ TC/đv đạt tiêu chuẩn của AABB⁵. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thị Thu Hiền (2018)^[8].

4.3. Đánh giá hiệu quả truyền KTC gan tách sau 1 giờ, 24 giờ

* **Lâm sàng:** Bảng 3.5 cho thấy: sau 1 giờ, 24 giờ truyền KTC gan tách, từng nhóm PT tim mạch, PT chấn thương, PT tiêu hóa số lượng BN chảy máu sau truyền giảm so với trước truyền, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* **SLTC tăng thêm:** Bảng 3.6 cho thấy: Sau truyền 1 giờ, nhóm nghiên cứu có SLTC TB $117,41 \pm 29,35$ G/l tăng $53,55 \pm 24,88$ G/l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Hồng Liên⁶ SLTC TB $59,1 \pm 29,2$ G/l, điều này được giải thích là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân cần phẫu thuật, do vậy SLTC TB phải đảm bảo cho một cuộc phẫu thuật diễn ra an toàn, còn BN của Nguyễn Hồng Liên là những bệnh nhân lơ xê mi cấp sau điều trị hoá chất.

- Sau truyền 24 giờ, nhóm nghiên cứu có SLTC TB $99,66 \pm 25,21$ G/l tăng $35,80 \pm 21,34$ G/l, sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê với $p < 0,01$ và cao hơn so với Nguyễn Hồng Liên^[6] (2007), SLTC TB $39,35 \pm 24,09$ G/l.

* **Chỉ số CCI:** Bảng 3.7 cho thấy:

- Sau 1 giờ, 24 giờ, hiệu quả truyền KTC gan tách của nhóm nghiên cứu là 96,1%; 85,9%

- Sau 1 giờ, có 5 trường hợp không đạt hiệu quả sau truyền. Trong đó có 1 trường hợp K gan, mổ cắt gan nạo vét hạch, 3 bệnh nhân thay van tim sau có nhiễm khuẩn, suy đa tạng; 1 bệnh nhân ĐCT có CTSN nặng phải mổ lại lần 2, trong quá trình mổ và sau mổ bệnh nhân chảy máu nhiều, khó cầm máu.

- Sau 24 giờ, có 18 trường hợp không đạt hiệu quả sau truyền KTC gan tách trong đó có 5 BN không đạt hiệu quả cả sau 1 giờ và 24 giờ sau truyền, 13 bệnh nhân còn lại không đạt hiệu quả sau truyền 24 giờ: 4 bệnh nhân sau mổ nhiễm khuẩn nặng, 4 bệnh nhân mổ thay tim chảy máu phải mổ lại lần 2 và 5 bệnh nhân ĐCT nặng có tổn thương mạch máu và lóc da diện rộng.

4.4. Các phản ứng khi truyền KTC gan tách

Các phản ứng truyền TC thường là các phản ứng rét run và phản ứng dị ứng. Phản ứng sốt rét run không do tan máu thường xảy ra trong hoặc sau khi truyền KTC với tỷ lệ từ 5% đến 30% lần truyền TC tùy thuộc vào từng loại chế phẩm^[9]. nguyên nhân được cho là do sự tương tác của kháng thể đồng loài kháng bạch cầu trong huyết tương người nhận với tế bào bạch cầu trong KTC truyền vào. Như vậy, bệnh nhân càng truyền nhiều lần, càng có nguy cơ sinh kháng thể chống lại bạch cầu của người cho. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 1 (0,78%) trường hợp sốt rét run với mức độ nhẹ, thấp hơn so với Nguyễn Thị Hồng Liên là 5 (4,2%). Điều này

có thể giải thích là do đối tượng bệnh nhân của 2 nhóm nghiên cứu khác nhau, nhóm bệnh nhân của Nguyễn Thị Hồng Liên là những bệnh nhân loxêmi cấp là những đối tượng bệnh nhân truyền máu và chế phẩm nhiều lần, còn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đa số là truyền lần đầu, là những người khỏe mạnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phản ứng dị ứng gặp ở 4 (3,1%) trường hợp thấp hơn của Nguyễn Thị Hồng Liên (12,5%). Điều này được giải thích là đa số khối tiểu cầu gan tách của chúng tôi có thời gian bảo quản dưới 3 ngày chiếm 98,5% , do thời gian bảo quản ngắn, nên cũng hạn chế được các phản ứng dị ứng xảy ra do thời gian bảo quản kéo dài.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá kết quả truyền khối tiểu cầu gan tách từ một người cho trên bệnh nhân được phẫu thuật tại bệnh viện Việt Đức từ 05/2023 – 11/2023.

- Số bệnh nhân chảy máu sau 1 giờ, sau 24 giờ truyền KTC gan tách của nhóm nghiên cứu là: 17,2%; 5,5% đều giảm so với trước truyền 46,9% với $p < 0,05$.

- Sau 1 giờ, SLTC TB là $117,41 \pm 29,35 \text{ G/l}$ tăng $53,55 \pm 24,88 \text{ G/l}$ so với trước truyền; 96,1% trường hợp truyền KTC gan tách đạt hiệu quả $\text{CCI} > 7,5$.

- Sau 24 giờ, SLTCTB là $99,66 \pm 25,21 \text{ G/l}$ tăng $35,80 \pm 21,34 \text{ G/l}$ so với trước truyền 85,9% trường hợp truyền KTC đạt hiệu quả với $\text{CCI} > 4,5$.

- Tỷ lệ BN có phản ứng không mong muốn sau truyền KTC gan tách thấp: tỷ lệ sốt, dị ứng lần lượt là 0,78%; 3,1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **British Committee for standards in Haematology Blood Transfusion Task Force** (2017): "Guidelines for the use of platelet transfusions". British journal of Haematology;122:10-23.
2. **Chambers LA, Kruskall MS, Pacini DG, Donovan LM** (1990): "Febrile reactions after platelet transfusion: the effect of single versus multiple donors". Transfusion;30:219-221.
3. **Turner VS, Hawker RJ, Mitchell SG, Seymour Mead AM.** (1994): "Paired in vivo and in vitro comparison of apheresis and "recovered" platelet concentrates stored for 5 days". J Clin Apher; 9(3):189-94.
4. **United Kingdom Blood Services** (2022): "Handbook of Transfusion Medicine" p29.
5. **Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al.** (2005): "Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients". Blood;105(10):4106-4114.
6. **Nguyễn Thị Hồng Liên** (2007), "Nghiên cứu hiệu quả truyền khối tiểu cầu chiết tách bằng máy (Apheresis) ở bệnh nhân Loxêmi cấp có giảm tiểu cầu sau điều trị hóa chất", Luận văn thạc sỹ y học, trường ĐHY HN.
7. **Nguyễn Thị Huê và CS**(2012), "Sử dụng khối tiểu cầu trong điều trị ngoại khoa tại bệnh viện Việt Đức", Y học Việt Nam
8. **Nguyễn Thị Thu Hiền** (2018), "Đặc điểm khối tiểu cầu gan tách từ một người cho và hiệu quả điều trị trên một số bệnh có giảm tiểu cầu tại Bệnh viện hữu nghị Việt Tiệp, năm 2018", Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA THỜI GIAN VÀ LỰC LY TÂM TƯƠNG ĐỐI ĐẾN SỐ LƯỢNG VÀ TỶ LỆ THU HỒI TIỂU CẦU TRONG ĐIỀU CHẾ HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU

Lê Thị Minh Hiền¹, Đỗ Thái Phụng²,
Nguyễn Đức Trường², Hứa Minh Tuấn²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của thời gian và lực ly tâm tương đối đến số lượng và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu trong điều chế huyết tương giàu tiểu cầu. **Phương pháp nghiên cứu:** Ly tâm hai bước để điều chế PRP từ việc lấy mẫu máu của 100 sinh viên khoẻ mạnh có số lượng tiểu cầu $\geq 150\text{G/l}$. Ly tâm bước 1 (ly tâm tách) với 4 phương án (mỗi phương án sử dụng 20 mẫu bệnh phẩm máu toàn phần, thể tích của mỗi mẫu dùng để ly tâm là 20ml), lực ly tâm lần lượt là 500g, 700g, 900g, 1100g, thời gian ly tâm với mỗi lực trên là 05 phút. Sau ly tâm, lớp huyết tương phía trên được chuyển sang 1 ống tròn khác để ly tâm bước 2, còn phần hồng cầu bên dưới được loại bỏ. Ly tâm bước 2 (ly tâm ngưng tụ) theo 4 phương án sau (mỗi phương án sử dụng 20 mẫu huyết tương thu được sau ly tâm bước 1, thể tích mỗi mẫu là thể tích huyết tương thu được sau ly tâm bước 1) sử dụng các lực ly tâm lần lượt là 1000g trong 15 phút, 1500g trong 15 phút, 1000g trong 10 phút, 1500g trong 10 phút. Sau ly tâm, lớp huyết tương bên trên (huyết tương nghèo tiểu cầu) được loại bỏ, huyết tương giàu tiểu cầu ở

bên dưới được tách sang ống vô trùng khác. Sau hai bước trên, chọn phương án ly tâm tối ưu (phương án 5 - sử dụng 20 mẫu bệnh phẩm mới) là lựa chọn lực ly tâm tương đối và thời gian cho kết quả số lượng trung bình tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi cao nhất có được sau ly tâm bước 1, bước 2 của 4 phương án trên. **Kết quả:** Ly tâm bước 1 chúng tôi thấy phương án 3 (900g trong 5 phút) có số lượng và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu cao nhất trong các phương án: số lượng tiểu cầu trung bình là $548,2 \pm 65,85\text{ G/l}$; tỷ lệ thu hồi tiểu cầu là $90,51 \pm 9,3\%$. Sau ly tâm bước 2, thu được số lượng và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu cao nhất ở phương án 2 với kết quả là $973,8 \pm 148,88\text{ G/l}$ và $82,43 \pm 7,14\%$. Các điều kiện ly tâm tách tối ưu được hình thành đưa vào phương án 5 và thu được kết quả trước ly tâm số lượng trung bình tiểu cầu là $294,2 \pm 45,44\text{ G/l}$. Ly tâm bước 1 (sử dụng 20 mẫu bệnh phẩm máu toàn phần, mỗi mẫu có thể tích 20ml) với lực ly tâm 900 g trong 5 phút thu được số lượng tiểu cầu trung bình là $541,75 \pm 83,75\text{ G/l}$, tỷ lệ thu hồi là $90,84 \pm 3,43\%$. Bước 2 (sử dụng 20 mẫu huyết tương thu được từ sau ly tâm bước 1, thể tích mỗi mẫu là thể tích huyết tương thu được sau ly tâm bước 1) với lực ly tâm 1500 g trong 15 phút, số lượng tiểu cầu trung bình là $1102 \pm 114,81\text{ G/l}$ và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu là $82,9 \pm 4,43\%$. Số lượng tiểu cầu thu được ở sản phẩm cuối cùng tăng lên khoảng 3,75 lần so với mẫu ban đầu. **Kết luận:** Qua nghiên cứu chúng tôi đưa ra được lực ly tâm tương đối và thời gian ly tâm tối ưu để điều chế PRP như sau: Bước 1 sử dụng lực ly tâm 900g

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện A Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Minh Hiền

SĐT: 0972269120

Email: leminhhien143@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

trong 5 phút, bước 2 sử dụng lực ly tâm 1500 g trong 15 phút. Với ly tâm bước 1 thu được số lượng tiểu cầu trung bình là $541,75 \pm 83,75$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $90,84 \pm 3,43$ %. Ly tâm bước 2 thu được số lượng tiểu cầu trung bình là $1102 \pm 114,81$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $82,9 \pm 4,43$ %. Số lượng tiểu ở sản phẩm cuối cùng tăng lên khoảng 3,75 lần so với mẫu ban đầu.

Từ khóa: Huyết tương giàu tiểu cầu, chuẩn bị, ly tâm, tỷ lệ thu hồi

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF TIME AND RELATIVE CENTRIFUGAL FORCE ON THE NUMBER AND RECOVERY RATIO OF PLATELETS IN THE PREPARATION OF PLATELET-RICH PLASMA

Objectives: evaluation of the effect of time and relative centrifugal force on the number and recovery ratio in platelet-rich plasma preparation. **Methods:** Two-step centrifugation to prepare PRP from blood samples of 100 healthy students with platelet count ≥ 150 G/l. Step 1 centrifugation (separation centrifugation) with 4 options (each option used 20 whole blood samples, the volume of each sample used for centrifugation is 20ml), centrifugal force was 500g, 700g, 900g 1100g respectively, centrifugation time with each above force was 05 minutes. After centrifugation, the upper plasma layer was transferred to another smooth tube for step 2 centrifugation, and the red blood cells below were removed. Step 2 centrifugation (condensation centrifugation) according to the following 4 options (each option used 20 plasma samples obtained after step 1 centrifugation, the volume of each sample was the volume of plasma obtained after step 1 centrifugation) using centrifugal forces of 1000g for 15 minutes, 1500g for 15 minutes, 1000g for 10 minutes,

1500g for 10 minutes, respectively. After centrifugation, the upper plasma layer (platelet-poor plasma) was removed, the platelet-rich plasma below was separated into another sterile tube. After the above two steps, choosing the optimal centrifugation option (option 5 - using 20 new specimens) was the choice of relative centrifugal force and time that gave the highest average platelet count and recovery ratio obtained after step 1 and step 2 centrifugation of the above 4 options. **Results:** In step 1 centrifugation, we found that option 3 (900g for 5 minutes) had the highest platelet count and recovery rate among the options: the average platelet count was 548.2 ± 65.85 G/l; the platelet recovery rate was $90.51 \pm 9.3\%$. After step 2 centrifugation, the highest platelet count and recovery rate were obtained in option 2 with results of 973.8 ± 148.88 G/l and $82.43 \pm 7.14\%$. The optimal centrifugation conditions were established and included in option 5 and the result before centrifugation was an average platelet count of 29.2 ± 45.44 G/l. Step 1 centrifugation (using 20 whole blood samples, each sample has a volume of 20ml) with a centrifugal force of 900g for 5 minutes, the average platelet count was 541.75 ± 83.75 G/l, the recovery ratio was $90.84 \pm 3.43\%$. Step 2 (using 20 plasma samples obtained after centrifugation step 1, the volume of each sample is the plasma volume obtained after centrifugation step 1) with a centrifugal force of 1500g for 15 minutes, the average platelet count was 1102 ± 114.81 G/l and the platelet recovery ratio was $82.9 \pm 4.43\%$. The number of platelets obtained in the final product increased about 3.75 times compared to the initial sample. **Conclusion:** Through the study, we have found the relative centrifugal force and optimal centrifugation time to prepare PRP as follows: Step 1 used a centrifugal force of 900g for 5

minutes, step 2 used a centrifugal force of 1500g for 15 minutes. With step 1 centrifugation, the average platelet count was 541.75 ± 83.75 G/l, the recovery ratio was $90.84 \pm 3.43\%$. Step 2 centrifugation obtains the average platelet count was 1102 ± 114.81 G/l, the recovery ratio was $82.9 \pm 4.43\%$. The number of platelets in the final product increases about 3.75 times compared to the initial sample.

Keywords: Platelet-Rich Plasma, preparation, centrifugation, recovery ratio

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelet Rich Plasma – PRP) là huyết tương chứa mật độ tiểu cầu cao hơn so với bình thường và có nhiều yếu tố tăng trưởng. Số lượng tiểu cầu là một trong yếu tố biến thiên nhất giữa các sản phẩm huyết tương giàu tiểu cầu. Các nghiên cứu cho thấy, nhiều thành phần sinh học từ huyết tương giàu tiểu cầu rất có hữu ích trong hỗ trợ sửa chữa mô qua trung gian, bao gồm các yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu AA/AB/BB (PDGF AA/AB/BB), yếu tố tăng trưởng biến đổi beta (TGF – β), yếu tố tăng trưởng giống insulin $\frac{1}{2}$ (IGF – $\frac{1}{2}$), yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF)...; các cytokin, bao gồm interleukin 1 β (IL - 1 β), yếu tố hoại tử khối u – α (TNF – α), metalloproteinase nền (MMPs)... và các thành phần bổ sung, bao gồm fibrinogen, bạch cầu, lysosome...¹ Dựa trên các nghiên cứu trong vài thập kỷ qua, hầu hết các nghiên cứu đều đồng ý rằng cơ sở lý luận về phân tử sinh học trong các liệu pháp huyết tương giàu tiểu cầu là nguồn cung cấp nhiều phân tử sinh học hỗ trợ quá trình sửa chữa và tái tạo mô.^[1]

Bên cạnh vấn đề vai trò, tác dụng của huyết tương giàu tiểu cầu, việc chế tạo, sản

xuất huyết tương giàu tiểu cầu cũng được quan tâm rất nhiều. Các chế phẩm huyết tương giàu tiểu cầu khác nhau được sử dụng và tạo ra các phản ứng khác nhau. Định lượng tiểu cầu phải được xác định để tăng sức mạnh tái tạo của huyết tương giàu tiểu cầu. Vì vậy, việc tiêu chuẩn hóa các chế phẩm huyết tương giàu tiểu cầu là rất cần thiết. Có nhiều quy trình khác nhau được mô tả để chuẩn bị cho huyết tương giàu tiểu cầu. Gia tốc ly tâm, số vòng quay, thời gian, khoảng cách giữa các ống và roto đến thể tích của máu toàn phần rất quan trọng để tối ưu hóa huyết tương giàu tiểu cầu. Một huyết tương giàu tiểu cầu tiêu chuẩn thủ công có thể được chuẩn bị một cách đáng tin cậy và hiệu quả về chi phí mà không cần sử dụng bộ dụng cụ thương mại. Trong nước hiện nay chưa có nghiên cứu chính thức nào và chưa có công bố chính thức nào về quy trình sản xuất huyết tương giàu tiểu cầu. Hiện tại các đơn vị đang sử dụng bộ kit thương mại huyết tương giàu tiểu cầu của các hãng với giá thành khá cao. Vì vậy, với trang thiết bị và thuốc thử phòng xét nghiệm thông thường chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *“Đánh giá ảnh hưởng của thời gian và lực ly tâm tương đối đến số lượng và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu trong điều chế huyết tương giàu tiểu cầu”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

* **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Chọn 100 sinh viên tình nguyện được đánh giá sức khỏe loại A dựa theo Quyết định số 1266/QĐ-BYT ngày 21/3/2020 của Bộ Y tế về việc: Ban hành quy định tiêu chuẩn phân loại sức khỏe cán bộ và mẫu phiếu khám sức khỏe cán bộ.^[2]

- Người tình nguyện tham gia nghiên cứu

cứu.

- Những người có số lượng tiểu cầu ≥ 150 G/L.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- Người không đồng ý tham gia nghiên cứu. Người có phân loại sức khỏe loại B1, B2, C, D theo phân loại của Quyết định số 1266/QĐ-BYT ngày 21/3/2020 của Bộ Y tế. Người có số lượng tiểu cầu < 150 G/L.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện A Thái Nguyên từ tháng 12/2022 đến tháng 03/2023 với thiết kế nghiên cứu thực nghiệm. Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Phương pháp thu thập và phân tích số liệu

Bước 1: Tình nguyện viên sẽ được bác sĩ tư vấn về nghiên cứu, các nguy cơ và lợi ích có thể khi đồng ý tham gia.

Bước 2: Sau khi đồng ý tham gia, tình nguyện viên sẽ được lấy 20 ml máu. Các mẫu máu được dùng chống đông CPDA 1 (Citrat phosphate dextrose Adenine - 1). Đếm số lượng tiểu cầu trước ly tâm. Sau đó đem ly tâm theo các bước trong nghiên cứu, (Sử dụng máy đếm tế bào tự động Celltac Es để kiểm tra số lượng tiểu cầu).

Bước 3: Ly tâm bước 1 bằng máy ly tâm Hettich, model: EBA20 với 4 phương án ly tâm (mỗi phương án sử dụng 20 mẫu máu toàn phần, thể tích của mỗi mẫu dùng để ly tâm là 20ml) như sau ^[3] ^[4]:

Phương án	Ly tâm bước 1	
	Lực ly tâm	Thời gian
1	500 g	5 phút
2	700 g	5 phút
3	900 g	5 phút
4	1100 g	5 phút

Ly tâm bước 1 (Ly tâm tách) nhằm mục đích sử dụng lực ly tâm tương đối thấp trong vài phút để hồng cầu lắng xuống nhưng tiểu cầu vẫn lơ lửng. Sau ly tâm, lớp huyết tương phía trên được chuyển sang 1 ống trơn khác để ly tâm bước 2, còn phần hồng cầu bên

dưới được loại bỏ.

Bước 4: Ly tâm bước 2 theo 4 phương án sau (mỗi phương án sử dụng 20 mẫu huyết tương thu được sau ly tâm bước 1, thể tích mỗi mẫu là thể tích huyết tương thu được sau ly tâm bước 1) ^[3] ^[4]:

Phương án	Ly tâm bước 2	
	Lực ly tâm	Thời gian
1	1000 g	15 phút
2	1500 g	15 phút
3	1000 g	10 phút
4	1500 g	10 phút

Ly tâm bước 2 (ly tâm ngưng tụ): sử dụng lực ly tâm tương đối cao trong vài phút để cô đặc tiểu cầu. Sau ly tâm, lớp huyết tương bên trên (huyết tương nghèo tiểu cầu) được loại bỏ, huyết tương giàu tiểu cầu ở bên

dưới được tách sang ống vô trùng khác.

Bước 5: Lựa chọn phương án tối ưu (Phương án 5) gồm 2 bước:

- Ly tâm bước 1: Là phương án thu được số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu tốt

nhất sau bước 3.

- Ly tâm bước 2: Là phương án thu được số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu tốt nhất sau bước 4.

Bước 6: Đánh giá kết quả: Sử dụng phương án 5 ở bước 5

- Ly tâm bước 1: sử dụng 20 mẫu máu toàn phần mới, thể tích của mỗi mẫu dùng để ly tâm là 20ml. Lực ly tâm tương đối và thời gian ly tâm ở bước 5

- Ly tâm bước 2: sử dụng 20 mẫu huyết tương thu được sau ly tâm bước 1, thể tích mỗi mẫu là thể tích huyết tương thu được sau ly tâm bước 1. Lực ly tâm tương đối và thời gian ly tâm ở bước 5

* Đánh giá kết quả dựa vào 2 chỉ số :

+ Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)

trước ly tâm và sau ly tâm các bước.

+ Tỷ lệ thu hồi tiểu cầu (Recovery ratio RR%)³:

$$RR\% = \frac{\text{Số lượng tiểu cầu sau ly tâm} \times \text{Thể tích sau ly tâm}}{\text{Số lượng tiểu cầu trước ly tâm} \times \text{Thể tích trước ly tâm}} \times 100$$

- Phân tích số liệu: Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình SPSS 20.0. Giá trị của các trị số được trình bày dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc tỷ lệ %.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu có sự chấp thuận của sinh viên tình nguyện nghiên cứu và Ban Giám đốc Bệnh viện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Giới	Nam n (%)	Nữ n (%)	Tổng n (%)
	60 (60%)	40 (40%)	100 (100%)
Tuổi trung bình (Tuổi)	21,3 $\pm$ 0,9		
Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)	293,07 $\pm$ 56,11		

100 tình nguyện viên khỏe mạnh với 60 nam và 40 nữ có tuổi trung bình 21,3 $\pm$ 0,9 tuổi. Số lượng trung bình tiểu cầu trước khi ly tâm là 293,07 $\pm$ 56,11 (G/l).

3.2. Kết quả tách PRP

Bảng 3.2. Kết quả số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu sau ly tâm lần 1

STT	Sau ly tâm lần 1		
	Số lượng tiểu cầu (G/l)	Thể tích huyết tương (ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)
PA1 (n=20)	500g trong 5p		
Trung bình	326	10,88	60,70
SD	74	1,13	5,57
PA2 (n=20)	700g trong 5p		
Trung bình	393,7	11,1	77,85
SD	81,20	1,19	5,94
PA3 (n=20)	900g trong 5p		
Trung bình	548,2	10,03	90,51
SD	65,85	1,07	9,30

PA4 (n=20)	1100g trong 5p		
Trung bình	433,3	10,33	76,78
SD	65,48	0,83	5,47

Phương án 3 với lực ly tâm 900 g trong 5 phút có tỷ lệ thu hồi tiểu cầu cao nhất là $90,51 \pm 9,30\%$. Lựa chọn lực ly tâm và thời gian này cho bước ly tâm 1 của phương án 5.

Bảng 3.3. Kết quả số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu sau ly tâm lần 2

STT	Sau ly tâm lần 2		
	Số lượng tiểu cầu (G/l)	Thể tích huyết tương (ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)
PA1 (n=20)	1000g trong 15p		
Trung bình	600,55	3,98	68,49
SD	116,69	0,38	10,39
PA2 (n=20)	1500g trong 15p		
Trung bình	973,8	3,65	82,43
SD	148,88	0,37	7,14
PA3 (n=20)	1000g trong 10p		
Trung bình	937,35	3,60	62,58
SD	108,33	0,38	11,94
PA4 (n=20)	1500g trong 10p		
Trung bình	928	3,73	78,07
SD	83,64	0,44	9,19

Ly tâm bước 2 của phương án 2 với lực ly tâm 1500g trong 15 phút có tỷ lệ thu hồi tiểu cầu cao nhất là $82,43 \pm 7,14\%$. Lựa chọn lực ly tâm và thời gian này cho bước ly tâm 2 của phương án 5.

Bảng 3.4. Kết quả số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu ở phương án 5

STT	Trước ly tâm	Sau ly tâm lần 1			Sau ly tâm lần 2			So sánh tỷ lệ tăng của (2) và (1)
	Số lượng tiểu cầu (G/l) (1)	Số lượng tiểu cầu (G/l)	Thể tích huyết tương (ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)	Số lượng tiểu cầu (G/l) (2)	Thể tích huyết tương (ml)	Tỷ lệ thu hồi (%)	
PA5 (n = 20)	Máu toàn phần	900g trong 5p			1500g trong 15p			3,75
Trung bình	294,2	541,75	9,89	90,84	1102,1	4,00	82,90	
SD	45,44	83,75	0,80	3,43	114,81	0,32	4,43	

Trước ly tâm, số lượng tiểu cầu trung bình là $294,2 \pm 45,44$ G/l. Ly tâm bước 1, số lượng tiểu cầu trung bình là $541,75 \pm 83,75$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $90,84 \pm 3,43$ %. Ly tâm bước 2, số lượng tiểu cầu trung bình là $1102 \pm 114,81$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $82,9 \pm 4,43$ %. Số lượng tiểu ở sản phẩm cuối cùng (2) tăng

lên khoảng 3,75 lần so với mẫu ban đầu (1)

IV. BÀN LUẬN

Huyết tương giàu tiểu cầu được điều chế bằng cách ly tâm khi thay đổi lực ly tâm, thời gian ly tâm dựa trên trọng lượng riêng của các loại tế bào, quá trình ly tâm có thể được

tính dựa vào bội số của từ trường trái đất (lực ly tâm tương đối - g) hoặc số vòng quay trên phút (vòng/phút) với bán kính roto ly tâm cần thiết để chuyển đổi giữa các đơn vị này.^[2] Để thực sự cô đặc tiểu cầu từ máu tự thân, thiết bị phải sử dụng kỹ thuật ly tâm kép. Vòng quay đầu tiên (gọi là vòng quay cứng) sẽ tách các tế bào hồng cầu ra khỏi huyết tương, trong đó có tiểu cầu, bạch cầu và các yếu tố đông máu. Vòng quay thứ hai (được gọi là vòng quay mềm) tách nhỏ tiểu cầu và bạch cầu cùng với một số tế bào hồng cầu ra khỏi huyết tương. Vòng quay mềm này tạo ra huyết tương giàu tiểu cầu và tách nó khỏi huyết tương nghèo tiểu cầu (PPP) mà không bị cản trở bởi một số lượng lớn các tế bào hồng cầu. Thử huyết tương giàu tiểu cầu với một vòng quay duy nhất sẽ không tạo ra huyết tương giàu tiểu cầu thực sự. Thay vào đó, nó sẽ tạo ra hỗn hợp huyết tương giàu tiểu cầu và huyết tương nghèo tiểu cầu và có số lượng tiểu cầu thấp một cách đáng thất vọng. Bất kể tốc độ ly tâm hoặc thời gian ly tâm, một vòng quay duy nhất không thể tập trung đầy đủ các tiểu cầu, bởi vì các tế bào hồng cầu sẽ cản trở sự phân tách nhỏ của các tiểu cầu.^[3]

Ngoài ra còn phương pháp khác gọi là Buffy-coat, máu toàn phần sẽ được bảo quản ở 20 -24°C trước khi ly tâm. Sau đó mới đem ly tâm ở tốc độ cao tạo ra 3 lớp dựa vào mật độ mà hình thành: dưới cùng là lớp hồng cầu, lớp đệm giữa là tiểu cầu, bạch cầu và trên cùng là huyết tương nghèo tiểu cầu. Loại bỏ lớp huyết tương nghèo tiểu cầu bên trên, lấy lớp đệm sang ống vô trùng khác. Khó khăn nằm ở việc tách lớp đệm mỏng chứa bạch cầu và tiểu cầu ra khỏi lớp hồng cầu bên dưới.

Cuối cùng là ly tâm nhẹ để tách bạch cầu ra hoặc sử dụng bộ sinh phẩm lọc bạch cầu.

Nghiên cứu của chúng tôi có 100 sinh viên tình nguyện sức khỏe loại A tham gia nghiên cứu, trong đó có 60 nam, 40 nữ với tuổi trung bình $21,3 \pm 0,9$ tuổi; số lượng tiểu cầu trung bình là $293,07 \pm 56,1$ phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi là $>150\text{G/l}$. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng ly tâm bước 1 là ly tâm tách: sử dụng lực ly tâm tương đối thấp trong vài phút để hồng cầu lắng xuống nhưng tiểu cầu vẫn lơ lửng. Sau ly tâm, lớp huyết tương phía trên được chuyển sang 1 ống trơn khác để ly tâm bước 2, còn phần hồng cầu bên dưới được loại bỏ. Lực ly tâm từ 500g đến 1100g, mỗi lần ly tâm trong vòng 5 phút. Khoảng cách giữa các lần ly tâm hiệu quả nhất được chia mức tăng 200g. Bảng 3.2 phần kết quả cho thấy: Phương án 3 (900g trong 5 phút) có số lượng và tỷ lệ thu hồi cao nhất trong các phương án: Trước ly tâm, số lượng tiểu cầu trung bình $304,7 \pm 47,52\text{ G/l}$. Sau ly tâm bước 1, số lượng tiểu cầu trung bình $548,2 \pm 65,85\text{ G/l}$; tỷ lệ thu hồi $90,51 \pm 9,3\%$. Ly tâm bước 2 (ly tâm ngưng tụ): sử dụng lực ly tâm tương đối cao trong vài phút để cô đặc tiểu cầu. Sau ly tâm, lớp huyết tương bên trên (huyết tương nghèo tiểu cầu) được loại bỏ, huyết tương giàu tiểu cầu ở bên dưới được tách sang ống vô trùng khác. Sau ly tâm bước 2, nghiên cứu của chúng tôi thu được số lượng và tỷ lệ thu hồi tiểu cầu cao nhất ở phương án 2 là $973,8 \pm 148,88\text{ G/l}$ và $82,43 \pm 7,14\%$. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu Jo và cộng sự (2013) đã kiểm tra ảnh hưởng của thời gian ly tâm và lực hấp dẫn (g) đến tỷ lệ thu hồi

tiểu cầu trong điều chế huyết tương giàu tiểu cầu từ 39 tình nguyện viên khoẻ mạnh. Nghiên cứu của Jo sử dụng máy đếm tế bào (XE-2100, Sysmex, Ill., Mỹ) và máy ly tâm để bàn (Allegra X-15R, Beckman Coulter, Brea, Calif., Mỹ cho nghiên cứu. Máu toàn phần được ly tâm từ 500g đến 1900g ở mức tăng 200g trong 5 phút và từ 100g đến 1300g ở mức tăng 200g trong 10 phút. Ở bước 2, các tiểu cầu trong huyết tương đã tách được cô đặc ở 1000g trong 15 phút, 1500g trong 15 phút, 2000g trong 5 phút và 3000g trong 5 phút. Họ đã đạt được hiệu suất tốt hơn (92%) bằng cách áp dụng gia tốc 900g trong 5 phút cho bước quay đầu tiên. Tổng cộng 9 ml máu toàn phần (chất chống đông CPDA-1) đã được xử lý và số lượng tiểu cầu được đo là $310,7 \pm 78,5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Hiệu suất tối đa cho bước quay thứ hai (84%) thu được bằng cách áp dụng 1500g trong 15 phút. Số lượng tiểu cầu trung bình là $633,2 \pm 91,6 \times 10^3/\text{mm}^3$, tỷ lệ thu hồi cao nhất là $84,3 \pm 10\%$ cao hơn 4,2 lần so với ban đầu. [3]

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Amable và cộng sự^[5] hay của tác giả Perez^[6]. Amable và cộng sự đã nghiên cứu các biến thể về lực ly tâm tương đối (RCF), nhiệt độ và thời gian để tối ưu hóa các điều kiện phân lập tiểu cầu và định lượng cytokine và các yếu tố tăng trưởng trong huyết tương giàu tiểu cầu trước và sau khi kích hoạt tiểu cầu. Lấy máu ngoại vi của 22 người hiến máu tình nguyện nam và nữ khoẻ mạnh (20-54 tuổi) được lấy bằng ống lấy máu 4,5 ml có chứa 0,5 ml dung dịch citrat (Vacutainer W, Ref: 369714; BD Biosciences). Các mẫu máu được chạy bằng cách chọn RCF từ 240 đến 400g, thời gian từ

8 đến 19 phút và nhiệt độ từ 8°C đến 16°C. Tất cả các bước được thực hiện trong một máy ly tâm lạnh (được chứng nhận Jouan Br4i, Saint-Herblain, Loire-Atlantique, Pháp). Hiệu suất tốt nhất thu được khi sử dụng các thông số 300g trong 5 phút ở 12°C và 240g trong 8 phút ở 16°C trong lần quay thứ nhất. Lần quay thứ hai với tốc độ 700g trong 17 phút được chọn vì nó cho phép lượng tiểu cầu mất đi trong phần huyết tương nghèo tiểu cầu thấp hơn và tạo ra một viên nén dễ dàng nổi lại. [5]

Perez và cộng sự đã chứng minh rằng việc xử lý 3,5 ml máu ở 100g trong 10 phút (lần quay 1), 400g trong 10 phút (lần quay thứ 2) và rút 2/3 huyết tương còn sót lại, thúc đẩy khả năng phục hồi tiểu cầu cao (70% - 80%) và nồng độ (gấp 5 lần) duy trì tính toàn vẹn và khả năng tồn tại của tiểu cầu. Các tác giả tin rằng thời gian và gia tốc là các thông số cơ bản xác định thành phần của mẫu huyết tương giàu tiểu cầu sau bước quay đầu tiên. Thời gian dài hơn làm tăng nhẹ sự phục hồi tiểu cầu và giảm nồng độ của bạch cầu ở lớp trên. Do đó, thời gian có thể là một thông số kiểm soát khi mức độ thấp của bạch cầu, chẳng hạn như bạch cầu hạt và tế bào lympho, được yêu cầu trong mẫu huyết tương giàu tiểu cầu. Các yếu tố khác nhau góp phần vào gradient nồng độ tiểu cầu như kích thước của tiểu cầu, sự khác biệt sinh học giữa các cá thể và sự biến đổi của hematocrit. [6]

Bausset và cộng sự nhận thấy rằng ly tâm 130g hoặc 250g trong thời gian 15 phút là tối ưu khi thực hiện quy trình liên quan đến hai vòng quay. Hệ số nồng độ tiểu cầu là 3,47 thu được từ 8,5 ml máu toàn phần đã xử

lý và 2,0 ml huyết tương được xử lý ở bước quay thứ hai.^[7] Trong một nghiên cứu năm 2014 của Kecici và cộng sự giao thức quay đầu tiên (quay mềm) được chọn là 250-270g trong 10 phút. Ở lần quay thứ hai, lực ly tâm thay đổi từ 300g, 500g, 750g, 1000g, 1500g và 2000g trong 10 phút. Hệ số tập trung tiểu cầu tăng lên khi lực ly tâm của lần quay thứ hai tăng lên 1,92 lần; 2,16 lần; 2,80 lần; 3,48 lần; 3,67 lần và 3,76 lần sau khi ly tâm 10 phút giây ở 300g, Lần lượt là 500g, 750g, 1000g, 1500g và 2000g. Các tác giả cho rằng có thể đạt được số lượng tiểu cầu xác định bằng cách điều chỉnh lực ly tâm riêng lẻ theo giá trị cơ bản cá nhân.^[8]

Hầu hết các nghiên cứu về phương pháp chuẩn bị PRP đều sử dụng nồng độ tiểu cầu cuối cùng để xác định hiệu quả.⁹ Tuy nhiên, chỉ riêng nồng độ cuối cùng không thể đánh giá riêng từng bước ly tâm. Đối với lần tách ly tâm đầu tiên, tổng số lượng tiểu cầu quan trọng hơn nồng độ huyết tương và việc tách toàn bộ huyết tương gần với lớp tế bào máu là rất quan trọng. Viên tiểu cầu có nồng độ đủ cao có thể thu được bằng cách ly tâm ngưng tụ lần thứ hai và nồng độ của mục tiêu có thể đạt được bằng cách kiểm soát thể tích huyết tương mà viên tiểu cầu được treo trong đó. Do đó, trong nghiên cứu này, tỷ lệ thu hồi thay vì nồng độ tiểu cầu đã được sử dụng để đánh giá các điều kiện ly tâm.

Nghiên cứu của chúng tôi còn có một số hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu của chúng tôi chưa đánh giá một số yếu tố tăng trưởng có thể được kích hoạt hoặc giải phóng trong quá trình xử lý tiểu cầu. Thứ hai, ý nghĩa thống kê của tỷ lệ thu hồi bị hạn chế do số lượng mẫu người tham gia nghiên cứu và thiết kế

nghiên cứu bị hạn chế. Theo tìm hiểu của chúng tôi, trong nước chưa có nghiên cứu trên người so sánh hiệu quả ly tâm một cách có hệ thống về tỷ lệ thu hồi, vì vậy chúng tôi rất khó ước tính cỡ mẫu nghiên cứu từ dữ liệu tham chiếu trước đó.

Nghiên cứu của chúng tôi đã kiểm tra các điều kiện ly tâm hiệu quả nhất cho PRP bằng cách sử dụng thiết bị phòng thí nghiệm thông thường và thuốc thử về mặt tỷ lệ thu hồi. Phương pháp này sử dụng máy ly tâm để bàn đơn giản và dễ dàng cho hầu hết các cơ sở y tế. Sau quá trình ly tâm 2 bước, ở phương án 5 là phương án lựa chọn lực ly tâm và thời gian tối ưu theo kết quả của các phương án 1,2,3,4 thu được kết quả như sau: Trước ly tâm, số lượng tiểu cầu trung bình là $294,2 \pm 45,44$ G/l; sau ly tâm bước 1, số lượng tiểu cầu trung bình là $541,75 \pm 83,75$ G/l; tỷ lệ thu hồi là $90,84 \pm 3,43\%$, sau ly tâm bước 2, số lượng tiểu cầu trung bình là $1102 \pm 114,81$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $82,9 \pm 4,43\%$. Số lượng tiểu cầu thu được ở sản phẩm cuối cùng tăng lên khoảng 3,75 lần so với mẫu ban đầu. Tốc độ và thời gian ly tâm được kiểm soát để ngăn ngừa tổn thương tế bào và hoạt hóa sớm tiểu cầu. Việc thiếu phân tích yếu tố tăng trưởng trong PRP cuối cùng là hạn chế của nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu thực nghiệm sử dụng huyết tương giàu tiểu cầu từ phương pháp ly tâm này hiện đang được chúng tôi tiến hành và sẽ công bố trong thời gian tới.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi đưa ra được lực ly tâm tương đối và thời gian ly tâm tối ưu để điều chế PRP như sau: Bước 1 sử dụng

lực ly tâm 900g trong 5 phút, bước 2 sử dụng lực ly tâm 1500 g trong 15 phút. Với ly tâm bước 1 thu được số lượng tiểu cầu trung bình là $541,75 \pm 83,75$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $90,84 \pm 3,43$ %. Ly tâm bước 2 thu được số lượng tiểu cầu trung bình là $1102 \pm 114,81$ G/l, tỷ lệ thu hồi là $82,9 \pm 4,43$ %. Số lượng tiểu ở sản phẩm cuối cùng tăng lên khoảng 3,75 lần so với mẫu ban đầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **He, F., et al.**, Improving bone repair of femoral and radial defects in rabbit by incorporating PRP into PLGA/CPC composite scaffold with unidirectional pore structure. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2015. 103(4): p. 1312-1324.
2. **Quyết định số 1266/QĐ-BYT** ngày 21/3/2020 của Bộ Y tế về việc: Ban hành quy định tiêu chuẩn phân loại sức khỏe cán bộ và mẫu phiếu khám sức khỏe cán bộ
3. **Jo, C.H., et al.**, Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *Journal of Oral Implantology*, 2013. 39(5): p. 525-532.
4. **Weibrich G, Kleis WK.** Curasan PRP kit vs. PCCS PRP system. Collection efficiency and platelet counts of two different methods for the preparation of platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13:437–443.
5. **Amable, P.R., et al.**, Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem cell research & therapy*, 2013. 4(3): p. 1-13.
6. **Perez, A.G., et al.**, Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
7. **Bausset, O., et al.**, Formulation and storage of platelet-rich plasma homemade product. *BioResearch open access*, 2012. 1(3): p. 115-123.
8. **Kececi, Y., S. Ozsu, and O. Bilgir.**, A cost-effective method for obtaining standard platelet-rich plasma. *Wounds*, 2014. 26(8): p. 232-238.
9. **Trindade-Suedam IK, Leite FR, de Morais JA, Leite ER, Marcantonio EJ, Leite AA.** Avoiding leukocyte contamination and early platelet activation in platelet-rich plasma. *J Oral Implantol.* 2007; 33: 334–339.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG CỦA SINH VIÊN HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN THUỘC 4 TRƯỜNG ĐẠI HỌC, CAO ĐẲNG TẠI TỈNH THÁI BÌNH NĂM 2022-2023

Đặng Thị Thu Hằng¹, Phan Đức Thắng¹,
Đặng Thị Thu Nga¹, Lâm Tuệ Khanh¹, Đặng Anh Thor¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng của sinh viên hiến máu tình nguyện thuộc 4 trường đại học, cao đẳng tại tỉnh Thái Bình. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang có phân tích ở 313 sinh viên đã tham gia hiến máu tình nguyện tại các điểm hiến máu tỉnh Thái Bình từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 7 năm 2023. **Kết quả:** 98,4% sinh viên hiến máu tình nguyện hài lòng với khả năng tiếp cận với hoạt động hiến máu; 98,7% hài lòng với các thông tin, thủ tục, quy trình hiến máu; 98,7% hài lòng với cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu; 98,7% hài lòng với giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế; 98,1% hài lòng với kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu. Chỉ số đo lường sự trung thành của sinh viên tham gia hiến máu (NPS) trong giai đoạn này đạt 60,8% - 67,4%. **Kết luận:** Công tác tổ chức hiến máu tại các trường đại học, cao đẳng tại tỉnh Thái Bình đã nhận được sự hài lòng cao từ các sinh viên tham gia hiến máu tình nguyện. Hầu hết những sinh viên có chỉ số hài lòng cao đều sẵn sàng tham gia hiến máu nhắc lại và kêu gọi người khác cùng tham gia hiến máu.

Từ khoá: Chỉ số hài lòng, sinh viên hiến máu tình nguyện

SUMMARY

A SURVEY ON SATISFACTION INDEX OF STUDENTS VOLUNTEERING IN BLOOD DONATION FROM 4 UNIVERSITIES AND COLLEGES IN THAI BINH PROVINCE IN SCHOOL YEAR 2022-2023

Objectives: To measure the satisfaction index of students volunteering in blood donation from 4 universities and colleges in Thai Binh province. **Methodology:** Cross-sectional description with analysis of 313 students who participated in voluntary blood donation at blood donation sites in Thai Binh province from April 2022 to July 2023. **Findings:** 98.4% of the donating students are satisfied with their access to blood donation activities. 98.7% satisfied with the information, procedures, and blood donation process. 98.7% satisfied with facilities to serve blood donors. 98.7% satisfied with the communication, behaviors and professional capacity of the medical staff. 98.1% satisfied with the results of providing services after blood donation. Net Promoter Score (NPS) during this period: 60.8% - 67.4%. **Conclusion:** Blood donation activities held at universities and colleges in Thai Binh province have received high satisfaction from students participating in voluntary blood donation. Most students with high satisfaction index are willing to participate

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Thị Thu Hằng
SĐT: 0967207184

Email: thuhang7484@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

in other blood donation activities and call for the others to participate in blood donation events.

Keywords: Net Promoter Score, Students volunteering blood donation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu là một loại dược phẩm quý, chỉ có thể nhận được từ người hiến máu, không thể sản xuất và không thể thay thế được [1]. Cơ thể chúng ta luôn cần máu để duy trì sự sống. Khi mất một lượng lớn máu, nếu không được truyền máu kịp thời, tính mạng của người bệnh có thể bị đe dọa. Một trong những thách thức lớn hiện nay đối với các hệ thống chăm sóc sức khỏe là duy trì đủ nguồn máu toàn phần để đáp ứng nhu cầu truyền máu [2]. Phong trào hiến máu tình nguyện đã và đang phát triển lớn mạnh trong đó, sinh viên là một nguồn người hiến máu lớn và quan trọng. Sự hài lòng trong lần hiến máu trước là động lực thúc đẩy đối tượng này quay lại ở những lần hiến máu tiếp theo. Đây cũng là chỉ số quan trọng, giúp nhận định chất lượng và hiệu quả hoạt động của công tác tổ chức buổi hiến máu. Tại Thái Bình, vấn đề này vẫn còn ít được triển khai nghiên cứu. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: Mô tả sự hài lòng của sinh viên hiến máu tình nguyện 4 trường đại học, cao đẳng tại tỉnh Thái Bình năm 2022 – 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Sinh viên thuộc 4 trường đại học, cao đẳng tại tỉnh Thái Bình, bao gồm: trường Đại học Y Dược Thái Bình, trường Đại học Thái Bình, trường Cao đẳng Y tế Thái Bình, trường Cao đẳng Sư phạm Thái Bình, đã tham gia hiến máu tình nguyện tại các điểm hiến máu tỉnh Thái Bình.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 7 năm 2023

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

* **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Áp dụng công thức tính mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu cần tính

p: Ước tính tỷ lệ hài lòng của sinh viên hiến máu tình nguyện tại 4 trường đại học, cao đẳng theo nghiên cứu đánh giá sự hài lòng của người hiến máu của tác giả Trần Ngọc Quế với $p = 0,83$ [3]

d: Khoảng tin cậy được quan sát, chọn $d = 0,05$

Z: Hệ số tin cậy tính theo α , chọn $\alpha = 0,05$ với khoảng tin cậy 95% tra bảng ta được $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

Thay vào công thức ta tính được là 217. Trong quá trình thực hiện đề tài, nhóm nghiên cứu thu được 313 mẫu phiếu phỏng vấn đạt yêu cầu và chia theo tỷ lệ số đơn vị máu hiến 5 năm gần đây của các trường, cụ thể: Đại học Y Dược Thái Bình (164 phiếu), Đại học Thái Bình (73 phiếu), Cao đẳng Y tế Thái Bình (40 phiếu), Cao đẳng Sư phạm Thái Bình (36 phiếu).

2.3. Phương pháp đánh giá về mức độ hài lòng

Bảng hỏi được tập trung vào 5 lĩnh vực, bao gồm: Khả năng tiếp cận dịch vụ hiến máu; Các thông tin và thủ tục, quy trình hiến máu; Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu; Về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên; Về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu. Thang điểm đánh giá là thang đo Likert 5 mức tương ứng

với 1: Rất không hài lòng, 2: Không hài lòng, 3: Bình thường, 4: Hài lòng, 5: Rất hài lòng.

- Đánh giá mức độ hài lòng theo điểm trung bình theo thang đo Likert (theo Rensis Likert, 1932): Các câu hỏi sử dụng thang đo Likert 5 lựa chọn. Do đó:

Giá trị khoảng cách là $= (\text{Maximum} - \text{Minimum})/n = (5-1)/5 = 0,8$

Cách đánh giá các mức theo điểm trung bình như sau:

+ Không hài lòng:

1,00 - 1,80: rất không hài lòng, rất không đồng ý

1,81 - 2,60: không hài lòng, không đồng ý

+ Hài lòng:

2,61 – 3,40: chấp nhận được

3,41 – 4,20: hài lòng, đồng ý

4,21 – 5,00: rất hài lòng, rất đồng ý

Đánh giá về mức độ trung thành:

Nhìn nhận hoạt động hiến máu dưới góc độ dịch vụ, nhóm nghiên cứu tìm hiểu chỉ số **NPS** (Net Promoter Score) - chỉ số đo lường sự trung thành của khách hàng (theo Fred Reichheld trên Harvard Business Review 2003). Với thang điểm từ 0 đến 10, khách hàng sẽ tiến hành cho điểm và được chia thành 3 nhóm như sau:

- Từ 9 - 10 điểm: Khách hàng được gọi là Promoters - Khách hàng ủng hộ

- Từ 7 - 8 điểm: Khách hàng được gọi là Passives - Khách hàng thụ động

- Từ 0 - 6 điểm: Khách hàng được gọi là Detractors - Khách hàng phản đối

Điểm số NPS được tính bằng % của nhóm Khách hàng ủng hộ trừ đi % của nhóm Khách hàng phản đối ($\text{NPS} = \%P - \%D$).

Chỉ số NPS đạt từ 50 - 100 được đánh giá là tốt đến xuất sắc.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Chúng tôi tiến hành chọn ngẫu nhiên những sinh viên đến tham gia buổi hiến máu tại mỗi điểm hiến máu của 4 trường: trường Đại học Y Dược Thái Bình, trường Đại học Thái Bình, trường Cao đẳng Y tế Thái Bình, trường Cao đẳng Sư phạm Thái Bình. Nhóm nghiên cứu tiến hành phát phiếu cho sinh viên tham gia hiến máu trong thời gian sinh viên ngồi chờ lấy giấy chứng nhận. Thời điểm này không ảnh hưởng đến quá trình hiến máu cũng như sức khỏe của người tham gia hiến máu. Người được phát phiếu sẽ trả lời trực tiếp thông qua bộ câu hỏi đã được thiết kế và thu lại ngay sau đó.

2.5. Các chỉ số nghiên cứu

- Chỉ số chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính, số lần tham gia hiến máu

- Mức độ hài lòng với: Khả năng tiếp cận với hoạt động hiến máu; Các thông tin và thủ tục, quy trình hiến máu; Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu; Về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế; Về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu

- Chỉ số trung thành (NPS) của người hiến máu

2.6. Xử lý số liệu: Dùng phần mềm SPSS 26.0 để xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tổng (n = 313)	
		n	%
Giới tính	Nam	137	43,8
	Nữ	176	56,2
Nhóm tuổi	19-24	274	87,5
	25-35	39	12,5
Số lần tham gia hiến máu (tính cả lần hiến máu này)	1	142	45,4
	2	61	19,5
	3	37	11,8
	≥ 4	73	23,3

Trong số 313 đối tượng tham gia nghiên cứu, nhóm tuổi từ 19-24 chiếm 87,5%, nhóm 25-35 tuổi chiếm 12,5%. Trong đó nữ giới chiếm 56,2%, nam giới chiếm 43,8%. Phần lớn đối tượng nghiên cứu là những người tham gia hiến máu lần đầu với tỉ lệ 45,4%.

Bảng 3.2. Khả năng tiếp cận đối với hoạt động hiến máu (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		Điểm trung bình	
	n	%	n	%	$\bar{X}$	SD
Dễ dàng tiếp cận thông tin	8	2,6	305	97,4	4,44	0,80
Nội dung thông tin đầy đủ, dễ hiểu	6	1,9	307	98,1	4,47	0,77
Dễ dàng đăng ký tham gia hiến máu	6	1,9	307	98,1	4,51	0,75
Địa điểm hiến máu thuận tiện	7	2,2	306	97,8	4,53	0,77
Thời gian tổ chức hiến máu rõ ràng	8	2,6	305	97,4	4,51	0,76
Được NVYT giải đáp về buổi hiến máu	4	1,3	309	98,7	4,48	0,72
Hệ thống sơ đồ, biển báo chỉ dẫn đường rõ ràng, dễ hiểu, dễ tìm	12	3,8	301	96,2	4,37	0,83
Quy trình di chuyển tại điểm hiến máu dễ thực hiện	7	2,2	306	97,8	4,49	0,76
Vị trí bãi gửi xe thuận tiện	8	2,6	305	97,4	4,46	0,79

Mức độ hài lòng về khả năng tiếp cận buổi hiến máu được các đối tượng nghiên cứu đánh giá với mức cao, trên 96% ở tất cả các yếu tố. Bên cạnh đó, một số sinh viên còn chưa hài lòng với các yếu tố như: thông tin về buổi hiến máu; thời gian tổ chức; vị trí bãi gửi xe; hệ thống sơ đồ, biển báo chỉ dẫn.

Bảng 3.3. Các thông tin và thủ tục, quy trình hiến máu (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		Điểm trung bình	
	n	%	n	%	$\bar{X}$	SD
Cơ sở tổ chức hiến máu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống dịch COVID-19	8	2,6	305	97,4	4,44	0,79
Đơn điền thông tin cá nhân được bảo mật	4	1,3	309	98,7	4,50	0,70
Được giải thích đầy đủ trước khi yêu cầu làm các xét nghiệm	7	2,2	306	97,8	4,52	0,73
Quy trình khám sàng lọc an toàn	5	1,6	308	98,4	4,52	0,70
Được phổ biến rõ ràng những thông tin cần thiết trước khi hiến máu	5	1,6	308	98,4	4,53	0,70
Cảm thấy an toàn khi tham gia lấy máu	4	1,3	309	98,7	4,57	0,67
Được giải thích rõ về tình trạng hiện tại của bản thân trước khi tham gia hiến máu	6	1,9	307	98,1	4,54	0,70

Các yếu tố đều được sinh viên đánh giá chung ở mức hài lòng với mức điểm trung bình từ $4,44 \pm 0,79$ trở lên.

Bảng 3.4. Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		Điểm trung bình	
	n	%	n	%	$\bar{X}$	SD
Phòng chờ hiến máu và phòng hiến máu khang trang, sạch sẽ	6	1,9	307	98,1	4,50	0,73
Phòng chờ hiến máu và phòng hiến máu có đầy đủ thiết bị điều chỉnh nhiệt độ	8	2,6	305	97,4	4,43	0,79
Ghế ngồi chờ trước hiến máu đầy đủ, sử dụng tốt	7	2,2	306	97,8	4,49	0,76
Giường bệnh, ga, gối, ghế ngồi nghỉ sau hiến máu đầy đủ, sử dụng tốt	5	1,6	308	98,4	4,47	0,73
Nhà vệ sinh sạch sẽ, sử dụng tốt	8	2,6	305	97,4	4,44	0,78
Được bảo đảm an ninh, yên tâm khi hiến máu	6	1,9	307	98,1	4,50	0,73
Được cung cấp đầy đủ nước uống nóng hoặc lạnh, đồ ăn trước và sau khi hiến máu	6	1,9	307	98,1	4,53	0,73
Các phương tiện, trang thiết bị y tế của điểm hiến máu	6	1,9	307	98,1	4,58	0,69
Chất lượng các loại quà tặng bằng hiện vật	6	1,9	307	98,1	4,54	0,71

Sinh viên đánh giá về cơ sở vật chất tại nơi tổ chức hiến máu khá tốt; với trên 97,4% sinh viên đánh giá ở mức hài lòng. Tuy nhiên, nhà vệ sinh, phòng chờ hiến máu và phòng hiến máu còn bị một số bạn sinh viên không hài lòng hơn cả.

Bảng 3.5. Về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		Điểm trung bình	
	n	%	n	%	$\bar{X}$	SD
NVYT có lời nói, thái độ giao tiếp đúng mực	6	1,9	307	98,1	4,61	0,68
Tình nguyện viên có lời nói, thái độ giao tiếp đúng mực	5	1,6	308	98,4	4,57	0,67
Được NVYT tôn trọng, đối xử công bằng	4	1,3	309	98,7	4,59	0,67
Được tình nguyện viên tôn trọng, đối xử công bằng	4	1,3	309	98,7	4,60	0,67
Được NVYT thăm khám, quan tâm giúp đỡ	4	1,3	309	98,7	4,63	0,65
Được tình nguyện viên quan tâm giúp đỡ	5	1,6	308	98,4	4,65	0,65
NVYT thành thạo các kỹ thuật lấy máu	4	1,3	309	98,7	4,60	0,68
NVYT xử lý kịp thời các tình huống	4	1,3	309	98,7	4,61	0,66
Các tình nguyện viên hợp tác tốt và xử lý công việc thành thạo, kịp thời	4	1,3	309	98,7	4,62	0,65
Được NVYT tư vấn chế độ ăn, vận động, theo dõi và phòng ngừa các biến chứng	8	2,6	305	97,4	4,50	0,77
Được NVYT và TNV chăm sóc sau khi hiến máu	5	1,6	308	98,4	4,57	0,69

Qua bảng trên cho thấy sinh viên đánh giá về thái độ ứng xử, năng lực của NVYT và tình nguyện viên ở mức hài lòng và bình thường chiếm khoảng 98%; sau đó là Được NVYT tư vấn chế độ ăn, vận động, theo dõi và phòng ngừa các biến chứng là khoảng 97%.

Bảng 3.6. Về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		Điểm trung bình	
	n	%	n	%	$\bar{X}$	SD
Cách thức thông báo kết quả sau hiến máu	7	2,2	306	97,8	4,47	0,73
Kết quả xét nghiệm, hiến máu đầy đủ, dễ hiểu, được bảo mật	7	2,2	306	97,8	4,48	0,76
Thời gian trả kết quả xét nghiệm nhanh chóng, đúng hẹn	5	1,6	308	98,4	4,49	0,75

Sự đánh giá của sinh viên về cách thức thông báo; nội dung kết quả xét nghiệm, hiến máu; thời gian trả kết quả đạt ở mức hài lòng với điểm trung bình mức độ hài lòng từ $4,47 \pm 0,73$ điểm trở lên.

Bảng 3.7. Đánh giá chung sự hài lòng của sinh viên hiến máu tình nguyện (n=313)

Thông tin	Không hài lòng		Hài lòng		$\bar{X} \pm SD$
	n	%	n	%	
Khả năng tiếp cận với hoạt động hiến máu	5	1,6	308	98,4	$4,47 \pm 0,68$
Các thông tin và thủ tục, quy trình hiến máu	4	1,3	309	98,7	$4,52 \pm 0,64$
Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người hiến máu	4	1,3	309	98,7	$4,50 \pm 0,65$
Về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên	4	1,3	309	98,7	$4,59 \pm 0,61$
Về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu	6	1,9	307	98,1	$4,48 \pm 0,70$

Bảng đánh giá sự hài lòng chung của đối tượng cho thấy yếu tố về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên được đánh giá cao nhất với điểm $4,59 \pm 0,61$; và thấp nhất là khả năng tiếp cận với hoạt động hiến máu $4,47 \pm 0,68$.

Bảng 3.8. Chỉ số trung thành (NPS) của người hiến máu (n=313)

Hành vi	Chỉ số trung thành		0 - 6 điểm		7 - 8 điểm		9 - 10 điểm		Chỉ số NPS
	n	%	n	%	SL	%			
Sẵn sàng hiến máu	17	5,4	68	21,7	228	72,8			67,4%
Sẵn sàng kêu gọi hiến máu	23	7,3	77	24,6	213	68,1			60,8%

Đa số sinh viên thuộc nhóm người ủng hộ – là những người sẵn sàng hiến máu trong tương lai (72,8%) và sẵn sàng kêu gọi người khác hiến máu (68,1%). Chỉ có 5,4% - 7,3% sinh viên thuộc nhóm người phản đối. Chỉ số đo lường sự trung thành của sinh viên tham gia hiến máu (NPS) trong giai đoạn này đạt 60,8% - 67,4%. Chỉ số này được đánh giá là tốt.

IV. BÀN LUẬN

Trong 313 đối tượng tham gia hiến máu thì nữ giới (56,2%) chiếm tỷ lệ cao hơn nam (43,8%), chủ yếu là nhóm tuổi trẻ 19 đến 24 và hiến máu lần đầu chiếm tỷ lệ cao nhất 45,4% (Bảng 3.1)

Qua khảo sát đối tượng nghiên cứu mức độ hài lòng về khả năng tiếp cận buổi hiến máu (Bảng 3.2) thì tất cả các yếu tố đều được các đối tượng nghiên cứu đánh giá với mức cao với trên 96%. Với điểm trung bình cao nhất là $4,53 \pm 0,77$, đó là địa điểm hiến máu thuận tiện, dễ tìm, dễ thấy; sau đó là đến thời gian tổ chức hiến máu được thông báo rõ ràng với điểm trung bình là $4,51 \pm 0,76$, và thấp nhất là điểm về hệ thống sơ đồ, biển báo chỉ dẫn đường rõ ràng, dễ hiểu, dễ tìm với $4,37 \pm 0,83$. Điều này có thể lý giải do địa

điểm, quy trình hiến máu không cố định, thường xuyên thay đổi dẫn tới việc hệ thống sơ đồ, biển báo chưa được cập nhật kịp thời cũng như bản thân những người tham gia công tác tổ chức, các tình nguyện viên và những người hiến máu nhắc lại phải mất thời gian để làm quen, thích nghi lại với vị trí tổ chức mới. Cùng đánh giá về khả năng tiếp cận đối với hoạt động hiến máu, nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế cùng các cộng sự đã chỉ ra: phần đông các tình nguyện viên tham gia hiến máu (84,5%) hài lòng về các nội dung, hình thức thông tin hiến máu; địa điểm hiến máu thuận tiện, gần, dễ tìm, dễ thấy. Hơn 90% người hiến máu hài lòng về việc được nhân viên y tế tư vấn, giải đáp về buổi hiến máu [3].

Đánh giá mức độ hài lòng về các thông tin, thủ tục, quy trình hiến máu (Bảng 3.3) thông qua các yếu tố như: đơn điền thông tin cá nhân; quy trình khám sàng lọc; thông tin cần thiết trước khi hiến máu; được giải thích rõ về tình trạng hiện tại của bản thân trước khi hiến máu... được sinh viên đánh giá chung ở mức hài lòng với mức điểm trung bình từ $4,44 \pm 0,79$ trở lên. Tuy nhiên, vẫn còn số ít sinh viên chưa hài lòng với các yếu tố như: Được thông báo đầy đủ về tình trạng

hiện tại của bản thân trước khi tham gia hiến máu; Được giải thích rõ ràng trước khi yêu cầu làm các xét nghiệm; Cơ sở tổ chức hiến máu thực hiện tốt các biện pháp phòng chống dịch COVID-19. Vì phần đông số lượng người hiến máu đều tập trung vào những giờ đầu của buổi hiến máu, gây ra nhiều khó khăn cho ban tổ chức trong việc kiểm soát, điều chỉnh và phân bổ nguồn lực. Điều này dẫn tới việc nhân viên y tế, tình nguyện viên chưa quan tâm sâu sát được hết tất cả những người tham gia hiến máu.

Sinh viên hiến máu tình nguyện tại Thái Bình đánh giá khá tốt về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ tại nơi tổ chức hiến máu với trên 97,4% sinh viên đánh giá ở mức hài lòng ở tất cả các tiêu chí. Ngoài ra, một trong những yếu tố quan trọng tiên quyết giúp đánh giá chất lượng công tác tổ chức hiến máu chính là sự hài lòng của người tham gia hiến với các tiêu chí như: thái độ ứng xử, giao tiếp, năng lực chuyên môn của NVYT; sự quan tâm, chăm sóc của tình nguyện viên; người hiến máu nhận được sự động viên, quan tâm, được tư vấn về chế độ ăn, vận động, theo dõi và phòng ngừa các biến chứng. Thông qua bảng 3.5, nhóm nghiên cứu chúng tôi thấy rằng sự hài lòng của các sinh viên với thái độ ứng xử, năng lực của NVYT và tình nguyện viên được đánh giá khá tương đương nhau và đều ở mức tốt với tỷ lệ hơn 98%. Mặc dù vậy, vẫn còn khoảng 2,6% sinh viên cảm thấy không hài lòng về việc được NVYT tư vấn sau hiến máu. Đây cũng là một vấn đề mà các nhà tổ chức, hoạch định cần chú trọng, tìm hiểu tâm tư

nguyện vọng của người hiến máu, để từ đó đưa ra các hoạch định tối ưu, nhằm hướng tới một điểm hiến máu lý tưởng, đáp ứng và thu hút nhiều người tham gia.

Trong 5 nội dung lớn được khảo sát, vấn đề về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu có chỉ số hài lòng trung bình thấp nhất (98,1%). Mặc dù vậy, các tiêu chí như cách thức thông báo; nội dung kết quả xét nghiệm, hiến máu; thời gian trả kết quả vẫn đạt ở mức hài lòng với điểm trung bình mức độ hài lòng từ $4,47 \pm 0,73$ điểm trở lên. Tuy nhiên, vẫn còn một số lượng sinh viên đánh giá chất lượng của dịch vụ ở mức kém. Trong khi đó, nghiên cứu về kết quả cung cấp dịch vụ sau hiến máu, tác giả Trương Thị Phi Nga cho biết có 22,9% người được khảo sát không hài lòng với việc thông báo kết quả và bảo mật kết quả hiến máu.

Sự trung thành của người tham gia hiến máu là một chỉ số quan trọng, giúp đánh giá chất lượng công tác tổ chức trong buổi hiến máu trước đó; chỉ số này được chúng tôi đánh giá qua hai tiêu chí: mức độ sẵn sàng hiến máu và mức độ sẵn sàng kêu gọi người khác cùng tham gia trong tương lai. Khảo sát ý định quay trở lại hiến máu của các sinh viên tham gia hiến máu trên địa bàn tỉnh Thái Bình chúng tôi thu được kết quả: có 72,8% sinh viên ủng hộ, sẵn sàng hiến máu trong tương lai; 21,7% thụ động; 5,4% sinh viên phản đối, không có ý định quay lại hiến máu. Bên cạnh đó, tỷ lệ sinh viên sẵn sàng kêu gọi người khác hiến máu là 68,1% và có tới 7,1% sinh viên được khảo sát không sẵn sàng. Chỉ số đo lường sự trung thành của

sinh viên tham gia hiến máu (NPS) trong giai đoạn này đạt 60,8% - 67,4%, được đánh giá tốt (Bảng 3.8). Tuy vậy, chúng ta vẫn cần cải thiện và nâng cao chỉ số này bằng các chính sách, hoạch định phù hợp, nhằm đáp ứng, thỏa mãn nhu cầu người tham gia hiến máu. Đối với những nhóm khách hàng có NPS thấp hơn, các cơ sở tổ chức nên sử dụng quy trình phản hồi định tính để có thể thu được phản hồi quan trọng nhằm xác định các hành động giúp cải thiện trải nghiệm của họ. Đây cũng là bài học kinh nghiệm mà tác giả Rebecca Koladycz và các cộng sự đã chỉ ra trong nghiên cứu “Hiểu rõ hơn về trải nghiệm khách hàng tại các phòng khám sức khỏe sinh sản qua NPS” [4].

V. KẾT LUẬN

- Trong số các đối tượng tham gia nghiên cứu tình nguyện viên trong độ tuổi 19-24 chiếm tỷ lệ cao nhất; nữ giới cao hơn nam giới. Đối tượng nghiên cứu tham gia hiến máu lần đầu chiếm phần lớn với 45,4%.

- Sự hài lòng chung của đối tượng cho thấy yếu tố về giao tiếp ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên được đánh giá cao nhất với điểm $4,59 \pm 0,61$; và thấp nhất

là khả năng tiếp cận với hoạt động hiến máu $4,47 \pm 0,68$.

- Phần đa sinh viên sẵn sàng hiến máu trong tương lai (72,8%) và sẵn sàng kêu gọi người khác hiến máu (68,1%). Chỉ số đo lường sự trung thành của sinh viên tham gia hiến máu (NPS) trong giai đoạn này đạt 60,8% - 67,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Suman Sarkar** (2008). “Artificial blood”. Indian J Crit Care Med pp. 140-144
2. **K. Greffin, H. Muehlan, S. Tomczyk et al** (2021). “In the Mood for a Blood Donation. Pilot Study about Momentary Mood, Satisfaction, and Return Behavior in Deferred First-Time Donors” Transfusion Medicine and Hemotherapy, pp. 220-227
3. **Trần Ngọc Quế, Ngô Mạnh Quân, Triệu Thị Biển và cộng sự** (2020). “Đánh giá sự hài lòng của người hiến máu tại viện Huyết học- Truyền máu TW trong giai đoạn dịch bệnh COVID19 bùng phát ở Việt Nam”. Tạp chí Y học Việt Nam, 496, 143-150
4. **Rebecca Koladycz, Gwendolyn Fernández et al** (2018). “The Net Promoter Score (NPS) for Insight Into Client Experiences in Sexual and Reproductive Health Clinics”. Glob Health Sci Pract. Vol.6, No.3, pp. 413-424

NGHIÊN CỨU LIỆU PHÁP TRUYỀN MÁU - CHẾ PHẨM MÁU SỬ DỤNG TẠI BỆNH VIỆN TW HUẾ CƠ SỞ 2

Nguyễn Ngọc Quang¹, Nguyễn Thị Minh Mẫn¹,
Trần Thị Phương Anh¹, Lê Thị Thảo¹, Lê Thị Hằng Nga¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Truyền máu là một liệu pháp điều trị phổ biến cho người bệnh bị khiếm khuyết các thành phần máu, hoặc hỗ trợ trong cấp cứu, phẫu thuật, trong các bệnh lý huyết học, các rối loạn đông cầm máu... góp phần ý nghĩa trong quá trình điều trị, đảm bảo dự phòng các biểu hiện thiếu hụt các thành phần máu, các yếu tố đông máu... Việc đánh giá được thực tế nhu cầu và tình hình sử dụng các thành phần máu có ý nghĩa quan trọng.

Mục tiêu: * Đánh giá nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp chế phẩm máu tại các Khoa lâm sàng. * Khảo sát tình hình sử dụng chế phẩm máu tại BVTW Huế CS2 qua các năm 2022-2024.

Đối tượng & Phương pháp nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân điều trị có sử dụng chế phẩm máu tại BVTW Huế CS2 từ tháng 01/2022 đến 06/2024 theo phương pháp nghiên cứu: hồi cứu

Kết quả: Độ tuổi trung bình 32+24,67 tuổi. Các loại CPM cung cấp tuy chưa đáp ứng đủ nhu cầu 100%, nhưng đa phần đều đạt tỷ lệ rất cao so với nhu cầu sử dụng hàng năm; KHC đạt > 97%, HTTĐL > 98% và KTC > 85% . Số lượng CPM sử dụng từ tháng 01/2022-6/2024 lần lượt là

7.013 đ/v, 6.808 đ/v và 4.056 đ/v. HTTĐL được sử dụng nhiều nhất: tỷ lệ 55,06%, tiếp đến là KHC: 43,53% và KTC là 2,91%. Năm 2022: Khối Nội, HSTC và Ngoại sử dụng CPM nhiều nhất, tiếp đến là GMHS và Sản Nhi. Khối Nội sử dụng KHC, KTC chiếm tỷ lệ cao nhất: 54,38% và 48,43%. Chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều nhất tại Khoa HSTC 45,16%. Năm 2023: HSTC sử dụng nhiều CPM nhất (39,76%), tiếp đến là NỘI-NGOẠI. Khoa HSTC sử dụng HTTĐL và KTC có tỷ lệ cao: 45,28% và 52,98%. Khối nội sử dụng nhiều KHC nhất với tỷ lệ 41,40%, tiếp đến là HSTC và khối ngoại. Sáu tháng năm 2024, như các năm trước có Khối nội sử dụng nhiều KHC nhất 821 đ/v, 44,45%, tiếp đến là HSTC, khối ngoại, Sản-Nhi và GMHS. Khoa HSTC sử dụng HTTĐL và KTC nhiều nhất nhất, có tỷ lệ là 55,42% và 65,52%. Các loại CPM nhóm máu O,Rh (+) chiếm tỷ lệ cao: 48,73%, tiếp đến nhóm máu B, A và AB.

Kết luận: CPM rất cần cho nhu cầu cấp cứu, điều trị và được sử dụng rộng rãi trên các khoa lâm sàng, cung cấp đạt tỷ lệ khá cao so với nhu cầu sử dụng. Số lượng CPM sử dụng từ 01/2022-6/2024 lần lượt là 7.013 đ/v, 6.808 đ/v và 4.056 đ/v, trong đó năm 2022, do ảnh hưởng của đại dịch COVID-19 nên sử dụng nhiều CPM nhất. Chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ 55,06%, tiếp đến là KHC: 43,53% tại và KTC là 2,91%.

Từ viết tắt: - Đơn vị (đ/v) - Chế phẩm máu (CPM) - Khối hồng cầu/Tiêu cầu (KHC/KTC) - Huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) - Red blood cell (RBC) - Platelet (PLT) - Fresh Frozen Plasma (FFP)

¹Khoa HHTM-HS-VS, BVTW Huế CS2

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Quang.
SĐT: 0906451929

Email: thsquanghh@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 20/9/2024

SUMMARY

**RESEARCH ON BLOOD
TRANSFUSION THERAPY - BLOOD
COMPONENTS USED AT HUE
CENTRAL HOSPITAL - FACILITY 2**

Background: Blood transfusion is a common treatment for patients with defective blood components, or as an aid in emergency care, surgery, hematological diseases, hemostasis disorders... make a meaningful contribution to the treatment process, ensuring prevention of manifestations of deficiency of blood components, clotting factors... Assessing the actual needs and use of blood components is important.

Objectives: 1. Assess the need for use and ability to supply blood products at clinical departments. 2. Survey on the use of blood products over the years 2022-2024 at Hue Central Hospital CS2

Subjects & Methods: All patients treated using blood products at Hue Central Hospital from January 2022 to June 2024. Methods: Retrospective.

Results: average age of patients 32+24.67 years old. Although the types of blood components provided do not meet 100% of the demand, most of them have a very high rate compared to the annual demand: RBC reached > 97%, FFP > 98% and PLT > 85%. The number of blood components used from 2022-6/2024 were 7,013 unit, 6,808 unit and 4,056 unit, respectively. FFP is used the most: 55.06%, followed by RBC: 43.53% and PLT is 02.91%. In 2022: Internal Medicine, Intensive Care and Surgery use blood components the most, followed by Anesthesia-Resuscitation and Obstetrics-Pediatrics. Internal department uses RBC and PLT with the highest rate: 54.38% and 48.43%. FFP preparations are used the most in the Intensive Care Department at 45.16%. In

2023: Intensive Care uses the most blood components (39.76%), followed by Internal-Surgical. Intensive Care department uses the most FFP and PLT, with rates of 45.28% and 52.98%. The internal department uses the most RBC with a rate of 41.40%, followed by Intensive Care and the Surgery department. In the first six months of 2024: like previous years, the internal department uses the most RBC with 821 units/items, 44.45%, followed by Intensive Care, Internal-Surgical, Obstetrics-Pediatrics and anesthesia and resuscitation. The Intensive Care department uses the most FFP and PLT, with rates of 55.42% and 65.52%. The types of blood group O Rh(+) account for a high proportion: 48.73%, followed by blood groups B, A and AB.

Conclusion: The Blood components are essential for emergency and patient treatment needs and is widely used in clinical departments, with a supply rate quite high compared to demand. The number of blood components used from 2022-6/2024 is 7,013 units, 6,808 units and 4,056 units, respectively, in which in 2022, due to the impact of the Covid19 pandemic, blood components used the most. FFP preparation is used the most with a rate of 55.06%, followed by RBC: 43.53% at and PLT is 02.91%.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệu pháp truyền máu - chế phẩm máu (CPM) bao gồm nhiều sản phẩm đa dạng có nguồn gốc từ máu toàn phần (MTP) và được sử dụng để điều trị thay thế cho một hoặc nhiều thành phần quan trọng bị thiếu hụt ở người bệnh. Bệnh viện Trung ương Huế Cơ sở 2 là bệnh viện đa khoa hoàn chỉnh, nhiều kỹ thuật mới được triển khai tại các chuyên khoa nên nhu cầu sử dụng máu - CPM phục vụ cho công tác điều trị cũng khá cao. Nhằm đánh giá được nhu cầu sử dụng thực tế từng

loại CPM, từng loại nhóm máu và góp phần xây dựng kế hoạch để có thể chủ động dự trữ CPM với phương châm đảm bảo an toàn truyền máu và hiệu quả cho người bệnh, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

- Đánh giá nhu cầu sử dụng và khả năng cung cấp chế phẩm máu tại các Khoa lâm sàng.

- Khảo sát tình hình sử dụng chế phẩm máu tại BVTW Huế CS2 (từ tháng 01/2022-06/2024)

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân điều trị tại BVTW Huế CS2 có phiếu

chỉ định truyền chế phẩm từ tháng 01/2022-06/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu

2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu: Bệnh nhân có sử dụng KHC, KTC máy, huyết tương tươi đông lạnh (HTTDL).

2.4. Tiêu chuẩn CPM: Tất cả các loại CPM đều đạt tiêu chuẩn chất lượng theo thông tư 26/ 2013/ TT-BYT.

2.5. Biến nghiên cứu: Dựa vào chỉ định và dự trữ các loại CPM của khoa phòng để xác định các biến nghiên cứu, trong đó:

- Phương pháp chọn mẫu: mẫu thuận tiện (n= 1.701).

- Giấy chỉ định và dự trữ của khoa phòng: xác định nhu cầu sử dụng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm phân bố độ tuổi

Bảng 1: Phân bố độ tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	p
< 18	58	3,38	<0,05
18-45	356	20,93	
46- 60	424	24,94	
> 60	863	50,75	
Tổng	1701	100%	
Tuổi trung bình $\bar{X} \pm SD = 32 \pm 24,67$ tuổi			

Nhận xét: Nhóm > 60 tuổi chiếm tỷ lệ > 50%, tiếp đến nhóm 46-60 tuổi: 24,94%, 18-45 tuổi: 20,93% và nhóm < 18 tuổi tỷ lệ thấp nhất: 3,38%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Độ tuổi trung bình: $32 \pm 24,67$ tuổi

3.2 Giới tính

Bảng 2: Tỷ lệ giới tính

Giới tính	n	%
Nam	864	50,79
Nữ	837	49,21
Tổng	1701	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ tương đương nhau

3.3. Địa phương**Bảng 3: Tỷ lệ phân bố bệnh nhân theo địa giới**

Địa phương	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Quảng Nam – Đà Nẵng	217	12,76
Thừa Thiên Huế	989	58,15
Quảng Bình	163	10,03
Quảng Trị	283	16,64
Khác	49	02,42
Tổng	1701	100%

Nhận xét: Bệnh nhân đến từ TT.Huế chiếm đa số > 50%, còn lại là các địa phương khác ở khu vực Miền Trung và Tây Nguyên.

3.4. Đánh giá nhu cầu sử dụng chế phẩm máu từ năm tháng 01/2022-06/2024**Bảng 4: Khảo sát nhu cầu sử dụng chế phẩm máu**

Năm	Loại chế phẩm máu (Đ/v)			
	KHC	HTTĐL	KTC	Tổng
2022	3.218	3.892	224	7.334 (43,22%)
2023	2.631	4.098	162	6.887 (35,56%)
6 tháng 2024	1.862	2.157	92	4.112 (21,22%)
Tổng	7.861	11.114	395	19.370 (100%)

Nhận xét: Nhu cầu sử dụng CPM năm 2022: 43,22%, năm 2023: 35,56%. Năm 2024: số liệu nghiên cứu tuy chỉ 06 tháng, nhưng nhu cầu sử dụng cũng khá cao với 4.112 đ/v, tỷ lệ 21,22%. Trong đó, loại chế phẩm HTTĐL được sử dụng nhiều nhất, tiếp đến là KHC và KTC.

3.5. Khả năng cung cấp so với nhu cầu sử dụng

Bảng 5: Khả năng cung cấp so với nhu cầu sử dụng

Chế phẩm máu/Năm		Năm 2022	Năm 2023	6 tháng 2024
KHC (Đ/v)	Nhu cầu	3.218	2.631	1.862
	Cấp phát	3.152	2604	1.847
	%	97,95%	98,97%	99,19%
HTTĐL (Đ/v)	Nhu cầu	3.892	4.098	2.157
	Cấp phát	3669	4053	2.122
	%	94,27%	98,90%	98,38%
KTC (Đ/v)	Nhu cầu	224	162	92
	Cấp phát	192	151	87
	%	85,71%	93,21%	94,56%

Nhận xét: Tình hình cấp phát cả 03 loại CPM tuy không đạt được 100%, nhưng cho thấy khả năng cung cấp đều đạt tỷ lệ rất cao so với nhu cầu sử dụng hàng năm.

3.6. Tình hình sử dụng chế phẩm máu tại BVTW Huế Cơ sở 2 (01/2022-6/2024)**Bảng 6: CPM được sử dụng từ tháng 01/2022-6/2024**

Năm	Loại chế phẩm máu (Đ/v)			
	KHC	HTTĐL	KTC	Tổng
2022	3.152 (44,95%)	3.669 (52,32%)	192 (2,73%)	7.013 (100%)
2023	2.604 (38,25%)	4.053 (59,53%)	151 (2,22%)	6.808 (100%)
6 tháng 2024	1.847 (45,53%)	2.122 (52,31%)	87 (2,16%)	4.056 (100%)
Tổng	7.603 (42,53%)	9.844 (55,06%)	430 (2,91%)	17.877 (100%)

Nhận xét: CPM được sử dụng lần lượt trong năm 2022: 7.013 đ/v (39,23%), năm 2023: 6.808 đ/v (38,08%), năm 2024: tuy thời chỉ 06 tháng nhưng CPM sử dụng cũng rất cao với 4.056 đ/v, đạt tỷ lệ 22,69%. Loại CPM được sử dụng nhiều nhất là HTTĐL, tiếp đến là KHC và KTC.

3.7. Tình hình sử dụng CPM tại các khoa lâm sàng (01/2022-06/2024)**Bảng 7: CPM các khoa lâm sàng sử dụng năm 2022**

Năm	Loại chế phẩm máu (Đ/v)			
	KHC	HTTĐL	KTC	Tổng
Gây mê hồi sức (GMHS)	137 (4,34%)	204 (5,56%)	07 (3,66%)	348 (4,96%)
Hồi sức tích cực (HSTC)	678 (21,52%)	1657 (45,16%)	65 (33,85%)	2.400 (34,22%)
Khối NGOẠI	498 (15,79%)	554 (15,09%)	18 (9,38%)	1.070 (15,25%)
Khối NỘI	1714 (54,38%)	1192 (32,49%)	93 (48,43%)	2.999 (42,76%)
Khối SẢN-NHI	125 (3,97%)	62 (1,70%)	09 (4,68%)	196 (2,81%)
Tổng	3.152 (100%)	3.669 (100%)	192 (100%)	7.013 (100%)

Nhận xét: Khối Nội, HSTC và Ngoại sử dụng CPM nhiều nhất, tiếp đến là GMHS và Sản Nhi. Khối nội sử dụng KHC, KTC chiếm tỷ lệ cao nhất: 54,38% và 48,43%. Chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều nhất tại Khoa HSTC 45,16%.

Bảng 8: CPM các khoa lâm sàng sử dụng năm 2023

Khoa phòng	Loại chế phẩm máu (Đ/v)			
	KHC	HTTĐL	KTC	Tổng
Gây mê hồi sức (GMHS)	170 (6,52%)	283 (6,98%)	04 (2,65%)	457 (6,71%)

Hồi sức tích cực (HSTC)	792 (30,41%)	1835 (45,28%)	80 (52,98%)	2707 (39,76%)
Khối NGOẠI	434 (16,67%)	691 (17,05%)	40 (26,49%)	1165 (17,12%)
Khối NỘI	1078 (41,40%)	1184 (29,22%)	27 (17,88%)	2289 (33,62%)
Khối SẢN-NHI	130 (5%)	60 (1,47%)	0 (0%)	190 (2,88%)
Tổng	2.604 (100%)	4.053 (100%)	151 (100%)	6808 (100%)

Nhận xét: Khác năm 2022: HSTC sử dụng nhiều CPM nhất (39.76%), tiếp đến là NỘI-NGOẠI. Khoa HSTC sử dụng HTTĐL và KTC nhiều nhất nhất, có tỷ lệ là 45,28% và 52,98%. Khối nội sử dụng nhiều KHC nhất với tỷ lệ 41,40%, tiếp đến là HSTC và khối ngoại.

Bảng 9: CPM các khoa lâm sàng sử dụng trong 6 tháng đầu năm 2024

Khoa phòng	Loại chế phẩm máu (Đ/v)			
	KHC	HTTĐL	KTC	Tổng
Gây mê hồi sức (GMHS)	66 (3,58%)	149 (7,02%)	0 (%)	215 (5,31%)
Hồi sức tích cực (HSTC)	550 (29,78%)	1176 (55,42%)	57 (65,52%)	1783 (43,95%)
Khối NGOẠI	304 (16,46%)	358 (17,05%)	05 (5,75%)	667 (16,45%)
Khối NỘI	821 (44,45%)	387 (16,87%)	19 (21,84%)	1227 (30,24%)
Khối SẢN-NHI	106 (5,73%)	52 (3,64%)	06 (6,89%)	164 (4,05%)
Tổng	1.847 (100%)	2.122 (100%)	87 (100%)	4056 (100%)

Nhận xét: tương tự năm 2022, HSTC sử dụng nhiều CPM nhất (43,95%), tiếp đến là NỘI-NGOẠI. Khối nội sử dụng nhiều KHC nhất 821 đ/v, 44,45%, tiếp đến là HSTC, khối NGOẠI, SẢN-NHI và GMHS. Khoa HSTC sử dụng HTTĐL và KTC nhiều nhất nhất, có tỷ lệ là 55,42% và 65,52%.

3.8. Đặc điểm phân bố nhóm máu hệ ABO và Rh

Bảng 10: Phân bố nhóm máu của b/n sử dụng chế phẩm máu

Nhóm máu hệ ABO, Rh(D) ⁺	Bệnh nhân	%	p
A	377	22,16	<0,05
B	463	27,21	
O	829	48,73	
AB	32	1,90	
Tổng	1.701	100%	

Nhận xét: 100% bệnh nhân thuộc hệ nhóm máu hệ ABO, Rh(D)⁺. Trong đó, nhóm máu O, Rh(D)⁺ chiếm tỷ lệ cao: 48,73%, tiếp

đến nhóm máu B, A và AB. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.9. Tình trạng bệnh lý được chẩn đoán thường gặp có chỉ định truyền CPM

Bảng 11: Các chẩn đoán thường gặp được chỉ định truyền CPM

Loại CPM (đ/v)	Năm 2022	Năm 2023	6 tháng 2024
KHC	3.152 (44,95%)	2.604 (38,25%)	1.847 (45,53%)
KTC	192 (2,73%)	151 (2,22%)	87 (2,16%)
HTTĐL	3.669 (52,32%)	4.053 (59,53%)	2.122 (52,31%)
Tổng	7.013 (100%)	6.808 (100%)	4.056 (100%)
Tình trạng bệnh lý được chẩn đoán thường gặp có chỉ định truyền CPM	- Covid 19/Sốc - Nhiễm khuẩn huyết - Suy đa tạng / Sốt xuất huyết Dengue / Suy hô hấp / Suy thận giai đoạn cuối / Bệnh lý Đái tháo đường phụ thuộc và không phụ thuộc Insulin / Mất máu cấp do chấn thương - Áp xe gan / Xơ gan / K gan - Xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch trướng thực quản - Áp xe ruột thừa / Viêm ruột hoại tử - Bệnh lý huyết học: suy tủy / Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn / Bạch cầu cấp - kinh / Các rối loạn đông cầm máu - Bệnh lý tăng huyết áp và tim mạch / Bệnh tim thiếu máu cục bộ / Thuyên tắc huyết khối động mạch phổi/Xơ vữa động mạch / Nhồi máu não - Bệnh lý sản khoa: Nhau tiền đạo / Nhau bong non - Choáng mất máu do chảy máu vết mổ trong ngoại khoa / Sản khoa - Các trường hợp được chẩn đoán khác ...		

Nhận xét: CPM được sử dụng rộng rãi trên các chuyên khoa lâm sàng với các tình trạng bệnh lý được chẩn đoán đa dạng và khác nhau.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi & giới tính: Trong 1.701 bệnh nhân sử dụng CPM từ tháng 01/2022-6/2024 có trên 50% là bệnh nhân lớn tuổi, thuộc nhóm > 60 tuổi, tiếp đến là nhóm 46-60 tuổi với 424 bệnh nhân, tỷ lệ 24,94%. Nhóm tuổi

từ trưởng thành đến trung niên cũng chiếm tỷ lệ khá cao với 356 bệnh nhân, 20,93%. Sử dụng CPM ít nhất là nhóm < 18 tuổi, chỉ 58/1701 bệnh nhân. Độ tuổi trung bình: 32+24,67 tuổi. Qua nghiên cứu cho thấy, nhóm lớn tuổi (>60 tuổi) do có bệnh lý nền nên gặp nhiều trong mẫu nghiên cứu. Đó là nhóm bệnh nhân do nhiều nguyên nhân, có tiên lượng xấu, nguy cơ dẫn đến tử vong cao thiếu hụt các thành phần máu nếu không được điều trị kịp thời. Giới tính: không có sự

khác biệt lớn, tỷ lệ giữa bệnh nhân nam và nữ là tương đương nhau (50,79% và 49,21%)

4.2. Địa phương: bệnh nhân chủ yếu đến từ TT.Huế, chiếm đa số > 50%, còn lại là các địa phương khác ở khu vực Miền Trung và Tây nguyên.

4.3. Khảo sát nhu cầu sử dụng & khả năng cung cấp CPM (01/2022-06/2024): Nhìn chung, so với nhu cầu thực tế tại mỗi thời điểm khác nhau, thì khả năng đáp ứng cung cấp các loại CPM đều đạt tỷ lệ cao > 90%. Trong đó, năm 2022 do còn ảnh hưởng bởi dịch COVID-19 nên tình hình tiếp nhận máu còn khó khăn, nhưng vẫn có tổng số lượng sử dụng CPM cao nhất với 7.013 đơn vị, tỷ lệ cung cấp các loại CPM đạt 97,95 % với KHC, 94,27% HTTĐL và KTC đạt 85,71%. Năm 2023 và 6 tháng năm 2024, tất cả các loại CPM cung cấp đều đạt tỷ lệ rất cao: KHC, HTTĐL có tỷ lệ > 98%, KTC > 90% (bảng 4 & 5).

4.4. Tình hình sử dụng chế phẩm máu tại BVTW Huế CS 2 (01/2022-6/2024): Kết quả nghiên cứu (bảng 6) cho thấy: Năm 2022 và 6 tháng đầu năm 2024 có số lượng CPM sử dụng cao nhất với 7.013 đ/v và 4.065 đ/v CPM, năm 2023 với 6.808 đ/v. Trong đó, chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều nhất với 9,844 đ/v (tỷ lệ 55,06%), tiếp đến là KHC với 7.603 đ/v (42,53%) và 430 đ/v KTC (2,91%). Năm 2022 là năm tuy gặp nhiều thách thức do còn ảnh hưởng bởi đại dịch COVID-19, tình hình tiếp nhận máu gặp nhiều khó khăn, nhưng nhu cầu sử dụng về các loại CPM rất cao, đặc biệt là các bệnh nhân COVID-19. Cụ thể đã cấp 3.152 đ.v KHC (44.95%),

3669 đ/v HTTĐL (52.32%) và 192 đ/v KTC (2.73%). Tương tự năm 2022, HTTĐL vẫn được sử dụng nhiều nhất trong năm 2023 và 6 tháng năm 2024, tiếp đến là KHC và KTC. So với các nghiên cứu trước đây của các tác giả Phùng Thị Hồng Hạnh (2018) [3], Phùng Thị Hồng Hạnh (2022) [4], Nguyễn Giang Nam (2022) [5], số liệu nghiên cứu này thực hiện tại BVTW Huế CS2 còn khiêm tốn, trong đó chế phẩm HTTĐL được sử dụng nhiều nhất, khác với các nghiên cứu [3][4][5] là sử dụng KHC nhiều nhất rồi đến HTTĐL và KTC. Trong nghiên cứu này, chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều do có nhiều bệnh nhân nặng điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, cần thực hiện kỹ thuật lọc máu liên tục kèm thay thế huyết tương. Thường gặp ở các bệnh nhân như: suy đa tạng, sốc nhiễm trùng, bệnh ARDS nặng, Bệnh nhân có huyết động bất ổn và vô niệu, thiếu niệu, bệnh nhân bị một số quá tải thể tích trong trường hợp sốc tim suy đa tạng, suy tim có kèm suy thận vô niệu,...

4.5. Tình hình sử dụng CPM tại các khoa lâm sàng (01/2022-06/2024):

Các khoa lâm sàng có sử dụng CPM được phân thành các khối: GMHS, HSTC, Ngoại, Nội và Sản-Nhi. Kết quả nghiên cứu (bảng 7, 8, 9) cho thấy: năm 2022 khối Nội, HSTC và Ngoại sử dụng CPM nhiều nhất, tiếp đến là GMHS và Sản - Nhi. Trong đó, Khối Nội sử dụng KHC, KTC chiếm tỷ lệ cao nhất: 54,38% và 48,43%. Chế phẩm HTTĐL sử dụng nhiều nhất tại Khoa HSTC 45,16%.

Năm 2023 và 6 tháng 2024 nhận thấy: Khối HSTC, Nội, Ngoại sử dụng nhiều CPM, trong đó HSTC chiếm tỷ lệ cao nhất 39,76% với 2707 đ/v (2023) và 43,95% (2024). Khối Nội sử dụng chế phẩm KHC nhiều nhất 41,40% (2023) và 44,45% trong nửa đầu năm 2024. Khoa HSTC sử dụng KTC cao nhất với 202 đ/v, trong đó năm 2022: 65 đ/v (33,85%), 2023: 80 đ/v (52,98%), 2024: 57 (65,52%), tiếp đến là khối Nội, Ngoại, GMHS và Sản-Nhi. HTTĐL được Khối HSTC sử dụng cao nhất, năm 2022: 1657 đ/v (45,16%), 2023 cao hơn với 1835 đ/v (45,28%) và 6 tháng 2024: 1835 đ/v (45,28%). Qua phân tích số liệu cho thấy các khối như HSTC, Nội, Ngoại và GMHS thường tập trung các bệnh nhân COVID -19, các bệnh nền như tim mạch, suy thận, đái tháo đường, bệnh lý gan mật, sốt xuất huyết Dengue... và một số bệnh có tiên lượng nặng nên nhu cầu truyền các thành phần máu cũng rất cao. Kết quả này cũng khá phù hợp với một số tác giả đã nghiên cứu trước đây của tác giả Phùng Thị Hồng Hạnh [3], [4] và Nguyễn Giang Nam [5].

4.6. Đặc điểm phân bố nhóm máu hệ ABO và Rh

100% b/n trong nghiên cứu thuộc hệ nhóm máu hệ ABO Rh(D)⁺. Trong đó, nhóm máu O, Rh (D)⁺ chiếm tỷ lệ cao: 48,73%, tiếp đến nhóm máu B, A và AB. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đây về tỷ lệ phân bố nhóm máu - hệ ABO của người Việt Nam.

Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Phùng Thị Hồng Hạnh (2018) [3], Nguyễn Giang Nam [5] khi nghiên cứu về tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại bệnh viện Thanh Nhàn và Viện Quân Y 103. Đây cũng là cơ sở để BV có kế hoạch trong việc tiếp nhận, lưu trữ, bảo quản để cung cấp các loại CPM được kịp thời, hợp lý khi có yêu cầu từ các khoa lâm sàng, tránh tình trạng thừa, thiếu các nhóm máu.

4.7. Tình trạng bệnh lý được chẩn đoán thường gặp được chỉ định truyền CPM:

Qua nghiên cứu nhận thấy, CPM được sử dụng nhiều trên các chuyên khoa lâm sàng với các tình trạng bệnh lý được chẩn đoán đa dạng và khác nhau. Các bệnh lý được chẩn đoán có truyền CPM thường gặp như mô tả trong bảng 11. Cũng giống những liệu pháp y học khác, liệu pháp truyền máu-chế phẩm máu mang lại nhiều hiệu quả trong việc điều trị và hỗ trợ điều trị bệnh lý cho bệnh nhân như: bù đắp lượng huyết sắc tố thiếu hụt nhằm duy trì chức năng vận chuyển oxy của máu, khôi phục thể tích máu nhằm duy trì chức năng sống của cơ thể, cải thiện quá trình đông cầm máu, tránh các nguy cơ mất máu tiếp diễn và duy trì khả năng chống nhiễm trùng của cơ thể... Mỗi người bệnh sẽ có nhu cầu điều trị và chỉ định truyền máu hay sử dụng chế phẩm máu khác nhau [1]. Vì vậy, truyền máu và các chế phẩm máu cần được sử dụng hợp lý nhằm phát huy tối đa hiệu quả và hạn chế tối thiểu những tai biến truyền máu.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu ghi nhận một số kết luận sau:

- Nhóm > 60 tuổi: với 863 bệnh nhân, sử dụng CPM nhiều nhất, tỷ lệ (50,75%).

- Tổng CPM sử dụng từ năm 01/2022-6/2024 là 17.877 đ/v, trong đó năm 2022 sử dụng cao nhất với 7013 đ/v (39,23%), năm 2023: 6808 đ/v (38,08%) và 4056 đ/v (22,69%) là số lượng CPM trong 6 tháng đầu năm 2024.

- Khối Nội sử dụng chế phẩm HCK cao nhất, tiếp đến là các Khối HSTC, Ngoại, GMHS, Sản-Nhi. Khối HSTC sử dụng HTTĐL và KTC cao nhất so với các khối lâm sàng khác. Khối Sản-Nhi sử dụng CPM thấp nhất.

- Các CPM nhóm O, Rh(D)⁺ được sử dụng nhiều nhất, tiếp đến là nhóm B, nhóm A và ít nhất là nhóm AB.

- CPM được sử dụng rộng trên các chuyên khoa lâm sàng với các tình trạng

bệnh lý được chẩn đoán đa dạng và khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020) - Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. “Hướng dẫn chỉ định, sử dụng máu và các chế phẩm máu”. Nhà xuất bản Đồng Nai
2. **Bộ Y tế** (2013). “Thông tư 26/2013/TT-BYT, Hướng dẫn hoạt động truyền máu”.
3. **Phùng Thị Hồng Hạnh và cs** (2018) “Tình hình sử dụng máu và chế phẩm máu tại BV Thanh Nhàn năm 2017” Tạp chí Y học Việt Nam, tập 467
4. **Phùng Thị Hồng Hạnh và cs** (2022). “Nhận xét tình hình sử dụng khối tiểu cầu và hiệu quả điều trị trên một số bệnh có giảm tiểu cầu tại BV Thanh Nhàn”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt 11/2022
5. **Nguyễn Giang Nam và cs** (2022) “Nghiên cứu tình hình sử dụng các chế phẩm máu tại BVQY 103 năm 2020-2021”. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt 11/2022

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG THIẾU MÁU VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TRUYỀN MÁU Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG THÀNH PHỐ

Bùi Đoàn Xuân Linh¹, Huỳnh Nghĩa²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát tình trạng thiếu máu và các yếu tố liên quan truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu trên 137 trẻ sinh non, dưới 7 ngày tuổi nhập viện tại bệnh viện Nhi Đồng Thành phố từ 8/2019 đến 3/2020.

Kết quả: Tỷ lệ thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng nhập viện trong vòng 7 ngày đầu đời là 26% (36/137 ca). Tỷ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng là 30,6% (42/137) trong đó nhóm thiếu máu lúc nhập viện: có 50% (18/36) trẻ sau đó có truyền máu trong 7 ngày đầu nhập viện, nhóm không thiếu máu lúc nhập viện mà thiếu máu xuất hiện trong 7 ngày đầu nhập viện, phải truyền máu: 23,7% (24/101). Nhóm tuổi thai < 32 tuần, nguy cơ truyền máu giảm 25% khi tuổi thai tăng thêm một tuần, nhiễm trùng làm tăng nguy cơ truyền máu lên 3,02 lần ở nhóm truyền máu so với nhóm không truyền máu ($p < 0,05$).

Kết luận: Trong thực hành lâm sàng, chăm sóc trẻ sơ sinh non tháng cần lưu ý chẩn đoán thiếu máu ở trẻ sinh non đặc biệt những trẻ có tuổi thai lúc sinh < 32 tuần hoặc những trẻ có

CNLS < 1500g. Cần có hướng dẫn thực hành truyền máu cụ thể, thống nhất trong chọn chế phẩm máu ở trẻ sơ sinh và nhất là trong trường hợp chưa xác định được nhóm máu hệ ABO (ghi nhận tồn tại 2 quần thể hồng cầu ABO ở trẻ sơ sinh), thứ tự ưu tiên lựa chọn nhóm máu của chế phẩm máu hồng cầu lắng, tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh trong trường hợp trẻ cần truyền nhiều chế phẩm máu cùng đợt nhập viện. Nên có những nghiên cứu khoa học đánh giá toàn diện và theo dõi các trẻ sinh non thiếu máu có chỉ định truyền máu về miễn dịch trước truyền máu và sau truyền máu.

Từ khóa: thiếu máu, trẻ sơ sinh non tháng, truyền máu.

SUMMARY

SURVEY ON ANEMIA STATUS AND BLOOD TRANSFUSION-RELATED FACTORS IN PRETERM NEONATES AT CITY CHILDREN'S HOSPITAL

Objectives: The study aimed to investigate the prevalence of anemia and blood transfusion-related factors in preterm neonates at City Children's Hospital.

Subjects and method: A descriptive cross-sectional study was conducted on 137 preterm neonates aged less than 7 days, admitted to City Children's Hospital between August 2019 and March 2020.

Results: The proportion of anemia among preterm neonates admitted within the first 7 days of life was 26% (36/137 cases). The overall blood transfusion rate in preterm neonates was

¹Bệnh viện Nhi đồng 1

²Trường Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Đoàn Xuân Linh
SĐT: 0909388633

Email: drbuidoxuanlinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/05/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

30.6% (42/137). Among the anemic group at admission, 50% (18/36) of infants required blood transfusion within the first 7 days of hospitalization. Additionally, 23.7% (24/101) of the non-anemic group at admission developed anemia and needed blood transfusions within the first 7 days. Infants with gestational age < 32 weeks had a 25% reduced risk of requiring blood transfusion for each additional week of gestation, while infection increased the risk of transfusion by 3.02 times compared to non-transfused infants ($p < 0.05$).

Conclusion: In clinical practice, special attention should be given to diagnosing anemia in preterm neonates, particularly those with a gestational age at birth < 32 weeks or birth weight < 1500g. Specific guidelines for blood transfusion practice should be established, with a unified approach in selecting blood products for preterm neonates, especially in cases where the ABO blood group is indeterminate (noting the existence of two ABO red cell populations in preterm neonates). Prioritization of blood group selection for packed red blood cells, platelets, and fresh frozen plasma should be considered when multiple blood products are required during hospitalization. Comprehensive scientific studies should be conducted to evaluate and monitor preterm neonates with anemia who are candidates for immunization before and after blood transfusions.

Keywords: anemia, preterm neonates, blood transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ sinh non trên toàn thế giới và con số này đang tăng lên [14]. Biến chứng sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi, có khoảng 1 triệu ca tử vong trong năm 2015. Trẻ sinh

non có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến trẻ dễ bị thiếu máu, nguyên nhân thiếu máu khó nhận biết. Trẻ sinh non thiếu máu cần truyền máu chiếm tỉ lệ cao. Khoảng 40% trẻ sinh non có cân nặng lúc sinh (CNLS) từ 1000g-1500g được truyền máu và ở trẻ có CNLS < 1000g thì khoảng 90% được nhận trung bình 5 lần truyền hồng cầu lắng trong suốt giai đoạn nằm viện [13]. Mức Hb thấp khi sinh được coi là một yếu tố nguy cơ gây tử vong [2,12]

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm ghi nhận tỉ lệ thiếu máu ở các bệnh nhi sinh non tại bệnh viện Nhi đồng Thành phố. Các yếu tố nào ảnh hưởng đến vấn đề truyền máu cho các bệnh nhi sinh non. Qua nghiên cứu này, chúng tôi có cái nhìn tổng quan và rõ ràng, để từ đó chúng tôi hiểu rõ và chủ động trong công tác điều trị chăm sóc tốt nhất có thể cho bệnh nhi sơ sinh non tháng tại bệnh viện Nhi Đồng Thành phố góp phần giúp các bệnh nhi sinh non có thể sớm hòa nhập và bắt kịp với các trẻ sinh thường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Trẻ sơ sinh non tháng nhập viện khoa sơ sinh và khoa hồi sức sơ sinh bệnh viện Nhi đồng Thành phố trong thời gian từ tháng 8/2019 đến tháng 3/2020.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 137 bệnh nhi.

Các biến số:

- Trẻ sơ sinh: là một trẻ sơ sinh trong 28 ngày đầu tiên sau khi sinh.

- Phân loại trẻ sinh non dựa vào tuổi thai [2,6,7,14]: Non tháng muộn: tuổi thai trong khoảng 34^{0/7} tuần và 36^{6/7} tuần. Non tháng trung bình: tuổi thai trong khoảng 32^{0/7} tuần và 33^{6/7} tuần. Rất non tháng: tuổi thai trong khoảng 28^{0/7} tuần và 31^{6/7} tuần. Cực non

tháng: tuổi thai nhỏ hơn 28 tuần. Tuần tuổi thai được làm tròn, ví dụ trẻ sinh lúc 26 tuần 4 ngày sẽ được tính là sinh non 26 tuần hoặc chi tiết hơn 26^{4/7} tuần [8,9]; phân loại trẻ sinh non dựa vào CNLS [7,8,9]: CNLS thấp < 2500gr; rất thấp < 1500gr; cực thấp < 1000gr.

- Thiếu máu: Khi trẻ có biểu hiện lâm sàng thiếu máu như li bì, da niêm tái nhợt,

thở nhanh, có cơn ngừng thở kèm chậm nhịp tim, nhịp tim nhanh, chậm tăng cân và/hoặc mức hematocrit hoặc nồng độ hemoglobin nhỏ hơn 2SD trung bình dưới đối với tuổi. Biểu hiện da niêm gợi ý thiếu máu trên lâm sàng gồm các mức độ hồng nhạt, tái nhợt (còn được gọi là xanh xao hoặc rất nhợt).

Ngày tuổi	Hb (g/dl)	Hct (%)	Ngày tuổi
Lúc sinh (máu dây rốn)	< 13,5	< 42	Lúc sinh (máu dây rốn)
1-3 ngày	< 14,5	< 45	1-3 ngày
14 ngày	< 13,4	< 41	14 ngày

- Truyền máu đúng chỉ định: Trẻ được truyền máu theo đúng chỉ định của phác đồ điều trị Nhi khoa hoặc hướng dẫn thực hành lâm sàng tại khoa HSSS và Sơ sinh của bệnh viện Nhi đồng Thành phố

Tóm tắt quy trình:

Trẻ sơ sinh non tháng (< 37 tuần), dưới 7 ngày tuổi nhập viện thỏa tiêu chí chọn mẫu được hỏi kỹ bệnh sử, tiền căn lúc sinh, tiền sử thai kỳ của mẹ bé, bệnh lý của mẹ, khám và ghi nhận các triệu chứng lâm sàng theo

mẫu bệnh án và tất cả các trẻ được thực hiện xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu bằng máy lazer. Định nhóm máu ABO, Rh khi có chỉ định truyền máu. Theo dõi có truyền máu hay không trong 1 tuần đầu nhập viện.

Chẩn đoán thiếu máu và chỉ định truyền máu dựa vào Phác đồ điều trị Nhi khoa năm 2013 và Phác đồ xử trí sơ sinh bệnh lý, hướng dẫn thực hành truyền máu tại khoa hồi sức sơ sinh và khoa sơ sinh của Bệnh viện Nhi đồng Thành phố.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng bệnh nhi của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của trẻ sơ sinh non tháng trong nghiên cứu (n=137)

Đặc điểm	n(%) /Trung vị - khoảng tứ phân vị
Giới tính: nam/ nữ	65/72 (47%/53%)
Sống tại TPHCM/ nơi khác	27/110 (20%/80%)
Tuổi thai lúc sinh (tuần)	32 (28, 34)
Tuổi thai lúc sinh	
- Cực non tháng	33 (24%)
- Rất non tháng	31 (23%)
- Non tháng trung bình	33 (24%)
- Non tháng muộn	40 (29%)
Kiểu sinh	
- Sinh mổ	53 (39%)
- Sinh thường	83 (61%)
Sinh đôi	30 (22%)
CNLS(gram)	1600 (1000, 2000)
Nhóm cân nặng	

- Cực nhẹ cân	26 (19%)
- Rất nhẹ cân	28 (21%)
- Nhẹ cân	67 (50%)
- Không nhẹ cân	14 (10%)
Apgar 5 phút < 7	22 (19%)
Đã truyền máu tuyến trước	2 (1,5%)
Đặc điểm của mẹ	
- Mẹ có bệnh lý	28 (21%)
- Mẹ có chảy máu trước và trong sinh	6 (4%)

Nhận xét: Về giới tính tỉ lệ nữ chiếm ưu thế (53%), đa số các bệnh nhi đến từ các tỉnh (80%). Tuổi thai lúc sinh trung bình là 32 tuần $\pm$ 2 và ngày tuổi lúc nhập viện là 0 ngày tuổi (nghĩa là nhập viện ngay sau sinh). CNLS trung bình là 1600 gram. Tuổi thai lúc sinh có tỉ lệ nhóm $\geq$ 32 tuần chiếm ưu thế hơn (53%). Tỉ lệ sinh mổ là 39%(53), sinh thường là 61%(83) trong đó sinh đôi trở lên chiếm 22%(30). CNLS tỉ lệ nhóm >1500g

cao hơn (60%) (trong nhóm này có 2 trẻ sinh đôi dính nhau, CNLS là 3400g). Tỉ lệ Apgar 5 phút < 7 là 19% (22). Tỉ lệ đã truyền máu tuyến trước thấp 1,5%. Tỉ lệ mẹ có bệnh lý (cao huyết áp, đái tháo đường, cường giáp...) là 21%, xuất huyết trước và trong sinh là 4% (6), có dùng thuốc trong thai kỳ là 3% (4).

Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng là 26%.

Bảng 2: Đặc điểm chung của trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu trong nghiên cứu (n=36)

Đặc điểm	n(%) / Trung vị - khoảng tứ phân vị
Đặc tính dân số học	
Giới tính: nữ	25 (69%)
Sống tại TPHCM	5 (14%)
Tiền căn lúc sinh	
Kiểu sinh	
- Sinh mổ	14 (39%)
- Sinh thường	22 (61%)
Sinh đôi	7 (19%)
Tuổi thai	31(26,34)
- Cực non tháng	11 (31%)
- Rất non tháng	10 (28%)
- Non tháng trung bình	5 (14%)
- Non tháng muộn	10 (28%)
CNLS(gram)	1500 (1000, 2025)
Nhóm CNLS	
- Cực nhẹ cân	8 (22%)
- Rất nhẹ cân	8 (22%)
- Nhẹ cân	14 (39%)
- Không nhẹ cân	6 (17%)

Apgar 5 phút < 7	9 (30%)
Đã chích vitamin K	32 (100%)
Đã truyền máu tuyến trước	2 (6%)
Mẹ có bệnh lý (cao huyết áp, đái tháo đường)	8 (22%)
Mẹ có chảy máu trước và trong sinh	0 (0%)
Mẹ có dùng thuốc trong thai kì	1 (3%)

Nhận xét: Trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu trong giai đoạn sớm (<7 ngày tuổi) nữ chiếm ưu thế (69%), đa số trẻ ở ngoài TP.HCM, trẻ sinh thường nhiều hơn sinh mổ (61%), nhóm trẻ có tuổi thai < 32 tuần chiếm 59%, trung vị CNLS là 1500 gram, nhóm

nhẹ cân chiếm ưu thế 83%, trẻ có Apgar 5 phút < 7 chiếm 30%. Mẹ có bệnh lý trong thai kỳ chiếm 22% nhưng không có bị xuất huyết trước và trong sinh.

Tỉ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu

Bảng 3: Tỉ lệ truyền máu theo tình trạng thiếu máu lúc nhập viện (n=137)

	Thiếu máu lúc nhập viện (n=36)	Không thiếu máu lúc nhập viện (n=101)
Đặc điểm	n (%)	n (%)
Truyền máu	18/36 (50%)	24/101 (23,7%)
	42/137 (30,6%)	
Thời điểm truyền máu (ngày nhập viện)		
0	4 (22%)	1 (4%)
1	3 (17%)	7 (29%)
2	6 (33%)	4 (17%)
3	2 (11%)	5 (21%)
4	2 (11%)	3 (12%)
5	1 (6%)	4 (17%)

Nhận xét: Tỉ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng (nhập viện dưới 7 ngày tuổi và được truyền máu trong tuần đầu năm viện) là 30,6%. Trong đó, nhóm thiếu máu lúc nhập viện chiếm 36/137 (26,3%). Trong số trẻ ghi nhận thiếu máu lúc nhập viện có 50% trẻ sau đó có truyền máu trong 7 ngày đầu nhập viện. Nhóm không thiếu máu lúc nhập viện chiếm ưu thế 101/137 (73,7%) và xuất

hiện thiếu máu trong 7 ngày đầu nhập viện phải truyền máu là 23,7%. Ở trẻ có thiếu máu lúc nhập viện, phần lớn được truyền máu trong vòng 2 ngày từ lúc nhập viện (72%). Trẻ không thiếu máu lúc nhập viện xuất hiện thiếu máu được truyền máu đa số từ ngày thứ 2 trở đi.

Các đặc điểm về truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng (n=42)

Bảng 4: Các đặc điểm về truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng (n=42)

Đặc điểm	Tần số (%)
Nhóm máu BN	
O+	20 (48%)
A+	3 (7%)
B+	4 (10%)
2 quần thể (A/O+, B/O+, AB/O+, B/AB+)	15 (35%)

Số lần truyền máu	
1	32 (76%)
2	5 (12%)
3	2 (5%)
6	3 (7%)
Thời điểm truyền lần đầu (ngày nhập viện)	3 (2, 4)
Ngày tuổi lúc truyền lần đầu	3 (2, 4)
Truyền hồng cầu lắng	38 (91%)
Truyền huyết tương tươi đông lạnh	6 (14%)
Truyền tiểu cầu đậm đặc	3 (7%)

Nhận xét: Trẻ có nhóm máu O+ chiếm ưu thế (48%), cần lưu ý tỉ lệ trẻ ghi nhận có 2 quần thể hồng cầu khi định nhóm máu là 35%. Chế phẩm máu truyền chiếm ưu thế là hồng cầu lắng (91%), và đa số là truyền 1 lần

(76%), có 21% trẻ truyền 2 loại chế phẩm máu trong 7 ngày đầu nhập viện.

Các yếu tố liên quan đến truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Bảng 5: Các yếu tố liên quan đến truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Yếu tố	Truyền máu		Không TrM		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	(n=42)		(n=95)					
	n	Thông số	n	Thông số	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Tuổi thai	42	27 (25, 32)	95	32 (30, 34)				
- Nhóm tuổi thai <32	29	26 (25, 27)	35	29 (26, 30)	0,68 (0,57; 0,81)	<0,001	0,75 (0,57; 0,95)	0,018
- Nhóm tuổi thai ≥32	13	34 (33, 36)	60	34 (33, 35)	1,16 (0,82; 1,63)	0,384	1,27 (0,83; 1,96)	0,261
Cân nặng lúc sinh <1500 gram	42	30 (71%)	93	24 (26%)	7,19 (3,26; 16,76)	<0,001	2,14 (0,48; 9,58)	0,313
Sinh đôi	42	14 (33%)	95	16 (17%)	2,47 (1,06; 5,73)	0,036	1,42 (0,44; 4,37)	0,549
Mẹ xuất huyết trước/trong sinh	42	2 (5%)	94	4 (4%)	1,12 (0,15; 6,01)	0,895	0,56 (0,06; 3,79)	0,570
Sinh ngạt	37	12 (34%)	81	10 (13%)	3,41 (1,32; 9,04)	0,012	2,44 (0,69; 8,84)	0,162
Suy hô hấp	42	40 (95%)	95	74 (78%)	5,68 (1,56; 36,62)	0,006	1,18 (0,27; 7,15)	0,831
Nhiễm trùng	42	34 (81%)	95	53 (56%)	3,37 (1,47; 8,52)	0,004	3,02 (1,04; 9,93)	0,041
Vàng da nặng	41	6 (15%)	95	9 (9%)	1,64 (0,52; 4,89)	0,389	2,58 (0,54; 11,59)	0,224
Xuất huyết	42	14 (33%)	95	7 (7%)	6,29 (2,38; 18,07)	<0,001	1,71 (0,46; 6,15)	0,416
Phẫu thuật*	42	3 (7%)	95	0 (0%)	16,92 (1,59; 2295,79)	0,016	9,06 (0,72; 1340,04)	0,093

OR=Tỉ số chênh, KTC 95%=Khoảng tin cậy 95%. Kết quả dựa trên phân tích bằng mô hình hồi quy logistic. Do tất cả trẻ có phẫu thuật đều được truyền máu, để ước tính chính xác mối liên hệ giữa phẫu thuật và truyền máu, điều chỉnh theo công thức Firth (Firth's correction) được sử dụng để ước tính các chỉ số trong mô hình đơn biến cho phẫu thuật và các mô hình đa biến.

Nhóm tuổi thai < 32 tuần, nguy cơ truyền máu giảm 25% khi tuổi thai tăng thêm một tuần, nhiễm trùng làm tăng nguy cơ truyền

máu lên 3,02 lần ở nhóm truyền máu so với nhóm không truyền máu (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng bệnh nhi của nhóm nghiên cứu

Tuổi thai trung bình lúc sinh ở trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu là 31 tuần với tỉ lệ ở nhóm trẻ có tuổi thai < 32 tuần chiếm 69%. Trung bình tuổi thai lúc sinh ở nhóm trẻ truyền máu là 27 tuần khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không truyền là tuần, các phân nhóm tuổi thai cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không truyền máu ($p < 0,001$). Theo nghiên cứu của tác giả Jeon GW và cộng sự^[9] cho thấy khi tuổi thai và cân nặng lúc sinh giảm, thiếu máu sinh non trở nên nặng hơn và nguy cơ của sự cần thiết phải truyền hồng cầu tăng lên. Tác giả Miyashiro AM^[11] truyền máu có liên quan tuổi thai: cứ 1 tuần tuổi thai giảm thì nguy cơ truyền máu tăng 6,1%.

Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Trẻ sơ sinh non tháng trong vòng 7 ngày tuổi ngay khi nhập viện có tỉ lệ thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi là 26%. Nguyên nhân chính gây thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng là do giảm sản xuất hồng cầu do giảm khả năng tăng EPO huyết thanh thích hợp trong điều kiện thiếu máu và giảm oxy mô^[1,6]. Nguyên nhân thiếu máu tiếp theo là do đời sống trung bình của hồng cầu trẻ sơ sinh chỉ có một nửa đến hai phần ba của hồng cầu ở người trưởng thành. Các tế bào hồng cầu của trẻ chưa trưởng thành có thể chỉ tồn tại 35-50 ngày. Đời sống hồng cầu của trẻ sơ sinh bị rút ngắn là kết quả của nhiều yếu tố, gồm có giảm adenosine triphosphate (ATP) nội bào, carnitine, và hoạt động của enzyme; tăng tính nhạy cảm với peroxid lipid; và tăng tính nhạy cảm của màng tế bào để phân mảnh. Nguyên nhân thiếu máu kể đến là mất máu xảy ra trước sinh (truyền máu song thai, truyền máu thai

nhi – mẹ, các chấn thương nhau, dây rốn) – trong sinh (bất thường nhau thai: nhau tiền đạo, nhau bong non, rạch mô lấy thai hoặc bất thường dây rốn: sinh nhanh, dây rốn ngắn, dây rốn quấn cổ...), sau sinh (chấn thương sản khoa, xuất huyết nội, rối loạn đông máu, kẹp rốn muộn...), do điều trị (lấy máu xét nghiệm ở tuyến trước...). Các trẻ sinh non trong nghiên cứu của chúng tôi phần đa là nhập viện ngay sau sinh nên thiếu máu ít bị ảnh hưởng nguyên nhân thiếu máu do lấy máu xét nghiệm. Theo tác giả Folquet Amorissani M^[7] trẻ sơ sinh non tháng sơ sinh ghi nhận tỉ lệ thiếu máu giai đoạn đầu (< 14 ngày) là 17,5% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nhưng tỉ lệ thiếu máu non tháng trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thấp hơn nhiều so với kết quả của các tác giả Nguyễn Thị Hoài Hương^[1] là 69,5%. Có sự khác biệt này có thể là do thời điểm ghi nhận thiếu máu, nghiên cứu của chúng tôi cắt tại thời điểm ngay lúc trẻ nhập viện trong vòng 7 ngày đầu đời mà đa phần là ngày thứ nhất của tuổi, còn tác giả trên thì theo dõi thiếu máu ở trẻ xuất hiện trong suốt thời gian nhập viện.

Tỉ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu và các đặc điểm về truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Một tỉ lệ lớn trẻ sơ sinh non tháng được truyền máu trong 7 ngày đầu sau nhập viện, phần lớn là do biểu hiện thiếu máu. Khả năng truyền máu tăng dần theo ngày tuổi và thời gian nằm viện của trẻ sơ sinh non tháng^[5]. Trẻ có biểu hiện thiếu máu lúc nhập viện được truyền máu sớm (trong vòng 2 ngày sau nhập viện), trẻ không có biểu hiện thiếu máu lúc nhập viện được truyền máu trễ hơn (từ ngày nhập viện thứ 2 trở đi), có thể do (1) biểu hiện thiếu máu của bệnh lý nền xuất hiện sau đó, hoặc (2) tác động do quá trình

nằm viện (phẫu thuật, lấy máu).

Các yếu tố liên quan đến truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Theo tác giả dos Santos AM và cộng sự^[5] các yếu tố liên quan truyền máu bao gồm: tuổi thai thấp, cơn ngừng thở, nhiễm trùng huyết lâm sàng, xuất huyết não mức độ trung bình/nặng, viêm ruột hoại tử, loạn sản phế quản phổi, thời gian nằm viện kéo dài. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận yếu tố liên quan truyền máu về tuổi thai và cân nặng lúc sinh tương tự tác giả và khác phần nhiễm trùng sơ sinh sớm.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 137 trường hợp thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố trong thời gian từ tháng 8/2019 đến tháng 3/2020, chúng tôi nhận thấy

Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng

- Tỉ lệ thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng nhập viện trong vòng 7 ngày đầu đời là 26% (36/137 ca).

Các đặc điểm lâm sàng, sinh học ở trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu

- Tuổi chẩn đoán là 1 ngày tuổi, Hb lúc chẩn đoán là 12,2g/dL. Nam: nữ là 0,44: 1. Tuổi thai – CNLS là 31 tuần – 1500gr, nhóm có truyền máu là 27 tuần -1000gram.

- Tỉ lệ rối loạn tri giác, suy hô hấp, da niêm TM, xuất huyết, nhiễm trùng sơ sinh, vàng da, tim bẩm sinh là 0,21-0,89-0,12, 0,25, 0,67, 0,85.

- Tỉ lệ trẻ ghi nhận có 2 quần thể hồng cầu hệ ABO khi định nhóm máu là 35%.

Tỉ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng

Tỉ lệ truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng là 30,6% (42/137). Nhóm thiếu máu lúc nhập viện: có 50% (18/36) trẻ sau đó có truyền

máu trong 7 ngày đầu nhập viện. Nhóm không thiếu máu lúc nhập viện mà thiếu máu xuất hiện trong 7 ngày đầu nhập viện, phải truyền máu: 23,7% (24/101)

Các yếu tố liên quan truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng thiếu máu

Kết quả phân tích hồi qui logistic đa biến Nhóm tuổi thai < 32 tuần, nguy cơ truyền máu giảm 25% khi tuổi thai tăng thêm một tuần, nhiễm trùng làm tăng nguy cơ truyền máu lên 3,02 lần ở nhóm truyền máu so với nhóm không truyền máu ($p < 0,05$).

Trong thực hành lâm sàng, chăm sóc trẻ sơ sinh non tháng cần lưu ý chẩn đoán thiếu máu ở trẻ sơ sinh non đặc biệt những trẻ có tuổi thai lúc sinh < 32 tuần hoặc những trẻ có CNLS < 1500gr. Cần có hướng dẫn thực hành truyền máu cụ thể, thống nhất trong chọn chế phẩm máu ở trẻ sơ sinh và nhất là trong trường hợp chưa xác định được nhóm máu hệ ABO (ghi nhận tồn tại 2 quần thể hồng cầu ABO ở trẻ sơ sinh), thứ tự ưu tiên lựa chọn nhóm máu của chế phẩm máu hồng cầu lắng, tiểu cầu, huyết tương tươi đông lạnh trong trường hợp trẻ cần truyền nhiều chế phẩm máu cùng đợt nhập viện. Nên có những nghiên cứu khoa học đánh giá toàn diện và theo dõi các trẻ sơ sinh non thiếu máu có chỉ định truyền máu về miễn dịch trước truyền máu và sau truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoài Hương (2009). “Tình hình truyền máu sơ sinh tại khoa sơ sinh Từ Dũ năm 2006-2007”. Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh, tập 13-số 1.
2. Banerjee J, Asamoah KE, Singhvi D, Kwan WHA, Morris JK, Aladangady N. (2015). “Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants” BMC Medicine.

- doi:10,1186/s12916-014-0247-6.
3. **British Committee for Standards in Haematology** (2016) “ Guidelines on transfusion for foetuses, neonates and older children” <https://doi.org/10,1111/bjh.14233>.
 4. **Chirico Gaetano** (2014). “Red blood cell transfusion in preterm neonates: current perspectives”. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* 2014;2 21–28.
 5. **Dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianoy RS, Marba ST, Ferri WA, et al** (2015). “Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units”. *BMC Pediatr.* 15:113.
 6. **Elsilver** (2015) *Nelson Textbook Of Pediatrics*, 20th Edition, pp. 882.
 7. **Folquet Amorissani M, Sylla M, Dainguy ME, et al** (2007). “Anemia in the premature newborn”. *Mali Med.* 22(2):1-5
 8. **Gomella T.C** (2013). *Gestational Age and Birthweight Classification. Neonatology: Manangement, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*, 7th edition, Basic Management, 29 – 42.
 9. **Guillén Úrsula, Cummings J. James, Bell F. Edward, et al** (2012). “International Survey of Transfusion Practices for Extremely Premature Infants”. *Semin Perinatol.* 36(4): 244-7
 10. **Jeon Ga Won, Sin Jong Beom** (2013). “Risk Factors of Transfusion in Anemia of Very Low Birth Weight Infants”. *Yonsei Med J.* 54(2): 366–73.
 11. **Miyashiro AM, Santos N, Guinsburg R, et al** (2005). “Strict red blood cell transfusion guideline reduces the need for transfusions in very-low-birthweight infants in the first 4 weeks of life: a multicentre trial”. *Vox Sang.* 88(2):107-13.
 12. **Strauss G Ronald** (2010). “Anaemia of prematurity: pathophysiology & treatment”. *Blood Rev.* 24(6): 221–225.
 13. **Venancio JP, Santos AM, Guinsburg R, et al** (2007). “Strict guideline reduces the need for RBC transfusions in premature infants”. *J Trop Pediatr.* 53(2): 78-82.
 14. **WHO** (2018). “Preterm birth”. Updated February 2018. Fact sheet N°363.

XÁC ĐỊNH TỶ LỆ KIỂU HÌNH NHIỄM VIÊM GAN B TIỀM ẨN Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Ngọc Hà¹, Nguyễn Phương Liên¹, Trần Khánh Linh²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Theo thông tư số 26/2013/TT-BYT của bộ Y tế, xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật NAT (Nucleic Acid Amplification Testing) đang được áp dụng để sàng lọc các đơn vị máu từ người hiến tặng ở các ngân hàng máu. Các nghiên cứu từ các nước có tỷ lệ nhiễm HBV thấp, trung bình và cao đã chứng minh hiệu năng NAT trong giai đoạn cửa sổ nhiễm HBV và nhiễm viêm gan B tiềm ẩn (Occult Hepatitis B Infection: OBI) ở người hiến máu. Phân tích 106.856 mẫu máu của người hiến máu tình nguyện (từ tháng 11/2022 đến tháng 04/2023), phát hiện được 61 mẫu có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính và HBV-DNA dương tính xác định là OBI. Để tìm hiểu hơn về nhóm OBI chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ kháng huyết thanh trong nhóm viêm gan B tiềm ẩn.
2. Xác định tỷ lệ kiểu hình trong viêm gan B tiềm ẩn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 61 mẫu máu người hiến có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính và HBV-DNA dương tính. Nghiên cứu sử dụng phương pháp cắt ngang, thực hiện 5 xét nghiệm dấu ấn huyết thanh học:

Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBc IgM, HBeAg, Anti-HBe bằng kỹ thuật hóa phát quang và điện hóa phát quang.

Kết quả: Dựa trên xét nghiệm anti-HBc và anti-HBs xác định nhóm OBI kháng huyết thanh âm tính với kiểu hình anti-HBc(-), anti-HBs (-) chiếm tỷ lệ 9,84%; Nhóm OBI kháng huyết thanh dương tính chiếm tỷ lệ 90,06% với 3 kiểu hình: Anti-HBc (+)/anti-HBs (-) chiếm tỷ lệ 45,9%; Anti-HBc (-)/anti-HBs (+) chiếm tỷ lệ 18,03%; Anti-HBc (+)/anti-HBs (+) chiếm tỷ lệ 26,23%. Xét nghiệm 5 dấu ấn huyết thanh học anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe trên những người nhiễm viêm gan B tiềm ẩn giúp phân loại được 7 kiểu hình trong đó kiểu hình thuộc giai đoạn cửa sổ trong nhiễm HBV cấp tính chiếm tỷ lệ 9,84%. Kiểu hình thuộc giai đoạn cấp tính muộn hay giai đoạn hồi phục sớm chiếm tỷ lệ 4,92%. Còn lại là các kiểu hình nhiễm OBI với giai đoạn mạn tính.

Kết luận: Nhóm viêm gan B tiềm ẩn kháng huyết thanh âm tính chiếm tỷ lệ chỉ bằng 1/10 nhóm kháng huyết thanh dương tính và hơn 80% tỷ lệ kiểu hình nhiễm viêm gan B tiềm ẩn thuộc giai đoạn mạn tính.

Từ khóa: Viêm gan B, viêm gan B tiềm ẩn, vi rút viêm gan B

SUMMARY

IDENTIFYING THE PREVALENCE RATE OF OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION AMONG BLOOD DONORS AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết học

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Ngọc Hà
SĐT: 0938288118

Email: songphuongngghi@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Background: According to Circular No. 26/2013/TT-BYT issued by the Ministry of Health, HBV-DNA testing using NAT (Nucleic Acid Amplification Testing) is being implemented to screen blood donations at blood banks. Research from countries with low, medium, and high HBV infection rates has demonstrated the effectiveness of NAT in detecting HBV during the window period and occult Hepatitis B Infection (OBI) in blood donors. Analyzing 106,856 blood samples from voluntary blood donors (from November 2022 to April 2023), we identified 61 samples with negative HBsAg results and positive HBV-DNA results, indicating OBI. To further investigate this OBI group, we are conducting this study with two objectives:

1. Determine the seroprevalence rate in the occult Hepatitis B infection group.
2. Determine the phenotype prevalence in occult Hepatitis B infection.

Subjects and method: The study involves 61 blood samples from donors with negative HBsAg results and positive HBV-DNA results. A cross-sectional descriptive method was used, conducting 5 serological marker tests: Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBc IgM, HBeAg, and Anti-HBe using chemiluminescent and electrochemiluminescent techniques.

Results: Based on anti-HBc and anti-HBs testing, the seronegative OBI group with anti-HBc(-) and anti-HBs(-) phenotype accounted for 9.84%. The seropositive OBI group comprised 90.06% with three phenotypes: Anti-HBc(+)/anti-HBs(-) accounted for 45.9%; Anti-HBc(-)/anti-HBs(+) accounted for 18.03%; Anti-HBc(+)/anti-HBs(+) accounted for 26.23%. Testing the 5 serological markers (anti-HBc, anti-HBc IgM, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe) in individuals with occult Hepatitis B infection allowed for the classification of 7 phenotypes, including a 9.84% prevalence of the window period phenotype in acute HBV infection. The late acute or early recovery phase phenotype

accounted for 4.92%. The remaining phenotypes represented chronic OBI stages.

Conclusion: The proportion of hepatitis B carriers with negative serological markers is only one-tenth of those with positive serological markers, and more than 80% of the phenotypic cases of latent hepatitis B belong to the chronic phase.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B là một bệnh phổ biến, là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới. Sự ra đời của kỹ thuật NAT (Nucleic Acid Amplification Testing) phát hiện các đơn vị máu hiến không có sự hiện diện kháng nguyên bề mặt HBsAg mà có HBV-DNA, đây là một dạng viêm gan B tiềm ẩn (Occult Hepatitis B Infection: OBI). OBI có thể lây truyền qua truyền máu. Theo thông tư số 26/2013/TT-BYT của Bộ Y tế, xét nghiệm HBV-DNA bằng kỹ thuật NAT đang được áp dụng để sàng lọc các đơn vị máu từ người hiến tặng ở tất cả các Trung tâm truyền máu. Các nghiên cứu từ các nước có tỷ lệ nhiễm HBV thấp, trung bình và cao đã chứng minh hiệu năng NAT trong nhiễm HBV giai đoạn cửa sổ và nhiễm viêm gan B tiềm ẩn ở người hiến máu. Kết quả lâm sàng của việc lây truyền HBV tiềm ẩn chủ yếu phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của người nhận và số lượng bản sao DNA HBV có trong các sản phẩm máu. Việc xác định những trường hợp viêm gan B tiềm ẩn sẽ mang lại lợi ích cho những bệnh nhân được truyền máu trong công tác phòng ngừa lây nhiễm viêm gan B đồng thời còn giúp cho những người hiến máu phát hiện nguy cơ bị nhiễm hay nguy cơ tái hoạt động của HBV khi hệ thống miễn dịch của họ bị suy yếu, bị tổn hại hay hoàn toàn không có và không còn khả năng chống lại các bệnh truyền nhiễm [6].

Từ tháng 11/2022 đến tháng 04/2023 trên 106.856 mẫu máu của người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chúng tôi phát hiện được 61 mẫu có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính và HBV-DNA dương tính, được xác định là OBI [1]. Để tìm hiểu hơn về nhóm OBI chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ kháng huyết thanh trong nhóm viêm gan B tiềm ẩn
2. Xác định tỷ lệ kiểu hình trong viêm gan B tiềm ẩn

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Mẫu máu của người hiến máu tình nguyện có xét nghiệm

HBsAg âm tính và HBV DNA dương tính tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 12/2022 - 04/2023.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, thu thập tất cả mẫu có kết quả xét nghiệm HBsAg âm tính và HBV-DNA dương tính trong thời gian nghiên cứu.

Phương pháp tiến hành: Thực hiện 5 xét nghiệm: Anti-HBs, Anti-HBc IgM, HBeAg (kỹ thuật điện hóa phát quang-máy Cobas 6000) và Anti-HBe, Anti-HBc (kỹ thuật hóa phát quang-máy Ci8200).

Xử lý số liệu: phần mềm stata và Exel

Định nghĩa các biến

Tên biến số	Loại biến số	Giá trị
Anti-HBc-IgM (C ⁻ _M /C ⁺ _M)	Nhị giá	Âm/Dương
Anti-HBc (C ⁻ /C ⁺)	Nhị giá	Âm/Dương
Anti-HBeAg	Nhị giá	Âm/Dương
Anti-HBe (E ⁻ /E ⁺)	Nhị giá	Âm/Dương
Anti-HBs (S ⁻ /S ⁺)	Nhị giá	Âm/Dương

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2022 đến tháng 04/2023 trên 106.856 ghi nhận có 61 mẫu máu của người hiến có kết quả

HBsAg âm tính và HBV-DNA (+), được xác nhận là nhóm viêm gan B tiềm ẩn (OBI).

3.1. Xác định tỷ lệ kháng huyết thanh trong nhóm viêm gan B tiềm ẩn

Tiếp tục thực hiện xét nghiệm Anti-HBc và Anti-HBs để xác định kháng huyết thanh.

Bảng 3.1. Tỷ lệ kháng huyết thanh dương tính trong nhóm OBI

Kháng huyết thanh /OBI	Số mẫu (n)	Tỷ lệ %
Âm tính (C⁻S⁻)	6	9,84
Dương tính	55	90,16
• C ⁻ S ⁺	11	18,03
• C ⁺ S ⁻	28	45,90
• C ⁺ S ⁺	16	26,23
Tổng cộng	61	100

Nhận xét: Nhóm OBI có kháng huyết thanh dương tính chiếm tỷ lệ hơn 90%, trong đó nhóm C⁺S⁻ chiếm tỷ lệ nhiều nhất.

Bảng 3.2. So sánh tỷ lệ kháng huyết thanh trên OBI theo nhóm tuổi

Nhóm OBI	Dấu ấn huyết thanh	Tuổi						Tổng cộng	
		≤ 30		31-50		>50			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Kháng huyết thanh âm	C-S ⁻	4	66,67	2	33,33	0	0	6	9,84
Kháng huyết thanh dương	C-S ⁺	9	81,82	1	9,09	1	9,09	11	18,03
	C ⁺ S ⁻	8	28,57	10	35,71	10	35,71	28	45,9
	C ⁺ S ⁺	0	0	9	56,25	7	43,75	16	26,23
Tổng cộng		21	34,43	22	36,07	18	29,51	61	100
p		0,001							

Nhận xét:

- Nhóm OBI huyết thanh âm tính chỉ tập trung ở nhóm tuổi dưới 50.

- Nhóm OBI huyết thanh dương tính: Nhóm C-S⁺ chiếm nhiều nhất ở lứa tuổi dưới

30 (81,82%). Nhóm C⁺S⁻ có sự phân bố tương đối đều ở 3 nhóm tuổi. Nhóm C⁺S⁺ chỉ thấy ở nhóm tuổi trên 30.

Bảng 3.3. So sánh tỷ lệ kháng huyết thanh trên OBI theo giới tính

Nhóm OBI	Dấu ấn huyết thanh	Giới tính				Tổng cộng	
		Nam		Nữ			
		n	%	n	%	n	%
Kháng huyết thanh âm	C-S ⁻	4	66,67	2	33,33	6	9,84
Kháng huyết thanh dương	C-S ⁺	5	45,45	6	54,55	11	18,03
	C ⁺ S ⁻	11	39,29	17	60,71	28	45,90
	C ⁺ S ⁺	11	68,75	5	31,25	16	26,23
Tổng cộng		31	50,82	30	49,18	61	100
P		0,233					

Nhận xét:

- Nhóm OBI huyết thanh âm: Tỷ lệ nam nhiều gấp đôi nữ

- Nhóm OBI huyết thanh dương: Nhóm C⁺S⁻ có số lượng nữ nhiều hơn nam và ngược lại nhóm C⁺S⁺ lại có nam nhiều gấp đôi nữ.

3.2. Xác định tỷ lệ kiểu hình trong OBI

Ghi nhận có 7 kiểu hình OBI

Bảng 3.4. Các kiểu hình OBI

Kiểu hình	Các dấu ấn huyết thanh nhiễm HBV					Số lượng		Giai đoạn nhiễm
	AntiHBs (S)	AntiHBc (C)	AntiHBc IgM (C _M)	HBeAg	AntiHBe (E)	n	%	
1	-	+	+	-	+	3	4,92	Cấp tính muộn hay hồi phục sớm
2	+	+	-	-	-	10	16,39	Nhiễm OBI với anti-HBs giai đoạn muộn mà trước đó có khả năng miễn dịch

3	+	+	-	-	+	6	9,84	Đã có miễn dịch do nhiễm HBV trước đây
4	-	+	-	-	+	18	29,51	OBI có anti-HBe và không có anti-HBs (giai đoạn hồi phục sớm, mãn tính; có khả năng lây nhiễm)
5	-	+	-	-	-	7	11,48	OBI giai đoạn mãn tính, có khả năng lây truyền
6	+	-	-	-	-	11	18,03	Nhiễm OBI chỉ có anti-HBs
7	-	-	-	-	-	6	9,84	Giai đoạn cửa sổ

Nhận xét: Kiểu hình thứ 4 có anti HBc (+) và Anti HBe (+) chiếm tỷ lệ nhiều nhất.

Bảng 3.5. So sánh tỷ lệ kiểu hình OBI theo nhóm tuổi

Kiểu hình	Dấu ấn huyết thanh	Tuổi						Tổng cộng	
		≤ 30		31-50		>50			
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	C ⁺ C _M ⁺ E ⁺	3	14,29	0	0	0	0	3	4,92
2	C ⁺ S ⁺	0	0	4	18,18	6	33,33	10	16,39
3	C ⁺ S ⁺ E ⁺	0	0	4	18,18	2	11,11	6	9,84
4	C ⁺ E ⁺	5	23,81	8	36,36	5	27,78	18	29,51
5	C ⁺	0	0	3	13,64	4	22,22	7	11,48
6	S ⁺	9	42,86	1	4,55	1	5,56	11	18,03
7	Không có	4	19,05	2	9,09	0	0	6	9,84
Tổng cộng		21	34,43	22	36,07	18	29,51	61	100
p		<0.05							

Nhận xét:

- Nhóm tuổi ≤ 30: kiểu hình 1 (C⁺C_M⁺E⁺) chiếm 100%; kiểu hình 6 (S⁺) hơn 80% so với nhóm tuổi >31; và không có kiểu hình 2, 3, 5

- Nhóm tuổi 31-50 có kiểu hình 4 (C⁺E⁺) nhiều nhất. Nhóm tuổi > 50 không có kiểu hình 7 (không có dấu ấn huyết thanh). Sự phân bố này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05; $\chi^2 = 35.4589$)

Bảng 3.6. So sánh tỷ lệ kiểu hình OBI theo giới tính

Kiểu hình	Dấu ấn huyết thanh	Giới tính				Tổng cộng	
		Nam		Nữ			
		n	%	n	%	n	%
1	C ⁺ C _M ⁺ E ⁺	1	3,23	2	2,67	3	4,92
2	C ⁺ S ⁺	8	25,81	2	6,67	10	16,39
3	C ⁺ S ⁺ E ⁺	3	9,68	3	10	6	9,84
4	C ⁺ E ⁺	7	22,58	11	36,67	18	29,51
5	C ⁺	3	9,68	4	13,33	7	11,48
6	S ⁺	5	16,13	6	20	11	18,03
7	Không có	4	12,9	2	6,67	6	9,84
Tổng cộng		31	50,82	30	49,18	61	100
p		0,457					

Nhận xét: Nam có kiểu hình 2 (C+S+) nhiều hơn nữ, ngược lại nữ có kiểu hình 4 (C+E+) nhiều hơn nam. Tuy nhiên, sự phân bố này không có ý nghĩa ($p > 0,05$; $\chi^2 = 5.7078$).

IV. BÀN LUẬN

Phân tích 61 mẫu OBI trong thời gian nghiên cứu từ tháng 12/2022 - 04/2023 chúng tôi có những bàn luận sau:

4.1. Xác định tỷ lệ kháng huyết thanh trong nhóm viêm gan B tiềm ẩn

4.1.1. Nhóm viêm gan B tiềm ẩn kháng huyết thanh âm tính

Nghiên cứu phát hiện 9,84% người hiến có OBI kháng huyết thanh âm tính và chỉ tập trung nhóm tuổi dưới 50. Theo y văn, nhóm OBI có kháng huyết thanh âm tính chiếm tỷ lệ từ 1-20% và không có sự hiện cả anti-HBc và anti-HBs [3]. Tỷ lệ này có sự khác nhau giữa các nghiên cứu như Candotti D ghi nhận 13,17% (22/167), Deng X 0,3% (1/451), người hiến mang anti-HBc/anti-HBs âm tính [2,5]. Theo Ramachandran trường hợp kháng huyết thanh âm tính này thường rơi vào giai đoạn cửa sổ, tuy nhiên cũng không loại trừ trường hợp dương tính giả [11].

4.1.2. Nhóm viêm gan B tiềm ẩn kháng huyết thanh dương tính

Nhóm này chiếm tỉ lệ khoảng 80% và sự hiện diện của một trong hai hoặc cả 2 dấu ấn anti-HBc và anti-HBs [3]. Nghiên cứu phát hiện tổng cộng 90,16% (55/61) người hiến máu có OBI huyết thanh dương tính được chia theo ba nhóm: anti-HBc (+)/anti-HBs(-); anti-HBc (+)/anti-HBs (+); anti-HBc (-)/anti-HBs (+), lần lượt có tỷ lệ 45,9%, 26,23%, 18,03%. Sự phân bố của 3 nhóm này cho thấy nhóm có anti-HBc chiếm tỷ lệ nhiều nhất và nhóm chỉ có anti-HBs chiếm tỷ lệ nhỏ nhất. Tỷ lệ này được ghi nhận gần giống

trong nghiên cứu của Candotti D và Deng X [2,5]. Theo Deng X, OBI chỉ có anti-HBs có liên quan đến những người trưởng thành tuổi trẻ được đã được tiêm chủng và tiếp xúc với HBV [5]. Candotti cho rằng nhóm anti-HBc (-)/anti-HBs (+) chủ yếu liên quan đến mức độ miễn dịch khác nhau của bệnh nhân mất vùng lõi và khả năng dung nạp miễn dịch đối với kháng nguyên HBc ở trẻ sinh ra từ mẹ có HBeAg dương tính. Bằng chứng là có 5-10% số người được tiêm vắc xin khỏe mạnh không tạo được đáp ứng kháng thể đầy đủ và 10-30% trẻ sơ sinh có tiêm chủng cũng không bảo vệ khỏi những bà mẹ có HBsAg/HBeAg dương tính. [2]

4.2. Xác định tỷ lệ các kiểu hình trong viêm gan B tiềm ẩn

Xét nghiệm 5 dấu ấn huyết thanh học anti-HBs, anti-HBc, anti HBc-IgM, HBeAg, anti-HBe cho 61 mẫu OBI. Chúng tôi phát hiện 61 mẫu này đều có kết quả HBeAg âm tính. Từ kết quả xét nghiệm này chúng tôi chia được 7 kiểu hình (bảng 2.1). Nghiên cứu Jingyao C và Spreafico M và cũng ghi nhận kết quả tương tự [7,12].

Kiểu hình 1: Anti-HBs (-), anti-HBc (+), anti HBc-IgM (+), anti-HBe (+)

Kiểu hình này có tỷ lệ 4,92% có anti-HBc, anti HBc-IgM, anti-HBe và chỉ tập trung hoàn toàn ở giới trẻ (dưới 30 tuổi). Sự hiện diện của anti HBc-IgM (+) và HBV-DNA là nhiễm HBV cấp tính giai đoạn cửa sổ. Nhưng trong kiểu hình này lại có cả anti-HBc và anti-HBe cho thấy có sự chuyển đổi huyết thanh từ HBeAg sang anti-HBe và cùng với sự hiện diện của HBV-DNA thì có thể là HBV thể đột biến đang nhân đôi. Anti-HBs (-) là do nồng độ kháng thể chưa đủ lớn để chuyển đổi huyết thanh hay nồng độ dưới ngưỡng xét nghiệm phát hiện được. Nghiên cứu Ponde đề cập trường hợp bệnh nhân mắc

HBV cấp tính hay mạn tính thường sản xuất cả anti-HBc lớp IgM và IgG. Theo Ponde sự hiện của anti-HBc IgM không phải chẩn đoán một bệnh nhiễm trùng cấp tính. Tuy nhiên nồng độ anti-HBc IgM được tạo ra trong giai đoạn cấp tính thường cao hơn trong nhiễm trùng mạn tính và sự khác biệt về số lượng này có thể là phương pháp huyết thanh học duy nhất để phân biệt nhiễm HBV cấp tính với đợt cấp tính của nhiễm trùng mạn tính. Vì vậy để tránh sai sót trong chẩn đoán cần phân tích mức độ dương tính của IgM anti-HBc một cách thận trọng[9]. Kiểu hình này được Kumar R xếp vào giai đoạn cấp tính muộn hoặc giai đoạn hồi phục sớm [8].

Kiểu hình 2: Anti-HBs (+), anti-HBc (+), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (-).

Kiểu hình này có tỷ lệ 16,39% có anti-HBc, anti HBs và chỉ thấy ở nhóm từ 30 tuổi trở lên. Sự hiện diện của HBV-DNA với đặc tính anti-HBs và anti-HBc dương tính kép có thể được giải thích bằng tình trạng nhiễm trùng đã khỏi mà không loại bỏ hoàn toàn vi rút trong tế bào gan. Tính ổn định và lâu dài của các phân tử cccDNA (DNA vòng tròn cộng hóa trị) của vi rút HBV trong mô gan có thể khẳng định rằng nhiễm HBV một khi đã xảy ra có thể tiếp tục suốt đời và khỏi bệnh không có nghĩa là loại bỏ hoàn toàn vi rút, mặt khác nó phản ánh được khả năng đáp ứng miễn dịch của vật chủ trong việc kiểm chế HBV cũng như kiểm soát sự nhân lên liên tục của HBV[10]. Điều này rất quan trọng trong việc tư vấn cho người hiến máu để họ nhận thức được trong quá khứ đã từng nhiễm HBV thì không nên đi hiến máu. Kiểu hình này được phân loại là nhiễm OBI với anti-HBs giai đoạn muộn mà trước đó có khả năng miễn dịch, thuộc viêm gan mạn tính[9].

Kiểu hình 3: Anti-HBs (+), anti-HBc (+), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (+).

Kiểu hình này có tỷ lệ 9,84% có anti-HBc, anti HBs, anti-HBe và chủ yếu nhóm tuổi trên 30. Theo Almeida Ponde anti-HBs có mối tương quan nghịch với tỷ lệ phát hiện OBI, trong khi anti-HBe có mối tương quan thuận với tỷ lệ phát hiện OBI, điều này cũng phù hợp với vai trò của anti-HBs và anti-HBe, vì anti-HBs là một kháng thể bảo vệ, trong khi anti-HBe là dấu hiệu cho thấy cơ thể có phản ứng miễn dịch mạnh và vẫn đang trong giai đoạn thanh lọc hoặc phục hồi miễn dịch [4]. Kiểu hình này là đã có miễn dịch từ nhiễm trùng gần đây và thuộc giai đoạn viêm gan mạn tính [9].

Kiểu hình 4: Anti-HBs (-), anti-HBc (+), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (+)

Kiểu hình này có tỷ lệ Chiếm 29,51% có anti-HBc, anti-HBe và phân bố nhóm tuổi dưới 30 và trên 50. Đây có thể là giai đoạn không hoạt động trong viêm gan B mạn tính có kháng nguyên HBeAg (-), anti-HBe (+), HBV-DNA thấp. Kiểu hình này được phân loại là nhiễm OBI có anti-HBe và không có anti-HBs ở người mang mầm bệnh mức độ thấp trong giai đoạn hồi phục sớm, mạn tính và có khả năng lây nhiễm [8].

Kiểu hình 5: Anti-HBs (-), anti-HBc (+), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (-).

Kiểu hình này có tỷ lệ 11,48% chỉ có anti-HBc và ở nhóm trên 30 tuổi. Anti-HBc có thể là dấu hiệu huyết thanh duy nhất của nhiễm HBV ở giai đoạn cuối của quá trình nhiễm trùng khi anti-HBs giảm xuống mức không thể phát hiện được hoặc trong OBI nơi HBsAg có thể không thể phát hiện được và HBV-DNA chỉ có thể phát hiện được từng đợt. Kiểu hình này được phân loại là nhiễm OBI giai đoạn mãn tính và có khả năng lây truyền [8].

Kiểu hình 6: Anti-HBs (+), anti-HBc (-), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (-).

Kiểu hình này có tỷ lệ 18,03% chỉ có anti-HBs và tập trung ở giới trẻ dưới 30 tuổi. Theo Deng X kiểu hình này có đến 72% đã được tiêm chủng [5]. Những người hiến máu đã được tiêm chủng tiếp xúc tình dục với bạn tình nhiễm HBV mạn tính đã phát triển OBI có anti-HBc (-) phản ánh một dạng nhiễm trùng đã được loại bỏ, là giai đoạn có sự đột phá về vắc xin ở những người đã được tiêm phòng hoặc nhiễm trùng từ trong thai kỳ được xác định là có sự hiện diện của HBV-DNA và anti-HBs. Kiểu hình này là nhiễm OBI chỉ có anti-HBs, thuộc viêm gan mạn tính [3,13].

Kiểu hình 7: Anti-HBs (-), anti-HBc (-), anti HBc-IgM (-), anti-HBe (-).

Kiểu hình này có tỷ lệ 9,84% chỉ có HBV DNA là dấu hiệu duy nhất và không thấy ở người lớn tuổi trên 50. Kiểu hình này xuất hiện thường xuyên trong quá trình sàng lọc các đơn vị máu [9]. Theo Ponde đây trường hợp nghi ngờ nhiễm HBV đột biến, đặc biệt là đột biến khiếm khuyết X. Các đột biến HBV khiếm khuyết X đã được phân lập từ các bệnh nhân bị viêm gan cấp tính hoặc mạn tính. Kiểu hình này được xếp vào giai đoạn cửa sổ và có khả năng lây nhiễm cao ở những người được truyền máu. [9]

V. KẾT LUẬN

Nhóm viêm gan B tiềm ẩn kháng huyết thanh âm tính chiếm tỷ lệ chỉ bằng 1/10 nhóm kháng huyết thanh dương tính và hơn 80% tỷ lệ kiểu hình nhiễm viêm gan B tiềm ẩn thuộc giai đoạn mạn tính. Xác định tỷ lệ kháng huyết thanh và tỷ lệ kiểu hình nhóm viêm gan B tiềm ẩn càng khẳng định giá trị xét nghiệm NAT trong việc ngăn chặn các nguy cơ lây nhiễm viêm gan B trong truyền

máu, đồng thời giúp cho những người hiến máu phát hiện nguy cơ bị nhiễm hay nguy cơ tái hoạt động của HBV khi hệ thống miễn dịch bị suy yếu, bị tổn hại.

VI. KIẾN NGHỊ

Những người hiến tặng bị nhiễm OBI cần được tư vấn và giới thiệu đến cơ sở để được theo dõi sức khỏe định kỳ, khuyến khích bạn tình hay người thân trong gia đình họ kiểm tra tầm soát nhiễm HBV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Ngọc Hà, Nguyễn Phương Liên, Trần Khánh Linh.** Tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B tiềm ẩn ở người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Tạp chí Y học Việt nam tập 532 tháng 11 số đặc biệt-2023 trang 37-44.
2. **Candotti D, Lin CK, Belkhir D, et al.** Occult hepatitis B infection in blood donors from South East Asia: molecular characterisation and potential mechanisms of occurrence. Gut. Dec 2012;61(12):1744-53. doi:10.1136/gutjnl-2011-301281
3. **Cappy P, Boizeau L, Candotti D, et al.** Insights on 21 Years of HBV Surveillance in Blood Donors in France. Viruses. Nov 12 2022;14(11)doi:10.3390/v14112507
4. **De Almeida Ponde RA.** Dynamic profile of the HBeAg-anti-HBe system in acute and chronic hepatitis B virus infection: A clinical-laboratory approach. Mol Biol Rep. Jan 2021;48(1): 843-854. doi:10.1007/s11033-020-06056-4
5. **Deng X, Guo X, Gu H, et al.** Anti-HBc-nonreactive occult hepatitis B infections with HBV genotypes B and C in vaccinated immunocompetent adults. J Viral Hepat. Nov 2022;29(11):958-967. doi:10.1111/jvh.13733

6. **Harvala H, Reynolds C, Gibney, et al.** Hepatitis B infections among blood donors in England between 2009 and 2018: Is an occult hepatitis B infection a risk for blood safety? *Transfusion*. 2021;61(8): 2402-2413. doi:10.1111/trf.16543
7. **Jingyao Cai, Weimin Wu, Jiali Wu, et al.** Prevalence and clinical characteristics of hepatitis B surface antigen-negative/hepatitis B core antibody-positive patients with detectable serum hepatitis B virus DNA. *Ann Transl Med*. Jan 2022; 10(1):25. doi:10.21037/atm-21-6272
8. **Kumar R, Kaur A, Gupta S, et al.** Detection and identification of occult hepatitis B virus infection among blood donors. *Int J Med Sci Public Health* 2016;5:2057-2061
9. **Ponde RA.** Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Apr 2013;32(4):461-76. doi:10.1007/s10096-012-1781-9
10. **Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, et al.** Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. Aug 2019;71(2):397-408. doi:10.1016/j.jhep.2019.03.034
11. **Ramachandran S, Groves JA, Xia GL, et al.** Recent and occult hepatitis B virus infections among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2019;59(2):601-611. doi:10.1111/trf.15057
12. **Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B, et al.** Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *J Hepatol*. Nov 2015;63(5):1068-76. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.016
13. **Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al.** Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. Jan 20 2011; 364(3): 236-47. doi:10.1056/NEJMoa1007644

XÁC NHẬN GIÁ TRỊ SỬ DỤNG XÉT NGHIỆM PHÁT HIỆN VIRUS HIV, HCV & HBV BẰNG PHƯƠNG PHÁP REAL TIME PCR

Phạm Thị Lê¹, Phan Thị Mỹ Kim¹, Lê Minh Hiếu¹,
Nguyễn Thị Kiều¹, Hồng Thị Kiều Dẫn¹,
Nguyễn Thị Kim Quyên¹, Trần Nhật Điền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Kiểm tra xác nhận giá trị sử dụng xét nghiệm Cobas MPX phát hiện virus HIV, HCV, HBV trên hệ thống PCR tự động tại Trung Tâm Truyền Máu- Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp: Tiến hành xác nhận các thông số độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu và giới hạn phát hiện (LoD) của xét nghiệm Cobas MPX cho HIV-RNA, HCV-RNA và HBV-DNA theo hướng dẫn của nhà sản xuất. So sánh độ tương quan của xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test.

Kết quả: Nghiên cứu xác định độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Cobas MPX đều là 100%, LoD của xét nghiệm cho HIV-1 nhóm M, HCV và HBV lần lượt là 25.7 IU/mL, 7.0 IU/mL và 1.4 IU/mL với tỷ lệ có phản ứng lần lượt là 100%, 100% và 95.8%. Độ tương đồng giữa xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test là 100%.

Kết luận: Xác nhận giá trị sử dụng của xét nghiệm Cobas MPX phát hiện HIV-RNA, HCV-RNA và HBV-DNA phù hợp với tuyên bố của nhà sản xuất.

Từ khóa: Realtime PCR, NAT, Cobas MPX, LoD

SUMMARY

PERFORMANCE VERIFICATION OF REALTIME PCR METHOD FOR THE DETECTION OF HIV, HCV & HBV VIRUSES

Objective: Check to confirm the value of using the Cobas MPX test to detect HIV, HCV, HBV viruses on the automatic PCR system at the Blood Transfusion Center - Cho Ray Hospital.

Subjects and Methods: Confirm the correctness, sensitivity, specificity and limit of detection (LoD) parameters of the Cobas MPX assay for HIV-RNA, HCV-RNA, and HBV-DNA according to the manufacturer's instructions. Correlation Comparison of Cobas MPX Test and Cobas TaqScreen MPX Test.

Results: The study determined that the accuracy, sensitivity and specificity of the Cobas MPX test were all 100%, and LoD of the test for HIV-1 group M, HCV and HBV was 25.7 IU/mL, 7.0 IU/mL and 1.4 IU/mL, respectively, with a response rate of 100%, 100% and 95.8%, respectively. The similarity between the cobas MPX test and the TaqScreen MPX Test is 100%

Conclusion: Verification of the Cobas MPX test detects HIV-RNA, HCV-RNA, and HBV-DNA in accordance with the manufacturer's claims.

Keywords: Realtime PCR, NAT, Cobas MPX, LoD

¹Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Lê
SĐT: 0946112444

Email: october1988le@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh truyền nhiễm qua truyền máu vẫn là mối quan tâm hàng đầu đối với an toàn truyền máu, đặc biệt là virus HBV, HCV và virus HIV gây suy giảm miễn dịch ở người. Để giảm nguy cơ lây truyền virus qua đường máu, xét nghiệm acid nucleic (NAT) trong sàng lọc người hiến máu rút ngắn thời gian cửa sổ âm tính về huyết thanh học. Xét nghiệm Cobas MPX là xét nghiệm Realtime PCR định tính cho phép phát hiện đồng thời và phân biệt HIV, HCV và HBV⁽²⁾. Với các đặc tính kỹ thuật phức tạp, xét nghiệm Cobas MPX cần được xác nhận và kiểm soát được chất lượng nghiêm ngặt. Do đó nghiên cứu của chúng tôi với các mục tiêu cụ thể như sau:

- Xác nhận giới hạn phát hiện (LoD), độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Cobas MPX phát hiện HBV, HCV, HIV dựa trên các mẫu chuẩn đã biết trước nồng độ.
- So sánh độ tương quan của xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Mẫu thử dương tính từ chương trình ngoại kiểm, mẫu thử có kết quả dương tính từ phòng xét nghiệm tham chiếu và mẫu thử có kết quả âm tính từ nguồn hiến máu.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Mẫu có kết quả âm tính: 30 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA âm tính 3 mục tiêu với xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test.

+ Mẫu có kết quả dương tính: 10 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính HBV-DNA và 10 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính HIV-RNA với xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX

Test, 10 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính HCV-RNA với xét nghiệm Alinity m HCV.

+ Chọn mẫu chuẩn đã xác định nồng độ: 2 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương HBV-DNA với xét nghiệm Alinity m HBV, 2 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính HCV-RNA với xét nghiệm Alinity m HCV, 2 mẫu huyết tương chống đông bằng EDTA dương tính HIV-RNA từ chương trình ngoại kiểm NRL của Roche. Các mẫu có nồng độ khoảng 10^3 - 10^5 (IU/mL)

+ Thể tích yêu cầu 2-3 ml huyết tương mỗi mẫu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp xét nghiệm PCR định tính trên hệ thống tự động.

Quy trình thực hiện

Xác định LoD: bằng cách kiểm tra độ pha loãng theo tiêu chuẩn của Roche. Giới hạn phát hiện của HIV-1 Nhóm M, HCV và HBV lần lượt là 25.7 IU/mL, 7.0 IU/mL và 1.4 IU/mL⁽²⁾

+ Pha loãng mẫu dương tính HBV có nồng độ gốc $1.38E+04$ và $1.30E+05$ IU/mL pha loãng theo hệ số 100 với huyết tương EDTA âm tính về nồng độ LOD và chạy lặp lại 4 lần/mẫu/ngày, chạy 3 ngày. Tính tỷ lệ mẫu có phản ứng dương tính HBV

+ Pha loãng mẫu dương tính HCV có nồng độ gốc $5.24E+04$ và $1.78E+05$ IU/mL pha loãng theo hệ số 100 với huyết tương EDTA âm tính về nồng độ LOD và chạy lặp lại 4 lần/mẫu/ngày, chạy 3 ngày. Tính tỷ lệ mẫu có phản ứng dương tính HCV.

+ Pha loãng mẫu dương tính HIV có nồng độ gốc $4.17E+04$ và $5.01E+05$ IU/mL pha loãng theo hệ số 100 với huyết tương

EDTA âm tính về nồng độ LOD và chạy lặp lại 4 lần/mẫu/ngày, chạy 3 ngày. Tính tỷ lệ mẫu có phản ứng dương tính HIV.

Xác định độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu và so sánh độ tương quan:

Đánh giá hiệu năng xét nghiệm Cobas MPX bằng cách thực hiện xét nghiệm: 10 mẫu dương tính HBV-DNA, 10 mẫu dương tính HCV-RNA, 10 mẫu dương tính HIV-RNA, 30 mẫu âm tính 3 mục tiêu.

	Giá trị mẫu chuẩn (+)	Giá trị mẫu chuẩn (-)
Kết quả thực hiện (+)	a	b
Kết quả thực hiện (-)	c	d

+ Độ đúng được xác định thông qua độ đồng thuận loại (CA: Categorical Agreement) và độ phù hợp (hệ số Kappa).

$$CA(\%) = \left(100 \times \frac{a+d}{a+b+c+d}\right)$$

Xác định hệ số Kappa:

$$\text{Phù hợp ngẫu nhiên} = \left(\left(100 \times \frac{a+c}{n} \times \frac{a+b}{n}\right) + \left(100 \times \frac{b+d}{n} \times \frac{c+d}{n}\right) \right)$$

$$\text{Phù hợp quan sát} = \left(100 \times \frac{a+c}{n}\right)$$

Phù hợp hoàn toàn = 100

Phù hợp thực tại = Phù hợp quan sát - Phù hợp ngẫu nhiên

Phù hợp tiềm ẩn = Phù hợp hoàn toàn - Phù hợp ngẫu nhiên

$$Kappa = \frac{\text{Phù hợp thực tại}}{\text{Phù hợp tiềm ẩn}}$$

+ Độ đặc hiệu (SP) của Cobas MPX được đánh giá trong các mẫu huyết tương của người hiến tình nguyện.

$$SP(\%) = \left(100 \times \frac{d}{d+b}\right)$$

+ Độ nhạy phân tích được xác định bằng các tiêu chuẩn tham chiếu.

$$SE(\%) = \left(100 \times \frac{a}{a+c}\right)$$

+ So sánh độ tương quan của xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test, v2.0 thông qua các giá trị tỷ lệ dương tính đồng thuận (PPA), tỷ lệ âm tính đồng thuận (NAP), tỷ lệ đồng thuận tổng quát (OPA).

$$PPA(\%) = \left(100 \times \frac{a}{a+b}\right)$$

$$NPA(\%) = \left(100 \times \frac{d}{c+d}\right)$$

$$OPA(\%) = \left(100 \times \frac{a+d}{a+b+c+d}\right)$$

Xử lý số liệu:

Phân tích và tính toán bằng phần mềm Excel

Đánh giá kết quả

Đánh giá kết quả xác nhận LoD:

So sánh “Tỷ lệ mẫu có phản ứng” ở mỗi mục tiêu với “Giới hạn tỷ lệ quan sát” trong bảng 1:

Bảng 1: Đánh giá khả năng phát hiện các quy trình đo lường trong phòng xét nghiệm⁽⁴⁾

Tổng số mẫu được đánh giá trong quy trình (mẫu)	Giới hạn tỷ lệ quan sát (%)
20	85
30	87
40	88
50	88
60	90
70	90
80	90

90	91
100	91
150	92
200	92
250	92
300	93
400	93
500	93
1000	94

Sử dụng “Giới hạn tỷ lệ quan sát” ứng với tổng số mẫu gần nhất nếu như tổng số không bằng đúng số mẫu trong bảng. “Tỷ lệ mẫu có phản ứng” bằng hoặc lớn hơn “Giới hạn tỷ lệ quan sát” thì quy trình đánh giá là thành công.

Đánh giá kết quả xác định độ đúng: tiêu chuẩn chấp nhận $CA \geq 90\%$

Giá trị yêu cầu: Độ nhạy 100%, độ đặc hiệu $\geq 99.5\%$

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ ngày 08 tháng 05 đến 12 tháng 05 năm 2023 tại phòng xét nghiệm sàng lọc miễn dịch Trung Tâm Truyền Máu – Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu vì mục đích khoa học trong quá trình thực hiện nghiên cứu hoàn toàn không can thiệp vào chẩn đoán và điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2: Kết quả đánh giá tỷ lệ phản ứng của HIV-1 Nhóm M, HCV và HBV

Virus	Nồng độ (IU/ml) ước tính sau pha loãng mẫu chuẩn	Số mẫu có phản ứng	Số mẫu không phản ứng	Số lần lặp hợp lệ	Tổng số mẫu	Tỷ lệ mẫu có phản ứng
HIV-1	25.7	24	0	24	24	100%
HCV	7.0	24	0	24	24	100%
HBV	1.4	23	1	24	24	95.8%

Nhận xét: Kết quả cho thấy LoD ước tính sau khi pha loãng mẫu chuẩn của HIV-1 Nhóm M, HCV, HBV trên 24 lần lặp lại xét nghiệm cho tỷ lệ mẫu có phản ứng lần lượt là 100%, 100% và 95.8% đều lớn hơn “Giới hạn tỷ lệ quan sát” trong bảng 1 là 85%.

Bảng 3: Kết quả đánh giá độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Cobas MPX phát hiện HBV-DNA, HCV-RNA và HIV-RNA, đánh giá độ tương quan

HBV		Cobas MPX	
		Dương tính	Âm tính
Cobas TaqScreen MPX Test	Dương tính	10	0
	Âm tính	0	10
SP=100%, SE=100%, PPA=100%, NAP=100%, OPA=100%			

HCV		Cobas MPX	
		Dương tính	Âm tính
Cobas TaqScreen MPX Test	Dương tính	10	0
	Âm tính	0	10
SP=100%, SE=100%, PPA=100%, NAP=100%, OPA=100%			
HIV		Cobas MPX	
		Dương tính	Âm tính
Cobas TaqScreen MPX Test	Dương tính	10	0
	Âm tính	0	10
SP=100%, SE=100%, PPA=100%, NAP=100%, OPA=100%			

Nhận xét:

10/10 mẫu dương tính riêng lẻ cho HIV-1 nhóm M, HCV, HBV và 30/30 mẫu âm tính cả 3 mục tiêu kết quả không phản ứng cho thấy độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 100%

Độ đồng thuận loại CA=100%, hệ số Kappa=1,0 ở mức đồng thuận cao: Phương pháp xét nghiệm có độ đúng tương đương với phương pháp tham chiếu.

Độ đồng thuận dương tính (PPA) = 100%, độ đồng thuận âm tính (NAP) = 100%, độ đồng thuận tổng (OPA) = 100% chứng minh hiệu năng của xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test tương đương nhau.

IV. BÀN LUẬN

Kiểm tra xác nhận giá trị sử dụng là sự khẳng định bằng việc kiểm tra và đưa ra các bằng chứng khách quan xác nhận lại giá trị so với tiêu chuẩn hoặc công bố của hãng sản xuất. Kết quả của xác nhận sử dụng để đánh giá đáp ứng các điều kiện thực tế của phòng xét nghiệm, là bước đầu quan trọng khẳng định xét nghiệm đảm bảo các đặc tính về kỹ thuật. Đây cũng là tiêu chí bắt buộc theo

quyết định 2429⁽¹⁾ (tiêu chí 3*) để các phòng xét nghiệm đạt mức 3 trở lên và các phòng xét nghiệm đạt ISO 15189. Xác nhận giới hạn phát hiện (LoD), độ đúng, độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm Cobas MPX là cần thiết và có giá trị ứng dụng thực tiễn.

Nghiên cứu thực nghiệm 60 mẫu huyết tương EDTA được xác định âm tính/ dương tính bằng phương pháp so sánh với xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test đã được khẳng định trước đó. Kết quả tất cả các mẫu dương tính với xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test cho thấy kết quả dương tính với Cobas MPX. Độ nhạy của Cobas MPX là 100% (30/30).

Tất cả các mẫu âm tính với HIV-1, HCV, HBV với xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test, cũng được chứng minh là âm tính với Cobas MPX. Do đó, độ đặc hiệu Cobas MPX là 100% (30/30) (bảng 3). Nghiên cứu của một số tác giả khác như tác giả Ha J⁽³⁾ về độ nhạy Cobas MPX ghi nhận tỷ lệ là 100% (333/333), độ đặc hiệu Cobas MPX là 100% (510/510) hoặc tác giả Susan A. Galel và cộng sự⁽⁵⁾ có kết quả độ đặc hiệu Cobas MPX là 99.946% trong 11,203 mẫu.

Giới hạn phát hiện 95% được ước tính trong huyết tương (IU/mL) là 25,7 đối với HIV-1M, 7,0 đối với HCV và 1,4 đối với HBV phù hợp với công bố của Roche và nghiên cứu của tác giả Susan A. Galel và cộng sự.⁽⁵⁾

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện kiểm tra xác nhận giá trị sử dụng xét nghiệm phát hiện virus HIV, HCV & HBV bằng phương pháp Real time PCR tại Trung Tâm Truyền Máu – Bệnh viện Chợ Rẫy có kết quả phù hợp với công bố của nhà sản xuất. Sự phù hợp giữa xét nghiệm Cobas MPX và xét nghiệm Cobas TaqScreen MPX Test cho thấy xét nghiệm MPX vẫn được duy trì hiệu quả tại phòng xét nghiệm sàng lọc thuộc Trung Tâm Truyền Máu – Bệnh viện Chợ Rẫy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2017). Ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng Phòng xét nghiệm y học Quyết định 2429/QĐ-BYT.
2. **Cobas® MPX** (2021). Multiplex HIV, HCV & HBV nucleic acid test for use on the cobas® 6800/8800 Systems.
3. **Ha J, Park Y, Kim HS** (2017). Evaluation of clinical sensitivity and specificity of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus, and human immunodeficiency Virus-1 by cobas MPX: Detection of occult HBV infection in an HBV-endemic area. J Clin Virol, 96:60-63.
4. **James F. Pierson-Perry** (June 18, 2012). Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures. CLSI, AP17-2.
5. **Susan A. Galel, et al** (2018). Sensitivity and specificity of a new automated system for the detection of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus nucleic acid in blood and plasma donations. Transfusion, 58:649-659.

KHẢO SÁT SỰ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TẠI KHU VỰC ĐỒNG BẰNG SÔNG CỬU LONG NĂM 2022

Từ Minh¹, Nguyễn Xuân Khôi¹,
Bùi Thị Thu Xuân¹, Nguyễn Thanh Tuyền¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát sự hài lòng của người hiến máu tình nguyện và một số yếu tố ảnh hưởng tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long năm 2022.

Đối tượng và phương pháp: Người hiến máu tình nguyện (HMTN). Phương pháp cắt ngang mô tả, nghiên cứu ước lượng một tỷ lệ, chọn mẫu thuận tiện với 185 người tham gia HMTN từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2022 tại các điểm lấy máu cộng đồng thuộc Bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ.

Kết quả: Kết quả nghiên cứu 185 người tham gia, sự hài lòng (HL) chung của người hiến máu (NHM) đạt 93,6% và không hài lòng chiếm 6,4%. tỷ lệ HL về khía cạnh thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn (CM) chiếm cao nhất 97,2%; HL về khía cạnh cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ chiếm thấp nhất 90,6%. Tỷ lệ HL ở nhóm tuổi từ 26-40 tuổi chiếm cao nhất. Tỷ lệ HL của nam cao hơn nữ. nhóm nghề nghiệp Cán bộ công chức viên chức (CBCCVC) có tỷ lệ HL cao nhất trên 40. Nhóm trình độ cao đẳng, đại học có tỷ lệ HL cao trên 50%. Tỷ lệ HL ở về số lần hiến máu

(HM) nhắc lại đạt cao nhất. Nhóm có khoảng cách trên 5km chiếm tỷ lệ HL cao nhất.

Kết luận: Sự HL của người HMTN tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long (ĐBSCL) là 93,6%, không HL chiếm tỷ lệ 6,4%. Điểm trung bình 4,47 điểm. Độ tuổi từ 26-40 tuổi chiếm cao nhất 46,49%, nam 56,76% cao hơn nữ, CBCCVC chiếm cao nhất 44,87%, trình độ cao đẳng, đại học chiếm 60% cao nhất, hiến máu nhắc lại chiếm 68,65%, khoảng cách từ nhà đến điểm HM (> 5km) chiếm 45,4% và lý do HM là cứu người chiếm 95,14%.

Từ khóa: Sự hài lòng, hiến máu tình nguyện.

SUMMARY

SURVEY ON THE SATISFACTION OF VOLUNTARY BLOOD DONORS AND RELATED FACTORS AT THE CUU LONG RIVER DELTA REGION IN 2022

Objective: Survey the satisfaction of voluntary blood donors and related factors at the Mekong Delta region in 2022.

Subjects and methods: Voluntary blood donor. Using a descriptive cross-sectional method, the study estimated a rate and conveniently selected 185 people participating in voluntary blood donation from April to October 2022 at community blood collection points in Can Tho Hospital Hematology and Blood Transfusion.

Results: Research results of 185 participants, overall satisfaction of blood donors reached 93.6% and dissatisfaction accounted for 6.4%.

¹Bệnh viện Huyết học – Truyền máu TP Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Từ Minh

SĐT: 0907987937

Email: mrminh7979@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Satisfaction rate in terms of attitude, professional capacity accounted for the highest 97.2%; satisfaction in terms of facilities and service facilities accounted for the lowest 90.6%. Satisfaction rate in the age group from 26-40 years old accounts for the highest. Satisfaction rate of men is higher than that of women. The occupational group of civil servants has the highest satisfaction rate of over 40. College and university degree groups have a high satisfaction rate of over 50%. Satisfaction rate in the number of repeat blood donations reached the highest. The group with a distance of more than 5km has the highest satisfaction rate

Conclusion: Satisfaction of young people in the Mekong Delta region is 93.6%, unsatisfied accounts for 6.4%. The average score is 4.47 points. The age group from 26-40 years old accounted for the highest 46.49%, men 56.76% higher than women, civil servants and public servants accounted for the highest 44.87%, college and university degrees accounted for the highest 60%. accounted for 68.65%, the distance of more than 5km from home to the destination accounted for 45.4% and the reason for HM was to save people accounted for 95.14%.

Keywords: Satisfaction, voluntary blood donation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự HL của NHM là tiêu chí quan trọng dùng để đánh giá chất lượng về lĩnh vực HM của các cơ sở truyền máu. Sự HL của NHM có liên quan chặt chẽ đến hành vi HM nhắc lại trong tương lai đồng thời là yếu tố quan trọng góp phần duy trì và phát triển lượng NHM thường xuyên, an toàn [5]. Vì vậy, để đánh giá thực trạng việc tiếp nhận HMTN hiện nay làm cơ sở cải tiến nâng cao chất lượng về sự HL cho người HMTN đồng thời tăng nguồn NHM nhắc lại lâu dài. Chúng tôi

tiến hành nghiên cứu “Khảo sát sự HL của người HMTN và một số yếu tố ảnh hưởng tại khu vực ĐBSCL năm 2022” với 2 mục tiêu: Mô tả sự HL của người HMTN tại khu vực ĐBSCL và một số yếu tố ảnh hưởng đến sự HL của người HMTN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- NHM từ 18 – 60 tuổi tại khu vực ĐBSCL tham gia HMTN tại cộng đồng do Bệnh viện Huyết học – Truyền máu Cần Thơ tiếp nhận.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên, có hệ thống.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mỗi tỉnh/thành phố chọn một điểm lấy máu tại tuyến xã/huyện/ quận và một điểm lấy máu tại trung tâm tỉnh/thành phố. Mỗi điểm HM chọn ngẫu nhiên 10 người sau khi HM xong sẽ phát phiếu khảo sát và tư vấn cụ thể để NHM trả lời. Ngoài ra chọn ngẫu nhiên một điểm lấy máu tại trường đại học và một điểm trường cao đẳng để khảo sát. Tổng số 22 điểm lấy máu của 11 tỉnh/thành phố, 01 điểm trường đại học và 01 điểm trường cao đẳng để được 240 phiếu khảo sát. Chỉ chọn phiếu khảo sát đạt yêu cầu như điền đầy đủ thông tin, trả lời đủ tất cả câu hỏi, không ghi tên NHM hay ghi thêm thông tin khác vào phiếu khảo sát. Phiếu không đạt sẽ loại, Việc lấy mẫu đảm bảo tính thuận tiện và đại diện.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Người đủ tiêu chuẩn HMTN nhưng không đồng ý tham gia.

- Địa điểm: Tại các điểm lấy máu cộng đồng thuộc Bệnh viện Huyết học – Truyền máu TP Cần Thơ. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả có phân tích.

- Nghiên cứu ước lượng tỷ lệ.

+ Công thức tính cỡ mẫu:

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

+ $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số với độ tin $\alpha = 0,05$, vậy $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

+ d: sai số cho phép ($d = 0,05$)

+ $P = 0,86$ (theo nghiên cứu sự HL NHM tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TPHCM) $\Rightarrow n = 185$

- Nội dung nghiên cứu:

+ Bộ câu hỏi được xây dựng dựa trên bộ câu hỏi đánh giá sự hài lòng người bệnh của Bộ Y tế có điều chỉnh lại sự hài lòng của người hiến máu và được thử nghiệm tại bệnh viện, được hội đồng khoa học bệnh viện đồng ý thông qua cho thực hiện trước khi nghiên cứu. Bộ câu hỏi xây dựng theo thang đo Likert 5 điểm với 5 mức độ từ Rất không hài lòng, Không hài lòng, Bình thường, Hài lòng, Rất hài lòng. Trong đó, 5 mức độ hài lòng chia 2 nhóm: Nhóm không hài lòng gồm 3 mức độ là Rất không hài lòng, Không hài lòng và Bình thường; Nhóm hài lòng gồm 2 mức độ là Hài lòng và Rất hài lòng.

+ Tỷ lệ hài lòng: Tỷ lệ hài lòng của từng khía cạnh A, B, C, D, E = (tổng số phiếu đánh giá mức 4 + tổng số phiếu đánh giá mức 5)/(tổng số phiếu đánh giá từng khía cạnh tương ứng)*100%; Tỷ lệ hài lòng chung của 5 khía cạnh A, B, C, D, E = (tổng phiếu

đánh giá mức 4 + tổng số phiếu đánh giá mức 5) / (tổng số phiếu đánh giá) * 100%.

+ Tỷ lệ không hài lòng: Tỷ lệ không hài lòng của từng khía cạnh A, B, C, D, E = 100% - Tỷ lệ hài lòng của từng khía cạnh A, B, C, D, E; Tỷ lệ không hài lòng chung của 5 khía cạnh A, B, C, D, E = 100% - Tỷ lệ hài lòng chung của 5 khía cạnh A, B, C, D, E

+ Biến số độc lập: Tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ học vấn, số lần HM, Khoảng cách đến điểm HM, lý do HM.

+ Biến phụ thuộc: 5 khía cạnh đánh giá: Mức độ HL về khả năng tiếp cận; Mức độ HL về thủ tục hành chính; Mức độ HL về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ; Mức độ HL về thái độ ứng xử, năng lực CM và Mức độ HL về kết quả cung cấp dịch vụ sau HM với tổng số 22 câu hỏi, trong đó phần A có 5 câu hỏi, phần B có 3 câu hỏi, phần C có 7 câu hỏi, phần D có 4 câu hỏi và phần E có 3 câu hỏi. Trả lời câu hỏi có 5 mức độ đánh giá sự HL: rất không HL, không HL, bình thường, HL, rất HL. 5 mức độ HL được chia ra 2 nhóm: nhóm không HL bao gồm 3 mức độ là rất không HL, không HL và bình thường tương ứng từ 1 đến 3 điểm; nhóm HL bao gồm 2 mức độ là HL và rất HL tương ứng từ 4 đến 5 điểm.

- Số liệu thu thập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới tính, nghề nghiệp và trình độ học vấn

	Đặc điểm	Số lượng (n = 185)	Tỷ lệ %
1. Độ tuổi	18 - 25	62	33,51
	26 - 40	86	46,49
	41 - 60	37	20,00
2. Giới tính	Nam	105	56,76
	Nữ	80	43,24

3. Nghề nghiệp	Sinh viên	38	20,54
	Kinh doanh buôn bán (KDBB)	8	4,32
	CBCCVC	83	44,87
	Công nhân	24	12,97
	Nông dân	16	8,65
	Khác	16	8,65
4. Trình độ học vấn	THPT trở xuống	49	26,49
	Trung cấp	17	9,19
	Cao đẳng, đại học	111	60,00
	Sau đại học	8	4,32

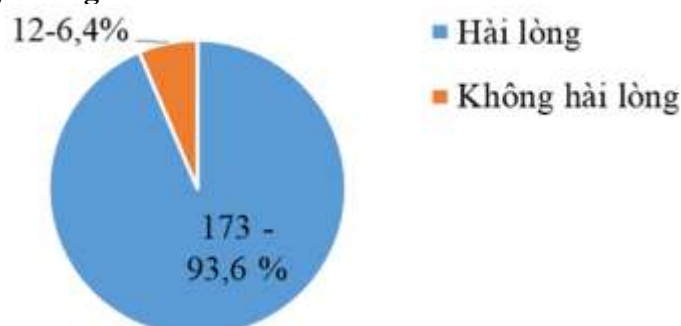
Nhận xét: Nhóm tuổi từ 26 – 40 chiếm tỷ lệ cao nhất 46,49% và nhóm tuổi từ 41 – 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất 20%, tuổi trung bình là 31,7 tuổi; Tỷ lệ nam cao hơn nữ; Trong nhóm nghề nghiệp, đối tượng CBCCVC cao nhất 44,87%, tiếp theo là sinh viên chiếm 20,54%, đối tượng KDBB thấp nhất 4,32%; NHM có trình độ cao đẳng, đại học chiếm 60% cao nhất, tiếp theo là nhóm có trình độ phổ thông trung học trở xuống chiếm 26,49%, trình độ trung cấp chiếm 9,19% và sau đại học thấp nhất 4,32%.

Bảng 2. Đặc điểm về số lần HM, khoảng cách và lý do HM

	Đặc điểm	Số lượng (n=185)	Tỷ lệ %
Số lần HM	Lần đầu	58	31,35
	2 – 5 lần	55	29,73
	6 – 10 lần	28	15,14
	Trên 10 lần	44	23,78
Khoảng cách	Gần (< 3km)	49	26,49
	Không quá xa (3-5km)	52	28,11
	Xa (>5km)	84	45,40
Lý do HM	Cứu người	176	95,14
	Biết kết quả nhóm máu, xét nghiệm máu	47	25,41
	Nhận quà	19	10,27
	Sẽ có lúc mình cần truyền lại	46	24,86
	Theo phong trào	18	9,73
	Áp lực cơ quan, trường học	12	6,49
	Khác	12	6,49

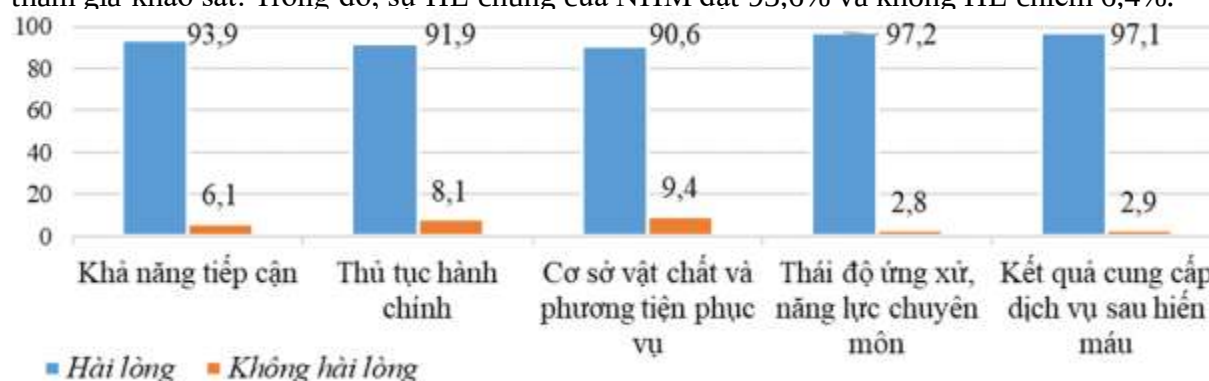
Nhận xét: HM lần đầu chiếm cao nhất 31,35%, HM từ 6 – 10 lần thấp nhất 15,14%; NHM có khoảng cách từ nhà đến điểm HM gần (<3km) chiếm thấp nhất 26,49% và khoảng cách xa (> 5km) cao nhất 45,41%; NHM với mục đích cứu người chiếm cao nhất 95,14%, lý do HM để biết nhóm máu và kết quả xét nghiệm chiếm 25,41%, lý do HM để có lúc mình cần truyền lại là 24,86%, lý do HM do áp lực và khác chiếm tỷ lệ thấp nhất 6,49%.

3.2. Sự hài lòng của người HMTN



Biểu đồ 1. Tỷ lệ HL chung trong nghiên cứu

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2022 có tổng số 185 người tham gia khảo sát. Trong đó, sự HL chung của NHM đạt 93,6% và không HL chiếm 6,4%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ HL của NHM về 5 khía cạnh

Nhận xét: Tỷ lệ HL về khía cạnh thái độ ứng xử, năng lực CM chiếm cao nhất 97,2%; tiếp theo là HL về khía cạnh kết quả cung cấp dịch vụ sau HM chiếm 97,1%; HL về khía cạnh khả năng tiếp cận chiếm 93,9%; HL về khía cạnh thủ tục hành chính chiếm 91,9% và thấp nhất là HL về khía cạnh cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ chiếm 90,6%.

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự HL của người HMTN

Bảng 3. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo độ tuổi

	18-25 tuổi		26-40 tuổi		41-60 tuổi		P
	HL(%)	KHL(%)	HL(%)	KHL(%)	HL(%)	KHL(%)	
Khả năng tiếp cận	58(31,3)	4(2,2)	80(43,2)	6(3,2)	36(19,4)	1(0,5)	>0,05
Thủ tục hành chính	57(30,8)	5(2,7)	78(42,2)	8(4,3)	35(18,9)	2(1,1)	
CSVC và phương tiện phục vụ	56(30,2)	6(3,2)	78(42,2)	8(4,3)	34(18,4)	3(1,6)	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	61(33,0)	1(0,5)	83(44,9)	3(1,6)	36(19,4)	1(0,5)	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	61(33,0)	1(0,5)	83(44,9)	3(1,6)	36(19,4)	1(0,5)	

Nhận xét: Tỷ lệ HL ở nhóm tuổi từ 26-40 chiếm cao hơn 2 nhóm tuổi còn lại. tỷ lệ HL ở nhóm tuổi từ 41-60 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất. Trong đó, tỷ lệ HL về thái độ ứng xử, năng lực CM và KQ cung cấp dịch vụ sau HM ở nhóm từ 26 – 40 chiếm cao nhất 44,9%.

Bảng 4. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo giới tính

	Nam		Nữ		p
	HL(%)	KHL(%)	HL(%)	KHL(%)	
Khả năng tiếp cận	100 (54,0)	5 (2,7)	74 (40,0)	6 (3,2)	>0,05
Thủ tục hành chính	98 (52,9)	7 (3,8)	72 (38,9)	8 (4,3)	
CSVCL và phương tiện phục vụ	98 (53,0)	7 (3,8)	70 (37,8)	10 (5,4)	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	104 (56,2)	1 (0,5)	76 (41,1)	4 (2,2)	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	104 (56,2)	1 (0,5)	76 (41,1)	4 (2,2)	

Nhận xét: Tỷ lệ HL của nam cao hơn nữ. Trong đó, tỷ lệ HL về thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn và KQ cung cấp dịch vụ sau HM ở nam và nữ cao nhất.

Bảng 5. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo nghề nghiệp

	Sinh viên		KĐBB		CBCCVC		CN		ND		Khác		p
	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	
Khả năng tiếp cận	34 (18,4)	4 (2,2)	8 (4,3)	0	78 (42,2)	5 (2,7)	22 (11,9)	2 (1,1)	16 (8,6)	0	16 (8,6)	0	>0,05
Thủ tục hành chính	34 (18,4)	4 (2,2)	8 (4,3)	0	76 (41,1)	7 (3,8)	20 (10,8)	4 (2,2)	16 (8,6)	0	16 (8,6)	0	
CSVCL và phương tiện phục vụ	33 (17,8)	5 (2,7)	8 (4,3)	0	76 (41,1)	7 (3,8)	20 (10,8)	4 (2,2)	16 (8,6)	0	15 (8,1)	1 (0,5)	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	37 (20,0)	1 (0,5)	8 (4,3)	0	79 (42,7)	4 (2,2)	24 (13,0)	0	16 (8,6)	0	16 (8,6)	0	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	37 (20,0)	1 (0,5)	8 (4,3)	0	79 (42,7)	4 (2,2)	24 (13,0)	0	16 (8,6)	0	16 (8,6)	0	

Nhận xét: Trong các nhóm nghề nghiệp thì nhóm cán bộ, công chức, viên chức có tỷ lệ HL cao nhất trên 40%, nhóm nông dân và nhóm khác chiếm thấp nhất.

Bảng 6. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo trình độ học vấn

	THPT		Trung cấp		CĐ, ĐH		Sau ĐH		p
	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	
Khả năng tiếp cận	48(25,9)	1(0,5)	17(9,2)	0	101(54,6)	10(5,4)	8(4,3)	0	>0,05
Thủ tục hành chính	46(24,9)	3(1,6)	17(9,2)	0	99(53,5)	12(6,5)	8(4,3)	0	
CSVCL và phương tiện phục vụ	45(24,3)	4(2,2)	17(9,2)	0	98(53,0)	13(7,0)	8(4,3)	0	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	49(26,5)	0	17(9,2)	0	106(57,3)	5(2,7)	8(4,3)	0	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	49(26,5)	0	17(9,2)	0	106(57,3)	5(2,7)	8(4,3)	0	

Nhận xét: Nhóm trình độ cao đẳng, đại học có tỷ lệ HL cao nhất trên 50%, nhóm sau đại học chiếm thấp nhất.

Bảng 7. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo số lần HM

	Lần đầu		2-5 lần		6-10 lần		> 10 lần		p
	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	
Khả năng tiếp cận	53(28,6)	5(2,7)	52(28,1)	3(1,6)	27(14,6)	1(0,5)	42(22,7)	2(1,1)	>0,05
Thủ tục hành chính	52(28,1)	6(3,2)	51(27,5)	4(2,2)	25(13,5)	3(1,6)	42(22,7)	2(1,1)	
CSVC và phương tiện phục vụ	51(27,5)	7(3,8)	50(27,0)	5(2,7)	25(13,5)	3(1,6)	42(22,7)	2(1,1)	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	56(30,3)	2(1,1)	53(28,6)	2(1,1)	28(15,1)	0	43(23,2)	1(0,5)	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	56(30,3)	2(1,1)	53(28,6)	2(1,1)	28(15,1)	0	43(23,2)	1(0,5)	

Nhận xét: Tỷ lệ HL ở nhóm người có số lần HM lần đầu và từ 2-5 lần gần bằng nhau và đạt cao nhất, nhóm NHM từ 6 – 10 lần chiếm thấp nhất.

Bảng 8. Tỷ lệ HL của từng khía cạnh theo khoảng cách

	Gần (<3km)		3-5km		Xa (>5km)		P
	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	HL (%)	KHL (%)	
Khả năng tiếp cận	44(23,8)	5(2,7)	50(27,0)	2(1,1)	80(43,2)	4(2,2)	>0,05
Thủ tục hành chính	43(23,2)	6(3,2)	49(26,5)	3(1,6)	78(42,2)	6(3,2)	
CSVC và phương tiện phục vụ	42(22,7)	7(3,8)	49(26,5)	3(1,6)	77(41,6)	7(3,8)	
Thái độ ứng xử, năng lực CM	46(24,9)	3(1,6)	52(28,1)	0	82(44,3)	2(1,1)	
KQ cung cấp dịch vụ sau HM	46(24,9)	3(1,6)	52(28,1)	0	82(44,3)	2(1,1)	

Nhận xét: Trong các nhóm HL về khoảng cách, nhóm có khoảng cách trên 5km chiếm cao nhất, nhóm có khoảng cách dưới 3km thấp nhất.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu sự HL của người HMTN tại khu vực ĐBSCL từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2022 có 185 người tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ HL chung chiếm 93,6%, kết quả này cao hơn kết quả của tác giả Ngô Văn Tân năm 2021 về khảo sát sự HL của người HMTN và các yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TPHCM là 92% [3]. Do khác địa điểm nghiên cứu, tác giả Ngô Văn Tân nghiên cứu trên đối tượng là người dân sống tại TPHCM, các yếu tố về trình độ học vấn, khả năng tiếp cận tiến bộ khoa học, thông tin tuyên truyền, mức sống, áp lực công việc và thời gian có thể nhận

thức việc HM tự nguyện sẽ khác so với đối tượng HM tại khu vực ĐBSCL, trình độ học vấn, nhu cầu mức sống, tiếp cận thông tin tuyên truyền và đặc biệt là áp lực công việc, thời gian tham gia HM tương đối nhẹ hơn nên nhận xét hài lòng cao hơn. Cao hơn so với kết quả của tác giả Trần Ngọc Quế và cộng sự năm 2020 về đánh giá sự HL của người HMTN tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương trong giai đoạn dịch bệnh COVID bùng phát ở Việt Nam là 80% [4] là do đối tượng nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Quế chủ yếu bị ảnh hưởng bởi Đại dịch bệnh COVID-19. Tỷ lệ không HL là 6,4%.

Tỷ lệ HL về khía cạnh khả năng tiếp cận đạt 93,9%, cao hơn kết quả của Ngô Văn Tân năm 2021 là 87,1% [3], cao hơn kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự là 84,5% [4]; Tỷ lệ HL về thủ tục hành chính đạt 91,9% kết quả này tương đồng với kết quả của Ngô Văn

Tân năm 2021 là 91,9% [3] và cao hơn kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 84,4% [4]; Tỷ lệ HL về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ đạt thấp nhất 90,6% kết quả này tương đồng với kết quả của Ngô Văn Tân năm 2021 90,4% [3]. Trong đó có 3 câu hỏi còn lại đạt tỷ lệ HL rất thấp như về khu vực ngồi chờ có trang bị wifi, tờ rơi, áp phích giúp NHM xem giải trí trong thời gian chờ có tỷ lệ HL thấp nhất 77,3% thấp hơn kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 88,4% [4]; Tỷ lệ HL về thái độ ứng xử, năng lực CM đạt cao 97,2% cao hơn kết quả Ngô Văn Tân năm 2021 96% [3] và kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 88,2% [4]; Tỷ lệ HL về cung cấp dịch vụ sau HM là 97,1% cao hơn kết quả Ngô Văn Tân năm 2021 94,8% [3] và kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 91,3% [4]. Ngoài ra, kết quả khảo sát của NHM về khả năng tiếp tục HM nhắc lại đạt 96,2%, thấp hơn kết quả Ngô Văn Tân năm 2021 98,4% [3] và cao hơn kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 94,4% [4]. Tuy nhiên, 3 câu hỏi còn lại đạt tỷ lệ hài lòng rất thấp như về khu vực ngồi chờ có trang bị wifi, tờ rơi, áp phích giúp người hiến máu xem giải trí trong thời gian chờ có tỷ lệ hài lòng thấp nhất 77,3% thấp hơn kết quả của Trần Ngọc Quế và cộng sự 88,4%. Trong đó có một câu hỏi về lý do đi hiến máu để cứu người (truyền máu cứu chữa người bệnh) chiếm cao nhất 95,14%. Kết quả được kiểm định giá trị $p > 0,05$.

Nhân lực là yếu tố rất quan trọng quyết định đến kết quả khảo sát. Điều này được thể hiện qua đánh giá của NHM về khả năng giao tiếp, ứng xử và năng lực CM. Bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên, nhân viên tiếp đón, phát quả có năng lực CM khá tốt, tác phong làm việc chuyên nghiệp, thái độ vui vẻ thân thiện với mọi người, tận tình hướng dẫn

NHM từ khâu tiếp nhận, khám tuyển chọn, lấy máu, nghỉ ngơi và nhận quả. Về cơ sở vật chất, phương tiện phục vụ cho buổi HM được đánh giá thấp nhất chỉ đạt 90,6%. Trong đó, yếu tố về phương tiện phục vụ tại buổi HM như trang bị wifi, áp phích, tờ rơi tuyên truyền cung cấp thông tin về HMTN đạt thấp nhất 77,3%. Cung cấp thông tin về trả kết quả xét nghiệm các bệnh lây truyền qua đường máu, sự tin tưởng vào kết quả HM đáp ứng tốt nguyện vọng chính của hầu hết những người tham gia HM được kiểm tra sức khỏe, xét nghiệm nhóm máu ABO, các bệnh lây truyền qua đường máu và ý nghĩa nhất là đơn vị máu sẽ được truyền cho người bệnh thể hiện qua hai nội dung được khảo sát đó là lý do cứu người chiếm tỷ lệ cao nhất 95,14%. Nghề nghiệp và trình độ học vấn có ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Trong các đối tượng có nghề nghiệp được khảo sát thì đối tượng CBCC, viên chức đạt cao nhất 44,86%, trình độ cao đẳng, đại học đạt 60%. Đây là những đối tượng có trình độ, kiến thức tốt, khả năng nhận thức về việc HMTN tương đối chính xác. Tỷ lệ HM nhắc lại đạt rất cao 96,2%. Qua đó, chúng ta thấy được NHM rất tin tưởng về công tác tổ chức HM của bệnh viện, mong muốn chia sẻ đơn vị máu của mình nhằm các mục đích như để cứu người (95,14%).

Đối với NHM có khoảng cách đi lại trên 5km chiếm tỷ lệ HL cao là do vị trí địa lý các xã, huyện, quận, thị xã các tỉnh, thành trong khu vực ĐBSCL tương đối rộng lớn, mật độ dân số thấp, đa số người dân làm nông nghiệp. Việc lựa chọn địa điểm tổ chức HM thường tập trung tại trung tâm các xã, quận, huyện để NHM có thể tập trung tham gia HM, tiếp nhận được số lượng máu nhiều hơn nên tỷ lệ NHM có khoảng cách đi xa trên 5km đến điểm HM chiếm cao nhất.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu sự HL của người HMTN tại khu vực ĐBSCL năm 2022 có tỷ lệ HL chung là 93,6%; không HL 6,4%. Điểm trung bình là 4,47 điểm. Độ tuổi từ 26-40 cao nhất 46,49%, nam cao hơn nữ, CBCCVC chiếm cao nhất 44,87%, trình độ đại học, cao đẳng chiếm cao nhất 60%, hiến máu nhắc lại chiếm 68,65%, khoảng cách HM trên 5km chiếm cao nhất 45,4% và lý do HM với mục đích chính là đơn vị máu được truyền cho người bệnh để cứu chữa người bệnh chiếm cao nhất 95,14%.

Khả năng giao tiếp, ứng xử, tác phong làm việc chuyên nghiệp, vui vẻ thân thiện và năng lực chuyên môn tốt của bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên y tế giúp cho NHM yên tâm, tin tưởng hơn khi tham gia HM và HM nhắc lại. Từ đó góp phần cho tỷ lệ HM nhắc lại cao và đây là nguồn NHM lâu dài, bền vững.

Công tác chăm sóc sau HM như nghỉ ngơi, nhận quà, trả kết quả HM đạt 97,1% cho thấy NHM tin tưởng rằng đơn vị máu sẽ được truyền cho người bệnh với mục đích chính là cứu chữa người bệnh, đáp ứng nguyện vọng chính của hầu hết những người tham gia HM. Ngoài ra NHM còn được kiểm tra sức khỏe.

Người hiến máu có trình độ cao đẳng, đại học có ảnh hưởng đến việc nhận thức việc HMTN với mục đích để cứu người, kiểm tra sức khỏe. còn trình độ trung cấp trở xuống tham gia HM có thể do theo phong trào và công tác vận động HM vào các đối tượng này tương đối ít. Ngoài ra NHM có kiến thức, khả năng nhận xét về quy trình HM tương đối chính xác

VI. KIẾN NGHỊ

Kiến nghị lãnh đạo bệnh viện bổ sung nhân lực đi tiếp nhận máu để giải quyết nhanh chóng khâu chờ kiểm tra thông tin,

cân nặng, đo huyết áp, thực hiện xét nghiệm, khám tuyến trước HM.

Đề xuất Ban Chỉ đạo vận động HM tại địa phương bổ sung trang thiết bị, cơ sở vật chất phục vụ thông tin tuyên truyền về HMTN như bố trí wifi, áp phích, tờ rơi; lựa chọn địa điểm tổ chức HM rộng rãi, thoáng mát, bố trí đầy đủ bàn ghế ngồi chờ,...

Đề xuất Ban Chỉ đạo vận động HM tại địa phương vận động người HM theo giờ để tránh phải chờ đợi lâu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), Hướng dẫn hoạt động truyền máu, Thông tư số 26/2013/TT-BYT ngày 16/9/2013.
2. **Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Văn Nhữ, Phạm Minh Hùng, Lê Thanh Hằng, Nguyễn Duy Ngọc, Đặng Thanh Hải, Trương Thị Nguyệt, Nguyễn Quốc Huy, Nguyễn Anh Trí** (2015), Nghiên cứu nhận thức, thái độ và hành vi về HMTN ở NHM tại một số tỉnh năm 2014, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, số 4/2015, 423-428.
3. **Ngô Văn Tân** (2021), Khảo sát sự HL của người HMTN và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh năm 2021, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, tập 25, số 6/2021, 187-195.
4. **Trần Ngọc Quế, Triệu Thị Biền, Ngô Mạnh Quân, Nguyễn Phương Thảo, Phạm Anh Tuấn, Hà Hữu Nguyên, Phạm Tuấn Dương, Bạch Quốc Khánh** (2020), Đánh giá sự HL của NHM tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương trong giai đoạn dịch bệnh COVID-bùng phát ở Việt Nam, Y học Việt Nam, tập 496, tháng 11/2020, số đặc biệt, 143-152.
5. **Dorothy D. Nguyen, et al** (2008), Blood donor satisfaction and intention of future donation, Transfusion, 48: 742-8.
6. **WHO** (2010), Towards 100% voluntary blood donation: a global framework for action.
7. **WHO** (2016), Blood safety and availability.

ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRƯỚC GẠT TÁCH ĐẾN QUÁ TRÌNH GẠT TÁCH VÀ CHẤT LƯỢNG KHỐI TIỂU CẦU TRÊN HỆ THỐNG CỎ LỌC BẠCH CẦU VÀ BÙ DỊCH TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Lê Thị Thu Hà^{1,3}, Võ Nguyên Trung¹, Phạm Lê Nhật Minh²,
Vũ Trần Duy², Võ Quốc Việt², Nguyễn Việt Hải²,
Trần Minh Nhi², Bùi Lê Thảo Như², Trần Thanh Tùng²,
Võ Đình Lộc³, Nguyễn Hoàng Cường³, Lê Hoàng Oanh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: 1. Khảo sát các chỉ số huyết học (CSHH) trước tách của người hiến tiểu cầu (NHTC) trên hệ thống cỏ lọc bạch cầu và bù dịch (AmiCORE).

2. Khảo sát ảnh hưởng của các CSHH trước tách đến các thông số trong quá trình gặt tách và chất lượng khối tiểu cầu (KTC) thu được trên hệ thống gặt tách cỏ lọc bạch cầu và bù dịch.

Đối tượng và phương pháp: 134 NHTC trên hệ thống AmiCORE (500ml) từ tháng 11/2022 – 05/2023 tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy. Các CSHH được đo bằng hệ thống phân tích huyết học Beckman Coulter và chế phẩm KTC được sản xuất bằng máy gặt tách tiểu cầu AmiCORE.

Kết quả: Có mối tương quan thuận yếu giữa Hematocrit (HCT) trước tách và thời gian tách, ($r=0,189$, $p<0,05$). Có mối tương quan thuận trung bình giữa HCT trước tách và thể tích máu

xử lý, lượng ACD dùng ($r=0,316$, $0,308$ và $p<0,001$). Platelet (PLT) trước tách có mối tương quan nghịch mạnh với thể tích máu xử lý, lượng Anticoagulant Citrate Dextrose (ACD) dùng, ($r = -0,889$, $-0,876$ và $p<0,001$). Có mối tương quan nghịch trung bình giữa PLT trước tách và thời gian tách, ($r = -0,583$, $p<0,001$). Mean Corpuscular Volume (MCV) trước tách có mối tương quan nghịch yếu với lượng NaCl sử dụng, ($r = -0,219$, $p<0,001$). Tỷ lệ KTC đạt tiêu chuẩn chất lượng (TCCL) ở nữ giới bằng $0,85$ lần so với nam giới. Tỷ lệ KTC đạt TCCL ở nhóm HCT trên 46% bằng $1,09$ lần so với nhóm HCT từ $38\% - 46\%$. Có sự khác biệt giữa các nhóm HCT trước tách và Collection efficiency (CE), giữa các nhóm PLT trước tách và Collection rate (CR), ($p<0,05$).

Kết luận: Có mối tương quan thuận giữa HCT và thời gian tách, thể tích máu xử lý, lượng ACD dùng. Ngược lại, có mối tương quan nghịch mạnh giữa PLT trước tách và thể tích máu xử lý, lượng ACD dùng. Có mối tương quan nghịch yếu giữa MCV và lượng NaCl sử dụng. Các yếu tố liên quan với tỷ lệ KTC đạt TCCL là giới tính, HCT. Nhóm NHTC có HCT từ $38-46\%$ và PLT trên $350 \times 10^9/L$ có CE và CR cao hơn. Nhóm NHTC có chỉ số PLT, MCV cao hơn và HCT thấp hơn có thể có hiệu suất gặt tách tốt hơn trên hệ thống AmiCORE.

¹Đại học Y Dược TP HCM

²Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy

³Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu Hà

Email: lethuha.ky12dh@gmail.com

SĐT: 0944861556

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Từ khóa: lọc bạch cầu, tiểu cầu gan tách, AmiCORE, Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

Chú thích: CE (Collection efficiency): hiệu suất lọc; CR (Collection rate): tỷ lệ lọc.

SUMMARY

INFLUENCE OF HEMOLOGICAL INDICATORS PREAPHERESIS AND RELATED PARAMETERS DURING THE PLATELET APHERESIS PROCESS AND QUALITY OF PLATELETS USING THE LEUKOCYTE FILTER SYSTEM AND REHYDRATION AT CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER

Objectives:

1. Survey of hematological indexes before separation of platelet donors on the system with leukocyte filtration and fluid replacement (AmiCORE).

2. Investigate the effects of pre-separation hematological indexes and parameters during the apheresis process, and the quality of platelet mass obtained on the apheresis system with leukocyte filtration and fluid replacement.

Materials and methods: 134 platelet donors on AmiCORE system (500ml) from November 2022 - May 2023 at Cho Ray Blood Transfusion Center. Hematological indices were measured using the Beckman Coulter automatic hematology analysis system and platelet preparations were generated using an AmiCORE platelet separator.

Results: There was a weak, statistically significant positive correlation between HCT index preapheresis and plateletpheresis time, ($r=0.189$, $p<0.05$). There was an average positive correlation between the HCT index preapheresis and the amount of blood processed and the amount of ACD used ($r=0.316$, 0.308 , $p<0.001$). The PLT index preapheresis had a strong,

statistically significant negative correlation with the amount of blood processed and the amount of ACD used ($r = -0.889$, -0.876 , $p<0.001$). There was a statistically significant average negative correlation between pre-separation PLT index and plateletpheresis time, ($r = -0.583$, $p<0.001$). The MCV index preapheresis has a weak, statistically significant negative correlation with the amount of NaCl used ($r = -0.219$, $p<0.001$). The rate of platelets meeting quality standards in women donors is 0.85 times higher than in men donors with 95% CI from 0.73-0.98. The percentage of platelets meeting quality standards in the HCT group $>46\%$ was 1.09 times compared to the HCT (38%-46%) with 95% CI from 1.03-1.15. There were statistically significant differences between the platelet donor HCT groups preapheresis and CE, between the PLT groups before apheresis and CR, ($p<0.05$).

Conclusion: There was a statistically significant positive correlation between HCT and plateletpheresis time, volume of blood processed, and amount of ACD used. There was a strong negative correlation with statistical significance between pre-apheresis PLT and the volume of blood processed and the amount of ACD used. There was a weak, statistically significant negative correlation between MCV and the volume of NaCl used. Factors related to the percentage of platelets meeting quality standards are gender and HCT. The platelet donors group with HCT from 38-46% and PLT above $350 \times 10^9/L$ had higher CE and CR. Establishing criteria for selecting platelet donors with higher PLT, MCV and lower HCT could help optimize the separation process on the AmiCORE system.

Keywords: leukocyte filtration, apheresis, AmiCORE, Cho Ray Blood Transfusion Center.

Note: CE: Collection efficiency; CR: Collection rate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thu thập tiểu cầu bằng phương pháp gạn tách được xem như là một tiến bộ rất lớn trong y học truyền máu. Chế phẩm KTC được sử dụng rộng rãi trong điều trị ngăn ngừa chảy máu ở những người bệnh giảm số lượng hoặc chức năng tiểu cầu. Hiện nay, KTC gạn tách từ một người hiến là chế phẩm được sử dụng phổ biến tại Việt Nam. Các hệ thống gạn tách tự động hiện nay có thể thực hiện thu KTC gạn tách từ NHTC với độ an toàn và hiệu suất rất cao.

Tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy, hệ thống gạn tách tiểu cầu AmiCORE là hệ thống gạn tách hiện đại với ưu điểm có thể giảm bạch cầu trong sản phẩm KTC và có bù dịch cho NHTC. Tuy nhiên, hiệu quả thu thập tiểu cầu bằng máy tách tế bào có thể ảnh hưởng bởi các chỉ số huyết học (CSHH) trước tách của NHTC. Một số nghiên cứu cũng chứng minh chỉ số mật độ tiểu cầu (PLT) trước tách tương quan thuận với chất lượng KTC gạn tách thu được. Chính vì vậy, việc phân tích mối tương quan giữa các CSHH trước tách và các thông số quá trình gạn tách và chất lượng sản phẩm thu được sẽ cung cấp cơ sở khoa học để đưa ra các tiêu chí lựa chọn NHTC dựa trên các CSHH trước tách nhằm tối ưu hoá hiệu quả quá trình gạn tách và đảm bảo chất lượng KTC thu được trên hệ thống gạn tách này.

Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

1. Khảo sát các chỉ số huyết học (CSHH) trước tách của người hiến tiểu cầu (NHTC) trên hệ thống có lọc bạch cầu và bù dịch (AmiCORE).

2. Khảo sát ảnh hưởng của các CSHH trước tách và các thông số trong quá trình gạn tách, chất lượng khối tiểu cầu (KTC) thu được trên hệ thống gạn tách có lọc bạch cầu và bù dịch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 134 NHTC trên hệ thống AmiCORE (500ml) từ tháng 11/2022 – 05/2023 tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

Tiêu chuẩn chọn NHTC: Đủ tiêu chuẩn hiến tiểu cầu theo quy trình chuẩn của Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy dựa theo Thông tư 26/2013/TT-BYT [1].

Tiêu chuẩn loại trừ NHTC: Không thỏa tiêu chuẩn chọn vào. Có tiền căn cá nhân Dương tính hoặc chưa xác định với HBsAg, anti HCV, P24 HIV-1 Ag và anti HIV-1, anti Syphilis, sốt rét hoặc kháng thể bất thường.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu:

Sử dụng công thức ước lượng một trung bình để khảo sát CSHH trước tách:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

- n là cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu.

- α là sai lầm loại 1 và $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ là trị số từ phân phối chuẩn.

Chọn $\alpha = 0,05$ ứng với độ tin cậy 95%, ta

được $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 = 1,96^2 = 3,8416$

- σ : độ lệch chuẩn của các CSHH dựa vào nghiên cứu của Phùng Thị Hoàng Yến trên hệ thống gạn tách AmiCORE năm 2022 [2].

- d: sai số tuyệt đối chấp nhận.

Kết quả tính cỡ mẫu như sau:

Chỉ số	σ	d	n
WBC	1,79	0,4	77
RBC	0,42	0,1	68
HGB	0,95	0,2	87
HCT	3,52	0,6	133
PLT	47,4	10	87

Thực tế, nghiên cứu này thu thập dữ liệu với cỡ mẫu là 134 người.

Thu thập dữ liệu

- Thu thập thông tin về tuổi, giới, nhóm máu, chiều cao, cân nặng từ phiếu đăng ký hiến máu.

- Các CSHH trước tách (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, PLT) được đo bằng hệ thống phân tích huyết học Beckman Coulter.

- KTC thành phẩm được đo lường các chỉ số chất lượng: thể tích, mật độ tiểu cầu/ul, số lượng tiểu cầu.

Phân tích số liệu: Tất cả quy trình thống

kê thực hiện bằng phần mềm Stata 14.2.

Mức độ tương quan được đánh giá bằng hệ số r (trong đó hệ số tương quan r từ -1 đến 1, $r > 0$ tương quan thuận, $r < 0$ tương quan nghịch, cụ thể $r > |0.7|$: tương quan mạnh, $|0.7| \geq r \geq |0.3|$: tương quan trung bình, $r < |0.3|$: tương quan yếu giữa hai biến số).

Đạo đức: Toàn bộ quy trình nghiên cứu đã được chấp thuận từ Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TPHCM (số 828/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 03 tháng 11 năm 2022).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm người hiến tiểu cầu**

Bảng 1. Đặc điểm NHTC (n=134)

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
18-30 tuổi	34	25,4
31-50 tuổi	60	44,8
51-60 tuổi	40	29,8
Giới		
Nam	93	69,4
Nữ	41	30,6
Nhóm máu		
A	27	20,2
B	31	23,1
AB	2	1,5
O	74	55,2
Cân nặng (kg) (Trung vị (khoảng tứ phân vị))	65,5 (60 - 72)	
Chiều cao (cm) (Trung vị (khoảng tứ phân vị))	165 (160 - 170)	
BMI (Trung vị (khoảng tứ phân vị))	24,3 (22,7 - 26,9)	

Phân loại BMI		
Bình thường	82	61,2
Thừa cân	52	38,8

Nhận xét: Đa số NHTC là nam (69,4%) và 165 (160 - 170) (cm). Trung vị chỉ số BMI của NHTC trong nghiên cứu là 24,3 với khoảng tứ phân vị là 22,7 - 26,9. Trong đó, 61,2% NHTC có chỉ số BMI ở mức bình thường.

3.2. Chỉ số huyết học NHTC trước tách

Bảng 2. Chỉ số huyết học NHTC trước tách (n=134)

Chỉ số	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
WBC ($\times 10^9/L$)	7,5±1,4	10,0	3,3
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4,9±0,4	6,0	4,3
HGB (g/dL)	14,2±1,0	16,3	12,5
CT (%)	43,0±2,8	49,1	38,0
MCV (fL)	87,7±3,5	97,1	80,4
PLT ($\times 10^9/L$)	341,4±46,5	461,3	272,8

Nhận xét: WBC trước tách trung bình là 7,5±1,4 $\times 10^9/L$. RBC trung bình là 4,9±0,4 $\times 10^{12}/L$. HGB trung bình là 14,2±1,0 (g/dL), HCT trung bình là 43,0±2,8%, MCV trung bình là 87,7±3,5 fL và PLT trung bình là 341,4±46,5 $\times 10^9/L$.

3.3. Chất lượng KTC gạn tách từ NHTC

Bảng 3. Chất lượng KTC gạn tách từ NHTC (n=134)

Chỉ số	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	TCCL KTC theo Thông tư 26/2013-BYT	Đạt TCCL theo Thông tư 26/2013-BYT	
			Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thể tích KTC (ml)	500,96±6,72	500 ml (±15%)	134	100
Mật độ tiểu cầu/uL	1290,51±106,94	<1500 $\times 10^9/L$	134	100
SLTC/đv	646,02±48,39	≥600 $\times 10^9/\text{đv}$	125	93,3

Nhận xét: Chỉ số thể tích KTC, mật độ tiểu cầu đảm bảo TCCL theo Thông tư 26/2013/TT-BYT với 134 KTC, đạt tỷ lệ 100% và 125 KTC đạt TCCL về SLTC/đv (93,3%).

3.4. Các thông số trong quá trình tách KTC

Bảng 4. Các thông số trong quá trình tách KTC

Thông số	Trung bình ± Độ lệch chuẩn
Thời gian gạn tách (phút)	86,7±22,9
Thể tích máu xử lý (ml)	3658±532,0
Lượng NaCl sử dụng (ml)	315,3±28,9
Lượng ACD dùng (ml)	371,4±53,1

Nhận xét: Thời gian gạn tách KTC trung bình là 86,7±22,9 phút, thể tích máu xử lý trung bình là 3658±532,0 ml máu, lượng NaCl 0,9% sử dụng trung bình là 315,3±28,9 ml và lượng ACD dùng trong toàn bộ quá trình tách trung bình là 371,4±53,1 ml.

3.5. Hiệu suất lọc và tỷ lệ lọc

Bảng 5. Hiệu suất lọc và tỷ lệ lọc

Thông số	Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
Hiệu suất lọc CE (%)*	70,9 (67,6-75,6)	137,8	57,3
Tỷ lệ lọc CR(tiểu cầu/phút)**	0,08 $\pm$ 0,02	0,14	0,03

*Trung vị, khoảng tứ phân vị, **Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn

Nhận xét: Kết quả bảng 5 cho thấy CE trung vị là 70,9% với khoảng tứ phân vị là 67,6%-75,6%. CR trung bình 0,08 $\pm$ 0,02x10¹¹tiểu cầu/phút.

3.6. Mối tương quan giữa các thông số gạn tách

Bảng 6. Mối tương quan giữa các thông số gạn tách

Đặc điểm	1	2	3	4
1.Thời gian tách (phút)	1			
2. Thể tích máu xử lý (ml)	0,627**	1		
3.Lượng NaCl sử dụng (ml)	-0,052	-0,068	1	
4.Lượng ACD dùng (ml)	0,728**	0,905**	-0,124	1

** $p < 0,001$

Nhận xét: Có mối tương quan thuận trung bình có ý nghĩa thống kê giữa thời gian gạn tách và thể tích máu xử lý, với $r = 0,627$ ($p < 0,001$). Có mối tương quan thuận mạnh có ý nghĩa thống kê giữa thời gian gạn tách và lượng ACD sử dụng, với $r = 0,728$

($p < 0,001$). Lượng ACD dùng có mối tương quan thuận mạnh với thể tích máu xử lý, với $r = 0,905$, $p < 0,001$.

3.7. Mối tương quan giữa chỉ số HCT, PLT, MCV trước tách và các thông số quy trình tách

Bảng 7. Mối tương quan giữa chỉ số HCT, PLT, MCV trước tách và các thông số quy trình tách

Đặc điểm	Thời gian tách (phút)	Thể tích máu xử lý (ml)	Lượng NaCl sử dụng (ml)	Lượng ACD dùng (ml)
HCT	0,189*	0,316**	-0,136	0,308**
PLT	-0,583**	-0,889**	0,057	-0,876**
MCV	0,043	0,083	-0,219*	0,090

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Nhận xét: Có mối tương quan thuận yếu có ý nghĩa thống kê giữa HCT trước tách và thời gian tách, ($r = 0,189$ và $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận trung bình giữa HCT trước tách và thể tích máu xử lý, lượng ACD dùng với r lần lượt là 0,316 và 0,308, ($p < 0,001$). Có mối tương quan nghịch trung bình giữa

chỉ số PLT trước tách và thời gian tách, với $r = -0,583$, $p < 0,001$. Chỉ số PLT trước tách có mối tương quan nghịch mạnh với thể tích máu xử lý và lượng ACD dùng, (với $p < 0,001$) và r lần lượt là -0,889 và -0,876. Chỉ số MCV trước tách có mối tương quan

nghịch yếu có ý nghĩa thống kê với lượng NaCl sử dụng với $r = -0,219$ ($p < 0,05$).

3.8. Mối tương quan giữa các chỉ số HCT, PLT, MCV trước tách và CE, CR

Bảng 8. Mối tương quan giữa các chỉ số HCT, PLT, MCV trước tách và CE, CR

Chỉ số	CE	Giá trị p	CR	Giá trị p
	Trung vị (Tứ phân vị)		Trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn	
HCT				
38%- 46%	72,6 (68,4 - 76,3)	<0,001	0,08 $\pm$ 0,02	0,103
>46%-49,1%	65,9 (62,4 - 69,5)		0,07 $\pm$ 0,02	
PLT				
Từ dưới 300 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	69,8 (66,6 - 73,3)	0,515	0,06 $\pm$ 0,01	<0,001
Từ 301 - 350 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	71,6 (66,1 - 75,0)		0,06 $\pm$ 0,02	
Trên 350 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	70,8 (68,0 - 76,5)		0,09 $\pm$ 0,02	
MCV				
Dưới 85 (fL)	70,2 (63,8 - 74,3)	0,161	0,08 $\pm$ 0,03	0,758
Từ 85-90 (fL)	70,5 (67,8 - 75,2)		0,08 $\pm$ 0,02	
Trên 90 (fL)	73,3 (6,1 - 77,4)		0,08 $\pm$ 0,02	

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa các nhóm HCT trước tách và hiệu suất lọc (CE), giữa các nhóm PLT trước tách và tỷ lệ lọc (CR), (với $p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm PLT, MCV của người hiến tiểu cầu trước gạn tách và

hiệu suất lọc; giữa các nhóm HCT, MCV người hiến tiểu cầu trước gạn tách và tỷ lệ lọc, (với $p > 0,05$).

3.9. Mối liên quan giữa chất lượng KTC và đặc điểm người hiến tiểu cầu

Bảng 9. Mối liên quan giữa chất lượng KTC và đặc điểm người hiến tiểu cầu

Đặc điểm	Đạt TCCL về SLTC (%)	Không đạt TCCL về SLTC (%)	Giá trị p	PR KTC 95%
Giới				
Nam	91 (97,9)	2 (2,1)	0,023	1
Nữ	34 (82,9)	7 (17,1)		0,85 (0,73 - 0,98)
Nhóm tuổi				
20 - 30 tuổi	32 (94,1)	2 (5,9)	0,650	1
31 - 50 tuổi	55 (91,7)	5 (8,3)		0,97 (0,87 - 1,09)
51 - 60 tuổi	38 (95,0)	2 (5,0)		1,01 (0,90 - 1,13)
Nhóm máu				
A	25 (92,6)	2 (7,4)	0,912	1
B	29 (93,6)	2 (6,4)		1,01 (0,88 - 1,16)
AB	2 (100,0)	0 (0)		1,08 (0,97 - 1,20)
O	69 (93,3)	5 (6,7)		1,01 (0,89 - 1,14)

Phân loại BMI				
Bình thường	77 (93,9)	5 (6,1)		1
Tăng cân	48 (92,3)	4 (7,7)	0,509	0,96(1,01 - 1,13)

Nhận xét: Có mối liên quan giữa giới tính và tỷ lệ KTC đạt TCCL về SLTC theo Thông tư 26/2013/TT-BYT, (với $p < 0,05$). Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ KTC đạt TCCL theo Thông tư 26/2013/TT-BYT và nhóm tuổi, nhóm máu

hệ ABO, phân loại BMI (với $p > 0,05$) và KTC 95% có chứa 1.

3.10. Mối liên quan giữa chất lượng KTC và chỉ số HCT, PLT, MCV trước tách

Bảng 10. Mối liên quan giữa chất lượng KTC và chỉ số HCT trước tách

Chỉ số	Đạt TCCL về SLTC(%)	Không đạt TCCL về SLTC (%)	Giá trị p	PR KTC 95%
HCT				
38%- 46%	103 (92,0)	9(8,0)		1
>46%-49,1%	22 (100)	0 (0,00)	0,003	1,09 (1,03 - 1,15)
PLT				
Từ dưới 300 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	30 (96,7)	1 (3,2)		1
Từ 301-350 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	50 (94,3)	3 (5,7)	0,589	0,97 (0,89 - 1,07)
Trên 350 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	45 (90,0)	5 (10,0)	0,208	0,93 (0,83 - 1,04)
MCV				
Dưới 85 (fL)	29 (93,5)	2 (6,5)		1
Từ 85-90 (fL)	59 (92,2)	5 (7,8)	0,806	0,98 (0,88 - 1,11)
Trên 90 (fL)	37 (93,3)	2 (6,7)	0,816	1,01 (0,90 - 1,14)

Nhận xét: Có mối liên quan giữa chỉ số HCT trước tách và tỷ lệ KTC đạt TCCL về SLTC theo Thông tư 26/2013/TT-BYT, (với $p < 0,05$). Cụ thể tỷ lệ KTC đạt TCCL ở nhóm HCT trên 46% bằng 1,09 lần so nhóm HCT 38%-46% với KTC 95% từ 1,03 - 1,15.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy NHTC nhóm tuổi (31-50) chiếm tỷ lệ cao nhất (44,8%), cao hơn nghiên cứu Trần Thị Thúy Hồng (2015) ^[3] với tỷ lệ nhóm tuổi này chỉ chiếm 6,55%. Đa số NHTC là nam giới (69,4%,) khác biệt với nghiên cứu Phùng Thị Hoàng Yến (2020)^[4] với nam giới (100%). Nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao nhất (55,2%)

và nhóm máu AB chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,5%). Kết quả nghiên cứu cho thấy cân nặng của NHTC có trung vị là 65,5 kg, kết quả tương đồng với nghiên cứu Phùng Thị Hoàng Yến (2020)^[4] với cân nặng trung bình là $64,85 \pm 6,67$ kg

Chỉ số WBC của NHTC trước tách trung bình là $7,5 \pm 1,4 \times 10^9/\text{L}$. RBC trung bình là $4,9 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{L}$. HGB trung bình là $14,2 \pm 1,0$ g/dL, HCT trung bình là $43,0 \pm 2,8\%$, MCV trung bình là $87,7 \pm 3,5$ fL và PLT trung bình $341,4 \pm 46,5 \times 10^9/\text{L}$ đảm bảo tiêu chuẩn tuyển chọn NHTC theo Thông tư 26/2013/TT-BYT và TTTM Chợ Rẫy.

Tỷ lệ KTC đạt TCCL theo Thông tư 26/2013/TT-BYT trong nghiên cứu này đạt

tỷ lệ cao (93,3%) và chúng tôi cũng ghi nhận có 09 KTC không đạt TCCL về SLTC, chiếm 6,7%.

Thời gian tách KTC trung bình $86,7 \pm 22,9$ phút, tương đồng nghiên cứu Daskalakis (2012)^[5]. Các thiết bị gạn tách ngày càng hiện đại thuận tiện với người hiến và người sử dụng, đồng thời cho ra các sản phẩm chất lượng cao trong thời gian ngắn, làm cho NHTC cảm thấy dễ chịu hơn, vận động hiến lặp lại sẽ dễ dàng hơn, góp phần làm tăng nguồn người hiến.

Lượng ACD dùng trong quá trình tách là vấn đề cần được quan tâm, vì nó liên quan đến vấn đề ngộ độc citrate có thể xảy ra. Lượng ACD sử dụng, thể tích máu cần xử lý trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu Fayed (2018)^[6]. Lượng ACD sử dụng, thể tích máu xử lý càng ít càng có lợi cho NHTC.

Việc sử dụng KTC gạn tách liệu đôi giúp tăng SLTC thu thập và hiệu suất thu gom. Trong nghiên cứu của chúng tôi, CE là 70,9% với khoảng tứ phân vị là 67,6%-75,6% và CR trung bình $0,08 \pm 0,02 \times 10^{11}$ tiểu cầu/phút.

Có mối tương quan thuận yếu giữa chỉ số HCT trước tách và thời gian tách, ($r=0,189$ và $p<0,05$), khác biệt với nghiên cứu Landzo (2013)^[7]. Nguyên nhân có thể là do các nghiên cứu thực hiện trên các thiết bị khác nhau dẫn tới thời gian tách cũng khác nhau. Chỉ số PLT trước tách có mối tương quan nghịch mạnh với thể tích máu xử lý và lượng ACD dùng, ($r = -0,889, -0,876, p<0,001$) và có mối tương quan nghịch trung bình giữa PLT trước tách và thời gian tách, ($r=-0,583, p<0,001$), tương đồng nghiên cứu Phùng Thị Hoàng Yến (2013)^[8], ($r = -0,73, p<0,01$).

Chỉ số MCV trước tách có mối tương quan nghịch yếu với lượng NaCl 0,9% sử

dụng với $p<0,05$ và r là $-0,223$. Điều này chúng tôi không tìm thấy mối liên quan tương tự trong các nghiên cứu được đề cập tới trong nước và trên thế giới.

Thể tích máu xử lý tương quan thuận trung bình với thời gian tách, ($r=0,627, p<0,001$). Lượng ACD dùng có tương quan thuận mạnh với thời gian tách và thể tích máu xử lý ($r=0,905$ và $p<0,001$). Có mối tương quan thuận mạnh có ý nghĩa thống kê giữa thời gian tách và lượng ACD sử dụng, ($r=0,728, p<0,001$), tương đồng nghiên cứu Kanungo (2022)^[9].

Có sự khác biệt giữa các nhóm HCT trước tách với CE, ($p<0,001$). Kết quả tương đồng với nghiên cứu Landzo (2013)^[5]. Không tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm HCT và CR, ($p>0,05$), tương đồng nghiên cứu Chellaiya (2020)^[10]. SLTC trước tách có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với CR, nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm PLT và CE, tương đồng với nghiên cứu Yin (2013)^[11].

Kết quả phân tích cho thấy giới tính có mối liên quan với tỷ lệ KTC đạt TCCL theo TT26/2013/TT-BYT, ($p<0,05$), tương đồng nghiên cứu Eren (2019)^[12]. Ghi nhận này có thể do ảnh hưởng của cân nặng, số lượng tiểu cầu trước hiến khác biệt giữa hai nhóm nam và nữ. Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ KTC đạt TCCL theo Thông tư 26/2013/TT-BYT và nhóm tuổi, nhóm máu hệ ABO, phân loại BMI. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu thực hiện tại Ấn Độ của tác giả Geetha (2017)^[13], tuy nhiên khác biệt với nghiên cứu của Eren (2019)^[12]. HCT trước tách có mối tương quan với SLTC được thu gom đạt TCCL, ($p<0,05$), khác biệt nghiên cứu Dass(2009)^[14]. Trong số các Y văn chúng tôi tìm thấy cho thấy rằng SLTC người hiến có

liên quan với SLTC thu được của KTC, ($p < 0,01$) như trong nghiên cứu Chopra (2023)^[15], tuy nhiên điều này lại không thể hiện ở nghiên cứu của chúng tôi. Chỉ số MCV không có mối tương quan đến số lượng tiểu cầu của KTC đạt TCCL, về điểm này thì tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Quang Đông, (với $p > 0,05$)^[16].

V. KẾT LUẬN

Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa HCT và thời gian tách, thể tích máu xử lý, lượng ACD dùng, (với $p < 0,05$).

Có mối tương quan nghịch mạnh có ý nghĩa thống kê giữa PLT trước tách và thể tích máu xử lý, lượng ACD dùng, (với $p < 0,001$, $r = -0,889$ và $-0,876$).

Có mối tương quan nghịch yếu có ý nghĩa thống kê giữa MCV và lượng NaCl sử dụng, (với $p < 0,001$).

Có mối tương quan thuận trung bình có ý nghĩa thống kê giữa thời gian tách và thể tích máu xử lý, (với $p < 0,001$, $r = 0,627$).

Có mối tương quan thuận mạnh có ý nghĩa thống kê giữa thời gian tách và lượng ACD dùng, (với $p < 0,001$, $r = 0,728$).

Có mối tương quan thuận mạnh có ý nghĩa thống kê giữa thể tích máu xử lý và lượng ACD dùng với $r = 0,905$ ($p < 0,001$).

Các yếu tố liên quan với tỷ lệ KTC đạt TLCL là giới tính, HCT.

Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm HCT cũng như PLT trước tách đến CE và CR trên máy AmiCORE.

VI. HẠN CHẾ

Nhóm nghiên cứu chỉ mới phân tích đơn biến, chưa phân tích đa biến nên chưa loại trừ được ảnh hưởng của cân nặng, số lượng tiểu cầu trước hiến đến khác biệt tỷ lệ KTC đạt TCCL về SLTC giữa hai nhóm nam và

nữ nên đây là một hạn chế của nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, (2013) Thông tư 26/2013/TT-BYT về “Hướng dẫn hoạt động truyền máu”.
2. **Phùng Thị Hoàng Yến**. Khảo sát một số chỉ số huyết học và sinh hóa của người hiến tiểu cầu và hiệu quả điều trị khối tiểu cầu tách trên máy tách tế bào tự động Amicore. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;520
3. **Trần Thị Thúy Hồng và cộng sự**. Đánh giá sự biến đổi chỉ số huyết học của người cho khối tiểu cầu và hiệu suất sản xuất khối tiểu cầu trên máy tách tế bào tự động Haemonetics MCS+ tại Bệnh viện Đà Nẵng 2014. 2015.
4. **Phùng Thị Hoàng Yến**. Khảo sát các chỉ số huyết học người hiến và chất lượng khối tiểu cầu tách trên máy tách tế bào tự động Amicore. Tạp chí Y học Việt Nam. 2020
5. **Daskalakis M, Schulz-Huotari C, Burger M, Klink I, Umhau M**. Evaluation of the performance of Trima Accel® v5.2 for the collection of concentrated high-dose platelet products and concurrent plasma from high platelet count donors, in Germany. Journal Clin Apher. 2012;27(2):75-80. doi:10.1002/jca.21205
6. **Fayed H M, Ali S S, Eldin E S**. Hematological cellular alterations in plateletpheresis donors. Int J Blood Transfus Immunohematol. 2018;8:100041Z02HF2018.
7. **Landzo E, Sofo-Hafizovic A, Cetkovic-Basic V**. Initial values of donor hematocrit and efficiency of plateletpheresis. Acta Inform Med. 2013;21(2):116-119. doi:10.5455/aim.2013.21.116-119
8. **Phùng Thị Hoàng Yến và cộng sự**. Đánh giá chiết tách tiểu cầu bằng máy Comtec tại

- trung tâm truyền máu- Bệnh viện trung ương Huế. Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh. 2013;15(5):86-92.
9. **Kanungo GN, Routray SS, Agrawal M, Sahu A, Mishra D.** Analysis of single-donor plateletpheresis procedure parameters and its association with yield in a blood center of Eastern India. *Iraqi Journal of Hematology*. 2022;11(2):125-129.
 10. **Chellaiya GK, Murugesan M, Nayanar SK. A.** Study on Influence of Donor Hematocrit on the Procedural Parameters of Concentrated Single Donor Platelets Collected by Two Apheresis Devices. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(1):135-140. doi:10.1007/s12288-019-01163-0
 11. **Yin G, Xu J, Shen Z, Wang Y, Zhu F, Lv H.** The relationship of platelet yield, donor's characteristic and apheresis instruments in China. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;49(3):608-612.
 12. **Eren C, Çeçen S.** Analysis between platelet count and blood groups in apheresis platelet donors with demographic features. *Medical Laboratory Technology Journal*. 2019;5(2):131-137.
 13. **Geetha Ch, Pavani M, Korti P, Jayashankar E, AK. D.** Factors affecting platelet yield in single donor plateletpheresis: A single institution experience. *Indian Journal of Pathology and Oncology*. 2017;4(1):23-26.
 14. **Das S, Chaudhary R, Verma S, Ojha S, Khetan D.** Pre- and post- donation haematological values in healthy donors undergoing plateletpheresis with five different systems. *Blood Transfus*. Jul 2009;7(3):188-192. doi:10.2450/2009.0064-08
 15. **Chopra S, Kaur P, Bedi R, Kaur G.** Effect of double dose plateletpheresis on target yield and donor platelet recovery. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(1):16-24.
 16. **Nguyễn Quang Đông.** Nghiên cứu chất lượng và một số yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng khối tiểu cầu. Đại học Y Hà Nội; 2013.

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN CÓ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM PHẢN ỨNG HOÀ HỢP DƯƠNG TÍNH TRONG TRUYỀN KHỐI HỒNG CẦU TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Thị Mỹ Tiên¹, Phan Thị Thanh Lộc¹, Võ Hữu Tín¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ mẫu bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Xác định đặc điểm bệnh nhân khó chọn máu. Xác định tỷ lệ kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính ở bệnh nhân khó chọn máu.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có chỉ định truyền khối hồng cầu và có kết quả phản ứng hoà hợp dương tính đang điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy, từ ngày 1 tháng 1 năm 2023 đến ngày 31 tháng 12 năm 2023.

Kết quả:

- Thực hiện 39.673 mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp cấp phát khối hồng cầu, trong đó có 452 mẫu xét nghiệm có kết quả dương tính.

- Đa số các trường hợp bệnh nhân là nữ giới (chiếm 62.30%).

- Phần lớn trường hợp bệnh nhân đều có chẩn đoán bệnh lý liên quan đến Huyết học chiếm 51,37%

- 37 bệnh nhân được xác định là trường hợp có nhóm máu khó, chiếm tỷ lệ 20,22%. Tỷ lệ phân bố nhóm máu hệ ABO – Rh(D), tỷ lệ cao nhất là nhóm máu B – Rh (dương) 33,33%, thấp nhất là nhóm máu AB – Rh (dương) 5,46%.

- Có 142 trường hợp được chỉ định xét nghiệm Coomb test, trong đó có 136 trường hợp cho kết quả dương tính.

Kết luận:

- Trong năm 2023, thực hiện tổng 39.673 mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp cấp phát khối hồng cầu, trong đó có 452 mẫu xét nghiệm có kết quả dương tính trên tổng 183 bệnh nhân.

- Phần lớn trường hợp bệnh nhân đều có chẩn đoán bệnh lý liên quan đến Huyết học

- Có 136 trường hợp có kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính.

Từ khoá: Phản ứng hoà hợp, khó chọn máu, Coombs test.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH POSITIVE COMPATIBILITY OSITION TEST RESULTS IN RED BLOOD CELL TRANSFUSION AT CHO RAY HOSPITAL

Objective: Determine the proportion of patient samples with positive compatibility test results during red blood cell transfusion at Cho Ray Hospital. Identify characteristics of patients who have difficulty choosing blood. Determine the rate of positive Coombs test results in patients with difficult blood selection.

Method: Patients with indications for red blood cell transfusion and a positive compatibility test result being treated at Cho Ray Hospital, from January 1, 2023 to December 31, 2023

¹Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mỹ Tiên
SĐT: 0907420346

Email: nguyenmytien8888@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Result:

- Performed 39,673 red blood cell compatibility test samples, of which 452 test samples had positive results.

- The majority of patients are women (accounting for 62.30%).

- Most patients have a diagnosis of diseases related to Hematology, accounting for 51.37%.

- 37 patients were identified as having difficult blood types, accounting for 20.22%. The distribution rate of blood group ABO - Rh (D) system, the highest rate is blood group B - Rh (positive) 33.33%, the lowest rate is blood group AB - Rh (positive) 5.46%.

- There were 142 cases assigned to Coomb test, of which 136 cases tested positive.

Conclusion:

- In 2023, a total of 39,673 red blood cell transfusion compatibility tests were performed, of which 452 were positive in a total of 183 patients.

- Most of the patients had a diagnosis of a disease related to Hematology

- There were 136 cases with positive Coombs test results.

Keywords: Compatibility test, difficulty choosing blood, Coombs test.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu trong điều trị là một phương pháp quan trọng cần thiết, hiện chưa có phương pháp khác để thay thế, đang được rất nhiều chuyên khoa lâm sàng tại Bệnh viện Chợ Rẫy áp dụng.

Thực hiện xét nghiệm phản ứng hoà hợp trước truyền máu nhằm đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Hạn chế tối đa các tai biến không mong muốn có thể xảy ra với bệnh nhân và các tế bào máu khi truyền vào cơ thể bệnh nhân có đời sống dài nhất, đáp ứng tốt cho quá trình điều trị. [2]

Đối với việc truyền khối hồng cầu cho bệnh nhân, mặc dù đã được sàng lọc kháng thể bất thường, và lựa chọn đơn vị máu phù hợp nhóm máu hệ ABO, Rhesus với bệnh nhân, nhưng xét về mặt miễn dịch, truyền khối hồng cầu vẫn là truyền tế bào có kháng nguyên lạ vào cơ thể bệnh nhân, vì ngoài kháng nguyên nhóm máu ABO, Rhesus thì trên bề mặt tế bào của khối hồng cầu còn mang những kháng nguyên dưới nhóm chưa được xác định. Ở một số bệnh nhân có bệnh lý huyết học, ung thư, bệnh nhân bị tác dụng phụ của thuốc điều trị có thể cho kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính với khối hồng cầu.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đặc điểm bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy”, nhằm đạt được những mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ mẫu bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

2. Xác định đặc điểm bệnh nhân khó chọn máu.

3. Xác định tỷ lệ kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính ở bệnh nhân khó chọn máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có chỉ định truyền khối hồng cầu và có kết quả phản ứng hoà hợp dương tính đang điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Địa điểm: Phòng xét nghiệm Cấp phát máu BV Chợ Rẫy.

Thời gian: Từ ngày 1 tháng 1 năm 2023 đến ngày 31 tháng 12 năm 2023.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng Phương pháp mô tả cắt ngang, hồi

cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ, tất cả các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp với khối hồng cầu có kết quả dương tính.

Nghiên cứu được thực hiện 3 bước:

- Thực hiện 39 673 mẫu cấp phát máu có chỉ định truyền khối hồng cầu theo quy trình Cấp phát máu bao gồm:

- Kỹ thuật xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO-Rhesus bằng phương pháp ống nghiệm.[2]

- Kỹ thuật xét nghiệm phản ứng hoà hợp Crossmatch cấp phát khối hồng cầu bằng phương pháp ngưng kết cột gel. (Matrix Forward Grouping anh Crossmatch, Matrix AHG (Coombs) test card, Matrix Neutral Gelcard) [4,5,6]

- Ghi nhận có 452 mẫu máu có kết quả phản ứng hoà hợp dương tính với khối hồng cầu, thuộc 183 bệnh nhân. Thực hiện xét nghiệm lựa chọn đơn vị máu phù hợp cho bệnh nhân bằng phương pháp ngưng kết cột gel trong trường hợp không cấp phát được bằng quy trình thông thường. (Matrix AHG (Coombs) test card, Matrix Neutral Gelcard)[4,6]

- Hồi cứu kết quả xét nghiệm Coombs test trước truyền máu của 183 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính, xét nghiệm Coombs test được thực hiện bằng phương pháp ngưng kết cột gel. (Matrix AHG (Coombs) test card) [4]

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu: Dữ liệu nhập, phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel for Office 365.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Bảng 1: Tỷ lệ kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp trong truyền khối hồng cầu

	Số lượng	Tỷ lệ
Âm tính	39 221	98,86%
Dương tính - chọn máu	452	1,14%
Tổng số mẫu	39 673	100%

Nhận xét: Trong năm 2023, thực hiện 39673 xét nghiệm phản ứng hoà hợp trong truyền khối hồng cầu, có 452 mẫu có kết quả dương tính (chiếm tỷ lệ 1,14%).

3.2. Đặc điểm bệnh nhân khó chọn máu

- 452 mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính, phải thực hiện xét nghiệm chọn đơn vị máu phù hợp thuộc 183 bệnh nhân.

3.2.1. Giới tính

Bảng 2: Tỷ lệ giới tính

	Số lượng	Tỷ lệ
Nam	69	37,70%
Nữ	114	62,30%
Tổng BN	183	100%

Nhận xét: Giới tính nữ 62,30% chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam.

3.2.2. Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO - Rh(D)

Bảng 3: Tỷ lệ bệnh nhân có nhóm máu khó xác định

	Số lượng	Tỷ lệ
Nhóm máu khó xác định	37	20,22%
Tổng BN	183	100%

Nhận xét: 37 bệnh nhân được xác định là trường hợp có nhóm máu khó, chiếm tỷ lệ 20,22%.

Bảng 4: Tỷ lệ nhóm máu hệ ABO – Rh(D)

Nhóm máu	Số lượng	Tỷ lệ
A – Rh (dương)	53	28,96%
B – Rh (dương)	61	33,33%
AB – Rh (dương)	10	5,46%
O – Rh (dương)	59	32,25%
Tổng BN	183	100%

Nhận xét: Tỷ lệ phân bố nhóm máu hệ ABO – Rh(D), tỷ lệ cao nhất là nhóm máu B – Rh (dương) 33,33%, thấp nhất là nhóm máu AB – Rh (dương) 5,46%.

3.2.3. Đặc điểm bệnh lý

Bảng 5: Tỷ lệ bệnh lý

Bệnh lý	Số lượng	Tỷ lệ
Thiếu máu tán huyết miễn dịch	49	26,78%
Thalasemia	8	4,37%
Lupus	34	18,58%
Hội chứng Evan	3	1,64%
Bệnh lý khác	89	48,63%
Tổng BN	183	100%

Nhận xét: Bệnh nhân có chẩn đoán bệnh lý liên quan đến Huyết học chiếm 51,37%. Trong đó, bệnh lý thiếu máu tán huyết miễn dịch chiếm tỷ lệ cao nhất 26,78%.

3.3. Tỷ lệ kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính ở bệnh nhân khó chọn máu:

3.3.1. Tỷ lệ bệnh nhân khó chọn máu được chỉ định xét nghiệm Coombs test

Bảng 6: Tỷ lệ chỉ định xét nghiệm Coombs test ở lâm sàng

	Số lượng	Tỷ lệ
Có chỉ định	142	77,60%
Không có chỉ định	41	22,4%
Tổng BN	183	100%

Nhận xét: Có 142 bệnh nhân được chỉ định thực hiện xét nghiệm Coombs test trực tiếp và gián tiếp, chiếm tỷ lệ 77,60%.

3.3.2. Tỷ lệ bệnh nhân khó chọn máu có kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính

Bảng 7: Tỷ lệ kết quả xét nghiệm Coombs test trực tiếp (TT) và Coombs test gián tiếp (GT)

	Số lượng	Tỷ lệ
Coomb test TT và GT dương tính	110	77,46%
Coomb test TT dương tính và GT âm tính	15	10,56%
Coomb test TT âm tính và GT dương tính	11	8,35%
Coomb test TT và GT âm tính	6	3,63%
Tổng BN được chỉ định XN	142	100%

Nhận xét: Kết quả Coombs test trực tiếp và gián tiếp dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất 77,46%, và có 6 trường hợp bệnh nhân có kết quả xét nghiệm Coombs test trực tiếp và gián tiếp âm tính, chiếm tỷ lệ 3,63%. 18,91% các trường hợp bệnh nhân còn lại có kết quả Coombs test chỉ dương tính ở trực tiếp hoặc gián tiếp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Chợ Rẫy

- Mẫu xét nghiệm có kết quả phản ứng hoà hợp dương tính với khối hồng cầu ngẫu nhiên theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng và phải thực hiện xét nghiệm lựa chọn đơn vị máu phù hợp cho bệnh nhân trong trường hợp không cấp phát được bằng quy trình thông thường, được xem là bệnh nhân khó chọn máu.

- Số liệu bảng 1 cho thấy tỷ lệ mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp trong truyền khối hồng cầu có kết quả dương tính chiếm tỷ lệ thấp với 1,14% so với tổng số lượng mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp thực hiện trong năm 2023. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Dũng (2013) (tỷ lệ 3,79%) [3]. Điều này có thể lý giải, Bệnh viện Chợ Rẫy có nhiều chuyên khoa, truyền máu là phương pháp điều trị đang được nhiều khoa lâm sàng áp dụng, các khoa lâm sàng sử dụng truyền máu cho bệnh nhân thường là các khoa điều trị chấn thương, nội

tiêu hoá, ngoại tiêu hoá,... bệnh nhân ở những khoa này thường không có yếu tố bệnh lý sinh kháng thể bất thường. Nhóm bệnh nhân khó chọn máu phần lớn nằm trong nhóm bệnh lý liên quan đến Huyết học.

4.2. Đặc điểm bệnh nhân khó chọn máu

- Đa số các trường hợp bệnh nhân là nữ giới (chiếm 62,30%), điều này có thể giải thích do ở nữ có quá trình mang thai, kháng thể bất thường có thể được sinh ra khi có sự bất đồng hệ nhóm máu giữa mẹ và con điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Dũng (2013), kháng thể bất thường có ở nữ giới chiếm 4,96%, cao hơn nam giới 2,58%.[3]

- Tỷ lệ phân bố nhóm máu hệ ABO – Rh(D) ở bệnh nhân khó chọn máu do có kháng thể bất thường, tỷ lệ cao nhất là nhóm máu B – Rh (dương) 33,33%, thấp nhất là nhóm máu AB – Rh (dương) 5,46%.

- Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Vũ Đức Bình (2017) cho thấy kháng thể bất thường xuất hiện nhiều ở nhóm bệnh nhân có chẩn đoán bệnh lý Huyết học [8]. Ngoài ra, có 48,63% bệnh nhân thuộc nhóm bệnh lý khác cũng gặp tình trạng khó chọn đơn vị máu phù hợp như suy thận, xuất huyết tiêu hoá, viêm gan, viêm phổi, ung thư. Những bệnh nhân thuộc nhóm này thường có tiền sử truyền máu nhiều lần sinh ra kháng thể bất thường và yếu tố bệnh lý gây ảnh hưởng đến kết quả phản ứng hoà hợp trong truyền máu. [7]

4.3. Tỷ lệ kết quả xét nghiệm Coombs test dương tính ở bệnh nhân khó chọn máu

- Nghiên cứu này cho thấy, phần lớn bệnh nhân có kết quả xét nghiệm phản ứng hoà hợp dương tính trong truyền khối hồng cầu đều có kết quả Coombs test trực tiếp và gián tiếp dương tính (chiếm tỷ lệ 77,46%) và kết quả Coombs test trực tiếp hoặc gián tiếp dương tính chiếm tỷ lệ 18,91%. Điều này cho thấy sự tồn tại kháng thể bất thường trong máu của bệnh nhân là nguyên nhân gây ra ngưng kết tế bào hồng cầu của túi máu. Gây khó khăn trong việc lựa chọn đơn vị máu phù hợp, khó đáp ứng yêu cầu điều trị.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Trong năm 2023, thực hiện tổng 39 673 mẫu xét nghiệm phản ứng hoà hợp cấp phát khối hồng cầu, trong đó có 452 mẫu xét nghiệm có kết quả dương tính trên tổng 183 bệnh nhân.

- Đa số các trường hợp bệnh nhân là nữ giới (chiếm 62,30%).

- Phần lớn trường hợp bệnh nhân đều có chẩn đoán bệnh lý liên quan đến Huyết học chiếm 51,37%

- 37 bệnh nhân được xác định là trường hợp có nhóm máu khó, chiếm tỷ lệ 20,22%. Tỷ lệ phân bố nhóm máu hệ ABO – Rh(D), tỷ lệ cao nhất là nhóm máu B – Rh (dương) 33,33%, thấp nhất là nhóm máu AB – Rh (dương) 5,46%.

- Có 142 trường hợp được chỉ định xét nghiệm Coombs test, trong đó có 136 trường hợp cho kết quả dương tính.

VI. KIẾN NGHỊ

- Việc xác định có hay không có sự hiện diện của kháng thể bất thường trong máu của bệnh nhân là hết sức cần thiết trong hoạt

động truyền máu.

- Xây dựng nguồn người hiến máu tình nguyện đã được định danh kháng nguyên hệ nhóm máu ngoài hệ ABO. Hướng đến truyền máu không chỉ phù hợp về hệ nhóm máu ABO – Rh(D), mà còn phù hợp cả hệ nhóm máu ngoài hệ ABO cho những bệnh nhân có kháng thể bất thường. Hạn chế việc đưa kháng nguyên lạ vào cơ thể bệnh nhân, giúp giảm sự hình thành kháng thể bất thường trong cơ thể bệnh nhân, đảm bảo an toàn trong truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Thông tư 26/2013/TT-BYT “Hướng dẫn hoạt động truyền máu”
2. Hà Thị Anh, “Kỹ thuật xét nghiệm Huyết học – Truyền máu”, NXB Y học Hà Nội năm 2009.
3. Nguyễn Tiến Dũng (2013), Nghiên cứu sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở bệnh nhân truyền khối hồng cầu tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên. Tạp chí y dược lâm sàng 108, số 8, tr.111-115.
4. MATRIX AHG (Coombs) Test Card, [https://www.tulipgroup.com/PDFs/Blood_Banking/TechSpecs/Matrix-AHG-\(Coombs\)-Test-Card-TS.pdf](https://www.tulipgroup.com/PDFs/Blood_Banking/TechSpecs/Matrix-AHG-(Coombs)-Test-Card-TS.pdf)
5. MATRIX Forward Grouping and Crossmatch Card, https://www.tulipgroup.com/PDFs/Blood_Banking/IFU/Matrix-Forward-Grouping-&-Cross-Match-Card-IFU.pdf
6. MATRIX NEUTRAL GEL CARD, https://www.tulipgroup.com/PDFs/Blood_Banking/IFU/Matrix-Neutral-Gel-Card-IFU.pdf
7. PGS. Trần Văn Bé “Lâm sàng huyết học (1998)”, NXB ĐHY dược TPHCM, NXB Y Học.
8. Vũ Đức Bình (2017). Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường bằng bộ panel hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu TW để đảm bảo truyền máu có hiệu lực, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.

TẾ BÀO GỐC

KẾT QUẢ TÌM KIẾM NGƯỜI HIẾN CÙNG HUYẾT THỐNG PHÙ HỢP HLA CHO BỆNH NHÂN GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOÀI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019-2024

Nguyễn Bá Khanh^{1,2}, Đỗ Quang Linh², Nguyễn Khánh Hà²,
Võ Thị Thanh Bình², Trần Ngọc Quế², Nguyễn Hà Thanh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Phân tích kết quả tìm kiếm người hiến cùng huyết thống cho bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu trên 465 bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài điều trị các bệnh về máu/miễn dịch và 693 người hiến cùng huyết thống tương ứng trong giai đoạn 1/2019-3/2024. **Kết quả:** Nhóm bệnh ác tính chiếm tỷ lệ chủ yếu trong số các trường hợp cần tìm kiếm người hiến (55,3%). 8,8% bệnh nhân không tìm được người hiến hòa hợp. Số người có thể hiến tế bào gốc trung bình và tỷ lệ tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn tăng dần theo độ tuổi. Nguồn người hiến nửa hòa hợp góp phần vào 43,4% số ca đã ứng dụng ghép. 79,3% số bệnh nhân đã ghép từ nguồn anh chị em ruột, có một số trường hợp ghép từ anh chị em họ hoặc tìm nguồn tế bào gốc khác. **Kết luận:** Người hiến cùng huyết thống có

tiềm năng hiến tế bào gốc rất cao. Bệnh nhân có tuổi càng lớn thì có số người hiến tiềm năng càng nhiều và tương ứng khả năng có thể tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn càng cao. Nguồn người hiến nửa hòa hợp và người hiến cùng huyết thống xa góp phần quan trọng trong ứng dụng ghép tế bào gốc.

Từ khóa: ghép tế bào gốc đồng loài, người hiến cùng huyết thống, hòa hợp haplotype.

SUMMARY

**RESULTS OF SEARCHING FOR HLA
MATCHING BLOOD-RELATED
DONORS
FOR PATIENTS WITH ALLOGENEIC
STEM CELL TRANSPLANTATION
AT NATIONAL INSTITUTE OF
HEMATOLOGY AND BLOOD
TRANSFUSION
DURING 2019-2024**

Objective: To analyze the results of finding blood-related donors for allogeneic stem cell transplant patients at National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period 2019-2024. **Subjects and methods:** Cross-sectional, retrospective study on 465 patients indicated for allogeneic stem cell transplantation to treat blood/immune diseases and 693 corresponding blood-related donors at the National Institute of Hematology and Blood

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Khanh
SĐT: 0986933755

Email: khanhhhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Transfusion in the period from 2019 January to 2024 March. **Results:** Hematopoietic malignant diseases accounted for the majority of cases requiring a donor search (55.3%). 8.8% could not find a compatible donor. The average number of people who can donate stem cells and the rate of finding a completely compatible donor increases with age. The source of haplotype donors contributed to 43.4% of transplanted cases. 79.3% of patients received transplants from siblings while there were some cases of transplants from cousins or other stem cell sources. **Conclusion:** Blood-related donors are high potential stem cell donors. The older the patient, the greater the number of potential donors and, correspondingly, the higher the likelihood of finding a fully compatible donor. Haplotype donors and distant blood-related donors play an important role in stem cell transplantation. **Keywords:** allogeneic stem cell transplantation, blood-related donors, haplotype compatibility.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phương pháp điều trị hiện đại, đem lại hiệu quả cao giúp nhiều bệnh nhân (BN) mắc bệnh máu ác tính, mạn tính có khả năng khỏi bệnh hoặc duy trì bệnh ổn định lâu dài, với nguồn tế bào gốc (TBG) từ người hiến (NH) cùng huyết thống luôn là nguồn tế bào gốc được quan tâm hàng đầu. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương, trong những thời kỳ ban đầu triển khai ghép tế bào gốc đồng loài, nguồn tế bào gốc duy nhất được áp dụng là người hiến cùng huyết thống hòa hợp hoàn toàn kháng nguyên hệ bạch cầu người (HLA) nhưng tỷ lệ tìm kiếm được trong các gia đình nói chung chỉ đạt 25-30% tùy theo số lượng người hiến [1]. Để khắc phục các khó khăn này, Viện Huyết học –

Truyền máu Trung ương đã triển khai áp dụng các nguồn tế bào gốc thay thế như người hiến nửa hòa hợp, máu dây rốn cộng đồng và đem lại nhiều giá trị tích cực. Tuy nhiên, không phải trường hợp nào cũng có thể tìm kiếm được người hiến phù hợp. Việc đánh giá kết quả tìm kiếm người hiến cùng huyết thống trong giai đoạn này có ý nghĩa rất quan trọng, giúp xem xét khả năng lựa chọn được nguồn tế bào gốc hòa hợp hoàn toàn, nửa hòa hợp và nhu cầu sử dụng các nguồn tế bào gốc khác. Vì vậy đề tài được tiến hành với mục tiêu: “Phân tích kết quả tìm kiếm người hiến cùng huyết thống cho bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2024”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

465 bệnh nhân có chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài điều trị các bệnh về máu/miễn dịch và 693 người hiến cùng huyết thống tương ứng tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong giai đoạn 1/2019-3/2024.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn

– Bệnh nhân mắc bệnh máu/miễn dịch lành tính hoặc ác tính, đủ tiêu chuẩn ghép tế bào gốc đồng loài, có chỉ định tìm kiếm người hiến cùng huyết thống để ghép tế bào gốc.

– Người hiến tiềm năng: cùng huyết thống với bệnh nhân, khỏe mạnh, đủ tiêu chuẩn hiến tế bào gốc, tình nguyện hiến tế bào gốc cho bệnh nhân tương ứng, bao gồm bố mẹ, anh chị em ruột, anh chị em họ của bệnh nhân.

– Nguồn tế bào gốc khác là thai/phôi hiến tế bào gốc từ máu dây rốn, không có bệnh lý tiềm ẩn trong quá trình thai nghén, đủ điều kiện lưu giữ tế bào gốc.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Không.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** cắt ngang, hồi cứu

- **Phương pháp chọn mẫu:**

❖ **Cỡ mẫu:**

Dựa trên các nghiên cứu trước đây về tỷ lệ tìm kiếm người hiến hòa hợp cùng huyết thống trung bình là 25-34% [1], nhóm nghiên cứu tính toán cỡ mẫu tối thiểu theo công thức ước tính cho một tỷ lệ như sau:

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

- Z là giá trị tương ứng với độ tin cậy, Z = 1,96 tương ứng với $\alpha = 0,05$

- p = 0,25

- d là sai số tuyệt đối = 0,05

➔ cỡ mẫu ước tính = 288 bệnh nhân

❖ **Chọn mẫu:** Lấy mẫu toàn bộ trong thời gian nghiên cứu đủ cỡ mẫu ước tính.

Cỡ mẫu thực tế là 465 bệnh nhân, phù hợp với ước tính.

- **Một số tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:**

- Tiêu chuẩn hòa hợp về HLA [2],[3],[4],[5]:

○ Hòa hợp HLA hoàn toàn: hòa hợp 10/10 locus HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 ở độ phân giải cao;

○ Bất đồng 1 locus: hòa hợp 9/10 locus HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 ở độ phân giải cao;

○ Haplotype (nửa hòa hợp): hòa hợp 5/10 đến 8/10 locus HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 ở độ phân giải cao (tối thiểu hòa hợp ≥ 1 locus cho mỗi loại);

○ Không hòa hợp: bất đồng 2 locus với mỗi loại locus HLA bất kỳ.

▪ Tiêu chuẩn lựa chọn người hiến tế bào gốc để chỉ định xét nghiệm HLA theo thứ tự ưu tiên khi có nhiều người hiến: Ưu tiên người trẻ tuổi hơn; Ưu tiên nam giới hơn nữ giới; Nữ giới chưa/ít thai sản ưu tiên hơn nữ đã từng thai sản nhiều lần; Nhóm máu ABO ưu tiên cùng nhóm máu sau đó là bất đồng thứ yếu, bất đồng chủ yếu, bất đồng hai chiều [2], [3],[4], [5]. Chỉ định xét nghiệm HLA được thực hiện tới khi tìm được người hiến hòa hợp HLA hoàn toàn.

- **Mẫu bệnh phẩm:** 06 ml mẫu máu toàn phần chống đông EDTA để xét nghiệm HLA của bệnh nhân/người hiến, phân tích trên hệ thống xét nghiệm Luminex 200 (Luminex Corporation, Austin, TX, United States).

- **Các chỉ số được phân tích:**

+ Chỉ số về bệnh nhân: tuổi, giới, chẩn đoán, nhóm HLA, tình trạng ghép TBG;

+ Chỉ số người hiến: tuổi, nhóm HLA, mối quan hệ (bố/mẹ, anh/chị/em ruột hoặc anh/chị/em họ);

+ Đặc điểm về hòa hợp: mức độ hòa hợp HLA (xét nghiệm độ phân giải cao).

- **Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

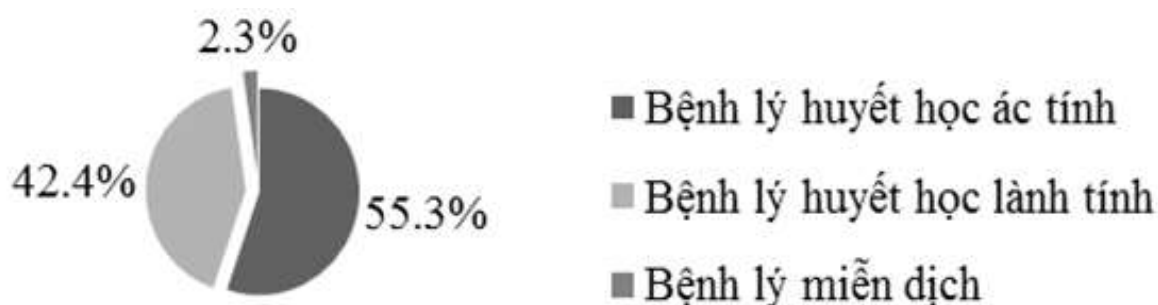
Bảng 3.1. Đặc điểm và phân loại nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Bệnh nhân		Người hiến	
	n	%	n	%
< 18 tuổi	202	43,4	203	29,3
18 – 29 tuổi	98	21,2	140	20,2
30 – 45 tuổi	136	29,2	276	39,8

> 45 tuổi	29	6,2	74	10,7
Tổng số	465	100	693	100
	$\bar{X} \pm SD$			
Trung bình	21,6 $\pm$ 15,1		27,3 $\pm$ 14,5	
Min-max	0,5-59		0-62*	

*Người hiến có thể là mẫu tế bào ối/phôi

Nhận xét: Số bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài cao nhất ở nhóm <18 tuổi và thấp nhất ở nhóm >45 tuổi, trong khi độ tuổi nhiều nhất của nhóm người hiến là 30-45 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ nhóm bệnh nhân theo chẩn đoán bệnh

Nhận xét: Nhóm bệnh ác tính chiếm tỷ lệ chủ yếu trong số các trường hợp cần tìm kiếm người hiến (55,3%).

3.2. Kết quả đánh giá hòa hợp giữa bệnh nhân và người hiến cùng huyết thống

Bảng 3.2. Kết quả người hiến hòa hợp theo số lượng người hiến tiềm năng của BN

Số người hiến tiềm năng/ BN	Tổng		Không tìm được NH hòa hợp		Chỉ có NH hòa hợp haplotype		Có NH hòa hợp 9/10 locus		Có NH hòa hợp 10/10 locus	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Có 1 NH	309	100	39	12,6	159	51,5	6	1,9	105	34,0
Có 2 NH	103	100	2	1,9	68	66,0	2	1,9	31	30,1
Có 3 NH	39	100	0	0	27	69,2	0	0	12	30,8
Có 4 NH	9	100	0	0	7	77,8	0	0	2	22,2
Có ≥ 5 NH	5	100	0	0	5	100	0	0	0	0
Tổng	465	100	41	8,8	266	57,2	8	1,7	150	32,3

Nhận xét: Tỷ lệ tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn trong gia đình chiếm 32,3%, 8,8% không tìm được người hiến hòa hợp, cần tìm nguồn tế bào gốc khác và 57,2% bệnh nhân chỉ có người hiến haplotype. Tỷ lệ tìm được người hiến là 100% nếu có từ 3 người hiến trở lên.

Bảng 3.3. Kết quả tìm được người hiến hòa hợp dựa trên độ tuổi BN

Độ tuổi	Số BN	Số người có thể hiến trung bình $\bar{X} \pm SD$ (min-max)	Không tìm được người hiến hòa hợp		Chỉ có người hiến hòa hợp haplotype		Có người hiến hòa hợp 9/10 locus		Có người hiến hòa hợp 10/10 locus	
			n	%	n	%	n	%	n	%
<18 tuổi	202	1,35 $\pm$ 0,66 (1-5)	28	13,9	120	59,4	3	1,5	51	25,2
18-29 tuổi	98	1,46 $\pm$ 0,88 (1-5)	6	6,1	55	56,1	1	1,0	36	36,7
30-45 tuổi	136	1,66 $\pm$ 0,9 (1-5)	5	3,7	79	58,1	3	2,2	49	36,0
≥ 45 tuổi	29	1,76 $\pm$ 0,99 (1-4)	2	6,9	12	41,4	1	3,4	14	48,3
Tổng	465	1,49 $\pm$ 0,82 (1-5)	41	8,8	266	57,2	8	1,7	150	32,3

Nhận xét: Số người có thể hiến tế bào gốc trung bình thấp nhất là ở nhóm <18 tuổi, tỷ lệ tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn ở nhóm này cũng thấp hơn so với các nhóm tuổi khác. Số người có thể hiến tế bào gốc trung bình và tỷ lệ tìm được người hiến hòa

hợp hoàn toàn tăng dần theo độ tuổi. Tỷ lệ tìm được người hiến nửa hòa hợp thấp nhất là ở nhóm ≥ 45 tuổi.

3.3. Kết quả lựa chọn người hiến để ghép tế bào gốc cho bệnh nhân

Bảng 3.4. Số lượng bệnh nhân ứng dụng ghép TBG theo mức độ hòa hợp HLA

Mức hòa hợp HLA	n	%
Hòa hợp hoàn toàn	79	55,2%
Hòa hợp 9/10 locus	2	1,4%
Nửa hòa hợp	62	43,4%
Tổng số	143	100%

Nhận xét: Trong 143 bệnh nhân được ghép tế bào gốc, số bệnh nhân đã ghép có người hiến hợp hoàn toàn là 55,2%, nửa hòa hợp là 43,4%.

Bảng 3.5. Mối quan hệ giữa người hiến TBG và BN

Đối tượng	n	%
Anh chị em ruột	115	79,3
Bố mẹ	13	9,0
Con ruột	10	6,9
Anh chị em họ	3	2,1
Nguồn khác*	4	2,7
Tổng số	145**	100

*Nguồn khác là máu dây rốn cộng đồng

**Tổng số 145 ca ghép bao gồm 2 BN được ghép tế bào gốc 2 lần

Nhận xét: 79,3% số bệnh nhân đã ghép từ nguồn anh chị em ruột, có một số trường hợp ghép từ anh chị em họ hoặc phải tìm kiếm nguồn tế bào gốc khác.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bệnh nhân có nhu cầu ghép trong giai đoạn 5 năm (2019-2024) rất lớn với 465 ca, trong đó 55,3% các trường hợp là bệnh ác tính và còn lại là các bệnh máu lành tính, rối loạn miễn dịch bẩm sinh (Biểu đồ 3.1). Nhóm bệnh nhân <18 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nhóm tuổi (43,4%) trong khi nhóm trên 45 tuổi chỉ chiếm 6,2% (Bảng 3.1). Điều này hoàn toàn phù hợp vì bệnh nhân có độ tuổi càng cao thì nguy cơ các biến chứng liên quan đến ghép càng cao, chỉ định ghép tế bào gốc điều trị hạn chế hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Nghiên cứu của Shima và cs (2023) cho thấy tỷ lệ mắc các biến chứng liên quan đến ghép tăng lên có ý nghĩa thống kê khi tuổi càng tăng [6]. Tương tự, nhóm người hiến cũng có độ tuổi chủ yếu < 45 tuổi (Bảng 3.1).

Kết quả đánh giá hòa hợp giữa người hiến và bệnh nhân cho thấy chỉ có 41 trường hợp (8,8%) không có người hiến hòa hợp ở mức độ tối thiểu cho ghép nửa hòa hợp, còn lại 91,2% tìm được người hòa hợp ít nhất 5/10 locus (Bảng 3.2). Tỷ lệ này cũng tương đương với tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng [7]. Tỷ lệ tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn là 32,3% (Bảng 3.2), không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trước đây [1]. Tuy nhiên, điểm mới trong giai đoạn nghiên cứu này là những người hiến nửa hòa hợp đã trở thành người hiến tế bào gốc tiềm năng với 57,2% số ca tìm kiếm, trong đó đa số là hợp 5/10 (Bảng 3.2). Tỷ lệ tìm được người hiến nửa hòa hợp cũng tương tự như nghiên cứu tại Đức của Hellmann và

cs (2018) là 50,8%, phù hợp về mặt quy luật di truyền nói chung [8].

Khi phân tích kết quả tìm kiếm theo độ tuổi của bệnh nhân, tỷ lệ không có người hiến hòa hợp cao nhất ở nhóm < 18 tuổi và số người hiến tiềm năng ở nhóm này cũng thấp nhất (Bảng 3.3). Ngoài ra, số người hiến tiềm năng tăng dần theo nhóm tuổi, cao nhất là nhóm bệnh nhân > 45 tuổi (Bảng 3.3). Các nghiên cứu trên thế giới cũng ủng hộ các kết quả tìm kiếm liên quan đến tuổi bệnh nhân và số người hiến. Báo cáo của Elbjairami và cs (2013) cho thấy bệnh nhân người lớn có tỷ lệ người hiến tiềm năng cao hơn, tỷ lệ tìm được người hiến phù hợp cũng cao hơn so với bệnh nhân nhi [9]. Điều này có thể giải thích do tuổi càng lớn thì khả năng có thêm các đối tượng hiến như anh chị em ruột, anh chị em họ càng tăng còn nhóm nhỏ tuổi hơn thì những người hiến cùng huyết thống thường giới hạn ở bố mẹ. Do đó, tỷ lệ có được người hiến hòa hợp hoàn toàn cũng là thấp nhất ở nhóm < 18 tuổi và cao hơn ở những nhóm tuổi khác (Bảng 3.3).

Từ kết quả đánh giá hòa hợp trên, trong giai đoạn 2019-2024, đã có 143 trường hợp bệnh nhân ứng dụng ghép, trong đó nguồn từ người hiến hòa hợp hoàn toàn chiếm 55,2% (Bảng 3.4). Điểm đáng chú ý là giai đoạn này có sự đóng góp đáng kể của nguồn người hiến nửa hòa hợp, chiếm 43,4%. Các đối tượng hiến cùng huyết thống chủ yếu là nguồn anh/chị/em ruột, bố/mẹ và con ruột của bệnh nhân (Bảng 3.5). Tuy nhiên, có 3 trường hợp (2,1%) đã được ghép từ anh/chị/em họ (Bảng 3.5), cho thấy đây cũng là một nguồn tế bào gốc cùng huyết thống có thể tìm đến khi những người liên quan gần

không đáp ứng được tiêu chuẩn ghép. Nghiên cứu của Balci và cs (2011) cũng sử dụng 1,9% số người hiến cùng huyết thống đến từ những người họ hàng xa [10]. Một số báo cáo cho thấy các kết quả sau ghép của nhóm này như tái phát, sống thêm toàn bộ và lui bệnh có xu hướng thấp hơn họ hàng gần nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [11]. Chỉ có 4 trường hợp không thể lựa chọn được người hiến cùng huyết thống phù hợp và phải lựa chọn nguồn thay thế khác như máu dây rốn cộng đồng (Bảng 3.5).

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 465 bệnh nhân ghép tế bào gốc và 693 người hiến tế bào gốc cùng huyết thống cho kết luận như sau:

- Người hiến cùng huyết thống có tiềm năng hiến tế bào gốc rất cao với 91,2% bệnh nhân có người hiến hòa hợp tối thiểu 5/10 locus HLA.
- Bệnh nhân có tuổi càng lớn thì có số người hiến tiềm năng càng nhiều và tương ứng khả năng có thể tìm được người hiến hòa hợp hoàn toàn càng cao.
- Nguồn người hiến nửa hòa hợp đã góp phần vào 43,4% số ca đã ứng dụng ghép, bên cạnh nhóm người hiến hòa hợp hoàn toàn chiếm vị trí chủ yếu 55,2%.
- Bên cạnh người hiến có quan hệ huyết thống gần là nguồn tế bào gốc ghép chủ yếu, những người hiến cùng huyết thống xa như anh/chị/em họ cũng đã bước đầu được ứng dụng ghép.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục các nghiên cứu về kết quả ứng dụng của mỗi nhóm đối tượng người hiến với các mức độ hòa hợp, quan hệ huyết

thống khác nhau và trên từng nhóm bệnh để thấy rõ được vai trò của các nguồn tế bào gốc cùng huyết thống trong ghép tế bào gốc đồng loài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Hải và cộng sự** (2015). Kết quả ứng dụng kỹ thuật xét nghiệm HLA trong tìm kiếm nguồn tế bào gốc phục vụ ghép. Y học Việt Nam, 429 (Số đặc biệt), 188-194.
2. **Ann-Margaret Little, Arash Akbarzad-Yousefi, Arthi Anand và cộng sự** (2021). BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. International Journal of Immunogenetics, 48 (2), 75-109.
3. **J. Dehn, S. Spellman và C. K. Hurley** (2019). Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. Blood, 134 (12), 924-934.
4. **C. Alan Howard, Marcelo A. Fernandez-Vina, Frederick R. Appelbaum và cộng sự** (2015). Recommendations for Donor Human Leukocyte Antigen Assessment and Matching for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Consensus Opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). Biol Blood Marrow Transplant, 21 (2015), 4-7.
5. **Daniel Furst, C. Muller, V. Vucinic và cộng sự** (2013). High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood, 122 (18), 3220-3229.
6. **Takahiro Shima, Ken Takigawa, Sae Utsumi và cộng sự** (2023). Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for patients with hematologic diseases ≥ 60 years old. Blood Cells Ther, 6 (2), 30-41.

7. **N. B. Khanh, T. N. Quế, N. T. H. Đức và cộng sự** (2019). Nghiên cứu khả năng tìm kiếm nguồn tế bào gốc từ máu dây rốn cộng đồng cho bệnh nhân lơ xê mi cấp có chỉ định ghép tại Viện Huyết Học – Truyền Máu Tw (2015 – 2018). Y học Việt Nam, tập 477, 100-108.
8. **Daniel M. Hellmann, Stela Radojska, Rolf Fimmers và cộng sự** (2018). Probability of success in the search for a related bone marrow donor in Cologne, Germany using HLA-A, -B and -DRB1 haplotype frequencies. HLA, 92 (3), 154-159.
9. **Wafa M. Elbjeirami, Fawzi Abdel-Rahman và Ayad Ahmed Hussein** (2013). Probability of Finding an HLA-Matched Donor in Immediate and Extended Families: The Jordanian Experience. Biol Blood Marrow Transplant, 19, 221-226.
10. **Yasemin I. Balci, Betul Tavit, Cagman S. Tan và cộng sự** (2011). Increased availability of family donors for hematopoietic stem cell transplantation in a population with increased incidence of consanguinity. Clin Transplant, 25 (3), 475-480.
11. **Xiao-Dong Mo, Yuan-Yuan Zhang, Xiao-Hui Zhang và cộng sự** (2018). The role of collateral related donors in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Science Bulletin, 63 (20), 1376-1382.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TRUYỀN BẠCH CẦU HẠT TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Thị Thiên Kim¹, Trần Thục Đoan¹, Nguyễn Quốc Vụ Khanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị truyền bạch cầu hạt tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2018 đến 2024.

Thiết kế và Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu. NB có chỉ định điều trị truyền bạch cầu hạt tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đủ tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu. Tra cứu hồ sơ bệnh án và ghi nhận các biến số nghiên cứu

Kết quả: Nghiên cứu bao gồm 21 người bệnh (NB) được truyền tổng cộng 124 lượt bạch cầu hạt (BCH). Chẩn đoán Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) chiếm đa số với nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt chủ yếu là do thuốc hóa trị và bản thân bệnh lý huyết học. Nhiễm trùng thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, viêm phổi, nhiễm trùng tiêu hóa, nhiễm trùng da mô mềm và thường nhiễm trùng trên nhiều vị trí, lan toả. Tác nhân nhiễm trùng thường gặp nhất là vi khuẩn gram âm đa kháng và nấm xâm lấn. Số lượng tăng trung bình của bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) là $1,10 \times 10^9/L$. Tỷ lệ đáp ứng với truyền BCH là 33,3%, trong đó 4,8% đáp ứng hoàn toàn và 28,5% đáp ứng một phần. NB đạt đáp ứng sớm với truyền BCH là dự báo cho việc đáp ứng lâu dài. Tỷ lệ cải thiện với nhiễm trùng

trong vòng 7 ngày và 30 ngày lần lượt là 33,3% và 38,1%. Các yếu tố cho tỷ lệ cải thiện với nhiễm trùng tốt hơn lần lượt là truyền BCH trước khi có thay đổi huyết động, giảm BCĐNTT < 26 ngày và đáp ứng với truyền BCH. Tỷ lệ tử vong 30 ngày là 61,9%. Nguyên nhân tử vong thường gặp là Hội chứng Suy hô hấp cấp tiến triển, Sốc nhiễm trùng và Suy đa cơ quan. Không ghi nhận bất kỳ biến chứng bất lợi nào trong tất cả 124 lượt thu thập bạch cầu hạt. Không ghi nhận các biến chứng nhẹ và trung bình trên người được truyền BCH. Tỷ lệ biến chứng nặng theo lượt truyền là 0,8%, gây tụt huyết áp và suy hô hấp phải sử dụng vận mạch và máy thở và là nguyên nhân dẫn đến tử vong.

Từ khóa: Truyền bạch cầu hạt, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF GRANULOCYTE TRANSFUSION TREATMENT AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: The aim of this study was to assess the effectiveness of granulocyte transfusion treatment at the Blood Transfusion Hematology Hospital from 2018 to 2024

Research design and Methods: This descriptive, retrospective, case series included patients meeting criteria for granulocyte transfusion treatment at the Blood Transfusion Hematology Hospital. Medical records were reviewed and study variables recorded.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thiên Kim
SĐT: 0934189633

Email: kimttt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

Results: The study comprised 21 patients who underwent a total of 124 granulocyte transfusions. The most common diagnosis was acute myeloid leukemia, with granulocyte count depletion primarily attributed to chemotherapy drugs and hematological diseases. Predominant infections included sepsis, pneumonia, gastrointestinal infections, and skin and soft tissue infections, often multi-site and disseminated. Multidrug-resistant gram-negative bacteria and invasive fungi were the most prevalent infectious agents. The mean increase in neutrophil count was $1.10 \times 10^9/L$. The overall response rate to granulocyte transfusion was 33.3%, with 4.8% achieving complete response and 28.5% partial response. Early responders to granulocyte transfusion showed predictive benefits for long-term response. Infection improvement rates at 7 and 30 days were 33.3% and 38.1%, respectively. Factors associated with better infection improvement included pre-hemodynamic change granulocyte transfusion, neutrophil count reduction <26 days, and positive response to granulocyte transfusion. The 30-day mortality rate was 61.9%, with major causes of death being acute respiratory distress syndrome, septic shock, and multiple organ failure. No adverse events were reported in any of the 124 granulocyte collections. Mild or moderate complications in granulocyte recipients were absent. The rate of severe complications per transfusion was 0.8%, predominantly hypotension and respiratory failure necessitating vasopressors and mechanical ventilation, resulting in mortality.

Keywords: Granulocyte transfusion, neutrophil count

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng ở người bệnh (NB) giảm bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) liên

quan đến điều trị hóa trị liệu liều cao hoặc ghép tế bào gốc tạo máu hiện nay vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong ở NB mắc các bệnh lý ác tính huyết học. Các biện pháp như sử dụng sớm kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng theo kinh nghiệm, thuốc kháng nấm thế hệ mới, chăm sóc hồi sức tích cực phối hợp đa chuyên khoa đã góp phần đáng kể làm giảm tỉ lệ tử vong và biến chứng của NB. Tuy vậy, ở nhóm NB giảm BCĐNTT nặng, tình trạng nhiễm trùng/nhiễm nấm vẫn tiến triển dù đã được điều trị sớm và đầy đủ. Những NB này có tỉ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng rất cao. Do đó, truyền BCH mang lại thêm một biện pháp khả thi nhằm hỗ trợ nhóm NB này.

Tuy nhiên, tất cả dữ liệu báo cáo liên quan đến hiệu quả của truyền BCH đều bắt nguồn từ các nghiên cứu nhỏ; phần lớn các nghiên cứu này đều được thực hiện trước khi có sự ra đời của yếu tố kích thích bạch cầu hạt (G-CSF) và thuốc kháng nấm thế hệ mới. Hơn thế nữa, hiện chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam tìm hiểu về đặc điểm lâm sàng, sinh học, tỉ lệ tử vong, cải thiện đối với nhiễm trùng, cũng như các biến chứng bất lợi xảy ra đối với người cho và người nhận BCH. Chính vì thế, chúng tôi quyết định thực hiện đề tài để hiểu rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: NB mọi lứa tuổi, thỏa chỉ định truyền BCH và được truyền ít nhất một lần.

Phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện

Truyền Máu Huyết Học trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu

Công cụ thu thập thông tin: Mẫu thu thập số liệu, hồ sơ bệnh án

Một số khái niệm trong nghiên cứu

* **Chỉ định truyền bạch cầu hạt:** NB sốt kéo dài, giảm BCH sau hóa trị hoặc ghép tế bào gốc (BCĐNTT < $0,2 \times 10^9/L$), đã dùng kháng sinh phổ rộng, kháng nấm tĩnh mạch, G-CSF mà chưa kiểm soát được tình trạng nhiễm trùng và sau khi được hội chẩn thông qua hội đồng chuyên môn bệnh viện.

* **Giảm BCĐNTT:** số lượng tuyệt đối của BCĐNTT giảm < $1 \times 10^9/L$ [8]

* **Giảm nặng BCĐNTT:** số lượng BCĐNTT < $0,5 \times 10^9/L$ [8]

* **Đáp ứng một phần với truyền BCH:** số lượng BCĐNTT $\geq 0,5 \times 10^9/L$ vào 2 ngày liên tiếp.

* **Đáp ứng hoàn toàn với truyền BCH:** số lượng BCĐNTT $\geq 1 \times 10^9/L$ vào 2 ngày liên tiếp.

* **Không đáp ứng với truyền BCH:** Khi không thỏa 2 tiêu chuẩn trên.

* **Tiêu chuẩn đánh giá cải thiện đối với nhiễm trùng:** theo Hướng dẫn của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ và Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ: Khi NB hết sốt trong vòng 3 ngày và kèm các tiêu chuẩn cụ thể với từng vị trí nhiễm trùng như sau

+ Nhiễm khuẩn huyết: Cây máu âm tính 2 lần, huyết động ổn định và không có nhiễm trùng thứ phát khác trong vòng 3 ngày [12]

+ Viêm phổi: Cải thiện tổn thương trên XQ ngực; giảm Procalcitonin và giảm số điểm trên Thang điểm Viêm phổi lâm sàng trong vòng từ 7-14 ngày nếu viêm phổi liên quan đến thở máy [9]

+ Nhiễm trùng da/mô mềm/niêm mạc: áp xe giảm hơn 20% kích thước trong 3 ngày hoặc giảm kích thước áp xe và các triệu chứng của áp xe (sưng, nóng, đỏ, đau) trong vòng 7 đến 14 ngày [7]

+ Nhiễm trùng thần kinh trung ương: cải thiện thang điểm Glasgow [2]

+ Nhiễm trùng tiết niệu: triệu chứng lâm sàng cải thiện và cấy bệnh phẩm âm tính [16]

+ Nhiễm trùng hệ tiêu hóa: triệu chứng lâm sàng cải thiện và cấy bệnh phẩm âm tính [15]

* **Tiêu chuẩn đánh giá cải thiện đối với nhiễm nấm:** theo Tiêu chí chung đánh giá đáp ứng toàn thể đối với các liệu pháp kháng nấm của EORTC/MSG) [4]

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được thu thập bằng Excel và được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Các thống kê mô tả được thực hiện thông qua tính toán giá trị trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn cho các biến định lượng và tỷ lệ % cho các biến định tính. p-value < 0,05 có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: Tổng cộng tất cả 21 NB được truyền 124 lượt BCH từ 98 người cho. Tất cả các NB đều đủ tiêu chuẩn chọn mẫu. Số lượt truyền trung vị trên mỗi người là 2 lần, ít nhất 1 lần, nhiều nhất 27 lần, tần suất trung bình 1,1 ngày/lần.

Bảng 1: Đặc điểm của NB được truyền bạch cầu hạt

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	4	19,0
Nữ	17	81,0
Tuổi		
< 45 tuổi	14	66,7
≥ 45 tuổi	7	33,3
Chẩn đoán bệnh		
Bạch cầu cấp dòng tủy	17	81,0
Suy tủy xương vô căn	4	19,0
Nguyên nhân gây giảm BCH		
Bản thân bệnh lý huyết học	9	42,9
Hóa trị liệu	12	57,1
Bệnh kèm theo		
Viêm gan siêu vi B mạn	5	23,8
Đái tháo đường	4	19,0
Viêm dạ dày	2	9,5
Trĩ nội	2	9,5
Suy thận mạn	1	4,8
Bướu giáp	1	4,8
Động kinh	1	4,8
Hội chứng Kallman	1	4,8
Hen phế quản	1	4,8
Bệnh lý tim mạch	1	4,8
Vị trí nhiễm trùng		
Nhiễm trùng huyết	21	100
Viêm phổi	16	76,2
Nhiễm trùng tiêu hóa	10	47,6
Sốc nhiễm trùng	9	42,6
Nhiễm trùng da, mô mềm	6	28,6
Nhiễm trùng niệu	2	9,5
Nhiễm trùng thần kinh trung ương	0	0
Không xác định ổ nhiễm	0	0
Tác nhân gây nhiễm trùng		
Vi khuẩn gram âm	20	95,2
Nấm (mức độ có bằng chứng)	5	23,8
Vi khuẩn gram dương	0	0

Tác nhân cụ thể gây nhiễm trùng		
Klebsiella spp	14	66,7
Escherichia coli	4	19,0
Candida spp	4	19,0
Pseudomonas spp	1	4,8
Acinetobacter spp	1	4,8
Ralstonia pickettii	1	4,8
Aspergillus spp	1	4,8

3.2. Các khoảng thời gian trong nghiên cứu

Bảng 2: Các khoảng thời gian trong nghiên cứu

Khoảng thời gian	Trung vị (ngày)	Ngắn nhất (ngày)	Dài nhất (ngày)
Có bằng chứng/nghi ngờ nhiễm trùng đến khi nhận BCH	10	4	39
Giảm BCĐNTT đến khi được truyền BCH	22	8	82
Thời gian hồi phục BCĐNTT	7	1	35

3.3. Số lượng tăng BCĐNTT trung bình sau khi truyền BCH

Bảng 0: Số lượng BCĐNTT trung bình trước và sau truyền BCH

Số lượng BCĐNTT (trung bình) ($\times 10^9/L$)	Trước truyền	Sau truyền	Số lượng tăng	p
	0,4	1,5	1,1	0,023

Số lượng BCĐNTT sau truyền tăng đáng kể, số lượng BCĐNTT tăng trung bình là $1,1 \times 10^9/L$

3.4. Tỷ lệ đạt đáp ứng với truyền BCH và tỷ lệ cải thiện với nhiễm trùng

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng với truyền bạch cầu hạt

Thời gian (ngày)	7 ngày	30 ngày
Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)	4,8	4,8
Tỷ lệ đáp ứng một phần (%)	28,5	28,5
Tỷ lệ không đáp ứng (%)	66,7	66,7

* **Tỷ lệ đáp ứng với truyền BCH:** Cỡ mẫu đạt đáp ứng sau 7 ngày và 30 ngày là tương tự nhau. Tỷ lệ đáp ứng chung là 33,3% (7/21), trong đó 4,8% (1/21) đáp ứng hoàn toàn; 28,5% (6/21) đáp ứng một phần. Như

vậy nhóm đạt được đáp ứng sớm 7 ngày vẫn giữ được đáp ứng sau 30 ngày.

* **Tỷ lệ cải thiện với nhiễm trùng:** Trong 21 cỡ mẫu nghiên cứu, tỷ lệ đạt cải thiện với nhiễm trùng trong vòng 7 ngày và 30 ngày lần lượt là 33,3% (7/21) và 38,1% (8/21).

Bảng 5: Phân tích tỉ lệ đáp ứng với BCH và cải thiện nhiễm trùng theo yếu tố nguy cơ

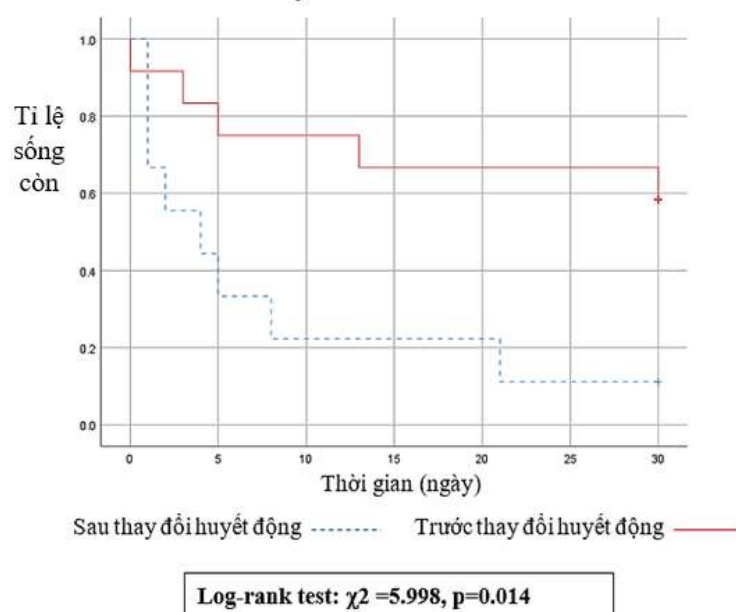
Yếu tố nguy cơ	Tỉ lệ đáp ứng với truyền BCH		RR P	Tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng		RR P
	Không (n)	Có (n)		Không (n)	Có (n)	
Nhóm tuổi						
< 45 tuổi	9	5	0,900	8	6	0,800
≥ 45 tuổi	5	2	0,748	5	2	0,513
Chẩn đoán						
Bạch cầu cấp dòng tủy	10	7	0,588	10	7	0,784
Suy tủy xương vô căn	4	0	0,009	3	1	0,500
Nguyên nhân gây giảm BCH						
Bệnh lý	8	1	1,778	7	2	1,556
Hóa trị liệu	6	6	0,064	6	6	0194
Vừa nhiễm khuẩn vừa nhiễm nấm xâm lấn						
Không	10	7	0,588	10	7	0,784
Có	4	0	0,009	3	1	0,500
Thời điểm truyền BCH						
Trước sốc nhiễm trùng	7	5	0,750	5	7	0,469
Sau sốc nhiễm trùng	7	2	0,346	8	1	0,036
Thời gian nhiễm trùng trước truyền BCH						
< 21 ngày	12	7	0,632	12	7	1,263
≥ 21 ngày	2	0	0,008	1	1	0,761
Thời gian giảm BCDNTT trước truyền BCH						
< 26 ngày	6	7	0,462	6	7	0,527
≥ 26 ngày	8	0	0,009	7	1	0,050
Thời gian hồi phục BCDNTT						
≤ 7 ngày	-	-	-	5	6	0,568
> 7 ngày	-	-	-	8	2	0,122
Tình trạng đáp ứng với truyền BCH						
Không	-	-	-	12	2	6,000
Có	-	-	-	1	6	0,005

Các nhóm sau có tỉ lệ đáp ứng với truyền BCH cao hơn: chẩn đoán BCCDT, chỉ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm nấm, thời gian nhiễm trùng < 21 ngày trước truyền BCH, nhóm giảm BCDNTT < 26 ngày. Các nhóm sau có tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng cao hơn: truyền BCH trước khi có sốc nhiễm trùng, giảm BCDNTT < 26 ngày và đáp ứng với truyền BCH

3.5. Tỉ lệ tử vong: Tỉ lệ tử vong trong vòng 7 ngày và 30 ngày lần lượt là 42,9% (9/21) và 61,9% (13/21). Nguyên nhân gây tử vong là Hội chứng Suy hô hấp cấp tiến triển và Sốc nhiễm trùng 76,9% (10/13), Suy đa cơ quan 46% (6/13), Phù phổi cấp 15,4% (2/13); Xuất huyết não, Sốc giảm thể tích và Sốc phản vệ 7,7% (1/13).

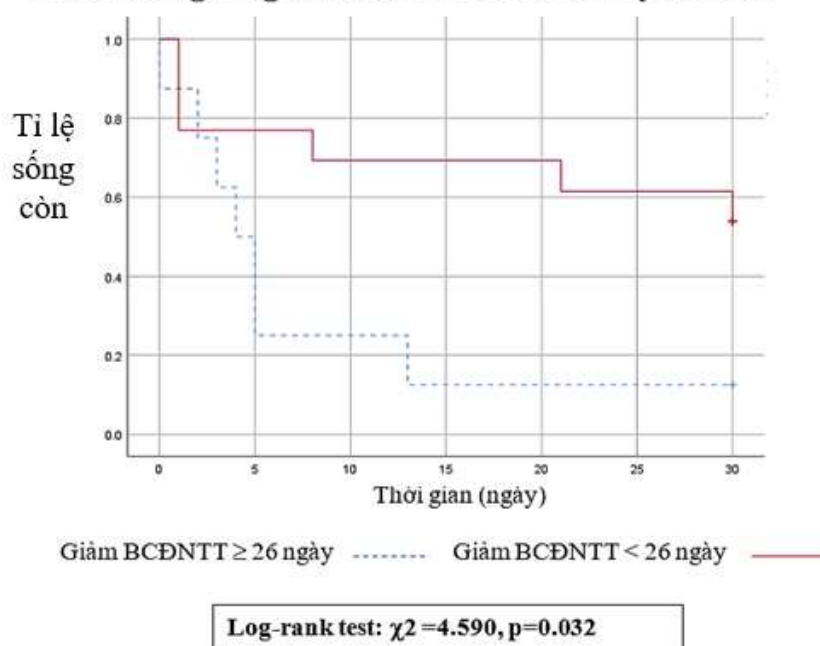
* *Phân tích thời gian sống còn theo một số yếu tố nguy cơ*

* Theo thời điểm truyền BCH:

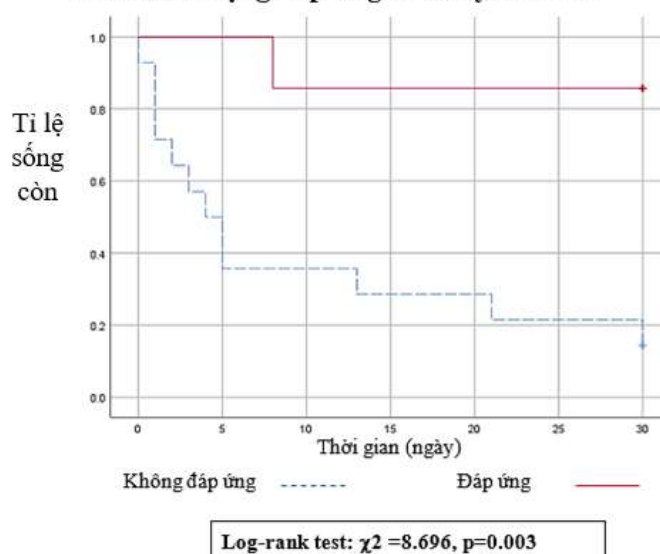


Biểu đồ 1: Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng thời gian sống còn theo thời điểm truyền bạch cầu hạt

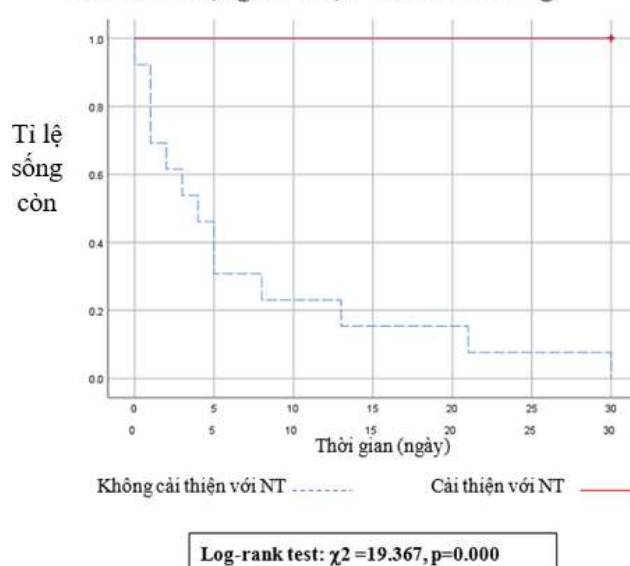
* Theo thời gian giảm BCDNTT trước truyền BCH



Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng thời gian sống còn theo thời gian giảm BCDNTT trước truyền bạch cầu hạt

*** Theo tình trạng đáp ứng với truyền BCH:**

Biểu đồ 3: Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng thời gian sống còn theo tình trạng đáp ứng với truyền BCH

*** Theo tình trạng cải thiện với nhiễm trùng**

Biểu đồ 4: Biểu đồ Kaplan Meier ước lượng thời gian sống còn theo tình trạng cải thiện với nhiễm trùng

Nhóm được truyền BCH trước khi sốc nhiễm trùng, có thời gian giảm BCDNTT ≥ 26 ngày, đạt đáp ứng với truyền BCH và đạt cải thiện với nhiễm trùng có tỷ lệ sống còn hơn nhóm còn lại.

3.6. Biến chứng của việc thu thập và truyền BCH

- Không ghi nhận bất kỳ biến chứng bất lợi nào ở người cho trong tất cả 124 lượt thu thập BCH

- Không ghi nhận các biến chứng nhẹ và trung bình trên người nhận BCH.

- Tỷ lệ biến chứng nặng theo lượt truyền là 0,8% (1/124), gây tụt huyết áp và suy hô

hấp phải sử dụng vận mạch và máy thở và là nguyên nhân dẫn đến tử vong.

IV. BÀN LUẬN

Qua khảo sát bước đầu 21 NB được truyền bạch cầu hạt, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình nghiên cứu của chúng tôi là $38,3 \pm 12,4$, so với tác giả Biqi Zhou là tương đương (37,6 tuổi), thấp hơn so với các nghiên cứu của Cherif, Kim, Price, Raad và Safdar (lần lượt là 46, 45, 54,9, 44 và 56). Người nhận bạch cầu hạt chỉ nằm trong hai nhóm bệnh BCCDT (81%) và Suy tủy xương vô căn (19%), không đa dạng như các tác giả Biqi Zhou và Kim vốn có thêm nhiều nhóm bệnh khác như Bạch cầu cấp dòng lympho, Loạn sinh tủy, Đa u tủy, Lymphoma, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn. Điểm chung của chúng tôi là tỉ lệ BCCDT chiếm đa số [5],[6],[10],[13],[14],[17]

Về vị trí nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết, viêm phổi, nhiễm trùng tiêu hóa, nhiễm trùng da mô mềm, nhiễm trùng niệu là những vị trí thường gặp nhất và cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả Biqi Zhou [5]

Tỉ lệ nhiễm khuẩn và nhiễm nấm trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 95,2% và 23,4%, trong đó 19,0% trường hợp vừa nhiễm vi khuẩn gram âm vừa nhiễm nấm. Toàn bộ tác nhân vi khuẩn gây nhiễm trùng trên NB trong nghiên cứu của chúng tôi là vi khuẩn gram âm, hàng đầu là *Klebsiella* spp theo sau đó là *Escherichia coli*, với tỉ lệ đa kháng là 100%. Tỉ lệ này của chúng tôi gần như tương tự với tác giả Biqi Zhou. Tỉ lệ vi khuẩn đa kháng trong của chúng tôi cao hơn Biqi Zhou (100% so với 44,8%), nguyên nhân có thể do dịch tễ vi sinh của chúng tôi khác nhau [5]

Sự tăng BCDNTT của chúng tôi có ý nghĩa thống kê. Điều này tương tự với kết

quả của tác giả Biqi Zhou và Kim. Số lượng BCDNTT tăng trung bình của chúng tôi tương đương với Kim ($1,01 \times 10^9/L$) nhưng lại cao hơn nhiều so với Biqi Zhou ($0,1657 \times 10^9/L$), có thể do liều truyền của chúng tôi và Kim tương tự nhau ($0,96 \times 10^9/L$) và cao hơn nhiều so với Biqi Zhou ($2,94 \times 10^8/L$)[5],[10].

Kết quả cho thấy nhóm đạt được đáp ứng sớm sau 7 ngày vẫn giữ được đáp ứng sau 30 ngày. Như vậy, việc NB đạt đáp ứng sớm với truyền BCH là dự báo cho việc đáp ứng lâu dài.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng trong vòng 7 ngày và 30 ngày lần lượt là 33,3% và 38,1%, gần như tương đương với tác giả Cherif và Price nhưng lại thấp hơn nhiều so với tác giả Biqi Zhou [5],[6],[13]. Chúng tôi ghi nhận truyền BCH sau khi NB sốc nhiễm trùng cho tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng kém hơn, tương tự với nghiên cứu của tác giả Kim ($p < 0,001$) [10]. Mặt khác, tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng ở nhóm giảm BCDNTT < 26 ngày cao hơn so với nhóm còn lại, điều này tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Cherif ($p = 0,015$) [6].

Chúng tôi nhận thấy nhóm đáp ứng với truyền BCH có tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng cao hơn. Điều này cho thấy hiệu quả của việc truyền BCH như một biện pháp điều trị bổ trợ.

Tỉ lệ tử vong 30 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,9%, cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả Biqi Zhou (34%), Cherif (40%) và Price (41,4%). Sự khác biệt này là do nhóm NB của chúng tôi có tình trạng nhiễm trùng lan tỏa đa cơ quan và tỉ lệ sốc nhiễm trùng cao hơn. Thời gian sống còn của nhóm được truyền BCH trước khi sốc nhiễm trùng cao hơn nhóm còn lại, điều này

tương tự với nghiên cứu của tác giả Kim [10]. Nhóm có thời gian giảm BCĐNTT < 26 ngày có tỉ lệ sống còn cao hơn, điều này tương tự với nghiên cứu của tác giả Cherif [6]

Nhóm bệnh đạt đáp ứng với truyền BCH và cải thiện với nhiễm trùng có tỉ lệ sống cao hơn. Từ đó, chúng ta có thể kết luận rằng truyền BCH đem lại hiệu quả cho nhóm giảm nặng BCĐNTT đang có nhiễm trùng tiến triển, đặc biệt NB có thời gian giảm BCĐNTT ngắn sẽ có lợi ích lớn hơn.

Nghiên cứu không ghi nhận bất kỳ biến chứng bất lợi nào. Báo cáo của tác giả Nygell huy động 154 người cho trên 359 lần thu thập trong vòng 18 năm cũng kết luận không có biến cố bất lợi ngắn hạn nghiêm trọng trong huy động BCH [3]. Như vậy huy động thu thập BCH là một quá trình an toàn.

Trong 124 lượt truyền BCH, chúng tôi không ghi nhận các biến chứng nhẹ và trung bình trên người nhận BCH. Điều này khác biệt khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu của Marciano và Price, biến chứng nhẹ trung bình lần lượt chiếm 1,9% và 28%. Trong nghiên cứu của Alavi, 16% lượt truyền sốt, 7% lượt ớn lạnh. Nguyên nhân là do hầu như tất cả NB của chúng tôi đều được dự phòng với thuốc antihistamin, hydrocortisone và thuốc hạ sốt trước truyền [1],[10],[11],[13]

Tuy không có biến chứng nhẹ và trung bình nhưng duy nhất 1 lượt NB nhận xảy ra phản ứng nặng tụt huyết áp và suy hô hấp khi đang truyền BCH, cần đến hỗ trợ vận mạch và máy thở, trường hợp này sau đó tử vong (Đánh giá mức phản vệ độ 4), chiếm tỉ lệ 0,8% theo lượt truyền và 4,8% theo số NB. NB này đã có diễn tiến nhiễm trùng nặng từ trước khi được truyền bạch cầu hạt, nên hồ

sơ ghi nhận không thể phân biệt NB tụt huyết áp và suy hô hấp trực tiếp là do việc truyền BCH hay tình trạng nhiễm trùng của NB diễn tiến thành sốc nhiễm trùng. Tuy nhiên do biến cố xảy ra trong lúc truyền và ngay ở lần đầu tiên, chúng tôi ghi nhận đây là biến cố có liên quan đến việc truyền BCH, và gây tử vong cho NB. So sánh với các nghiên cứu trên thế giới, tỉ lệ xảy ra phản ứng nghiêm trọng trong nghiên cứu của chúng tôi từ tương đương đến nhỏ hơn các tác giả khác. Trong nghiên cứu của tác giả Alavi, tỉ lệ phản ứng nghiêm trọng (độ 3 và 4) là 0,5%. Trong nghiên cứu của Price, phản ứng nghiêm trọng xảy ra trên 20% NB, trong đó có 1 NB suy hô hấp độ 4 phải điều trị bằng máy thở. Khi phân tích theo lượt truyền thì phản ứng nghiêm trọng chiếm <5%, và phản ứng độ 4 chỉ chiếm 1%. [1],[13]

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, dù mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ nhưng cũng phần nào cho thấy hiệu quả bước đầu và tính an toàn của việc truyền bạch cầu hạt như một phương án điều trị hỗ trợ cho NB giảm BCĐNTT nặng, sốt kéo dài, đã sử dụng kháng sinh phổ rộng, kháng nấm đường tĩnh mạch, G-CSF mà chưa kiểm soát được tình trạng nhiễm trùng. Nên thực hiện việc truyền bạch cầu hạt trước khi NB có thay đổi huyết động học và cần rút ngắn khoảng thời gian NB giảm BCĐNTT và thời gian nhiễm trùng đến khi được truyền BCH nhằm cải thiện khả năng hồi phục BCĐNTT cũng như tỉ lệ cải thiện với nhiễm trùng. Việc sử dụng thuốc antihistamin, hydrocortisol và thuốc hạ sốt trước truyền BCH có lợi ích trong việc dự phòng các phản ứng cho NB trong quá trình truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alavi JB, Root RK, Djerassi I et al, (1977).** A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med.* 1977 Mar 31;296(13): 706-11. doi: 10.1056/NEJM197703312961302. PMID: 320477.
2. **Allan R. Tunkel, Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj et al (2017)** Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 6, 15 March 2017, Pages e34–e65, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>
3. **Axdorph Nygell U, Sollén-Nilsson A, Lundahl J.** Eighteen years experience of granulocyte donations-acceptable donor safety? *J Clin Apher.* 2015 Oct;30(5):265-72. doi: 10.1002/jca.21373. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25546372.
4. **Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ et al (2021).** EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 12;72(Suppl 2):S121-S127. doi: 10.1093/cid/ciaa1751. PMID: 33709127.
5. **Biqi Zhou, Tiemei Song, Yufeng Feng et al (2018).** Clinical outcome of granulocyte transfusion therapy for the treatment. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature .
6. **Cherif H, Axdorph U, Kalin M et al.** Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection. *Scand J Infect Dis.* 2013 Feb;45(2):112-6. doi: 10.3109/00365548.2012.714906. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22992038.
7. **Dennis L. Stevens, Alan L. Bisno, Henry F. Chambers et al, (2014),** Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 2, 15 July 2014, Pages e10–e52, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
8. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011);** Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
9. **Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016)** Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63:575–582
10. **Kim KH, Lim HJ, Kim JS et al (2011).** Therapeutic granulocyte transfusions for the treatment of febrile neutropenia in patients with hematologic diseases: a 10-year experience at a single institute. *Cytotherapy.* 2011 Apr;13(4):490-8. doi: 10.3109/14653249.2010.529889. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21090917.
11. **Marciano BE, Allen ES, Cantilena CC et al (2017).** Granulocyte transfusions in patients with chronic granulomatous disease and refractory infections: the NIH experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017
12. **Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009)** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the

- Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 49:1–45
13. **Price TH, Boeckh M, Harrison RW et al (2015).** Efficacy of transfusion with granulocytes from GCSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. Blood 2015 Oct 29;126(18):2153–61.
 14. **Raad II, Chaftari AM, Al Shuaibi MM et al (2013).** Granulocyte transfusions in hematologic malignancy patients with invasive pulmonary aspergillosis: outcomes and complications. Ann Oncol. 2013
 15. **Robert A Bonomo, Anthony W Chow, Morven S Edwards et al (2024)** Clinical Practice Guideline Update by the Infectious Diseases Society of America on Complicated Intra-abdominal Infections: Risk Assessment, Diagnostic Imaging, and Microbiological Evaluation in Adults, Children, and Pregnant People, Clinical Infectious Diseases, 2024;, ciae346, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae346>
 16. **Sabih A, Leslie SW.** Complicated Urinary Tract Infections. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>
 17. **Safdar A, Hanna HA, Boktour M et al.** Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of Candida species bloodstream infections. Cancer. 2004;101:2859–65

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ SUY TỦY XƯƠNG BẰNG PHÁC ĐỒ ATG NGỰA PHỐI HỢP CYCLOSPORIN A VÀ ELTROMBOPAG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW (2020 - 2023)

Nguyễn Thị Nhung¹, Võ Thị Thanh Bình¹, Đỗ Thị Thuý¹,
Trần Thị Hồng¹, Đào Phan Thu Hường¹, Nguyễn Thị Thu Hằng¹,
Nguyễn Thị Nhài¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Phác đồ ATG ngựa phối hợp Cyclosporin A (CSA) là phác đồ ức chế miễn dịch tiêu chuẩn điều trị suy tủy xương mức độ nặng không đủ điều kiện ghép. Thêm Eltrombopag vào phác đồ này giúp tăng tỉ lệ đáp ứng mà không làm tăng độc tính. **Mục tiêu:** Mô tả kết quả bước đầu điều trị suy tủy xương bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương. **Đối tượng:** 24 bệnh nhân suy tủy xương không đủ điều kiện ghép được điều trị bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (2020 - 2023). **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu. **Kết quả:** Tỉ lệ đáp ứng về huyết học tại thời điểm 3 tháng: đáp ứng chung 66,7%, đáp ứng hoàn toàn 20,8% và 6 tháng: đáp ứng chung 70,8%, đáp ứng hoàn toàn 33,3%. Thời gian trung bình có đáp ứng là 3,3 tháng. Tác dụng phụ thường gặp là phản ứng dị ứng, tăng huyết áp, tổn thương gan thận, rối loạn điện giải; hầu hết ở mức độ nhẹ và trung bình. Tỉ lệ sống toàn bộ 2 năm ước tính 83,6%, tái phát gặp 1 bệnh nhân, xuất hiện đái huyết sắc tố gặp 1 bệnh nhân. **Kết luận:** Phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag có tỉ

lệ đáp ứng cao và đáp ứng sớm với các tác dụng phụ hầu hết ở mức độ nhẹ và trung bình.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT ACQUIRED APLASTIC ANEMIA WITH HORSE ATG PLUS CYCLOSPORINE AND ELTROMBOPAG IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2020 - 2023)

Object: Study response and side effects of horse ATG plus cyclosporine and Eltrombopag. **Patients:** 24 severe aplastic anemia and transplant-ineligible patients who were treated with horse ATG plus cyclosporine and Eltrombopag from 2020 – 2023 in National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Results:** At 3 months, the overall response rate was 66.7%, the percentage of patients who had a complete response was 20.8%. At 6 months, the overall response rate was 70.8%, the percentage of patients who had a complete response was 33.3%. The median times to the first response were 3.3 months. The common side effects were allergic reactions, hypertension, liver and kidney toxicity, electrolyte disturbance. All side effects were mild and moderate. The 2-year overall survival was 83.6%, 1 relapse patient, 1 patient with clonal expansion of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Conclusion:** The addition of eltrombopag to horse ATG plus CSA protocol improved the rate of hematologic response without additional toxic effects.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Nhung
SĐT: 0974931086

Email: nhungnt.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương là một bệnh lý huyết học lành tính nhưng có thể dẫn đến tử vong và gánh nặng bệnh tật nặng nề. Phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp ATG ngựa (hATG) với CSA là phác đồ tiêu chuẩn cho bệnh nhân suy tủy xương mức độ nặng và không đủ điều kiện ghép tế bào gốc[1]. Nghiên cứu năm 2017 của Viện sức khỏe Hoa Kỳ (NIH) cho thấy việc thêm Eltrombopag (ELT) vào phác đồ hATG phối hợp CSA giúp tăng tỉ lệ đáp ứng tới 94% tại thời điểm 6 tháng, tỉ lệ sống 2 năm là 97% [2]. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng đã chứng minh hiệu quả của phác đồ này. Tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương, nghiên cứu trên 60 bệnh nhân suy tủy xương được điều trị phác đồ hATG phối hợp CSA (2011 – 2020) cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 65% tại thời điểm 12 tháng[3]. Việc bổ sung Eltrombopag vào phác đồ ức chế miễn dịch được thực hiện từ năm 2020. Vì vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài với mục tiêu: *Mô tả kết quả bước đầu điều trị suy tủy xương bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương (2020 - 2023).*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

24 bệnh nhân suy tủy xương không đủ điều kiện ghép được điều trị bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu
- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ

- Các tiêu chuẩn nghiên cứu:

❖ Tiêu chuẩn chẩn đoán Suy tủy xương (theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học - Bộ Y tế 2022)[3]:

❖ Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị về huyết học: (theo tiêu chuẩn của NIH 2017) [2]:

❖ Tiêu chuẩn về các tác dụng phụ thường gặp (NCI CTCAE v5.0 năm 2017)

❖ Phác đồ hATG phối hợp CSA và ELT (theo nghiên cứu của NIH 2017) [2]:

- Các biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu: tuổi, giới, triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm trước điều trị, thời gian theo dõi sau điều trị,...

- Đáp ứng điều trị: BCTT, tiểu cầu, Hemoglobin, hồng cầu lưới, huyết tủy đồ, sinh thiết tủy xương,...

- Biến chứng: phản ứng dị ứng, nhiễm trùng, phì đại lách, tăng huyết áp, giảm magie máu, tăng a uric, tăng men gan, suy thận, tái phát, chuyển thể,...

- Thu thập, xử lý số liệu và phân tích kết quả các chỉ số nghiên cứu về: đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu, kết quả đáp ứng về huyết học, thời gian sống còn, tác dụng phụ thường gặp,...

- Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 24 bệnh nhân với tuổi trung bình là 24 tuổi (7 - 55 tuổi), trong đó bệnh nhi chiếm 41,7%, bệnh nhân lớn tuổi chiếm 20,8%. Thời gian theo dõi trung vị sau điều trị là 21 tháng (dao động 6 - 44 tháng). Trong nhóm nghiên cứu, các bệnh nhân chủ yếu là suy tủy xương mức độ nặng và rất nặng, chiếm 83,3%.

Bảng 3.1: Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu (n=24)

Đặc điểm		n (%)	Trung vị (Min – max)
Thời gian theo dõi sau điều trị (tháng)		-	21 (6 - 44)
Tuổi bệnh nhân (tuổi)		-	24 (7 - 55)
Nhóm tuổi	<18	10 (41,7)	-
	18 - 40	9 (37,5)	-
	> 40	5 (20,8)	-
Mức độ bệnh	Nặng	16 (66,6)	-
	Rất nặng	4 (16,7)	-
	Trung bình	4 (16,7)	-

Tại thời điểm chẩn đoán các bệnh nhân có chỉ số tế bào máu rất thấp, hầu hết nhân phụ thuộc truyền hồng cầu và tiểu cầu. Có 2 bệnh nhân kèm PNH với biểu hiện thiếu hụt CD55/59, chiếm 8,3%. Không bệnh nhân nào có bất thường công thức nhiễm sắc thể.

Bảng 3.2: Đặc điểm về xét nghiệm khi chẩn đoán (n=24)

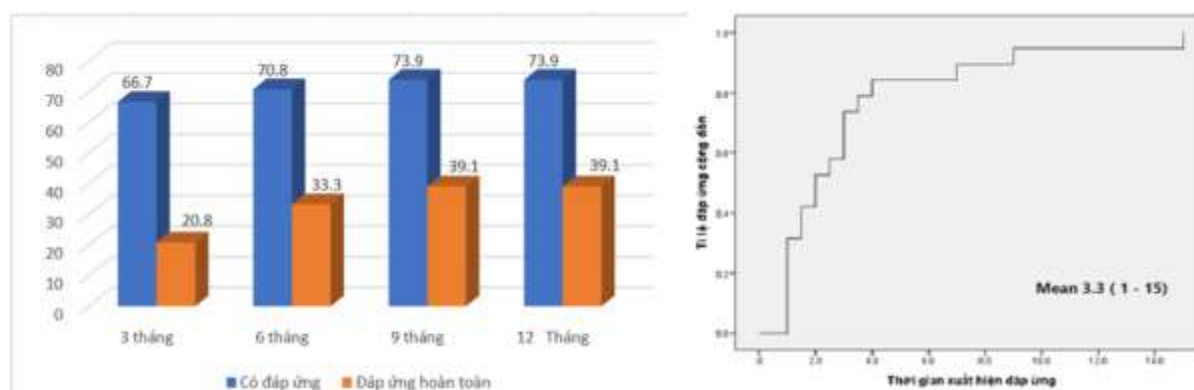
Đặc điểm tế bào máu	n (%)	Trung bình (min-max)
Số lượng BCTT (G/L)	-	0,4 (0,1 – 2,6)
Số lượng tiểu cầu (G/L)	-	9 (3 - 16)
Lượng Hb (g/L)	-	77 (62 - 98)
Số lượng HCL (G/L)	-	20 (10 - 90)
Kèm PNH	2 (8,3)	-
Bất thường nhiễm sắc thể	0	-

3.2. Kết quả điều trị suy tuỷ xương bằng hATG phối hợp CSA và ELT

3.2.1. Đáp ứng điều trị về huyết học

Biểu đồ 3.1 cho thấy tỉ lệ đáp ứng điều trị về huyết học tăng dần theo thời gian, tỉ lệ đáp ứng chung (ORR) tại thời điểm 3 tháng,

6 tháng, 9 tháng và 12 tháng lần lượt là 66,7%, 70,8%, 73,9% và 73,9%; trong đó tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (CR) tương ứng là 20,8%, 33,3%, 39,1% và 39,1%. Thời gian trung bình xuất hiện đáp ứng với điều trị là 3,3 tháng (1 – 15 tháng).

**Biểu đồ 3.1: Đáp ứng điều trị về mặt huyết học theo thời gian**

Kết quả tủy xương tại thời điểm 6 tháng sau điều trị cho thấy nhóm bệnh nhân có đáp ứng tủy xương phục hồi rất tốt với số lượng tế bào tủy bình thường (81 G/L), mật độ tế bào tủy bình thường chiếm 10/17 bệnh nhân,

giảm sinh 5/17 bệnh nhân và tăng sinh 2/17 bệnh nhân. Nhóm không có đáp ứng, tình trạng tủy xương hầu như không thay đổi so với khi chẩn đoán bệnh.

Bảng 3.3: Kết quả xét nghiệm tủy xương tại thời điểm 6 tháng

Xét nghiệm tủy xương	Nhóm có đáp ứng (n=18)	Nhóm không đáp ứng (n=6)
Số lượng tế bào tủy (G/L)	81 (30 - 213)	12 (5 - 56)
Sinh thiết tủy xương	10 bình thường	1 bình thường
	2 tăng sinh	5 Mỡ hoá hoàn toàn
	6 giảm sinh	

3.2.2. Một số biến chứng thường gặp của phác đồ hATG phối hợp CSA và ELT

Phản ứng dị ứng với biểu hiện mẩn ngứa và nổi ban đỏ có tỉ lệ cao nhất (50%), sau đó là tăng huyết áp (25%) và phù đại lợi

(16,7%), sốt (16,7%) và rét run (8,3%). Nhiễm trùng trong 1 tháng đầu gặp ở 4 bệnh nhân chiếm 16,7%, gồm 1 nhiễm khuẩn huyết, 1 nhiễm khuẩn tiêu hoá, 2 CMV tái hoạt động.

Bảng 3.4: Biến chứng theo biểu hiện lâm sàng (n=24)

Biểu hiện	n	Tỉ lệ %
Mẩn ngứa, ban đỏ	12	50
Sốt	4	16,7
Rét run	2	8,3
Phù đại lợi	4	16,7
Tăng huyết áp	6	25
Nhiễm trùng trong 1 tháng đầu	4	16,7

Tổn thương gan là biến chứng thường gặp khi sử dụng CSA và ELT. Trong nghiên cứu này, tăng bilirubin gặp ở 83,3% bệnh nhân, chủ yếu độ 2, chỉ có 3/20 bệnh nhân ở độ 3; tăng men gan gặp ở 20,8% bệnh nhân,

chỉ ở mức độ 1 và 2. Tác dụng phụ trên thận gồm tăng creatinin gặp ở 20,8% bệnh nhân và chỉ ở độ 1; tăng tăng Kali máu 8,3%. Tác dụng phụ thường gặp khác là tăng acid urici 62,5% và hạ magie máu 100%.

Bảng 3.5: Biến chứng theo tổn thương các cơ quan (n=24)

Biến chứng		n (%)	Mức độ
Gan	Tăng Bilirubin	20 (83,3)	Độ 1: 3/20 Độ 2: 14/20 Độ 3: 3/20
	Tăng men gan	5 (20,8)	Độ 1: 1/5 Độ 2: 4/5

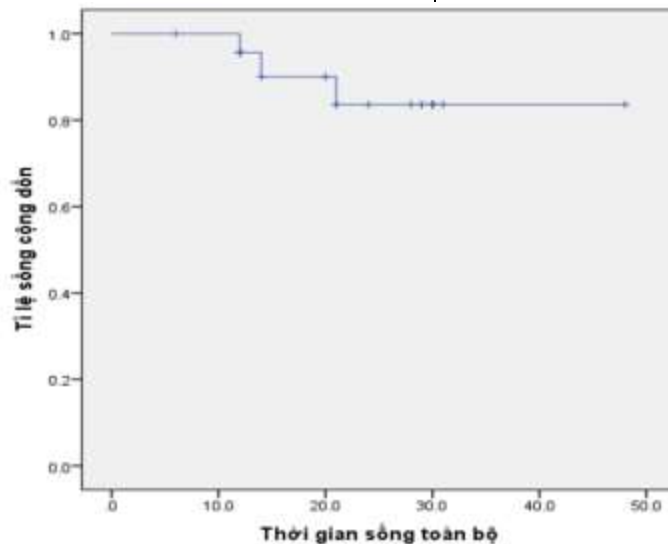
Thận	Tăng creatinin	5 (20,8)	Độ 1: 5/5
	Tăng kali máu	2 (8,3)	
Hạ Magie máu		24 (100)	
Tăng acid uric		15 (62,5)	

3.3. Tình trạng sống còn, tiến triển bệnh

Biểu đồ Kaplan Meier với thời gian theo dõi sau điều trị trung bình là 21 tháng, có 3/24 bệnh nhân tử vong tại thời điểm sau 12 tháng, ước tính OS 2 năm đạt 83,6%; 1 bệnh nhân tái phát, 1 bệnh nhân xuất hiện PNH, không bệnh nhân nào tiến triển thành MDS/AML.

Bảng 3.6: Tình trạng sống còn, tiến triển

Tái phát	1/24
Tử vong	3/24
Xuất hiện PNH mới	1/24
Tiến triển MDS/AML	0



Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm toàn bộ

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi và mức độ nặng của bệnh suy tủy xương là các yếu tố tiên lượng khả năng đáp ứng điều trị với phác đồ ức chế miễn dịch phối hợp Eltrombopag. Nghiên cứu của NIH (2017) và châu Âu (2022) cho thấy tuổi trên 40 và mức độ rất nặng có tỉ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 6 tháng thấp hơn các nhóm khác [4],[5]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là mức độ nặng và rất nặng (83,3%), chỉ số tế bào máu

khi chẩn đoán bệnh rất thấp, nguy cơ chảy máu và nhiễm trùng cao, có thể đe dọa tính mạng người bệnh. Hầu hết bệnh nhân phụ thuộc truyền máu và tiểu cầu. Theo các nghiên cứu lớn trên thế giới, tỉ lệ mắc suy tủy xương kèm PNH có thể tới 40%, tỉ lệ bất thường karyotype khoảng 8%, thường gặp bất thường nhiễm sắc thể số 7 (-7). Giải trình tự gen thể hệ mới giúp phát hiện các đột biến mắc phải (đột biến soma) trong bệnh suy tủy xương. Việc thêm Eltrombopag vào phác đồ

hATG và CSA không làm tăng các đột biến soma [5].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Đáp ứng điều trị về huyết học

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng là khá cao (biểu đồ 3.1). Thời gian trung bình xuất hiện đáp ứng với điều trị là 3,3 tháng. Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị, kết quả huyết tuỷ đồ và sinh thiết tuỷ xương cho thấy ở nhóm bệnh nhân có phục hồi tế bào máu thì tuỷ xương cũng phục hồi rất tốt. Nghiên cứu của NIH (2017) trên 32 bệnh nhân với đáp ứng tại thời điểm 3 tháng là ORR 87%, CR 48% và 6 tháng là ORR 94%, CR 58% [2]. Nghiên cứu của EBMT (2022) trên 96 bệnh nhân, đáp ứng tại thời điểm 3 tháng là ORR 59%, CR 22% và 6 tháng là ORR 68%, CR 32% [5]. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng chứng minh việc thêm ELT vào phác đồ tiêu chuẩn hATG/CSA mang lại đáp ứng tốt hơn đáng kể [2], [5].

4.2.2. Một số tác dụng phụ thường gặp của phác đồ

Bảng 3.4 cho thấy khi sử dụng phác đồ hATG phối hợp CSA và ELT, phản ứng dị ứng gồm ngứa và nổi ban đỏ là rất thường gặp (chiếm 50% bệnh nhân), sốt và rét run trong quá trình truyền hATG chiếm tỉ lệ thấp. Các phản ứng này có thể được kiểm soát bằng việc truyền tĩnh mạch chậm đồng thời sử dụng thuốc kháng histamin, corticoid trong quá trình truyền hATG. Các phản ứng này chủ yếu xảy ra vào ngày đầu tiên của quá trình điều trị, các ngày sau phản ứng giảm dần và chỉ còn ở mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu này, không bệnh nhân nào phải dừng hATG do phản ứng tiêm truyền. Tỉ lệ tăng huyết áp khá thường gặp khi sử dụng CSA chiếm 25%, bệnh nhân thường tăng huyết áp

mức độ nhẹ và được kiểm soát tốt bằng Amlodipine. Phì đại lợi do CSA chiếm 16,7%, đáp ứng với kháng sinh và dung dịch sát khuẩn súc miệng. Các triệu chứng tăng huyết áp và phì đại lợi thường giảm nhanh khi giảm liều CSA. Tỉ lệ nhiễm trùng trong 1 tháng đầu điều trị khá thấp. Không có bệnh nhân nào tử vong do biến chứng nhiễm trùng khi điều trị phác đồ này. Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt là các thuốc ức chế lympho T như ATG và CSA làm tăng nguy cơ CMV tái hoạt động.

Bảng 3.5 cho thấy tổn thương gan là biến chứng rất thường gặp khi sử dụng CSA và ELT, tuy nhiên đều ở mức kiểm soát được và không bệnh nhân nào phải dừng thuốc do độc tính gan thận. Theo nghiên cứu NIH 2017, có 7/92 bệnh nhân phải tạm dừng thuốc ELT trong 2 tuần đầu do độc tính gan. Tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương gan là tương đương nhau giữa nhóm có và không sử dụng ELT[2],[5]. Tổn thương gan có thể điều trị bằng ursodeoxycholic acid, giảm liều CSA và ELT hoặc tạm dừng thuốc khi cần. Một điểm cần lưu ý đối với các bệnh nhân sử dụng CSA là tăng huyết áp và giảm Magie máu nặng có thể dẫn đến tình trạng co giật hoặc hội chứng PRES - Hội chứng tổn thương não sau có hồi phục biểu hiện bằng đau đầu, rối loạn ý thức, co giật,... Như vậy việc bổ sung magie cũng như kiểm soát huyết áp cho tất cả bệnh nhân sử dụng CSA là rất cần thiết [9].

4.3. Tình trạng sống còn, tiến triển bệnh

Một điểm hạn chế chính của điều trị ức chế miễn dịch so với ghép TBG đồng loài là khả năng tái phát bệnh và tiến triển thành các bệnh máu khác như PNH, MDS, AML [6], [7]. Với thời gian theo dõi sau điều trị trung bình là 21 tháng, ước tính OS 2 năm đạt

83,6% (biểu đồ 3.2). Trong nghiên cứu có 3/24 bệnh nhân không đáp ứng điều trị, tử vong tại thời điểm sau 12 tháng. Thiếu hụt CD55/59 hồng cầu, bạch cầu (PNH) xuất hiện mới ở 1 bệnh nhân, 2 bệnh nhân kèm PNH lúc chẩn đoán vẫn còn quần thể PNH sau điều trị. Không bệnh nhân nào tiến triển thành MDS/AML. Theo nghiên cứu của Stephen (2003), tỉ lệ tái phát bệnh sau 5 năm khoảng 35%. Tỉ lệ tiến triển thành MDS/AML khoảng 10% đến 15%. Tuổi càng cao thì nguy cơ tiến triển thành các bệnh máu khác càng tăng, tăng mỗi 10 tuổi sẽ tăng nguy cơ tiến triển bệnh thêm 40% [8]. Việc thêm ELT vào phác đồ ức chế miễn dịch không làm tăng nguy cơ tiến triển ở bệnh nhân suy tủy xương[2].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị 24 bệnh nhân suy tủy xương bằng phác đồ ATG ngựa phối hợp CSA và Eltrombopag tại Viện Huyết học – Truyền máu TW (2020-2023), chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Tỉ lệ đáp ứng tại thời điểm 3 tháng là ORR 66,7%, CR 20,8% và 6 tháng là ORR 70,8%, CR 33,3%. Thời gian trung bình có đáp ứng là 3,3 tháng. Tác dụng phụ thường gặp là phản ứng dị ứng, tăng huyết áp, tổn thương gan thận, rối loạn điện giải; các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình.

- OS 2 năm ước tính 83,6%, tái phát gặp 1 bệnh nhân, xuất hiện PNH gặp 1 bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephen J. Rosenfeld, J.K., Donna Vining, Neal S. Young, Intensive

Immunosuppression with Antithymocyte Globulin and Cyclosporine as Treatment for Severe Acquired Aplastic Anemia. *Blood*, 1995. 85: p. 3058-306.

2. Danielle M. Townsley, P.S., Cynthia E. Dunbar and Neal S. Young, Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *n engl j med*, 2017. 376: p. 1540–1550.
3. Đặng Hoàng Hải (2020), Kết quả điều trị của phác đồ ATG phối hợp với Cyclosporin A ở bệnh nhân suy tủy xương tại viện Huyết học - truyền máu TW năm 2011-2020. Luận án thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Ronan Desmond, D.M.T., Cynthia Dunbar, and Neal S. Young, Eltrombopag in aplastic anaemia. *Semin Hematol*, 2015. 52(1): p. 31–37.
5. R.Peffault de Latour, A.K., S. Iacobelli, et al, Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2022. 386: p. 11-23.
6. Kojima S, et al., Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia. *Blood*, 2002. 100: p. 799- 803.
7. Maceijewski and Risitano, *Aplastic Anemia: Management of Adult Patients Hematology*, 2005: p. 110- 117.
8. Scheinberg P and Young NS, How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, 2012. 120: p. 1185-1196.
9. Anna Noè, et al., High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. *Italian Journal of Pediatrics*, 2010. 36: p. 14 - 22.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG NHIỄM TRÙNG HUYẾT TẠI ĐƠN VỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC- KHOA HUYẾT HỌC - BỆNH VIỆN CHỢ RẪY TỪ NĂM 2017 ĐẾN 6 THÁNG ĐẦU NĂM 2024

Trần Thanh Tùng¹, Trương Phạm Hồng Diễm¹, Nguyễn Thị Ngọc Sang¹,
Trương Thiên Phú¹, Lê Lữ Linh¹, Lê Phước Đạm¹,
Huỳnh Dương Bích Trâm¹, Trần Kim Thoa¹,
Phùng Thị Tố Trang¹, Nguyễn Thị Bé Út¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân tại đơn vị Ghép tế bào thuộc khoa Huyết học tại bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng được thực hiện cấy bệnh phẩm với kết quả dương tính điều trị tại Khoa huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2018 đến hết tháng 6/2024.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận được 33 bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng với 37 kết quả cấy dương tính trong tổng số 314 lượt nhập viện (10,5%). Bệnh nhân nam chiếm 42,4%. Tuổi trung vị là 38 (27-53) tuổi. Đa số tác nhân được phân lập là vi khuẩn gram âm (81,8%), trong đó nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae* đa kháng, tiếp đến là *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* với tỉ lệ lần lượt là 45,5%, 27,3%, 12,1%. Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* và *E.coli* đề kháng với carbapenem lần lượt là 80,0% và 22,0%. Tác nhân gram dương chiếm 15,2% gồm

ba loại chính là *Streptococcus spp.* (9,1%), *Staphylococcus aureus* (3,0%) và *Staphylococcus epidermidis* (3,0%), tất cả còn nhạy với vancomycin. Có 1 trường hợp cấy máu dương tính với vi nấm *Candida tropicalis*. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số CRP tăng với giá trị trung vị là 99,1 (4,2 - 324) (mg/L) và giá trị procalcitonin không tăng với giá trị trung vị là 0,33 (0,07 - 18,3) (ng/ml). Tỉ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng là 30,3%.

Kết luận: Tỉ lệ nhiễm trùng huyết có phân lập được tác nhân gây bệnh tại đơn vị Ghép tế bào gốc- khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy là 10,5% lượt nhập viện. Tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất là gram âm, trong đó chiếm tỉ lệ cao nhất là *K. pneumoniae* đa kháng. Tỉ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng là 30,3%.

Từ khóa: Nhiễm trùng, đơn vị ghép, hóa trị liệu cao, ghép tế bào gốc

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE CHARACTERISTICS OF BLOODSTREAM INFECTION IN THE HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AT CHO RAY HOSPITAL FROM 2018 TO THE FIRST 6 MONTHS OF 2024

Objective: The aim of this study was to investigate the characteristics of bloodstream infection in the hematopoietic stem cell

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Trương Phạm Hồng Diễm
SĐT: 0938140389

Email: hongdiem141192@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

transplantation unit at Cho Ray Hospital from 2018 to the first 6 months of 2024

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical data of patients who developed bloodstream infections with positive blood cultures in the Hematopoietic stem cell transplantation unit at Cho Ray Hospital from 2018 to the first six months of 2024. Methods: a case series report.

Results: Overall, 37 organisms were isolated from 33 patients, which accounted for 10.5% of 314 admissions. The percentage of male patients was 42.4%. The median age was 38 (27-53) years. The majority of isolated pathogens were gram-negative bacteria (81.8%), of which the most was multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, followed by *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* with ratios of 45.5%, 27.3%, and 12.1%, respectively. The rates of *Klebsiella pneumoniae* and *E.coli* resistant to carbapenem were 80.0% and 22.0%, respectively. Gram-positive agents accounted for 15.2%, including three main types: *Streptococcus* spp. (9.1%), *Staphylococcus aureus* (3.0%) and *Staphylococcus epidermidis* (3.0%), all of which were susceptible to vancomycin. Only 1 episode of fungemia occurred during the study period, which was *Candida tropicalis*. Most patients had elevated CRP with a median value of 99.1 (4.2 - 324) (mg/L) and non-elevated procalcitonin with a median value of 0.33 (0.07 - 18.3) (ng/ml). The infection-related mortality rate was 30.3%.

Conclusion: The rate of sepsis with isolated pathogens in the Stem Cell Transplant Unit - Hematology Department - Cho Ray Hospital was 10.5% of admissions. The most common bacterial agents were gram-negative, of which the highest rate was multidrug-resistant *K. pneumoniae*. The mortality rate related to infection was 30.3%.

Keywords: Infections, stem cell transplantation unit, high dose chemotherapy, stem cell transplantation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, nhiễm khuẩn huyết vẫn là nguyên nhân chính gây bệnh tật và tử vong trên toàn thế giới, đặc biệt ở nhóm suy giảm miễn dịch nghiêm trọng do mắc bệnh lý huyết học ác tính đang được hóa trị hoặc ghép tế bào gốc [1], [2]. Về mặt căn nguyên, tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết thay đổi theo thời gian và tỉ lệ đề kháng của từng vi khuẩn cũng thay đổi do nhiều nguyên nhân. Trong đó, vi khuẩn Gram âm vẫn là nhóm vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp nhất, trong đó điển hình là *K.pneumoniae*. Hiện nay, nhiễm khuẩn huyết do *K.pneumoniae* có xu hướng ngày càng tăng, với đặc điểm lâm sàng đa dạng, tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng và tử vong cao [2], [3]. Do có sự khác biệt trong phổ vi sinh vật, tình trạng đề kháng kháng sinh giữa các khu vực trên thế giới. Nên việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cần cẩn thận, kỹ lưỡng, dựa vào đặc điểm từng trung tâm điều trị cụ thể thay vì áp dụng nguyên tắc chung cho tất cả các trung tâm sẽ mang lại lợi ích nhiều hơn [2].

Đơn vị Ghép tế bào thuộc khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy được thành lập từ năm 2016 bao gồm 6 phòng (1 giường - 1 nhà vệ sinh/phòng), với hệ thống lọc khí HEPA. Tối đa có 6 bệnh nhân cùng điều trị tại một thời điểm, được chăm sóc hoàn toàn bằng nhân viên y tế và không tiếp xúc trực tiếp với thân nhân [4].

Sau khoảng thời gian đưa vào hoạt động để điều trị bệnh nhân hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc tự thân hay đồng loài, nhằm nâng

cao hiệu quả điều trị bệnh đặc biệt kiểm soát tốt hơn tình trạng nhiễm trùng ở đơn vị Ghép tế bào thuộc khoa Huyết học bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá tình trạng nhiễm trùng huyết của bệnh nhân được điều trị tại đơn vị ghép tế bào gốc khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng được thực hiện cấy máu có kết quả dương tính tại đơn vị Ghép tế bào gốc - Khoa huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2018 đến hết tháng 6/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân được hoá trị liệu cao hoặc ghép tế bào gốc tạo máu tại Đơn vị ghép tế bào gốc - Khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy, có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ nhiễm trùng và được thực hiện cấy máu có kết quả dương tính. Loại trừ các trường hợp không đầy đủ thông tin về chẩn đoán và điều trị.

Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Các bước tiến hành: Lập danh sách hồ sơ bệnh án những bệnh nhân tại đơn vị Ghép tế bào, khoa Huyết học trong thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Thu thập số liệu lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị, dựa vào hồi cứu hồ sơ bệnh án theo nội dung ở phiếu thu thập số liệu. Các tiêu chí khảo sát gồm: đặc điểm dịch tễ (tuổi, giới, thời gian nằm viện, chẩn đoán, điều trị); đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (CRP, procalcitonin, Creatinin, AST, ALT, Xquang ngực, nước tiểu); đặc điểm vi sinh (loại, tỉ lệ, tình trạng đề kháng thuốc); biến chứng nhiễm trùng (suy hô hấp, suy thận cấp, suy gan cấp và choáng nhiễm trùng [5]); kết cục (tử vong và sống).

Phân tích số liệu: Phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và SPSS ver.25, biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỉ lệ; các biến định lượng được biểu diễn bằng trung vị với khoảng giá trị nhỏ nhất- lớn nhất nếu có phân phối không chuẩn; sử dụng phép kiểm chính xác Fisher để so sánh các tỉ lệ. Sử dụng kiểm định phi tham số Mann- Whitney cho các biến định lượng có phân phối không chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian tiến hành nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 314 lượt bệnh nhân nhập viện tại đơn vị Ghép tế bào gốc- khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy, trong đó có 33 bệnh nhân (chiếm 10,5%) có tình trạng nhiễm trùng huyết với 37 kết quả cấy máu dương tính.

Đặc điểm lâm sàng: Trong số 33 bệnh nhân, bệnh nhân nam/ nữ lần lượt 14/19 với tỉ lệ 42,5% và 57,6%; tỷ lệ nữ: nam là 1:1,35. Độ tuổi trung vị là 38 tuổi, nhỏ nhất là 27 và lớn nhất 53 tuổi. Phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm bạch cầu cấp dòng tủy và dòng lympho tái phát/kháng trị, được hoá trị liệu cao cứu vớt, chiếm 60,6%, còn lại là nhóm bệnh nhân lymphoma và đa u tủy được ghép tế bào gốc tạo máu ngoại vi tự thân, chiếm 39,3% (Bảng 1). Có 3 bệnh nhân trong nghiên cứu có mẫu cấy máu dương tính với 2 loại vi khuẩn trong 1 lần cấy, và 1 bệnh nhân có mẫu cấy máu dương tính với 2 loại vi khuẩn trong 2 lần cấy khác nhau trong cùng một đợt nhập viện. Tất cả các mẫu cấy đều được thực hiện ở bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt sau hoá trị hoặc sau điều kiện hoá ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân, khởi phát sau 48 giờ từ thời điểm nhập viện.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm (N = 33)	Số lượng (%)
Giới nam	14 (42,4)
Tuổi, trung vị (GTNN – GTLN)	38 (27 – 53)
Chẩn đoán	
Bạch cầu cấp dòng tủy	16 (48,4)
Bạch cầu cấp dòng lympho	4 (12,1)
Đa u tủy	3 (9,1)
Lymphoma	10 (30,3)
Nhóm điều trị	
Hoá trị	23 (69,7)
Ghép tế bào gốc tự thân	10 (30,3)
Thời gian nằm viện, trung vị (GTNN - GTLN)	28 (17 – 39)

**Biểu đồ 1. Phân bố tác nhân nhiễm khuẩn qua các năm**

Đặc điểm cận lâm sàng: Phần lớn bệnh nhân có chỉ số CRP tăng với giá trị trung vị là 99,1 (4,2 - 324) (mg/L) và giá trị procalcitonin không tăng với giá trị trung vị là 0,33 (0,07 – 18,3) (ng/ml). Có khoảng 15,2% bệnh nhân có tổn thương phổi trên Xquang ngực, 10,4% bệnh nhân có xét nghiệm nước tiểu nghi ngờ tình trạng nhiễm trùng. Về biến chứng nhiễm trùng, nghiên

cứ chúng tôi ghi nhận có 11 (33,3%) bệnh nhân có choáng nhiễm trùng, 10 bệnh nhân có biến chứng suy hô hấp cấp (SOFA $\geq$ 2 [5]) (30,3%), tỉ lệ biến chứng suy gan cấp (SOFA $\geq$ 2 [5]) và suy thận cấp (SOFA $\geq$ 2 [5]) là 9,1%. Có 10 (30,3%) bệnh nhân tử vong trong vòng 30 ngày, riêng tỉ lệ tử vong ở nhóm có kết quả cấy là K.pneumoniae kháng carbapenem lên đến 50,0%.

Bảng 2. Phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến tỉ lệ tử vong

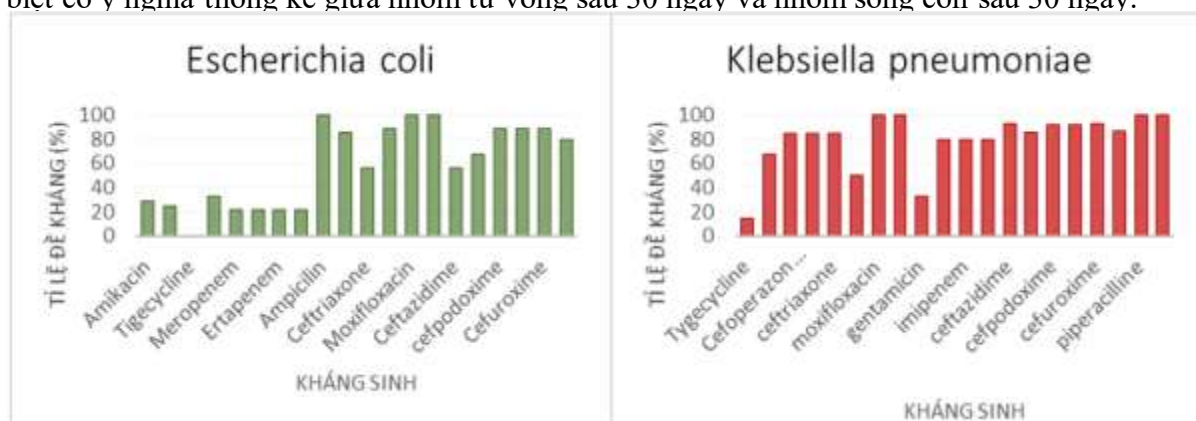
	Tử vong (%)	Sống (%)	p
Sốc (n=11)	10 (90,9)	1	<0,001*
Suy hô hấp (n=10)	9 (90)	1	<0,001*
Suy gan (n=3)	3 (100)	0	--
Suy thận (n=3)	3 (100)	0	--

Vi khuẩn Gram âm (n=27)	9 (33,3)	18 (66,7)	0,51*
Tuổi (GTNN – GTLN)	37 (21 – 55)	42 (18 – 61)	0,8**
Thời gian nằm viện (GTNN – GTLN)	22 (17 – 31)	29 (18 – 53)	0,007**
Ghép (n=10)	1 (10)	9 (90)	0,09*
Hóa trị (n=23)	9 (39,1)	14 (61,9)	0,09*
CRP (GTNN – GTLN)	218 (14,6 – 324)	93 (4,2 – 215)	0,052**
Procalcitonin (GTNN – GTLN)	25,69 (17,5 – 47,3)	0,17 (0,03 – 47,6)	0,009**

* Phép kiểm chính xác Fisher

** Phép kiểm phi tham số Mann-Whitney

Các yếu tố như thời gian nằm viện, biến chứng suy hô hấp, sốc, giá trị procalcitonin khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong sau 30 ngày và nhóm sống còn sau 30 ngày.



Biểu đồ 1. Đặc điểm kháng thuốc của các tác nhân Gram âm

Đặc điểm vi sinh: Tác nhân vi khuẩn gram âm chiếm tỉ lệ cao nhất (81,8%), trong đó nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae*, tiếp đến là *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Pandora sputorum*, *Serratia marcescens* với tỉ lệ lần lượt là 45,5%, 27,3%, 12,1%, 3,0%, 3,0% và 3,0%. Tác nhân gram dương chiếm 15,2% gồm ba loại chính là *Streptococcus* spp. (9,1%), *Staphylococcus aureus* (3,0%) và *Staphylococcus epidermidis* (3,0%). Có 1 trường hợp cấy máu dương tính với vi nấm *Candida tropicalis*, chiếm 3,0%. Tỉ lệ vi khuẩn gram âm đa kháng là 100%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Escherichia coli* đề kháng hoàn toàn với ampicillin, ciprofloxacin, moxifloxacin (100%), đề kháng cao với levofloxacin, tỉ lệ đề kháng khoảng 86%. Đối với nhóm carbapenem, *E.coli* còn nhạy với meropenem, imipenem và ertapenem (tỉ lệ đề kháng là 22%). Vi khuẩn này còn nhạy với nhóm aminoglycoside (amikacin, gentamycin) (tỉ lệ kháng là 29-33%) và piperacillin/tazobactam (tỉ lệ kháng là 22%). *Klebsiella pneumoniae* đề kháng hoàn toàn với ciprofloxacin và moxifloxacin (100%), và đề kháng cao với amikacin, levofloxacin, piperacillin/tazobactam, ceftazidime, với tỉ lệ

đề kháng tương ứng là 67%, 85%, 87% và 93%. Vi khuẩn này cũng có tỉ lệ kháng cao với kháng sinh nhóm carbapenem, với tỉ lệ kháng meropenem, imipenem và ertapenem là 80%, tuy nhiên, *K. pneumoniae* còn nhạy với tigecycline và gentamicin, với tỉ lệ kháng lần lượt là 14% và 33%. Nhìn chung, tỉ lệ vi khuẩn gram âm kháng nhóm Carbapenem là 59,0%, kháng amikacin là 51,9%. Nhóm vi khuẩn gram dương ghi nhận chủ yếu là *Streptococcus* spp., 100% còn nhạy với linezolid, vancomycin, teicoplanin.

Có một trường hợp phân lập được vi nấm trong máu ở nghiên cứu của chúng tôi, và tác nhân phân lập được là *Candida tropicalis*, nhạy với Caspofungin, micafungin, kháng fluconazole và itraconazole.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tỉ lệ bệnh nhân nhiễm trùng huyết có kết quả cấy dương tính trên tổng số lượt bệnh nhân điều trị tại đơn vị Ghép tế bào gốc- Khoa Huyết học- Bệnh viện Chợ Rẫy, với kết quả 10,5%. Kết quả này tương đồng với kết quả tỉ lệ nhiễm trùng huyết trong nghiên cứu của tác giả Kwon JC, cs. được thực hiện tại Trung tâm ghép tế bào gốc tạo máu Công Giáo, Seoul, Hàn Quốc, với kết quả 12,3% [1].

Trong các tác nhân phân lập được, tỉ lệ vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (81,8%), trong đó nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae*, tiếp đến là *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Pandora* sputorum, *Serratia marcescens*. Theo các thống kê trước đây, vi khuẩn Gram

âm là tác nhân chủ yếu gây nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính có giảm bạch hạt, tuy nhiên gần đây lại có xu hướng chuyển dần sang vi khuẩn Gram dương [6]. Tuy nhiên, xu hướng này khác nhau tùy theo từng trung tâm và nhiều nghiên cứu gần đây vẫn cho thấy vi khuẩn Gram âm là tác nhân gây bệnh chính [7]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trần Hương Giang và cs trên bệnh nhân tại khoa Huyết học nội trú - bệnh viện Chợ Rẫy, vi khuẩn gram âm chiếm tỉ lệ 70,8% các tác nhân phân lập được trong 6 tháng đầu năm 2022, trong đó vi khuẩn Gram âm thường gặp nhất là *E.coli*, tiếp đến là *K.pneumoniae* [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vi khuẩn gram âm *Klebsiella pneumoniae* (45,5%) và *E. coli* (27,3%) chiếm tỉ lệ cao nhất, và tỉ lệ đa kháng của các vi khuẩn này là 100%. Tỉ lệ kháng thuốc của vi khuẩn gram âm gia tăng có liên quan đến việc sử dụng kháng sinh dự phòng, và sự khác biệt về tỉ lệ kháng thuốc tùy thuộc vào việc sử dụng kháng sinh dự phòng đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu [8]. Trong nghiên cứu của Mikulska và cs. trên bệnh nhân ghép tế bào gốc, có sử dụng ciprofloxacin dự phòng, tỉ lệ đề kháng của *E. coli* và *Klebsiella pneumoniae* với quinolone là 91%, gần như tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Trong thời gian nghiên cứu, đơn vị của chúng tôi sử dụng kết hợp kháng sinh nhóm carbapenem (thường là imipenem hoặc meropenem) và aminoglycoside làm kháng sinh kinh nghiệm đầu tay ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt. Trong trường hợp

không đáp ứng với kháng sinh trong 2-3 ngày, chúng tôi sẽ bổ sung kháng nấm kinh nghiệm hoặc kháng sinh chống tác nhân gram dương tùy biểu hiện lâm sàng gợi ý. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ vi khuẩn *E. coli* phân lập được còn nhạy với carbapenem là 88%, và với amikacin là 71%. Do đó, kháng sinh kinh nghiệm đang được áp dụng là phù hợp với tác nhân *E. coli*. Tuy nhiên, theo thống kê tại đơn vị, tỉ lệ nhiễm *K. pneumoniae* ngày càng tăng dần, năm 2022, tỉ lệ này là 25,0%, nhưng đến năm 2023, tỉ lệ này tăng lên mức 54,5% (Biểu đồ 1) và trong số này, tỉ lệ đề kháng carbapenem lên đến 80%, với tỉ lệ tử vong lên đến 50,0%. Do đó, việc lựa chọn kháng sinh điều trị trở nên khó khăn và việc ngăn ngừa lây truyền *K. pneumoniae* kháng carbapenem đã trở thành mục tiêu chiến lược tại các cơ sở chăm sóc y tế.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 15,2% tác nhân phân lập được là vi khuẩn gram dương, và điều nhạy với kháng sinh nhóm Glycopeptide. Mặc dù việc sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptide đầu tay ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt không được khuyến cáo, một số trung tâm đã dùng glycopeptide đầu tay cho nhóm bệnh nhân này nếu có viêm niêm mạc nặng [9]. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptide đầu tay nên được xem xét cẩn thận do nguy cơ xuất hiện enterococci kháng vancomycin. Xem xét tỉ lệ đề kháng cao của vi khuẩn gram dương với penicillin và oxacillin, trung tâm của chúng tôi thêm kháng sinh nhóm glycopeptide vào kháng

sinh ban đầu ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt sau hoá trị hoặc ghép tế bào gốc có kèm sốt, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng liên quan đến catheter, hình ảnh trên xquang nghi ngờ tụ cầu.

Bên cạnh các vi khuẩn trên, vi nấm cũng là tác nhân thường gặp ở bệnh nhân huyết học, đặc biệt nhóm bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt. Trong toàn thời gian nghiên cứu, chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp nhiễm *Candida tropicalis* máu (3%). Tỉ lệ này tương tự các nghiên cứu trước đây [10]. Tại đơn vị, chúng tôi thường sử dụng fluconazole dự phòng trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp nhận hoá trị liều cao hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc tự thân. Cần nghiên cứu thêm về tác dụng phòng ngừa trên tất cả những bệnh nhân nhiễm nấm, tuy nhiên việc sử dụng kháng nấm dự phòng hiện tại có thể có hiệu quả phòng ngừa nhiễm nấm huyết.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ nhiễm trùng huyết có phân lập được tác nhân gây bệnh tại đơn vị Ghép tế bào gốc - khoa Huyết học - Bệnh viện Chợ Rẫy là 10,5% lượt nhập viện. Tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất là gram âm, trong đó chiếm tỉ lệ cao nhất là *K. pneumoniae* đa kháng. Tỉ lệ tử vong liên quan nhiễm trùng là 30,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Salomão R.** Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(4):e8595.

2. **Kwon JC**, Epidemiology and clinical features of bloodstream infections in hematology wards: one year experience at the catholic blood and marrow transplantation center. *Infect Chemother*. 2013 Mar; 45(1):51-61.
3. **Wang G**, The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 28;17(17):6278.
4. **Đề án thành lập đơn vị Ghép tế bào, khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy**, 2016
5. **Singer M, et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
6. **Yemişen M, et al.** The Changing Epidemiology of Bloodstream Infections and Resistance in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Turk J Haematol*. 2016 Sep 5;33(3):216-22.
7. **Baskaran ND**, Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis*. 2007 Nov;11(6):513-7.
8. **Mikulska M**, Blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: reemergence of Gram-negative rods and increasing antibiotic resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1):47-53.
9. **Shenep JL**. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Mar;14(2):129-35.
10. **Park SH**, Current trends of infectious complications following hematopoietic stem cell transplantation in a single center. *J Korean Med Sci*. 2006 Apr;21(2):199-207
11. **Nguyễn Trần Hương Giang**, 2022, Đánh giá tình trạng nhiễm trùng của bệnh nhân huyết học tại bệnh viện Chợ Rẫy trong 6 tháng đầu năm 2022, *Tạp Chí Y Học Việt Nam Tập 520 - Tháng 11 - Số Đặc Biệt*, trang 468-476.

KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ ĐA U TỦY XƯƠNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2018 - 2022

Đỗ Thị Thúy¹, Võ Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Bá Khanh²,
Nguyễn Thị Nhung², Trần Thị Hồng², Đào Phan Thu Hường²,
Vũ Đức Bình³, Bạch Quốc Khánh³, Nguyễn Hà Thanh³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh Đa u tủy xương và một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau ghép; **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 50 bệnh nhân Đa u tủy xương được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018 - 2022. Sử dụng Kaplan-Meier để biểu diễn thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS), sử dụng mô hình hồi quy Cox để xác định tỷ suất nguy cơ. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần rất tốt tại thời điểm 3 tháng sau ghép là 94%. Tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép là 2%. Sau ghép tế bào gốc tự thân, thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung bình là $60,5 \pm 3,5$ tháng (CI 95%, 53,6 – 67,3 tháng) và $35,2 \pm 4,4$ tháng (CI 95%, 26,6 – 43,8 tháng); 74,4% bệnh nhân sống thêm 3 năm sau ghép và 41,2% bệnh nhân sống không bệnh ở thời điểm 3 năm sau ghép. Đáp ứng bệnh trước ghép là yếu tố có

ảnh hưởng tới kết quả PFS sau ghép có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là phương pháp điều trị có hiệu quả đối với bệnh nhân đa u tủy xương.

Từ khóa: Đa u tủy xương (ĐUTX), ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

SUMMARY

OUTCOMES OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA FROM 2018 - 2022 IN NIHBT

Objective: To describe the outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HSCT) in the treatment of multiple myeloma and identify factors influencing progression-free survival (PFS) post-transplantation. **Subjects and Methods:** This study included 50 multiple myeloma patients who underwent Auto-HSCT at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) from 2018 to 2022. The study followed a retrospective cohort design, Kaplan-Meier was used to exhibit overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Univariate and multivariate analyses were performed using Cox proportional hazards model. A $P < 0.05$ is considered statistically significant. **Results:** The rate of patients achieving complete response (CR) or very good partial response (VGPR) at 3 months post-transplant was 94%. The transplant-

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Thúy

SĐT: 0975192689

Email: thuydo.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

related mortality (TRM) rate was 2%. Following Auto-HSCT, the average overall survival (OS) was 60.5 ± 3.5 months (95% CI, 53.6 – 67.3 months) and the average progression-free survival (PFS) was 35.2 ± 4.4 months (95% CI, 26.6 – 43.8 months). At the 3-year mark post-transplantation, 74.4% of patients were alive, and 41.2% were progression-free. Pre-transplant disease response was a statistically significant factor influencing progression-free survival (PFS) after transplant, with a p-value = 0.004.

Conclusion: Auto-HSCT is a beneficial treatment method for multiple myeloma patients.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương chiếm khoảng 1% các bệnh ung thư và 10% các bệnh ác tính cơ quan tạo máu. Ngày nay đã có rất nhiều tiến bộ trong điều trị đa u tủy xương, với sự ra đời của các thuốc mới và liệu pháp điều trị mới như: liệu pháp tế bào CAR – T, kháng thể đặc hiệu kép, tuy nhiên tại Việt Nam khả năng tiếp cận các thuốc mới và liệu pháp điều trị mới vẫn còn nhiều khó khăn, chính vì vậy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân vẫn là liệu pháp điều trị đem lại hiệu quả. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu điều trị bệnh Đa u tủy xương đã được thực hiện từ năm 2006 và trải qua nhiều giai đoạn khác nhau để hoàn thiện. Từ 2018 cho đến nay tại Viện tất cả bệnh nhân ghép ĐUTX đã được chuyển sang chăm sóc toàn diện, cùng với việc xuất hiện những thuốc điều trị mới, mô hình bệnh nhân và kết quả ghép TBG tự thân cho bệnh nhân đa u tủy xương đã có một số thay đổi. Nhằm xác định đối tượng bệnh nhân ĐUTX hưởng lợi từ việc ghép TBG tự thân và so sánh kết quả giữa các giai đoạn ghép ĐUTX trước

đây chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: “*Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2018 - 2022*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 50 bệnh nhân Đa u tủy xương được chẩn đoán, điều trị và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong giai đoạn từ 2018 - 2022, đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

- Chẩn đoán xác định Đa u tủy xương theo tiêu chuẩn của Hội nghiên cứu đa u tủy xương Quốc tế (IMWG) năm 2014
- Đủ điều kiện sức khỏe tham gia quá trình ghép
- Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đồng ý tham gia ghép TBG tạo máu tự thân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu

2.2.1. Các bước tiến hành ghép TBG tự thân: [1]

- Tiến hành sau khi kết thúc điều trị tấn công
- Huy động và thu gom tế bào gốc máu ngoại vi CD34+
- Lưu trữ và bảo quản khối tế bào gốc ở nhiệt độ -196°C
- Điều kiện hóa: Melphalan 200mg/m² da
- Truyền khối tế bào gốc sau khi kết thúc điều kiện hóa 24 giờ.

2.2.2. Các tiêu chuẩn đánh giá được sử dụng:

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn của IMWG năm 2016.
- Đánh giá mọc mảnh ghép khi số lượng bạch cầu trung tính > 0,5 G/L và số lượng tiểu cầu >20 G/L (không phụ thuộc truyền TC) trong 3 ngày xét nghiệm liên tiếp.

- Đánh giá các tác dụng phụ theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2006.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Bảng phần mềm Excel 2010, SPSS 22.0

Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình, trung vị và độ lệch chuẩn, min, max. Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

Đánh giá sự khác biệt: sử dụng test t-

student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi $t > 1,96$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu. Bảng dưới đây trình bày tóm tắt một số đặc điểm lâm sàng của 50 bệnh nhân đa u tủy xương (ĐUTX) được ghép TBG tạo máu tự thân.

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi trung vị: 55 (31 – 67)			
Giới: Nam		28	56
Nữ		22	44
Dưới nhóm ĐUTX	IgG	26	52
	IgA	8	16
	Chuỗi nhẹ	16	32
Khối ngoài tủy	Có	12	24
	Không	38	76
Giai đoạn bệnh (ISS)	I	3	6
	II	33	66
	III	13	26
	Không xác định	1	2
Nhóm nguy cơ theo di truyền (*)	Chuẩn	11	22
	Cao	39	78
Số phác đồ điều trị trước ghép	1	33	66
	2	11	22
	≥ 3	6	12
Phác đồ chính sử dụng	VTĐ	18	36
	VCD	9	18
	VRD	6	12
	VTĐ - PACE	9	18
	Dara - VTĐ	4	8
	Khác (PAD, CVAD,...)	4	8
Tình trạng lui bệnh trước ghép	CR (Đáp ứng hoàn toàn)	37	74
	VGPR (Đáp ứng một phần rất tốt)	10	20
	PR (Đáp ứng một phần)	3	6
Liều TBG trung bình truyền (CD34 ⁺ x10 ⁶ /kg): 5,36 ± 2,69 (2 – 12,87)			

* Theo Mayo Clinic (www.msmart.org):
 Nguy cơ: Đa bội, t (11;14), t (6;14), Del 13,
 không có tổn thương; Nguy cơ cao: Del 17p,
 t (14;16), t (14;20), t (4;14), Gain (1q21).

3.2. Kết quả ghép tế bào gốc tạo máu

tự thân

3.2.1. Kết quả mọc mảnh ghép

Đánh giá mọc mảnh ghép bằng thời gian
 hồi phục bạch cầu trung tính và tiểu cầu của
 chúng tôi cho kết quả như sau:

Bảng 3.2. Thời gian mọc mảnh ghép

	Trung vị (min – max) ngày
Thời gian hồi phục bạch cầu trung tính (ngày)	11 (9 – 20)
Thời gian hồi phục tiểu cầu (ngày)	12 (8 – 28)

Nhận xét: Thời gian trung vị mọc bạch cầu trung tính là 11 ngày, mọc tiểu cầu là 12 ngày

3.2.2. Kết quả đáp ứng bệnh sau ghép

Bảng 3.3: Đáp ứng của bệnh nhân tại thời điểm 3 tháng sau ghép TBG so với trước ghép

Trước ghép	Sau ghép	Số lượng n (%)
CR (n=37) (Đáp ứng hoàn toàn)	CR	28 (75,6%)
	VGPR	9 (19,0%)
	PR	0 (5,4%)
VGPR (n=10) (Đáp ứng một phần rất tốt)	CR	4 (40%)
	VGPR	6 (60%)
	PR	0 (0%)
PR (n=3) (Đáp ứng một phần)	CR	0 (0%)
	VGPR	0 (0%)
	PR	0 (0%)
	Tái phát/Tiến triển	2 (66,7%)
	Tử vong	1 (33,3%)

Nhận xét: Sau ghép 3 tháng, tổng tỷ lệ CR và VGPR là 47/50, chiếm 94%, trong nhóm đạt VGPR đã có 4 bệnh nhân chuyển đạt được CR. Ở nhóm PR thì 1 bệnh nhân tử vong trong quá trình ghép, 2 bệnh nhân tiến triển/tái phát.

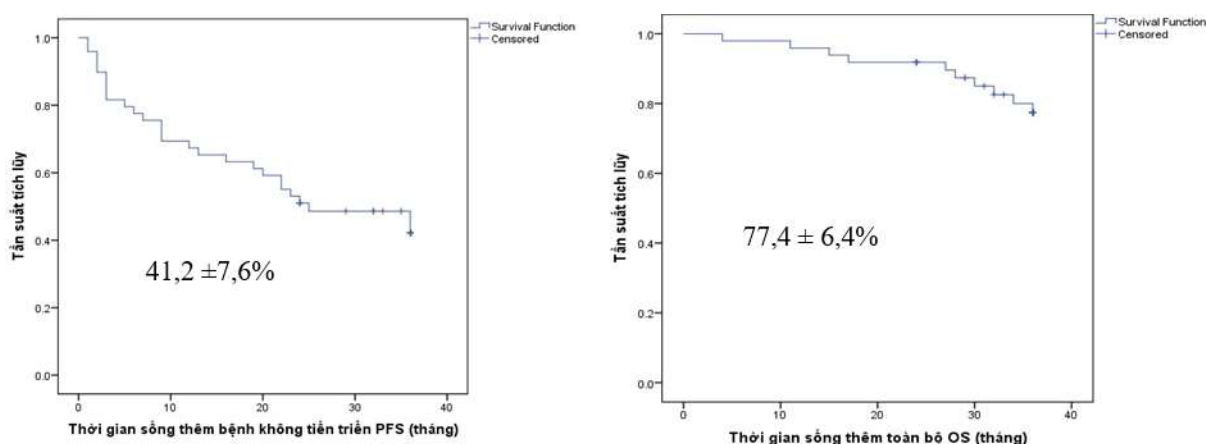
3.2.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân sau ghép đến thời điểm tháng 9/2023 (bệnh nhân theo dõi ngắn nhất là 24 tháng, dài nhất 78 tháng), chúng tôi có 30/49 (61,0%) bệnh

nhân bị tái phát và 15/49 (30,6%) bệnh nhân tử vong do bệnh tiến triển, không đáp ứng với điều trị cứu vãn.

Sau ghép, PFS trung bình là $35,2 \pm 4,4$ tháng (CI 95%, 26,6 – 43,8 tháng), OS trung bình là $60,5 \pm 3,5$ tháng (CI 95%, 53,6 – 67,3 tháng). Tính riêng ở nhóm điều trị xong phác đồ tấn công và thực hiện ghép ngay cho kết quả PFS trung bình là: $40,8 \pm 5,3$ tháng; OS trung bình là: $65,0 \pm 3,9$ tháng.

Tại thời điểm 3 năm sau ghép, tỷ lệ PFS và OS của nhóm nghiên cứu lần lượt là 41,2% và 77,4%.



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống bệnh không tiến triển PFS và thời gian sống thêm toàn bộ OS từ thời điểm ghép

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Bảng 3.4: Một số yếu tố trước ghép và mối ảnh hưởng đến PFS

Yếu tố	HR	95% CI	p
Giai đoạn ISS	0,488	0,216 – 1,099	0,083
Dưới nhóm bệnh (IgA và chuỗi nhẹ)	2,29	0,759 – 5,785	0,084
Nhóm nguy cơ theo di truyền	1,935	0,738 – 5,074	0,180
Số loại phác đồ điều trị trước ghép (≥ 3)	1,113	0,707 – 1,752	0,645
Khối ngoài tủy	0,217	0,065 – 0,723	0,013
Đáp ứng bệnh trước ghép (Đáp ứng một phần - PR)	14,484	2,308 – 90,883	0,004

Nhận xét: Một số yếu tố trước ghép như dưới nhóm, tổn thương di truyền, số loại phác đồ đã điều trị và tình trạng đáp ứng bệnh trước ghép có tỷ số nguy cơ (HR > 1).

phù hợp với phân bố các thể bệnh ĐUTX nói chung [2-4]. Ngoài ra thống kê của chúng tôi cũng cho thấy có 12/50 bệnh nhân có khối ngoài tủy trong nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung vị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 55 (nhỏ tuổi nhất là 31 và lớn tuổi nhất là 69). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân của bệnh nhân ĐUTX ghép TBG tạo máu tự thân trong các nghiên cứu trong nước và quốc tế [2-3] [5-9] cũng tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

Về phân bố các dưới nhóm bệnh, chúng tôi gặp nhiều nhất là IgG sau đó là IgA và cuối cùng là chuỗi nhẹ, tương tự như các nghiên cứu trong nước và quốc tế, điều này

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy chủ yếu bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn ISS - II (66%). Khi phân tích bất thường di truyền, chúng tôi thấy phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ nguy cơ cao, chiếm 78%.

Trước ghép, bệnh nhân được điều trị tấn công nhằm đạt được tình trạng lui bệnh ở mức cao nhất, tạo điều kiện thuận lợi tiến hành ghép TBG tự thân. Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) và đáp ứng hoàn toàn (CR) là 94%. Tuy nhiên có đến 34% bệnh nhân phải dùng từ 2 loại phác đồ trở lên, trong đó các phác đồ chính được sử dụng trong giai đoạn này vẫn là VTD, VCD, chỉ có 4 bệnh nhân được

tiếp cận với phác đồ Daratumumab – VTD.

4.2. Đặc điểm và kết quả ghép TBG

4.2.1. Kết quả mọc mảnh ghép

Sau khi điều kiện hóa và truyền tế bào gốc với liều trung bình $5,36 \pm 2,69 \times 10^6/\text{kg}$ tế bào CD34. Trung vị thời gian hồi phục bạch cầu trung tính là 11 (9-20) ngày, trung vị thời gian phục hồi tiểu cầu là 12 (8 – 28) ngày. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác trong nước và quốc tế [2-3] [5-6].

4.2.2. Kết quả đáp ứng bệnh sau ghép

So sánh đáp ứng trước và sau ghép của các bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy ở nhóm đáp ứng hoàn toàn (CR) trước ghép có 24,4% bệnh nhân bị giảm đáp ứng tại thời điểm 3 tháng, tuy nhiên tất cả các bệnh nhân này đều là nhóm bệnh nhân đã phải điều trị nhiều phác đồ và có tổn thương di truyền nhóm nguy cơ cao, ở nhóm đạt đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) có 4/10 (40%) bệnh nhân cải thiện được mức độ đáp ứng bệnh để đạt CR, ở nhóm chỉ đạt đáp ứng một phần trước ghép (PR) thì sau ghép tất cả đều tiến triển/tái phát/tử vong ngay tại thời điểm 3 tháng. Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với các nghiên cứu của tác giả Bạch Quốc Khánh (2014) [2] và Nguyễn Vũ Bảo Anh (2018) [3] vì đối tượng ghép của chúng tôi giai đoạn này có nhiều bệnh nhân thuộc nhóm đáp ứng kém với điều trị và phải trải qua nhiều chu kỳ điều trị trước ghép.

4.2.3. PFS và OS của đối tượng nghiên cứu

Tính cho đến tháng 9/2024, thời gian theo dõi bệnh nhân ngắn nhất của chúng tôi là 24 tháng, dài nhất là 78 tháng, chúng tôi có 30/49 (61,0%) bệnh nhân bị tái phát và 15/49 (30,6%) bệnh nhân tử vong do bệnh tiến triển, không đáp ứng với điều trị cứu vãn.

Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) trung bình của cả nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $35,2 \pm 4,4$ tháng (CI 95%, 26,6 – 43,8 tháng), OS trung bình dự tính là $60,5 \pm 3,5$ tháng (CI 95%, 53,6 – 67,3 tháng). Kết quả của chúng tôi có thấp hơn với của tác giả McCarthy và cs [7], với nhóm bệnh nhân được duy trì bằng Lenalidomide sau ghép cho PFS và OS trung bình lần lượt là 41,2 và 84,2 tháng vì Lenalidomide có mặt tại Viện từ tháng 6/2020 và chỉ có 15/49 bệnh nhân sau đó được tiếp cận với thuốc Lenalidomide để duy trì, còn lại là duy trì bằng Thalidomide.

Tính riêng ở nhóm điều trị xong phác đồ tấn công và thực hiện ghép ngay cho kết quả PFS trung bình là: $40,8 \pm 5,3$ tháng; OS trung bình là: $65,0 \pm 3,9$ tháng, còn ở một số nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân dưới 70 tuổi, chỉ điều trị phác đồ VTD, VCD và không ghép cho kết quả PFS dao động từ 24 đến 36 tháng [11].

4.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

Kết quả PFS của bệnh Đa u tủy xương sau ghép phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố cả trước và sau ghép. Tuy nhiên trong giai đoạn 2018 – 2022, việc điều trị duy trì sau ghép của bệnh nhân Đa u tủy xương ngoài 2 chu kỳ tăng cường có Bortezomib sau ghép ra thì tất cả bệnh nhân mới dừng lại ở 2 thuốc là Thalidomide và Lenalidomide. Vì vậy chúng tôi tập trung vào các yếu tố trước ghép để tìm hiểu thêm tỷ suất (HR) nguy cơ liên quan đến PFS của bệnh nhân sau ghép. Theo bảng 3.4 ngoài 2 yếu tố dưới nhóm và nhóm nguy cơ bệnh đã được chứng minh ở nhiều nghiên cứu là làm tăng tỷ suất nguy cơ (HR) dễ tiến triển và tái phát bệnh sau ghép thì các yếu tố mà chúng ta có thể quan sát thấy trong quá trình điều trị như là: các bệnh nhân chỉ đạt

đáp ứng 1 phần, bệnh nhân điều trị nhiều hơn 3 loại phác đồ để đạt được lui bệnh trước ghép là những yếu tố cho kết quả PFS thấp. Tuy nhiên số liệu của chúng tôi còn nhỏ, mô hình bệnh nhân chưa đồng nhất ngay từ đầu nên các giá trị p chưa đủ để cho giá trị có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là phương pháp điều trị có lợi đối với bệnh nhân Đa u tủy xương:

- Trong 5 năm từ 2018 – 2022 chúng tôi có 50 bệnh nhân ĐUTX đã được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Có 4/10 bệnh nhân trước ghép chỉ đạt được đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) đã có thể đạt đáp ứng hoàn toàn sau ghép (CR)

- 77,4% Bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ trên 3 năm sau ghép

- 41,2% Bệnh nhân sống không bệnh ở thời điểm 3 năm sau ghép

- Đáp ứng bệnh trước ghép là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa tới thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) sau ghép.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022). Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh máu, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. tr 415 - 427.
2. **Bạch Quốc Khánh** (2014). Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u lympho không Hodgkin, Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội.
3. **Nguyễn Vũ Bảo Anh** (2018). Nghiên cứu kết quả ghép TBG tạo máu tự thân điều trị Đa u tủy xương tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2012 - 2017. Tạp chí y học.

4. **Nguyễn Lan Phương** (2010). Nghiên cứu đặc điểm giai đoạn bệnh theo hệ thống phân loại quốc tế ISS trong bệnh Đa u tủy xương, Đại học Y Hà Nội.
5. **Kumar, S.K., et al.**, Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 2008. 111(5): tr. 20 - 2516
6. **Nishimura, K.K., et al.**, Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *Blood Adv*, 2020. 4(2): tr. 422-431.
7. **McCarthy, P.L., et al** (2012), Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*,. 366(19): tr. 81 – 1770.
8. **Cavo, M., et al.** (2020). Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 7(6): tr. e456-e468.
9. **Joseph, N.S., et al** (2022) Benefits of Autologous Stem Cell Transplantation for Elderly Myeloma Patients in the Last Quarter of Life. *Transplant Cell Ther.*, 28(2): tr. 75.e1-75.e7.
10. **Pawlyn, C., et al.** (2022) Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *Haematologica*, 107(1): tr. 231-242.
11. **Aurore Perrot** (2022). How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma. *Blood* 139(19): tr 2882–2888.

CHẤT LƯỢNG KHỐI TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI SAU BẢO QUẢN ĐÔNG LẠNH TẠI NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2014 - 2023

Đỗ Quang Linh¹, Nguyễn Bá Khanh², Lê Xuân Thịnh¹,
Trần Ngọc Quế¹, Nguyễn Hà Thanh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng của khối tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi sau rã đông tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2014-2023.

Đối tượng và phương pháp: Chúng tôi lựa chọn 21 mẫu TBG máu ngoại vi được rã đông sau bảo quản đông lạnh không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng được lưu trữ tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2014-2020.

Kết quả: Đánh giá 21 đơn vị TBG máu ngoại vi sau rã đông, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đối tượng người hiến là nam giới chiếm 85,70%. Khối TBG sau rã đông có tỷ lệ sống của tế bào đánh giá bằng phương pháp Xanhtrypan đạt 70,00%, tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đạt 78,20%, tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ đạt 84,52%. Tất cả các mẫu đều còn nguyên vẹn sau quá trình lưu trữ và có tạo cụm sau nuôi cấy tế bào. Tỷ lệ sống của tế bào CD34+ và tỷ lệ phục hồi của tế bào CD34+ đều có xu hướng giảm dần theo số năm bảo quản.

Kết luận: Quá trình đánh giá chất lượng mẫu TBG máu ngoại vi sau rã đông được bảo quản tại

Ngân hàng Tế bào gốc cho kết quả tốt, phù hợp để sử dụng cho bệnh nhân.

Từ khóa: Chất lượng tế bào gốc sau rã đông, tế bào gốc máu ngoại vi, tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ sau rã đông.

SUMMARY

QUALITY OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS AFTER CRYOPRESERVATION STORAGE AT STEM CELL BANK - NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2014 – 2023)

Objective: Evaluate the quality of hematopoietic stem cells from peripheral blood after thawing at the Stem Cell Bank - National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period of 2014-2023

Subjects and methods: We selected 21 samples of peripheral blood stem cells thawed after cryopreservation that were no longer indicated for clinical application and stored at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2014-2020

Results: We evaluated 21 units of peripheral blood stem cells after thawing, we found that the proportion of male donors were 85.70%. The stem cells after thawing had a cell survival rate of 70% assessed by the Trypan blue method, CD34+ cell survival rate were 78.20%, and CD34+ cell recovery rate were 84.52%. All samples were intact after storage and had colony-forming units after using the CFU assay. The

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Linh

SĐT: 0368014504

Email: dr.quanglinh.1993@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

survival rate of CD34+ cells and the recovery rate of CD34+ cells both tend to decrease with the number of years of storage.

Conclusion: The process of evaluating the quality of peripheral blood stem cell samples after thawing stored at the Stem Cell Bank gave good results, suitable for use in patients.

Keywords: Quality of stem cells after thawing, peripheral blood stem cells, recovery rate of CD34+ cells after thawing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi (TBG MNV) hiện đang là nguồn TBG tạo máu được ứng dụng nhiều nhất trong phương pháp ghép TBG để điều trị bệnh với khoảng 50.000 ca ghép mỗi năm điều trị chủ yếu cho các bệnh lý huyết học [1]. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HH-TM TW), phương pháp ghép TBG máu ngoại vi đã được ứng dụng trong các bệnh lý huyết học như lơ-xê-mi cấp, suy tủy xương, u lympho, đa u tủy xương đem lại được nhiều kết quả đáng khích lệ với khoảng 50 ca ghép mỗi năm [2]. Khối TBG sau khi thu thập từ người hiến hoặc bệnh nhân sẽ được xử lý, loại bỏ huyết tương và thêm dung dịch bảo quản đông lạnh (dimethyl sulfoxide – DMSO), sau đó được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ đông lạnh và có thể lưu trữ lâu dài trước khi sử dụng. DMSO có vai trò quan trọng trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ thấp, nhưng ngược lại, chúng lại gây tổn thương tế bào ở nhiệt độ thông thường [3]. Bên cạnh đó, ngoài tác động của DMSO, nhiều tác nhân có thể làm suy giảm chất lượng TBG bao gồm nồng độ tế bào có nhân trước bảo quản. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về chất lượng TBG sau rã đông còn hạn chế. Do đó, nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của một số yếu tố tới chất lượng của khối TBG

tạo máu từ máu ngoại vi sau rã đông trong môi trường ống nghiệm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *“Đánh giá chất lượng của khối TBG tạo máu từ máu ngoại vi sau rã đông tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 21 mẫu TBG máu ngoại vi được rã đông sau bảo quản đông lạnh không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian lưu trữ: từ 2014 đến 2023,
- 21 mẫu được phân bố đều theo năm bảo quản: Năm 2014: 3 mẫu; Năm 2015: 3 mẫu; Năm 2016: 3 mẫu; Năm 2017: 3 mẫu; Năm 2018: 3 mẫu; Năm 2019: 3 mẫu; Năm 2020: 3 mẫu.

(Ghi chú: Các mẫu được lựa chọn nghiên cứu đã được thông qua quyết định hủy do không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng. Các mẫu TBG này được lưu trữ nguyên vẹn theo quy trình trong điều kiện nhiệt độ đông lạnh tại Ngân hàng TBG – Viện HH-TM TW).

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Thu thập thông tin trước bảo quản từ hồ sơ lưu trữ: Thời gian xử lý lưu trữ; thể tích túi sau gạn tách; nồng độ tế bào trước bảo quản; số lượng tế bào CD34+.

- Tiến hành rã đông túi TBG trong bể ổn nhiệt 37°C;

- Tiến hành các xét nghiệm: Đếm số lượng tế bào có nhân (TNC) sau rã đông; đánh giá tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan và 7-AAD; đếm số lượng tế bào CD34+; nuôi cấy tạo cụm tế bào.

2.2.4. Vật liệu nghiên cứu

- Hồ sơ lưu trữ TBG MNV;
- Máy đếm tế bào dòng chảy Flow cytometry FC500;
- Máy phân tích tế bào máu DxH500;
- Các dụng cụ nuôi cấy Tế bào gốc: Tủ an toàn sinh học, đĩa nuôi cấy, tủ nuôi cấy tế bào, kính hiển vi đảo ngược.
- Sinh phẩm môi trường nuôi cấy TBG tạo máu: StemMAC complete with EPO (Miltenyi).
- Sinh phẩm đếm số lượng tế bào CD34+ bằng phương pháp Flow Cytometry: CD34 Antibody PE, CD45 Antibody FITC, 7 – Amino Actinomycin D (7-AAD) (Beckman Coulter).

2.2.5. Tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng TBG sau

rã đông [4]:

- Tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ $\geq 50\%$;
- Tỷ lệ sống của tế bào có nhân $\geq 50\%$;
- Tỷ lệ sống của tế bào CD34+ $\geq 80\%$;
- Kết quả nuôi cấy tế bào có tạo cụm.

2.2.6. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

- Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0;
- Các thuật toán thống kê y học sử dụng test thống kê:
 - + Tính giá trị trung bình, SD,
 - + So sánh giá trị trung bình bằng kiểm định t-test;
 - + Tính tỷ lệ %;
 - + Phân tích mối tương quan tuyến tính giữa 2 biến định lượng bằng kiểm định Pearson;
 - + $p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của đơn vị tế bào gốc đã đông

Bảng 3.1: Đặc điểm của người hiến khối TBG

	$\bar{X} \pm SD$	
Tuổi trung bình	39,19 $\pm$ 13,90	
	n	%
Giới:		
- Nam	18	85,70
- Nữ	3	14,30

Nhận xét: Trong số các đơn vị TBG được chọn, đối tượng người hiến là nam giới chiếm đa số với 85,70%, độ tuổi trung bình là 39,19 tuổi.

Bảng 3.2: Đặc điểm chung của đơn vị TBG

	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích (ml)	377	160	479
Nồng độ TNC ($\times 10^6$ tế bào/ml)	280,90	152	714,60
Số lượng tế bào CD34+ ($\times 10^6$ tế bào)	784,70	77,52	1814,51
Thời gian lưu trữ (năm)	6	3	9

Nhận xét: Thể tích của các đơn vị TBG lưu trữ bảo quản có trung vị là 377 ml, chứa nồng độ tế bào có nhân là 280,90 $\times 10^6$ tế bào/ml và 784,70 $\times 10^6$ tế bào CD34+. Thời gian lưu trữ từ 3 – 9 năm.

Bảng 3.3: Tính toàn vẹn của khối TBG

Số túi rách, vỡ	Tỷ lệ %
0	0

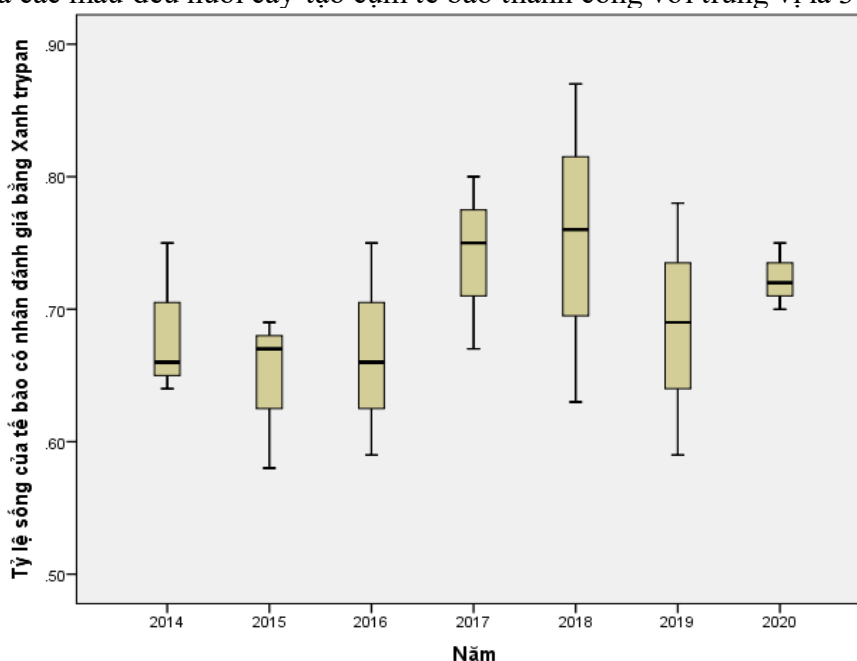
Nhận xét: Sau quá trình lưu trữ bảo quản, tất cả các đơn vị TBG đều toàn vẹn.

Kết quả đánh giá chất lượng TBG sau rã đông

Bảng 3.4: Đặc điểm sau rã đông của đơn vị TBG

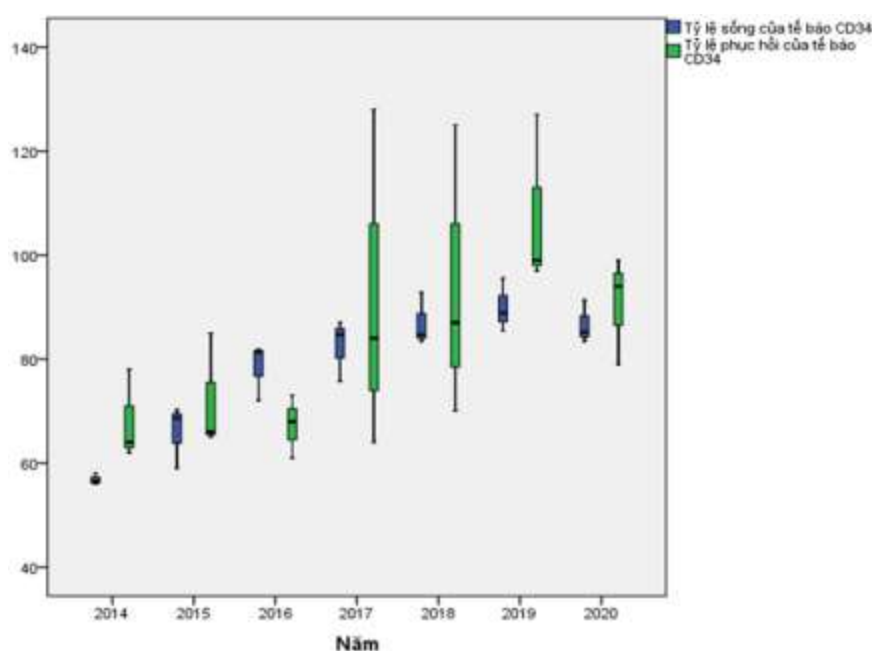
Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	Khoảng giá trị
Nồng độ tế bào có nhân ($\times 10^6$ tế bào/ml)	245,89 $\pm$ 66,15	113,60 – 360,80
Số lượng CD34 (tb/ μ l)	Trung vị: 2260	378 – 13181
Tỷ lệ phục hồi tế bào có nhân (%)	78,62 $\pm$ 16,60	35 – 114
Tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ (%)	84,52 $\pm$ 21,59	61 – 128
Tỷ lệ sống của tế bào đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan (%)	70,00 $\pm$ 7,40	58 – 87
Tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đánh giá bằng 7-AAD (%)	78,20 $\pm$ 12,40	56 – 95,50
Kết quả nuôi cấy tạo cụm tế bào (số cụm/đĩa)	Trung vị: 31	10 – 155

Nhận xét: Đánh giá sau rã đông, tỷ lệ phục hồi tế bào có nhân đạt 78,62%. Số lượng tế bào CD34+ đạt 2260 tb/ μ l, tỷ lệ phục hồi tế bào CD34 đạt 84,52%. Tỷ lệ sống của tế bào có nhân đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan đạt 70,00%. Tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đạt 78,2%. Tất cả các mẫu đều nuôi cấy tạo cụm tế bào thành công với trung vị là 31 cụm/đĩa.



Biểu đồ 3.1: Kết quả đánh giá tỷ lệ sống của tế bào có nhân đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan theo các năm bảo quản

Nhận xét: Các đơn vị TBG được bảo quản qua các năm đều đạt tỷ lệ sống của tế bào có nhân nằm trong khoảng 60% - 80% đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan. Nhìn chung các mẫu có thời gian bảo quản ngắn hơn có tỷ lệ sống của tế bào có nhân cao hơn.



Biểu đồ 3.2: Kết quả đánh giá các chỉ số của tế bào CD34+ theo các năm bảo quản

Nhận xét: Tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi của tế bào CD34+ đa số đều đạt trên 60%. Cả hai chỉ số này đều có xu hướng tăng tỷ lệ nghịch với thời gian bảo quản.

IV. BÀN LUẬN

Tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi huy động là nguồn TBG chính và được sử dụng ngày càng phổ biến. Với sự thành công của phương pháp ghép nửa hoà hợp (haploidentical), khả năng tìm kiếm thành công từ người hiến trưởng thành cùng huyết thống đã tăng lên đáng kể, dẫn tới khả năng ứng dụng của TBG tạo máu từ máu ngoại vi tăng lên nhanh chóng [5]. Phương pháp xử lý, bảo quản đông lạnh giúp bảo quản TBG lâu dài, giúp bệnh nhân chủ động trong quá trình điều trị điều kiện hóa và truyền TBG trong khoảng thời gian thích hợp. Một số nghiên cứu đã chứng minh quá trình bảo quản đông lạnh có thể giữ được chất lượng

TBG sau nhiều năm thông qua các xét nghiệm đánh giá sau rã đông [6].

Nhằm phục vụ cho nhu cầu ghép TBG tạo máu để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh máu, Ngân hàng Tế bào gốc – Viện HH-TM TW đã tiến hành xử lý lưu trữ các đơn vị TBG tạo máu từ máu ngoại vi từ năm 2013. Trong 21 mẫu TBG bảo quản đông lạnh được lựa chọn để tiến hành đánh giá chất lượng TBG sau rã đông, trong đó tỷ lệ người hiến là nam giới chiếm đa số với 85,70%. Thể tích của túi bảo quản có trung vị là 377ml với nồng độ tế bào có nhân trung bình là 280,90 G/l. Trong đó, số lượng tế bào CD34+ là 2065 tế bào/ μ l. Chúng tôi sử dụng quy trình xử lý theo hướng dẫn của AABB với mức nồng độ tế bào trong túi đạt từ $20-800 \times 10^6$ tế bào/ml với nồng độ DMSO là 10% [7]. Mẫu có thời gian bảo quản lâu nhất là 9 năm. Sau quá trình lưu trữ bảo quản, tất cả các khối TBG đều nguyên vẹn.

Theo AABB (2022), quy trình kiểm soát chất lượng đối với các sản phẩm TBG bảo quản đông lạnh rất khác nhau giữa các tổ chức và giữa các quốc gia với nhau. Tuy nhiên, các xét nghiệm được dùng để đánh giá chất lượng của TBG sau rã đông được khuyến nghị bao gồm các xét nghiệm đánh giá số lượng tế bào có nhân và tế bào CD34+, xét nghiệm đánh giá tỷ lệ tế bào sống (bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan và 7-AAD) và xét nghiệm đánh giá chức năng của TBG (xét nghiệm nuôi cấy tạo cụm tế bào) [8]. Tại Ngân hàng Tế bào gốc, chúng tôi có tiến hành đầy đủ các xét nghiệm trên nhằm đánh giá đầy đủ chất lượng của đơn vị

TBG máu ngoại vi sau bảo quản đông lạnh. Từ bảng 3.4 cho thấy, sau rã đông, nồng độ tế bào có nhân là 245,89 G/l, với tỷ lệ phục hồi đạt 78,62%. Đối với tế bào CD34+, số lượng sau rã đông đạt 2260 tb/ μ l với tỷ lệ phục hồi sau rã đông đạt 84,52%. Sau quá trình rã đông, do tác động của các yếu tố như tế bào chết theo chương trình, sự vón tụ tế bào nên số lượng tế bào sẽ bị suy giảm so với trước khi rã đông, trong đó có tế bào CD34+ [9]. So sánh với một số nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ sau rã đông trong nghiên cứu ở mức tương đương (bảng 4.1).

Bảng 4.1: Một số nghiên cứu trên thế giới về đánh giá chất lượng TBG máu ngoại vi sau rã đông

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu	Tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+
Lee [6]	2008	36	73%
D'Rozario [11]	2014	106	67%

Ngoài ra, các nghiên cứu cũng chỉ ra chỉ số phục hồi của tế bào CD34+ ảnh hưởng tích cực đến kết quả sau ghép của bệnh nhân như thời gian mọc bạch cầu, tiểu cầu [6],[12]. Ngoài ra, tỷ lệ tế bào sống đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan đạt 70,00%, tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đạt 78,20% và tất cả các mẫu TBG sau rã đông đều có khả năng tạo cụm tế bào qua quá trình nuôi cấy với trung bình đạt 31 cụm/đĩa.

Năm 2021, tác giả Lysak và cộng sự nghiên cứu trên 44 mẫu TBG MNV trước và sau bảo quản đông lạnh đã chứng minh quá trình bảo quản trong điều kiện nitơ lỏng chất lượng của tế bào CD34+ không có sự thay

đổi đáng kể theo thời gian lưu trữ [13]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn các mẫu có khoảng thời gian lưu trữ từ năm 2014 đến năm 2020 và tiến hành đánh giá trực tiếp chất lượng TBG chứa trong túi bảo quản mà không thông qua các vật liệu lưu kèm. Mỗi năm chúng tôi tiến hành đánh giá 3 mẫu. Kết quả đánh giá tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp Xanh trypan theo các năm 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 tương ứng đạt 68,33%, 64,67%, 66,67%, 75%, 75,33%, 68,67% và 72,33%. Các mẫu có thời gian lưu trữ ngắn hơn có xu hướng có tỷ lệ sống cao hơn, tuy nhiên, các mẫu đều đạt tỷ lệ sống trên 60% và đạt tiêu chuẩn

được đặt ra [4]. Tại biểu đồ 3.2, các chỉ số tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi của tế bào CD34+ cũng cho kết quả tương tự. Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của tác giả Winter và cộng sự năm 2014 [14]. Nghiên cứu này được thực hiện trên 170 mẫu TBG rã đông sau khoảng thời gian lưu trữ từ 0 – 15 năm. Tác giả chỉ ra rằng tỷ lệ sống của tế bào có nhân bằng phương pháp Xanh trypan giảm theo số năm lưu trữ. Tuy nhiên để đánh giá vai trò của các chỉ số này với kết quả mọc mảnh ghép của bệnh nhân, chúng tôi cần tiếp tục các nghiên cứu dài hạn và đánh giá lâm sàng của bệnh nhân một cách toàn diện hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 21 mẫu TBG MNV sau bảo quản đông lạnh với thời gian bảo quản từ 3 đến 9 năm, chúng tôi nhận thấy:

- Tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ trung bình đạt 78,20% và 84,52%. Tất cả các mẫu đều nguyên vẹn sau quá trình bảo quản và đều mọc cụm sau quá trình nuôi cấy tạo cụm tế bào.

- Tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ có xu hướng giảm dần theo số năm bảo quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Passweg J. R., Baldomero H., Chabannon C. et al** (2020). The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone marrow transplantation*, 55 (8), 1604-1613.
2. **Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Nguyễn Thị Nhung và cộng sự** (2017). Kết quả ghép Tế bào gốc tạo máu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương trong 10 năm (2006 - 2016). *Kỷ yếu hội nghị khoa học về Tế bào gốc toàn quốc lần thứ IV*, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 453 (4), 60-69.
3. **Rowley S. & Anderson G.** (1993). Effect of DMSO exposure without cryopreservation on hematopoietic progenitor cells. *Bone marrow transplantation*, 11 (5), 389-393.
4. **Roskopf K., Ragg S. J., Worel N. et al** (2011). Quality controls of cryopreserved haematopoietic progenitor cells (peripheral blood, cord blood, bone marrow). *Vox sanguinis*, 101 (3),
5. **Luchinin A. & Semochkin S.** (2023). The 49 th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Data Management Group–Poster Session (P725-P741). *Bone marrow transplantation*, 58, 674-687.
6. **Lee S., Kim S., Kim H. et al** (2008). Post-thaw viable CD34+ cell count is a valuable predictor of haematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Vox sanguinis*, 94 (2), 146-152.
7. **Melissa Croskell K. L., David H. McKenna** (2009). Chapter 26: Basic Cellular Therapy Manufacturing Procedures, *Cellular Therapy: Principles, Methods, and Regulations*, Bethesda, MD: AABB, 2009, 2303-2329.
8. **Reich-Slotky R., Vasovic L. V., Land K. J. et al** (2022). Cryopreserved hematopoietic stem/progenitor cells stability program-development, current status and

recommendations: a brief report from the AABB-ISCT joint working group cellular therapy product stability project team. *Cytotherapy*, 24 (5), 473-481.

9. **Querol S., Capmany G., Azqueta C. et al** (2000). Direct immunomagnetic method for CD34+ cell selection from cryopreserved cord blood grafts for ex vivo expansion protocols. *Transfusion*, 40 (6), 625-631.
10. **Allan D., Keeney M., Howson-Jan K. et al** (2002). Number of viable CD34+ cells reinfused predicts engraftment in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, 29 (12), 967-972.
11. **D'Rozario J., Parisotto R., Stapleton J. et al** (2014). Pre infusion, post thaw CD34+ peripheral blood stem cell enumeration as a predictor of haematopoietic engraftment in autologous haematopoietic cell

transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 50 (3), 443-450.

12. **Yang H., Acker J., Cabuhat M. et al** (2005). Association of post-thaw viable CD34+ cells and CFU-GM with time to hematopoietic engraftment. *Bone marrow transplantation*, 35 (9), 881-887.
13. **Lysak D., Brychtová M., Leba M. et al** (2021). Long-term cryopreservation does not affect quality of peripheral blood stem cell grafts: a comparative study of native, short-term and long-term cryopreserved haematopoietic stem cells. *Cell Transplantation*, 30, 09636897211036004.
14. **Winter J. M., Jacobson P., Bullough B. et al** (2014). Long-term effects of cryopreservation on clinically prepared hematopoietic progenitor cell products. *Cytotherapy*, 16 (7), 965-975.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TẾ BÀO ĐƠN NHÂN TỦY XƯƠNG TỰ THÂN Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NHỒI MÁU NÃO

Lý Tuấn Khải¹, Nguyễn Văn Tuyền¹, Lê Chi Viện¹,
Nguyễn Thúy Nga¹, Trương Thị Minh Nguyệt¹, Nguyễn Gia Vũ¹,
Nguyễn Phi Song¹, Hồ Xuân Trường¹,
Lê Thị Thu Huyền¹, Chữ Thị Thu Hường¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Bước đầu đánh giá hiệu quả của liệu pháp dùng khối tế bào đơn nhân tủy xương ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não. **Đối tượng và phương pháp:** 92 bệnh nhân đột quy nhồi máu não từ 7 - 30 ngày được chia thành 2 nhóm: nhóm chứng 30 bệnh nhân; nhóm nghiên cứu 62 bệnh nhân. Mỗi bệnh nhân nghiên cứu được chọc hút khoảng 240ml dịch tủy xương từ mào chậu, chống đông bằng 60ml dung dịch heparin, thực hiện quy trình chiết tách và cô đặc giảm thể tích bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng, thu được 30ml khối tế bào đơn nhân tủy xương. Khối tế bào đơn nhân sẽ được sử dụng lại cho chính bệnh nhân theo đường tĩnh mạch (Nhóm TM: 31 bệnh nhân) và qua đường can thiệp nội mạch (Nhóm ĐM: 31 bệnh nhân). Tính an toàn sẽ được đánh giá ở thời điểm trong vòng 7 ngày sau khi dùng đến khối tế bào đơn nhân tủy xương. Hiệu quả được đánh giá qua các thang điểm NIHSS, BI ở ngày thứ 30. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu nhóm TM 59,5±8,9 tuổi, Nhóm ĐM 58,0 ± 9,6, trong các

nhóm Nam giới đều chiếm tỉ lệ cao. Số lượng tế bào có nhân trong khối tế bào đơn nhân tủy xương tự thân là 27,27±15,69G/L với 73,71±18,52% đơn nhân, không có sự khác biệt về các chỉ số tế bào trong khối tế bào ở nhóm TM và nhóm ĐM. Trong vòng 7 ngày đầu sau khi sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương chỉ ghi nhận một số trường hợp sốt và không ghi nhận thêm biến cố bất lợi nào khác. Sau 30 ngày thang điểm NIHSS và BI ở nhóm ĐM cải thiện có ý nghĩa thống kê hơn so với nhóm chứng và trước điều trị; Nhóm TM ghi nhận sự cải thiện 2 thang điểm trên so với trước điều trị và cải thiện thang điểm NIHSS so với nhóm chứng. **Kết luận:** Bước đầu đánh giá liệu pháp sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương tự thân ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não là an toàn và có cải thiện lâm sàng ở một số thang điểm như NIHSS và BI.

Từ khóa: Tế bào đơn nhân, tủy xương, đột quy, nhồi máu não.

SUMMARY

PRELIMINARY EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF AUTOLOGOUS BONE MARROW MONONUCLEAR CELL THERAPY IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Objective: To initially evaluate the effectiveness of bone marrow mononuclear cell therapy in patients with ischemic stroke. Subjects and methods: 92 patients with ischemic stroke

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Xuân Trường

SĐT: 0967830259

Email: truonghx1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

from 7 to 30 days were divided into 2 groups: control group of 30 patients; study group of 62 patients. Each study patient had collected about 240ml of bone marrow fluid aspirated from the iliac crest, anticoagulated with 60ml of heparin solution, performed the extraction and concentration process to reduce the volume by centrifugation according to density gradient, to obtain bone marrow mononuclear cell mass. The mononuclear cell mass will be reused for the patient by intravenous route (IV group: 31 patients) and via endovascular route (IA group: 31 patients). Safety will be evaluated within 7 days after using the bone marrow mononuclear cell mass. The effectiveness was evaluated by the NIHSS and BI scores at day 30. **Results:** The average age of the IV group was 59.5 ± 8.9 years old, the IA group was 58.0 ± 9.6 years old, and the male group had a high proportion. The number of nucleated cells in the autologous bone marrow mononuclear cell block was 27.27 ± 15.69 G/L with $73.71 \pm 18.52\%$ mononuclear cells, with no difference in cell indices in the cell block in the IV and IA groups. Within the first 7 days after using bone marrow mononuclear cells, only a few cases of fever were recorded and no other adverse events were recorded. After 30 days, the NIHSS and BI scores in the IA group improved significantly compared to the control group and before treatment; The IV group recorded improvements in the above two scores compared to before treatment and improvements in the NIHSS score compared to the control group. **Conclusion:** Initial evaluation of autologous bone marrow mononuclear cell therapy in patients with ischemic stroke is safe and has clinical improvement in some scores such as NIHSS and BI.

Keywords: Mononuclear cell, autologous bone marrow, ischemic, stroke.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba và là nguyên nhân hàng đầu gây tàn phế. Đột quỵ thiếu máu não hay còn gọi là nhồi máu não chiếm tỉ lệ chủ yếu khoảng 80 - 85% các bệnh nhân đột quỵ não. Cửa sổ điều trị đối với việc tái tưới máu khu vực não bị tổn thương là trong vòng 4,5 giờ đối với phương pháp dùng thuốc tiêu sợi huyết, phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học cửa sổ điều trị cũng chỉ trong vòng 6 giờ đầu. Trên thực tế ngay cả các nước phát triển cũng chỉ có khoảng 10% bệnh nhân đến sớm trong cửa sổ điều trị và tỉ lệ thành công, hồi phục chức năng tốt cũng chỉ chiếm khoảng 30 - 50% [1]. Chính vì vậy, điều trị các bệnh nhân nhồi máu não chủ yếu vẫn là điều trị phục hồi. Một hướng đi mới đang mở ra triển vọng lớn cho ngành y học phục hồi đó là việc ứng dụng tế bào gốc trong điều trị các bệnh lý tổn thương hệ thần kinh nói chung và bệnh lý đột quỵ nhồi máu não nói riêng. Liệu pháp tế bào gốc là một mô hình mới nổi trong lĩnh vực điều trị đột quỵ não và được coi là một chiến lược tiềm năng trong tái tạo những thiếu hụt thần kinh ở bệnh nhân đột quỵ não. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong điều trị tổn thương xương khớp, suy tim sau nhồi máu cơ tim cấp, xơ gan... và bước đầu đã thu được những kết quả tương đối khả quan.

Tủy xương là một trong những kho dự trữ tế bào gốc của cơ thể trưởng thành, ngoài tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cell - HSC), tủy xương còn chứa tế bào gốc trung mô (mesenchymal stem cell - MSC) và các tế bào gốc/tiền thân nội mạc (Endothelial

stem/progenitor cells - EPC) có cùng chung nguồn gốc với HSC (là nguyên mô bào tạo máu-mạch máu (hemangioblast). Tế bào gốc tạo máu tủy xương cũng như của máu tuần hoàn đã được nghiên cứu rất sâu và đã được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng với kết quả rất tốt. Tế bào gốc trung mô đang được nghiên cứu ứng dụng điều trị rất nhiều bệnh và đặc biệt trong điều trị tái tạo các mô và cơ quan bị bệnh hoặc bị tổn thương...[2] Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp sử dụng khối tế bào đơn nhân tủy xương tự thân trong điều trị đột quy nhồi máu não.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng gồm 92 bệnh nhân đột quy nhồi máu não vùng động mạch não giữa từ 41 đến 74 tuổi: nhóm chứng (NC) 30 bệnh nhân (1), nhóm nghiên cứu 62 bệnh nhân, sẽ được tạo khối tế bào đơn nhân tủy xương tự thân sau đó sử dụng bằng phương pháp truyền đường tĩnh mạch cho 31 bệnh nhân (nhóm TM) (2) và truyền qua can thiệp nội mạch cho 31 bệnh nhân (Nhóm ĐM (2)) tuổi được chẩn đoán đột quy nhồi máu não vùng động mạch não giữa điều trị tại Trung tâm Đột quy, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 6/2023.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Tuổi từ 18 đến 75.
- CT hoặc MRI sọ não xác định nhồi máu khu vực động mạch não giữa.
- Thời gian khởi phát từ 7 - 30 ngày.

- Glasgow từ 9-15 điểm; điểm Barthel $\leq$ 50; NIHSS $\geq$ 7.

- Bệnh nhân liệt nửa người hoặc sức cơ tay 0-3/5; sức cơ chân 0 - 3/5.

- Tình trạng lâm sàng ổn định $\geq$ 48h.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ

- Đột quy cũ hoặc nhồi máu cơ tim trong vòng 3 tháng.

- Có hình ảnh chảy máu hoặc chấn thương sọ não trên MRI.

- Có cơn co giật động kinh.

- Huyết động không ổn định hoặc thiếu oxy ($\text{SaO}_2 < 90\%$).

- Có một trong các bệnh sau: bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, hen phế quản, viêm phổi, van tim cơ học, ung thư, bệnh lý cơ quan tạo máu, xơ gan mất bù, suy thận, suy tim, các bệnh nhiễm trùng hệ thống.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

❖ Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

92 bệnh nhân đột quy nhồi máu não từ 7 - 30 ngày được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm chứng 30 bệnh nhân; nhóm nghiên cứu 62 bệnh nhân. Mỗi bệnh nhân nghiên cứu được chọc hút khoảng 240ml dịch tủy xương từ mào chậu, chống đông bằng 60ml dung dịch heparin, thực hiện quy trình chiết tách và cô đặc giảm thể tích bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng, thu được khối tế bào đơn nhân tủy xương. Khối tế bào đơn nhân sẽ được sử dụng lại trong vòng 72 giờ cho chính bệnh nhân theo đường tĩnh mạch (31 bệnh nhân) và qua

đường can thiệp nội mạch (31 bệnh nhân). Các bệnh nhân nhóm chứng sẽ được điều trị nội khoa theo phác đồ chuẩn của Bộ Y tế. Tính an toàn sẽ được đánh giá ở thời điểm ngay sau sử dụng khối tế bào đơn nhân tủy xương. Hiệu quả được đánh giá qua thang điểm NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale – Thang điểm đánh giá đột quỵ), BI (Bathel Index – Thang điểm đánh giá chất lượng cuộc sống Bathel) ở ngày thứ 30.

❖ Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Tính an toàn: sốt, dị ứng, đột quỵ mới, tắc mạch khác, co giật, tử vong, biến cố khác trong vòng 7 ngày sau sử dụng tế bào gốc.

- Tính hiệu quả: đánh giá qua các thang điểm NIHSS, BI trước và sau khi sử dụng tế bào gốc 30 ngày.

2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Quy trình tạo khối tế bào gốc từ dịch tủy xương: đã được xây dựng và thông qua tại hội đồng khoa học bệnh viện Trung ương Quân đội 108:

+ Chọc hút dịch tủy xương: thực hiện tại phòng mổ vô trùng, bệnh nhân được sử dụng thuốc an thần, gây tê tại chỗ từng lớp đến màng xương bằng lidocain 1%, chọc hút dịch tủy xương từ hai mào chậu sau, chống đông bằng dung dịch Heparin pha trong nước muối sinh lý (50 đơn vị Heparin/1 ml nước muối sinh lý được chuẩn bị sẵn và được hút sẵn 12,5ml vào ống falcon 50ml) theo tỷ lệ 4

thể tích dịch tủy xương + 1 thể tích dung dịch chống đông, thể tích cuối cùng thu được 300ml.

+ Tách chiết cô đặc khối tế bào gốc từ dịch tủy xương tiến hành trong điều kiện vô trùng bằng phương pháp ly tâm theo gradient tỷ trọng tế bào, sử dụng dung dịch ficoll có tỷ trọng 1,077g/ml. Quá trình sẽ tạo ra được 30ml khối tế bào đơn nhân tủy xương đậm đặc dùng cho đường động mạch hoặc pha trong 200ml dung dịch nước muối sinh lý truyền qua đường tĩnh mạch ngoại vi.

- Quy trình sử dụng khối tế bào đơn nhân tủy xương:

+ Đường tĩnh mạch: Khối tế bào gốc sau khi được chuẩn bị sẽ được truyền lại theo đường tĩnh mạch ngoại vi với tốc độ 40-60 giọt/phút.

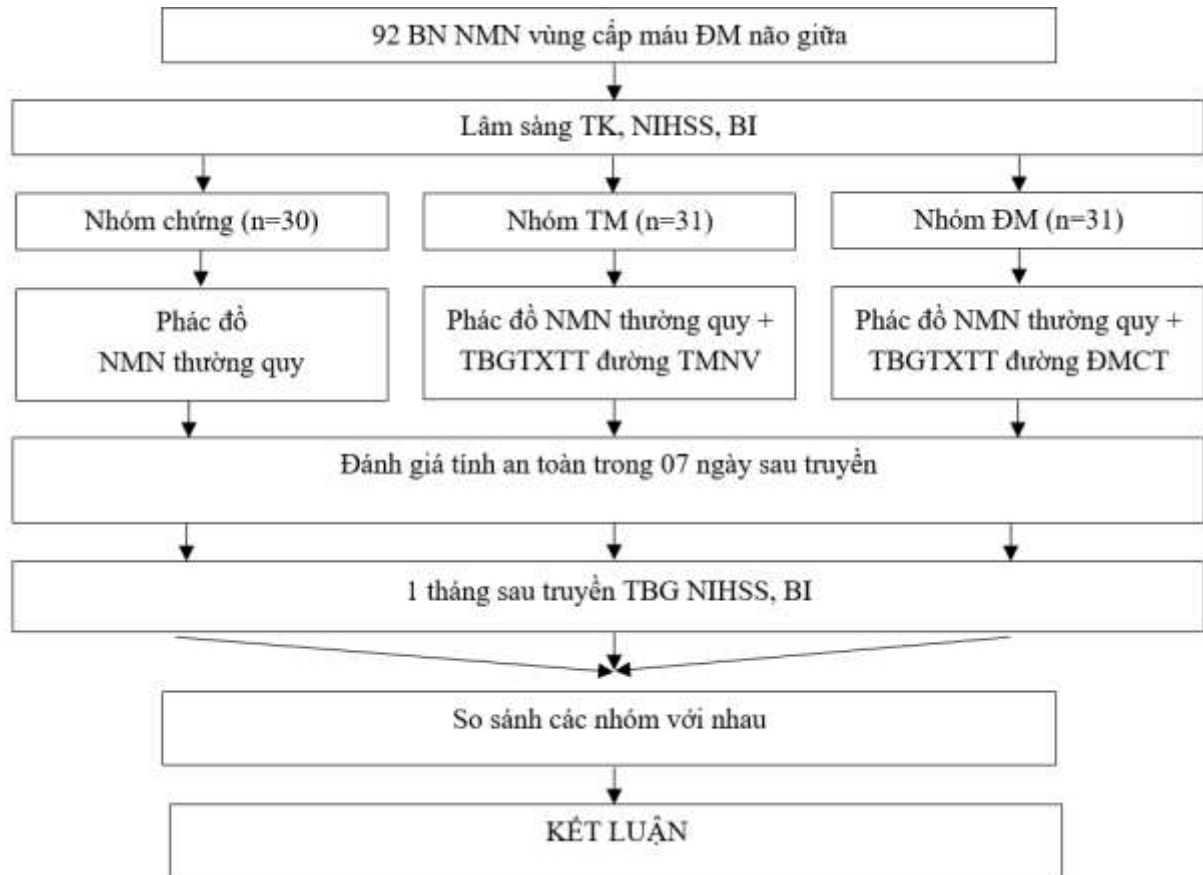
+ Đường động mạch: Người bệnh sẽ được sử dụng các ống thông động mạch sử dụng kỹ thuật chụp mạch số hóa xóa nền để tiếp cận tới vị trí gốc động mạch cảnh trong cùng bên bán cầu tổn thương. Sau đó bơm từ từ khối tế bào đơn nhân tủy xương qua đường ống thông động mạch.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các quy trình sử dụng trong nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện TWQĐ 108 (Quyết định thông qua: 59/QĐ-BV108).

- Bệnh nhân hoặc người giám hộ viết đơn tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.5. Sơ đồ nghiên cứu



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính của nhóm TM, ĐM và nhóm chứng

Tuổi, giới		NC (n=30) (1)	Nhóm TM (n=31) (2)	Nhóm ĐM (n=31) (3)	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
Tuổi	Mean $\pm$ SD	58,8 $\pm$ 10,7	59,5 $\pm$ 8,9	58,0 $\pm$ 9,6	0,7	0,7	0,5
	(Min – Max)	(30 – 74)	(30 – 71)	(35 – 74)			
	Tuổi $\leq$ 65(n,%)	19 (63,3%)	21 (67,7%)	24 (77,4%)	0,7	0,2	0,5
Giới	Nam	25 (83,3%)	21 (67,7%)	23 (74,2%)	0,1	0,3	0,5
	Nữ	5 (16,7%)	10 (32,3%)	8 (25,8%)			

Nhận xét: Có sự tương đồng về tuổi và giới giữa 3 nhóm (TM, ĐM và nhóm chứng), đặc biệt nhóm tuổi dưới 65 chiếm đa số ở các nhóm.

Bảng 2. Một số chỉ số tế bào trong khối tế bào gốc theo đường sử dụng

Chỉ số	Chung	Nhóm TM (n=31) (2)	Nhóm ĐM (n=31) (3)	p(2;3)
Số lượng tế bào có nhân (G/L)	27,27 $\pm$ 15,69	24,40 $\pm$ 14,81	30,14 $\pm$ 16,26	>0,05
Tỉ lệ tế bào neutrophil (%)	26,28 $\pm$ 18,52	23,08 $\pm$ 16,71	29,49 $\pm$ 19,93	>0,05
Tỉ lệ tế bào đơn nhân (%)	73,71 $\pm$ 18,52	76,92 $\pm$ 16,71	70,51 $\pm$ 18,63	>0,05

Tỉ lệ tế bào gốc CD34+ (%)	2,065±1,091	2,175±1,179	1,944±0,992	>0,05
Tỉ lệ TBG CD34+ sống (%)	95,33±4,65	96,46±3,00	94,20±5,70	>0,05
Nồng độ TBG CD34+ (Tb/ul)	429,79±278,50	440,95±327,46	418,63±224,11	>0,05
Số lượng TBG CD34+ (x 10 ⁶)	12,89±8,36	13,22±9,82	12,56±6,72	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số tế bào giữa nhóm sử dụng theo đường động mạch và nhóm sử dụng theo đường tĩnh mạch ($p>0,05$).

Bảng 3. Điểm NIHSS ở nhóm TM, ĐM so với nhóm chứng trước truyền sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương

Thang điểm	NC (n=30) (1)	Nhóm TM (n=31) (2)	Nhóm ĐM (n=31) (3)	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
Tổng điểm NIHSS (Mean ± SD)	16,2±3,8	15,0±4,0	17,1 ±4,3	>0,05	>0,05	>0,05
Tổng điểm BI	31,7±16,5	29,7±9,8	28,5±17,6	>0,05	>0,05	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng theo thang điểm NIHSS và barthel giữa các nhóm ($p>0,05$).

Bảng 4. Biến cố bất lợi trong và sau truyền tế bào đơn nhân tủy xương 7 ngày

Biến cố gần (<24h sau truyền TBG)	NC (n=30) (1)		Nhóm TM (n=31) (2)		Nhóm ĐM (n=31) (3)		p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
	n	%	n	%	n	%			
Sốt	4	13,3	2	6,5	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Dị ứng	0	0	0	0	0	0			
Đột quỵ mới	0	0	0	0	0	0			
Tắc mạch khác	0	0	0	0	0	0			
Co giật	0	0	0	0	0	0			
Tử vong	0	0	0	0	0	0			
Biến cố khác	0	0	0	0	0	0			

Nhận xét: Sốt sau truyền dung dịch TBG xuất hiện ở 2 BN trong nhóm TM, ở nhóm chứng cũng có 4 BN sốt trong thời gian nằm viện, khác biệt về tỷ lệ này ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Điểm NIHSS, Barthel ở nhóm TM, ĐM so với NC 30 ngày sử dụng

Điểm lâm sàng	NC (n=30) (1)	Nhóm TM (n=31) (2)	Nhóm ĐM (n=31) (3)	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
NIHSS (mean±SD)	14,8±4,4	11,9±5,5	11,5±6,3	0,027	0,021	0,791
BI (mean±SD)	34,6±19,5	44,6±20,3	44,1±17,3	0,056	0,048	0,91

Nhận xét: Ở thời điểm 30 ngày, điểm NIHSS ở nhóm TM và nhóm TM thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,05$); BI ở nhóm ĐM thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm NIHSS và BI ở nhóm ĐM và TM ($p>0,05$).

Bảng 6. Điểm NIHSS, Barthel ở nhóm TM, ĐM ở thời điểm 30 ngày so với trước sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương

Thang điểm	Nhóm TM (n=31)			Nhóm ĐM (n=31)		
	Trước	Sau	p	Trước	Sau	p
Tổng điểm NIHSS (Mean±SD)	15,0±4,0	11,9±5,5	0,013	17,1 ±4,3	11,5±6,3	<0,01
Tổng điểm BI	29,7±9,8	44,6±20,3	<0,01	28,5±17,6	44,1±17,3	<0,01

Nhận xét: So với trước sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương, thang điểm NIHSS và BI ở cả nhóm ĐM và TM đều có cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước sử dụng ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm tuổi, giới đối tượng nghiên cứu

Dựa vào Bảng 1 có thể nhận thấy giá trị trung bình và tỷ lệ nam – nữ giữa nhóm TM và nhóm chứng là tương đương, qua đó đảm bảo bảo tính tương đồng về tuổi và giới trong nghiên cứu bệnh – chứng. Có thể nói đây là một tiêu chuẩn hết sức quan trọng trong nghiên cứu bệnh - chứng nói chung và các nghiên cứu trên đối tượng BN đột quỵ nói riêng vì yếu tố tuổi có ảnh hưởng rất lớn tới kết quả hồi phục ở BN đột quỵ. Đặc biệt đối với các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp tế bào, yếu tố tuổi lại càng quan trọng vì nó liên quan đến số lượng, chất lượng tủy xương và khả năng đáp ứng của người bệnh đối với liệu pháp này. So sánh với các nghiên cứu của các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy BN trong nghiên cứu của chúng tôi ở độ tuổi trẻ hơn so với hầu hết các NC mà chúng tôi thu thập được. Tuổi trung bình của nhóm TM là $59,5 \pm 8,9$ so với $58,8 \pm 10,7$ trong nhóm chứng, với 67,7% BN ở nhóm TM có tuổi dưới 65. Trong khi đó, một thử nghiệm RCT lớn vừa được công bố là nghiên cứu MASTER: tuổi trung bình của BN là $61,8 \pm 11,4$ (min – max: 18 – 83), với 57% tuổi dưới 65 [3].

Kết quả bảng 2 cho thấy, số lượng tế bào có nhân trong khối tế bào gốc tủy xương thu được là $27,27 \pm 15,69$ G/L, tỷ lệ tế bào đơn nhân chiếm ưu thế với $73,71 \pm 18,52\%$ và tỷ lệ tế bào neutrophil chỉ chiếm $26,28 \pm 18,52$. Ở nhóm bệnh nhân sử dụng theo đường động mạch hay đường tĩnh mạch thì các chỉ số nghiên cứu cũng tương tự và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Sau khi tạo khối tế bào đơn nhân tủy xương chúng tôi thu được số lượng tế bào CD34+ là $429,79 \pm 278,50$ tế bào/ μ l. Trong khi đó tỷ lệ sống của tế bào gốc tạo máu CD34+ trước và sau khi tách chiết cô đặc, thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Điều đó chứng minh rằng quá trình tách chiết, cô đặc làm tăng đáng kể nồng độ các tế bào cần thiết cho điều trị và không làm thay đổi khả năng sống sót của tế bào. Số lượng và tỷ lệ tế bào sống trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Hess, D. C và cộng sự (2017) khi nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp này trên 67 bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não [3].

Về tính an toàn của liệu pháp trong nghiên cứu

Từ kết quả Bảng 4, theo dõi trong và sau sử dụng tế bào gốc trong vòng 7 ngày thấy: sốt sau truyền dung dịch TBG xuất hiện ở 2 BN trong nhóm TM, ở nhóm chứng cũng có 4 BN sốt trong thời gian nằm viện, khác biệt về tỷ lệ này ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Hơn nữa tất cả các bệnh nhân này đều sốt nhẹ (dưới $38,5$ độ C, và thời gian sốt dưới 5 ngày), đều là những bệnh nhân nặng, không có khả năng tự thay đổi tư thế dẫn đến

nhiều nguy cơ ứ đọng và bội nhiễm. Một số trong những bệnh nhân này có sond ăn hoặc sond tiêu. Ngoài ra không có biến chứng nào khác như đột quỵ mới, tắc mạch, co giật hay tử vong. Bước đầu đánh giá liệu pháp dùng tế bào đơn nhân tủy xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não trong nghiên cứu là tương đối an toàn. Một số các nghiên cứu khác cũng không thấy có báo cáo biến cố bất lợi nào đáng lưu ý trong thời gian gần [4] [5].

Về tính hiệu quả của liệu pháp.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi sử dụng 2 thang điểm là NIHSS và BI để đánh giá vì 2 thang điểm này có rất nhiều nội dung để đánh giá tổng thể các yếu tố khác nhau ở bệnh nhân đột quỵ não. Ở thời điểm trước khi sử dụng liệu pháp chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ nặng theo thang điểm NIHSS và barthel giữa các nhóm ($p>0,05$) (bảng 3). Điều này đảm bảo mức độ nặng lâm sàng theo các thang điểm NIHSS và BI ở các nhóm là tương đương nhau, đảm bảo có thể sử dụng để đánh giá hiệu quả của liệu pháp sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não trong nghiên cứu.

Thời điểm 30 ngày sau truyền TBG, Ở thời điểm 30 ngày, ở nhóm động mạch cả điểm NIHSS và BI thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Ở nhóm TM chỉ có điểm NIHSS là cải thiện có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Khi so sánh 2 nhóm ĐM và TM với nhau nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa ghi nhận sự khác biệt đáng kể nào ở thời điểm 30 ngày. Khi so sánh với trước khi truyền chúng tôi nhận thấy cả nhóm ĐM và TM đều có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê (bảng 5, bảng 6).

Để đối chiếu và so sánh, sau khi tham khảo những kết quả các thử nghiệm lâm sàng công bố trước đây, chúng tôi nhận thấy một số nghiên cứu cho kết quả khả quan [6-9] trong khi một số lại không tìm thấy hiệu quả cải thiện lâm sàng cho BN NMN với liệu pháp TBG tủy xương tự thân truyền qua đường TM [4]. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy, các nghiên cứu không có sự đồng nhất hoàn toàn về nhiều yếu tố quan trọng, như tiêu chuẩn lựa chọn BN, thời điểm truyền TBG cũng như liều truyền. Việc sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương để hỗ trợ điều trị các bệnh lý tổn thương mạn tính khó hồi phục như đột quỵ não đang ngày càng được quan tâm hơn. Nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ dừng lại ở đánh giá bước đầu tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp này. Để hoàn thiện hơn cần theo dõi dài hơn, đánh giá ở nhiều khía cạnh hơn trước khi đưa vào áp dụng trên lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Bước đầu nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp sử dụng tế bào đơn nhân tủy xương tự thân ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não vùng động mạch não giữa bằng cách sử dụng thang điểm NIHSS và BI, chúng tôi thấy:

- Tính an toàn: chưa ghi nhận biến cố bất lợi đáng lưu ý trong thời gian 7 ngày kể từ ngày áp dụng liệu pháp.

- Tính hiệu quả: ở thời điểm 30 ngày, thang điểm NIHSS và BI ở nhóm ĐM cải thiện có ý nghĩa thống kê hơn so với nhóm chứng và trước điều trị; Nhóm TM ghi nhận sự cải thiện 2 thang điểm trên so với trước điều trị và cải thiện thang điểm NIHSS so với nhóm chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Chương**, Bệnh thần kinh mạch máu, đại cương đột quỵ não. Thần kinh học toàn tập. 2016, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
2. **Grove, J.E., E. Bruscia, and D.S. Krause**, Plasticity of Bone Marrow-Derived Stem Cells. *STEM CELLS*, 2018. 22(4): p. 487-500.
3. **Hess, D.C., et al.**, Safety and efficacy of multipotent adult progenitor cells in acute ischaemic stroke (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2017. 16(5): p. 360-368.
4. **Prasad, K., et al.**, Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke*, 2014. 45(12): p. 3618-24.
5. **Savitz, S.I., et al.**, A Phase 2 Randomized, Sham-Controlled Trial of Internal Carotid Artery Infusion of Autologous Bone Marrow-Derived ALD-401 Cells in Patients With Recent Stable Ischemic Stroke (RECOVER-Stroke). *Circulation*, 2019. 139(2): p. 192-205.
6. **Prasad, K., et al.**, Autologous intravenous bone marrow mononuclear cell therapy for patients with subacute ischaemic stroke: a pilot study. *Indian J Med Res*, 2012. 136(2): p. 221-8.
7. **Taguchi, A., et al.**, Intravenous Autologous Bone Marrow Mononuclear Cell Transplantation for Stroke: Phase 1/2a Clinical Trial in a Homogeneous Group of Stroke Patients. *Stem Cells Dev*, 2015. 24(19): p. 2207-18.
8. **Savitz, S.I., et al.**, Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol*, 2011. 70(1): p. 59-69.
9. **Levy Michael, L., et al.**, Phase I/II Study of Safety and Preliminary Efficacy of Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Chronic Stroke. *Stroke*, 2019. 50(10): p. 2835-2841.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TRÊN TRẺ EM MẮC BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO

Lê Quang Hoàng², Phù Chí Dũng², Huỳnh Văn Mẫn²,
Nguyễn Hạnh Thu², Nguyễn Thế Quang², Cai Thị Thu Ngân²,
Võ Thị Thanh Trúc², Huỳnh Nghĩa^{1,2}

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho là bệnh lý huyết học ác tính, điều trị chủ yếu bằng liệu pháp hóa trị cường độ cao phối hợp nhiều thuốc hóa trị liệu, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị hiếm trên người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. Ghép có khả năng làm giảm nguy cơ tái phát và chữa khỏi trên người bệnh. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài trên bệnh nhi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt trường hợp trẻ em bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ năm 2012-2023. **Kết quả:** Có 14 trường hợp bệnh nhi mắc bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài. Tất cả các bệnh nhân đều đạt lui bệnh trước ghép. Tỷ lệ hồi phục bạch cầu hạt tích lũy tại ngày thứ 30 trong nghiên cứu là 93% với khoảng tin cậy 95% (59,1 – 99), tỉ lệ hồi phục tiểu cầu tích lũy trong nghiên cứu là 78,5% với khoảng tin cậy 95% (47,2 – 92,5). Tác dụng phụ

chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt, nhiễm trùng và tái hoạt CMV. Cho tới thời điểm hiện tại, 10/14 người bệnh tử vong, 4/14 người bệnh còn sống và tất cả các trường hợp này đều lui bệnh hoàn toàn sau ghép. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị có khả năng chữa khỏi bệnh cho người bệnh nhưng vẫn mang nhiều thách thức ở thời điểm hiện tại.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng lympho, ghép tế bào tạo máu đồng loài.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background: Acute lymphoblastic leukemia is a hematological malignancy, mainly treatment with high-intensity chemotherapy in combination with multiple chemotherapeutic agents, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a rare treatment for patients with acute lymphoblastic leukemia. Transplantation has the potential to reduce the risk of recurrence and cure in patients. **Aims:** Effectiveness of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Method:** A retrospective case series of pediatric acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at Blood Transfusion Hematology Hospital from 2012-

¹Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Hoàng
SĐT: 0799556065

Email: hoang01219556065@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

2023. **Results:** There were 14 pediatric cases of acute lymphoblastic leukemia who received treatment with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. All patients had a complete remission before transplantation. The cumulative granulocyte recovery rate in the study was 93% with 95% CI (59.1 – 99), the cumulative platelet recovery rate in the study was 78.5% with 95% CI (47.2 – 92.5). The main complications were febrile neutropenia, infection, and CMV reactivation. Up to now, 10/14 patients have died, 4/14 patients are still alive, all cases have completely recovered after transplantation. **Conclusions:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapy for patients, but that have still many challenges in this time.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia (ALL), Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (ALL) là bệnh lý ác tính phát sinh từ các tế bào tiền thân dòng lympho. Nhóm bệnh ác tính này thường gặp ở trẻ em, nhưng có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Mặc dù tỉ lệ đáp ứng với hóa trị liệu ban đầu khá cao ở trẻ em gần 90% nhưng chỉ khoảng 40% người lớn có cơ hội sống sót lâu dài, không mắc bệnh bạch cầu và có thể chữa khỏi với phương pháp điều trị hiện nay^{1,2}. Một bài báo của tác giả Florent Malard đăng trên tạp chí Lancet kết luận rằng tỷ lệ sống sót 5 năm đạt đến 90% ở trẻ em, nhưng chỉ 25% người lớn hơn 50 tuổi sống được tới 5 năm sau chẩn đoán³. Phương pháp ghép tế bào gốc tế bào gốc tạo máu đồng loài là sử dụng phác đồ điều kiện hóa để tiêu diệt toàn bộ các tế bào ác tính, dọn sạch các khoang tủy để tế bào gốc của người cho làm tổ, sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch để giảm

thiểu nguy cơ bệnh mảnh ghép chống ký chủ. Cùng với phác đồ điều kiện hóa, hiệu ứng mảnh ghép tiêu diệt tế bào ung thư (Graft versus leukemia) cũng góp phần tiêu diệt các tế bào ác tính còn sót lại, đem đến cơ hội chữa khỏi và kéo dài thời gian sống không bệnh cho người bệnh. Trên Thế Giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ghép tế bào gốc trên người bệnh ALL, một số nghiên cứu lớn như báo cáo của hội đồng nghiên cứu Y khoa Vương quốc Anh/Hiệp hội Ung thư phía Đông (MRC/ECOG), hay công trình nghiên cứu của Leucemies Aigues Lymphoblastiques de l'Adulte 94 (LALA-94), nghiên cứu PETHEMA ALL-AR-03, hội ghép tủy Châu Âu (EBMT). Tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài đã được thực hiện từ năm 1995, đã có nhiều trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho được ghép tế bào gốc đồng loài. Nhằm đánh giá hiệu quả điều trị cũng như độc tính của phác đồ điều kiện hóa trước ghép do đó chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu “Đánh giá hiệu quả điều trị ghép tế bào gốc đồng loài trên trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca

- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

- **Thời gian nghiên cứu:** 01/2012 đến 06/2023.

- **Dân số nghiên cứu:** Tất cả người bệnh trẻ em được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho được điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:**

+ Trẻ em ≤ 16 tuổi.

+ Được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho, được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy hoặc giảm cường độ trước ghép.

+ Hồ sơ bệnh án đầy đủ dữ liệu đánh giá trước ghép, trong ghép và sau ghép.

- **Quá trình ghép tế bào gốc đồng loài ở người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho:**

Phác đồ	Phác đồ điều trị
Diệt tủy (MAC)	- Busulfan/Fludarabin (Bu/Flu) - Busulfan/Fludarabin/Thiotepa (Bu3/Flu/TT) - Total body irradiation/Etoposide (TBI/VP16)
Giảm cường độ (RIC)	- Busulfan/Fludarabin/Thiotepa (Bu2/Flu/TT)

- **Phác đồ dự phòng GvHD:** Bệnh nhân được sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong giai đoạn ghép và sau ghép để dự phòng bệnh mảnh ghép chống chủ cấp và mạn.

- **Theo dõi và chăm sóc trong ghép:** Người bệnh được theo dõi theo chế độ chăm sóc cấp I ở phòng cách ly vô trùng trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt (BCH). Người bệnh sẽ được truyền các chế phẩm máu nhằm duy trì hemoglobin > 8g/dL, tiểu cầu > 20 x 10⁹/L và không có tình trạng xuất huyết. G-CSF sẽ được bắt đầu khi số lượng BCH < 1,0 x 10⁹/L cho đến khi BCH hồi phục > 2 x 10⁹/L trong 2 ngày liên tiếp. Bên cạnh đó, người bệnh sẽ được hỗ trợ đầy đủ về dinh dưỡng, giảm đau, vật lý trị liệu, tâm lý liệu pháp, kháng sinh, kháng nấm và kháng siêu vi dự phòng. Kiểm soát sốt giảm BCH theo phác đồ kháng sinh kinh nghiệm tại bệnh viện.

- **Một số định nghĩa:**

+ Lui bệnh trước ghép: dựa trên kết quả tủy đồ, số lượng tế bào non (blast) < 5% trước ghép.

+ MRD dương tính: tại thời điểm sau tấn công và sau giai đoạn củng cố. MRD được

+ Huy động và thu thập tế bào gốc từ người cho, bảo quản tế bào gốc theo phác đồ của bệnh viện Truyền máu Huyết học.

+ Phác đồ điều kiện hoá (ĐKH): Trước ghép người bệnh được điều kiện hóa bằng phác đồ diệt tủy hoặc giảm cường độ:

định nghĩa dương tính khi $\geq 10^{-4}$ (được thực hiện bằng xét nghiệm Flow cytometry hoặc qRT – PCR).

+ HLA 10/10: phù hợp hoàn toàn về kháng nguyên trên bề mặt tế bào lớp 1: HLA – A, HLA – B, HLA – C và lớp 2: HLA – DR, HLA – DQ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2012 đến tháng 6/2023, chúng tôi ghi nhận 14 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm như sau:

3.1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Trong 14 người bệnh trẻ em được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, tuổi trung vị tại thời điểm ghép là 10,2 tuổi, giới tính nam chiếm 64,3% và nữ chiếm 35,7%, kiểu hình miễn dịch B – ALL chiếm đa số với 9 người bệnh (64,3%), đặc điểm di truyền phân tử ghi nhận có 2 người bệnh có nhiễm sắc thể Philadelphia dương tính. Bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần có MRD còn dương tính trước ghép 10 người bệnh chiếm 71,4%, có 5

người bệnh (35,7%) được ghép ở CR1 và 9 trường hợp (64,3%) ghép ở thời điểm lớn hơn hoặc bằng CR2. Người bệnh được ghép từ người cho phù hợp HLA 10/10, hay từ người cho nửa thuận hợp. Có 42,9% được

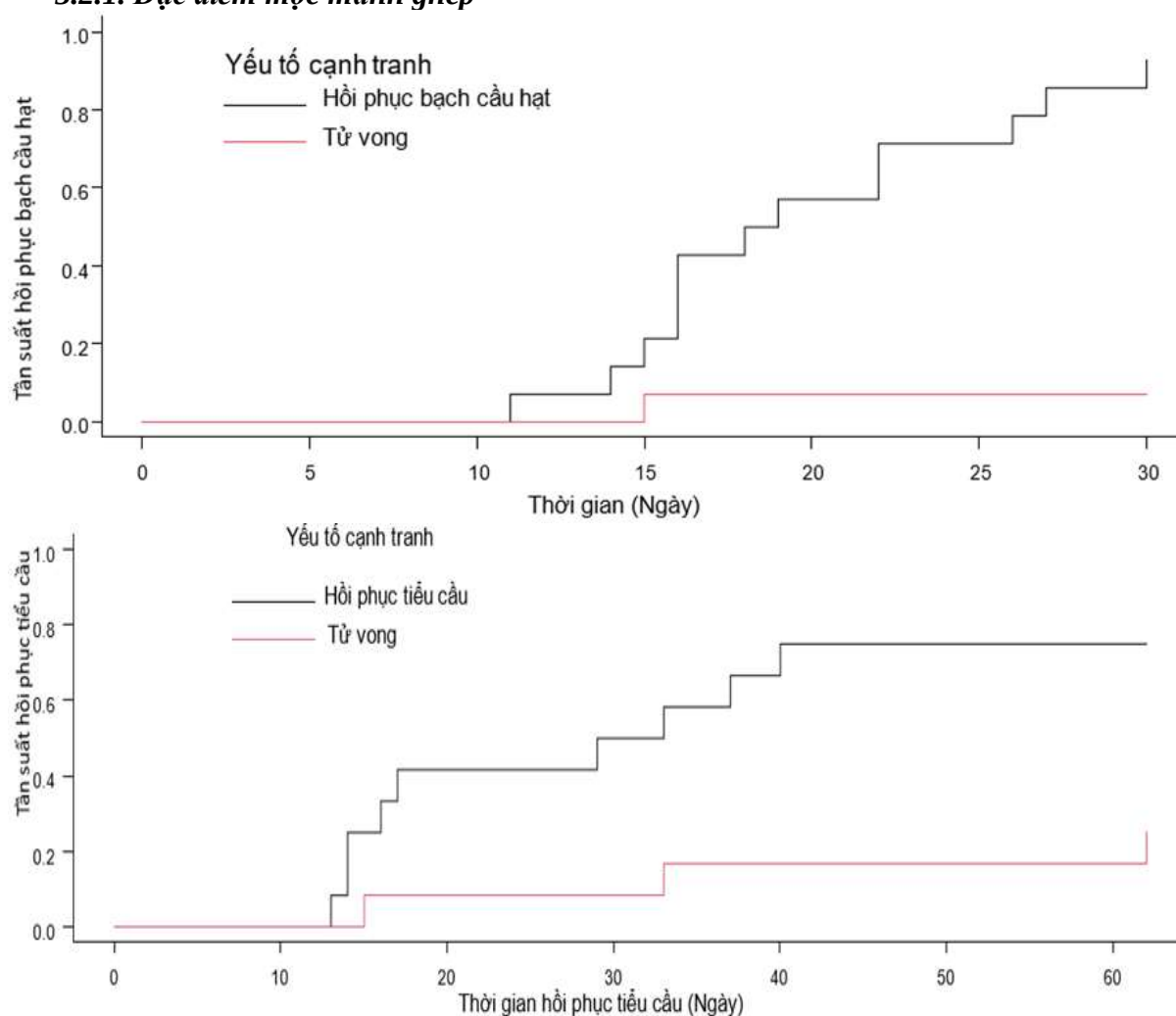
điều kiện hóa với phác đồ diệt tủy và dự phòng GvHD với phác đồ không có post cyclophosphamide, 57,1% điều kiện hóa giảm cường độ và dự phòng GvHD với phác đồ có post cyclophosphamide (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Biến số		
Tuổi (ghép)	Trung vị	10,2 (8,6-12)
Giới tính	Nam	9 (64,3%)
	Nữ	5 (35,7%)
Dấu ấn miễn dịch	B – ALL	9 (64,3%)
	T – ALL	3 (21,4%)
	ETP – ALL	2 (14,3%)
Di truyền phân tử	Bình thường	2 (14,3%)
	Ph – dương	2 (14,3%)
	Bộ nhiễm sắc thể phức tạp	4 (28,6%)
	Đa bội	3 (21,4%)
	Khác	3 (21,4%)
Ghép ở thời điểm CR1	MRD dương sau tấn công và củng cố	4 (28,6%)
	T-ALL kháng trị hóa trị liệu N21	1 (7,1%)
Ghép ở thời điểm CR2	B – ALL tái phát tủy muện và MRD dương sau Bloc R2 lần 2	1 (7,1%)
	B – ALL tái phát tủy sớm	6 (42,9%)
	T – ALL tái phát tủy sớm	2 (14,3%)
MRD trước ghép	Âm tính	1 (7,1%)
	Dương tính	10 (71,4%)
	Khác	3 (21,4%)
Tình trạng bệnh trước ghép	CR1	5 (35,7%)
	≥ CR2	9 (64,3%)
Người cho	Sibling	6 (42,9%)
	Haplo	8 (57,1%)
Phác đồ ĐKH	Diệt tủy	6 (42,9%)
	Giảm cường độ	8 (57,1%)
Dự phòng GvHD	Không PT-CY	6 (42,9%)
	Có PT-CY	8 (57,1%)

3.2. Đặc điểm mọc mảnh ghép và các biến chứng trong và sau ghép

3.2.1. Đặc điểm mọc mảnh ghép



Hình 1, 2: Đặc điểm hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu tích lũy cộng dồn

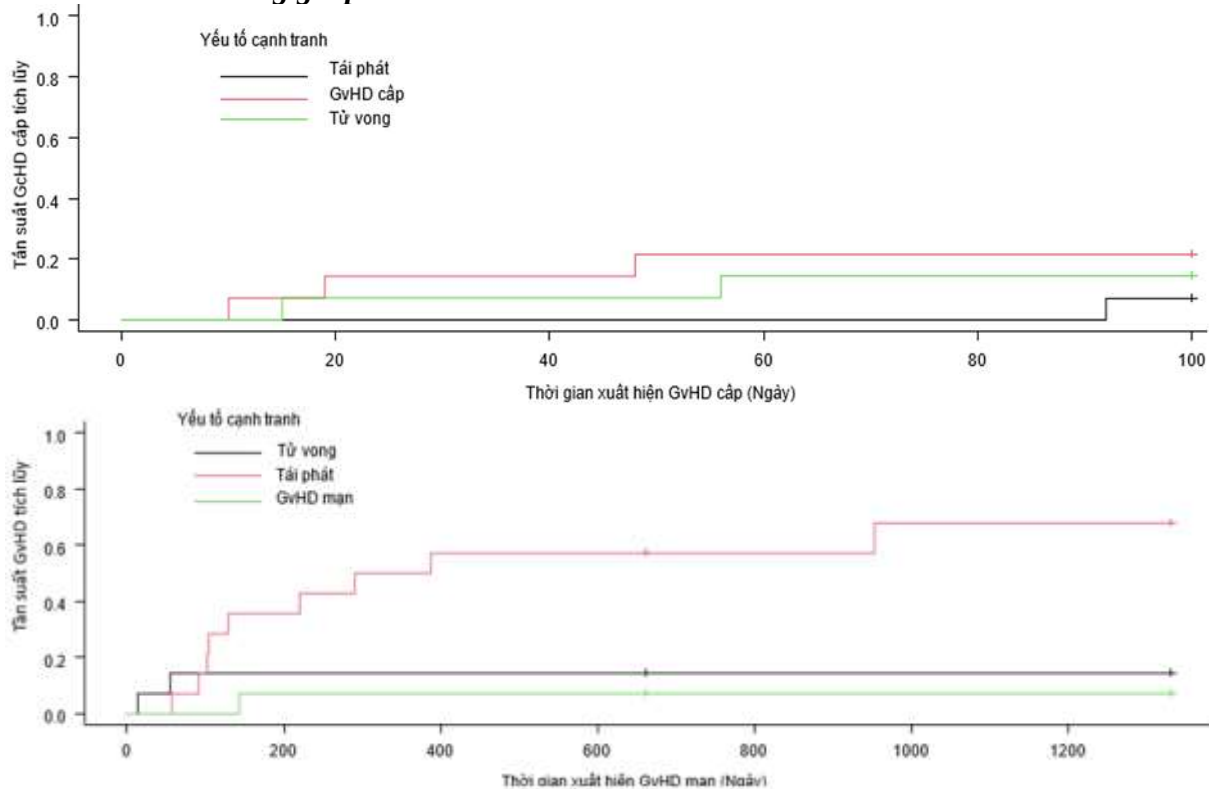
Tại thời điểm ngày 30 tỉ lệ hồi phục bạch cầu hạt tích lũy là 93% với khoảng tin cậy 95% (59,1 – 99), tỉ lệ hồi phục tiểu cầu tích lũy là 78,5% với khoảng tin cậy 95% (47,2 – 92,5).

Bảng 2: Đặc điểm chimerism ngày 28 sau ghép

Đặc điểm	Số ca (%)
Complete chimerism, n (%)	13 (92,9%)
Mixed chimerism, n (%)	0 (0%)
Tử vong, n (%)	1 (7,1%)

Có 92,9% người bệnh có $\geq 95\%$ (complete chimerism) tế bào người cho, có 1 trường hợp tử vong do biến chứng của ghép trước ngày 28 nên chưa làm được chimerism.

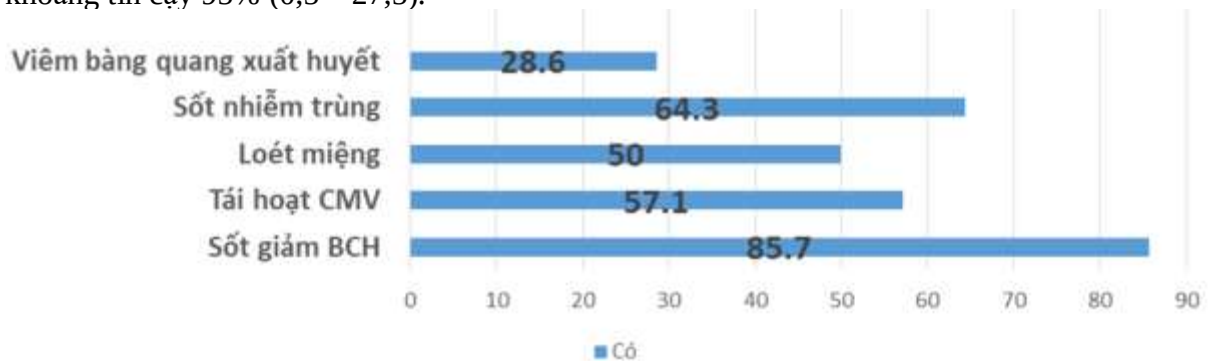
3.2.2. Biến chứng ghép



Hình 3. Đặc điểm GvHD cấp và mạn

Tỉ lệ GvHD cấp cộng dồn tại thời điểm ngày thứ 100 sau ghép là 21,4% với khoảng tin cậy 95% (5,2 – 44,8).

Tại thời điểm 3 năm sau ghép tỉ lệ xuất hiện biến chứng GvHD mạn cộng dồn là 7,1% khoảng tin cậy 95% (0,5 – 27,5).

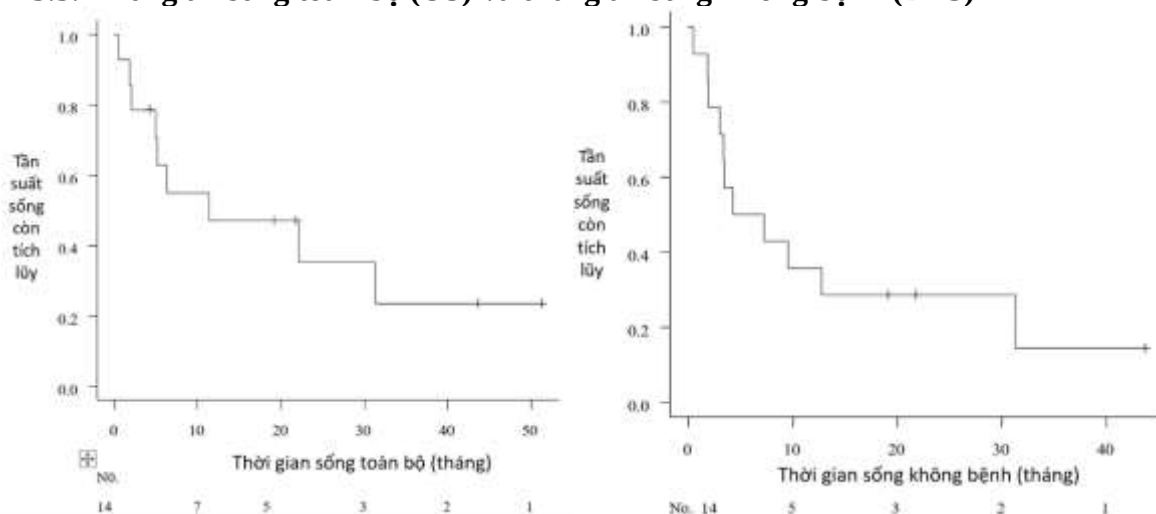


Biểu đồ 1: Đặc điểm biến chứng khác

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 85,7% người bệnh sốt giảm bạch cầu hạt, trong số những bệnh nhân có sốt ghi nhận có 64,3% bệnh nhân sốt do nhiễm trùng và tác nhân đa phần là nhiễm trùng bệnh viện. Có

57,1% bệnh nhân có tái hoạt virus cytomegalovirus, 50% có loét niêm mạc đường tiêu hóa. 28,6% ghi nhận có viêm bàng quang xuất huyết (Biểu đồ 1)

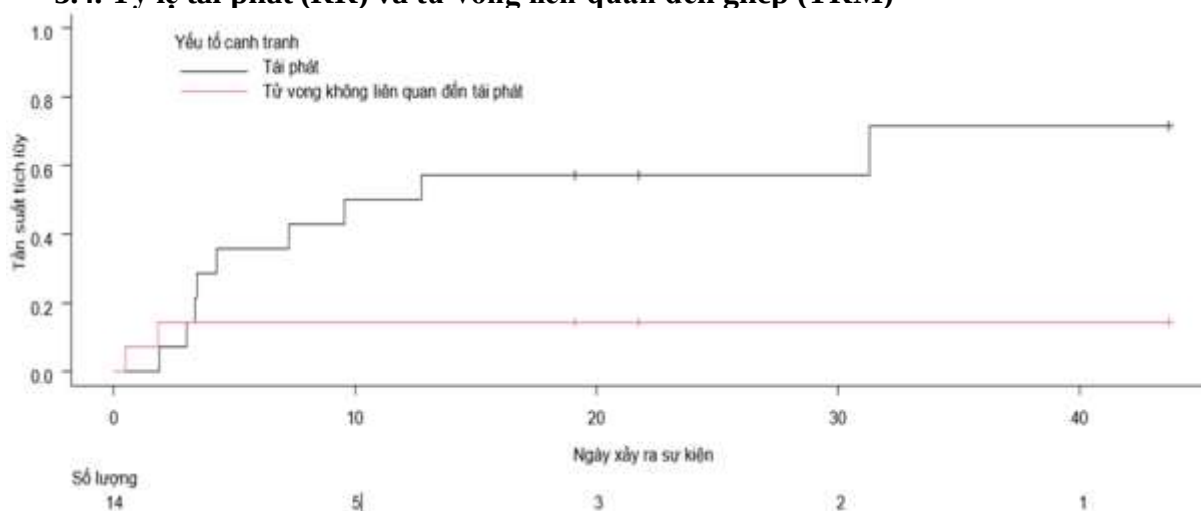
3.3. Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS)



Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan – Meier ước lượng thời gian sống toàn bộ và không bệnh

Thời gian sống toàn bộ tại thời điểm 12 tháng của nghiên cứu là 47,1% với khoảng tin cậy 95% (20 – 70,5). OS 2 năm là 35,4% với khoảng tin cậy 95% (10,4% – 62%). Thời gian sống không bệnh của tất cả các bệnh nhân sau ghép tại thời điểm tháng thứ 12 trong nghiên cứu là 35,7% với khoảng tin cậy 95% (13% - 59,4%). DFS 2 năm là 28,6% với khoảng tin cậy 95% (8,8% - 52,4%).

3.4. Tỷ lệ tái phát (RR) và tử vong liên quan đến ghép (TRM)



Biểu đồ 3: Biểu đồ Kaplan – Meier ước lượng về tỷ lệ tái phát và tử vong không liên quan đến tái phát

Tỷ lệ tái phát ở thời điểm 2 năm là 57,1% với khoảng tin cậy 95% (22,9 – 72,2) và tử vong không liên quan đến tái phát ở thời điểm 2 năm là 14,3% với khoảng tin cậy

95% (2,3 - 36,6). Đến thời điểm hiện tại có 4 người bệnh còn sống và 2 trong số đó theo dõi được 4 năm.

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị có khả năng chữa khỏi bệnh cho người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho⁴. Hiệu quả điều trị của phương pháp ghép tế bào gốc phụ thuộc vào đặc điểm tiên lượng trước ghép của bệnh nhân^{5,6} (như bệnh tồn lưu tối thiểu trước ghép, đặc điểm sinh học của bệnh nhân), phác đồ điều kiện hóa⁷⁻¹⁰ (dựa trên TBI, Busulfan hay Thiotepa), phác đồ dự phòng GvHD, điều trị hỗ trợ trong quá trình ghép. Một thành phần thiết yếu của ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phác đồ điều kiện hóa, vai trò nhằm loại bỏ tế bào ung thư và cung cấp những hóc tủy trống ở người bệnh nhằm thay thế bởi những tế bào gốc khỏe mạnh từ người cho⁹. Các phác đồ dự phòng GvHD đóng vai trò quan trọng bảo vệ người bệnh khỏi biến chứng GvHD cấp nặng, ngày nay PT-Cy đóng vai trò quan trọng trong phương pháp ghép nửa thuận hợp – tăng thêm cơ hội ghép từ người cho cùng huyết thống có HLA phù hợp một nữa. Ngoài ra, các điều trị hỗ trợ khác góp phần củng cố khả năng sống còn của người bệnh trong quá trình ghép và sau ghép.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,2 tuổi thấp hơn nghiên cứu của Davies S. (11,3 tuổi)¹¹, cao hơn nghiên cứu của Kato M (5,1 tuổi)¹², tương đương với nghiên cứu của tác giả Peitro Merli¹³. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ

bệnh nhân nữ là 35,7% và tỷ lệ bệnh nhân nam là 64,3%, tuy rằng cỡ mẫu còn nhỏ nên chưa phản ánh được sự chênh lệch có ý nghĩa. Tỷ lệ phân bố nam nữ trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với các tác giả Davies S¹¹, Kato M¹², Peitro Merli¹³

Kết quả của chúng tôi cho thấy có 93% người bệnh hồi phục bạch cầu hạt, tỷ lệ này tương đương với tác giả Peitro Merli¹³ đối với những người bệnh được ghép từ nguồn tế bào gốc thu thập từ máu ngoại biên (94%), và thấp hơn tác giả Kato M¹² (96%) . Thời gian hồi phục bạch cầu hạt trung vị của nghiên cứu là 17 ngày, ngắn hơn thời gian hồi phục bạch cầu hạt của tác giả Peitro Merli¹³ (từ 19 đến 24 ngày).

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 85,7% người bệnh có biến chứng sốt giảm bạch cầu hạt. Tuy nhiên chỉ có 64,3% trường hợp ghi nhận cấy dịch cơ thể dương với vi khuẩn. Về tình trạng nhiễm vi trùng nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Abdelaty MM.¹⁴ là 37% cấy dương với vi khuẩn. Trong nghiên cứu của tác giả Banet A. báo cáo có 25,5% người bệnh nhiễm BKV, 47,3% có EBV và 18,2% có HHV6, nhiễm nấm chiếm 7,3% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi⁷.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ GvHD cấp cộng dồn (CIR) tại thời điểm ngày 100 là 21,4%. Tỷ lệ này gần như tương đương với tác giả Peitro Merli¹³ (29%). Trong nghiên cứu của tác giả Davies S¹¹ GvHD là nguyên nhân tử vong đứng thứ ba sau tái phát và nhiễm trùng, do đó dự phòng GvHD là chiến lược quan trọng góp

phần thành công trong điều trị người bệnh trong và sau quá trình ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

OS 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 35,4% với khoảng tin cậy 95% (10,4% – 62%), DFS 2 năm là 28,6% với khoảng tin cậy 95% (8,8% - 52,4%). Thời gian sống toàn bộ ở thời điểm 2 năm của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Peitro Merli¹³ (44,5%, SE 8,2%), gần như tương đương với tác giả Davies S¹¹ (40%, 95% CI (32 – 48)). Trong nghiên cứu của tác giả Peitro Merli tất cả các trường hợp ALL đều được ghép ở thời điểm CR2 trở lên, Davies S¹¹ có 71% trường hợp ghép ở thời điểm CR2 trở lên, dẫn đến tỉ lệ tái phát sau ghép tăng đáng kể.

V. KẾT LUẬN

Ghép TBG tạo máu đồng loài là liệu pháp điều trị giúp người bệnh ALL giảm nguy cơ tái phát và có khả năng chữa khỏi cho người bệnh, tuy nhiên với thời gian sống không bệnh thấp do đó ghép trên nhóm người bệnh này vẫn còn có nhiều thách thức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pui CH, Evans WE.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia. The New England journal of medicine. 2006;354(2):166-78.
2. **Bassan R, Hoelzer D.** Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(5):532-43.
3. **Malard F, Mohty MJTL.** Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet (London, England). 2020;395(10230):1146-62.
4. **Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, et al.** Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. Cancer. 2010;116(14):3447-57.
5. **Shen X, Pan J, Qi C, Feng Y, Wu H, Qian S, et al.** Impact of pre-transplantation minimal residual disease (MRD) on the outcome of Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. Hematology. 2021;26(1):295-300.
6. **Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al.** Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(16):2486-96.
7. **Banet A, Bazarbachi A, Labopin M, Stocker N, Duléry R, Malard F, et al.** Thiotepa, busulfan and fludarabine conditioning-regimen is a promising approach for older adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023;58(1):61-7.
8. **Bonifazi F, Pavoni C, Peccatori J, Giglio F, Arpinati M, Busca A, et al.** Myeloablative conditioning with thiotepa-busulfan-fludarabine does not improve the outcome of patients transplanted with active leukemia: final results of the GITMO prospective trial GANDALF-01. Bone Marrow Transplant. 2022;57(6):949-58.
9. **Wang YH, Tien FM, Tsai CH, Huang HH, Liu JH, Liao XW, et al.** Busulfan-containing conditioning regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic

- leukemia: A Taiwan observational study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(3):e1488.
10. **Eder S, Canaani J, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, et al.** Thiotepe-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*. 2017;92(10):997-1003.
 11. **Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, et al.** Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(2):340-7.
 12. **Kato M, Ishida H, Koh K, Inagaki J, Kato K, Goto H, et al.** Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1844-50.
 13. **Pulsipher MA, Boucher KM, Wall D, Frangoul H, Duval M, Goyal RK, et al.** Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313. *Blood*. 2009;114(7):1429-36.
 14. **Abdelaty MM, Gawaly A, Fathy GM, Kabbash I, Taha AJJotENCI.** Irradiation free conditioning regimen is associated with high relapse rate in Egyptian patients with acute lymphoblastic leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32:1-8.

LIỆU PHÁP TẾ BÀO CAR-T ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TRẺ EM: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Nguyễn Thế Quang¹, Châu Thanh Thảo¹, Nguyễn Ngọc Sang¹,
Huỳnh Văn Mẫn¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR-T) là một trong những đột phá trong điều trị ung thư gần đây với lợi điểm sử dụng phản ứng miễn dịch của từng cá thể giúp chống lại tế bào ác tính. Thông qua các kỹ thuật di truyền tế bào trên tế bào lympho T của người bệnh, liệu pháp CAR-T tăng cường khả năng của hệ miễn dịch để nhắm trúng đích và tiêu diệt tế bào ung thư. Nhiều thế hệ tế bào CAR-T đã được phát triển và cải tiến đem lại hiệu quả lâm sàng đáng kể. Trong đó, liệu pháp CAR-T chống lại CD19 được FDA chấp thuận điều trị bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em đã mang lại tỷ lệ lui bệnh khá ngoạn mục như tisagenlecleucel. Quá trình thực hiện liệu pháp này bao gồm việc thu thập, sửa đổi, tăng sinh, điều kiện hoá, truyền tế bào CAR-T và theo dõi đánh giá về hiệu quả và an toàn sau truyền. Bất chấp nhiều thách thức như tái phát do mất kháng nguyên CD19 và các độc tính liên quan, những đổi mới liên tục đang thúc đẩy sự phát triển và cải thiện của liệu pháp CAR-T. Do đó, chúng tôi báo cáo trường hợp đầu tiên bạch cầu cấp trẻ em tái phát sau ghép tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học được thực hiện phương pháp điều trị này.

Từ khoá: CAR-T, tisagenlecleucel, liệu pháp tế bào, B-ALL

SUMMARY

CAR-T CELL THERAPY FOR CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A CLINICAL CASE REPORT

Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy is one of the recent breakthroughs in cancer treatment, leveraging the individual's immune response to fight malignant cells. Through genetic engineering techniques on the patient's T lymphocytes, CAR-T cell therapy enhances the immune system's ability to target and eliminate cancer. Several generations of CAR-T cells have been developed and improved, resulting in significant clinical efficacy. Among these, CAR-T therapy targeting CD19, approved by the FDA for the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia, has demonstrated a remarkable rate of remission, exemplified by tisagenlecleucel. The process of administering this therapy includes the collection, modification, expansion, conditioning, CAR-T cell infusion, and monitoring for efficacy and safety post-infusion. Despite many challenges such as relapse due to the loss of CD19 antigen and related toxicities, continuous innovations are driving the development and improvement of CAR-T therapy. Therefore, we report the first case of recurrent pediatric acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation treated

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thế Quang

SĐT: 0792964621

Email: quangnt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 25/9/2024

with this therapy at the Blood Transfusion Hematology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR-T) là phương pháp chỉnh sửa nhằm biểu hiện những protein khảm trên bề mặt tế bào lympho T giúp nhận diện đặc hiệu trúng đích các kháng nguyên trên bề mặt của tế bào ung thư. Từ đó, liệu pháp này giúp tạo ra đáp ứng miễn dịch chống ung thư đặc hiệu [1]. Tế bào CAR-T nhắm trúng đích các kháng nguyên biểu hiện trên các tế bào dòng B như CD19, CD20, CD22 đã được chứng minh mang lại hiệu quả điều trị cho người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho tái phát kháng trị và lymphoma tế bào B.

Trong đó, bạch cầu cấp dòng lympho B là một trong những bệnh lý huyết học ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Người bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B tái phát kháng trị (Relapse/ Refractory B-cell Acute lymphoblastic leukemia - R/R B-ALL) có tiên lượng khá xấu với thời gian sống toàn bộ khoảng 6 tháng và khả năng lui bệnh khoảng từ 20-40%. Việc điều trị bằng những liệu pháp mới như kháng thể đặc hiệu kép gắn kết CD3 của tế bào T với CD22 (inotuzumab ozogamicin) và CD19 của tế bào B (blinatumomab) đã làm cải thiện đáng kể sống còn của nhóm bệnh này. Tuy nhiên, việc duy trì lui bệnh sau các liệu pháp trên thường cần được củng cố bởi dị ghép tế bào gốc tạo máu. Do đó, liệu pháp CAR-T mang lại một bước tiến mới và mở ra một phương hướng điều trị mới cho trẻ R/R B-ALL nhằm đạt lui bệnh, đặc biệt là những trường hợp tiên lượng xấu đã tái phát sau dị ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM). Trong bài báo này, chúng tôi đã thực hiện và báo cáo một trường

hợp bệnh nhi R/R B-ALL được sử dụng liệu pháp CAR-T sau dị ghép TBGTM.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhi, nữ, 14 tuổi. Bệnh nhi được chẩn đoán B-ALL type L1 với dấu ấn miễn dịch được thực hiện bằng flow cytometry với kiểu hình miễn dịch liên quan đến bạch cầu cấp (LAIPs) là CD45neg-interCD34+CD10-CD19+CD22+CD20-CD38-CD66c+CD123+, nhiễm sắc thể đồ 46, XX, dic(1;7)(q11;p12), der(3)(1;3)(q11;q26), +der(5)t(5;7)(p14;p13), -7, der(17)t(3;17)(p13;q25), +mar[14]/46,XX[6] và FISH với 20,5% tế bào có 3 tín hiệu NST 1q23 và 97% tế bào có 2 tín hiệu 7q31 và 1 tín hiệu 7 centromere. Bệnh nhi được điều trị phác đồ FRALLE 2000 nhóm B2. Bệnh nhi đạt lui bệnh hoàn toàn lần 1 (CR1) với các kết quả tồn lưu tế bào ác tính (MRD) dựa trên flow cytometry sau tấn công, VEDA1 và VEDA2 lần lượt là 4,1%, 0,4% và 0,2%. Sau hoàn tất phác đồ giai đoạn duy trì được 4 tháng, bệnh nhi nhập viện vì mệt mỏi và phát hiện tái phát tuỷ xương đơn độc với kiểu hình miễn dịch tương tự lúc mới chẩn đoán. Bệnh nhi được điều trị tái phát phác đồ COOPRALL bloc S2 và đạt lui bệnh CR2 với MRD dương 3%.

Với chỉ định ghép rõ ràng, bệnh nhi được tiến hành dị ghép TBGTM nửa thuận hợp với dự phòng mảnh ghép chống chủ (GVHD) bằng cyclophosphamide (haplo PTCy) từ anh trai phù hợp HLA 7/10. Phác đồ điều kiện hoá gồm thiotepa 10mg/kg vào N-6, busulfan 130mg/m²/ngày x 2 ngày vào N-4 và N-3, fludarabine 30mg/m²/ngày x 5 ngày vào N-5 đến N-1 và dự phòng GVHD bằng PT-Cy, tacrolimus và MMF. Mảnh ghép mọc tốt sau đó với bạch cầu hạt hồi phục vào N18; chimerism toàn phần vào N28 là 98% và N60, N90, N180, N365 là 100%; MRD là

0,1% vào N28. Trong suốt cuộc ghép và thời gian theo dõi, bệnh nhi chỉ xuất hiện GVHD mạn nhẹ ở da và mắt. Bệnh nhi được giảm và ngưng ức chế miễn dịch sau ghép 8 tháng. Sau ghép haplo PTCy 2 năm, bệnh nhi nhập viện với chẩn đoán B-ALL tái phát tuỷ xương đơn độc lần 2 vào tháng thứ 25 sau ghép.

Sau đó, bệnh nhi được bệnh viện Truyền máu Huyết học phối hợp với bệnh viện Tzu Chi Hualien thuộc tổ chức Y tế Phật giáo Tzu Chi thực hiện kế hoạch sử dụng liệu pháp tế bào CAR-T tại Đài Loan. Điều trị bằng thuốc nhắm trúng đích được thực hiện nhằm giảm số lượng tế bào ác tính để có thể thu thập lympho T. Bệnh nhi không đáp ứng sau 1 chu kỳ kháng thể đặc hiệu kép anti-CD19 blinatumomab với MRD 14% nhưng sau đó đạt lui bệnh sau 1 chu kỳ anti-CD22 inotuzumab (CRi, MRD âm, huyết đồ không hồi phục tiểu cầu). Việc thu thập tế bào lympho để sản xuất tế bào CAR-T cell được thực hiện sau đó với số lượng tế bào lympho CD3+ vào khoảng 11×10^9 với tổng thể tích 232ml, tỉ lệ tế bào sống là 98,8%. Sau xử lý và đánh giá vi sinh, số lượng tế bào CD3+ là 51100/uL. Tế bào lympho này được đông lạnh và chuyển đến Thụy Sĩ để sản xuất tế bào CAR-T tisagenlecleucel (tisa-cel). Trong khi đó, bệnh nhi được điều trị bắc cầu tiếp tục chu kỳ 2 inotuzumab. Đánh giá trước truyền CAR T cell: CRi với MRD âm. Điều kiện hoá giảm tế bào lympho với fludarabine $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày} \times 4$ ngày vào N-6 đến N-3 và cyclophosphamide $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{ngày} \times 3$ ngày vào N-6 và N-5. Bệnh nhi được truyền tế bào CAR-T vào N0 với liều CD3+ $3,5 \times 10^6/\text{kg}$.

Sau truyền tế bào CAR-T, độc tính cấp tính hội chứng tiết cytokine (Cytokine release syndrome - CRS) độ 1 với sốt 39°C , không tụt huyết áp, không giảm oxy được

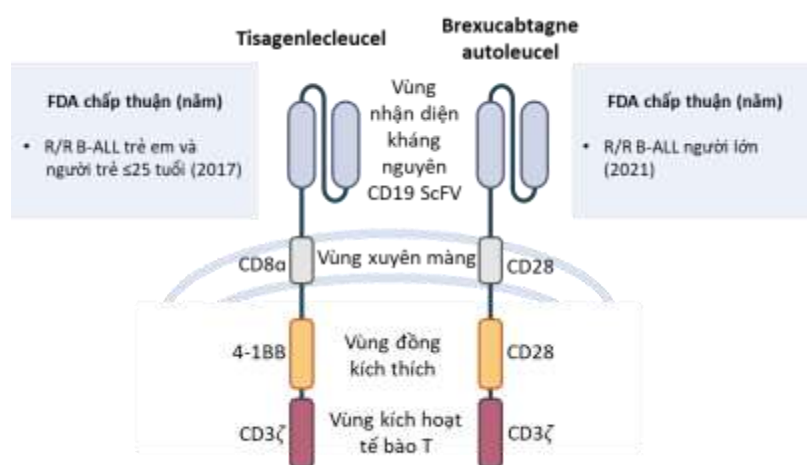
ghi nhận kèm theo tăng IL-6 vào N4. Do phân biệt với sốt giảm bạch cầu hạt, bệnh nhi đã được sử dụng kháng sinh tĩnh mạch gồm tazobactam/piperacillin và gentamycin trong 5 ngày. Đồng thời, giảm 2 dòng tế bào máu gồm tiểu cầu và bạch cầu hạt cũng được ghi nhận. Bệnh nhi được điều trị hỗ trợ truyền chế phẩm máu và G-CSF. Bạch cầu hạt hồi phục vào tuần thứ 3 sau CAR-T, tiểu cầu chưa hồi phục, eltrombopag 25 mg cách ngày được bổ sung vào tuần thứ 4. Sau đó, bệnh nhi được tiếp tục theo dõi và điều trị các biến chứng muộn sau CAR-T tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, gồm: giảm tiểu cầu chưa hồi phục được sử dụng eltrombopag 25mg cách ngày nhằm giữ mức tiểu cầu $\geq 20 \text{ K/uL}$, tăng men gan và ferritin được điều trị thải sắt và giảm các tế bào lympho B bình thường được sử dụng IVIG khi định lượng dưới 4g/L và dự phòng với acyclovir và cotrimoxazole ít nhất 1 năm sau CAR-T. Đánh giá sau khoảng 3 tuần tại Đài Loan và 5 tuần tại Việt Nam ghi nhận lui bệnh với MRD tuỷ xương âm tính, chimerism toàn phần 100% người cho và không ghi nhận quần thể lympho B trưởng thành ở máu ngoại vi và tuỷ xương. Bệnh nhi được duy trì truyền tế bào lympho người cho (DLI) vào mỗi 3 tháng cho đến 2 năm hoặc khi xuất hiện GVHD với liều tế bào CD3+ $1 \times 10^5/\text{kg}$.

III. BÀN LUẬN

Liệu pháp tế bào CAR-T nhắm trúng đích CD19 là một trong những cứu cánh cho người bệnh R/R B-ALL. Cho đến nay, hai sản phẩm CAR-T được FDA chấp thuận cho điều trị R/R B-ALL là tisagenleucel (tisa-cel) và brexucabtagene autoleucel (brexu-cel). Đây là hai sản phẩm CAR-T thế hệ thứ 2 với cấu trúc gồm phần kháng nguyên gắn trên

màng tế bào anti-CD19, vùng nối và xuyên màng (CD28 ở brexu-cel và CD8a ở tisa-cel), vùng đồng kích thích (CD28 ở brexu-cel và 4-1BB ở tisa-cel) và vùng kích hoạt tế bào T ở cả 2 loại CAR-T là CD3 ζ (Hình 1). Ngoài ra, điểm khác biệt giữa 2 sản phẩm tế bào này là phương pháp chuyển gen của brexu-cel sử dụng gammaretrovirus và tisa-cel là lentivirus. Đối với trường hợp trên, bệnh nhi được chẩn đoán R/R B-ALL tái

phát muộn sau ghép TBGTM haplo PTCy là một trong những trường hợp tiên lượng rất xấu và cứu cánh hiện tại chính là liệu pháp tế bào CAR-T. Bệnh nhi này là trường hợp lâm sàng đầu tiên tại Việt Nam được sử dụng tisa-cel giúp tiêu diệt trúng đích các tế bào ung thư dòng lympho B với CD19+ mà được FDA đồng thuận cấp phép điều trị từ năm 2017 cho bệnh lý R/R B-ALL.



Hình 1: Cấu tạo tế bào anti-CD19 CAR-T được FDA chấp thuận điều trị R/R B-ALL

Đi sâu vào ca lâm sàng này, chúng ta có thể thấy bệnh nhi đã tái phát lần 2 với lần đầu là sau hoá trị liệu và lần sau là sau ghép TBGTM. Nhìn chung, mặc dù những tiến bộ gần đây trong điều trị B-ALL trẻ em giúp tỷ lệ đạt lui bệnh khá cao và đồng thời ghép TBGTM haplo PTCy cũng đem lại hiệu quả tương tự như ghép từ anh chị em đồng huyết thống phù hợp hoàn toàn HLA, song đối với trẻ tái phát lần 2, thời gian sống không bệnh 10 năm chỉ vào khoảng 9% [2]. Trước đây, ghép TBGTM lần 2 sau hoá trị liệu sẽ được ưu tiên lựa chọn với những trường hợp có tiên lượng xấu như trên. Tuy nhiên, điều này tương đương với việc đối mặt với tỷ lệ biến chứng rất cao và nguy cơ cao tử vong trong

ghép. Do đó, bệnh viện Truyền máu Huyết học đã phối hợp với bệnh viện Tzu Chi nhằm đem đến phương án điều trị tốt nhất cho trẻ. Tisa-cel đã được FDA phê duyệt sau kết quả khả quan của thử nghiệm lâm sàng pha II ELIANA với 75 trẻ em và người trẻ ≤ 25 tuổi R/R B-ALL. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) là 81% và thời gian sống không biến cố là 76% với 69% những trường hợp đáp ứng duy trì được tình trạng không tái phát đến thời điểm 12 tháng. Ngoài ra, một số nghiên cứu gần đây sử dụng tisa-cel cũng chứng minh được hiệu quả và an toàn trong thực tế lâm sàng tại nhiều trung tâm trên thế giới (Bảng 1).

Bảng 1: Các nghiên cứu sử dụng liệu pháp tế bào CAR-T tisagenlecleucel điều trị R/R B-ALL

Nghiên cứu	Bệnh nhân R/R B-ALL	Thời gian theo dõi trung vị	ORR (%)	CR (%)	EFS trung vị (tháng)	OS trung vị (tháng)
Frey và cs. 2020 [3]	25 người lớn (20-70 tuổi)	13 tháng	75	69	5,6 EFS 2 năm 49,5%	NR OS 2 năm 73%
Schultz và cs. 2021 [4]	200 trẻ em và người lớn (0-26 tuổi)	335 ngày	88	85		OS 1 năm 72%
John và cs. 2021 [5]	451 trẻ em và người lớn (≤ 25 tuổi)	21 tháng	86,8	87	14	NR
Ghorasian và cs. 2022 [6]	35 trẻ em (< 3 tuổi)	14 tháng	90	86	NR EFS 1 năm 69%	NR OS 1 năm 84%
Laetsch và cs. 2023 [7] TNLS ELIANA pha II, đơn nhánh	79 trẻ em và người lớn (3-24 tuổi)	39 tháng	90	82	24 EFS 3 năm 44%	NR OS 3 năm 63%

Liệu pháp miễn dịch tế bào CAR-T nhìn chung mang lại hiệu quả và an toàn cho người bệnh B-ALL tái phát sau ghép với độc tính chấp nhận được. Một nghiên cứu gần đây của tác giả Feng J. và cs được đăng trên tạp chí Blood (2023) đã đề cập đến việc sử dụng CAR-T trên 52 người bệnh R/R B-ALL tái phát sau ghép. Kết quả cho thấy OS và EFS 2 năm lần lượt là 40,1% và 45,1% [8]. Từ đó, đối với nhóm bệnh tiên lượng rất xấu này, việc kéo dài thời gian sống còn cũng như giảm các biến chứng để duy trì chất lượng cuộc sống người bệnh là ưu tiên hàng đầu.

Điều trị nhằm đạt lui bệnh và điều trị bắc cầu trong giai đoạn chờ sản xuất CAR-T cũng cần được quan tâm và cân nhắc dựa vào bệnh nền và thời gian ước tính đến thời điểm truyền. Tùy thuộc vào từng cá thể, việc lựa chọn phương pháp điều trị trước truyền CAR-T nhằm tránh độc tính cũng như làm trì hoãn truyền CAR-T cũng cần được đưa lên bàn cân. Nhiều phương pháp bắc cầu được sử dụng cho đến nay bao gồm hoá trị liệu, xạ

trị và liệu pháp miễn dịch. Đối với trường hợp này, chúng tôi sử dụng blinatumomab và inotuzumab ozogamicin là liệu pháp miễn dịch giúp giảm gánh nặng bệnh trước truyền CAR-T. Ban đầu, bệnh nhi không đáp ứng với kháng thể đặc hiệu kép anti-CD19 blinatumomab với MRD dương sau chu kỳ 1. Việc không đạt đáp ứng với blinatumomab giúp định hướng tiên lượng khá xấu của bệnh với nguy cơ điều hoà ngược hoặc lẩn trốn của kháng nguyên CD19 đối với liệu pháp CD19 CAR-T về sau, với EFS 6 tháng chỉ khoảng 27% khi so với nhóm có đáp ứng là 67% [9]. Tuy vậy, tisa-cel vẫn là lựa chọn tối ưu nhất có thể cho bệnh nhi khi đã thất bại nhiều lần sau hoá trị liệu và ghép tế bào gốc tạo máu. Sau đó, bệnh nhi đạt CRi với anti-CD22 inotuzumab và được thu thập tế bào lympho T cho sản xuất tisa-cel. Một lợi điểm của việc thu thập lympho và sản xuất tisa-cel là những tế bào CAR-T này có thể được sản xuất từ tế bào T đông lạnh. Do đó, đối với người bệnh từ các nước không có nhà máy

sản xuất tại chỗ vẫn có thể tiếp cận với liệu pháp mới này.

Điều kiện hoá trước truyền tế bào CAR-T ở trường hợp này là fludarabine 30mg/m²/ngày trong 4 ngày và cyclophosphamide 500mg/m²/ngày trong 2 ngày. Tùy thuộc vào từng loại tế bào CAR-T khác nhau và đối tượng điều trị như tuổi, cân nặng, bệnh lý mà điều kiện hoá giảm tế bào

lympho được điều chỉnh đôi chút nhằm tạo môi trường miễn dịch thuận lợi trước truyền CAR-T. Điều kiện hoá giảm lympho giúp tăng các cytokine có lợi như IL-7 và IL-15 nhằm hỗ trợ tăng sinh và duy trì các tế bào CAR-T được truyền vào [10]. Một số khuyến cáo liệu điều kiện hoá cũng như liệu tế bào CAR-T trong điều trị R/R B-ALL được liệt kê ở Bảng 2.

Bảng 2: Chiến lược giảm tế bào lympho trước CAR-T được FDA chấp thuận cho R/R B-ALL

Chỉ định	Liều tế bào CAR-T	Điều kiện hoá giảm lympho	Nghiên cứu
Tisagenlecleucel			
Người bệnh ≤ 25 tuổi R/R B-ALL kháng trị hoặc tái phát sau 2 hoặc nhiều hơn 2 phác đồ hoá trị liệu	<50kg: 0,2-5,0 x 10 ⁶ /kg cân nặng >50kg: 0,1-2,5 x 10 ⁸ (không dựa theo cân nặng)	Fludarabine 30mg/m ² /ngày trong 4 ngày Cyclophosphamide 500mg/m ² /ngày trong 2 ngày khởi động cùng với liều đầu tiên của fludarabine	ELIANA NCT02228096
Brexucabtagen autoleucel			
Người lớn ≥ 18 tuổi R/R B-ALL	1 x 10 ⁶ /kg cân nặng cho đến tối đa 1 x 10 ⁸	Fludarabine 25mg/m ² /ngày trong 3 ngày vào N-4 đến N-2 Cyclophosphamide 900mg/m ² /ngày trong 1 ngày vào N-2	ZUMA-3 NCT02614066

Hội chứng tiết cytokine (CRS) là một trong những biến chứng thường gặp nhất khi điều trị bằng CAR-T. Thời điểm khởi phát có thể thay đổi khoảng từ vài giờ cho đến 1-3 ngày sau truyền [10]. Ngoài ra, thời điểm này còn có liên quan mật thiết với từng loại tế bào CAR-T. Đối với tisa-cel, khởi phát CRS thường muộn hơn axicabtagene ciloleucel do 4-1BB kích hoạt đáp ứng viêm toàn thân nhanh hơn CD28. Những cytokine viêm được phóng thích trong quá trình CAR-T nhận diện tế bào ác tính, cũng như hoạt hoá tế bào mono và đại thực bào có thể dẫn đến CRS và sản xuất ra IL-6 là một trong những cytokine chính của biến chứng cấp này. Tocilizumab là kháng thể đơn dòng chống

IL-6 được FDA công nhận điều trị biến chứng này. Tùy thuộc vào mức độ CRS mà các phác đồ đưa ra hướng dẫn sử dụng tocilizumab ± dexamethasone và chuẩn bị hồi sức tích cực. Ngoài ra, biến chứng hiếm gặp hơn là hội chứng độc tính thần kinh liên quan đến tế bào hiệu ứng miễn dịch (ICAN) với các triệu chứng biểu hiện thần kinh. Thời điểm khởi phát cũng thay đổi từ vài giờ đến 2-3 tuần sau truyền CAR-T. Cơ chế bệnh sinh của độc tính này vẫn còn chưa được hiểu rõ, có thể liên quan đến việc tăng các cytokine. Việc điều trị cũng bao gồm sử dụng corticoid ± tocilizumab và can thiệp hồi sức tích cực kịp thời tùy thuộc vào mức độ bệnh. Ở trường hợp này, bệnh nhi xuất hiện

hội chứng CRS mức độ nhẹ phân biệt với sốt giảm bạch cầu hạt được điều trị kháng sinh tĩnh mạch mà không phải sử dụng tocilizumab. Nhìn chung, các biến cố cấp tính sau CAR-T có thể kiểm soát và theo dõi được bằng các thang điểm và đánh giá kịp thời, trong đó, vai trò của đơn vị có kinh nghiệm xử trí CRS là vô cùng quan trọng.

Ngoài ra, bất sản tế bào B (B-cell aplasia - BCA) và giảm gammaglobulin là một trong những biến chứng huyết học muộn cần được theo dõi sau truyền. Việc sử dụng anti-CD19 CAR-T nhằm trúng đích các thụ thể trên bề mặt tế bào ung thư dòng B dẫn đến việc tiêu diệt các tế bào dòng B bình thường và giảm gammaglobulin. Hiệu ứng này được gọi là “on-target, off-tumor effect” [11]. Do đó, việc theo dõi người bệnh lâu dài sau truyền CAR-T là cần thiết nhằm đánh giá độc tính này và đồng thời dựa vào việc bất sản tế bào B này để đánh giá gián tiếp hiệu quả hoạt động và sống còn của quần thể tế bào CAR-T. Người bệnh cần được tầm soát, điều trị khi nhiễm trùng và điều trị phòng ngừa như kháng virus, phòng ngừa *Pneumocystis jirovecii* và truyền IVIG khi định lượng IgG < 4g/L.

Cuối cùng, việc theo dõi đáp ứng sau truyền là vô cùng quan trọng. Vai trò của dấu ấn miễn dịch cũng như di truyền học phân tử là để theo dõi MRD, chimerism, sự duy trì của tế bào CAR-T và BCA. Trong trường hợp lâm sàng này, chúng tôi đánh giá đáp ứng lui bệnh bằng MRD thông qua flow cytometry do bệnh nhi không có dấu ấn sinh học phân tử để theo dõi bằng PCR hay NGS. Đồng thời, với việc phân tích các quần thể tế bào lympho B bình thường, chúng tôi gián tiếp đánh giá hiệu quả của CAR-T. Việc hồi phục tế bào B hay còn gọi là tình trạng mất

BCA có liên quan mật thiết với việc mất chức năng của tế bào CAR-T. Mất BCA được định nghĩa là có sự xuất hiện của >1% tế bào lympho B trên tổng tế bào lympho ngoại biên hoặc >3% tổng bạch cầu hoặc số lượng tuyệt đối $\geq 50/uL$ hoặc $\geq 1\%$ tế bào CD19+ của quần thể tế bào B trong tủy xương; tại 2 thời điểm đánh giá [12]. Tại lần đánh giá cuối cùng là 5 tuần sau CAR-T, bệnh nhi được thực hiện đánh giá với MRD tủy xương âm và không ghi nhận tế bào B trưởng thành ngoại biên. Từ đó, kết quả trên cho thấy bệnh nhi hiện đang đáp ứng khá tốt với liệu pháp CAR-T. Tuy nhiên, vai trò của đánh giá động học của các xét nghiệm trên sau mỗi 3 tháng là vô cùng cần thiết để có thể theo dõi đáp ứng lâu dài của liệu pháp mới này. Đồng thời, nhằm duy trì một môi trường miễn dịch hiệu quả chống lại tế bào ung thư, bệnh nhi sẽ được sử dụng DLI dự phòng mỗi 3 tháng cho đến 2 năm sau CAR-T hoặc khi xuất hiện GVHD báo hiệu sự hoạt động của hiệu ứng mảnh ghép chống ung thư GVL.

IV. KẾT LUẬN

Liệu pháp tế bào CAR-T cho người bệnh R/R B-ALL đã mở ra cuộc cách mạng mới trong điều trị bệnh lý ung thư huyết học và đem lại lợi ích to lớn cho những trường hợp không còn phương án điều trị trước đó. Cho đến nay, việc áp dụng phương pháp mới này tại Việt Nam vẫn còn đang hạn chế. Trường hợp lâm sàng trên cho thấy hiệu quả lui bệnh cùng độc tính chấp nhận được của CAR-T. Do đó, đây là một trong những bước tiến quan trọng trong công cuộc ứng dụng liệu pháp tế bào trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **June C. H., Sadelain M.** (2018), "Chimeric Antigen Receptor Therapy". *N Engl J Med*, 379 (1), pp. 64-73.
2. **Reismuller B., Peters C., et al.** (2013), "Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) study group". *J Pediatr Hematol Oncol*, 35 (5), pp. e200-4.
3. **Frey N. V., Shaw P. A., et al.** (2020), "Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia". *J Clin Oncol*, 38 (5), pp. 415-422.
4. **Schultz L. M., Baggott C., et al.** (2022), "Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report". *J Clin Oncol*, 40 (9), pp. 945-955.
5. **John Samuel, Pulsipher Michael A., et al.** (2021), "Real-World Outcomes for Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory (R/R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with Tisagenlecleucel: Update from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) Registry". *Blood*, 138 (Supplement 1), pp. 428-428.
6. **Ghorashian S., Jacoby E., et al.** (2022), "Tisagenlecleucel therapy for relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in infants and children younger than 3 years of age at screening: an international, multicentre, retrospective cohort study". *Lancet Haematol*, 9 (10), pp. e766-e775.
7. **Laetsch T. W., Maude S. L., et al.** (2023), "Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial". *J Clin Oncol*, 41 (9), pp. 1664-1669.
8. **Feng Jingjing, Huang He, et al.** (2023), "A Multicenter Study of CAR-T Cell Therapy for Relapse of B-ALL Post Allogeneic Stem Cell Transplantation". *Blood*, 142 (Supplement 1), pp. 3485-3485.
9. **Myers Regina M., Shah Nirali N., et al.** (2023), "How I use risk factors for success or failure of CD19 CAR T cells to guide management of children and AYA with B-cell ALL". *Blood*, 141 (11), pp. 1251-1264.
10. **Kim Seok Jin, Yoon Sang Eun, et al.** (2024), "Current Challenges in Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy in Patients With B-cell Lymphoid Malignancies". *Annals of Laboratory Medicine*, 44 (3), pp. 210-221.
11. **Bonifant Challice L., Jackson Hollie J., et al.** (2016), "Toxicity and management in CAR T-cell therapy". *Molecular Therapy - Oncolytics*, 3.
12. **Molinos-Quintana Águeda, Alonso-Saladrigues Anna, et al.** (2024), "Impact of disease burden and late loss of B cell aplasia on the risk of relapse after CD19 chimeric antigen receptor T Cell (Tisagenlecleucel) infusion in pediatric and young adult patients with relapse/refractory acute lymphoblastic leukemia: role of B-cell monitoring". *Frontiers in Immunology*, 14.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐA U TUYẾN XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Huỳnh Quang Đạt¹, Nguyễn Thế Quang¹,
Châu Thanh Thảo¹, Huỳnh Văn Mẫn¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT.

Mục đích: Nhằm đánh giá hiệu quả của ghép tự thân tế bào gốc (TBG) trên người bệnh đa u tủy xương (ĐUTX) tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV. TMHH) từ năm 2012 đến năm 2024

Đối tượng và phương pháp: Những người bệnh ĐUTX được tiến hành ghép TBG tự thân tại BV. TMHH từ năm 2012 đến hết tháng 05/2024 được chọn đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả loạt ca, hồi cứu.

Kết quả: Có 95 người bệnh ĐUTX được ghép TBG tự thân tại BV. TMHH từ năm 2012 đến hết tháng 05/2024. Có 24 người bệnh (25,3%) tăng đáp ứng từ PR (trước ghép) đến VGPR trở lên (sau ghép). PFS, OS-5 năm của người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là 67,5% và 91%. Các yếu tố ảnh hưởng PFS có ý nghĩa thống kê trên mô hình đơn biến gồm: số lượng tiểu cầu lúc chẩn đoán <100 K/uL, nồng độ beta2-microglobulin $>5,5$ mg/L, có kháng trị với phác đồ tấn công, cần điều trị bằng phác đồ cứu vớt. Đưa vào mô hình đa biến thì các yếu tố này không ảnh hưởng PFS có ý nghĩa thống kê.

Không tìm thấy yếu tố nào ảnh hưởng đến OS có ý nghĩa thống kê. Biến chứng liên quan đến huyết học thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt. Biến chứng không liên quan huyết học thường gặp là độc tính đường tiêu hóa của melphalan liều cao. Các biến chứng thường xuất hiện ở độ I/II. Một số trường hợp có biến chứng độ III/IV nhưng đều đáp ứng tốt với điều trị và cải thiện sau đó.

Kết luận: Cùng với sự sẵn có ngày càng nhiều của các thuốc mới điều trị ĐUTX, ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX tại BV. TMHH mang lại hiệu quả cao, với PFS, OS-5 năm lần lượt là 67,5% và 91%, và độ an toàn có thể dung nạp được ở phần lớn người bệnh. Vì vậy, việc tiến hành ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX có thể trạng tốt là lựa chọn điều trị phù hợp ở môi trường Việt Nam.

SUMMARY

OUTCOMES OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Aims: The objective of this study was to evaluate the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) in patients with multiple myeloma (MM) at the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) from 2012 to 2024.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Quang Đạt

SĐT: 0775597684

Email: hqdat95@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Methods: The study included MM patients who underwent ASCT at the BTH from 2012 to May 2024. The research was conducted using a descriptive case series and retrospective approach.

Results: A total of 95 MM patients underwent autologous HSCT at the BTH during the study period. Among them, 24 patients (25.3%) showed improved responses from partial response (PR) before transplantation to very good partial response (VGPR) or better after transplantation. The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates at 2 years were 67.5% and 91%, respectively. Univariate analysis revealed significant factors affecting PFS, including initial platelet count <100 K/uL, beta2-microglobulin concentration >5.5 mg/L, resistance to induction therapy, and the need for salvage therapy. However, these factors did not significantly impact PFS in multivariate analysis. No statistically significant factors affecting OS were identified. The most common hematological complication was febrile neutropenia, while non-hematological complications were mainly related to high-dose melphalan-induced gastrointestinal toxicity. Most complications occurred at grade I/II, and even grade III/IV complications responded well to treatment and improved afterward.

Conclusion: Autologous HSCT in MM patients at BTH Hospital is highly effective, with PFS, OS-5 years of 67.5% and 91% respectively, and safety can be tolerated in most patients. Overall, autologous HSCT is a suitable treatment option for MM patients in the Vietnamese healthcare setting, especially considering the increasing availability of new MM therapies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý ác tính huyết học đặc trưng bởi sự phát triển

đơn dòng của các tương bào ác tính, tích tụ trong tủy xương, ức chế sự phát triển bình thường của các dòng tế bào máu trong tủy xương, làm giảm các dòng tế bào máu, gây giảm gamma globulin đa dòng, bệnh lý huỷ xương, tăng canxi máu, và suy thận. Càng ngày, con người càng hiểu biết về sinh lý bệnh học của bệnh lý ĐUTX, kèm với sự phát triển của các kỹ thuật xét nghiệm máu và nước tiểu, ứng dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại vào quá trình chẩn đoán và đánh giá đáp ứng điều trị, sự phát triển của các thuốc điều trị ĐUTX thế hệ mới, kết cục của người bệnh ĐUTX đã được cải thiện ngoạn mục so với trước đây. Hiện nay, ghép tế bào gốc (TBG) tự thân là điều trị tiêu chuẩn ở người bệnh ĐUTX thể trạng tốt. Các nghiên cứu (NC) so sánh những người bệnh được hoá trị thông thường và những người bệnh được kết hợp với ghép TBG tự thân cho thấy ghép TBG tự thân giúp cải thiện rõ rệt thời gian sống còn không tiến triển bệnh (progression-free survival, PFS). Dù chưa chứng minh lợi ích về thời gian sống còn toàn bộ (overall survival, OS), nhưng kết cục OS vẫn giữ được ở mức cao (OS-5 năm khoảng 80%) [3], [8].

Ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX không phải vấn đề mới tại Việt Nam. Tác giả B.Q. Khánh (2015) (n=42) và tác giả N.Đ.Q. Anh (2016) (n=30) đã báo cáo hiệu quả của ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX tại Viện Truyền máu - Huyết học Trung Ương và Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV. TMHH) với kết quả lần lượt là PFS-3 năm là 59,1%, PFS-2 năm là 59,5% [1], [2]. Tuy nhiên, hạn chế của các NC này là cỡ mẫu hạn chế, thời gian theo dõi hạn chế, việc triển khai các xét nghiệm mới, các thuốc mới trong chẩn đoán và điều trị người bệnh ĐUTX chưa áp dụng rộng rãi. Do đó, chúng

tôi thực hiện NC này nhằm đánh giá chuyên sâu về hiệu quả của ghép TBG tự thân, các yếu tố ảnh hưởng kết cục điều trị, kết cục lâu dài của người bệnh ĐUTX ghép TBG tự thân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập dữ liệu tại BV. TMHH từ năm 2012 đến hết tháng 05/2024. Với tiêu chuẩn chọn mẫu là những người bệnh ĐUTX đạt PR sau hoá trị tấn công, thu thập đủ số lượng TBG CD34+, và được tiến hành ghép TBG tự thân. Những trường hợp có hồ sơ dữ liệu không đầy đủ được loại khỏi NC. Theo đó, có 95 người bệnh ĐUTX có ghép TBG tự thân được chọn vào NC. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng, tái

phát của những người bệnh trong NC được sử dụng theo tiêu chuẩn của Nhóm làm việc về ĐUTX quốc tế (International myeloma working group, IMWG).

Kết cục chính của NC là thời gian sống còn không tiến triển (PFS). Kết cục phụ của NC là thời gian sống còn toàn bộ (OS). Các biến chứng được báo cáo tỉ lệ và mức độ theo bảng phân loại CTCAE 4.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người bệnh trong NC

Có 95 người bệnh ĐUTX được ghép TBG tự thân mà chúng tôi thu thập vào NC. Đặc điểm người bệnh được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 2: Đặc điểm người bệnh trong NC (n=95)

Đặc điểm	Bệnh nhân (%) hoặc trung vị
Tuổi chẩn đoán	56 tuổi (28 – 69)
Giới tính (Nam)	43 (45,3%)
Kiểu hình globulin miễn dịch	
IgG kappa	51 (53,7%)
IgG lambda	16 (16,8%)
IgA kappa	9 (9,5%)
IgA lambda	11 (11,6%)
Chỉ tiết kappa	4 (4,2%)
Chỉ tiết lambda	3 (3,2%)
Không tiết	1 (1,1%)
Bất thường di truyền nguy cơ cao	35 (36,8%)
Giai đoạn Durie Salmon	
Giai đoạn I	2 (2,1%)
Giai đoạn II	10 (10,5%)
Giai đoạn III	83 (87,1%)
Giai đoạn ISS	
Giai đoạn I	18 (18,9%)
Giai đoạn II	43 (45,3%)
Giai đoạn III	34 (35,8%)

Giai đoạn R-ISS	
Giai đoạn I	17 (17,9%)
Giai đoạn II	48 (50,5%)
Giai đoạn III	30 (31,6%)
Phác đồ điều trị tấn công trước ghép	
Vd	5 (5,3%)
VCd	51 (53,7%)
VTd	2 (2,1%)
VRd	29 (30,5%)
(V)DT-PACE	5 (5,3%)
DVd/DRd	3 (3,2%)
Kháng trị với phác đồ tấn công bước đầu, cần phác đồ hàng hai	8 (8,5%)

3.2. Đặc điểm quá trình ghép TBG tự thân

* *Đánh giá đáp ứng trước ghép:*

Tất cả người bệnh trong NC của chúng tôi đều đạt đáp ứng tối thiểu là PR. Trong đó, 51 trường hợp (53,7%) đạt được từ VGPR trở lên trước ghép. Từ 2023 trở về trước, do có những hạn chế về xét nghiệm đánh giá nên người bệnh ĐUTX trong NC của chúng tôi được đánh giá đạt đáp ứng tối đa ở mức VGPR. Những người bệnh thực tế đạt đáp ứng CR hoặc sCR đều nằm trong nhóm này.

* *Liều tế bào CD34+ và phác đồ điều kiện hoá:*

Liều tế bào CD34+ trung vị được truyền trong quá trình ghép tự thân là $6,18 \times 10^6$ tế bào/kg. Tất cả người bệnh được điều kiện hoá bằng phác đồ Melphalan liều cao. Trong đó, phần lớn trường hợp (81,1%) được điều

kiện hoá với liều melphalan 200mg/m^2 (MEL-200). Một số trường hợp lớn tuổi, suy thận, nhiều bệnh đồng mắc nên được giảm liều phác đồ điều kiện hoá (MEL-160, MEL-140, hay MEL-100).

* *Thời gian giảm bạch cầu hạt (BCH) và thời gian giảm tiểu cầu (TC):*

Thời gian giảm BCH ($<0,5 \text{ K/uL}$) trung vị là 6 ngày (2 ngày – 80 ngày). Thời gian giảm TC ($<20 \text{ K/uL}$) trung vị là 7 ngày (1 ngày – 77 ngày).

* *Đánh giá đáp ứng sau ghép:*

Có 3 người bệnh (3,2%) chưa đến thời điểm đánh giá đáp ứng sau ghép khi kết thúc NC. Sau ghép TBG tự thân, có 18 trường hợp (18,9%) đạt đáp ứng PR, 74 trường hợp (77,9%) đạt đáp ứng từ VGPR trở lên. Có 24 người bệnh (25,3%) tăng đáp ứng từ PR (trước ghép) đến VGPR trở lên (sau ghép).

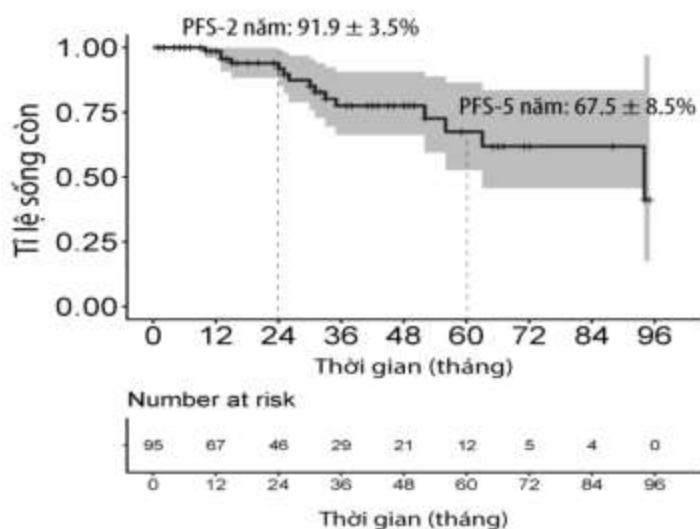
Bảng 3: Đặc điểm quá trình ghép TBG tự thân của người bệnh trong NC (n=95)

Đặc điểm	Bệnh nhân (%) hoặc trung vị
Đánh giá đáp ứng trước ghép	
PR	44 (46,3%)
Đạt VGPR trở lên	51 (53,7%)
Năm ghép tự thân trung vị	2022 (2012 – 2024)
Liều tế bào CD34+ trung vị ($\times 10^6$ tế bào/kg)	6,18 (3,19 – 12,34)
Liều điều kiện hoá	
MEL-200	77 (81,1%)
MEL-160	1 (1,1%)
MEL-140	16 (16,8%)
MEL-100	1 (1,1%)
Thời gian giảm BCH trung vị (ngày)	6 (2 – 80)
Thời gian giảm TC trung vị (ngày)	7 (1 – 77)
Đánh giá đáp ứng sau ghép	
PR	18 (18,9%)
VGPR trở lên	74 (77,9%)
Chưa đến thời điểm đánh giá đáp ứng	3 (3,2%)

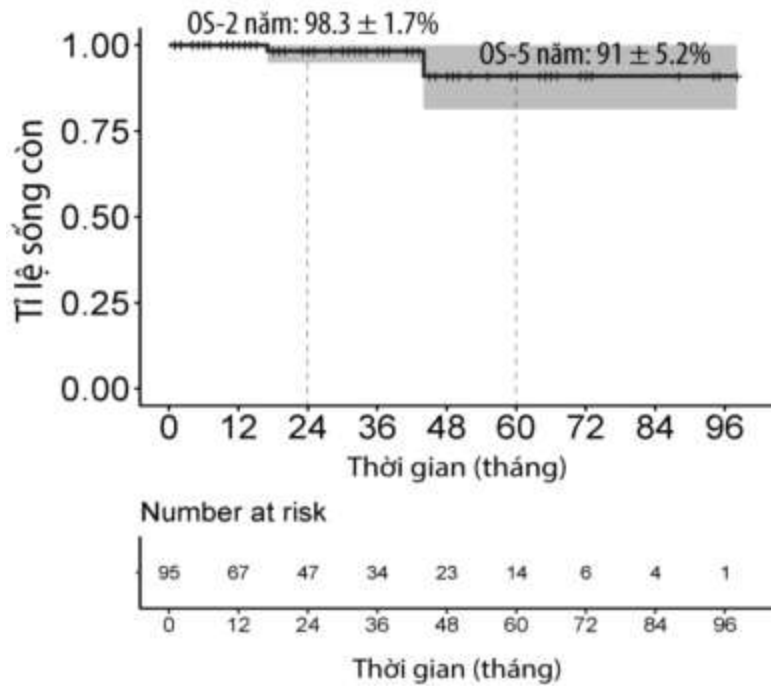
*** Thời gian sống còn và các yếu tố ảnh hưởng:**

Tỉ lệ PFS-2 năm và PFS-5 năm ước đoán của người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là $91,9\% \pm 3,5\%$ và $67,5 \pm 8,5\%$. Tỉ lệ OS-2 năm và OS-5 năm ước đoán của người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là $98,3 \pm 1,7\%$ và $91 \pm 5,2\%$ (biểu đồ 1).

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn, chúng tôi ghi nhận một số yếu tố sau ảnh hưởng đến thời gian PFS trên mô hình đơn biến (bảng 3). Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình đa biến, không ghi nhận yếu tố nào ảnh hưởng đến PFS có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi không ghi nhận yếu tố nào ảnh hưởng đến thời gian OS có ý nghĩa thống kê.



(a)



(b)

Biểu đồ 2: Kết cục sống còn người bệnh trong NC

(a) PFS-2 năm và PFS-5 năm lần lượt là 91,9% và 67,5%; (B) OS-2 năm và OS-5 năm lần lượt là 98,3% và 91%.

Bảng 4: Các yếu tố ảnh hưởng PFS trên mô hình đơn biến và đa biến

Yếu tố	Phân tích đơn biến		Đa biến	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
SL tiểu cầu (<100 K/uL so với ≥ 100 K/uL)	0.32 (0.1 – 1.009)	0.04	2.43 (0.58-10.14)	0.224
Xâm lấn ngoài tủy (Có so với không)	28.29 (0.09-8711)	0.067	0 (0-0)	0.978
Beta2 microglobulin (>5.5mg/L so với ≤ 5.5 mg/L)	0.36 (0.13 – 1.015)	0.044	2.31 (0.68-7.85)	0.180
Kháng trị cần dùng phác đồ bước hai (Có so với Không)	0.28 (0.08-0.96)	0.033	0.35 (0.09-1.36)	0.130
Đáp ứng trước ghép (PR so với VGPR)	3.1 (0.87 – 11)	0.065	0.29 (0.08-1.12)	0.073

3.3. Biến chứng sau ghép TBG tự thân:

Tỉ lệ tử vong trong vòng 1 năm, 2 năm đầu sau ghép lần lượt là 0% và 1,75%. Tỉ lệ tái phát trong vòng 1 năm, 2 năm đầu sau ghép lần lượt là 1,36% và 11,1%.

Trong quá trình ghép TBG tự thân, có 82 trường hợp (86,3%) có sốt giảm BCH và được điều trị theo kinh nghiệm bằng kháng

sinh tĩnh mạch. Có 2 người bệnh (2,1%) diễn tiến đến sốc nhiễm trùng, nhưng cả hai đều đáp ứng tốt với điều trị, cải thiện tình trạng nhiễm trùng và người bệnh có thể xuất viện sau đó.

Biến chứng không liên quan đến huyết học của những người bệnh trong NC chủ yếu là biến chứng đường tiêu hoá. Có 75 trường

hợp (78,9%) xuất hiện loét miệng, với 13 người bệnh (13,7%) loét miệng ở độ III/IV. Có 56 trường hợp (58,9%) xuất hiện tiêu chảy, với 22 người bệnh (23,2%) tiêu chảy ở độ III/IV. Tất cả người bệnh đều cải thiện với điều trị hỗ trợ.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi chẩn đoán trung vị của người bệnh trong NC của chúng tôi thấp hơn so với dân số ĐUTX chung (56 tuổi so với 65 đến 74 tuổi) [6]. Điều này có thể do người bệnh trẻ tuổi có thể trạng tốt hơn, ít bệnh nền, và kì vọng sống dài hơn nên có xu hướng tham gia ghép TBG tự thân nhiều hơn.

Phần lớn người bệnh trong NC của chúng tôi được điều trị trước ghép bằng phác đồ 3 thuốc. So với các báo cáo trước đây của các tác giả trong nước (với phần lớn trường hợp được điều trị phác đồ 2 thuốc), chúng tôi nhận thấy đã có sự chuyển dịch về mô thức điều trị tấn công ở người bệnh ĐUTX [1], [2]. Điều này là do sự phát triển kinh tế xã hội, các thuốc mới sẵn có tại Việt Nam. Nhiều NC đã chứng minh được việc sử dụng phác đồ 3 thuốc làm tăng tỉ lệ đáp ứng sâu, cải thiện kết cục người bệnh cả về PFS và OS [4], [5].

Số lượng người bệnh ĐUTX được ghép TBG tự thân tăng dần qua các năm. Điều này có thể là do điều kiện kinh tế xã hội phát triển, vai trò của ghép TBG tự thân ở bệnh lý ĐUTX được ngày càng có nhiều bằng chứng ủng hộ. Khoảng một nửa trường hợp trong NC của chúng tôi đạt VGPR trở lên trước ghép. Sau ghép TBG tự thân, có 24 người

bệnh (25,3%) đạt đáp ứng sâu hơn, chuyển từ PR sang đáp ứng VGPR trở lên. Đây là một yếu tố gián tiếp cho thấy hiệu quả của ghép TBG tự thân đối với người bệnh ĐUTX. Đáp ứng trước ghép và đáp ứng sau ghép đạt được càng sâu càng cải thiện kết cục người bệnh ĐUTX ghép TBG tự thân [7]. Một hạn chế khi đánh giá đáp ứng bệnh của người bệnh trong NC của chúng tôi là sự không sẵn có của các xét nghiệm đánh giá, mức độ đánh giá bệnh tối đa của người bệnh ĐUTX tại BV. TMHH là VGPR. Cần triển khai các xét nghiệm đánh giá bệnh để đánh giá ở mức CR, sCR, thậm chí đánh giá MRD, lấy đó làm cơ sở định hướng điều trị.

PFS, OS-2 năm của những người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là 91,9% và 98,3%. PFS, OS-5 năm ước đoán của những người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là 67,5% và 91%. So sánh với NC của tác giả B.Q. Khánh (2015) và N.Đ.Q. Anh (2016), kết cục của người bệnh trong NC của chúng tôi cải thiện rõ rệt, đặc biệt là OS [1], [2]. Điều này là do sự cải thiện trong năng lực điều trị hỗ trợ, sự tiếp cận với các thuốc mới như nhóm thuốc kháng thể đơn dòng. Khi so sánh với các tác giả khác trên thế giới, kết cục của người bệnh trong NC của chúng tôi không thua kém so với các trung tâm khác của thế giới. Cụ thể, NC DETERMINATION có PFS, OS-4 năm lần lượt là khoảng 50% và 81%. NC IFM 2009 có PFS, OS-5 năm lần lượt là khoảng 60% và 80,7% [3], [8]. Khi phân tích các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết cục của người bệnh ĐUTX ghép TBG tự thân, chúng tôi ghi nhận một số yếu tố liên

quan đến sự rút ngắn PFS trên mô hình đơn biến: số lượng TC lúc chẩn đoán $<100/uL$, $\beta 2$ -microglobulin $>5,5$ mg/L, kháng trị với phác đồ tấn công cần điều trị hàng hai. Tuy nhiên, các yếu tố này khi đưa vào mô hình đa biến, sự ảnh hưởng PFS không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi chưa ghi nhận yếu tố ảnh hưởng đến OS của những người bệnh trong NC của chúng tôi.

Khi so sánh tỉ lệ tử vong, tỉ lệ tái phát của chúng tôi với các NC trong nước trước đây, tỉ lệ tử vong, tỉ lệ tái phát cải thiện nhiều. Biến chứng liên quan đến huyết học chủ yếu là sốt giảm BCH. Người bệnh sốt giảm BCH đều được sử dụng kháng sinh tĩnh mạch theo kinh nghiệm. Tỉ lệ NB sốt giảm BCH trong NC của chúng tôi cao hơn so với báo cáo của tác giả Pankaj Malhotra và cs. (2018) quan sát 94 người bệnh ĐUTX được ghép TBG tự thân ở miền bắc Ấn Độ, cũng là một nước đang phát triển, (86,3% so với 74,4%) [7]. Có thể thấy nhiễm trùng còn là vấn đề nổi trội tại Việt Nam, có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Do đó, cần cải thiện công tác kiểm soát nhiễm khuẩn, công tác tư vấn người bệnh vệ sinh cá nhân, và điều trị nhiễm trùng. Biến chứng không liên quan đến huyết học của người bệnh trong NC của chúng tôi chủ yếu là biến chứng đường tiêu hoá. Với phần lớn người bệnh trong NC xuất hiện loét miệng, tiêu chảy ở độ I/II. Một số trường hợp xuất hiện biến chứng độ III/IV, cần điều trị hỗ trợ như giảm đau, đặt sonde dạ dày nuôi ăn, dinh dưỡng tĩnh mạch. Tất cả người bệnh đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ và có thể xuất viện.

V. KẾT LUẬN

Cùng với sự sẵn có ngày càng nhiều của các thuốc mới điều trị ĐUTX, ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX tại BV. TMHH mang lại hiệu quả cao, với PFS, OS-5 năm của người bệnh trong NC của chúng tôi lần lượt là 67,5% và 91%, tương đương các trung tâm trên thế giới. Biến chứng chủ yếu là nhiễm trùng và độc tính đường tiêu hoá, và dung nạp ở hầu hết NB. Vì vậy, việc tiến hành ghép TBG tự thân ở người bệnh ĐUTX có thể trạng tốt là lựa chọn điều trị phù hợp ở môi trường Việt Nam.

Nhiễm trùng là biến chứng thường gặp nhất trong quá trình ghép TBG tự thân. Do đó, cần chú trọng công tác kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện, công tác tư vấn vệ sinh cá nhân cho người bệnh, và nâng cao năng lực điều trị nhiễm trùng tại trung tâm ghép.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Công ty Takeda Pharmaceuticals (Asia Pacific) Pte.Ltd đã hỗ trợ chúng tôi trong quá trình thu thập số liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anh NDQ.** Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh đa u tủy bằng phương pháp ghép tế bào gốc tự thân giữ đông lạnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Luận văn Bác sĩ nội trú. Đại học y dược thành phố Hồ Chí Minh; 2016.
2. **Bach KQ.** Nghiên cứu hiệu quả của ghép tế bào gốc tự thân điều trị bệnh đa u tủy xương và u Lymphô ác tính không Hodgkin. Luận án Tiến sĩ y học. Đại học Y dược Hà Nội; 2015.

3. **Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al.** Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma of New England Journal of Medicine. 2017;376(14): 1311-1320
4. **Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al.** Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study of 2010;376(9758): 2075-2085
5. **Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al.** Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial of 2017;389(10068): 519-527
6. **K. O'Donnell E, Bianchi G, Anderson K. Myeloma.** In: Kenneth Kaushansky, et al., Editors, eds. Williams Hematology, 10e, McGraw-Hill Education; 2021.
7. **Kulkarni U, Devasia AJ, Korula A, et al.** Clinical outcomes in multiple myeloma post-autologous transplantation—a single centre experience of Indian Journal of Hematology Blood Transfusion. 2019;35(215-222
8. **Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al.** Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma of 2022;387(2): 132-147

BÁO CÁO ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG MỘT TRƯỜNG HỢP CHỨC NĂNG MẠNH GHÉP KÉM SAU GHÉP TẾ BÀO GỐC TỰ THÂN

Bùi Nguyễn Thùy Trang¹, Trịnh Thùy Dương¹, Trần Quốc Tuấn¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp người bệnh đa u tủy xương tiến hành ghép tế bào gốc tự thân gặp biến chứng chức năng mảnh ghép kém (poor graft function), được điều trị thành công với eltrombopag.

Phương pháp nghiên cứu: báo cáo ca bệnh.

Kết quả: Người bệnh được chẩn đoán là chức năng mảnh ghép kém ở ngày 60 sau ghép tế bào tự thân với tình trạng giảm hai dòng hồng cầu và tiểu cầu kéo dài. Người bệnh được điều trị với eltrombopag 75mg mỗi ngày, bắt đầu từ ngày 128 sau ghép tế bào gốc. Sau 6 tuần điều trị PLT tăng từ $20 \times 10^9/L$ lên $50 \times 10^9/L$, về Hb người bệnh đạt mức $> 8 \text{ g/dl}$ ở tuần thứ 12. Sau 6 tháng điều trị với eltrombopag, PLT đạt mức trên 100×10^9 , người bệnh được giảm dần liều Eltrombopag trong vòng hai tháng và ngưng hẳn cho tới hiện tại, đã ngưng được 6 tháng, trong khi huyết đồ vẫn duy trì tốt với Hb từ 11 – 12 g/dl; PLT $> 100 \times 10^9/L$. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được ghi nhận trong quá trình điều trị với eltrombopag, người bệnh tiếp tục duy trì với bortezomib mỗi 2 tuần trong điều trị đa u tủy.

Kết luận: Chức năng mảnh ghép kém là biến chứng có tác động nặng nề cho người bệnh ghép tế bào gốc. Eltrombopag đã cho thấy hiệu quả

tốt, giúp hồi phục hai dòng tế bào máu hồng cầu và tiểu cầu ở người bệnh này. Đồng thời, đáp ứng huyết học tiếp tục được duy trì khi ngưng eltrombopag, tạo điều kiện để người bệnh điều trị tiếp bệnh nền là đa u tủy xương.

Từ khóa: chức năng mảnh ghép kém, eltrombopag

SUMMARY

A CASE REPORT: SUCCESSFUL TREATMENT OF A CASE OF POOR GRAFT FUNCTION AFTER AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

Aims: To report a case of a multiple myeloma patient who underwent autologous stem cell transplantation with poor graft function and was successfully treated with eltrombopag.

Methods: A case report.

Results: On day 60 following autologous cell transplantation, the patient was diagnosed with poor graft function, which included a continuous decline in erythrocytes and platelets. Beginning on day 128 following stem cell transplantation, the patient received 75 mg of eltrombopag daily. After 6 weeks of treatment, PLT grew from $20 \times 10^9/L$ to $50 \times 10^9/L$, and the patient's Hb level exceeded 8 g/dL by week 12. After 6 months of eltrombopag treatment, PLT increased to more than $100 \times 10^9/L$. The dose of eltrombopag was gradually reduced over two months before being totally discontinued; it has now been discontinued for six months, and the blood count is stable, with Hb from 11 to 12 g/dl and PLT $> 100 \times 10^9/L$. There were no

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Nguyễn Thùy Trang
SĐT: 0362686797

Email: trangbui1896@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

significant side effects recorded during therapy with eltrombopag, and patients continued to receive bortezomib every 2 weeks for the maintenance treatment of multiple myeloma.

Conclusions: Poor graft function is a serious consequence for stem cell transplant patients. Eltrombopag has been demonstrated to effectively restore both red blood cell and platelet cell lines in this patient. When eltrombopag was discontinued, the patient's hematologic response persisted, allowing him to continue treatment for the underlying disease, multiple myeloma.

Keywords: poor graft function, eltrombopag.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mọc mảnh ghép là quá trình trong đó các tế bào gốc tạo máu (TBG) tìm đường đến các hốc tủy xương, nơi chúng có thể tìm thấy điều kiện tối ưu để tồn tại, sinh sôi và phát triển. Mảnh ghép mọc thành công là khi các tế bào gốc được ghép có khả năng duy trì quá trình tạo máu hiệu quả lâu dài; sản xuất hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu duy trì số lượng ổn định trong máu ngoại vi.¹ Theo định nghĩa của Hiệp hội Truyền Máu và Ghép tủy Châu Âu (EBMT), mọc mảnh ghép là ngày đầu tiên trong ba ngày mà số lượng bạch cầu hạt trung tính (NEU) đạt cao hơn hoặc bằng $0,5 \times 10^9 /L$; số lượng tiểu cầu cao hơn hoặc bằng $20 \times 10^9/L$ mà không cần truyền tiểu cầu.¹ Chức năng mảnh ghép kém (poor graft function) là khi mảnh ghép đã mọc thành công nhưng không duy trì được hiệu quả tạo máu, thường xuyên phụ thuộc vào truyền máu và/hoặc tiểu cầu và/hoặc yếu tố kích thích tăng trưởng bạch cầu, khi không có lý do nào khác, như bệnh tái phát, đang sử dụng thuốc ức chế hoặc nhiễm trùng,...¹ Chức năng mảnh ghép kém là biến chứng ảnh hưởng nghiêm trọng tới người bệnh ghép tế bào gốc với cơ chế bệnh sinh phức tạp, trong

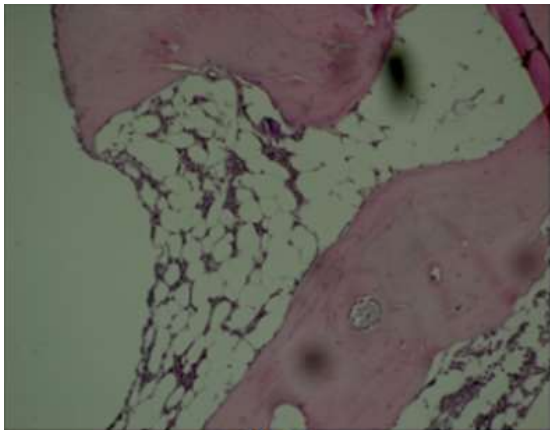
khi các phương án điều trị còn hạn chế và thiếu hiệu quả. Thời gian gần đây, một số trung tâm trên thế giới đã báo cáo việc điều trị thành công biến chứng này với eltrombopag. Chúng tôi báo cáo điều trị thành công một trường hợp người bệnh nam 68 tuổi chẩn đoán đa u tủy xương, gặp biến chứng chức năng mảnh ghép kém sau ghép tế bào gốc với eltrombopag.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

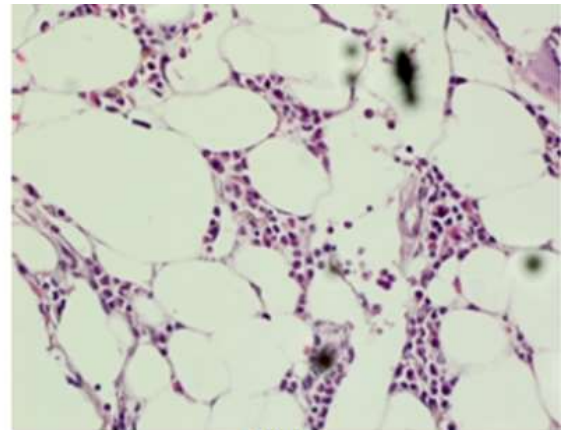
Người bệnh nam, 68 tuổi, chẩn đoán đa u tủy IgA Kappa giai đoạn I (R-ISS)² điều trị phác đồ kết hợp bortezomib, lenalidomide, dexamethasone và đạt đáp ứng một phần rất tốt (Very good partial response - VGPR)² sau 4 chu kỳ hóa trị. Sau đó, người bệnh quyết định tiến hành ghép tế bào gốc tự thân. Khi làm xét nghiệm đánh giá trước ghép, nhận thấy người bệnh có tình trạng tái hoạt cytomegalo virus (CMV), vì vậy cần điều trị với Ganciclovir liều tấn công trong vòng 14 ngày. Sau khi CMV dưới ngưỡng phát hiện, người bệnh được ghép tế bào gốc tự thân với nguồn tế bào gốc thu thập từ máu ngoại vi bằng G-CSF, tiến hành điều kiện hóa với Melphalan liều $140\text{mg}/\text{m}^2$ và số lượng tế bào gốc truyền vào là $7.2 \times 10^6/\text{kg}$ cân nặng. Trong quá trình ghép tế bào gốc, người bệnh bắt đầu giảm bạch cầu hạt ở ngày 6 và giảm tiểu cầu ở ngày 8, tiếp tục theo dõi và có ghi nhận quá trình mọc mảnh ghép sau đó, với bạch cầu hạt hồi phục ở ngày 12 và tiểu cầu hồi phục ở ngày 15. Về nhiễm trùng trong ghép, người bệnh bị sốt giảm bạch cầu hạt, người bệnh được điều trị theo kháng sinh kinh nghiệm với meropenem 8 ngày và amikacin 7 ngày. Ngoài ra người bệnh bị tái hoạt CMV trong quá trình ghép, cần điều trị ganciclovir 4 tuần. Người bệnh được xuất viện ở ngày 22 của ghép khi lâm sàng hết

sốt, tổng trạng hồi phục tốt, Hb đạt 10g/dl; PLT $52 \times 10^9/L$; NEU $1,23 \times 10^9/L$; định lượng CMV dưới ngưỡng phát hiện. Theo dõi sau ghép nhận thấy, NEU hồi phục tốt, tiếp tục duy trì $> 1 \times 10^9/L$, tuy nhiên hồng cầu và tiểu cầu có xu hướng ngày càng giảm. Tới ngày 60 sau ghép tế bào gốc, PLT giảm còn $10 \times 10^9/L$ và Hb giảm còn 8,5 g/dl. Người bệnh cần truyền chế phẩm máu, tiếp tục theo dõi cho tới ngày 100 của ghép, số lượng tiểu cầu và hemoglobin tiếp tục giảm và ở mức thấp, trong khi số lượng NEU duy trì ở mức bình thường khoảng 2 đến $2,5 \times 10^9/L$. Vì vậy, người bệnh được làm các xét nghiệm đánh giá đáp ứng điều trị, nhận thấy không có dấu hiệu nào của bệnh tái phát, tiếp

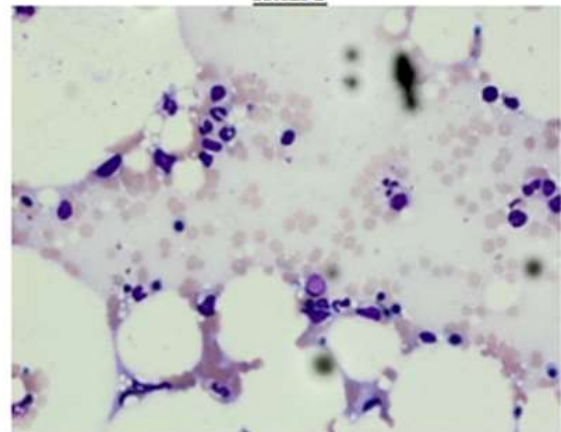
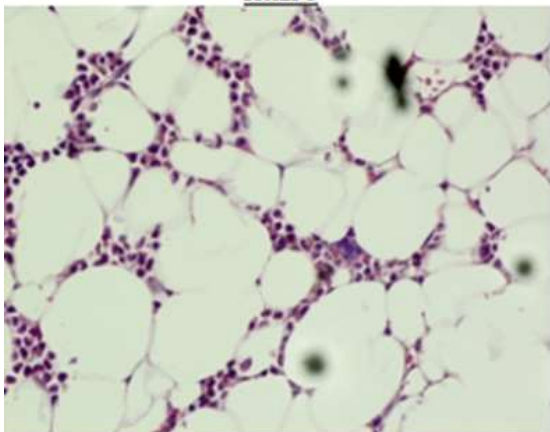
tục đạt mức đáp ứng VGPR, không hiện diện tế bào plasma trên mẫu tủy khảo sát. Sinh thiết tủy ở ngày 100 của ghép nhận thấy tủy giảm sinh, với mật độ tế bào tủy chỉ 15%, giảm so với độ tuổi; dòng mẫu tiểu cầu giảm, hiện diện khoảng 1 mẫu tiểu cầu trên 10 quang trường 40x, đầy đủ giai đoạn; dòng hồng cầu giảm, và dòng bạch cầu hạt đầy đủ giai đoạn; không thấy nốt tế bào lympho bất thường; không thấy tế bào ác tính mô đặc xâm nhập tủy (Hình 1). Các xét nghiệm đánh giá nhiễm virus cũng được thực hiện và đều cho kết quả âm tính, bao gồm: CMV, EBV, parovirus, HHV-6, adenovirus. Vì vậy người bệnh được chẩn đoán là chức năng mảnh ghép kém ở ngày 60 sau ghép tế bào tự thân.



Hình 1



Hình 2



Hình 1. Hình ảnh sinh thiết tủy xương của người bệnh ở ngày thứ 100 sau ghép TBG tự thân

Một số phương án điều trị được đề xuất cho người bệnh trong đó có tiến hành ghép lần hai, điều trị với ức chế miễn dịch như corticoid, hay sử dụng chất đồng vận của thụ thể TPO là eltrombopag. Khi xét đến tính khả thi của các phương án, nhận thấy không thể ghép tế bào gốc lần hai cho người bệnh vì số lượng tế bào gốc đã sử dụng hết trong quá trình ghép ban đầu. Đồng thời khi cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị với ức chế miễn dịch hay với eltrombopag ở người bệnh 68 tuổi, chúng tôi quyết định lựa chọn eltrombopag. Sau đó, người bệnh được điều trị với eltrombopag 75mg mỗi ngày, bắt đầu từ ngày 128 sau ghép tế bào gốc. Sau 6 tuần điều trị PLT tăng từ $20 \times 10^9/L$ lên $50 \times 10^9/L$, về Hb, người bệnh đạt mức $> 8 \text{ g/dl}$ ở tuần thứ 12. Vì vậy người bệnh được khởi động điều trị duy trì đa u tủy với bortezomib $1,3\text{mg/m}^2$ mỗi hai tuần và tiếp tục eltrombopag 75mg mỗi ngày liên tục trong 4 tháng tiếp theo, dòng hồng cầu và tiểu cầu tiếp tục hồi phục tốt. Khi PLT đạt mức trên 100×10^9 , người bệnh được giảm dần liều Eltrombopag trong vòng hai tháng và ngưng hẳn cho tới hiện tại, đã ngưng được 6 tháng, trong khi huyết đồ vẫn duy trì tốt với Hb từ 11 – 12 g/dl; PLT $> 100 \times 10^9/L$. Người bệnh không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào trong quá trình điều trị với eltrombopag. Người bệnh được tiếp tục duy trì với bortezomib mỗi 2 tuần trong điều trị đa u tủy.

III. BÀN LUẬN

Trong ghép tế bào gốc, chức năng mảnh ghép kém là biến chứng không thường gặp nhưng gây ra nhiều tác động nghiêm trọng và thậm chí dẫn tới tử vong khi người bệnh bị nhiễm trùng nặng hay xuất huyết trầm trọng vì tình trạng giảm các dòng tế bào máu kéo dài. Nguyên nhân gây ra tình trạng này là

phức tạp và do sự tương tác của nhiều yếu tố như: số lượng tế bào gốc dùng để ghép thấp, điều kiện hóa không tối ưu để ức chế hệ miễn dịch của người nhận, nhiễm trùng, nhiễm virus, độc tính của thuốc dùng trong ghép, bất thường ở vi môi trường tủy xương của người nhận và bất thường ở chính tế bào gốc của người cho,...¹ Ở trường hợp báo cáo của chúng tôi, các yếu tố có thể đóng vai trò gây ra chức năng mảnh ghép kém bao gồm: người bệnh lớn tuổi – 68 tuổi, bị tái hoạt CMV và sử dụng thuốc ức chế virus – Ganciclovir một lần trước ghép và một lần trong quá trình ghép. Bản thân người lớn tuổi, khả năng tạo máu của tủy đã suy giảm do suy giảm chức năng của các tế bào gốc tạo máu, kèm theo những thay đổi trong vi môi trường tủy xương như loãng xương, giảm số lượng các hốc tủy xương (niches), tăng sinh mô nền đều ảnh hưởng tới khả năng làm tổ và tăng sinh của tế bào gốc.¹ Thêm vào đó, tái hoạt CMV và việc sử dụng các loại thuốc có thể gây ức chế tủy như ganciclovir đều được xác định là làm tăng nguy cơ bị chức năng mảnh ghép kém.¹ CMV có tính hướng đặc biệt đối với tế bào gốc tạo máu, chúng gây độc tế bào thông qua các cơ chế trực tiếp và gián tiếp đã được chứng minh qua thực nghiệm.³ Ganciclovir là một chất tương tự nucleoside của guanosine, có hoạt tính điều trị sự tái hoạt cytomegalovirus.⁴ Ganciclovir có tác dụng ức chế cạnh tranh với dGTP (deoxyguanosine triphosphate) trong tổng hợp DNA, xúc tác bởi DNA polymerase của virus, dẫn đến kết thúc chuỗi DNA và phá vỡ quá trình tổng hợp DNA của CMV.⁴ Tuy nhiên, tác dụng này của ganciclovir không chỉ đặc hiệu đối với polymerase của virus mà còn ức chế tổng hợp DNA ở các tế bào tiền thân tạo máu.⁴ Vì vậy, biến chứng gây ức chế

tủy là thường gặp khi điều trị bằng ganciclovir, bao gồm: giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu.⁵

Cho tới hiện nay chưa có phương pháp điều trị nào là tối ưu cho biến chứng này. Các biện pháp phòng ngừa, hạn chế các yếu tố nguy cơ cũng như xác định sớm các nguyên nhân tiềm ẩn như nhiễm trùng, tái hoạt CMV, sử dụng các thuốc độc tủy, thuốc ức chế miễn dịch,...và khắc phục chúng là những khía cạnh quan trọng trong điều trị chức năng mảnh ghép kém.¹ Các phương pháp điều trị cứu vớt có thể kể đến như: truyền thêm số lượng tế bào gốc, hay tiến hành ghép TBG lần hai.

Những năm gần đây, nổi bật lên vai trò của các thuốc là đồng vận thụ thể TPO, như eltrombopag hay romiplostim trong điều trị suy tủy xương và xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (immune thrombocytopenia – ITP). Như nghiên cứu EXTEND⁶, một nghiên cứu pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, trên 302 người bệnh ITP mạn tính, dai dẳng cho thấy việc sử dụng eltrombopag duy trì được số lượng tiểu cầu trên $50 \times 10^9/L$ và giảm xuất huyết ở hầu hết người bệnh trong hơn 6 tháng. Trong suy tủy xương vô căn, cơ chế tác động của eltrombopag là chưa rõ ràng, nhưng hiệu quả đã được chứng minh qua một nghiên cứu tiến cứu pha I/II, khi kết hợp eltrombopag với thuốc ức chế miễn dịch cho điều trị người bệnh suy tủy xương vô căn mức độ nặng không có khả năng ghép tế bào gốc; nhận thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) đạt 87%, trong đó hơn 1/3 số người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn ở thời điểm 6 tháng.⁷ Emtrobopag cũng cho thấy hiệu quả giúp phục hồi khả năng sản sinh ba dòng tế bào máu ở người bệnh suy tủy xương vô căn kháng trị với thuốc ức chế miễn dịch qua một nghiên cứu pha I/II⁸, khi 40% người bệnh đạt

đáp ứng huyết học ở một, hai hoặc cả ba dòng tế bào chỉ bằng điều trị với eltrombopag đơn độc.⁸ Từ hiệu quả đã được chứng minh trong suy tủy xương vô căn, đã thúc đẩy việc sử dụng eltrombopag để điều trị biến chứng chức năng mảnh ghép kém sau ghép tế bào gốc. Một nghiên cứu hồi cứu tại một trung tâm Thở Nhĩ Kì sử dụng eltrombopag để điều trị 39 người bệnh bị giảm hai hoặc ba dòng tế bào máu kéo dài sau ghép tế bào gốc mà không do bệnh tái phát, trong đó có 23% số ca là ghép tế bào gốc tự thân, với liều eltrombopag trung vị là 50mg/ngày (25- 150mg), thời gian sử dụng eltrombopag kéo dài trung vị là 82 ngày, nhận thấy tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 84,6%, trong đó 61,5% người bệnh đã ngưng được eltrombopag mà vẫn tiếp tục duy trì đáp ứng.⁹

Từ những hồ sơ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả này, chúng tôi quyết định sử dụng eltrombopag cho người bệnh của chúng tôi, với chẩn đoán là chức năng mảnh ghép kém sau ghép tế bào gốc tự thân. Người bệnh được khởi động với liều eltrombopag 50mg/ngày sau hai tuần, sau đó tăng lên liều 75mg/ngày, hiệu quả được nhận thấy sau 6 tuần điều trị với PLT tăng từ $20 \times 10^9/L$ lên $50 \times 10^9/L$. Về Hb, người bệnh đạt mức > 8 g/dl ở tuần thứ 12 khi điều trị với eltrombopag. Vì nhận thấy sự đáp ứng tích cực, nên chúng tôi quyết định tiếp tục sử dụng eltrombopag đồng thời khởi động điều trị duy trì đa u tủy với bortezomib $1,3\text{mg}/\text{m}^2$ mỗi hai tuần ngay khi PLT giữ được mức trên $50 \times 10^9/L$. Sau 7 tháng điều trị với eltrombopag, người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn với PLT đạt $101 \times 10^9/L$, Hb 10,5 g/dl và NEU đạt $2,6 \times 10^9/L$. Người bệnh được giảm dần liều Eltrombopag trong vòng 2 tháng và ngưng hẳn cho tới hiện tại, đã

ngưng được 6 tháng, trong khi 3 dòng tế bào máu vẫn đạt ngưỡng bình thường với Hb từ 11 -12 g/dl; PLT > 100 x 10⁹/L và NEU > 3 x 10⁹/L. Trong quá trình điều trị với eltrombopag, chúng tôi không ghi nhận tác dụng phụ nghiêm trọng nào và người bệnh dung nạp tốt với thuốc. Eltrombopag đã cho thấy hiệu quả nhanh chóng và duy trì đáp ứng bền vững ở người bệnh này.

IV. KẾT LUẬN

Chức năng mảnh ghép kém là biến chứng hiếm gặp nhưng nguy hiểm, đe dọa tính mạng người bệnh với nguy cơ thiếu máu, xuất huyết và nhiễm trùng nặng. Nguyên nhân gây ra tình trạng này phức tạp và do tương tác của nhiều yếu tố. Việc điều trị vẫn còn là thách thức vì vậy điều quan trọng là phòng ngừa và giảm thiểu tối đa các nguy cơ có khả năng gây ra chức năng mảnh ghép kém. Từ ca lâm sàng này, chúng tôi muốn cung cấp thêm thông tin cho các bác sĩ về biến chứng có thể gặp trong quá trình ghép tế bào gốc cũng như một phương án điều trị có thể là khả thi trong những trường hợp như vậy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds.** The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer Copyright 2019, The Editor(s) (if applicable) and The Author(s). 2019.
2. **Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.** Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 10 2015;33(26):2863-9. doi:10.1200/jco.2015.61.2267
3. **Holberg-Petersen M, Rollag H, Beck S, et al.** Direct growth suppression of myeloid bone marrow progenitor cells but not cord blood progenitors by human cytomegalovirus in vitro. *Blood*. Oct 1 1996;88(7):2510-6.
4. **Huntjens DW, Dijkstra JA, Verwiel LN, et al.** Optimizing Antiviral Dosing for HSV and CMV Treatment in Immunocompromised Patients. 2023;15(1):163.
5. **McGavin JK, Goa KL.** Ganciclovir: an update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*. 2001;61(8): 1153-83. doi:10.2165/00003495-200161080-00016
6. **Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al.** Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. Dec 7 2017;130(23):2527-2536. doi:10.1182/blood-2017-04-748707
7. **Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al.** Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. 2017;376(16): 1540-1550. doi:doi:10.1056/NEJMoa1613878
8. **Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al.** Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. Mar 20 2014;123(12): 1818-25. doi:10.1182/blood-2013-10-534743
9. **Kırcalı E, Cengiz Seval G, Öztürk C, et al.** Eltrombopag for the Treatment of Poor Graft Function Following Haematopoietic Cell Transplantation: Real-Life Data. *Balkan medical journal*. Jan 23 2023;40(1):51-56. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-2-48

BÁO CÁO KẾ HOẠCH CHĂM SÓC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI VỚI PHÁC ĐỒ ĐIỀU KIỆN HÓA DIỆT TỦY CÓ SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP XẠ TRỊ TOÀN THÂN

Trương Nguyễn Kim Hằng¹, Trần Thanh Tùng¹, Lê Phước Đạm¹,
Trương Phạm Hồng Diễm¹, Nguyễn Thị Ngọc Sang¹,
Nguyễn Thị Bé Út¹, Hoàng Thị Ngọc Anh¹, Phùng Thị Tố Trang¹,
Trần Kim Thoa¹, Nguyễn Thị Hà Giang¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả một trường hợp chăm sóc bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài (TBGDL) với phác đồ điều kiện hóa diệt tủy có sử dụng tia xạ toàn thân (TXTT).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Báo cáo một trường hợp

Kết quả: Bệnh nhân nữ, 46 tuổi, nhập viện ngày 09/5/2023 với chẩn đoán U lympho tế bào áo nang tái phát – kháng trị với nhiều phác đồ hóa trị, không thể ghép tế bào gốc máu tự thân. Phương án điều trị là ghép tế bào gốc đồng loài với phác đồ điều kiện hóa diệt tủy phác đồ Cyclophosphamide liều 60mg/kg/ngày phối hợp tia xạ toàn thân 2Gy cách mỗi 12 tiếng trong 3 ngày. Trong quá trình chăm sóc có ghi nhận các vấn đề sau: buồn nôn và nôn, loét miệng độ II, đau bụng, ăn uống kém, lo âu, căng thẳng, thiếu máu giảm tiểu cầu, nhiễm trùng, xuất huyết. Sau 41 ngày theo dõi các triệu chứng loét nhiễm trùng do tác dụng phụ của xạ trị và hóa trị được khắc phục, các chỉ số cận lâm sàng được hồi

phục, bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau ghép và được xuất viện.

Kết luận: Đây là trường hợp ghép TBGDL kết hợp TXTT đầu tiên được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy đã được lên kế hoạch từ trước và có sự kết hợp từ nhiều bộ phận. Sau thời gian theo dõi, bệnh nhân hồi phục, xuất viện và đạt lui bệnh sau ghép.

Từ khóa: ghép tế bào gốc đồng loài, tia xạ toàn thân, U lympho tế bào áo nang

SUMMARY

REPORT ON CARE PLAN FOR A CLINICAL CASE OF ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH A CONDITIONING REGIMEN INCLUDING TOTAL BODY IRRADIATION

Objective: To describe a case of an allogeneic stem cell transplantation (ASCT) with a conditioning regimen involving total body irradiation (TBI).

Case and Methods: Report of a case.

Results: A 46-year-old female patient was admitted to the hospital on May 9, 2023, with a diagnosis of relapsed and refractory mantle cell lymphoma, resistant to multiple chemotherapy regimens, and ineligible for autologous stem cell transplantation. The treatment plan was allogeneic stem cell transplantation with a myeloablative conditioning regimen using

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Trương Nguyễn Kim Hằng
SĐT: 0981863185

Email: kimhang2992@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Cyclophosphamide at a dose of 60mg/kg/day combined with total body irradiation at 2Gy/12 hours/3 days. Inpatients, some acute toxicities such as parotitis, nausea, vomiting, diarrhoea, xerostomia, mucositis, oesophagitis, skin erythema, headache, alopecia, loss of appetite, and fatigue. After 41 days of monitoring, the symptoms of infection and mucosal ulceration due to the side effects of radiation and chemotherapy were resolved, laboratory indices recovered, and the patient fully recovered after the transplant and was discharged from the hospital.

Conclusion: This is the first case of stem cell transplantation combined with total body irradiation performed at Cho Ray Hospital, which had been planned in advance with the collaboration of multiple departments. After a period of monitoring, the patient recovered, was discharged from the hospital, and achieved remission after the transplant.

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, total body irradiation, Mantle cell lymphoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào áo nang (ULPTBAN) là một dạng ít gặp của u lympho không Hodgkin, chiếm tỉ lệ khoảng 6% (Nhóm Nghiên cứu U lympho Quốc tế, 1997). ULPTBAN được đặc trưng bởi cyclin D1 do chuyển đoạn nhiễm sắc thể t (11;14). Tỷ lệ mắc 1-2/100,000 người dân. Tỷ lệ nam/nữ là 3:1[1]. ULPTBAN được phân thành hai dạng diễn tiến chậm hoặc diễn tiến nhanh tùy thuộc vào bất thường sinh học phân tử và mức độ lactate dehydrogenase trong huyết thanh. Biểu hiện bệnh đa dạng. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến triển, cần điều trị hóa trị. Điều trị tiêu chuẩn ở bệnh nhân < 65 tuổi là hóa trị liều

cao kết hợp liệu pháp miễn dịch, theo sau là ghép tế bào gốc tự thân và điều trị duy trì sau đó. BN tái phát kháng trị thất bại với huy động tế bào gốc tự thân sẽ được điều trị với ghép tế bào gốc đồng loại từ người cho phù hợp HLA. Phác đồ điều kiện hóa được sử dụng là phác đồ diệt tủy có phối hợp tia xạ toàn thân [2]. TXTT được sử dụng trong điều trị một số bệnh, bao gồm đa u tủy, bệnh bạch cầu, u lympho và một số khối u đặc [3]. TXTT được sử dụng phổ biến như một phần của phác đồ điều kiện hóa trước khi ghép tế bào gốc tạo máu [3][4].TXTT cung cấp một lượng bức xạ đồng đều cho toàn bộ cơ thể, có thể xuyên đến các khu vực hóa trị liệu khó có tác dụng như hệ thần kinh trung ương và tinh hoàn [4]. Mục đích của TXTT gồm ba phần: loại bỏ các tế bào ung thư còn sót lại, tạo không gian cho việc cấy ghép tế bào gốc thông qua sự suy giảm tủy xương và ngăn chặn sự đào thải tế bào gốc của người hiến tặng thông qua ức chế miễn dịch [6]. Nếu không có sự theo dõi y tế cẩn thận và ghép tế bào gốc tạo máu, TXTT là một liệu pháp có khả năng gây tử vong [6]. Ngay sau xạ trị, các triệu chứng cấp tính phổ biến nhất bao gồm buồn nôn, nôn, chán ăn, tiêu chảy, ban đỏ nhẹ, ngứa, nhức đầu, khô miệng, viêm tuyến mang tai [7]. Các biến chứng lâu dài của TXTT bao gồm các khối u ác tính thứ phát, vô sinh, bệnh tim mạch, viêm phổi, viêm thận, đục thủy tinh thể, suy giảm khả năng học tập và suy giảm tăng trưởng ở trẻ em.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh cảnh lâm sàng:

Bệnh nhân nữ 46 tuổi nhập viện lần đầu ở Bệnh viện Chợ Rẫy với chẩn đoán ULPTBAN tái phát kháng trị. Chẩn đoán ULPTBAN tái phát kháng trị nhiều phác đồ

(RCEOP 6 đợt, năm 2017 – RB 6 đợt, năm 2019 – RCEOP 6 đợt, năm 2021 – ICE 2 đợt, năm 2022). BN kháng trị phác đồ ICE nên sử dụng Irutinib + Venetoclax, đạt lui bệnh nhưng không đủ điều kiện sử dụng lâu dài. Bệnh nhân lựa chọn phương án ghép TBGDL.

Chăm sóc bệnh nhân: Vì đây là bệnh nhân đầu tiên thực hiện ghép TBG kết hợp với xạ trị toàn thân nên tất cả các quy trình đều được hội chẩn thông qua khoa và có sự kết hợp từ nhiều bộ phận hỗ trợ. Gồm 3 giai đoạn:

Trước ghép TBG: chăm sóc BN xạ trị và truyền thuốc hóa chất trong phác đồ điều kiện hóa.

Trong ghép TBG: chăm sóc BN trong lúc ghép TBG.

Sau ghép TBG: chăm sóc và theo dõi tình trạng BN đến khi xuất viện.

Trước ghép:

Chăm sóc bệnh nhân xạ trị: N-6 đến N-4:

BN được xạ trị tổng liều là 12Gy trong 3 ngày với liều tia xạ là 2Gy/ 2 lần/ ngày. Trong quá trình xạ trị phải đảm bảo nguyên tắc vô khuẩn và môi trường vô khuẩn: BN được mặc đồ bảo hộ Tyvec, mang khẩu trang, đeo kính râm trên đường đến khoa xạ trị, sử dụng thang máy riêng đã được khử khuẩn và dùng xe lăn đưa bệnh nhân đi xạ tại phòng xạ trị đã được khử khuẩn. BN được đưa về đơn vị ghép với quy trình như lúc đưa đi. Sau xạ trị, BN về lại đơn vị sẽ được tắm, thay trang phục và chườm lạnh bằng đá khô có lót khăn tại hai vị trí góc hàm.



Chăm sóc bệnh nhân hóa trị: N-3 đến N-2.

Bệnh nhân được truyền thuốc hóa chất với phác đồ điều kiện hóa:

Cyclophosphamide liều 3700mg
Natri Clorid 0.9% 500ml x 2 ngày

Trong ghép: N-0.

BN được truyền TBG của người cho là em gái ruột có HLA đạt 10/10. Chuẩn bị dụng cụ và phòng ghép trước một ngày. Tất cả dụng cụ, trang thiết bị, vật dụng và phòng



ghép phải được phun khử khuẩn, đảm bảo vô trùng. TBG được vận chuyển đến đơn vị phải trong tình trạng đông lạnh trong Ni tơ lỏng. TBG được rã đông và truyền qua buồng tiêm dưới da với tổng thể tích 656ml với số lượng tế bào CD34 là $5,72 \times 10^6/\text{kg}$. Trong quá trình truyền TBG theo dõi sinh hiệu liên tục qua máy.

Sau ghép: ghi nhận bệnh nhân có các biến chứng và lên kế hoạch chăm sóc theo từng vấn đề.

Buồn nôn, nôn ói: Theo dõi màu sắc, tính chất, lượng nôn. Theo dõi xuất nhập mỗi 24 giờ. Thực hiện thuốc chống nôn “Ondansetron” theo y lệnh của bác sĩ.

Loét miệng độ II: Điều dưỡng thăm khám và bàn giao mỗi ca trực tại vị trí niêm mạc má 2 bên, dưới lưỡi, vòm họng. Chăm sóc hỗ trợ bệnh nhân súc miệng ít nhất 5 lần/ngày; dùng gạc rơ lưỡi thay cho bàn chải đánh răng sau đó súc họng bằng dung dịch Natri bicarbonat 1,4% trong 30 giây, sau đó dùng Betadin xanh lá 1% và Natri clorua 0,9% dung dịch dùng ngoài pha với tỷ lệ 1:1 để súc họng lại đến khi cảm thấy sạch. Đảm bảo răng miệng bệnh nhân luôn sạch sẽ.

Đau vùng thượng vị: Điều dưỡng đánh giá mức độ đau của BN theo thang điểm đau. Cho BN nằm tư thế cảm giác thoải mái, dễ chịu. Thực hiện thuốc dạ dày: thuốc ức chế bơm proton, Succralfate, Aluminum phosphate; thuốc giảm đau Tramadol 100mg, Drotaverin.

Nguy cơ xuất huyết do giảm số lượng tiểu cầu: Điều dưỡng cần kiểm tra sự vẹn toàn của da niêm mỗi ngày, hạn chế lấy máu nhiều lần và bàn giao sau mỗi ca trực. Chăm sóc hỗ trợ vệ sinh, vận động khi tiểu cầu < 20 G/L, theo dõi chỉ số tiểu cầu và luôn duy trì tiểu cầu > 30G/L. Trong quá trình ghép BN được truyền 04 khối tiểu cầu chiếu xạ qua bộ lọc.

Nguy cơ nhiễm trùng sau ghép: Nhân viên vào ghép phải tuân thủ rửa tay đúng quy định, thực hiện y lệnh thuốc phòng và điều trị nhiễm vi nấm, vi khuẩn và vi rút; nhân viên y tế có vấn đề về sức khỏe như cảm cúm không được vào đơn vị để tránh tiếp xúc với bệnh nhân. Cho BN tắm, vệ sinh bằng dung dịch Clohexidine 4%. Chăm sóc buồng tiêm dưới da và các thủ thuật bắt buộc phải vô khuẩn tuyệt đối, kiểm tra sự vẹn toàn của

da niêm mỗi ngày, hạn chế lấy máu nhiều lần. Luôn duy trì và kiểm tra nhiệt độ phòng và áp lực phòng đảm bảo trong giới hạn cho phép. Theo dõi sát dấu dinh hiệu ít nhất 5 lần/ ngày.

Thiếu hụt dinh dưỡng do bệnh nhân ăn kém: BN được cung cấp khẩu phần ăn vô khuẩn theo hội chẩn của khoa dinh dưỡng gồm súp bí đỏ, sữa Ensure và nước đậu nành; chia nhỏ khẩu phần ăn 6 lần/ ngày cách nhau mỗi 3 giờ. Thức ăn khi đưa đến khu ghép phải chiếu tia UV và hâm nóng lại bằng lò vi sóng trước khi mang vào cho bệnh nhân. Điều dưỡng động viên tinh thần và giải thích tầm quan trọng của dinh dưỡng cho BN hiểu và hợp tác.

Theo dõi dấu hiệu GVHD: Điều dưỡng cần chú ý theo dõi các dấu hiệu: cân nặng và vòng bụng 2 lần/ ngày; tình trạng hồng ban xuất huyết ở da và màu sắc da, phân; xét nghiệm chức năng gan thận, xét nghiệm Cyclosporin A để thông báo bác sĩ điều chỉnh liều thuốc chống thải ghép. Thực hiện y lệnh thuốc Sandimmun Neoral đúng liều và đúng giờ.

III. BÀN LUẬN

Trên một bệnh nhân điều trị đồng thời hai kỹ thuật cao là ghép tế bào gốc đồng loài kết hợp với việc xạ trị thì việc xảy ra một số tác dụng phụ là điều không thể tránh khỏi. Trong vài ngày đến vài tuần sau khi chiếu xạ toàn thân liều cao, bệnh nhân có thể gặp phải các tác dụng phụ như viêm tuyến mang tai, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khô miệng, viêm niêm mạc, viêm thực quản, đỏ da, đau đầu, rụng tóc, mất cảm giác thèm ăn, và mệt mỏi [5],[6]. Viêm phổi mô kẽ (còn gọi là hội chứng viêm phổi mô kẽ vô căn/viêm phổi mô kẽ) là một biến chứng bán cấp có thể gây tử vong, phát triển trong vòng vài ngày đến vài

tháng sau khi ghép TBGDL, với tỷ lệ mắc cao nhất từ 60 – 90 ngày sau ghép [7]. So sánh thực tế trên lâm sàng thì bệnh nhân của chúng tôi có ghi nhận một số vấn đề sau: buồn nôn và nôn, loét miệng độ II, đau bụng và đau vết loét với mức độ đau ghi nhận 7/10, ăn uống kém, lo âu, căng thẳng, thiếu máu giảm tiểu cầu, nhiễm trùng, xuất huyết. Tuy nhiên, chúng tôi không ghi nhận tình trạng viêm phổi mô kẽ và viêm tuyến mang tai trên bệnh nhân. Theo một nghiên cứu của Sampath và cộng sự cho biết rằng ở liều tia xạ 12Gy thì tỉ lệ gây ra biến chứng viêm phổi là 11% [9]. Còn trên bệnh nhân của chúng tôi đã được trang bị đồ phòng hộ, khử khuẩn đường đi và việc vận chuyển bệnh nhân phải an toàn và nhanh chóng để tránh các nguy cơ ngoại nhiễm và tránh được biến chứng này.

Đối với vấn đề loét miệng trên bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận tình trạng loét miệng độ II và tình trạng đau vùng thượng vị phản ánh độc tính của thuốc hoá chất và phóng xạ trên niêm mạc đường tiêu hoá. Biến chứng này gây ra tình trạng đau và làm hạn chế dinh dưỡng bằng đường miệng của bệnh nhân. Chúng tôi can thiệp thuốc giảm đau Tramadol, Drotaverin và thuốc dạ dày cho bệnh nhân và đồng thời hỗ trợ bệnh nhân vệ sinh răng miệng, tư thế nằm thoải mái, dễ chịu.

Tình trạng nôn và buồn nôn của bệnh nhân xảy ra từ khi bệnh nhân được điều kiện hoá và kéo dài đến 10 ngày sau ghép. Có nhiều nguyên nhân gây ra biến chứng này như việc hoá, xạ trị. Biến chứng này kéo dài gây ra sự khó chịu và ảnh hưởng đến tâm lý của bệnh nhân rất nhiều. Bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện thuốc Dexamethason và Ondasetron từ trước khi bắt đầu điều kiện hoá để ngăn ngừa và giảm cường độ của biến chứng này.

Vấn đề về dinh dưỡng của bệnh nhân cũng được chú trọng vì các biến chứng trên đường tiêu hoá thường xảy ra cùng lúc làm hạn chế dinh dưỡng đường miệng của bệnh nhân và ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình phục hồi của bệnh nhân. Chúng tôi hội chẩn với khoa dinh dưỡng tại bệnh viện để đưa ra chế độ ăn phù hợp với từng giai đoạn của bệnh và phải đảm bảo vô khuẩn từ khâu chế biến, qua hệ thống khử khuẩn bằng tia cực tím trước khi đưa vào đơn vị ghép và được hâm nóng bằng lò vi sóng. Trong giai đoạn bệnh nhân loét miệng thì bệnh nhân được chia nhỏ 5 bữa trong ngày với súp xay và sữa. Ngoài ra việc chăm sóc răng miệng cũng góp phần phòng ngừa tình trạng khô miệng, khó nuốt, thay đổi hương vị.

IV. KẾT LUẬN

Đây là trường hợp ghép TBGDL kết hợp TXTT đầu tiên được thực hiện tại bệnh viện Chợ Rẫy. Sau thời gian theo dõi, bệnh nhân hồi phục, xuất viện và đạt lui bệnh sau ghép. Qua đây chúng tôi nhận thấy rằng, ngoài việc phải tuân thủ việc chăm sóc bệnh nhân ghép theo đúng quy định thì việc phối hợp giữa các bộ phận và sử dụng trang bị phòng hộ cho bệnh nhân, khử khuẩn đường đi là vô cùng cần thiết để tránh các tác nhân ngoại nhiễm cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dreyling, M.** Mantle Cell Lymphoma: Biology, Clinical Presentation, and Therapeutic Approaches. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2014, 34, 191–198.
2. **Jain, P.; Wang, M.L.** Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel

- treatments. *Am. J. Hematol.* 2022, 97, 638–656.
3. **Levitt, SH, Purdy JA, Perez CA, eds.** *Technical Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Applications.* Berlin, Germany: Springer; 2006.
 4. **Seung S, Larson D, Galvin J, et al.** American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic Radiosurgery (SRS). *Am J Clin Oncol* 2013;36(3):310-315.
 5. **Oya N, Sasai K, Tachiiri S, Sakamoto T, Nagata Y, Okada T, et al.** Influence of radiation dose rate and lung dose on interstitial pneumonitis after fractionated total body irradiation: acute parotitis may predict interstitial pneumonitis. *Int J Hematol.* (2006) 83:86–91.10.1532
 6. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol.* (2000)
 7. Vogel J, Hui S, Hua C-H, Dusenbery K, Rassiah P, Kalapurakal J, et al. Pulmonary toxicity after total body irradiation – critical review of the literature and recommendations for toxicity reporting. *Front Oncol.* (2021)
 8. Vogel J, Hui S, Hua CH, Dusenbery K, Rassiah P, Kalapurakal J, Constine L, Esiashvili N. Pulmonary Toxicity After Total Body Irradiation - Critical Review of the Literature and Recommendations for Toxicity Reporting. *Front Oncol.* 2021 Aug 26;
 9. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2005)

MIỄN DỊCH – DI TRUYỀN – SINH HỌC PHÂN TỬ

KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP – LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH
NHIỀU HỨA HẸN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯTrần Thị Hồng Hà¹

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây liệu pháp miễn dịch sử dụng kháng thể đơn dòng điều trị ung thư đã có những tiến bộ đáng kể và truyền cảm hứng cho những nghiên cứu về kháng thể trị liệu mới. Kháng thể đơn dòng đầu tiên là Muromonab-CD3 (OKT3) được phê duyệt ra thị trường năm 1986 [1]. Kể từ đó đến nay những thuốc bản chất là kháng thể đã phát triển nhanh chóng và trở thành một trong những loại thuốc quan trọng nhất trong điều trị ung thư.

Kháng thể đặc hiệu kép (Bispecific antibody: BsAb) đã được phát triển để giải quyết tình trạng kháng thuốc và nâng cao hiệu quả điều trị. Các liệu pháp kết hợp kháng thể đơn dòng nhắm vào các thụ thể hoặc epitop khác nhau có thể nâng cao hiệu quả điều trị và giúp khắc phục tình trạng kháng thuốc. Tuy nhiên, những liệu pháp này cũng có thể gây độc tính cao hơn. Kháng thể đặc hiệu kép có thể cải thiện hiệu quả và độ an toàn bằng cách đồng thời nhận biết và liên kết hai kháng nguyên hoặc epitop kháng

nguyên khác nhau. Ngoài ra, BsAb còn có ưu điểm độc đáo là điều hướng các tế bào hiệu ứng gây độc (Cytotoxic effector cell) [2],[3].

Trong thập kỷ vừa qua, các BsAb đã được phát triển nhanh chóng và cho thấy hiệu quả của chúng. Kể từ khi kháng thể đặc hiệu kép đầu tiên là Catumaxomab được ra đời năm 2009 (rút khỏi thị trường năm 2017), cho tới nay đã có trên 200 loại đang được nghiên cứu lâm sàng [4].

Tính đến nay (tháng 7/2024), có 12 sản phẩm BsAb được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt trên thị trường. Trong số này, 10 loại đã được phê duyệt cho chỉ định điều trị ung thư và 9 trong số đó là chất gắn kết tế bào T (T-cell engager: TCE) [5],[48]. Có thể kỳ vọng rằng một số lượng lớn kháng thể đặc hiệu kép sẽ được tung ra thị trường trong 3-5 năm tới, đưa sự phát triển của kháng thể đặc hiệu kép bước vào thời kỳ phát triển tốc độ cao.

Vậy kháng thể đặc hiệu kép là gì? Cơ chế hoạt động của chúng ra sao và ứng dụng trong lâm sàng thế nào? Chúng ta sẽ cùng tìm hiểu thông qua các tài liệu đã được công bố trong những năm gần đây.

II. ĐỊNH DẠNG CỦA BSAB

Việc lựa chọn định dạng và đích nhắm, đặc tính dược động học và tính ổn định của BsAb quan trọng để xác định hiệu quả điều trị. Sự phong phú của các dạng cấu trúc cung

¹Hệ thống y tế Medlatec

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hồng Hà

SĐT: 0989084447

Email: tranhongha05@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

cấp nhiều giải pháp hơn cho các vấn đề kỹ thuật trong nghiên cứu BsAb.

Tuỳ theo sự có mặt của vùng Fc (mảnh có thể kết tinh), các kháng thể đặc hiệu kép có thể được chia thành hai loại: bsAb dựa trên IgG và bsAb dựa trên Fragment [6].

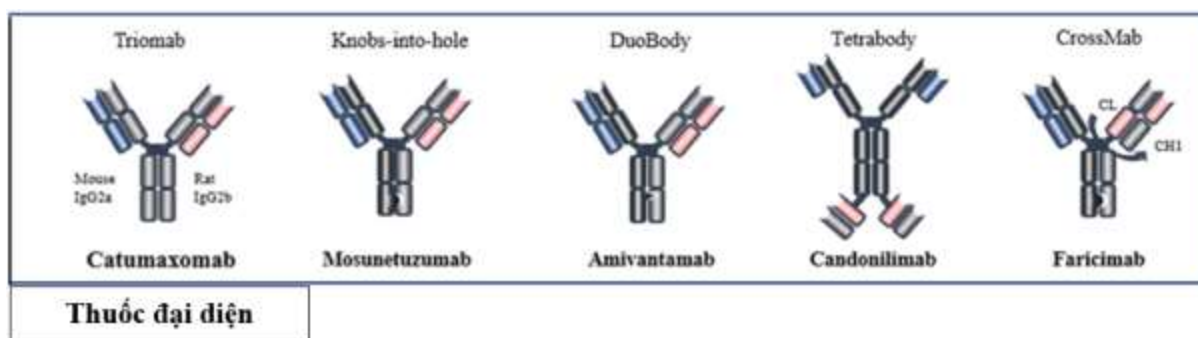
2.1. BsAb dựa trên IgG (IgG - based BsAb)

Các kháng thể đặc hiệu kép dựa trên IgG có cấu trúc tương tự như kháng thể tự nhiên và tất cả đều có vùng Fc. Vùng Fc liên quan đến nhiều hoạt động của các kháng thể đặc hiệu kép, chẳng hạn như gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) và thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP). Hơn nữa, vùng Fc của BsAbs có thể góp phần làm tăng thời gian bán hủy. Ngoài ra, vùng Fc tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tinh chế BsAbs và cũng thúc đẩy tính ổn định và độ hòa tan của chúng.

Tuy nhiên, BsAb dựa trên IgG cũng có nhiều nhược điểm khác nhau, chẳng hạn như tác dụng phụ do liên kết ngoài đích của miền

Fc hoạt động với FcR (thụ thể Fc) và vấn đề liên quan đến chuỗi [7].

Các định dạng mới đang được phát triển để giải quyết những vấn đề này. Ví dụ, mosunetuzumab (kháng thể đặc hiệu kép kháng CD3/CD20) mới ra mắt gần đây đã áp dụng định dạng “núm-vào-lỗ” (Knobs-into-holes) cổ điển để đảm bảo lắp ráp chuỗi nặng đúng cách. Công nghệ này có một axit amin lớn trên một chuỗi để tạo ra một “núm” và một axit amin nhỏ hơn trên chuỗi còn lại để tạo ra một “lỗ” tương ứng, giúp ích cho việc lắp ráp chính xác hai chuỗi nặng kháng thể khác loại, từ đó giải quyết được “vấn đề liên quan đến chuỗi”. Sự không phù hợp giữa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ không tương đồng là một vấn đề thường gặp khác. Một cách tiếp cận mới là định dạng CrossMab, được tạo ra dựa trên định dạng “Knobs-into-holes” và giải quyết thêm vấn đề ghép nối sai chuỗi nhẹ. Faricimab (anti-ang-2/VEGF) được thiết kế ở dạng này và hiện đã được phê duyệt để điều trị phù hoàng điểm do tiểu đường và thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác thể ướn mạch máu mới (nAMD) [8]



Hình 1. Kháng thể đặc hiệu kép dựa trên IgG (IgG - based bsAb)

Kháng thể đặc hiệu kép dựa trên phân đoạn (Fragment – based BsAb):

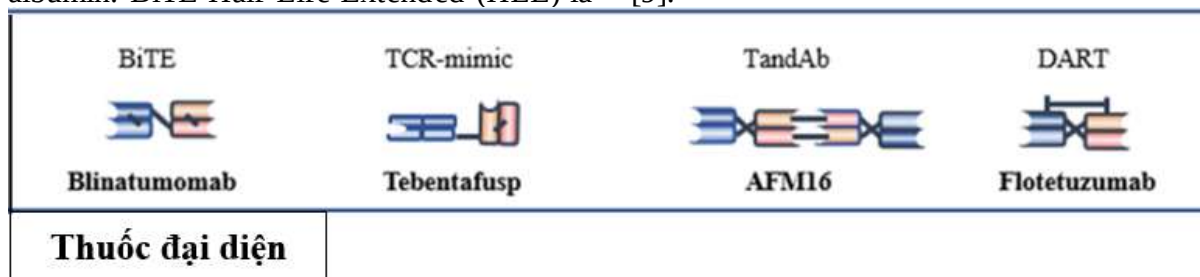
Các BsAb dựa trên phân đoạn bao gồm các miền nặng và nhẹ có thể thay đổi từ hai kháng thể hoặc đơn vị Fab và thiếu vùng Fc, khác với các BsAb dựa trên IgG. Các phân

đoạn này được gắn với nhau bằng các liên kết (ví dụ: liên kết disulfide hoặc tương tác không cộng hóa trị) và các đặc tính được động học khác với BsAbs dựa trên IgG. BsAbs dựa trên phân đoạn cho thấy một số ưu điểm như năng suất cao, chi phí thấp, khả

năng thâm nhập khối u tốt và khả năng khắc phục các vấn đề liên quan đến chuỗi.

Do trọng lượng phân tử thấp, kháng thể BiTE (bispecific T-cell engager) dễ được chuyển hóa in vivo hơn, với thời gian bán hủy điển hình chỉ 2-4 giờ. Để tăng thời gian bán hủy của BsAb dựa trên phân đoạn, các kháng thể đã được thiết kế để hợp nhất với vùng Fc hoặc các phân tử liên kết với albumin. BiTE Half-Life Extended (HLE) là

một định dạng mới được xây dựng dựa trên định dạng BiTE cổ điển bằng cách kết hợp với miền Fc, làm tăng đáng kể thời gian bán hủy trong huyết thanh. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng CD19 HLE BiTE" là phương pháp điều trị hiệu quả đối với các bệnh lý ác tính dương tính với CD19, với thời gian bán hủy là 210 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch một lần, có thể phù hợp với liều dùng mỗi tuần một lần [9].



BiTE, bispecific T-cell engager; TandAb, tandem diabody; DART, dual affinity retargeting
Hình 2. Kháng thể đặc hiệu kép dựa trên phân đoạn (Fragment-based BsAb)

III. ÁI LỰC VÀ HOÁ TRỊ

3.1. Ái lực

Ái lực của kháng thể đặc hiệu kép là yếu tố chính ảnh hưởng đến khả năng dung nạp tổng thể và giải phóng cytokine. Đối với các tác nhân gắn kết tế bào T nhắm đích CD3, ái lực của nhánh CD3 là yếu tố chính tạo nên sự thành công của kháng thể đặc hiệu kép tế bào T (T-bsAbs). Nhánh CD3 có ái lực quá cao sẽ dẫn đến giải phóng quá nhiều cytokine và ảnh hưởng đến sự phân bố BsAbs vào mô, hạn chế khả năng tiếp cận của chúng đến vị trí đích.

Nghiên cứu cho thấy, kháng thể đặc hiệu kép PSMA/CD3 có ái lực CD3 thấp hơn được báo cáo là có hiệu quả hơn trong việc tiêu diệt tế bào khối u và giảm tỷ lệ mắc cũng như mức độ nghiêm trọng của hội chứng giải phóng cytokine (CRS) ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt so với BsAb có ái lực CD3 cao

[10]. Như vậy ái lực thích hợp là điều cần thiết cho sự phân phối và hiệu quả của thuốc.

Ngoài ra, kháng thể đặc hiệu kép có thể đạt được độ chọn lọc cao chống lại tế bào khối u bằng cách giảm ái lực của nhánh với kháng nguyên đặc hiệu khối u (TSA). Kháng thể đặc hiệu kép phụ thuộc tế bào T HER2 (TDB) là một BsAb có hai nhánh HER2 có ái lực thấp được báo cáo là có độ đặc hiệu cao đối với khối u. Nó có khả năng gắn mạnh với các tế bào có biểu hiện HER2 cao, trong khi tỷ lệ gắn với các tế bào biểu hiện HER2 thấp là thấp. Dữ liệu lâm sàng đã chỉ ra rằng BsAb này có khả năng dung nạp tốt hơn so với các liệu pháp tế bào CAR-T (thụ thể kháng nguyên T) nhắm vào HER2 [11].

3.2. Hoá trị

Hoá trị có nghĩa là số lượng vị trí gắn trong kháng thể có thể được sử dụng để gắn với các kháng nguyên. Đây là một yếu tố quan trọng khác trong việc thiết kế kháng thể

đặc hiệu kép vì nó có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của kháng thể. Các thiết kế đơn trị và đa trị có thể được sử dụng để đạt được mức độ hiệu quả khác nhau. Glofitamab là một ví dụ về BsAb có hóa trị 2:1 chống lại CD20 của tế bào B và CD3 của tế bào T. Nó đã được chứng minh là có hoạt tính chống khối u in vitro cao gấp 40 lần so với BsAbs hóa trị 1:1. Điều này chứng tỏ tầm quan trọng của việc xem xét tất cả các đặc điểm cấu trúc khi thiết kế kháng thể đặc hiệu kép, cũng như sự cần thiết của một quy trình sàng lọc toàn diện để thu được sản phẩm tối ưu [12].

IV. PHÂN LOẠI KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP DỰA VÀO SỰ LỰA CHỌN ĐÍCH

Các kháng thể đặc hiệu kép có thể được phân thành ba loại dựa trên cơ chế hoạt động của chúng: bắc cầu tế bào, bắc cầu thụ thể và bắc cầu cytokine.

4.1. Bắc cầu tế bào: BsAb có thể chuyển hướng các tế bào có hiệu lực gây độc đến các tế bào khối u. Từ góc độ cơ học, loại kháng thể đặc hiệu kép này có thể huy động các tế bào miễn dịch (như tế bào T và tế bào NK) vào vùng khối u để phát huy tác dụng gây độc tế bào. Một vị trí gắn kháng nguyên của BsAb gắn với các kháng nguyên đặc hiệu biểu hiện trên tế bào khối u, trong khi vị trí còn lại bắc cầu và kích hoạt các tế bào hiệu lực như đại thực bào và tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL). CD3 là protein đích phổ biến nhất được biểu hiện trên các tế bào hiệu lực, có thể kích hoạt hoạt động chống khối u của tế bào T. Một số protein đích mới nổi cũng được phân loại vào loại này, chẳng hạn như TCR và CD16A [13],[14].

4.1.1. Nhắm đích các tế bào có hiệu lực gây độc :

a. Gắn kết tế bào T nhắm đích CD3:

Việc gắn các T-BsAb với CD3 cho thấy một phương pháp điều trị ung thư đầy hứa hẹn nhờ khả năng kích hoạt các tế bào T mà không có sự hạn chế của phức hợp hoà hợp mô chủ yếu (MHC), trực tiếp tạo ra các kháng nguyên liên quan đến khối u (TAA) và các tế bào miễn dịch để hình thành các synap thần kinh miễn dịch (IS). Hơn nữa chúng có thể gây hoại tử tế bào khối u hoặc chết theo chương trình thông qua việc sản xuất perforin và granzyme A/B cũng như kích thích các phối tử gây chết như con đường Fas-FasL. Tuy nhiên chúng cũng có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng. Catumaxomab, kháng thể đặc hiệu kép có bán trên thị trường đầu tiên năm 2009 để điều trị cổ trướng ác tính, đã bị rút khỏi thị trường vào năm 2017 do có khả năng gây ra các tác dụng phụ như hội chứng giải phóng cytokine (CRS) và nhiễm độc gan qua trung gian tế bào. Vì vậy, điều quan trọng là phải xem xét các yếu tố khác nhau khi thiết kế một kháng thể đặc hiệu kép để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả [15].

b. Gắn kết tế bào T nhắm đích TCRγδ:

CD3 được phân bố rộng rãi trên bề mặt tế bào lympho T, và BsAb kháng CD3 có thể kích hoạt phần lớn tế bào T, bao gồm một số tế bào ức chế miễn dịch như tế bào T điều hòa (Treg). Nhắm đích các dưới nhóm tế bào T cụ thể bằng kháng thể đặc hiệu kép là một cách tiếp cận đầy hứa hẹn để cải thiện hiệu quả và tính chọn lọc của T-BsAbs. Bằng cách kích hoạt có chọn lọc các tế bào miễn dịch, có thể tránh được việc kích hoạt Treg ức chế miễn dịch và giảm nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ. Ví dụ, nhắm đích vào các Vg9Vd2 của tế bào T, một quần thể tế bào nhỏ (1% -10%) của tế bào T máu ngoại vi, đã cho thấy hoạt động trị liệu đầy hứa hẹn nhờ thụ thể tế bào T được bảo tồn (TCR) có thể

nhận ra các tế bào ác tính mà không cần dựa vào MHC. 7D12-5 GS-6H4 là kháng thể đặc hiệu kép mới chống lại Vg9Vd2 tế bào T và EGFR (epidermal growth factor receptor) đã được chứng minh là có tác dụng kích hoạt Vg9Vd2 tế bào T và thúc đẩy quá trình chết theo chương trình của tế bào ung thư đại trực tràng trong mô hình xenograft chuột. Liệu pháp mới này tránh được việc kích hoạt các Treg ức chế miễn dịch và có hiệu quả trong việc tiêu diệt các khối u [16].

c. Gắn kết tế bào NK nhắm đích CD16A:

AFM13 là một kháng thể đặc hiệu kép hóa trị bốn được phát triển bởi Affimed nhằm vào CD16A và CD30 [17]. CD16A kích hoạt tế bào NK, tăng giải phóng các cytokine và chemokine gây viêm, đồng thời tăng cường khả năng chống khối u của tế bào NK. Độc tính tế bào của tế bào NK do AFM13 gây ra phụ thuộc hoàn toàn vào sự hiện diện của CD30. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I để điều trị bệnh u lympho Hodgkin, AFM13 đã kích hoạt đáng kể việc hoạt hóa các tế bào NK trong máu ngoại vi, cho thấy hoạt động chống khối u mạnh mẽ và khả năng dung nạp tốt. Điều này chứng tỏ tiềm năng của các kháng thể đặc hiệu kép trong việc kích hoạt có chọn lọc các tế bào NK và mang lại hoạt động chống khối u mạnh mẽ và bền vững hơn [18].

4.1.2. Nhắm đích các tế bào u:

a. Nhắm đích các kháng nguyên liên quan tới u:

Các kháng thể đơn dòng nhắm đích vào các kháng nguyên liên quan tới u (Targeting tumor-associated antigens : TAAs) như CD19, CD20 hoặc HER2 (Human epidermal growth factor receptor 2) điều trị ung thư có hiệu quả. Tuy nhiên do trên các tế bào bình thường cũng biểu hiện các dấu ấn này nên cũng bị tiêu diệt trong quá trình điều trị. Các

kháng thể đặc hiệu kép sẽ làm giảm nguy cơ này thông qua khả năng lựa chọn và độ đặc hiệu của nó. Bằng cách điều chỉnh ái lực và hoá trị của các kháng thể, các BsAb có thể được thiết kế để nhắm đích vào các TAA trên bề mặt tế bào u trong khi giảm phá huỷ các tế bào bình thường. Điều này cho phép nhắm vào nhiều đích hơn và tăng hiệu quả điều trị ung thư mà ít tác dụng phụ [19].

b. Nhắm đích vào các kháng nguyên đặc hiệu u:

Khác với các kháng nguyên liên quan tới u (TAA), các kháng nguyên đặc hiệu u (Tumor – specific antigens: TSAs) chỉ biểu hiện trên tế bào u. Về mặt lý thuyết nhắm đích vào kháng nguyên đặc hiệu u tránh độc cho các tế bào bình thường và có độ an toàn cao. Các protein đột biến được sản xuất bởi các gen tiền ung thư và gen ức chế khối u bị đột biến (như RAS và p53) có thể là các TSA tiềm năng. Các protein đột biến này thường là protein nội bào nên khó bị nhắm đích trực tiếp bởi các kháng thể. Tuy nhiên các protein đột biến bị thuỷ phân có thể gắn với kháng nguyên bạch cầu người (HLA) dưới dạng các peptid ngắn để hình thành phức hợp peptid-HLA (pHLA) biểu hiện trên bề mặt tế bào. Những peptid này cũng được biết như là các tân kháng nguyên liên quan đột biến (mutation- associated neoantigen: MANAs), được sử dụng như các đích để thiết kế kháng thể đặc hiệu kép [20].

Các đích MANA này cho phép thiết kế BsAb với khả năng chọn lọc cao để định hướng tế bào T tới các kháng nguyên đặc hiệu u biểu hiện trên các tế bào u. Tuy nhiên các MANA thường biểu hiện mức độ thấp trên bề mặt tế bào khiến việc xác định nó trở nên khó khăn hơn. Bởi vậy khi phát triển các kháng thể MANA cần có yêu cầu cao để tối ưu cấu trúc và hoá trị [21].

4.2. Bắc cầu thụ thể

Các kháng thể đặc hiệu kép nhắm đích hai thụ thể u được nghiên cứu nhằm tăng hiệu quả điều trị và giảm độc cho tế bào bình thường. Như phần trên đã đề cập, các kháng nguyên liên quan với u (TAAs) cũng biểu hiện trên các tế bào bình thường dẫn đến bị tiêu diệt. Nhắm đích vào hai TAA hoặc các epitope khác nhau của cùng kháng nguyên có thể làm tăng khả năng lựa chọn và giảm tính độc. Ngoài ra sự rối loạn chức năng thường gặp ở các u ác tính. Việc thiết kế các kháng thể đặc hiệu kép để ức chế con đường bù trừ có lợi cho việc cải thiện hiệu quả và khắc phục tình trạng kháng thuốc.

4.2.1. Cầu nối hai thụ thể riêng biệt:

Đồng thời ức chế hai protein liên quan tới u không những có thể mang lại hiệu quả cao trong điều trị vì có thể nhắm đích tới nhiều con đường liên quan tới tiến trình phát triển u mà còn giảm nguy cơ kháng thuốc đối với hai loại thuốc cùng một lúc. Rõ ràng là ức chế EGFR mang lại các kết quả đầy hứa hẹn trong điều trị một loạt ung thư bao gồm carcinoma phổi không tế bào nhỏ và ung thư trực tràng. Tuy nhiên các đột biến EGFR và hoạt hoá con đường bù trừ có thể dẫn đến kháng thuốc [22]. Để khắc phục điều này, kết hợp hai loại thuốc đồng thời ngăn cản con đường bù trừ như kết hợp ức chế EGFR và cMET bằng cách phát triển kháng thể đặc hiệu kép EGFR/cMET. Amivantamab là một ví dụ và đã được FDA thông qua vào tháng 21/5/2021 để điều trị bệnh nhân người lớn bị carcinoma phổi tế bào không nhỏ không hoặc đã di căn [23].

4.2.2. Bắc cầu các epitope khác nhau của cùng thụ thể:

Trastuzumab và Pertuzumab là những kháng thể đơn dòng nhắm đích vào protein HER2 nhưng ở những phía khác nhau. Kết hợp hai loại thuốc này có hiệu quả hơn trong điều trị ung thư vú có HER2 dương tính thông qua việc có thể nhắm đích vào hai phía gắn kháng nguyên trên cùng một thụ thể và đã được FDA thông qua.

Zanidatamab (ZW25) là một kháng thể đặc hiệu dòng nhắm đích vào hai epitope của HER2, kết hợp phía gắn của Trastuzumab (HER2 ECD4) và Pertuzumab (HER2 ECD2) đã mang lại kết quả điều trị đầy hứa hẹn đối với ung thư vú có HER2 dương tính và ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản [24].

4.2.3. Các thụ thể trên tế bào miễn dịch:

Các tế bào miễn dịch có nhiều các protein điều hoà trên bề mặt bao gồm hàng loạt các protein checkpoint miễn dịch điều hoà các hoạt động hoạt hoá, tăng sinh và chống u của tế bào miễn dịch. Kích thích hoặc ức chế các con đường liên quan một cách hợp lý có thể tạo ra tác dụng giải phóng miễn dịch mạnh hơn. CTLA-4 và PD-1/PD-L1 là những protein checkpoint miễn dịch quan trọng. Việc hoạt hoá hai con đường này có thể ức chế đáng kể sự hoạt hoá các tế bào miễn dịch như tế bào T, tạo ra việc “trốn thoát miễn dịch” của các tế bào u. Ức chế CTLA-4 và PD-1/PD-L1 sẽ thúc đẩy việc hoạt hoá các tế bào miễn dịch trong vi môi trường u dẫn đến quá trình chết theo chương trình của tế bào u [25].

Cadonilimab là một kháng thể đặc hiệu kép được thiết kế để nhắm đích cả PD-1 và CTLA-4 dựa vào định dạng tứ giác, đã tăng hiệu quả điều trị và tính độc thấp [26].

4.2.4. Các thụ thể trên tế bào u và tế bào miễn dịch:

Các kháng thể đặc hiệu kép có thể nhắm đích vào cả tế bào u và tế bào miễn dịch, hoạt hoá hoạt động chống u của tế bào miễn dịch và tác động trực tiếp vào tế bào u để kích hoạt quá trình chết theo chương trình. Các tế bào miễn dịch đã hoạt hoá thường là các tế bào T xâm nhập đã có trong vi môi trường u, phản ứng miễn dịch chậm và bền vững do BsAbs tạo ra làm tăng tính đặc hiệu và độ an toàn của thuốc [27].

PRS-344 là kháng thể hóa trị bốn nhắm vào PD-L1 và 4-1BB nằm trên bề mặt tế bào u và tế bào miễn dịch. PRS-344 được thiết kế để gắn với PD-L1 trước tiên, sau đó cho phép miễn gắn 4-1BB điều khiển sự kết tụ của các phân tử 4-1BB trên bề mặt tế bào T. So với kháng thể đơn dòng 4-1BB, PRS-344 giảm đáng kể độc tính trên gan trên lâm sàng và theo dữ liệu tiền lâm sàng, tác dụng chống u tốt hơn so với sử dụng kết hợp hai kháng thể đơn dòng [28].

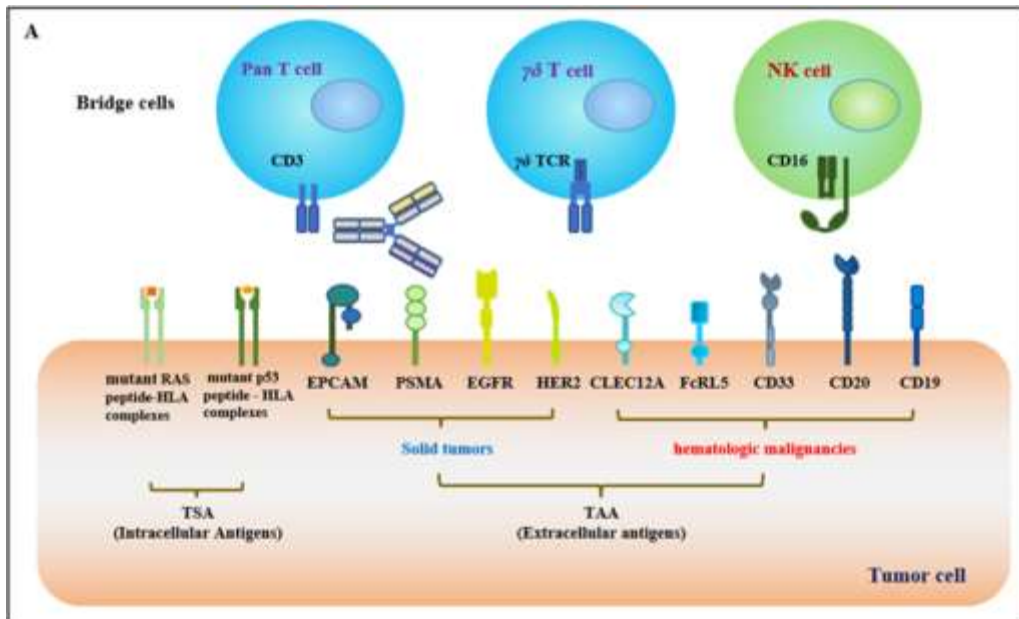
4.3. Bắc cầu các cytokin và thụ thể

Sự điều hòa bất thường của các cytokine có mối tương quan chặt chẽ với sự phát triển và tiến triển của khối u. Các phương pháp điều trị nhắm vào các cytokine đã được báo cáo, tuy nhiên, sự phát triển của chúng bị hạn chế bởi các yếu tố như thời gian bán hủy ngắn và tính sinh miễn dịch cao. Để khắc phục những hạn chế này, nhiều liệu pháp dựa trên cytokine phối hợp đã được áp dụng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm độc tính, đây cũng là cơ sở lý thuyết để thiết kế các kháng thể đặc hiệu kép [29].

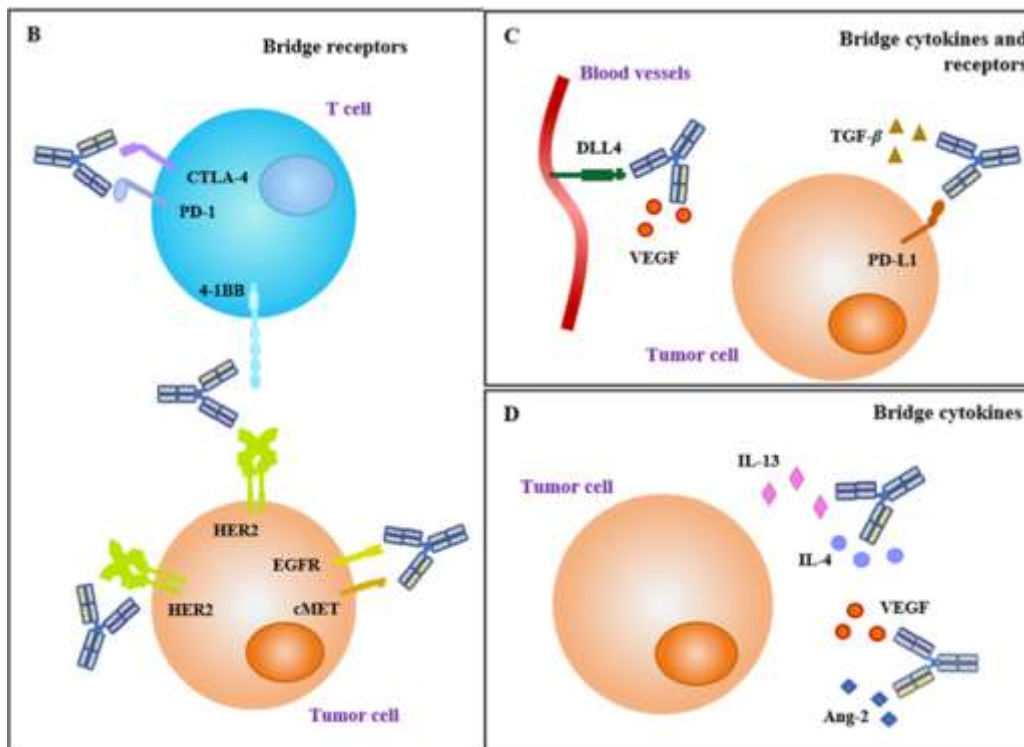
DLL4 là một thụ thể biểu hiện trong mạch máu và thuộc họ phối tử Notch, có tác dụng ảnh hưởng đến sự hình thành các mạch máu mới. DLL4 biểu hiện mạnh hơn trong các khối u ác tính khác nhau như ung thư vú và bàng quang. Tuy nhiên, kháng thể đơn dòng DLL4 có những tác dụng phụ nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng. Để tránh độc tính, navicixizumab được thiết kế dưới dạng kháng thể đặc hiệu kép nhắm vào DLL4 và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF). Điều này cho phép kháng thể nhắm mục tiêu vi môi trường u tốt hơn và cho thấy hiệu quả lâm sàng đầy hứa hẹn cũng như độc tính có thể kiểm soát được trong các thử nghiệm lâm sàng đối với nhiều loại khối u rắn. BsAb này đã được FDA cấp chỉ định nhanh để điều trị ung thư buồng trứng nặng đã điều trị [30].

4.4. Bắc cầu hai cytokin

Kháng thể đặc hiệu kép nhắm vào hai cytokin ít được nghiên cứu trong điều trị u và vẫn còn đang được tiếp tục khám phá. Vanucizumab là một phương pháp điều trị mới đầy hứa hẹn cho các u rắn tiến triển vì đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc nhắm mục tiêu vào cả VEGF và Ang-2, hai loại protein có liên quan đến sự phát triển u và hình thành mạch. Độ an toàn và khả năng dung nạp của thuốc tương đương với các chất ức chế kháng VEGF hoặc kháng Ang-2 khác, khiến BsAb này trở thành một lựa chọn khả thi để điều trị các bệnh ác tính như ung thư vú và ung thư biểu mô dạ dày[31].



A. Kháng thể đặc hiệu kép bắc cầu các tế bào miễn dịch hiệu lực với các tế bào u, bao gồm các tế bào T pan, Tgd và tế bào NK



B. Kháng thể đặc hiệu kép bắc cầu các thụ thể trên cùng hoặc các tế bào khác nhau

C. Kháng thể đặc hiệu kép bắc cầu các cytokin và thụ thể

D. Kháng thể đặc hiệu kép bắc cầu các cytokin

Hình ảnh trích dẫn từ Yanze Sun et al. 2023 [32]

V. CÁCH ĐƯA KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP TỚI U

Hiện tại, có hai cách để đưa BsAbs đến các vị trí u. Thứ nhất là ngay sau khi chúng được sản xuất in vitro, quá trình này thường tốn kém, mất thời gian và không hiệu quả. Thứ hai là cho phép tổng hợp BsAbs in vivo, có thể chống lại quá trình đào thải nhanh chóng các dạng không có Fc trong thận, tạo ra mức kháng thể mạnh kéo dài và khắc phục các vấn đề về lắp ráp kháng thể tái tổ hợp và bảo quản lâu dài.

5.1. Dùng BsAb sản xuất in vitro

Phần lớn các phương pháp điều trị dựa trên kháng thể được thực hiện sau quá trình tổng hợp trong ống nghiệm. Thông thường bằng cách: tiêm tĩnh mạch (IV), tiêm trong da (IC), tiêm dưới da (SC) hoặc tiêm bắp (IM)) và tại chỗ. Quá trình này được điều hòa bởi sự tương tác phức tạp của nhiều yếu tố: vị trí truyền (ví dụ: IV, IC hoặc trong khối u), truyền qua huyết tương và bạch huyết, thẩm thấu qua nội mô và lớp nền vào mô kẽ, sức căng thủy động trong máu so với các mô ung thư biểu mô và loại bỏ các chất sinh học khỏi hệ thống (ví dụ, bằng cách lọc qua thận, loại bỏ qua gan) [33].

Mặc dù phương pháp IV cung cấp 100% tính khả dụng sinh học nhưng các trở ngại sinh lý và sự phân tán tuần hoàn làm giảm đáng kể mức BsAb thực tại các vị trí đích. Ngoài ra, việc truyền IV rất bất tiện và mất thời gian, vì BsAb tinh khiết đòi hỏi nồng độ cao hơn khi qua IV để phòng các phản ứng tiêm. Thể tích đưa vào tối đa bị hạn chế do đó độ hòa tan BsAb thấp trong một thể tích nhỏ là rào cản điển hình nhất đối với tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. BsAb đạt yêu cầu lâm sàng rất tốn kém và gặp khó khăn trong sản xuất như độ ổn định thấp khi bảo quản lâu dài.

Đưa thuốc tại chỗ có thể cải thiện hiệu lực và giảm bớt sự tiếp xúc tổng thể đối với yếu tố khác. Trong một số bệnh ác tính nhất định, việc tiêm BiTE trong khối u hoặc trong phúc mạc có thể hạn chế tác dụng đối với các khối u ác tính. Một cách tiếp cận hiệu quả và khả thi là sử dụng các mô cấy rắn, dạng hạt hoặc chất bảo quản được tiêm làm từ các polyme có khả năng phân hủy sinh học và tương thích sinh học để quản lý BsAbs và giải phóng chúng khi polyme bị phân hủy. Copolyme PEG-PLA, một loại polyme có thể tiêm tại chỗ, được sử dụng để vận chuyển BiJ591 (một BsAb nhắm đích tế bào T CD3+ và kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA) trên tế bào ung thư tuyến tiền liệt) chống lại khối u tuyến tiền liệt. Phương pháp vận chuyển BiJ591 vẫn giữ được độ bền và hoạt động của nó, đồng thời hiệu quả điều trị cao hơn phương pháp truyền tĩnh mạch [33].

Kỹ thuật vận chuyển sử dụng hạt nano cũng cho thấy hiệu quả ấn tượng. Ngược lại với sử dụng protein XA-1 riêng lẻ, XA-1 được biểu hiện bằng mRNA được bọc hạt nano lipid cho thấy hiệu quả chống ung thư tiềm năng cao hơn. Sử dụng các chất khác như liposome và peptide thâm nhập tế bào cũng đã được chứng minh là hiệu quả hơn việc sử dụng một loại thuốc đơn độc [34].

5.2. Dùng BsAb sản xuất in vivo

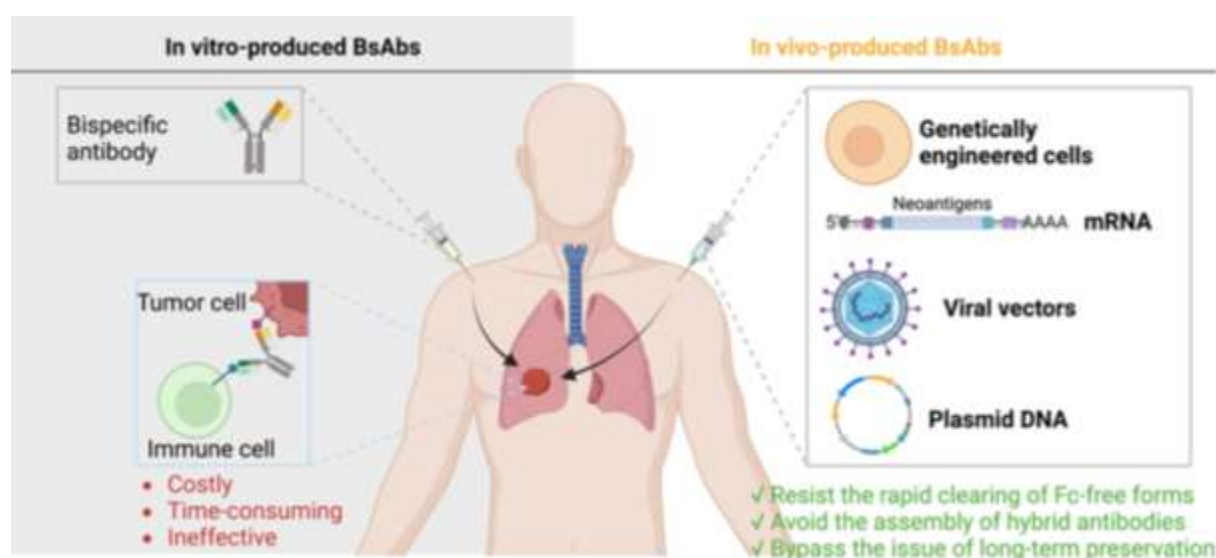
Phương pháp điều trị bằng gen in vivo đã được tạo ra nhằm nỗ lực đạt được sự cân bằng giữa hiệu quả và độ an toàn. Hai phương pháp chính là cấy ghép in vitro các tế bào biến đổi gen và vận chuyển gen thẳng thông qua các vec tơ, mRNA và DNA plasmid [35].

Cả vectơ virus và không virus đều có thể được sử dụng để truyền vật liệu di truyền được mã hóa cho BsAb in vivo, trong khi sử

dùng mRNA hoặc DNA plasmid, việc sử dụng trực tiếp in vivo các BsAbs mã hóa axit nucleic tổng hợp gợi ý các phương pháp mới. Nền tảng DNA CaPO-nanoneedle/minicircle đã tạo ra BsAb (nhắm đích EpCAM/CD3) dẫn đến làm chậm đáng kể sự phát triển của khối u và kéo dài tuổi thọ của động vật với độc tính tối thiểu trong mô hình xenograft trong phúc mạc với dòng tế bào ung thư biểu mô buồng trứng ở người SKOV3[36].

Có thể truyền thông tin di truyền in vitro vào các tế bào thu được từ bệnh nhân, sau đó các tế bào giải phóng BsAb được truyền trở lại bệnh nhân. So với các phương pháp chuyển gen thẳng, sự xâm nhập của khối u

và các vấn đề về độc tế bào đối với đích hoặc ngoài u nói chung có thể được giải quyết bằng cách các tế bào được tiêm neo giữ khối u và sau đó giải phóng vào trong khối u. Các phương pháp mới tập trung vào các tế bào biến đổi tiết ra BiTE (tế bào STab) hiện đang được phát triển. Nghiên cứu trình bày chi tiết về việc tạo ra các tế bào T ở người giải phóng dAb kháng CEA và CD3 cho thấy việc đưa các tế bào STAb-T đã được truyền lentiviral vào trong khối u đã làm giảm đáng kể sự tiến triển ung thư in vivo trong các mảnh ghép xenograft ác tính đại tràng HCT-116 ở người [37].



Các cách đưa kháng thể đặc hiệu tới u
Hình ảnh trích dẫn từ Guo X et al (2023)[38]

VI. THỬ THÁCH VÀ TRIỂN VỌNG TRONG ĐIỀU TRỊ U RẮN

Việc ứng dụng BsAbs trong điều trị ung thư còn gặp phải nhiều trở ngại, đặc biệt là ở các u rắn, nguyên nhân chủ yếu là do môi trường vi mô phức tạp hơn so với các bệnh lý ác tính khác.

6.1. Xác định đích nhắm trong u rắn

Đối với các u rắn ác tính, bước đầu tiên để đạt được liệu pháp miễn dịch hiệu quả là xác định đúng đích, có thể là các kháng nguyên đặc hiệu u được biểu hiện một cách giống nhau trên các tế bào ung thư và rất quan trọng trong sự phát triển của khối u. Các BsAb này chủ yếu tăng gấp đôi sự truyền tín hiệu để tăng cường các tác động ức

chế hoặc kích hoạt trong các tế bào lympho hoặc tế bào u.

Các BsAbs chuyển hướng tế bào miễn dịch, nhắm đích CD3/nắm đích các kháng nguyên liên quan u (TAA) đã sử dụng các TAA như EGFR, HER2 và c-Met, trong khi các kháng nguyên đặc hiệu u (TSA) như EGFRvIII (254), p95HER2 (255) và RAS G12V là những đích tốt hơn để ngăn chặn các tác động tiêu cực đối với các tế bào khỏe không bị bệnh. Trên thực tế, các kháng nguyên biệt hóa tạo máu như BCMA, CD123 và CD20 đáp ứng các yêu cầu này, trong khi có rất ít TSA có thể tiếp cận được đối với các u rắn và nếu có thì tính không đồng nhất của kháng nguyên sẽ là một vấn đề [39].

6.2. Sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch

Theo nghiên cứu tiền lâm sàng, chỉ có một tỷ lệ khiêm tốn (dưới 1%) tế bào T di cư có thể xâm nhập vào các mô u rắn. Vì vậy, để tối đa hóa hiệu quả của liệu pháp miễn dịch trong bệnh ung thư, phải cải thiện sự thâm nhập của tế bào T[40].

Các đại phân tử như BiTE thoát ra ngoài qua các lỗ xuyên mạch có đường kính từ 200 nm đến 1,2 mm bên trong mạch máu của u rắn và thấm vào u. Các lympho thâm nhập (Tumor- Infiltrating Lymphocytes:TILs) vào vi môi trường u hiện diện trong nhiều loại u rắn ác tính và số lượng của chúng có mối tương quan chặt chẽ với phản ứng ung thư đối với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Immune checkpoint inhibitors :ICIs) và tiên lượng. Trong các khối u ác tính thiếu TIL, số lượng TIL phụ thuộc vào khả năng lấy tế bào T từ máu của BiTE. Trong các u rắn, vi môi trường u gây nhiều khó khăn cho thuốc BiTE, cũng như đối với các phương pháp điều trị bằng đại phân tử khác, nó như một rào cản vật lý ngăn chặn việc xâm nhập

tế bào, làm giảm đáng kể số lượng tế bào BiTE và tế bào T liên quan [41].

Một phương pháp điều trị hấp dẫn là chỉnh sửa gen của một loại oncolytic virus để tạo ra BsAb sau khi nó xâm nhập vào tế bào khối u. Sau khi lây nhiễm có chọn lọc vào các tế bào u, virus sẽ giải phóng chồi ra môi trường xung quanh. Ở vùng lân cận u, vi rút giải phóng BiTE kích hoạt hoạt động tế bào T trong chu kỳ vi rút. Một nghiên cứu cho thấy hiệu quả của việc sử dụng BiTE nhắm đích thụ thể tế bào ung thư gan A2 sản xuất erythropoietin ở người (EpHA2) kết hợp với oncolytic adenovirus và adenovirus đã chỉnh sửa gen; thiết kế này có thể đẩy mạnh phản ứng độc tế bào đặc hiệu cho u, mang lại khả năng điều trị lâu dài các u thần kinh đệm giai đoạn muộn ở trẻ em [42].

6.3. Tình trạng kháng thuốc với liệu pháp kháng thể đặc hiệu kép

Một mối quan tâm khác là sự xuất hiện của tình trạng kháng thuốc với điều trị bằng BsAb. Một chiến thuật kháng thuốc điển hình là điều hòa giảm hoặc loại bỏ kháng nguyên liên quan u đặc hiệu với BsAb trên tế bào ung thư biểu mô, dẫn đến sự trốn tránh miễn dịch ung thư. Kháng các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có liên quan đến sự thiếu hụt nội tại của ung thư trong việc trình diện kháng nguyên, chẳng hạn như thiếu $\beta 2$ microglobulin cần thiết để sản xuất protein MHC I trên màng tế bào. Sự biểu hiện quá mức của điểm kiểm soát miễn dịch, một thành phần chính của vi môi trường u gây ức chế miễn dịch, có thể dẫn tới kháng BsAb. Mặc dù việc sử dụng các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã làm thay đổi liệu pháp điều trị ung thư biểu mô phổi và hiện là tiêu chuẩn điều trị bệnh nhân u rắn tiến triển, nhưng phản ứng chung vẫn kém, điều này

cho thấy nhu cầu điều trị chưa được đáp ứng đáng kể[43].

BsAb dựa trên IgG1 là MEDI5752 đã được phát triển để ức chế đặc hiệu PD-1 và CTLA-4 trên các tế bào T được kích thích PD-1+. Đáng chú ý, trái ngược với các kháng thể đơn dòng nhắm đích PD-1 hoặc CTLA-4 riêng lẻ, MEDI5752 được phát hiện có tác dụng thúc đẩy quá trình nội hóa và phân hủy nhanh chóng PD-1, đồng thời tập trung có chọn lọc vào các khối u ác tính, tạo ra hiệu quả chống ung thư mạnh hơn[44].

6.4. Tác dụng phụ gây độc của kháng thể đặc hiệu kép

Hai vấn đề chính liên quan đến độc tính tế bào của BsAbs là hội chứng giải phóng cytokin và độc thần kinh. Kiệt sức, nhức đầu và sốt là những dấu hiệu phổ biến của hội chứng giải phóng cytokin, ngoài ra còn có các triệu chứng nghiêm trọng hơn như hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, hội chứng suy hô hấp cấp tính và suy tuần hoàn. Liều lượng thăm dò, dự phòng dexamethasone và dùng liệu tiêm dưới da có thể làm giảm tần suất và cường độ của hội chứng giải phóng cytokin[45].

Các triệu chứng của nhiễm độc thần kinh bao gồm đau đầu, run có chủ ý (intention tremor), khó nói, có vấn đề về nhận thức và co giật. Liều lượng thăm dò và dự phòng corticosteroid là một trong những phương pháp kiểm soát nhiễm độc thần kinh. Ngoài ra cũng có những ý tưởng sử dụng thuốc chống dính nhằm tránh nhiễm độc thần kinh. Theo Klinger và cộng sự, sự kết dính của tế bào T với nội mô là điều kiện cần thiết nhưng chưa đủ để xuất hiện các tác động tiêu cực về thần kinh liên quan đến blinatumomab và ức chế sự kết dính là một chiến lược giảm thiểu tác dụng phụ tiềm năng của BsAb [46].

6.5. Sản xuất kháng thể đặc hiệu kép với qui mô lớn

Vì một số yếu tố, việc sản xuất BsAbs rất khó khăn. Ví dụ, những thách thức về sản xuất protein, độ ổn định hoặc việc áp dụng các kỹ thuật sản xuất không đạt chuẩn có thể dẫn đến năng suất thấp hoặc thiết kế cơ sở không phù hợp.

Do các phương pháp thiết yếu để trao đổi Fab-arm được điều chỉnh phù hợp với các quy trình chuẩn tổng hợp IgG1 thương mại thông thường ở người nên công nghệ này dường như rất phù hợp cho sản xuất quy mô lớn.

Các tế bào CHO được sử dụng để tạo ra hai kháng thể ban đầu, mỗi kháng thể có một điểm thay đổi phù hợp duy nhất trong vùng CH3. Sau đó, các kháng thể này được tạo ra với thể tích 1000 L bằng cách sử dụng quy trình tinh chế và nạp theo mẻ của hệ thống sản xuất kháng thể thông thường. Bằng cách kết hợp hai phân tử mẹ được giám sát cẩn thận, BsAb đã được tạo ra có sự trao đổi Fab-arm hiệu quả >95% ở quy mô kilogam. Bằng cách sử dụng phương pháp lọc tuần hoàn để loại bỏ chất khử, disulphide giữa các chuỗi được tái oxy hóa một cách tự nhiên. Ngoài tính đặc hiệu kép của phân tử, đánh giá chuyên sâu cho thấy sự gắn kết cấu trúc IgG1 được bảo tồn, liên quan đến chức năng và độ bền của BsAb [47].

VII. TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI CỦA KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP

Những tiến bộ gần đây trong liệu pháp miễn dịch ung thư đã làm nổi bật tiềm năng to lớn của BsAbs như một công cụ trị liệu nhắm đích đầy tính sáng tạo. Trong thập kỷ vừa qua, sự phát triển của BsAbs đã tăng tốc

đáng kể, được hưởng lợi từ những đổi mới mang tính đột phá trong việc định dạng kháng thể. Trong đó phải kể đến các chiến lược như sửa đổi vùng Fc đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm thiểu tác dụng phụ, trong khi các kỹ thuật kháng thể đôi và nhị trùng hóa đã nâng cao tính ổn định của BsAbs mà không liên quan đến vùng Fc. Tuy nhiên, nghịch lý giữa độ ổn định và tác dụng phụ liên quan đến sự hiện diện hay vắng mặt của mảnh Fc vẫn là một vấn đề phức tạp đòi hỏi phải tìm hiểu thêm thông qua các chiến lược thiết kế một cách thận trọng. Các liệu pháp gen mới nổi như tế bào biến đổi gen hoặc thuốc axit nucleic hứa hẹn sẽ cải thiện nghịch lý về hiệu quả và độ an toàn [48].

Bức tranh về liệu pháp BsAb tiếp tục mở rộng với một số nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng cho thấy đại thực bào và bạch cầu trung tính là mục tiêu điều trị tiềm năng. Những tế bào miễn dịch tự nhiên này sở hữu các đặc tính gây độc tế bào độc đáo có thể được tận dụng để loại bỏ các tế bào ung thư [49].

Đáng chú ý là bạch cầu trung tính liên quan đến u, đặc biệt là các đại thực bào liên quan đến u, đã hiện diện rất nhiều trong vi môi trường u, loại trừ nhu cầu huy động từ bên ngoài. Bằng cách kích thích các tác nhân miễn dịch tại chỗ này, các liệu pháp BsAb mang lại tiềm năng loại bỏ tế bào u hiệu quả cao [50].

Chiến lược kết hợp BsAbs với các phương pháp chống ung thư khác như xạ trị, hóa trị, kháng thể đơn dòng, thuốc ức chế phân tử nhỏ hoặc các BsAbs khác, có thể khắc phục được những hạn chế của việc sử dụng một phương pháp trị liệu đơn thuần.

Mặc dù có tiến bộ đáng kể, sự phát triển BsAb trong ung thư vẫn đang tiếp tục. Trong

khi một số BsAb đã được chấp thuận tiếp thị, sự xuất hiện nhanh chóng của kháng thể ba đặc hiệu và đa đặc hiệu cho thấy tiềm năng phát triển mạnh mẽ của loại trị liệu này. Một minh chứng mạnh mẽ cho điều đó thông qua các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn giai đoạn II-III trên các loại ung thư cũng như chế độ điều trị cá thể hóa sẽ là chìa khóa để khai thác triệt để các lợi thế của BsAbs. Tuy nhiên, trong lĩnh vực điều trị u rắn, BsAbs vẫn phải đối mặt với nhiều thách thức bao gồm nhưng không giới hạn ở tác dụng ngoài đích, thâm nhập tế bào miễn dịch, độc tính, cơ chế kháng thuốc, độ phức tạp trong sản xuất và chi phí [51].

BsAbs đại diện cho một hướng đi đầy hứa hẹn trong việc thiết kế và phát triển các loại thuốc chống ung thư mới, đồng thời hoạt động R&D liên tục sẽ là một phần không thể thiếu trong liệu pháp ung thư sinh học. Những yếu tố quan trọng trong việc thúc đẩy giá trị cũng như nhận biết hết tiềm năng chống u của BsAb là: tối ưu hóa được động học, khả năng sản xuất BsAb, hiểu biết sâu sắc về các yếu tố ảnh hưởng đến sự xâm nhập và hoạt động của BsAb trong vi môi trường u, phát triển và kết hợp một cách hợp lý các liệu pháp nhằm cải thiện tỷ lệ đáp ứng cũng như đánh giá sự gắn kết của BsAb với các tế bào miễn dịch khác như tế bào NK và tế bào CAR-T và nắm rõ các cơ chế kháng thuốc...

Ngoài việc điều trị ung thư, liệu pháp kháng thể đặc hiệu kép còn là một liệu pháp quan trọng để điều trị các bệnh viêm nhiễm cũng như các loại bệnh khác. BsAb cũng có nhiều phương thức hoạt động khác như giúp các đại phân tử vượt qua hàng rào máu não và đóng vai trò là đồng yếu tố để kích hoạt các con đường truyền tín hiệu. Hy vọng rằng phương thức trị liệu tiên tiến này sẽ mang lại

lợi ích cho nhiều bệnh nhân hơn trong tương lai.

Đến nay (7/2024) có 14 loại kháng thể đặc hiệu kép được phê duyệt trên thế giới, trong đó 12 loại được phê duyệt bởi Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA). Thời điểm gần đây ngày 16/5/2024, FDA đã phê duyệt nhanh cho Imdelltra (Tarlata-mab-dlle) cho điều trị ung thư phổi tế

bào nhỏ giai đoạn lan rộng [52]. Ngày 26/6/2024, FDA phê duyệt nhanh mở rộng chỉ định của kháng thể đặc hiệu kép epcoritamab-bysp (Epkinly, Genmab US, Inc.) trong điều trị bệnh nhân trưởng thành bị u lympho thể nang (FL) tái phát hoặc khó chữa sau hai hoặc nhiều đợt điều trị toàn thân[53].

Kháng thể đặc hiệu kép được phê duyệt

Tên thuốc	Tên thương mại	Hãng	Nhắm đích	Ngày phê duyệt	Chỉ định
Catumaxomab	Removab	Trion Pharma	CD20/EpCAM	2009 (Rút năm 2017)	Cổ trướng ác tính
Blinatumomab	Blinicyto	Amgen	CD3/CD19	12/2014 (FDA) 11/2015 (EMA)	Bạch cầu cấp tế bào lympho B chưa trưởng thành (ALL) tái phát hoặc dai dẳng
Emicizumab	Hemlibra	Roche	FIXa/FX	11/2017 (FDA) 01/2018 (EMA)	Chảy máu do Hemophilia A
Amivantamab-vmjw	Rybrevant	Janssen	EGFR/cMet	5/2021 (FDA) 12/2021 (EMA)	Ung thư phổi không tế bào nhỏ
Tebentafusp-tebn	Kimmtrak	Immunocore	GP100/CD3	01/2022 (FDA) 4/2022 (EMA)	U ác tính màng bồ đào không thể cắt bỏ hoặc di căn
Faricimab-svoa	Vabysmo	Genentech	Ang-2/VEGF-A	01/2022 (FDA) 7/2022 (EMA)	Thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác thể ướt và phù hoàng điểm do tiểu đường
Cadonilimab	开坦尼®	Akeso, Inc	PD-1/CTLA-4	1/2022 (NMPA)	Ung thư cổ tử cung
Mosunetuzumab	Lunsumio	Roche	CD20/CD3	01/2022 (EMA) 12/2022 (FDA)	U lympho thể nang (FL) tái phát hoặc dai dẳng
Teclistamab	Tecvayli	Janssen	BCMA/CD3	8/2022 (EMA) 10/2022 (FDA)	Đa u tuỷ xương tái phát và dai dẳng
Ozoralizumab	Nanozora	Taisho Pharmaceutical	TNFα/TNFα	9/2022 (Nhật)	Các bệnh viêm

Glofitamab	COLUMVI	Roche Canada	CD3/CD20	6/2023 (FDA) 7/2023 (EMA)	U lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL)
Epcoritamab	Epkinly	Genmab US	CD3/CD20	5/2023 (FDA) 26/6/2024 FDA (mở rộng điều trị)	U lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL) Bệnh nhân trưởng thành bị u lympho nang tái phát hoặc khó chữa (FL) sau hai hoặc nhiều đợt điều trị toàn thân
Talquetamab- tgvs	TALVEY	Janssen	GPRC5D/C D3	8/2023 (FDA) 8/2023 (EMA)	Đa u tủy xương tái phát và dai dẳng
Elranatamab	ELREXFIO	Pfizer	BCMA/CD3	8/2023 (FDA)	Đa u tủy xương tái phát và dai dẳng
Tarlatamab-dlle	Imdelltra	Amgen	DLL3/CD3	16/5/2024(FDA)	Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan rộng

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Medicines Agency

NMPA: National Medical Product Administration (China)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Emmons C, Hunsicker LG** (1987). Muromonab-CD3 (orthoclone OKT3): the first monoclonal antibody approved for therapeutic use. *Iowa Med* ,77:78-82
2. **Dahlén E, Veitonmäki N, Norléin P** (2018). Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 6:3-17.
3. **Chen RP, Shinoda K, Rampuria P, Jin F, Bartholomew T, Zhao C, et al** (2022). Bispecific antibodies for immune cell retargeting against cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 22:965-82
4. <https://www.cortellis.com/drugdiscovery/home>. (Accessed 6 Jun 2024)
5. **Clinical Pharmacology Strategies for Bispecific Antibody Development: Learnings from FDA- Approved Bispecific**
6. **Kang C** (2022). Mosunetuzumab: first approval. *Drugs*, 82:1229–34.doi:10.1007/s40265-022-01749-5
7. **Kontermann RE, Brinkmann U** (2015). Bispecific antibodies. *Drug Discov Today* , 20:838-47
8. **Shirley M. Faricimab** (2022): first approval. *Drugs* , 82:825-30.
9. **Lorenczewski G, Friedrich M, Kischel R, Dahlhoff C, Anlahr J, Balazs M, et al** (2017). Generation of a half-life extended anti-CD19 BiTE" antibody construct compatible with once-weekly dosing for treatment of CD19-positive malignancies. *Blood* , 130:2815).

10. **Dang K, Castello G, Clarke SC, Li Y, Balasubramani A, Boudreau A, et al** (2021). Attenuating CD3 affinity in a PSMAxCD3 bispecific antibody enables killing of prostate tumor cells with reduced cytokine release. *J Immunother Cancer* , 9: e002488.
11. **Slaga D, Ellerman D, Lombana N, Vij R, Li J, Hristopoulos M, et al** (2018). Avidity-based binding to HER2 results in selective killing of HER2- overexpressing cells by anti-HER2/CD3. *Sci Transl Med* , 10: eaat5775
12. **Neijssen J, Cardoso RMF, Chevalier KM, Wiegman L, Valerius T, Anderson GM, et al** (2021). Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *J Biol Chem* , 296: 100641.
13. **Clynes RA, Desjarlais JR** (2019). Redirected T cell cytotoxicity in cancer therapy. *Annu Rev Med*, 70:437-50.
14. **Maskalenko NA, Zhigarev D, Campbell KS** (2022). Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders. *Nat Rev Drug Discov* , 21:559-77.
15. **Borlak J, La" nger F, Spanel R, Scho" ndorfer G, Dittrich C** (2016). Immune-mediated liver injury of the cancer therapeutic antibody catumaxomab targeting EpCAM, CD3 and Fcg receptors. *Oncotarget*, 7: 28059-74.
16. **de Bruin RCG, Veluchamy JP, Loughheed SM, Schneiders FL, Lopez- Lastra S, Lameris R, et al** (2017). A bispecific nanobody approach to leverage the potent and widely applicable tumor cytolytic capacity of Vg9Vd2-T cells. *OncoImmunology* ,7:e1375641
17. **Wu J, Fu J, Zhang M, Liu D** (2015). AFM13: a first-in-class tetravalent bispecific anti-CD30/CD16A antibody for NK cell-mediated immunotherapy. *J Hematol Oncol* , 8:96.
18. **Capuano C, Pighi C, Battella S, De Federicis D, Galandrini R, Palmieri G** (2021). Harnessing CD16-mediated NK cell functions to enhance therapeutic efficacy of tumor-targeting mAbs. *Cancers* , 13:2500.
19. **Minson A, Dickinson M** (2021). Glofitamab CD20-TCB bispecific antibody. *Leuk Lymphoma* , 62:3098-108.
20. **Levine AJ** (2020). p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nat Rev Cancer*, 20:471-80.
21. **O'Leary K** (2021). Bispecifics target cancers' most wanted. *Nat Rev Cancer*, 21:279.
22. **Tan L, Zhang J, Wang Y, Wang X, Wang Y, Zhang Z, et al** (2022). Development of dual inhibitors targeting epidermal growth factor receptor in cancer therapy. *J Med Chem* , 65:5149-83
23. **Vijayaraghavan S, Lipfert L, Chevalier K, Bushey BS, Henley B, Lenhart R, et al** (2020). Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc enhanced EGFR/cMet bispecific antibody, induces receptor downmodulation and antitumor activity by monocyte/macrophage trogocytosis. *Mol Cancer Therapeut*, 19:2044-56.
24. **Meric-Bernstam F, Hanna D, Beeram M, Lee KW, Kang YK, Chaves J, et al** (2019). Safety, anti-tumour activity, and biomarker results of the HER2-targeted bispecific antibody ZW25 in HER2-expressing solid tumours. *Ann Oncol*, 30:v167-8.
25. **Ye J, Hou B, Chen F, Zhang S, Xiong M, Li T, et al** (2022). Bispecific prodrug nanoparticles circumventing multiple immune resistance mechanisms for

- promoting cancer immunotherapy. *Acta Pharm Sin B*, 12:2695-709.
26. **Keam SJ** (2018). Cadonilimab: first approval. *Drugs* 2022;82:1333-9
 27. **Dahle' n E, Veitonma'ki N, Norle' n P** (2024). Bispecific antibodies in cancer immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*, 6:3-17
 28. **Peper-Gabriel JK, Pavlidou M, Pattarini L, Morales-Kastresana A, Jaquin TJ, Gallou C, et al** (2022). The PD-L1/4-1BB bispecific anti- bodyeanticalin fusion protein PRS-344/S095012 elicits strong T-cell stimulation in a tumor-localized manner. *Clin Cancer Res*, 28: 3387-99
 29. **Propper DJ, Balkwill FR** (2022). Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 19:237-53.
 30. **Mereo BioPharma** (7 October 2019). Mereo biopharma receives FDA fast track designation for navicixizumab for the treatment of heavily pretreated ovarian cancer. *GlobeNewswire*.
 31. **Hidalgo M, Martinez-Garcia M, Le Tourneau C, Massard C, Garralda E, Boni V, et al** (2018). First-in-human phase I study of single- agent vanucizumab, a first-in-class bispecific anti-angiopoietin- 2/anti-VEGF-A antibody, in adult patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 24:1536-45
 32. **Yanze Sun et al** (2023). Bispecific antibodies in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(9):3583e3597
 33. **Bannas P, Hambach J, Koch-Nolte F** (2017). Nanobodies and nanobody-based human heavy chain antibodies as antitumor therapeutics. *Front Immunol*, 8:1603. doi: 10.3389/fimmu.2017.01603
 34. **Xu G, Luo Y, Wang H, Wang Y, Liu B, Wei J** (2022). Therapeutic bispecific antibodies against intracellular tumor antigens. *Cancer Lett*, 538:215699. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215699
 35. **Wu L, Wang W, Tian J, Qi C, Cai Z, Yan W, et al** (2021). Engineered mRNA-expressed bispecific antibody prevent intestinal cancer via lipid nanoparticle delivery. *Bioengineered*, 12:12383–93. doi: 10.1080/21655979.2021.2003666
 36. **Zhao J, Chen G, Pang X, Zhang P, Hou X, Chen P, et al** (2020). Calcium phosphate nanoneedle based gene delivery system for cancer genetic immunotherapy. *Biomaterials*, 250:120072. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120072
 37. **Blanco B, Compte M, Lykkemark S, Sanz L, Alvarez-Vallina L** (2019). T cell-redirecting strategies to ‘STAb’ Tumors: beyond CARs and bispecific antibodies. *Trends Immunol*, 40:243–57. doi: 10.1016/j.it.2019.01.008
 38. **Guo X et al** (2023) Revolutionizing cancer immunotherapy: unleashing the potential of bispecific antibodies for targeted treatment. *Front. Immunol.* 14:1291836.doi: 10.3389/fimmu.2023.1291836
 39. **Furnari FB, Cloughesy TF, Cavenee WK, Mischel PS** (2015). Heterogeneity of epidermal growth factor receptor signalling networks in glioblastoma. *Nat Rev Cancer*, 15:302–10. doi: 10.1038/nrc3918
 40. **Zhou S, Meng F, Du S, Qian H, Ding N, Sha H, et al** (2021). Bifunctional iRGD-anti-CD3 enhances antitumor potency of T cells by facilitating tumor infiltration and T-cell activation. *J Immunother Cancer*, 9:e001925. doi: 10.1136/jitc-2020-001925
 41. **Wang S, Chen K, Lei Q, Ma P, Yuan AQ, Zhao Y, et al** (2021).The state of the art of

- bispecific antibodies for treating human Malignancies. *EMBO Mol Med*, 13: e14291. doi: 10.15252/emmm.202114291
42. **Arnone CM, Polito VA, Mastronuzzi A, Carai A, Diomedì FC, Antonucci L, et al** (2021). Oncolytic adenovirus and gene therapy with EphA2-BiTE for the treatment of pediatric high-grade gliomas. *J Immunother Cancer* ,9:e001930. doi: 10.1136/jitc-2020-001930
 43. **Lim SM, Pyo KH, Soo RA, Cho BC** (2021). The promise of bispecific antibodies: Clinical applications and challenges. *Cancer Treat Rev* , 99:102240. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102240
 44. **Dovedi SJ, Elder MJ, Yang C, Sitnikova SI, Irving L, Hansen A, et al** (2021). Design and efficacy of a monovalent bispecific PD-1/CTLA4 antibody that enhances CTLA4 blockade on PD-1(+) activated T cells. *Cancer Discovery*, 11:1100–17. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1445
 45. **Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, Schuurhuis DH, Meesters J, Beltran Hernandez I, et al** (2020). DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of Malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*, 52:102625. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.102625
 46. **Klinger M, Zugmaier G, Nagele V, Goebeler ME, Brandl C, Stelljes M, et al** (2020). Adhesion of T cells to endothelial cells facilitates blinatumomab-associated neurologic adverse events. *Cancer Res*, 80:91–101. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1131
 47. **Gramer MJ, van den Bremer ET, van Kampen MD, Kundu A, Kopfmann P, Etter E, et al** (2013). Production of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange: scalability from bench to large-scale manufacturing by application of standard approaches. *MAbs*, 5:962–73. doi:10.4161/mabs.26233
 48. **Ravi G, Costa LJ** (2023). Bispecific T-cell engagers for treatment of multiple myeloma. *Am J Hematol* , 98 Suppl 2:S13–21. doi: 10.1002/ajh.26628
 49. **Tichet M, Wulschleger S, Chryplewicz A, Fournier N, Marcone R, Kauzlaric A, et al** (2023). Bispecific PD1-IL2v and anti-PD-L1 break tumor immunity resistance by enhancing stem-like tumor-reactive CD8(+) T cells and reprogramming macrophages. *Immunity*, 56:162–179 e6. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.006
 50. **Heemskerk N, Gruijs M, Temming AR, Heineke MH, Gout DY, Hellingman T, et al** (2021). Augmented antibody-based anticancer therapeutics boost neutrophil cytotoxicity. *J Clin Invest*, 131:e134680. doi: 10.1172/JCI134680
 51. **van de Donk N, Zweegman S** (2023). T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. *Lancet*, 402:142–58. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00521-4
 52. **FDA Grants Accelerated Approval for Imdelltra.** <https://www.drugs.com/> (Accessed 17 July 2024)
 53. **FDA grants accelerated approval to epcoritamab-bysp for relapsed or refractory follicular lymphoma.** <https://www.fda.gov/> (Accessed 17 July 2024)

ĐÁP ỨNG DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ SÂU TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY KHÁNG HOẶC KHÔNG DUNG NẠP IMATINIB ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ NILOTINIB

Nguyễn Thị Kim Ngân¹

TÓM TẮT

Imatinib mesylate (IM) là thuốc ức chế tyrosin kinase (tyrosine kinase inhibitors-TKIs) thế hệ đầu tiên đã chứng minh được hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT). Tuy nhiên, khoảng 27% người bệnh (NB) đã xuất hiện đề kháng với IM sau một thời gian sử dụng. Tỷ lệ NB không dung nạp IM phải ngưng thuốc mặc dù có thấp hơn nhưng cũng gây một khó khăn không nhỏ trong quá trình điều trị. Những NB đề kháng hay không dung nạp này có rất nhiều nguy cơ tiến triển sang những giai đoạn sau nặng nề và khó kiểm soát hơn ¹.

Hướng dẫn của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (The European LeukemiaNet-ELN) đã khuyến cáo ưu tiên chuyển sang TKIs thế hệ 2 ở NB đã kháng hoặc không dung nạp với IM càng sớm càng tốt nhằm kiểm soát tình trạng bệnh. Sự lựa chọn TKIs nào còn phụ thuộc vào sự hiện diện của đột biến kháng thuốc². Nilotinib là TKIs thế hệ 2 được FDA chấp thuận điều trị bước 2 cho NB kháng hoặc không dung nạp IM. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nhiều kết quả khả quan khi chuyển điều trị Nilotinib trên nhóm NB này. Đánh giá đáp ứng di truyền học phân tử (DTHPT) sâu (deep molecular response-DMR)

có vai trò quan trọng liên quan đến lui bệnh không cần điều trị (treatment-free remission - TFR), thời gian sống toàn bộ (overall survival-OS), sống thêm không tiến triển (progression-free survival-PFS), sống thêm không biến cố (event-free survival-EFS)

Từ khoá: Bạch cầu mạn dòng tủy, thuốc ức chế tyrosin kinase, đáp ứng di truyền học phân tử sâu, lui bệnh không cần điều trị, thời gian sống toàn bộ, sống thêm không tiến triển, sống thêm không biến cố.

SUMMARY

DEEP MOLECULAR RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA RESISTANT OR INTOLERANT TO IMATINIB TREATED NILOTINIB

Imatinib mesylate (IM) is a first tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that has proven its effectiveness in treatment chronic myeloid leukemia (CML). However, about 27% of patients developed resistance to IM after a period of use. The patients who intolerance to IM and has to stop treatment, although lower, still causes a significant difficulty in the treatment process. These resistant or intolerant patients have a high risk of progressing to later stages that are more severe and difficult to control.

European Leukemia Network (ELN) guidelines have recommended prioritizing switching to 2nd TKIs in patients resistant or intolerant to IM as early as possible to control medical condition. The choice of TKIs depends

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Ngân
SĐT: 0768655607

Email: dr.kimngan@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 04/9/2024

greatly on the presence of drug resistance mutations. Nilotinib is a 2nd TKIs approved by the FDA for second-line treatment of patients resistant to or intolerant to IM. Studies around the world show many positive results when switching nilotinib treatment on this patient group. Evaluation of deep molecular response (DMR) has important role in relation to treatment-free remission (TFR), overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and event-free survival (EFS).

Keywords: Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, deep molecular response, treatment-free remission, overall survival, progression-free survival, event-free survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph), do sự chuyển đoạn của nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 22, tạo ra tổ hợp gen BCR::ABL1. IM mesylate (IM) là thuốc ức chế men BCR::ABL1 tyrosine kinase (TKIs) thế hệ đầu tiên đã chứng minh được hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, khoảng 27% NB đã xuất hiện đề kháng với IM sau một thời gian sử dụng¹. Tỷ lệ NB không dung nạp IM phải ngưng thuốc mặc dù có thấp hơn nhưng cũng gây một khó khăn không nhỏ trong quá trình điều trị, có rất nhiều nguy cơ tiến triển sang những giai đoạn sau nặng nề và khó kiểm soát hơn. Hướng dẫn của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN) gần đây đã khuyến cáo ưu tiên chuyển TKIs thế hệ 2 ở NB đã kháng hoặc không dung nạp với IM càng sớm càng tốt nhằm kiểm soát tình trạng bệnh². Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy nhiều kết

quả khả quan về tỷ lệ đạt đáp ứng về huyết học, di truyền tế bào hoàn toàn, di truyền học phân tử (DTHPT) khi chuyển điều trị Nilotinib trên nhóm NB kháng hoặc không dung nạp với IM. Đánh giá đáp ứng DTHPT sâu (DMR) có vai trò quan trọng liên quan đến lui bệnh không cần điều trị (TFR), thời gian sống toàn bộ (OS), sống thêm không tiến triển (PFS), sống thêm không biến cố (EFS).

II. NỘI DUNG

Định nghĩa bệnh BCMDT

BCMDT là một bệnh lý máu ác tính nằm trong những rối loạn tăng sinh tủy mạn tính – một bệnh lý của tế bào gốc tạo máu - cùng với các bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, đa hồng cầu và xơ tủy nguyên phát. Bệnh biểu hiện bởi sự gia tăng quá mức dòng bạch cầu hạt đã biệt hóa nhiều trong tủy xương và được phóng thích vào máu ngoại biên. Bệnh gây ra sự gia tăng số lượng bạch cầu hạt trong máu ngoại biên, đầy đủ các giai đoạn từ non, trung gian đến trưởng thành. Biểu hiện đặc trưng bởi thiếu máu, tăng bạch cầu hạt, có thể tăng tiểu cầu và lách lớn. Diễn tiến bệnh đến giai đoạn tiến triển và chuyển cấp. Về mặt di truyền học, khoảng 95% các trường hợp bệnh BCMDT có hiện diện NST Ph.

Chẩn đoán và phân chia giai đoạn bệnh BCMDT theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới WHO

- Triệu chứng lâm sàng
 - Một mỏi, biếng ăn, sụt cân, giảm thể lực, và ra mồ hôi nhiều.
 - Triệu chứng lách lớn: khó chịu, căng tức ở hạ sườn trái và ăn mau no
 - Xanh xao, thiếu máu và lách to (khoảng 90%).

- Tăng chuyển hóa: ra mồ hôi về đêm, không chịu được nóng.

- Viêm khớp gout cấp nghĩ do tăng acid uric máu.

- Gan và hạch to nhưng hiếm khi kích thước hạch > 1 cm.

- Nhồi máu lách có thể gặp.

- Chảy máu do rối loạn số lượng và chất lượng tiểu cầu.

- Triệu chứng sinh học:

- Huyết đồ: Tăng bạch cầu, ưu thế tăng bạch cầu hạt. Nhiều trường hợp tăng bạch cầu rất cao > 100 x 10⁹/L, đòi hỏi xử trí khẩn cấp. Đầy đủ các giai đoạn bạch cầu trên phết máu ngoại vi. Tỷ lệ blast tùy vào giai đoạn bệnh. (Lưu ý ở giai đoạn chuyển cấp, bệnh nhân có thể biểu hiện giống như một trường hợp bạch cầu cấp với giảm nặng hồng cầu và tiểu cầu, dòng bạch cầu có thể tăng hoặc giảm)

- Tủy đồ: Tủy giàu. Tăng ưu thế dòng bạch cầu hạt, đầy đủ các giai đoạn. Tỷ lệ blast tùy vào giai đoạn bệnh. (Lưu ý ở giai đoạn chuyển cấp, tủy đồ của bệnh nhân có thể biểu hiện giống như một trường hợp bạch cầu cấp với tăng tỷ lệ tế bào non kèm giảm nặng các dòng tế bào còn lại).

- Nhiễm sắc thể Ph+ hoặc tổ hợp gen BCR::ABL1 +: xác định bằng xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, FISH hay RT-PCR

- Phân chia giai đoạn bệnh

Giai đoạn mạn: thỏa tất cả tiêu chuẩn sau

- Tỷ lệ tế bào non trong tủy và trong máu ngoại vi < 10 %

- Basophil ở máu ngoại vi < 20%

- Kiểm soát bệnh tốt với điều trị chuẩn.

Giai đoạn tiến triển: thỏa một trong những tiêu chuẩn

- Tỷ lệ tế bào non 10-19% ở máu ngoại vi hay trong tủy

- Tỷ lệ Basophil trong máu ngoại vi ≥ 20%

- Giảm tiểu cầu kéo dài (<100x10⁹/L) không liên quan đến điều trị

- Tăng tiểu cầu (> 1000 x 10⁹/L) bất kể điều trị đầy đủ

- Tăng nhanh kích thước lách và số lượng bạch cầu bất kể điều trị đầy đủ.

- Xuất hiện những bất thường di truyền mới, khác NST Ph.

Giai đoạn chuyển cấp : thỏa một trong những tiêu chuẩn sau

- Tỷ lệ tế bào non trong tủy hoặc máu ngoại vi ≥ 20%.

- Tăng sinh tế bào non ngoài tủy

- Hiện diện từng đám lớn tế bào non trong sinh thiết tủy.

III. ĐIỀU TRỊ BỆNH BCMDT

Cho đến năm 2000, điều trị BCMDT giới hạn ở ghép tế bào gốc hoặc busulfan, hydroxyurea, IFN- α . Sự phát triển TKIs nhắm trúng đích BCR::ABL1 đã cách mạng hóa điều trị căn bệnh này. IM là TKIs đầu tiên, được phê duyệt năm 2001. Tiếp theo là dasatinib, năm 2006 là TKIs thế hệ thứ hai đầu tiên được phê duyệt. Nilotinib, một TKIs thế hệ thứ hai khác, đã được phê duyệt vào năm 2007, tiếp theo là bosutinib năm 2012. TKIs thế hệ thứ ba, ponatinib, cũng đã được FDA chấp thuận vào năm 2012. TKIs thế hệ thứ ba tiếp theo là asciminib vào năm 2021. Sự sẵn có TKIs cho phép tiên lượng NB BCMDT cải thiện dần dần cho đến khi có tuổi thọ bình thường³.

Nilotinib là thuốc TKIs thế hệ hai, cạnh tranh với ATP tại vùng kinase trên phân tử BCR::ABL1, từ đó chấm dứt sự hoạt hóa các con đường tín hiệu nội bào gây tăng sinh mất kiểm soát. Tuy nhiên, sự thay đổi cấu trúc phân tử của nilotinib khiến thuốc này gắn kết

mạnh mẽ hơn với protein BCR::ABL1 gấp 10-50 lần so với IM. Ngoài ra, nilotinib còn thể giảm hiện tượng tự phosphoryl hóa của BCR::ABL1 từ 10 đến 20 lần so với IM. Các thử nghiệm in vitro đã chứng minh được nilotinib có thể kiểm soát được 32/33 dòng tế bào vốn đã được xác định kháng với IM ngoại trừ dòng tế bào mang đột biến T315I. Do những đặc tính vượt trội này, nilotinib được sử dụng để kiểm soát những trường hợp kháng IM. Ngoài protein BCR::ABL1, nilotinib còn có hoạt tính ức chế các loại kinase khác như KIT, PDGFR α/β . Tuy nhiên, nilotinib lại không khống chế tốt những kinase thuộc họ Src như TKIs thế hệ sau khác ⁴. Trong nghiên cứu ENEST–đáp ứng phân tử hoàn chỉnh (ENESTcmr) trên những NB BCMDT có tồn lưu BCR::ABL1 còn sót lại tối thiểu sau ≥ 2 năm dùng IM, những NB được chọn ngẫu nhiên để chuyển sang Nilotinib đã đạt được tỷ lệ MR 4.5 và BCR::ABL1 không phát hiện được cao gấp đôi và thời gian đạt DMR nhanh hơn gấp đôi so với những NB được chọn ngẫu nhiên duy trì dùng IM.

Đánh giá kết quả điều trị ²

- Đáp ứng huyết học

Đáp ứng huyết học hoàn toàn khi: Số lượng bạch cầu $< 10 \times 10^9/L$, tiểu cầu $< 450 \times 10^9/L$, hiện diện $< 5\%$ myelocyte và metamyelocyte trong máu ngoại biên, basophil $< 20\%$, không có sự hiện diện của

blast và promyelocyte trong máu ngoại biên, không có các xâm lấn khác ngoài tủy. Đáp ứng huyết học gọi là bền vững khi được ghi nhận qua 2 lần đánh giá liên tiếp, cách nhau tối thiểu 4 tuần.

- Đáp ứng di truyền học tế bào (Cytogenetic response-CyR):

○ Hoàn toàn (complete cytogenetic response -CCyR): nhiễm sắc thể Ph âm tính

○ Một phần (partial cytogenetic response -PCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 1-35%

○ Phần lớn (major cytogenetic response -MCyR): bao gồm CCyR và PCyR (Nhiễm sắc thể Ph từ 0-35%)

○ Phần nhỏ (minor cytogenetic response-mCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 36-65%

○ Tối thiểu (minimal cytogenetic response -minCyR): Nhiễm sắc thể Ph từ 66-95%

○ Không đáp ứng: Nhiễm sắc thể Ph trên 96%

- Đáp ứng DTHPT (Molecular response – MR):

○ Hoàn toàn (complete molecular response CMR): không phát hiện bản mã nào của gen BCR::ABL1 trên 2 lần xét nghiệm RT-PCR định lượng hay nested PCR (độ nhạy ít nhất 10⁻⁴).

○ Phần lớn (major molecular response-MMR): Tỷ lệ BCR::ABL1/BCR $\leq 0,1\%$ theo thang chuẩn quốc tế IS, thực hiện bằng phương pháp RT-PCR định lượng.

Bảng 1. Đáp ứng với TKIs hàng I theo ELN 2020

	Mức BCR/ABL1 ^{IS} tối ưu	Mức BCR/ABL1 ^{IS} cảnh báo	Mức BCR/ABL1 ^{IS} thất bại
Trước điều trị		Bất thường NST khác ngoài Ph (additional chromosomal abnormalities-ACA), ELTS nguy cơ cao	

3 tháng	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ nếu đã được khẳng định trong vòng 1-3 tháng
6 tháng	$\leq 1\%$	$> 1\%-10\%$	$> 10\%$
12 tháng	$\leq 0.1\%$ (MMR)	$> 0.1\%-1\%$	$> 1\%$
Bất cứ thời điểm nào	$\leq 0.1\%$ ^{a,b}	$> 0.1\%-1\%$, Mất MMR ^c	$> 1\%$, đột biến kháng thuốc, ACA

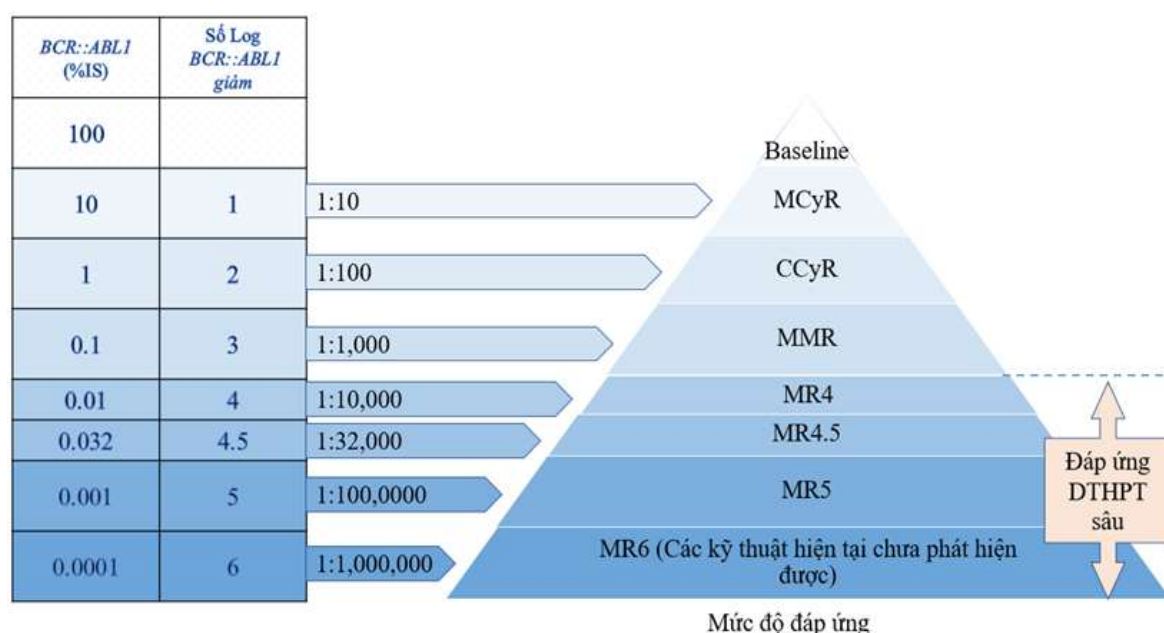
a) Đối với những BN nhắm đến ngưng thuốc, đáp ứng tối ưu tại mọi thời điểm là $\text{BCR::ABL1 IS} \leq 0.01\%$ (MR4).

b) Cần thay đổi điều trị nếu không đạt MMR sau 36 – 48 tháng.

c) Mất MMR đối với NB TFR.

ACA : (+8, +Ph, i(17q), +17, +19, +21, 3q26.2, 11q23, -7/7q, đột biến phức tạp)

- Định nghĩa DMR⁵



Hình 1. Đáp ứng di truyền học phân tử

DMR được định nghĩa là giá trị $\text{BCR::ABL1} \leq 0.01\%$, MR4 $\text{BCR::ABL1} \leq 0.01\%$, MR4,5 $\text{BCR::ABL1} \leq 0.0032\%$ và MR5 $\text{BCR::ABL1} < 0.001\%$ theo thang chuẩn quốc tế.

- Ý nghĩa lâm sàng DMR⁶

Ngoài tiềm năng đạt TFR thành công, DMR liên quan đến cải thiện kết quả lâm sàng lâu dài, bao gồm OS cao hơn và PFS thấp hơn. Với dữ liệu ngày càng tăng về mối tương quan giữa DMR với kết quả tốt của

NB, tầm quan trọng của việc tăng tỷ lệ NB đạt được DMR ngày càng trở nên rõ ràng. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng nhiều NB có thể đạt DMR hơn với TKIs nilotinib và dasatinib thế hệ thứ hai so với IM.

- Các yếu tố ảnh hưởng DMR⁵

Đạt đáp ứng DTHPT sớm (early molecular response- EMR) với $\text{BCR::ABL1} \leq 10\%$ sau 3 hoặc 6 tháng sau điều trị bước 1 đã chứng minh có khả năng dự đoán về đáp ứng DTHPT lâu dài, ngược lại không đạt

EMR có liên quan đến việc tăng nguy cơ tiến triển bệnh. Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng DMR bao gồm điểm tiên lượng, giới tính, tuân thủ điều trị và liều điều trị. Tương tự, đáp ứng tốt hơn được thấy ở những NB không dung nạp với TKIs trước đó, so với những NB kháng TKIs. Tình trạng kháng IM chủ yếu là do sự xuất hiện của đột biến BCR::ABL1 và đáp ứng với điều trị bước hai bị ảnh hưởng bởi độ nhạy của nilotinib với đột biến BCR::ABL1.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến độ ổn định của DMR.

Tỷ lệ tái phát bệnh cao và nhanh được quan sát thấy ở những NB ngừng điều trị TKIs mà chưa đạt DMR cho thấy yếu tố chính ảnh hưởng nguy cơ tái phát khi ngừng điều trị là mức độ phân tử còn sót lại. Tuy nhiên, ngay cả trong số những NB mắc bệnh dai dẳng, BCR::ABL1 không phát hiện được khi điều trị bằng TKIs, một tỷ lệ đáng kể NB đã bị tái phát bệnh và một số nghiên cứu đã đánh giá các yếu tố có khả năng góp phần vào khả năng NB đạt được TFR thành công.

Các nghiên cứu về ngừng điều trị IM đã tìm thấy mối liên quan giữa điểm Sokal và nguy cơ tái phát, NB chỉ số Sokal cao có thể có các đặc tính sinh học thúc đẩy sự tái phát bệnh sau khi ngừng điều trị. Khoảng thời gian DMR trước khi ngừng TKIs và tổng thời gian điều trị TKIs trước đó cũng rất quan trọng. Phần lớn nghiên cứu yêu cầu NB duy trì DMR trong ≥ 2 năm và điều trị TKIs ≥ 3 năm trước khi thử ngừng thuốc. Đạt DMR nhanh hơn cũng có thể dự đoán TFR thành công.

- Kỹ thuật đánh giá đáp ứng DTHPT ⁷

Theo dõi tồn lưu tế bào ác tính ở mức đáp ứng sâu về DTHPT bằng PCR định lượng rất quan trọng trên NB BCMĐT để tiên lượng, quyết định ngừng thuốc hay đổi

sang phương pháp điều trị khác. Hiện tại, có thể kể đến 2 kỹ thuật PCR định lượng như sau:

- Kỹ thuật RQ-PCR sử dụng bộ kit p210

Hiện nay có nhiều bộ kit thương mại đã được chuẩn hóa phát hiện 2 kiểu bản sao BCR::ABL1 chính (b2a2 và b3a2) có thể đạt được đáp ứng MR4.0 gồm kit của Asura gen, Qiagen, Entrogen, Nanogen,... Mặc dù các kit này đã được chuẩn hóa nhưng quá trình ly trích RNA và tổng hợp cDNA là một bước riêng trước khi chạy PCR định lượng nên vẫn là hệ thống mở bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố lên kết quả như thao tác, nhiễm chéo, chất lượng mẫu,... Chuyên gia chất lượng quốc tế khuyến cáo rằng dù sử dụng các kit đã được chuẩn hóa IS cũng không đảm bảo kết quả có thể so sánh với nhau.

- PCR kỹ thuật số (dPCR)

PCR kỹ thuật số về cơ bản dùng một cách tiếp cận khác để định lượng số bản sao DNA đích ban đầu trong mẫu. Cũng giống như RQ-PCR, thuốc nhuộm huỳnh quang được chèn vào trên các sợi đôi DNA của sản phẩm khuếch đại. Tuy nhiên, sự định lượng đoạn DNA đích không cần dựa vào chu kỳ ngưỡng và đường biểu diễn chuẩn. Thay vào đó, trong dPCR, sự khuếch đại phản ứng được chia thành hàng nghìn giọt chứa DNA độc lập cho mỗi mẫu. Việc tạo các giọt chứa này có thể thực hiện bằng cách sử dụng các đĩa microwell, các mao mạch, hay chất tạo giọt dầu. Các giọt chứa DNA sau đó sẽ được khuếch đại, dựa vào độ hấp thụ huỳnh quang để xác định giọt dương tính có chứa đoạn DNA đích và giọt âm tính. Sau đó dựa trên số giọt dương và âm, số bản sao của DNA đích trong mẫu sẽ được tính toán. dPCR đạt được định lượng chính xác mà không phụ thuộc vào đường chuẩn, là một lợi thế chính của phương pháp này. Đối với định lượng số

bản sao của gen đích được thực hiện bởi RQ-PCR, giá trị chu kỳ ngưỡng của mẫu so với đường chuẩn được tạo ra bằng cách khuếch đại các độ pha loãng của cùng một mẫu có giá trị đã biết, điều này dẫn đến việc sử dụng các đường chuẩn được dựng bởi các phương pháp khác nhau, các phòng xét nghiệm khác nhau có thể dẫn đến kết quả số bản sao khác nhau trên cùng 1 mẫu thử. Định lượng chính xác gen đích bởi dPCR sẽ không phụ thuộc vào việc dựng đường chuẩn, nên kết quả chính xác hơn, khả năng kết nối được cải thiện giữa các phòng thí nghiệm.

Hiện tượng đề kháng IM ⁸

Sự đề kháng được phân loại gồm kháng nguyên phát và kháng thứ phát. Kháng nguyên phát để chỉ những trường hợp không thể đạt được đáp ứng như mong muốn mặc dù đã điều trị đủ liều IM. Kháng thứ phát để mô tả những trường hợp mất đáp ứng đã đạt được khởi đầu.

- Cơ chế kháng thuốc phụ thuộc BCR::ABL1

Những đột biến điểm trên vùng kinase của BCR::ABL1 có thể góp phần cho hiện tượng kháng thuốc, đặc biệt là kháng thứ phát. Rất nhiều đột biến phát hiện khắp chuỗi ABL, gồm quai gắn với phosphate của ATP (quai P) và vị trí gắn thuốc. Những đột biến này có thể làm thay đổi cấu trúc của protein BCR::ABL1 từ dạng bất hoạt sang dạng hoạt hóa, vốn không thuận lợi cho IM gắn vào, và có thể loại bỏ một số phân tử quan trọng làm cầu nối, từ đó làm giảm hiệu quả của thuốc.

Sự khuếch đại của gen BCR::ABL1 được ghi nhận trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, khuếch đại gen không phải là cơ chế chính gây thất bại điều trị. Có lẽ khuếch đại gen kết hợp với đột biến điểm của BCR::ABL1 mới là yếu tố thúc đẩy kháng thuốc thông qua việc tái hoạt

hóa liên tục con đường dẫn truyền tín hiệu của protein BCR::ABL1.

- Cơ chế kháng thuốc không phụ thuộc vào BCR::ABL1

Nguyên nhân kháng thuốc độc lập với BCR::ABL1 bao gồm: tăng đẩy thuốc ra ngoài tế bào do biểu hiện quá mức bơm đẩy P- glycoprotein, giảm đưa thuốc vào tế bào do giảm biểu hiện chất vận chuyển hOCT1, bắt giữ IM bởi protein $\alpha 1$ acid glycoprotein, ngăn cản thuốc gắn vào vùng kinase. Ngoài ra còn nguyên nhân do nồng độ thuốc trong huyết tương thấp và sự hoạt hóa những con đường phụ thông qua Ras/Raf/MEK kinase, STAT, Erk2... Hiện tượng tăng tổng hợp enzym prostaglandinendoperoxide synthase 1/cyclooxygenase 1 vốn gây chuyển hóa IM cũng có liên quan đến hiện tượng kháng nguyên phát. Hiện tượng mất vùng BH3 trên BIM (BCL2L11), đây là protein cần thiết cho thuốc ức chế tyrosin kinase gây hiện tượng chết theo chương trình trong các tế bào ung thư. Tỷ lệ tuân thủ điều trị với IM dao động từ 75% đến 90% và một số tác giả đã chứng minh rằng càng tuân thủ kém thì dự hậu càng xấu.

Sự không dung nạp IM trong bệnh BCMDT

Không dung nạp IM khi một NB xuất hiện những tác dụng phụ không thể kiểm soát được bằng cách giảm liều hay điều trị nâng đỡ. Một NB được chẩn đoán không dung nạp IM khi xuất hiện (1) bất kỳ độc tính không phải huyết học nào từ độ 3 trở lên hay (2) độc tính từ độ 2 trở lên nhưng kéo dài trên 1 tháng hoặc tái đi tái lại trên 3 lần bất kể giảm liều hay điều trị hỗ trợ tối đa, hoặc (3) độc tính huyết học độ 4 kéo dài trên 7 ngày.

Sau khi chẩn đoán kháng hay không dung nạp IM, NB sẽ được đánh giá tùy đồ và

DTHPT, tầm soát các đột biến kháng thuốc. Nilotinib sẽ được bắt đầu dựa vào giai đoạn bệnh, sự hiện diện của đột biến kháng thuốc và bệnh lý kèm theo của NB. Việc theo dõi điều trị nilotinib cũng gần tương tự như điều trị IM. Theo dõi huyết đồ mỗi tuần đến khi đạt được đáp ứng huyết học hoàn toàn. Định lượng tổ hợp gen BCR::ABL1 được tiến hành 3 tháng 1 lần để theo dõi đáp ứng DTHPT. Bên cạnh theo dõi đáp ứng với thuốc, cần đánh giá độc tính với nilotinib và sự tuân thủ với điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Nilotinib là TKIs thế hệ 2 được chỉ định cho NB BCMDT kháng hoặc không dung nạp IM, có hiệu quả giúp NB đạt được đáp ứng tối ưu, tăng tỷ lệ đạt DMR và thời gian đạt DMR nhanh. Việc đạt DMR hướng tới TFR, là mục tiêu mới của điều trị BCMDT. TFR có ý nghĩa nâng cao chất lượng sống, tránh hoặc giảm nhẹ tác dụng phụ của việc điều trị, giảm độc tính của TKIs khi điều trị lâu dài, thực hiện các kế hoạch cá nhân của NB, giảm gánh nặng kinh tế. Ngoài tiềm năng đạt được TFR thành công, đạt DMR liên quan đến cải thiện kết quả lâm sàng lâu dài, bao gồm OS, PFS, EFS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Marshall AL, Ernest B, J KT, et al.** Chronic myelogenous leukemia and related disorders. Williams Hematology (Seventh Edition ed) McGraw – Hill Medical, Inc, New York. 2006;
2. **Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al.** European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020/04/01 2020;34(4): 966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
3. **Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al.** Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia*. Aug 2020;34(8): 2125-2137. doi:10.1038/s41375-020-0915-9
4. **Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al.** Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer cell*. 2005;7(2):129-141.
5. **Mahon FX, Etienne G.** Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin Cancer Res*. Jan 15 2014;20(2):310-22. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-13-1988
6. **Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al.** Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with IM, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose IM: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. Feb 10 2014;32(5):415-23. doi:10.1200/jco.2013.49.9020
7. **Jones GM, Busby E, Garson JA, Grant PR, Nastouli E, Devonshire AS, Whale AS.** Digital PCR dynamic range is approaching that of real-time quantitative PCR. *Biomolecular detection and quantification*. 2016;10:31-33.
8. **Hochhaus A, Kreil S, Corbin A, et al.** Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to IM (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002;16(11):2190-2196.

ĐÁNH GIÁ TỒN LƯU TẾ BÀO ÁC TÍNH TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP F-PCR KẾT HỢP ĐIỆN DI MAO QUẢN CÁC KIỂU TÁI SẮP XẾP GEN IG

Cao Sỹ Luân^{1,3}, Lê Ngọc Bảo Tâm⁴, Đoàn Thị Tuyết Thu¹,
Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính (TLTBAT) trên người bệnh được chẩn đoán đa u tủy xương bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IG. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện trên 65 người bệnh được chẩn đoán mắc đa u tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 03/2022 đến tháng 06/2023. Nghiên cứu đã thực hiện phản ứng F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG để đánh giá TLTBAT trên người bệnh đa u tủy xương. **Kết quả:** Chúng tôi đã xác định được dòng tương bào ác tính dựa trên các kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng trên 61 trường hợp (93,85%) ở thời điểm chẩn đoán. Chúng tôi ghi nhận có 34 (55,7%) trường hợp TLTBAT (+) và 27 (44,3%) trường hợp TLTBAT (-) tại thời điểm sau điều trị. Khi phân tích mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT với giai đoạn bệnh theo R-ISS cho thấy không có sự khác

nhau có ý nghĩa thống kê giữa kết quả TLTBAT với đặc điểm giai đoạn bệnh ($p > 0,05$). Mặt khác, kết quả đánh giá mối liên hệ giữa TLTBAT với mức độ đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn IMWG cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$) giữa tỷ lệ TLTBAT (-) và TLTBAT (+) ở các mức độ đáp ứng điều trị bệnh khác nhau. **Kết luận:** Chúng tôi đã xác định được 44,3% trường hợp TLTBAT (-) và 55,7% trường hợp TLTBAT (+) bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản sử dụng các kiểu TSX gen IG. Chúng tôi cũng xác định có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa kết quả TLTBAT với mức độ đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IMWG.

Từ khóa: Đa u tủy xương, tái sắp xếp gen IG, điện di mao quản, tồn lưu tế bào ác tính

SUMMARY

EVALUATION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS USING F-PCR COMBINED WITH CAPILLARY ELECTROPHORESIS METHOD OF IG GENE REARRANGEMENT

Objectives: Evaluate minimal residual disease (MRD) in patients diagnosed with multiple myeloma using F-PCR combined with capillary electrophoresis method of IG gene rearrangements. **Subjects and methods:** The study describes a series of cases conducted on 65 patients diagnosed with multiple myeloma from March 2022 to June 2023 at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. F-PCR

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Cửu Long

⁴Trung tâm Công nghệ sinh học Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân

SĐT: 0917862262

Email:luancs@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

combined with capillary electrophoresis of IG gene rearrangements were performed to evaluate MRD in multiple myeloma patients. **Results:** We identified the malignant plasma cell lineage based on the clonal IG gene rearrangements in 61 cases (93.85%) at the time of diagnosis. We identified 34 (55.7%) cases of MRD (+) and 27 (44.3%) cases of MRD (-) at the time after treatment. When analyzing the relationship between MRD results and disease stage according to R-ISS, it showed that there was no statistically significant difference between MRD results and disease stage ($p > 0.05$). On the other hand, the results of evaluating the relationship between the level of MRD and response based on IMWG standards show that there was a statistically significant difference ($p \leq 0.05$) between the level of MRD (-) and MRD (+) at different levels of response to treatment. **Conclusions:** We have identified 44.3% of cases of MRD (-) and 55.7% of cases of MRD (+) by F-PCR combined with capillary electrophoresis of IG gene rearrangements. We also determined that there was a statistically significant relationship between MRD results and the level of treatment response according to IMWG standards.

Keywords: Multiple myeloma, IG gene rearrangement, capillary electrophoresis, minimal residual disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý huyết học ác tính, liên quan đến sự tăng sinh đơn dòng của các tương bào ác tính trong tủy xương⁽¹⁾. Nhiều phương pháp điều trị đã được áp dụng như hóa trị liệu, xạ trị, ghép tế bào gốc tạo máu, liệu pháp miễn dịch và thuốc trúng đích^(1,2,3). Tuy nhiên, vẫn chưa có phương pháp điều trị hiệu quả cho

ĐUTX nên người bệnh sau khi đạt lui bệnh hoàn toàn vẫn có khả năng tái phát trở lại⁽⁴⁾. Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính (TLTBAT) trên người bệnh ĐUTX có ý nghĩa rất quan trọng trong quá trình điều trị. Việc phát hiện một lượng nhỏ các tương bào ác tính sau điều trị sẽ cung cấp thêm thông tin hữu ích cho bác sĩ lâm sàng trong việc đánh giá mức độ đáp ứng với phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh chính xác hơn.

Một đặc điểm đặc trưng của các tương bào ác tính là việc sản xuất một lượng lớn các kháng thể đơn dòng. Mỗi kháng thể đơn dòng được mã hoá bởi một kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IG chuyên biệt. Kiểu TSX gen IG đặc trưng cho từng dòng tương bào được sử dụng như một dấu ấn phân tử trong việc phát hiện các dòng tương bào ác tính.

Phản ứng F-PCR kết hợp điện di mao quản giúp xác định được quần thể tương bào ác tính với kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng tại thời điểm chẩn đoán. Sau thời gian điều trị, mẫu dịch hút tủy xương của người bệnh được thu nhận và thực hiện lại phản ứng F-PCR kết hợp điện di mao quản với chính kiểu TSX gen IG đặc trưng tại thời điểm chẩn đoán để xác định mức độ giảm biểu hiện của dòng tương bào ác tính qua đó đánh giá được TLTBAT ở người bệnh. Độ nhạy của phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG theo Martínez Sánchez⁽⁵⁾ là trong khoảng 10^{-3} đến 10^{-4} .

Việc xác định dòng tương bào ác tính dựa trên kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng tại thời điểm chẩn đoán của người bệnh ĐUTX đã được báo cáo trong một nghiên cứu trước đây của nhóm⁽⁶⁾. Vì vậy, nghiên

cứu này sẽ tiến hành bước tiếp theo để đánh giá TLTBAT trên người bệnh ĐUTX bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản dựa trên dấu ấn phân tử là các kiểu TSX gen IG đặc trưng cho người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh được chẩn đoán ĐUTX tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) trong thời gian từ tháng 03/2022 đến tháng 06/2023.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Phương pháp tiến hành: Thực hiện phản ứng F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng đã được xác định ở thời điểm chẩn đoán của người bệnh cho mẫu ở giai đoạn sau điều trị tấn công (4 chu kỳ) với phác đồ VCD hoặc VRD để xác định tính chất dòng là đơn dòng hay đa dòng, đồng thời ghi nhận chiều cao của đỉnh sóng tương ứng đặc trưng cho dòng tương bào ác tính.

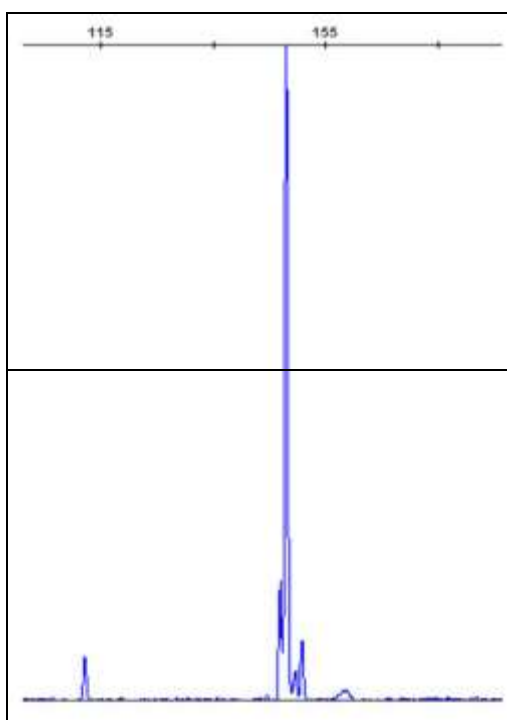
Thu thập mẫu dịch hút tuỷ xương: Thu thập khoảng 2ml thể tích mẫu dịch hút tuỷ xương của người bệnh, bảo quản mẫu trong chất chống đông EDTA và chuyển đến phòng thí nghiệm của khoa Di truyền học phân tử - BV TMHH.

Ly trích DNA: Tách chiết DNA từ mẫu dịch hút tuỷ xương bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Hoa Kỳ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm DNA sau ly trích được kiểm tra nồng độ, độ tinh sạch và pha loãng để thu được nồng độ 50 ng/ul.

Thực hiện phản ứng F-PCR: Các đoạn mồi được thiết kế dựa trên trình tự chuỗi DNA của các gen IG trong cơ sở dữ liệu của GenBank, khảo sát trên vùng trình tự của gen chuỗi nặng IGH và hai gen chuỗi nhẹ IGK và IGL. Thực hiện phản ứng PCR trong máy luân nhiệt theo chu kỳ nhiệt đã được tối ưu hóa. Sản phẩm PCR sau đó được điện di trên thạch agarose 2% để đánh giá mức độ biểu hiện của kiểu TSX gen IG khảo sát. Với các mẫu có băng điện di đậm hơn so với chứng dương thì được xác định là biểu hiện mạnh và được phân tích điện di mao quản để xác định tính chất dòng.

Điện di mao quản sản phẩm F-PCR: Sản phẩm PCR được xác định là biểu hiện mạnh từ kết quả điện di trên thạch agarose 2% được pha loãng với Nanopure water theo tỉ lệ dựa trên độ đậm của băng điện di trên thạch agarose, sau đó hòa tan với 10µl Hi-di formamide, 1µl ILS500 (thang chuẩn). Hỗn hợp điện di được biến tính ở 96°C trong 3 phút và sốc nhiệt ở 0°C trong 3 phút trước khi tiến hành điện di mao quản bằng máy ABI 3500 (Applied Biosystems, Hoa Kỳ). Kết quả sẽ được phân tích bằng phần mềm GeneMapper để xác định tính chất của dòng tương bào là đơn bào hay đa bào.

Kiểu TSX gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính được xác định khi kết quả điện di mao quản xuất hiện đỉnh sóng có vị trí tương ứng với kích thước sản phẩm PCR của các kiểu TSX gen IG đã được khảo sát và có chiều cao hơn ít nhất 2,5 lần so với đỉnh sóng tương ứng của mẫu chứng dương, là mẫu của người bình thường (Hình 1):



Hình 1: Kết quả điện di mao quản sản phẩm PCR kiểu tái sắp xếp gen IGK (Vk-Jk5)

(xuất hiện một đỉnh sóng tại vị trí 153bp và cao hơn gấp 2,5 lần so với đỉnh sóng tương đương của người bình thường)

Đánh giá TLTBAT: Với những trường hợp sau điều trị vẫn còn ghi nhận sự biểu hiện đơn dòng của kiểu TSX gen IG đặc trưng cho dòng tương bào ác tính trên kết quả điện di mao quản, thì mức độ giảm biểu hiện kiểu TSX gen IG được tính dựa vào công thức sau:

$$\%TSX Ig = \frac{H_1 \times n_1}{H_2 \times n_2} \times 100\%$$

Trong đó:

- H1 là chiều cao đỉnh sóng tín hiệu huỳnh quang tương ứng với kiểu TSX gen IG đặc trưng của mẫu sau điều trị được pha loãng theo tỷ lệ là 1/n1.

- H2 là chiều cao đỉnh sóng tín hiệu huỳnh quang tương ứng với kiểu TSX gen IG đặc trưng của mẫu lúc chẩn đoán được pha loãng theo tỷ lệ là 1/n2.

Các ca được ghi nhận có kết quả

TLTBAT (+) khi sản phẩm PCR của người bệnh sau thời gian điều trị vẫn ghi nhận được đỉnh sóng tại vị trí tương ứng với kiểu TSX gen IG lúc chẩn đoán. Còn người bệnh được ghi nhận có kết quả TLTBAT (-) khi sau điều trị không còn xuất hiện đỉnh sóng tại vị trí tương ứng với kiểu TSX gen IG như lúc chẩn đoán hoặc có sự giảm biểu hiện kiểu TSX gen IG đặc trưng trên 3 log (tương ứng độ nhạy ở mức 10^{-3}).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm của dân số nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành đánh giá trên 65 người bệnh được chẩn đoán ĐUTX tại BV TMHH. Về độ tuổi, tại thời điểm chẩn đoán, người bệnh có độ tuổi trung bình là 60 tuổi, trong đó người bệnh nhỏ tuổi nhất là 36 tuổi và lớn tuổi nhất là 79 tuổi. Đa phần người bệnh được chẩn đoán ĐUTX sau 40 tuổi, trong đó, người bệnh thuộc nhóm từ 40-60 tuổi chiếm

46,15%, và nhóm người bệnh trên 60 tuổi chiếm 49,23%. Chỉ một số lượng ít người bệnh lúc chẩn đoán là có độ tuổi nhỏ hơn 40, chiếm tỷ lệ 4,62%. Về giới tính, chúng tôi ghi nhận có trên 55% trường hợp người bệnh là nữ, cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ĐUTX ở nữ giới cao hơn so với nam giới theo như số liệu từ nghiên cứu này (tỷ lệ nam: nữ là 0,8:1).

Người bệnh thường gặp các triệu chứng lâm sàng, hay còn gọi là đặc điểm CRAB gồm có tăng Calci trong máu, suy thận, thiếu

máu và tổn thương xương có thể gây gãy xương bệnh lý. Trong đó, tổn thương xương trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao nhất, cho thấy tất cả người bệnh đều bị tổn thương ít nhất 1 xương lúc chẩn đoán. Tình trạng thiếu máu cũng là một đặc điểm thường gặp ở người bệnh ĐUTX, chiếm tới 76,92%. Suy thận được ghi nhận trên 24 ca, chiếm tỷ lệ 36,92%. Tỷ lệ người bệnh tăng Calci máu chiếm phần trăm thấp nhất so với các đặc điểm còn lại, chiếm 13,84% (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm sinh học của người bệnh ĐUTX

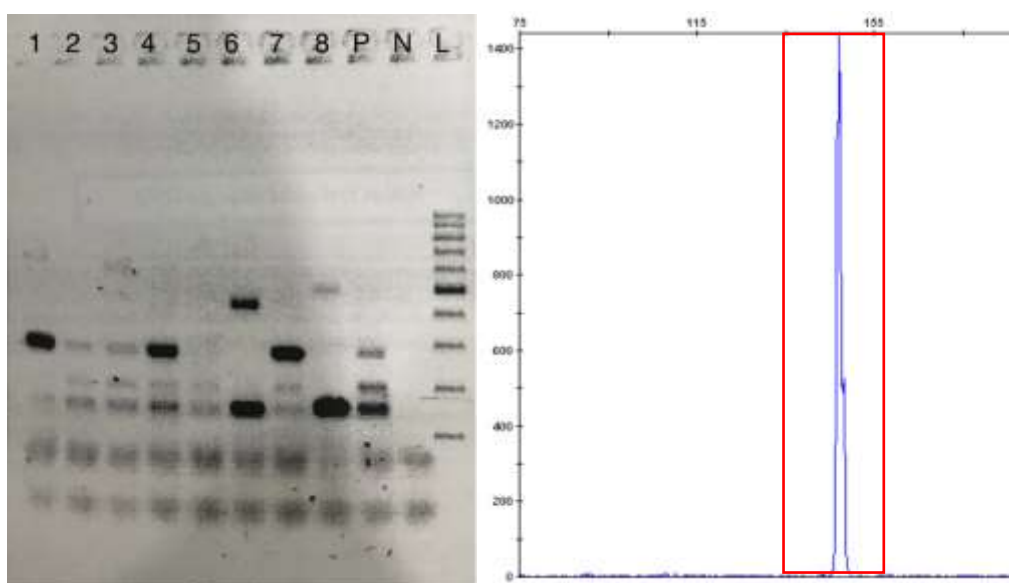
Đặc điểm		Số ca (N=65)	Tỷ lệ
Thiếu máu (Hb < 10g/dL)		50	76,92%
Suy thận (Creatinine > 177 umol/L)		24	36,92%
Tăng Calci máu (canxi ion > 0.25 mmol/L so với giới hạn trên)		9	13,84%
Tổn thương xương		65	100%
Thể bệnh	IgG	39	60%
	IgA	15	23,07%
	Tiết chuỗi nhẹ đơn thuần	11	16,93%
Giai đoạn bệnh theo R-ISS	Giai đoạn I	4	6,15%
	Giai đoạn II	50	76,92%
	Giai đoạn III	11	16,93%

Về đặc điểm thể bệnh, phần lớn người bệnh ĐUTX trong nghiên cứu là thể toàn tiết, cụ thể có 39 ca là thể tiết IgG (chiếm tỷ lệ 60%) và 15 ca là thể tiết IgA (chiếm tỷ lệ 23,07%). Số lượng người bệnh thuộc thể tiết chuỗi nhẹ đơn thuần khá thấp, chỉ có 11 ca với tỷ lệ là 16,93%. Về đặc điểm giai đoạn bệnh theo R-ISS, theo kết quả ghi nhận được ở giai đoạn chẩn đoán, người bệnh đa phần ở giai đoạn II theo phân loại R-ISS, với 76,92% trường hợp. Tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn I và giai đoạn III thấp hơn đáng kể, lần lượt là 6,15% và 16,93%.

Đánh giá TLTBAT bằng phương pháp

F-PCR kết hợp điện di mao quản dựa trên kiểu TSX gen IG

Các trường hợp người bệnh biểu hiện đơn dòng các kiểu TSX gen IG ở thời điểm chẩn đoán được theo dõi điều trị và đánh giá TLTBAT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 61 trường hợp (93,85%) ở thời điểm chẩn đoán xác định được dòng tương bào ác tính dựa trên các kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng (Hình 2). Các ca bệnh này sẽ được theo dõi điều trị, tiến hành thu nhận mẫu sau giai đoạn điều trị tấn công để đánh giá TLTBAT bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản.



Hình 2: Kết quả điện di trên thạch agarose 2% và điện di mao quản sản phẩm F-PCR kiểu TSX gen IGK (Vk-Jk1-4) biểu hiện đơn dòng

(Hình bên trái: 1, 2, ... ,8: mẫu người bệnh, P: chứng dương, N: chứng âm, L: thang đo 100bp. Hình bên phải: kết quả điện di mao quản của người bệnh số 8 với kiểu TSX gen IGK (Vk-Jk1-4) biểu hiện đơn dòng xuất hiện một đỉnh sóng duy nhất tại vị trí 152bp)

Kết quả phân tích đánh giá TLTBAT trên 61 người bệnh có kiểu TSX gen IG biểu hiện đơn dòng đặc trưng cho người bệnh lúc chẩn đoán, chúng tôi ghi nhận có 34 (55,7%) trường hợp còn TLTBAT (+) và 27 (44,3%)

trường hợp có kết quả TLTBAT (-) tại thời điểm sau điều trị tấn công (4 chu kỳ hóa trị với phác đồ VCD hoặc VRD). Tiếp theo, chúng tôi tiến hành phân tích mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT với các đặc điểm lâm sàng khác như giai đoạn bệnh theo R-ISS và mức độ đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá của IMWG để phân tích liệu khả năng đánh giá TLTBAT bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản có sự tương quan với các đặc điểm lâm sàng hay không.

Bảng 2: Mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT và giai đoạn bệnh

Kết quả TLTBAT	Giai đoạn bệnh R-ISS			Giá trị p
	Giai đoạn I (n=4)	Giai đoạn II (n=45)	Giai đoạn III (n=12)	
TLTBAT (-)	2 (50%)	20 (44,4%)	5 (41,7%)	p = 1,0
TLTBAT (+)	2 (50%)	25 (55,6%)	7 (58,3%)	

Kết quả phân tích cho thấy ở từng giai đoạn bệnh khác nhau theo phân loại R-ISS, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ giữa số ca TLTBAT (-) và TLTBAT (+) xấp xỉ nhau, không có sự chênh lệch nhiều (Bảng 2). Kết quả phân tích

thống kê cho giá trị $p > 0,05$, cho thấy không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa kết quả đánh giá TLTBAT với đặc điểm giai đoạn bệnh của người bệnh.

Bảng 3: Mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT và mức độ đáp ứng điều trị

Kết quả TLTBAT	Mức độ đáp ứng điều trị			Giá trị p
	VGPR (n=36)	PR (n=20)	MR (n=5)	
TLTBAT (-)	21 (58,3%)	6 (30%)	0 (0%)	p = 0,01
TLTBAT (+)	15 (41,7%)	14 (70%)	5 (100%)	

VGPR: very good partial response – đáp ứng một phần rất tốt, PR: partial response – đáp ứng một phần, MR: minimal response – đáp ứng tối thiểu

Kết quả đánh giá mối liên hệ giữa TLTBAT với mức độ đáp ứng dựa trên tiêu chuẩn đánh giá của IMWG cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$) giữa tỷ lệ TLTBAT (-) và TLTBAT (+) ở các mức độ đáp ứng điều trị bệnh khác nhau. Tỷ lệ người bệnh có kết quả TLTBAT (-) ở nhóm đạt VGPR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm đạt PR và MR. Cụ thể, chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp ĐUTX trong nhóm MR đều có kết quả TLTBAT

(+), có 70% các trường hợp đạt PR có kết quả TLTBAT (+) và ngay cả nhóm đạt VGPR cũng còn 41,7% trường hợp có kết quả là TLTBAT (+) (Bảng 3).

Để ứng dụng kết quả đánh giá TLTBAT trong lâm sàng thì cần quan tâm có hay không sự khác biệt giữa kết quả TLTBAT với 2 mức đáp ứng điều trị là đạt hay không đạt VGPR. Vì vậy, chúng tôi tiến hành phân tích thêm mối liên hệ giữa kết quả đánh giá TLTBAT bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG giữa 2 nhóm mức độ đáp ứng là nhóm đạt từ VGPR trở lên và nhóm không đạt VGPR.

Bảng 4: Mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT giữa nhóm đạt từ VGPR trở lên và nhóm không đạt VGPR

Kết quả TLTBAT	Mức độ đáp ứng		Giá trị p
	$\geq$ VGPR (n=36)	< VGPR (n=25)	
TLTBAT (-)	21 (58,3%)	6 (24%)	p = 0,01
TLTBAT (+)	15 (41,7%)	19 (76%)	

Có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p \leq 0,05$) khi đánh giá kết quả TLTBAT giữa nhóm người bệnh đạt từ VGPR trở lên và nhóm không đạt VGPR. Cụ thể, nhóm người bệnh đạt từ VGPR trở lên có 58,3% trường hợp có kết quả TLTBAT (-). Trong khi đó, ở nhóm người bệnh không đạt VGPR thì chỉ có 24% trường hợp có kết quả TLTBAT (-), hay nói cách khác vẫn còn ghi nhận tỷ lệ cao sự biểu hiện của dòng tương bào ác tính ở nhóm không đạt VGPR (Bảng 4).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh có độ tuổi trung bình là 60 tuổi, phù hợp với đặc điểm của bệnh ĐUTX thường gặp ở người lớn tuổi. So sánh với một số nghiên cứu của các tác giả trong nước, như tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh cũng ghi nhận độ tuổi trung bình được chẩn đoán ĐUTX tại BV Chợ Rẫy là 59 tuổi ⁽⁷⁾. Hay

trong một nghiên cứu khác của tác giả J Lu ở Trung Quốc đã ghi nhận độ tuổi trung bình được chẩn đoán ĐUTX là 59 tuổi⁽⁸⁾. Về giới tính, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh ở nam: nữ là 0,8:1. Kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn⁽⁹⁾. Khi so sánh đặc điểm CRAB gồm có tăng Calci trong máu, suy thận, thiếu máu và tổn thương xương với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy cũng có sự tương đồng với các công bố của các tác giả khác trong nước như tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn và tác giả Suzanne MCB Thanh Thanh^(7,9). Khi so sánh với các nghiên cứu ở nước ngoài thì có sự tương đồng về tỷ lệ tăng Calci trong máu và suy thận, nhưng tỷ lệ tổn thương xương thì thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu khác trong nước⁽¹⁰⁻¹²⁾. Về đặc điểm thể bệnh, phần lớn người bệnh ĐUTX trong nghiên cứu của chúng tôi là thể toàn tiết, tương đồng với báo cáo của tác giả Miguel JFS⁽¹³⁾. Còn về đặc điểm giai đoạn bệnh theo R-ISS, thì người bệnh đa phần đã ở giai đoạn II, trong khi một nghiên cứu khác của tác giả Cho HJ thì báo cáo tỷ lệ người bệnh ở giai đoạn II thấp hơn so với kết quả của chúng tôi⁽¹⁴⁾.

Dựa trên kết quả điện di mao quản các kiểu TSX gen IG, chúng tôi đã phân chia người bệnh ĐUTX thành 2 nhóm là TLTBAT (-) và TLTBAT (+). Như vậy phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản dựa trên các kiểu TSX gen IG đã giúp phân nhóm người bệnh sau thời gian điều trị tấn công (4 chu kỳ). Khi phân tích mối liên

hệ giữa kết quả TLTBAT với giai đoạn bệnh theo R-ISS, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kết quả đánh giá TLTBAT với đặc điểm giai đoạn bệnh, điều này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn⁽⁹⁾. Bên cạnh việc đánh giá mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT với các giai đoạn bệnh theo R-ISS, chúng tôi cũng phân tích mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT với các mức độ đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IMWG. Kết quả phân tích cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm người bệnh có TLTBAT (-) và người bệnh có TLTBAT (+) với các mức độ đáp ứng điều trị. Kết quả này cho thấy nhóm người bệnh TLTBAT (-) có mức đáp ứng điều trị tốt hơn so với nhóm người bệnh TLTBAT (+). Như vậy việc đánh giá TLTBAT sử dụng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG đã giúp xác định những nhóm người bệnh có nguy cơ tái phát cao do vẫn còn TLTBAT (+) mặc dù đáp ứng điều trị theo các chỉ số lâm sàng có thể là PR hay thậm chí là VGPR. Khi phân tích thêm mối liên hệ giữa kết quả đánh giá TLTBAT bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG giữa 2 nhóm mức độ đáp ứng là nhóm đạt từ VGPR trở lên và nhóm không đạt VGPR cũng cho thấy có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Kết quả này cho thấy chưa tới ¼ người bệnh thuộc nhóm không đạt VGPR có TLTBAT (-), trong khi gần 60% trường hợp có TLTBAT (-) ở nhóm đạt từ VGPR trở lên. Ngoài ra, với gần ½ trường hợp người bệnh đạt mức đáp ứng

VGPR nhưng vẫn còn TLTBAT (+) cho thấy mặc dù cùng thuộc nhóm đạt mức đáp ứng tốt nhưng vẫn có khoảng 50% trường hợp vẫn có nguy cơ tái phát. Từ kết quả của nghiên cứu, chúng tôi đã nhanh chóng xác định lượng tương bào ác tính còn sót lại trong cơ thể người bệnh ĐUTX sau điều trị tấn công, từ đó, giúp bác sĩ tiên lượng bệnh chính xác hơn và góp phần định hướng điều trị hiệu quả hơn.

V. KẾT LUẬN

Sử dụng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG, chúng tôi đã xác định được 44,3% các trường hợp là TLTBAT (-) và 55,7% là TLTBAT (+). Khi phân tích mối liên hệ giữa kết quả TLTBAT với các đặc điểm lâm sàng, chúng tôi xác định có sự liên kết có ý nghĩa thống kê giữa sự thay đổi mức độ biểu hiện của các dòng tương bào ác tính dựa trên kiểu TSX gen IG bằng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản với các mức độ đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IMWG. Từ kết quả này cho thấy việc áp dụng phương pháp F-PCR kết hợp điện di mao quản các kiểu TSX gen IG trong đánh giá TLTBAT sau điều trị có ý nghĩa quan trọng giúp theo dõi đáp ứng điều trị và tiên lượng khả năng tái phát sớm ở người bệnh được chẩn đoán ĐUTX.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kumar S, Rajkumar V, Kyle R, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17046.
2. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, et al. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28): 470-6.
3. Talamo G, Dimaio C, Abbi KK, et al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. Front Oncol. 2015; 5: 40.
4. Gozzetti A, Raspadori D, Bacchiarri F, et al. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Applications in Clinical Practice. J Pers Med 2020;10(3): 120.
5. Martínez-Sánchez P, Montejano L, Sarasquete ME, et al. Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescent-polymerase chain reaction: the prognostic impact of achieving molecular response. Br J Haematol. 2008; 142(5): 766-74.
6. Nguyễn Vũ Hải Sơn, Lai Kim Phương, Cao Sỹ Luân, et al. Khảo sát TSX gene IGH trên bệnh nhân đa u tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học bằng kỹ thuật PCR. Tạp chí Y học Việt Nam 2021; 505(2): 235-239.
7. Suzanne MCB Thanh Thanh. Đánh giá đáp ứng điều trị và chức năng thận của phác đồ có Bortezomib trong bệnh đa u tủy xương, Luận văn tiến sỹ y học 2016, Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
8. Lu J, Lu J, Chen W, et al. Chinese Medical Doctor Association Hematology Branch. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with

- multiple myeloma: results of a multicenter analysis. *Blood Cancer J* 2014; 4(8): e239.
9. **Nguyễn Vũ Hải Sơn.** Khảo sát tái sắp xếp gen Immunoglobulin (IG) trên bệnh nhân Đa u tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học thành phố Hồ Chí Minh, Luận văn Bác sĩ nội trú 2021, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
 10. **Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, et al.** Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22(3): e119-e130.
 11. **Li S, Zhang M, Liu J, et al.** Risk nomogram for assessing renal recovery in patients with newly diagnosed multiple myeloma-related renal impairment. *Curr Probl Cancer* 2023; 47(4): 100962.
 12. **Karim Kanar J, Hassan Abid M, Getta Hisham A, et al.** Frequency and Prognostic Significance of Hypercalcemia in Patients with Multiple Myeloma. *Medical Journal of Babylon* 2020; 17(4): 327-331.
 13. **San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al.** Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2008; 359(9): 906-917.
 14. **Cho HJ, Jung SH, Jo JC, et al.** Korean Multiple Myeloma Working Party. Development of a new risk stratification system for patients with newly diagnosed multiple myeloma using R-ISS and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Blood Cancer J* 2021; 11(12): 190.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LƯƠ XÊ MI KINH DÒNG TỬY CÓ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ PHỐI HỢP TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phạm Thị Hằng¹, Vũ Minh Phương², Nguyễn Thị Lan Hương¹,
Trần Phương Vinh¹, Nguyễn Thanh Bình Minh¹,
Hàn Viết Trung¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng tủy (CML) có bất thường nhiễm sắc thể phối hợp (ACAs).

Đối tượng: Các bệnh nhân CML giai đoạn mạn tính được điều trị bằng các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKIs) tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai từ 2012 đến 12/2022.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Kết quả: Các ACAs phổ biến nhất bao gồm đột biến nhiễm sắc thể (NST) phức tạp (30,5%), biến thể Ph (23,7%), trisomy 8 (13,6%) và hai NST Ph (8,5%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về huyết học sau 3 tháng là 86,4%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị là 35,6%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử là 49,1%. Tỷ lệ còn sống đến thời điểm hiện tại là 61,0%. Tỷ lệ sống trên 5 năm là 68,8%. Thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không sự kiện (EFS) của nhóm có

ACAs thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs

Kết luận: Bệnh nhân CML có ACAs được điều trị TKIs có tỷ lệ đáp ứng kém hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn, OS và EFS thấp hơn.

Từ khóa: Lơ xê mi kinh dòng tủy, bất thường nhiễm sắc thể phối hợp, TKI

SUMMARY

EVALUATED EFFECTS OF THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH ADDITIONAL CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER, BACHMAI HOSPITAL

Objectives: Evaluated effects of the treatment of chronic myeloid leukemia patients with additional cytogenetic abnormalities (ACAs).

Subjects: Patients were diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with additional cytogenetic abnormalities and were treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in Hematology and Blood transfusion center Bachmai Hospital from 2012 to 12/2022

Method: Retrospective cohort study.

Results: The most common additional cytogenetic abnormalities include complex karyotype (30,5%), additional Ph translocation (23,7%), trisomy 8 (13,6%) and second Ph (8,5%). Rate of complete hematologic response

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Hằng

SĐT: 0363075969

Email: drphamhang@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

after 3 months was 86,4%. Rate of complete cytogenetic response after 12 months was 35,6%. Rate of major molecular response was 49,1%. The survival rate was 61,0%. The overall 5-years relative survival rate was 68,8%. The patients with ACAs had worse overall survival and even-free survival compared with patients without ACAs.

Conclusion: The patients with ACAs had worse rate of respond, overall survival (OS) and Even-free survival (EFS) compared with patients without ACAs.

Keywords: chronic myeloid leukemia, additional cytogenetic abnormalities, tyrosine kinase inhibitor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CML là bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh mất kiểm soát và trưởng thành bất thường dòng bạch cầu hạt, sự có mặt NST Philadelphia- Ph và/hoặc gen BCR-ABL. Gen này mã hóa tổng hợp protein 210 Kda (P210) có hoạt tính tyrosin kinase nội sinh mạnh tham gia vào điều hòa sự phát triển của tế bào, dẫn tới hậu quả bất thường về phân bào, quá trình chết theo chương trình và gây tăng sinh tế bào. Sự ra đời của các thuốc kháng tyrosine kinase (TKIs) đã mở ra kỷ nguyên điều trị mới cho bệnh nhân CML. Thuốc nhắm đích và hiệu quả cao. Đa số bệnh nhân CML đáp ứng tốt với điều trị Imatinib nhưng có một tỷ lệ nhỏ không đạt đáp ứng tối ưu, hoặc không đạt bất kỳ đáp ứng nào, hoặc mất đáp ứng trong vòng một thời gian sau điều trị. Năm 2011, Fabarius A và cộng sự đã bước đầu đề cập đến tác động của các bất thường di truyền tế bào phối hợp trong chẩn đoán tiên lượng bệnh khi nghiên cứu phân tích dữ liệu trên 1151 bệnh nhân CML¹. Năm 2021, Richard E. Clark và cộng

sự đã khẳng định ACAs ở bệnh nhân CML làm tăng nguy cơ bệnh tiến triển². Tại Việt Nam có ít nghiên cứu về CML có ACAs được điều trị bằng TKIs. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân CML có bất thường NST phối hợp tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân chẩn đoán xác định CML giai đoạn mạn tính tại Trung tâm Huyết học- Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai; có Ph1 dương tính; T315I âm tính. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc TKIs (Imatinib, Nilotinib). Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh ở giai đoạn tăng tốc hoặc chuyển cấp; Người bệnh đang mang thai hoặc cho con bú hoặc mắc một số bệnh lý tim mạch, viêm tụy cấp...

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu. Cỡ mẫu thuận tiện. Thời gian từ 2012 đến tháng 12/2022.

2.3. Các bước nghiên cứu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định CML giai đoạn mạn tính thỏa mãn tiêu chuẩn được ghi nhận ACAs và phân 2 nhóm: Nhóm gồm 59 BN có ACAs và nhóm gồm 124 BN không có ACAs (nhóm chứng).

- Bệnh nhân được điều trị imatinib 400mg/ngày.

- Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 tháng, 12 tháng: Đáp ứng huyết học và đáp ứng di truyền tế bào.

- Nếu đáp ứng thì điều trị tiếp bằng imatinib. Nếu không đáp ứng hoặc không dung nạp imatinib thì điều trị bằng nilotinib 800mg/ngày.

- Đánh giá đáp ứng điều trị: Đáp ứng di truyền phân tử, tử vong, thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống thêm không sự kiện (EFS).

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

2.4.1. Chẩn đoán và phân chia giai đoạn bệnh CML: Theo Tổ chức y tế thế giới 2016³

Giai đoạn mạn: Thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn sau: (1) Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi tăng > 25 G/l, có thể kiểm soát tốt bằng điều trị chuẩn. (2) Tỷ lệ tế bào non < 10% trong máu ngoại vi hoặc tủy xương. (3) Tỷ lệ bạch cầu ái kiềm < 20%. (4) Số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/l.

Giai đoạn tiến triển: Khi có 1 trong các tiêu chuẩn sau: (1) Tỷ lệ tế bào non trong máu ngoại vi hoặc tủy xương từ 10-19%. (2) Tỷ lệ bạch cầu ái kiềm $\geq 20\%$. (3) Giảm số lượng tiểu cầu < 100 G/l không liên quan với điều trị hoặc gia tăng số lượng tiểu cầu > 1000 G/l không đáp ứng với điều trị. (4) Lách to ra và tăng số lượng bạch cầu không đáp ứng với điều trị. (5) Có bằng chứng về sự hiện diện 1 gen bất thường mới mà không ghi nhận được tại thời điểm chẩn đoán giai đoạn mạn của bệnh. (6) Có tình trạng xơ hoá tủy (độ 3,4).

Giai đoạn chuyển cấp: Khi có 1 trong các tiêu chuẩn sau: (1) Có sự hiện diện $\geq 20\%$ tế bào non trong máu ngoại vi hoặc tủy xương. (2) Tăng sinh tế bào non ngoài tủy. (3) Hiện diện những đám lớn của tế bào non trong sinh thiết tủy.

2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị: Theo hướng dẫn của Mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN) 2013⁴.

Đáp ứng huyết học: Đáp ứng huyết học hoàn toàn khi: Bạch cầu dưới 10G/L trong công thức máu ngoại vi; tiểu cầu dưới 450 G/l; không có tuổi trung gian dòng bạch cầu hạt hoặc blast trong máu ngoại vi; Lách không to. Nếu không thỏa mãn một trong những tiêu chuẩn trên, người bệnh được xem là không đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn.

Đáp ứng di truyền tế bào (DTTB): Có 4 mức độ:

- Đáp ứng DTTB một phần (PCyR) là khi tỷ lệ NST Ph 1-35%

- Đáp ứng DTTB hoàn toàn (CCyR) là khi tỷ lệ NST Ph bằng 0%.

- Đáp ứng DTTB phần lớn (MCyR) là khi tỷ lệ NST Ph < 35% (bao gồm PCyR và CCyR).

- Không đạt đáp ứng DTTB tốt khi tỷ lệ NST Ph $\geq 35\%$

Đáp ứng về di truyền phân tử: có 2 mức độ:

- Đáp ứng sinh học phân tử phần lớn (MMR) là khi tỷ lệ bản sao của tổ hợp gen BCR-ABL $\leq 0,01\%$

- Đáp ứng sinh học phân tử hoàn toàn (CMR) là khi bản sao của tổ hợp gen BCR-ABL âm tính 2 lần liên tiếp bằng kỹ thuật RQ-PCR

2.4.3. Định nghĩa thời gian sống

Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall survival-OS): Thời gian tính từ thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu đến thời điểm tử vong do bất kể nguyên nhân nào.

Thời gian sống thêm không sự kiện (Even-free survival- EFS): Thời gian tính từ thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu đến thời điểm phải ngừng điều trị do một “sự

kiện” được định nghĩa trước như: độc tính không thể chấp nhận, nguyện vọng của bệnh nhân muốn thay đổi điều trị, bệnh tái phát, tiến triển hoặc tử vong...

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi trung bình của nhóm có ACAs là $41,68 \pm 13,07$ (tuổi); nhóm không có ACAs là $42,59 \pm 13,17$ (tuổi). Nhóm tuổi thường

gặp nhất là từ 21 đến 60 tuổi. Sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm về giới

Tỷ lệ giới ở nhóm có ACAs là 59,3% nam, 40,7% nữ; ở nhóm không có ACAs có 54,6% nam, 44,4% nữ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa nhóm có ACAs và nhóm không có ACAs với $p > 0,05$.

3.1.3. Tỷ lệ điều trị imatinib, nilotinib

Bảng 1. Tỷ lệ điều trị imatinib đơn thuần và imatinib chuyển nilotinib

Số bệnh nhân	Nhóm có ACAs (n=59)		Nhóm không có ACAs (n=124)	
	n	%	n	%
Điều trị imatinib và Nilotinib	20	33,9	13	10,5
Chỉ điều trị Imatinib	39	66,1	111	89,5
Tổng	59	100	124	100

$p < 0,001$

Nhận xét: Nhóm có ACAs có 33,9% người bệnh điều trị bằng imatinib và cả nilotinib; tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs là 10,5% với $p < 0,001$.

3.1.4. Đặc điểm di truyền tế bào: Tỷ lệ bệnh nhân có ACAs là 67,8%

Bảng 2. Các loại bất thường nhiễm sắc thể phối hợp thường gặp

Các ACAs	Số lượng	
	N	%
Đột biến NST phức tạp	18	30,5
Biến thể Ph1	14	23,7
Trisomy 8	8	13,6
Hai NST Ph (+Ph)	5	8,5
-Y	2	5,7 (nam)
Khác	12	20,3
Tổng	59	100

Nhận xét: Trong các ACAs, đột biến NST phức tạp có tỷ lệ cao nhất (30,5%), tiếp theo là biến thể Ph (23,7%), trisomy 8 (13,6%), hai NST Ph (còn gọi là thêm NST Ph) (8,5%), mất NST Y (5,7% nam có ACAs).

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

3.2.1. Đáp ứng huyết học

Bảng 3. Đáp ứng huyết học với imatinib sau 3 tháng điều trị

Mức độ đáp ứng huyết học sau 3 tháng điều trị	Nhóm có ACAs (n=59)		Nhóm không có ACAs (n=124)		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	51	86,4	111	89,5	162	88,5	p=0,542
Không đáp ứng	8	13,6	13	10,5	21	11,5	
	59	100	124	100	183	100	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về huyết học với imatinib sau 3 tháng ở nhóm có ACAs và nhóm không có ACAs là như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

3.2.2. Đáp ứng về di truyền tế bào

Bảng 4. Đáp ứng di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị imatinib

Mức độ đáp ứng	Ph	Nhóm có ACAs (n=59)		Nhóm không có ACAs (n=124)		Tổng	
		n	%	n	%	n	%
Hoàn toàn (1)	0%	21	35,6	97	78,2	119	64,7
Một phần (2)	1-35%	10	16,9	8	6,5	18	9,8
Đáp ứng ít (3)	35-65%	6	10,2	4	3,2	10	5,4
Tối thiểu (4)	65-95%	4	6,8	2	1,6	6	3,3
Không đáp ứng(5)	>95%	18	30,5	13	10,5	31	16,8
Tổng		59	100	124	100	183	100
p		$p[1-(2+3+4+5)] < 0,001$ $p[(1+2+3+4)-5]=0,001$					

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị với imatinib ở nhóm có ACAs là 35,6%, thấp hơn nhóm không có ACAs (78,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Tỷ lệ không đáp ứng mức di truyền tế bào với imatinib ở nhóm có ACAs (30,5%) cao hơn so với nhóm không có ACAs (10,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

3.2.3. Đáp ứng về di truyền phân tử

Bảng 5. Đáp ứng về di truyền phân tử ở nhóm chỉ điều trị imatinib

Mức độ đáp ứng	Nhóm có ACAs (n=38)		Nhóm không có ACAs (n=98)		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	16	42,1	84	85,7	100	73,5	P<0,001
Không đáp ứng	22	57,9	14	14,3	36	26,5	
	38	100	98	100	136	100	

Nhận xét: Có 15 trong số 183 BN nghiên cứu không được xét nghiệm gen để đánh giá mức độ đáp ứng di truyền phân tử. Trong số 168 BN được xét nghiệm gen có 138 BN chỉ điều trị bằng imatinib. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử sau điều

trị imatinib ở nhóm có ACAs là 42,1%, thấp hơn tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử ở nhóm không có ACAs (85,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%.

Bảng 6. Đáp ứng về di truyền phân tử ở nhóm điều trị nilotinib

Mức độ đáp ứng	Nhóm có ACAs (n=19)		Nhóm không có ACAs (n=13)		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	3	15,8	2	15,4	5	15,6	p=0,683
Không đáp ứng	16	84,2	11	84,6	27	84,4	
	19	100	13	100	32	100	

Nhận xét: Trong số 33 BN được điều trị nilotinib, có 32 BN được xét nghiệm gen để đánh giá đáp ứng điều trị. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử với nilotinib ở nhóm có ACAs (15,8%) và nhóm không có ACAs (15,4%) là như nhau với $p>0,05$.

3.2.4. Các diễn biến điều trị khác

a. Tỷ lệ sống sót

Trung vị thời gian theo dõi: 75 tháng

Bảng 7. Tỷ lệ sống sót ở nhóm có ACAs

Tình trạng hiện tại	Nhóm có ACAs (n=59)		Nhóm không có ACAs (n=124)		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Còn sống	36	61,0	116	93,5	152	83,1	p<0,001
Đã tử vong	23	31,0	8	6,5	31	16,9	
Tổng	59	100	124	100	183	100	

Nhận xét: Tỷ lệ còn sống đến thời điểm hiện tại của nhóm có ACAs là 61,0%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs (93,5%). Tỷ lệ tử vong ở nhóm có ACAs là 31,0%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs. Tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân nghiên cứu là 16,9%.

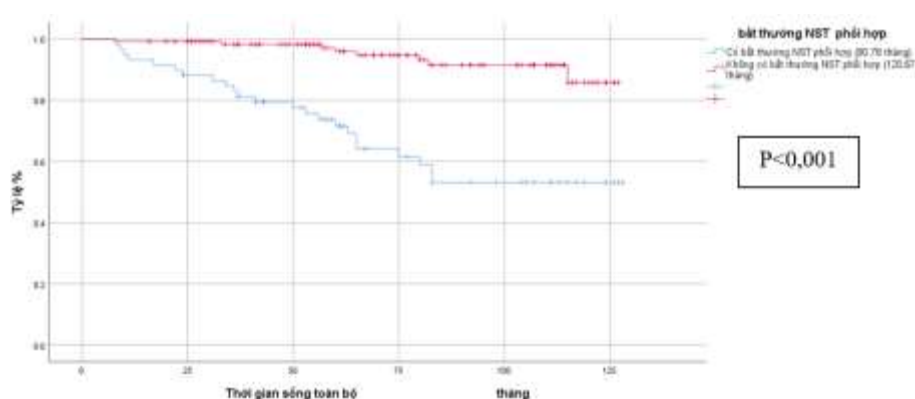
Bảng 8. Tỷ lệ sống trên 5 năm ở những BN được theo dõi trên 5 năm

Tình trạng hiện tại	Nhóm có ACAs (n=51)		Nhóm không có ACAs (n=85)		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Sống > 5 năm	35	68,6	82	96,5	117	86,0	P<0,001
Sống dưới 5 năm	16	31,4	3	3,5	19	14,0	
Tổng	51	100	85	100	136	100	

Nhận xét: Có 136 trong số 183 BN nghiên cứu có thời gian theo dõi trên 5 năm (60 tháng). Tỷ lệ sống trên 5 năm ở nhóm có ACAs (68,8%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs (96,5%). Tỷ lệ sống trên 5 năm của các BN nghiên cứu là 86,0%.

b. Thời gian sống toàn bộ

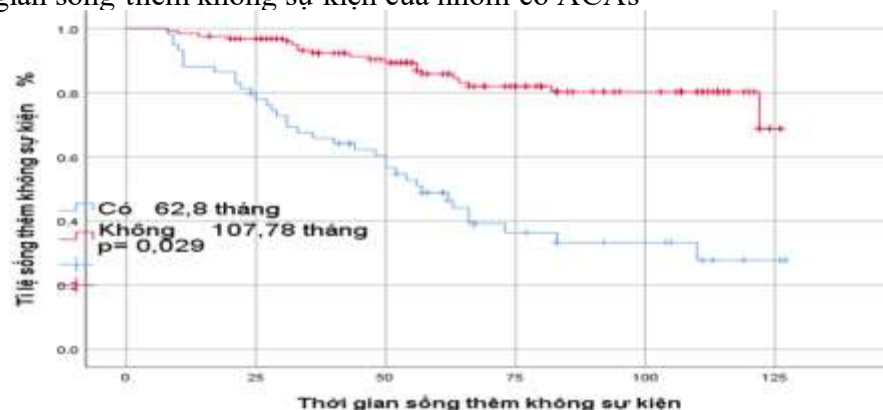
* Thời gian sống toàn bộ của nhóm có ACAs



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS của nhóm có ACAs và nhóm không có ACAs

Nhận xét: Thời gian sống toàn bộ của nhóm có ACAs (90,78 tháng) thấp hơn nhóm không có ACAs (120,67 tháng) có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%.

* Thời gian sống thêm không sự kiện của nhóm có ACAs



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn EFS của nhóm có ACAs và nhóm không có ACAs

Nhận xét: Thời gian sống thêm không sự kiện của nhóm có ACAs (62,8 tháng) thấp hơn nhóm không có ACAs (109,78 tháng) có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới: Tuổi trung bình, tỷ lệ nam, nữ của nhóm có ACAs và nhóm không có ACAs khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.1.2. Tỷ lệ điều trị imatinib, nilotinib

Tỷ lệ BN điều trị bằng imatinib rồi

chuyển sang điều trị bằng nilotinib ở nhóm có ACAs (chiếm 33,9%) cao hơn so với nhóm không có ACAs (10,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Như vậy ở nhóm có ACAs, tỷ lệ không đáp ứng hoặc không dung nạp với imatinib cao hơn so với nhóm không có ACAs. Năm 2016, Wei Wang và cộng sự đã đề cập đến phân tầng nguy cơ ở những BN CML có ACAs. Theo đó, ACAs làm giảm đáp ứng với liệu pháp TKI và tăng các biến cố bất lợi¹. Tác giả Błażej Ratajczak và cộng sự (2023) nghiên cứu sự hiện diện của các ACAs ở các BN CML ở thời điểm chẩn đoán

hay trong quá trình điều trị bằng TKI đều là yếu tố dự báo tình trạng chuyển cấp và sự thất bại của điều trị bằng imatinib⁵.

4.1.3. Đặc điểm di truyền tế bào

Trong số 59 BN có ACAs, tỷ lệ có đột biến NST phức tạp (≥ 2 đột biến phối hợp) là cao nhất (chiếm 30,5%), tiếp đến là biến thể Ph (23,7%), trisomy 8 (13,6%), hai NST Ph (còn gọi là thêm NST Ph) (8,5%), -Y (5,7%). Tác giả Alice Fabarius và cộng sự nghiên cứu trên 1151 BN CML có 6,9% có ACAs. Trong đó có 3,3% đột biến mất NST Y (-Y), 1,4% có các đột biến chủ yếu (thêm NST Ph, trisomy 8, -17q hoặc trisomy 19) và các đột biến thứ yếu (các đột biến còn lại)⁶. Tác giả Wei Wang và cộng sự (2016) cũng cho thấy 6 ACAs thường gặp nhất trong CML là trisomy 8 (6,1%), -Y (4,8%), thêm NST Ph (5,8%), i(17) (q10) (2,8%), -7del7q (2,3%) và 3q26(3,8%)¹. Tác giả Richard E. Clark và cộng sự (2021) nghiên cứu công thức NST của 763 BN CML nhận thấy 27 BN có các đột biến chủ yếu (trisomy 8 hoặc 19, iso17q hoặc thêm NST Ph) và 5 đột biến bổ sung được mô tả (trisomy 21, 3q26.2, monosomy 7/7q-, 11q23 và bất thường NST phức tạp)². Tác giả Blazej Ratajczak và cộng sự (2023) cũng nhận thấy các ACAs đơn độc thường gặp nhất là trisomy 8, -Y, thêm NST Ph, i(17) (q10), -7del(7q) và sắp xếp lại 3q26.2⁵. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả trên thế giới, đều nhận thấy các ACAs phổ biến là đột biến NST phức tạp, trisomy 8, hai NST Ph (thêm NST Ph) và mất Y.

4.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

4.2.1. Đáp ứng huyết học

Sau 3 tháng điều trị bằng imatinib, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm có ACAs (86,4%) và nhóm không có ACAs (89,5%) là tương đương nhau với độ tin cậy 95%. Tỷ lệ đáp

ứng hoàn toàn về huyết học chung ở cả 2 nhóm là 88,5%. Kết quả tương đương với nghiên cứu của các tác giả: Nguyễn Thị Thảo (Viện Huyết học-Truyền máu trung ương) (95,4%)⁷; Phạm Thị Ngọc Phương (Bệnh viện trung ương Huế) (92,6%)⁸. Tỷ lệ này mức cao thể hiện tác dụng điều trị ưu việt của thuốc nhắm đích.

4.2.2. Đáp ứng về di truyền tế bào

Tỷ lệ đáp ứng về di truyền tế bào trong nghiên cứu của chúng tôi là 64,7%, tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thảo (2013) (64,2%)⁷.

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào ở nhóm có ACAs là 35,6%, thấp hơn nhóm không có ACAs (78,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Tác giả Blazej Ratajczak (2023) đã nhận định các ACAs xuất hiện tại thời điểm chẩn đoán hay trong quá trình điều trị bằng TKI ở bệnh nhân CML đều là dấu hiệu cảnh báo thất bại điều trị⁵.

4.2.3. Đáp ứng về di truyền phân tử

Trong số 168 BN được xét nghiệm gen đánh giá mức độ đáp ứng về di truyền phân tử có 138 BN chỉ điều trị bằng imatinib. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử ở nhóm có ACAs là 42,1%, thấp hơn nhóm không có ACAs (85,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thảo (2013) (46,8%)⁷, tác giả Phạm Thị Ngọc Phương và cộng sự (2017) (54,6%)⁸. Điều này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian theo dõi dài nên tỷ lệ đáp ứng di truyền phân tử cộng dồn cao hơn.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử với nilotinib ở nhóm có ACAs (15,8%) và nhóm không có ACAs (15,4%) là

như nhau với $p > 0,05$. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Trần Thị Hồng (7,9%)⁹. Điều này có thể do thời gian theo dõi của chúng tôi dài hơn nên tỷ lệ đáp ứng cộng dồn cao hơn. Theo tác giả Phù Chí Dũng, tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn tại thời điểm 12 và 24 tháng lần lượt là 22,3% và 51,9%, cao hơn ở những người bệnh được điều trị sớm nilotinib tính từ khi kháng hay không dung nạp imatinib¹⁰. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Phù Chí Dũng có thể do BN của chúng tôi được điều trị muộn sau khi kháng hoặc không dung nạp imatinib do những nguyên nhân khách quan hoặc chủ quan.

4.2.4. Các diễn biến điều trị khác

a. Tỷ lệ sống sót

Trong số 183 BN nghiên cứu, với thời gian theo dõi là 127 tháng, tỷ lệ còn sống đến thời điểm hiện tại là 83,1%, tỷ lệ tử vong của các BN nghiên cứu là 16,9%. Kết quả tương tự với nghiên cứu của tác giả Andreas Hochhaus và cộng sự (2017): Tỷ lệ sống sót không biến cố ước tính sau 10 năm ở nhóm bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên dùng imatinib dao động 64,4% đến 84,4%; tỷ lệ tử vong đã biết là 16,1%¹¹.

Tỷ lệ sống của nhóm có ACAs là 61,0%, thấp hơn nhóm không có ACAs (93,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Tỷ lệ tử vong ở nhóm có ACAs là 39,0%, cao hơn nhóm không có ACAs có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Kết quả nghiên cứu phù hợp với nhận định của tác giả Alice Fabarius và cộng sự: ACAs chủ yếu tại thời điểm chẩn đoán có tác động tiêu cực đến sự sống sót và thể hiện sự tiến triển sang giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp⁶.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống trên 5 năm là 86%. Nhóm có ACAs có

tỷ lệ sống trên 5 năm là 68,6%, thấp hơn nhóm không có ACAs (96,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9%. Kết quả tương tự nghiên cứu của tác giả Alice Fabarius và cộng sự: tỷ lệ sống trên 5 năm của nhóm không có ACAs là 92%, của nhóm ACAs tuyến chính là 53%. BN có ACAs tuyến chính có thời gian đạt đáp ứng hoàn toàn về di truyền tế bào, di truyền phân tử dài hơn, thời gian sống không bệnh và thời gian sống toàn bộ ngắn hơn⁶.

b. Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống thêm không sự kiện

* Thời gian sống toàn bộ và thời gian sống thêm không sự kiện của nhóm có ACAs

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm có ACAs có thời gian sống toàn bộ (90 tháng) và thời gian sống thêm không sự kiện (67,78 tháng) đều ngắn hơn so với nhóm không có ACAs (120,67 tháng và 120,64 tháng). Tác giả Wei Wang và cộng sự cho rằng các bệnh nhân có các đột biến chủ yếu phổ biến như trisomy 8 hoặc 19, thêm NST Ph, i(17) (q10) có khả năng sống sót tương đương các bệnh nhân không có ACAs, và khả năng sống sót tốt hơn so với các bệnh nhân có ACAs thứ yếu¹. Trái lại, tác giả Johansson.B, Fioretos và cộng sự nhận thấy khoảng 80% bệnh nhân lơ xê mi cấp chuyển từ CML có kèm thêm các NST bất thường khác ngoài NST Ph. Các tổn thương NST thường thấy là thêm NST Ph, trisomy 8, i(17q), trisomy 19 và -Y¹².

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân CML có ACAs được điều trị TKI có tỷ lệ đáp ứng kém hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn, OS và EFS thấp hơn: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về huyết học sau 3 tháng là 86,4%, tương đương nhóm không có ACAs (89,5%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về

di truyền tế bào sau 12 tháng điều trị là 35,6%, thấp hơn nhóm không có ACAs (78,2%). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về di truyền phân tử là 49,1%, thấp hơn nhóm không có ACAs (77,5%). Tỷ lệ còn sống đến thời điểm hiện tại là 61,0%, thấp hơn nhóm không có ACAs (93,5%). Tỷ lệ sống trên 5 năm là 68,8%, thấp hơn nhóm không có ACAs (96,5%). OS, EFS của nhóm có ACAs thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ACAs.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wang W, Cortes JE, Tang G, et al.** Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*. 2016;127(22):2742-2750. doi:10.1182/blood-2016-01-690230
2. **Clark RE, Apperley JF, Copland M, Cicconi S.** Additional chromosomal abnormalities at chronic myeloid leukemia diagnosis predict an increased risk of progression. *Blood Adv*. 2021;5(4):1102-1109. doi:10.1182/bloodadvances.2020003570
3. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
4. **Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569
5. **Blazej Ratajczak a*, Anna Przybyłowicz-Chalecka a, Joanna Czerwinska-Rybak ´ a, Zuzanna Kandula a, Adam Ustaszewski b, Lidia Gil a, Krzysztof Lewandowski a, Małgorzata Jarmuz-Szymczak ´.** The presence of additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia cells at the time of diagnosis or their appearance on tyrosine kinase inhibitor therapy predicts the imatinib treatment failure.
6. **Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al.** Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768. doi:10.1182/blood-2011-08-373902
7. **Nguyễn Thị Thảo (2013).** Nghiên cứu mức độ lui bệnh và phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu ở bệnh nhân Lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt được điều trị bằng imatinib, Thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
8. **Phạm Thị Ngọc Phương, Võ Thế Hiếu, Nguyễn Thị Thanh Minh, Trần Phương An Giang.** (2016). Đánh giá hiệu quả điều trị của imatinib mesylate trong bệnh bạch cầu kinh dòng hạt tại bệnh viện Trung Ương Huế. *Y học Việt Nam*, 446, 7.
9. **Trần Thị Hồng (2018).** Nghiên cứu điều trị Lơ xê mi kinh dòng hạt kháng imatinib bằng nilotinib tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương, Luận văn thạc sỹ y học , Đại học Y Hà Nội.
10. **Phù Chí Dũng (2020)** Đánh giá hiệu quả của nilotinib trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn đề kháng hoặc không dung nạp với imatinib; Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội
11. **Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al.** Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927. doi:10.1056/NEJMoa1609324
12. **Johansson B, Fioretos T, Mitelman F.** Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2002;107(2):76-94. doi:10.1159/000046636. PMID: 11919388.

BUỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỤY MANG ĐỘT BIẾN GEN NPM1 TYPE A BẰNG KỸ THUẬT RQ-PCR

Cao Văn Động¹, Châu Thúy Hà¹, Võ Lâm Hoàng Vũ²,
Phù Chí Dũng¹, Nguyễn Tấn Bình³, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định bệnh tồn lưu tối thiểu trên người bệnh Bạch cầu cấp dòng tủy mang đột biến gen NPM1 type A bằng kỹ thuật RQ-PCR.

Đối tượng: Người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mang đột biến gen NPM1 type A lúc chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2022 đến tháng 10/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Tạo dòng plasmid từ DNA mẫu bệnh nhân bằng kit pGEM-T Easy vector TA cloning để xây dựng đường cong chuẩn. Phản ứng RQ-PCR được thực hiện với mẫu nồng độ chuẩn, mỗi, đầu dò và 2X PrimeTime® Gene Expression Master Mix (Integrated DNA Technologies-Mỹ) để tối ưu hóa. Xác định bệnh tồn lưu tối thiểu trên người bệnh bằng kỹ thuật RQ-PCR.

Kết quả: Chúng tôi đã chuẩn hóa thành công phản ứng RQ-PCR để định lượng đột biến NPM1 type A với độ nhạy 10^{-5} . Dựa trên kết quả động học của bệnh tồn lưu tối thiểu, có 13/17 NB cho thấy mức giảm 3 log₁₀ NPM1 sau điều trị.

Kết luận: Kỹ thuật RQ-PCR đường chuẩn có thể xác định dòng đột biến NPM1 type A ở mức thấp, là công cụ hữu ích trong theo dõi tồn lưu tế bào ác tính mang đột biến NPM1 type A.

Từ khóa: NPM1 type A, RQ-PCR, Bạch cầu cấp dòng tủy.

SUMMARY

INITIAL QUANTITATIVE ASSESSMENT OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CARRYING NPM1 TYPE A MUTATION BY RQ-PCR

Objectives: Detection of minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia carrying NPM1 type A mutation by RQ-PCR.

Subjects: The patients with Acute Myeloid Leukemia carrying NPM1 type A mutation at diagnosis in the Blood Transfusion and Hematology Hospital from October 2022 to October 2023.

Method: Cloning of the patient sample with pGEM-T Easy vector TA cloning kit was done to produce plasmids for the generation of standard curves. RQ-PCR reaction performed with standard concentrations, primers, probes and 2X PrimeTime® Gene Expression Master Mix (Integrated DNA Technologies-USA) for optimization. Detection of minimal residual disease in patients by RQ-PCR.

Results: In this study, we developed RQ-PCR to quantitation of NPM1 mutation A with

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Bộ Môn Huyết Học, Đại Học Y dược TPHCM

³Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

sensitivities of 10^{-5} . On the basis of minimal residual disease kinetics in 11 patients who were monitored after treatment, 13/17 patients showed 3-log₁₀ reduction in the NPM1mut levels after treatment.

Conclusion: RQ-PCR with standard curves could detect NPM1 type A mutant clone at low level, so it will be useful device in monitoring measurable disease posttreatment.

Keywords: NPM1 type A, RQ-PCR, AML.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới, đặc trưng bởi sự rối loạn trong tăng sinh và biệt hóa các tế bào tạo máu đầu dòng tủy. Sự bất thường này làm mất chức năng bảo vệ cơ thể dẫn đến tỉ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán, điều trị kịp thời và hiệu quả. Trong các phác đồ điều trị đặc hiệu hiện nay, các người bệnh sẽ được điều trị tấn công trong thời gian đầu phát hiện bệnh. Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh tồn lưu tối thiểu cao sau điều trị dẫn đến nguy cơ tái phát cao. Do đó, việc tìm ra các dấu ấn cho phép dự đoán tái phát, đáp ứng điều trị và hướng dẫn can thiệp điều trị là rất cần thiết. Các dấu ấn được sử dụng để theo dõi điều trị (hay theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu: BTLTT) trong bạch cầu cấp dòng tủy chủ yếu là các bất thường di truyền thường gặp như PML/RARA, AML1/ETO, CBFB/MYH11 hay MLL/AF9. Đối với những người bệnh không mang các bất thường di truyền thường gặp cần có một chỉ dấu sinh học khác để theo dõi hiệu quả điều trị. Theo hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) từ phiên bản 3.2022 và Mạng lưới bạch cầu Châu Âu (ELN: European Leukemia Net), Người bệnh (NB) BCCDT mang đột biến NPM1 có thể

được đánh giá tồn lưu bằng kỹ thuật PCR định lượng (RQ-PCR) [5, 9].

Gen NPM1 là phôi tử trong chuyển vị NST của bệnh bạch cầu và lymphoma, kết quả là trong các tổ hợp chứa các vùng NPM đầu N, NPM xuất hiện để góp phần sinh u bằng cách kích hoạt tiềm năng gây ung thư của các phôi tử protein tổ hợp (ALK, MLL1, hoặc RAR α). Vì NPM được cho là có chức năng ức chế u, do đó rối loạn trong chuyển động của nó từ nhân ra tế bào chất có thể quan trọng đối với chuyển dạng ác tính [3]

Nhiều nghiên cứu cho thấy, hơn 90% NB BCCDT tái phát mang đột biến NPM1 tại thời điểm chẩn đoán vẫn còn hiện diện kiểu đột biến này tại thời điểm tái phát [4, 8, 10]. Theo Ivey và cộng sự, sau chu kỳ hóa trị thứ hai, kết quả đánh giá BTLTT dựa trên đột biến NPM1 cho thấy nhóm có BTLTT dương tính có tỷ lệ tái phát cao hơn và thời gian sống ngắn hơn so với nhóm người bệnh không phát hiện BTLTT [8]. Hiện nay, các phác đồ điều trị bệnh BCCDT trên thế giới đều cho rằng theo dõi BTLTT là một phần không thể thiếu. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng đột biến NPM1 là một tiêu chuẩn độc lập để theo dõi điều trị bệnh BCCDT sau các giai đoạn điều trị. Việc theo dõi BTLTT bằng đột biến NPM1 được thực hiện bởi kỹ thuật real time PCR. Đây là một kỹ thuật sinh học phân tử có độ nhạy cao, chuyên biệt để xác định chính xác số bản sao của gen. Tại Việt Nam, các NB BCCDT trong quá trình điều trị được theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu bằng các kỹ thuật như tế bào dòng chảy, PCR, Real time PCR tổ hợp gen đặc hiệu. Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào khảo sát định lượng đột biến gen NPM1 ở bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Theo ghi nhận từ các nghiên cứu trên thế giới cho thấy type A là kiểu đột biến phổ biến nhất chiếm khoảng

80% tất cả các đột biến NPM1 trong BCCDT [2]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu trên người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mang đột biến gen NPM1 type A bằng kỹ thuật RQ-PCR” nhằm đánh giá lui bệnh, phát hiện tái phát sớm cho người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mang đột biến gen NPM1 type A lúc chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2022 đến tháng 10/2023.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thời gian: Từ 10/2022 đến 12/2023

Thiết kế nghiên cứu: mô tả loạt ca.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Ly trích RNA từ mẫu tủy xương chứa trong ống EDTA với kit Maxwell® RSC simplyRNA Blood của hãng Promega (Mỹ).

- Thiết kế các đoạn mồi và đoạn dò cho phản ứng RQ-PCR bằng phần mềm Oligo 4.1 dựa trên trình tự chuẩn của gen NPM1 mang accession number NM_002520.

- Tạo dòng bằng kit pGEM-T Easy vector TA cloning theo hướng dẫn của nhà sản xuất và pha loãng dòng tế bào mang đột biến gen NPM1 type A để được đường chuẩn ($10^2 \rightarrow 10^6$) và mẫu thử giới hạn phát hiện của kỹ thuật (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}).

- Thử nghiệm điều kiện cho phản ứng RQ-PCR với 2X PrimeTime® Gene Expression Master Mix (Integrated DNA Technologies-Mỹ) và các mồi, đoạn dò huỳnh quang đã thiết kế. Khảo sát nhiệt độ bắt cặp của mồi, đoạn dò lần lượt từ 58°C, 60°C và 62°C để tìm ra điều kiện tối ưu nhất

cho phản ứng (thực hiện quy trình trong 3 lần ở các nhiệt độ bắt cặp khác nhau).

- Thực hiện phản ứng RQ-PCR đường chuẩn định lượng đột biến NPM1 từ mẫu NB mang đột biến gen type A lúc chẩn đoán ở các giai đoạn sau điều trị. Đồng thời định lượng gen ABL (gen giữ nhà) để đánh giá BTLT cho người bệnh.

- Thực hiện song song mẫu BN này với kit thương mại Qiagen định lượng đột biến NPM1 type A với độ nhạy 10^{-5} và tiến hành so sánh, đánh giá mức độ tương đồng, độ nhạy của phản ứng RQ-PCR.

Thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu thu được sau khi thực hiện phản ứng RQ-PCR được chúng tôi tiến hành tổng hợp phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và kiểm định Wilcoxon. Các kết quả được trình bày theo tỷ lệ hoặc dưới dạng bảng và hình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

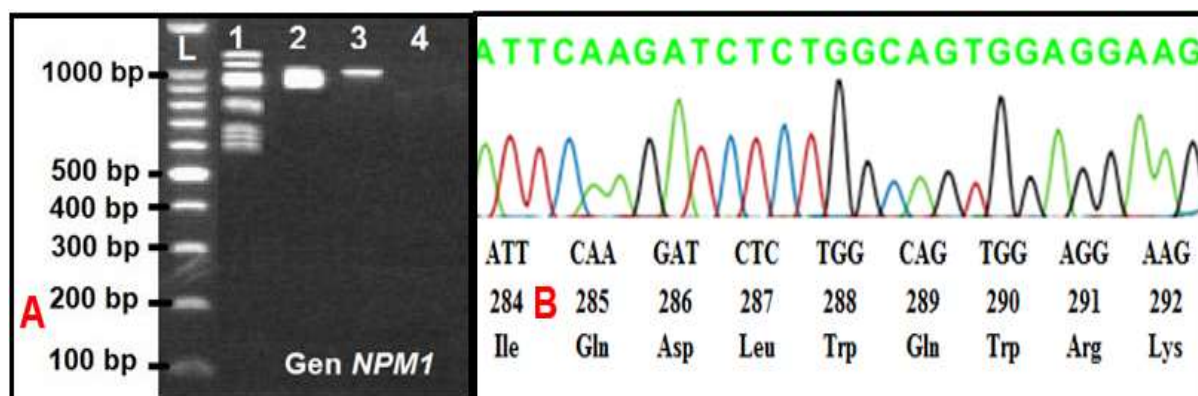
Chuẩn hóa điều kiện RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A

Dựa trên trình tự chuẩn của gen NPM1 mang accession number NM_002520, chúng tôi đã thiết kế các mồi NPM1-F: 5'-GGTTGTTCTCTGGAGCAGCGTTC-3', NPM1-R:

5'-CCTGGACAACATTTATCAAACACGGTA-3' để khuếch đại gen làm nguyên liệu cho tạo dòng và xây dựng đường chuẩn NPM1. Các mồi Q.NPM1-F1:

5'-TCAAGATCTCTGTCTG-3'; Q.NPM1-R1: 5'-CACGGTAGGGAAAGTTCT-3' và đoạn dò NPM1-Probe1:

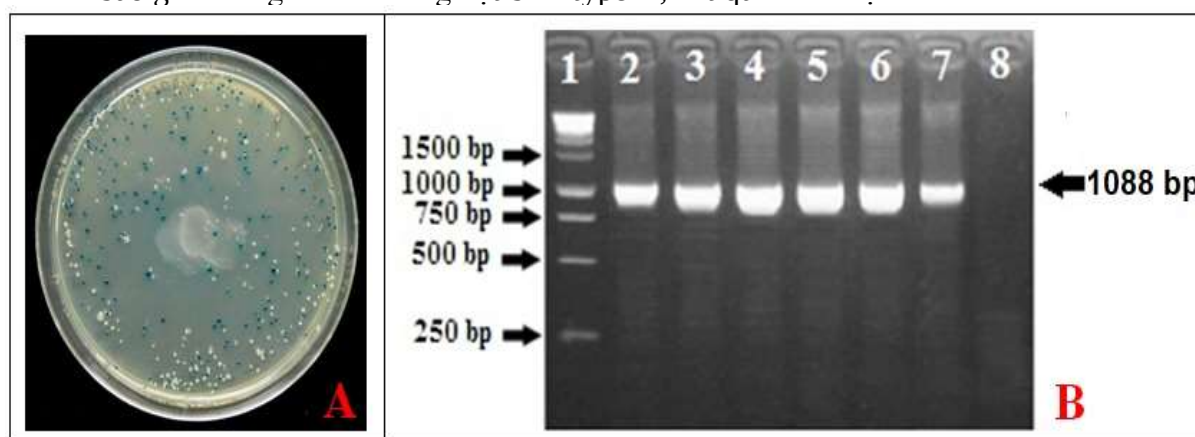
5'-6FAM-ATCTGGCTGTCCTTTTATAATGCAG-TAMRA-3' dùng cho phản ứng RQ-PCR phát hiện đột biến gen NPM1 type A. Sau khi thử nghiệm, chúng tôi ghi nhận đã khuếch đại thành công đoạn gen NPM1 (hình 1).



Hình 1. Khuếch đại thành công gen NPM1

A: khuếch đại gen NPM1 ở 60°C (giống 2); hình B là trình tự sản phẩm giống 2 hình A

Sản phẩm PCR sau khi khuếch đại thành công được chúng tôi sử dụng để tạo dòng gen NPM1 bao gồm dòng WT và dòng đột biến type A, kết quả thu được như hình 2.



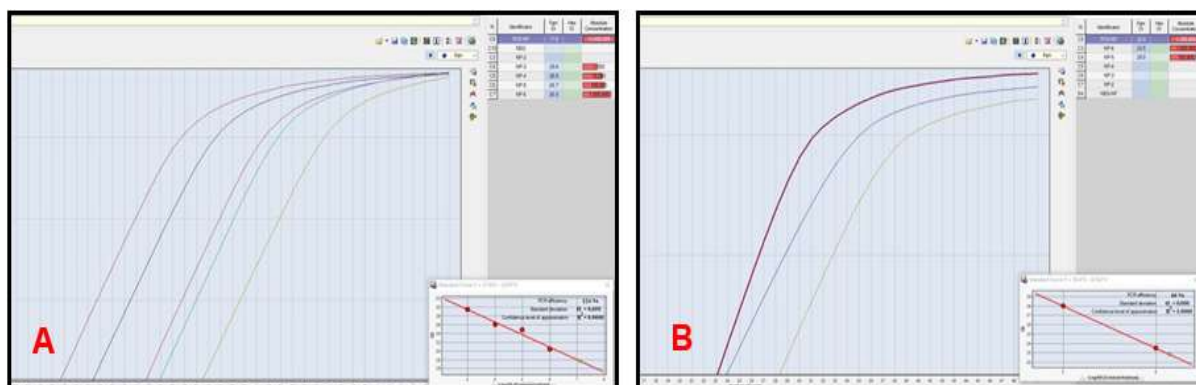
Hình 2. Kết quả kết quả tạo dòng T-vector gen NPM1

A: Kết quả tạo khuẩn lạc; B: Kết quả điện di sản phẩm PCR từ khuẩn lạc

Thực hiện ly trích DNA plasmid các khuẩn lạc thu được, đo mật độ quang ở bước sóng 260 nm OD (A_{260}) và 280 nm OD (A_{280}) cho thấy ở các mẫu tỉ lệ A_{260}/A_{280} đều đạt $\geq 1,8$. Xác định số bản sao DNA từ kết quả đo OD, dãy nồng độ bản sao tuyến tính được thiết lập bằng cách pha loãng để có các nồng độ của đường chuẩn $10^2, 10^3, 10^4, 10^5, 10^6$ và mẫu thử

giới hạn phát hiện của kỹ thuật $10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$.

Phản ứng RQ-PCR khảo sát nhiệt độ lai (T_a : annealing temperatures) sử dụng dãy nồng độ chuẩn chúng tôi ghi nhận, ở mức nhiệt độ lai 58°C và 62°C cho tín hiệu nền nhiễu và chu kỳ ngưỡng Ct của gen mục tiêu có nồng độ cao là quá cao, các đường chuẩn cho độ tuyến tính rất thấp với các thông số như hiệu suất PCR, σ , R^2 lần lượt là 124%, 0,65, 0,94 (hình 3A) và 66%, 0,66, 1 (hình 3B).



Hình 3. Phản ứng RQ-PCR với nhiệt độ lai mỗi và đoạn dò 58°C (A) và 62°C (B)

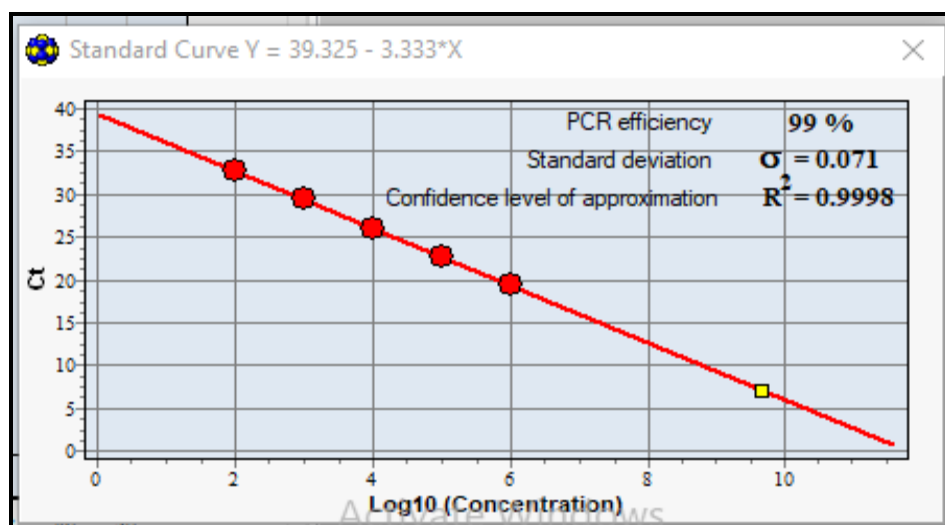
Đối với nhiệt độ lai 60°C là nhiệt độ tối ưu mà chúng tôi ghi nhận được. Tại đó, các thông số của phản ứng RQ-PCR cũng tối ưu như hiệu suất PCR đạt 99%, $\sigma = 0,16$ và $R^2 = 0,999$ (hình 4). Do đó, chúng tôi chọn chương trình luân nhiệt trên máy Real Time

PCR Sacycler 96 cho phản ứng RQ-PCR như sau: biến tính ban đầu ở 95°C trong 10 phút, 50 chu kỳ tiếp theo với các bước biến tính 95°C trong 15 giây, bắt cặp, tổng hợp chụp hình 30 giây ở nhiệt độ 60°C.



Hình 4. Phản ứng RQ-PCR với nhiệt độ lai mỗi và probe 60°C

Tổng hợp các thông số của phản ứng thử nghiệm tối ưu hoá điều kiện RQ-PCR, chúng tôi đã xác định được nhiệt độ lai tối ưu, ngưỡng cut-off và các nồng độ chuẩn gen NPM1 cho phản ứng RQ-PCR như sau: Nhiệt độ lai của phản ứng là 60°C, ngưỡng cut-off là $C_t = 39$, các nồng độ chuẩn là 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 .



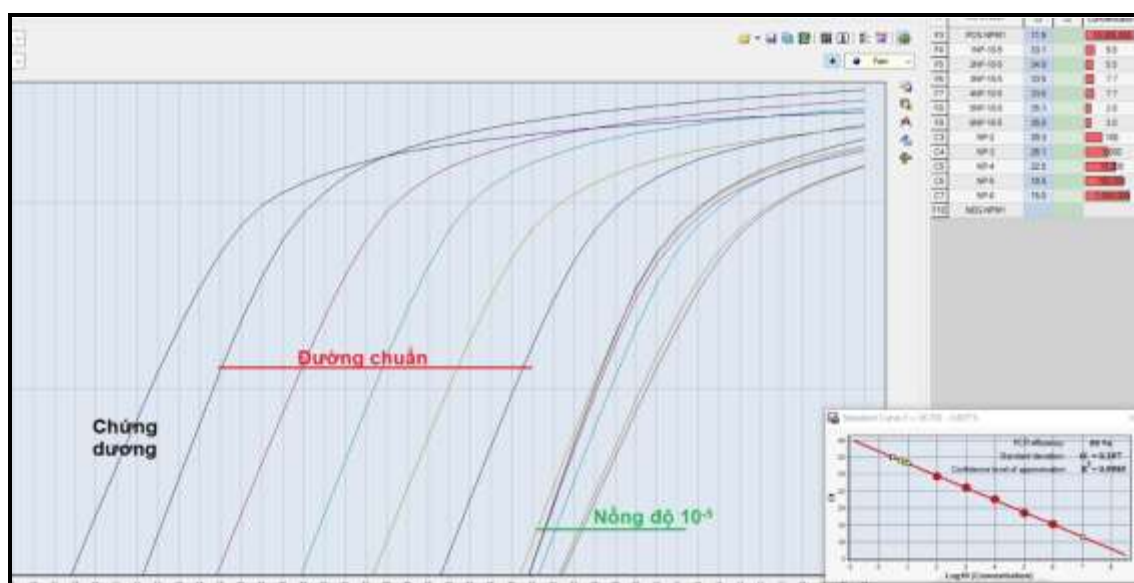
Hình 5. Đường chuẩn thử nghiệm RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1

Các chấm đỏ: các mẫu nồng độ chuẩn;
chấm vàng: chứng dương

Như vậy, chúng tôi đã thiết lập và chuẩn hoá thành công điều kiện phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A. Áp dụng điều kiện tối ưu này cùng với các mẫu nồng độ chuẩn và chứng dương, nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật.

Giới hạn phát hiện của kỹ thuật RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A.

Chúng tôi pha loãng dòng tế bào mang đột biến gen NPM1 type A và dòng wild type theo bậc thang nồng độ từ 10^{-4} đến 10^{-6} . Phản ứng RQ-PCR sẽ thực hiện lặp lại 20 lần ở mỗi mức nồng độ này, để khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật. Hình 6 minh hoạ kết quả tối ưu của phản ứng RQ-PCR với mẫu nồng độ pha loãng 10^{-5} .



Hình 6. Khảo sát giới hạn phát hiện của phản ứng RQ-PCR gen NPM1

Phân tích các kết quả, chúng tôi ghi nhận phản ứng RQ-PCR gen NPM1 trên các mẫu ở mức pha loãng 10^{-5} đều cho kết quả định lượng dương tính và phù hợp với kết quả pha loãng. Như vậy, phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 thiết lập từ nghiên cứu này có thể đạt độ nhạy 10^{-5} . Từ các kết quả trên, nhóm nghiên cứu đã ứng dụng kỹ thuật này để xác định BTLTT trên người bệnh.

Xác định BTLTT trên NB BCCDT mang đột biến gen NPM1 type A sau điều trị.

Đối với tất cả các phản ứng được thực hiện, chúng tôi ghi nhận các chứng âm 1 (mẫu người bình thường không mang đột biến gen NPM1) và chứng âm 2 (nước) đều cho kết quả âm tính. Trong 17 NB, có 13 NB được thu thập mẫu tại thời điểm điều trị tấn

công, 04 trường hợp còn lại được thu thập ở cả 02 thời điểm sau điều trị tấn công và sau điều trị củng cố. Kết quả định lượng gen ABL cho thấy tất cả các mẫu đều cho số bản sao ABL cao, trên 10.000 bản sao (bảng 1). Các mẫu này được tổng hợp cDNA 1 lần và sử dụng chung cho các phản ứng RQ-PCR định lượng từ kit hoá chất Qiagen cũng như hoá chất đường chuẩn xây dựng từ nghiên cứu này nhằm so sánh kết quả BTLTT ghi nhận được. Tiến hành so sánh kết quả đánh giá BTLTT từ RQ-PCR đường chuẩn chúng tôi xây dựng với kit hoá chất từ nhà sản xuất Qiagen ghi nhận, có sự tương đồng về tỉ lệ NPM1/ABL giữa 2 phương pháp này. Sử dụng kiểm định Wilcoxon để so sánh từng cặp số bản sao NPM1, chúng tôi nhận được kết quả như bảng 1 và 2.

Bảng 1. Kết quả đánh giá BTLTT trên NB sau điều trị tấn công dựa trên RQ-PCR đường chuẩn và Kit từ hãng Qiagen

Mã NB	Sau điều trị tấn công					
	ABL (bản sao)		NPM1 TYPE A (bản sao)		Tỷ lệ đột biến NPM1	
	NC	Qiagen	NC	Qiagen	NC	Qiagen
NP-1	45000	57200	136	266	0,003	0,005
NP-2	102300	89700	15900	14100	0,155	0,157
NP-3	121500	105000	2280	1950	0,019	0,019
NP-4	36400	28100	6190	4870	0,170	0,173
NP-5	15700	11600	233	164	0,015	0,014
NP-6	39700	30400	87600	68200	2,207	2,243
NP-7	42300	22900	19500	7520	0,461	0,328
NP8	40800	12000	211000	60200	5,172	5,017
NP-9	42900	38100	550	496	0,013	0,013
NP-10	191500	118000	5150000	3140000	26,893	26,610
NP-11	13100	10500	236	180	0,018	0,017
NP-12	179000	123000	97900	61600	0,547	0,501
NP-13	131000	125000	25000	24100	0,191	0,193
NP-14	301000	262000	9400000	5730000	31,229	21,870
NP-15	198300	128000	19,1	0,05	0,0001	0,0000

NP-16	109300	61500	47800	22800	0,437	0,371
NP-17	389200	303000	9,5	7,5	0,00002	0,00002
So sánh cặp theo Wilcoxon	p < 0,001		p < 0,001		p = 0,131	

Bảng 2. Kết quả đánh giá BTLTT trên NB sau điều trị củng cố dựa trên RQ-PCR đường chuẩn và Kit từ hãng Qiagen

Mã NB	Sau điều trị củng cố					
	ABL (bản sao)		NPM1 TYPE A (bản sao)		Tỷ lệ đột biến NPM1	
	NC	Qiagen	NC	Qiagen	NC	Qiagen
NP-1	125000	101000	30,1	17,5	0,00024	0,00017
NP-2	137400	135000	101	69	0,00074	0,0005
NP-3	182500	176000	52	38,9	0,00028	0,00022
NP-4	53700	48500	120	80,5	0,002	0,002
So sánh cặp theo Wilcoxon	p < 0,001		p < 0,001		p = 0,131	

Như vậy, tỉ lệ NPM1/ABL được phát hiện bởi các 02 hoá chất khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,131$). Tuy nhiên, kết quả của RQ-PCR đường chuẩn do chúng tôi xây dựng và chuẩn hoá có số bản sao ABL và NPM1 cao hơn kit hoá chất thương mại của hãng Qiagen, sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê ($p < 0,001$). Do đó RQ-PCR đường chuẩn ít nhất có thể khảo sát, định lượng số bản sao tuyệt đối tương đương kit hoá chất thương mại của hãng Qiagen. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành đánh giá BTLTT trên người bệnh (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả đánh giá BTLTT trên người bệnh mang đột biến NPM1

Mã NB	Chẩn đoán			Sau điều trị tấn công			Sau điều trị củng cố		
	ABL (bản sao)	NPM1 TYPE A (bản sao)	Tỷ lệ đột biến NPM1	ABL (bản sao)	NPM1 TYPE A (bản sao)	Tỷ lệ đột biến NPM1	ABL (bản sao)	NPM1 TYPE A (bản sao)	Tỷ lệ đột biến NPM1
NP-1	125000	2680000	21,440	45000	136	0,003	125000	30,1	0,00024
NP-2	62200	15200000	244,373	102300	15900	0,155	137400	101	0,00074
NP-3	206000	6380000	30,971	121500	2280	0,019	182500	52	0,00028
NP-4	968000	9680000	10,000	36400	6190	0,170	53700	120	0,002
NP-5	10100	7440000	736,634	15700	233	0,015			
NP-6	10700	48580000	4540,187	39700	87600	2,207			
NP-7	52900	472000000	8922,495	42300	19500	0,461			
NP8	18300	170000000	9289,617	40800	211000	5,172			
NP-9	16500	51700000	3133,333	42900	550	0,013			

NP-10	22800	14700000	644,737	191500	5150000	26,893			
NP-11	51800	26900000	519,305	13100	236	0,018			
NP-12	11600	69800000	6017,241	179000	97900	0,547			
NP-13	11000	14000000	1272,727	131000	25000	0,191			
NP-14	13600	425000	31,250	301000	9400000	31,229			
NP-15	217000	2090000	9,631	198300	19,1	0,0001			
NP-16	190000	2860000	15,053	109300	47800	0,437			
NP-17	373000	6720000	18,016	389200	9,5	0,00002			

Kết quả cho thấy, 13/17 NB đạt lui bệnh về sinh học phân tử với tỷ lệ đột biến NPM1 < 0,01% hoặc giảm ≥ 3 log ở sau giai đoạn điều trị tấn công so với thời điểm chẩn đoán. Bốn trong 17 NB không đạt lui bệnh về sinh học phân tử sau giai đoạn điều trị tấn công. Trong 04 NB này, có 01 trường hợp đạt lui bệnh về sinh học phân tử sau giai đoạn điều trị củng cố (NP-4, bảng 3) và 02 trường hợp NP-10 và NP-14 còn tồn lưu tỷ lệ đột biến NPM1 rất cao, phù hợp với diễn tiến lâm sàng của người bệnh khi NB NP-10 đã tái phát huyết học ở thời điểm 9 tháng sau đó, NB NP-14 hồi phục rất chậm sau điều trị tấn công với phác đồ phối hợp anthracycline và cytarabine “7 + 3”, tỷ lệ blast tuỷ ngày thứ 70 là 50%.

IV. BÀN LUẬN

Chuẩn hóa phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A

Phản ứng RQ-PCR định lượng gen NPM1 đột biến dựa trên đường chuẩn là đường tuyến tính được xây dựng từ các mẫu có nồng độ chuẩn của bản sao gen NPM1 đột biến. Do đó, việc xây dựng được đường chuẩn có độ tuyến tính cao là điều kiện tiên quyết để định lượng chính xác gen mục tiêu.

Các mẫu nồng độ chuẩn được pha loãng thành công là tiền đề giúp chúng tôi tiến hành thử để tìm ra điều kiện tối ưu cho phản

ứng RQ-PCR. Các thử nghiệm được tiến hành ở các nhiệt độ lai 58°C và 62°C đều

cho thấy nhiều tín hiệu nền, chu kỳ ngưỡng Ct của các mẫu có nồng độ cao là cao. Trong khi đó, các mẫu có nồng độ thấp không được khuếch đại. Điều này có thể do nhiệt độ lai của môi chưa được tối ưu hoá, dẫn đến sự bắt cặp giữa môi, đoạn dò huỳnh quang và đoạn gen mục tiêu không xảy ra hoặc xảy ra ít làm cho Ct cao, hoặc do sự bắt cặp, lai không đặc hiệu đưa đến các sản phẩm phụ làm cho tín hiệu nền nhiều. Các đoạn môi và đoạn dò sử dụng trong nghiên cứu này được chúng tôi thiết kế sao cho nhiệt độ lai tối ưu gần nhau nhất, ở khoảng 60°C. Ghi nhận các kết quả thử nghiệm ở nhiệt độ bắt cặp môi và khuếch đại là 60°C cho thấy phản ứng có độ nhạy và độ tin cậy cao thông qua các thông số của các đường chuẩn. Sau nhiều lần lặp lại, hệ số tương quan đạt được là 0,9998, độ lệch chuẩn là 0,071, trong khi hiệu suất phản ứng đạt 99%, giá trị slope đạt và ngưỡng cut-off lần lượt là -3,333 và 39,3 chu kỳ. Các chu kỳ ngưỡng của mẫu nồng độ chuẩn ở mức 1×10^6 và 1×10^5 đều thấp, lần lượt dưới 16 và 20 chu kỳ, trong đó tín hiệu nền không bị nhiễu (hình 4). Điều này chứng tỏ phản ứng đã tối ưu hoá, phù hợp với lý thuyết tối ưu hoá phản ứng Real-time PCR [1].

Hầu hết các xét nghiệm RQ-PCR đánh giá BTLTT đều yêu cầu mẫu đầu vào là

DNA bổ sung (cDNA) được tổng hợp từ RNA. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thiết kế các môi, probe dựa trên trình tự tham chiếu mRNA của gen NPM1 để thiết lập các điều kiện phản ứng như trên. Tuy nhiên, do động học phân huỷ nhanh của mRNA nên phản ứng định lượng NPM1 cũng giống như các phản ứng qRT-PCR khác, luôn được đi kèm với định lượng 1 gen tham chiếu. Với đặc tính biểu hiện ổn định, không khác biệt đáng kể giữa các mẫu bình thường và bệnh bạch cầu khi chẩn đoán, ABL được xem như là 1 gen tham chiếu tin cậy trong đánh giá BTLTT bằng nguyên liệu đầu vào là mRNA ở NB bệnh bạch cầu [13].

Như vậy, nghiên cứu đã thiết lập và chuẩn hoá phản ứng RQ-PCR thành công với các thông số tối ưu cùng với kiểm soát chất lượng mẫu bằng gen tham chiếu. Ứng dụng kết quả này, nhóm nghiên cứu tiến hành khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật và đánh giá BTLTT cho NB BCCDT mang đột biến NPM1 lúc chẩn đoán.

Giới hạn phát hiện của kỹ thuật RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A

Theo khuyến cáo của ELN, RQ-PCR cùng với ddPCR (Droplet Digital PCR: PCR kỹ thuật số) và NGS (Next-Generation Sequencing: giải trình tự thế hệ mới) là 3 phương pháp hữu hiệu để đánh giá BTLTT dựa trên các bất thường di truyền liên quan đến bệnh bạch cầu. Trong nhiều nghiên cứu gần đây, RQ-PCR đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá BTLTT dựa trên đột biến NPM1 trên nhóm NB BCCDT mang đột biến này lúc chẩn đoán [6], [11], [12] với độ nhạy đạt được là 10^{-5} .

Đột biến NPM1 là đột biến chèn đoạn 4 nucleotide đặc trưng, điều này cho phép việc thiết kế các môi hoặc đoạn dò có cấu trúc đầu 3' bắt cặp với vùng chèn đoạn đặc trưng

này, giúp khuếch đại đặc hiệu alen đột biến mà không khuếch đại kiểu hoang dã (wild type). Do đó, RQ-PCR định lượng đột biến này có độ nhạy có thể đạt được lên tới 10^{-5} – 10^{-6} [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thiết kế đoạn dò gắn huỳnh quang có cấu trúc đầu 3' bắt cặp bổ sung với trình tự đoạn chèn 4 nucleotide "TCTG" trên gen NPM1. Kết quả thử nghiệm cho thấy, phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 do chúng tôi thiết lập điều kiện và chuẩn hoá có độ nhạy đạt 10^{-5} , tương đồng với nhiều báo đã ghi nhận [6], [11], [12].

Phản ứng khảo sát giới hạn phát hiện được chúng tôi thực hiện với điều kiện đã được tối ưu hoá cùng các mẫu đường chuẩn vừa được xây dựng. Các mẫu chuẩn nồng độ 10^{-4} – 10^{-6} được pha loãng từ mẫu chuẩn của kit thương mại hãng Qiagen (10 mẫu) và từ tạo dòng ở nghiên cứu này (10 mẫu). Độ nhạy đạt được của phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 trong nghiên cứu này tương đương độ nhạy của bộ kit thương mại ipsogen NPM1 mut A, B&D MutaQuant kit – Qiagen (10^{-5}).

Trong một nghiên cứu của Caprioli và cộng sự năm 2018 nghiên cứu trên 27 mẫu cDNA của BN BCCDT ở giai đoạn sau điều trị tấn công, với RQ-PCR đạt độ nhạy 10^{-4} cho thấy, lượng tồn lưu NPM1 đột biến < 0,1% có liên quan đến nguy cơ tái phát thấp hơn ($P=0,035$) [14]. Trong khi đó, Kapp-Schwoerer và cộng sự năm 2018 sử dụng RQ-PCR có độ nhạy 10^{-5} – 10^{-6} khảo sát trên 6339 mẫu cDNA ghi nhận, NB có mức giảm NPM1 đột biến ≥ 3 log sau 2 chu kỳ hoá trị liệu và đạt được mức âm tính ($\leq 0,01\%$) khi kết thúc điều trị có tỷ lệ tái phát tích lũy thấp hơn [15]. Tổng hợp từ nhiều nghiên cứu khác cũng cho thấy phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến NPM1 đạt độ nhạy tối thiểu 10^{-4}

[7], [10]. Điều này đòi hỏi phương pháp định lượng đột biến NPM1 có độ nhạy phải đạt ít nhất là 10^{-4} .

Như vậy, qua những phân tích cho thấy với độ nhạy của phương pháp chúng tôi đã xây dựng, phản ứng RQ-PCR thiết lập và được chuẩn hoá từ nghiên cứu này hoàn toàn đáp ứng được các yêu cầu về độ nhạy, điều kiện chuẩn hoá để đánh giá BTLTT cho NB BCCDT mang đột biến gen NPM1 sau các giai đoạn điều trị.

Xác định BTLTT trên NB BCCDT mang đột biến gen NPM1 type A sau điều trị. Theo khuyến cáo của ELN, những NB BCCDT có đột biến NPM1, hoặc có tổ hợp gen RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, nên được đánh giá BTLTT dựa trên các bất thường này tại các thời điểm khi chẩn đoán, sau 2 chu kỳ hóa trị liệu tấn công/củng cố và khi kết thúc điều trị [11]. Việc đánh giá đúng mức giảm các bất thường phụ thuộc vào chất lượng mRNA dùng để định lượng. Do đó, gen giữ nhà ABL như là 1 tham chiếu để phản ánh kết quả BTLTT cho NB. Trong nghiên cứu này, hai mươi mốt mẫu cDNA sau điều trị tấn công và/ tăng cường của 17 NB được đánh giá cho số bản sao gen ABL trên 10.000, với NB có số bản sao thấp nhất 10.100, cao nhất đạt 968.000 bản sao (bảng 1). Điều này cho thấy các mẫu cDNA đều đạt chất lượng cao, tin cậy làm mẫu cho phản ứng định lượng đột biến gen NPM1.

Trước khi đánh giá BTLTT, chúng tôi đã tiến hành so sánh kết quả định lượng ABL và NPM1 từ RQ-PCR đường chuẩn do chúng tôi xây dựng và kit hoá chất thương mại ipsogen NPM1 mut A, B&D MutaQuant kit của hãng Qiagen với cùng nguyên liệu đầu vào là các mẫu cDNA được tổng hợp 1 lần và sử dụng chung cho cả 02 kit hoá chất. Kết

quả cho thấy, tỉ lệ NPM1/ABL được phát hiện bởi các 02 hoá chất khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,131$). Do đó RQ-PCR đường chuẩn có thể khảo sát, định lượng số bản sao tuyệt đối tương đương kit hoá chất thương mại của hãng Qiagen.

Tái phát bệnh là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị và tử vong ở bệnh BCCDT. Mặc dù hơn 80% bệnh nhân đạt được lui bệnh sau điều trị tấn công hoặc sau khi hóa trị liệu khảo sát bằng kỹ thuật tủy đồ, nhưng một số lượng đáng kể bệnh nhân trong số đó bị tái phát bệnh. Do đó, việc theo dõi BTLTT là tiêu chuẩn vàng để phân nhóm nguy cơ tái phát cho bệnh nhân. Theo ghi nhận kết quả của nghiên cứu này, 13/17 NB đạt lui bệnh về sinh học phân tử với tỷ lệ đột biến NPM1 $< 0,01\%$ hoặc giảm $\geq 3 \log 10$ ở sau giai đoạn điều trị tấn công so với thời điểm chẩn đoán (bảng 2). Những NB này được phân nhóm có nguy cơ tái phát thấp hoặc tỷ lệ tái phát tích lũy thấp [7], [10], [14], [15]. Trong nhóm này, tất cả những NB đã kết thúc điều trị trên 6 tháng và hiện chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát. Bốn trong 17 NB còn lại không đạt lui bệnh sau giai đoạn điều trị tấn công là các trường hợp NB mang các mã số NP-4, NP-10, NP-14 và NP-16 (bảng 2). Trong đó, 01 NB NP-10 đã tái phát huyết học sau 9 tháng điều trị, NB NP-14 không lui bệnh sau điều trị tấn công với phác đồ phối hợp anthracycline và cytarabine “7 + 3”, tỷ lệ blast tủy ngày thứ 70 là 50%. Đối với NP-4, NB đã đạt lui bệnh ở lần đánh giá sau điều trị củng cố. Riêng trường hợp NP-16 ở thời điểm hiện tại NB đang trong giai đoạn điều trị tăng cường 1, nhưng với việc mức BTLTT sau giai đoạn tấn công rất cao (0,437) và kèm đột biến FLT3-ITD^{High}, chúng tôi đề nghị cần theo dõi diễn tiến NB chặt chẽ đồng thời tiến hành đánh giá

BTLLT tại các thời điểm kết thúc mỗi giai đoạn điều trị hoặc thời điểm có diễn tiến bất thường trên lâm sàng.

Đối với 02 NB là những trường hợp có BTLLT dương tính rất cao sau giai đoạn điều trị tấn công (mức tỷ lệ NPM1 lần lượt là 26,89 và 31,22), đây là điểm đáng ghi nhận cho thấy khả năng lui bệnh và tiên lượng tái phát bệnh dựa trên BTLLT. Chúng tôi khai thác thêm các thông tin từ hồ sơ bệnh án của 02 NB này để có góc nhìn rõ hơn về vai trò của đánh giá BTLLT dựa trên đột biến NPM1.

NB NP-10 trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi được điều trị với phác đồ phối hợp anthracycline và cytarabine “7 + 3”. Đây là một NB sinh năm 1988, tại thời điểm chẩn đoán NB phát hiện bất thường di truyền bằng NST đồ với kết quả 46,XX,der(11)t(11;?)(q23;?)[4]/46,XX[16], tuy nhiên kết quả FISH không phát hiện bất thường nhiễm sắc thể 11q23 và không phát hiện các bất thường thường gặp bằng kỹ thuật RT-PCR. Kết quả NGS phát hiện đột biến trên các gen IDH1, NPM1 và PTPN11, trong khi không phát hiện đột biến gen FLT3 bằng kỹ thuật Sanger. Bất thường NST được phát hiện trên NST đồ không thuộc trong các bất thường thường gặp, do đó chúng tôi không thực hiện lại các kỹ thuật này để đánh giá sau các giai đoạn điều trị. Để đánh giá BTLLT sau giai đoạn tấn công, nhóm nghiên cứu sử dụng kỹ thuật RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1. Kết quả ghi nhận BTLLT sau giai đoạn tấn công của NB này rất cao, ở mức tỷ lệ NPM1/ABL là 26,89. NB được phân nhóm nguy cơ trung gian và NB đã tái phát huyết học sau 9 tháng trong quá trình điều trị.

Một NB khác mang mã số NP-14 là một NB nữ, sinh năm 1986, tại thời điểm chẩn

đoán NB không phát hiện bất thường di truyền bằng NST đồ và không phát hiện các bất thường thường gặp bằng kỹ thuật FISH, RT-PCR. Kết quả NGS phát hiện đột biến trên các gen CEBPA, DNMT3A, NPM1 và WT1, trong khi kết quả Sanger ghi nhận NB mang đột biến FLT3-ITD^{High}. Vì vậy các kỹ thuật như FISH, RT-PCR không được sử dụng để đánh giá BTLLT sau các giai đoạn điều trị, trong khi đột biến FLT3-ITD^{High} hiện vẫn chưa được coi là chỉ dấu để theo dõi BTLLT. Trên diễn tiến lâm sàng và các kết quả xét nghiệm khác, NB cho thấy hồi phục rất chậm sau điều trị tấn công với phác đồ phối hợp anthracycline và cytarabine “7 + 3”. Kết quả đánh giá BTLLT dựa trên đột biến gen NPM1 cho thấy NB còn tồn lưu mức NPM1/ABL rất cao (31,22), điều này gợi ý NB không lui bệnh sau điều trị. Kết quả đánh giá tuỷ ngày 70 trong quá trình điều trị cho thấy tỷ lệ blast tuỷ là 50%.

Như vậy, các kết quả nghiên cứu cho thấy, chúng tôi đã thành công trong thiết kế, xây dựng quy trình và chuẩn hóa điều kiện phản ứng RQ-PCR định lượng đột biến gen NPM1 type A với giới hạn phát hiện của kỹ thuật đạt 10^{-5} . Việc đánh giá BTLLT dựa trên đột biến gen NPM1 mang lại độ chính xác cao, giúp theo dõi điều trị, xác định lui bệnh, phân nhóm nguy cơ và phát hiện những trường hợp tái phát sớm.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá BTLLT trên NB BCCDT mang đột biến gen NPM1 type A ghi nhận 13/17 NB đạt lui bệnh về sinh học phân tử, 4 trong 17 NB không đạt lui bệnh về sinh học phân tử sau giai đoạn điều trị tấn công. Một NB trong số 04 NB này đã đạt lui bệnh về sinh học phân tử sau giai đoạn điều trị củng cố.

Kỹ thuật RQ-PCR đường chuẩn trong nghiên cứu này có thể xác định dòng đột biến NPM1 type A ở mức thấp, là công cụ hữu ích trong theo dõi tồn lưu tế bào ác tính mang đột biến NPM1 type A.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Hùng Vân** (2009) PCR và real-time PCR: Các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp, Nhà xuất bản y học, Hồ Chí Minh, tr.1-8.
2. **Cancer Research UK**. Acute Myeloid Leukaemia (AML) Incidence Statistics. Available online: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-aml/incidence#heading-Zero>.
3. **Chen, W., G.Z. Rassidakis, and L.J. Medeiros** (2006), "Nucleophosmin gene mutations in acute myeloid leukemia". *Arch Pathol Lab Med*. 130(11): p. 1687-92.
4. **Cocciardi S, Dolnik A, Kapp-Schwoerer S, et al**. Clonal Evolution Patterns in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation. *Nat Commun* (2019) 10:2031.
5. **Forghieri F, Comoli P, Marasca R, Potenza L, Luppi M**. Minimal/Measurable Residual Disease Monitoring in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Clinical Viewpoint and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 6;19(11):3492.
6. **Hantel, A.; Stock, W.; Kosuri, S**. Molecular Minimal Residual Disease Testing in Acute Myeloid Leukemia: A Review for the Practicing Clinician. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk* 2018, 18, 636–647.
7. **Hubmann, M.; Kohnke, T.; Hoster, E.; et al**. Molecular response assessment by quantitative real-time polymerase chain reaction after induction therapy in NPM1-mutated patients identifies those at high risk of relapse. *Haematologica* 2014, 99, 1317–1325.
8. **Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, et al**. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N. Engl J Med* (2016) 374:422–33.
9. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**, Version 2.2022 — June 14, 2022
10. **Schnittger, S.; Kern, W.; Tschulik, C.; Weiss, T.; Dicker, F.; Falini, B.; Haferlach, C.; Haferlach, T**. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood* 2009, 114, 2220–2231.
11. **Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., Béné M.C., Buccisano F., Cloos J., Grimwade D., Haferlach T., Hills R.K., Hourigan C.S., et al**. Minimal/measurable residual disease in AML: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275–1291.
12. **Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, Dell'Oro MG, Gottardi E, Specchia G, et al**. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia*. 2006; 20: 1103– 8.
13. **Weisser M, Haferlach T, Schoch C, et al.** The use of housekeeping genes for real-time PCR-based quantification of fusion gene transcripts in acute myeloid leukemia, *Leukemia: official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2004; 18 (9): 1551-1553.
14. **Caprioli C., Lussana F., Stefanoni P., et al**. Comparison between multiparametric flow cytometry and RT-QPCR assay in evaluating minimal residual disease before allogeneic stem cell transplantation in NPM1 acute myeloid leukemia. *HemaSphere*. 2018;2:443.
15. **Kapp-Schwoerer S., Corbacioglu A., Weber D., et al**. Impact of NPM1 MRD status after two cycles of intensive chemotherapy to inform type of post-remission therapy: A study of the AML study group (AML SG) HemaSphere. 2018;2:434.

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN C-KIT D816V BẰNG PHƯƠNG PHÁP REAL-TIME PCR TRÊN BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Cúc Nhung¹, Vũ Hoàng², Vũ Minh Phương¹

TÓM TẮT.

Đột biến gen c-Kit D816V là đột biến trên gen c-Kit tại vị trí codon 816, thay thế acid amin aspartat thành valin, từ đó làm thay đổi sự dẫn truyền tín hiệu. Đột biến này được nhiều nghiên cứu cho thấy như loại đột biến thứ phát trên bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy và có ý nghĩa tiên lượng xấu cho nhóm bệnh nhân này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu là nhận xét đặc điểm đột biến gen C-kit D816V bằng phương pháp real-time PCR và mô tả một số ca bệnh có đột biến gen C-kit D816V. Nghiên cứu được thiết kế là nghiên cứu mô tả, theo dõi dọc trên 75 bệnh nhân được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy được chẩn đoán lần đầu tại Bệnh viện Bạch Mai. Từ những kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận xét một số đặc điểm của đột biến gen C-Kit D816V được phát hiện bằng phương pháp Real-time PCR, sử dụng bộ kit geneMAP c-Kit D816V Mutation Detection Kit (Genmark, Thổ Nhĩ Kỳ) trên thiết bị Biorad CFX96 (Biorad, Mỹ). Tỷ lệ đột biến c-Kit D816V ở 75 bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy, tại Bệnh viện Bạch Mai là 2,7%. Theo dõi dọc hai trường hợp có đột biến c-Kit D816V đều có kết cục xấu. Trường hợp bệnh

nhân trẻ tuổi, thể trạng tốt thì có thời gian tái phát sớm. Bệnh nhân này có thời gian sống toàn bộ là 09 tháng, thời gian sống không bệnh là 02 tháng. Trường hợp bệnh nhân lớn tuổi có thời gian sống thêm rất ngắn. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về nhận xét tiên lượng của đột biến c-Kit D816V trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy. Những kết quả bước đầu này gợi ý cần thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm hiểu về đột biến c-Kit D816V trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.

Từ khóa: Lơ xê mi cấp dòng tủy, c-Kit D816V, real-time PCR

SUMMARY

DETERMINATION OF C-KIT D816V BY REAL-TIME PCR IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AT BACH MAI HOSPITAL

C-Kit D816V is a mutation in the c-Kit gene at codon 816, substituting aspartic acid with valine (D816V) renders the receptor independent of ligand for activation and signaling. C-Kit D816V has been confirmed to be a secondary-type mutation in acute myeloid leukemia. The group of c-Kit D816V patients has a bad prognosis. Therefore, we conducted research with the goal of commenting on the characteristics of the C-kit D816V gene mutation using real-time PCR method and describing some cases with C-kit D816V gene mutation. The study was designed as a descriptive, longitudinal study of 75 patients diagnosed with acute myeloid leukemia for the first time at Bach Mai Hospital. From the research results, we comment

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Cúc Nhung
SĐT: 0368192226

Email: dr.cucnhung@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

on some characteristics of the C-Kit D816V gene mutation detected by Real-time PCR method, using the geneMAP c-Kit D816V Mutation Detection Kit (Genmark, Turkey) on the Biorad CFX96 instrument (Biorad, American). The rate of c-Kit D816V mutation in 75 AML patients at Bach Mai Hospital is 2.7%. Longitudinal follow-up of two cases with c-Kit D816V mutation both had poor outcomes. If the patient is young and in good health, there is an early recurrence time, overall survival time is 09 months, and disease-free survival time is 02 months. In the case of elderly patients, the survival time is very short. This result is consistent with many studies on the prognosis of c-Kit D816V mutation in AML patients. These initial results suggest the need to expand the research subjects to learn about the c-Kit D816V mutation in acute myeloid leukemia patients.

Keywords: Acute myeloid leukemia, c-Kit D816V, real-time PCR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi cấp dòng tủy là nhóm bệnh máu ác tính có biểu hiện bệnh và tiên lượng đa dạng. Các nhà thực hành lâm sàng luôn muốn mở rộng các yếu tố tiên lượng để có thể phân loại được chính xác nhóm bệnh nhân, từ đó lựa chọn được hướng điều trị phù hợp nhất cho người bệnh. Đột biến gen C-kit D816V là một yếu tố được kỳ vọng là yếu tố tiên lượng xấu và vẫn đang được quan tâm. Thụ thể tyrosine kinase của gen C-Kit được bắt đầu phát hiện và mô tả từ những năm 1987 bởi Yarden Y và các cộng sự [1]. Sau đó có nhiều nghiên cứu về gen này, đặc biệt trên tế bào gốc tạo máu [2]. Một số nghiên cứu nhận thấy đột biến gen c-Kit thường liên quan đến khả năng tái phát sớm và đáp ứng điều trị kém, đặc biệt trên những nhóm bệnh nhân được cho là có tiên lượng tốt như có gen kết hợp RUNX1-RUNX1T1 và CBF-

MYH11 [3]. Tuy nhiên vẫn có một số nghiên cứu không tìm được mối liên quan rõ ràng của đột biến trên gen c-Kit với những biến cố xấu này [4]. Vì vai trò tiên lượng còn tranh cãi, nên ELN năm 2022 vẫn chưa khuyến cáo c-Kit như một yếu tố tiên lượng xấu. Và để làm rõ điều này, một số nghiên cứu đã phân tích đột biến của gen c-Kit theo các vị trí đột biến (exon 8, exon 10-11 và exon 17). Khi phân tích và tìm hiểu mối liên quan của từng vị trí đột biến gen c-Kit, một số tác giả đã thấy mối liên quan rõ ràng của đột biến gen c-kit D816V (đột biến tại exon 17) với mức độ biểu hiện nặng của bệnh AML [5], [6], [7].

Vì những lí do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Xác định đột biến gen C-kit D816V bằng phương pháp Real-time PCR trên bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy tại Bệnh viện Bạch Mai” với mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm đột biến gen C-kit D816V được phát hiện bằng phương pháp Real-time PCR trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.

2. Mô tả một số ca bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy có đột biến gen C-kit D816V.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

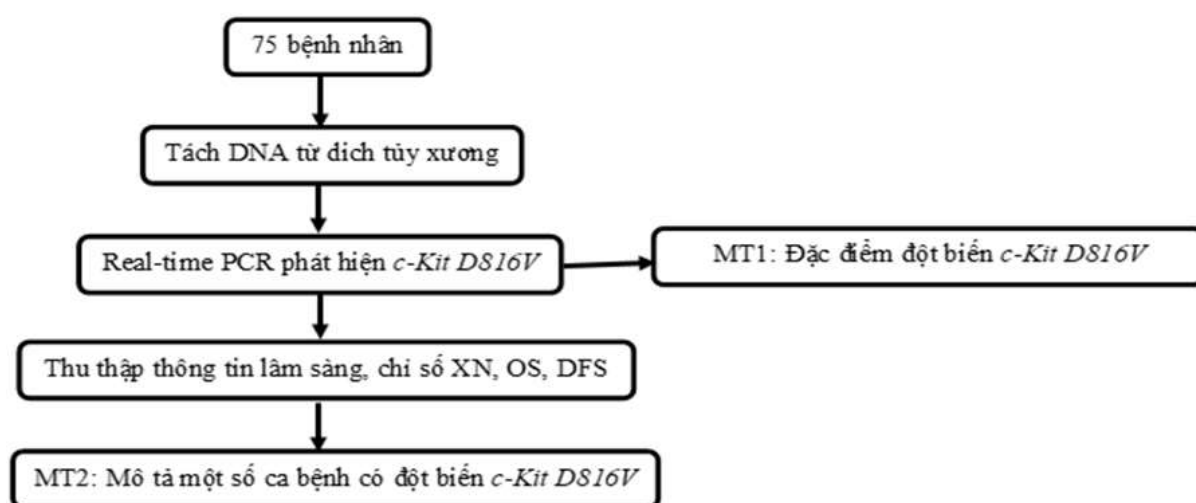
- **Thời gian và địa điểm nghiên cứu:** Tháng 10/2023 đến T7/2024. Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

- **Đối tượng nghiên cứu:** 75 Bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy, chẩn đoán lần đầu và được điều trị tại Trung tâm Huyết học và truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 10 năm 2023 đến tháng 7 năm 2024.

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, báo cáo ca bệnh.

- Chọn mẫu thuận tiện.

- **Sơ đồ nghiên cứu:**



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

- Chỉ số và biến số nghiên cứu:
 - + Đột biến c-Kit D816V
 - + Đặc điểm lâm sàng bao gồm: Hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng thâm nhiễm.
 - + Đặc điểm xét nghiệm: Hb, TC, BC, điểm DIC, LDH, acid uric, canxi toàn phần, phospho.
- Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:
 - Tách DNA:
 - Bệnh phẩm: Dịch tủy xương của các đối tượng nghiên cứu
 - Làm giàu bạch cầu: Rửa lớp Buffy Coat bằng dung dịch RBC (Red blood cells lysis)
 - Bộ kit: QIAamp DNA Blood Kits (Qiagen, Đức).

DNA sau tách được đánh giá độ tinh sạch và nồng độ theo yêu cầu sau: Nồng độ DNA từ 20-100 ng/μl, OD 260 1,6-2,0, OD 260/280 1,6-2,0

Xác định đột biến c-Kit D816V bằng phương pháp Real-time PCR

Thiết bị: Máy Real-time CFX96 (hãng Bio-rad, Mỹ).

Bộ kit hóa chất: geneMAP c-Kit D816V Mutation Detection Kit (hãng Genmark, Thổ Nhĩ Kỳ).

Quy trình theo bộ kit:

Hóa chất sau khi được rã đông tại nhiệt độ phòng, đặt trên đá, trộn nhẹ và ly tâm trước khi mở nắp. Sau đó chuẩn bị mẫu và hóa chất theo phân bổ sau:

Bảng 1: Hướng dẫn chuẩn bị mẫu và hóa chất trước phản ứng PCR

2x Real-time Master Mix	10	μl
Mutation Primer Probe Mix	5	μl
Mẫu DNA/ NTC/ PC	5	μl

Các mẫu chuẩn bị xong được chạy theo chu trình nhiệt:

Bảng 2: Chu trình nhiệt của phản ứng PCR

Nhiệt độ	Thời gian	Vòng	
95°C	15 phút	1	
95°C	15 giây	40	Đọc tín hiệu (FAM và VIC)
62°C	40 giây		

Các giá trị được khuyến cáo:

Bảng 3: Các giá trị Ct theo khuyến cáo

Tiêu chuẩn	Giá trị được chấp nhận
Khoảng giá trị Ct của tín hiệu nội chứng	$24 \leq Ct \leq 32$
Giá trị Ct của mẫu dương tính	≤ 38

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Mục tiêu 1:

Thực hiện xét nghiệm phát hiện đột biến c-Kit D816V cho 75 mẫu bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy, được chẩn đoán lần đầu tại

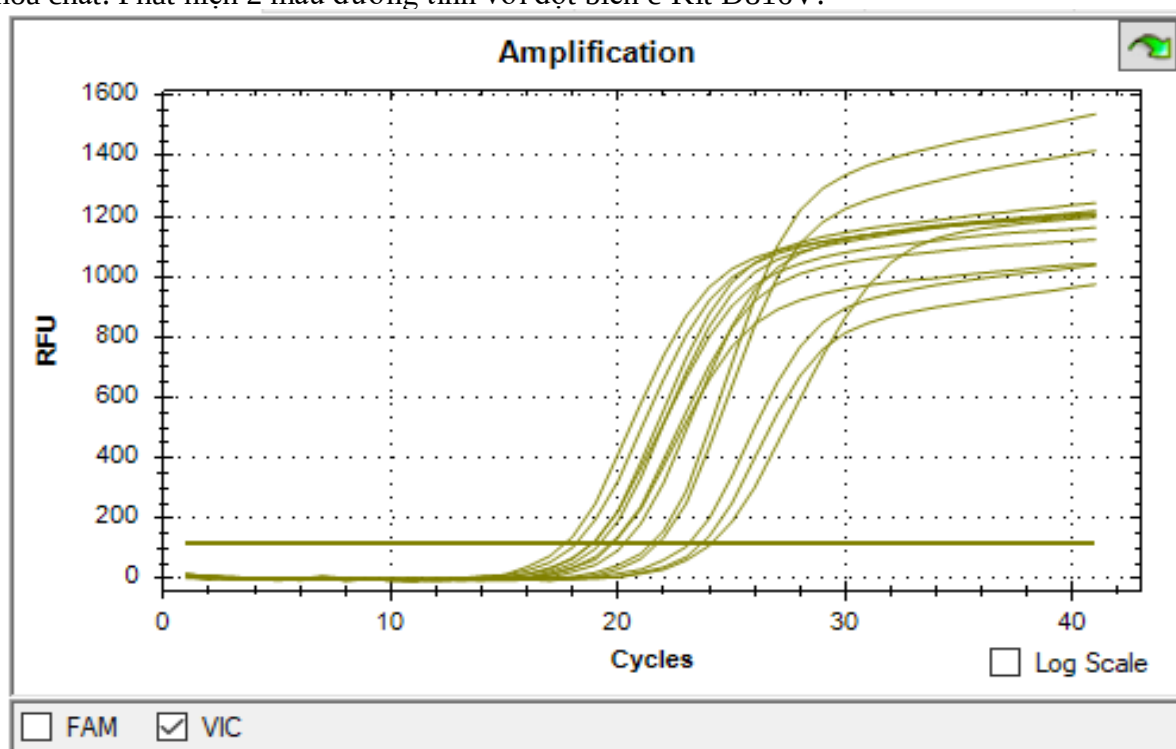
Bệnh viện Bạch Mai. 75 mẫu được chia thành 3 lần thực hiện. Các mẫu DNA sau tách chiết được đánh giá bằng máy đo quang phổ Beckman Coulter DU730 (Beckman Coulter, Mỹ).

Bảng 4. Chất lượng mẫu DNA

	Nồng độ DNA trung bình ($X \pm SD$) ng/ μ l	OD 260	OD 260/280
Mẫu 01 – 75	$30 \pm 4,6$	1,6-2,0	1,6-2,2

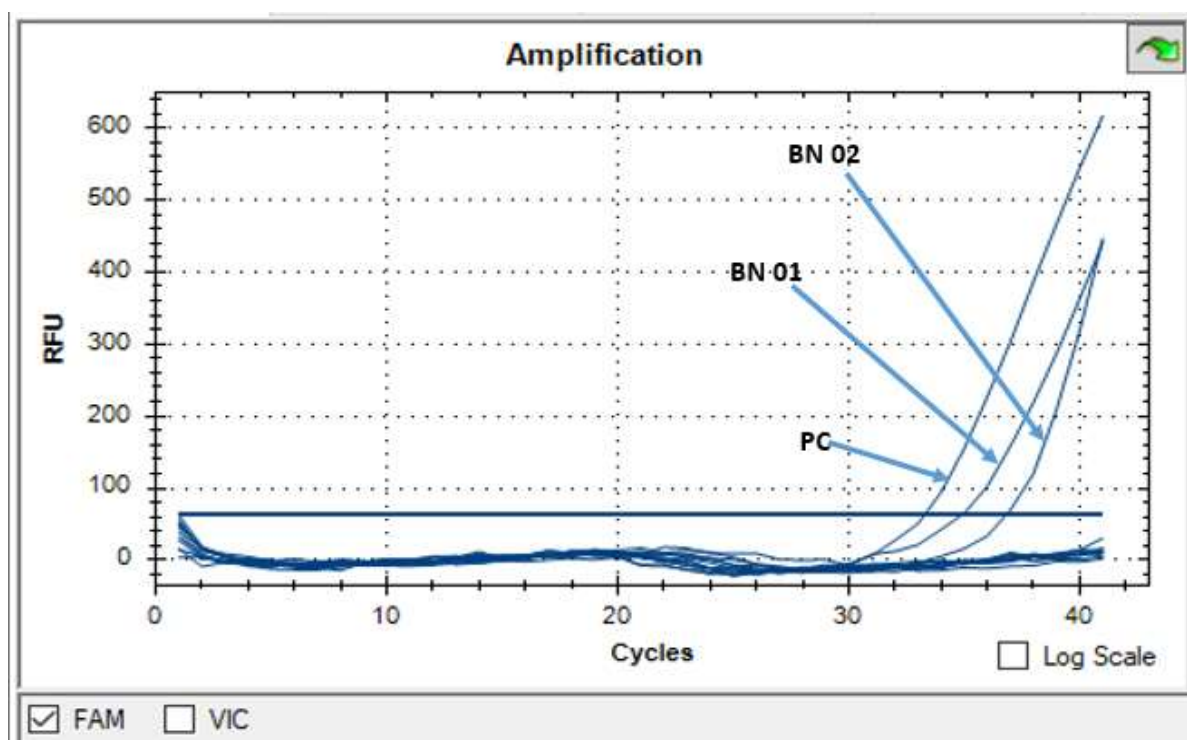
Nhận xét: Nồng độ DNA trung bình là $30 \pm 4,6$ ng/ μ l. Các mẫu DNA đều đạt nồng độ theo khuyến cáo từ 20-100 ng/ μ l, độ tinh sạch OD 260 1,6-2,0, OD 260/280 1,6-2,0.

Sau đó các mẫu được thực hiện phản ứng PCR theo đúng quy trình khuyến cáo của bộ kit hóa chất. Phát hiện 2 mẫu dương tính với đột biến c-Kit D816V.



Hình 2: Hình ảnh tín hiệu nội chứng của các mẫu

Nhận xét: Ct nội chứng của các mẫu trong khoảng từ 18 đến 24, sớm hơn giá trị khuyến cáo của hãng là $24 \leq Ct \leq 32$.



Hình 3: Hình ảnh tín hiệu đột biến của các mẫu

Nhận xét: Ct đột biến của 2 mẫu dương tính lần lượt là 34 và 36, đáp ứng tiêu chuẩn ≤ 38 . Ct đột biến của các mẫu âm tính đều > 40 .

Mục tiêu 2:

Bảng 5: Tỷ lệ đột biến C-Kit D816V trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy

C-Kit D816V	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Dương tính	2	2,7
Âm tính	73	97,3
Tổng	75	100

Nhận xét: Tỷ lệ đột biến c-Kit D816V ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy là 2,7%.

Một số đặc điểm về lâm sàng, xét nghiệm của 02 bệnh nhân có đột biến c-Kit D816V.

Bệnh nhân 01: Bệnh nhân Trương Thị Đại H., nữ, 48 tuổi, vào viện tháng 8 năm 2023 vì sốt, khám thấy có hội chứng nhiễm trùng hội chứng thiếu máu, hội chứng thâm nhiễm, không có xuất huyết. Xét nghiệm lúc vào viện theo như bảng 6, xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể tủy xương là 46,XX. Bệnh nhân được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 (theo phân loại FAB), được điều trị 04 đợt hóa chất theo hướng dẫn chẩn đoán và

điều trị của Bộ y tế năm 2022, đạt lui bệnh hoàn toàn vào tháng 01 năm 2024. Tuy nhiên sau 02 tháng theo dõi sau điều trị, bệnh nhân tái khám phát hiện bạch cầu tăng cao, được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 tái phát. Bệnh nhân được cho nhập viện, đánh giá và điều trị phác đồ FLAG 1 đợt. Trong pha giảm bạch cầu sau điều trị hóa chất, bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, suy hô hấp, viêm phổi và tử vong vào tháng 04 năm 2024. Thời gian sống toàn bộ sau khi phát hiện bệnh của bệnh nhân là 09 tháng.

Bệnh nhân 02: Bệnh nhân Lê Văn H., nam, 67 tuổi, có tiền sử đau khớp, vào viện vì mệt mỏi, khám thấy có hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết, hội chứng nhiễm trùng, không có hội chứng thâm nhiễm. Các xét nghiệm lúc vào viện của bệnh nhân như bảng 6, xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể

tủy xương là không phân bào. Bệnh nhân được chẩn đoán Lơ xê mi cấp thể M4 – Đái tháo đường typ 2 – thoái hóa khớp. Sau khi nằm viện 02 ngày bệnh nhân bị đồng nhiễm cúm A. Bệnh nhân đã được điều trị hỗ trợ tích cực tuy nhiên tử vong sau 05 ngày vào viện.

Bảng 6: Một số chỉ số xét nghiệm của các trường hợp có đột biến c-Kit D816V

	HTĐ	Máu ngoại vi				Đông máu		AST (U/L)	ALT (U/L)
		Hb (g/l)	TC (G/l)	BC (G/l)	%blast	PT%	D-Dimer (mg/l FEU)		
BN 1	AML M4	78	55	173	20	63	6,60	26	23
BN 2	AML M4	62	28	75	65	66	7,66	78	33
	Canxi tp (mmol/L)	Phospho (mmol/l)	A.uric (μmol/L)	Na (mmol/L)	Kali (mmol/L)	Clo (mmol/L)	LDH (U/L)	Ure (mmol/L)	Creatinin (μmol/L)
BN 1	2,34	1,50	258	140	3,8	100	220	3,9	44
BN 2	2,34	1,57	580	135	4,3	100	604	8,6	106

Nhận xét: Hai bệnh nhân có đột biến c-Kit D816V đều được chẩn đoán lơ xê mi cấp thể M4. Bệnh nhân 1 có mức độ thiếu máu nhẹ hơn, số lượng tiểu cầu cao hơn, số lượng bạch cầu cao hơn nhưng các xét nghiệm về hội chứng ly giải u lại nhẹ hơn.

IV. BÀN LUẬN

C-Kit là một tyrosine kinase xuyên màng, hoạt động như một thụ thể nhóm III, cho các yếu tố tăng trưởng tế bào mast, yếu tố kiểm soát về sự tăng sinh, khả năng sống, sự di chuyển của các nguyên bào hắc tố, tế bào gốc tạo máu và tế bào mầm nguyên thủy. Ngoài một số ít thông tin về các bệnh lý liên quan đến đột biến mất chức năng, đột biến gen c-Kit được báo cáo nhiều trong vai trò sinh ung thư [8].

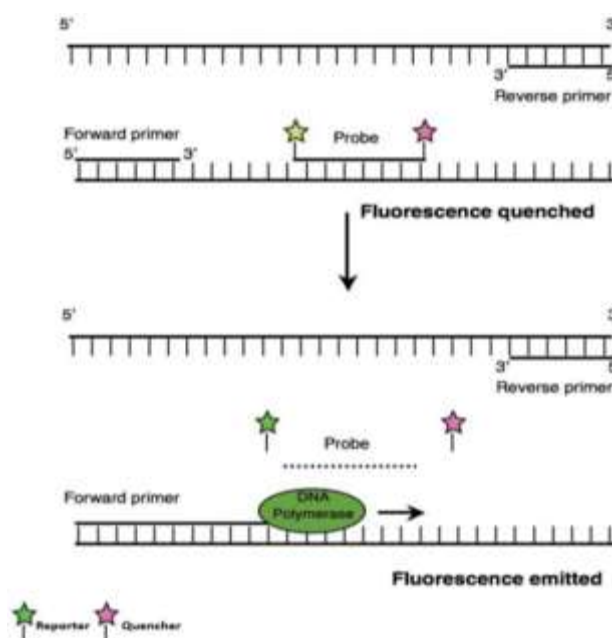
Đột biến c-Kit nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 4, tại vị trí 4q12, gồm 21 exon. C-kit mã hóa một thụ thể tyrosine kinase. Ban đầu, gen này được xác định là một gen tương đồng của gen v-kit (gen gây ung thư của

virus sarcoma ở mèo) và thường được gọi là c-Kit proto-oncogene. Dạng cấu tạo chính của protein xuyên màng gồm 1 đầu N, có cấu tạo 5 vùng giống globulin miễn dịch, nằm ở ngoại bào và một đầu C, phần tác động của tyrosin kinase, nằm ở nội bào. Sau khi được kích hoạt bởi các cytokin, yếu tố tế bào gốc (SCF), protein này phosphoryl hóa nhiều protein nội bào đóng vai trò trong sự tăng sinh, biệt hóa, di chuyển và chết theo chương trình của nhiều loại tế bào. Do đó nó đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo máu, duy trì tế bào gốc, quá trình tạo giao tử, quá trình tạo hắc tố và trong quá trình phát triển, di chuyển và chức năng của tế bào mast. Protein này có thể hòa tan hoặc gắn màng và có liên quan đến bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy, khối u mô đệm đường tiêu hóa, bệnh tế bào mast và chứng hói đầu. Một số vị trí hay xảy ra đột biến là exon 8 (vùng ngoại bào), exon17 (vùng mang đặc tính tyrosin kinase) và exon 10 và exon 11 (vùng gần màng tế bào) [9].

Đột biến gen c-Kit D816V là đột biến trên gen c-Kit tại vị trí codon 816, thay thế acid amin aspartat thành valin, từ đó làm thay đổi sự dẫn truyền tín hiệu, có ý nghĩa trong bệnh lơ xê mi cấp dòng tủy [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến gen c-Kit D816V được phát hiện bằng bộ kit geneMAP c-Kit D816V Mutation Detection Kit (hãng Genmark, Thổ Nhĩ Kỳ), là hóa chất đã được chứng nhận CE-IVD (in vitro diagnostics), có thể áp dụng cho tất cả các phòng thí nghiệm đạt tiêu chuẩn và thực hiện trên nhiều loại thiết bị Real-time PCR. Nguyên lý của loại hóa chất này cũng tuân theo nguyên lý chung của phương pháp Real-time PCR. DNA là nguyên liệu cho phản ứng Real-time PCR, kỹ thuật sử dụng một cặp mồi đặc hiệu và mẫu dò huỳnh quang Taqman. Đây là những mẫu dò oligonucleotide có trình tự bổ sung với một trình tự đặc hiệu trên gene mục tiêu với đầu 5' có gắn chất phát huỳnh quang (gọi là reporter) và đầu 3' có chất hấp phụ tương

ứng (gọi là quencher) để hấp phụ ánh sáng huỳnh quang được phát ra từ reporter. Do đó, khi ở trạng thái nguyên vẹn, mẫu dò không phát được ánh sáng huỳnh quang dù nhận được nguồn sáng kích thích. Khi phản ứng PCR xảy ra, nếu có sự hiện diện của gene mục tiêu, mẫu dò sẽ bắt cặp ở vị trí giữa mồi ngược và mồi xuôi. Hoạt tính 5'→3' exonuclease của DNA polymerase sẽ thủy phân mẫu dò, giải phóng reporter khỏi quencher. Khi đó, reporter sẽ phát huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích. Tín hiệu huỳnh quang thu được tăng tỉ lệ với sự khuếch đại của gene mục tiêu trong phản ứng PCR và phụ thuộc vào số lượng bản sao mục tiêu hiện diện ban đầu trong mẫu phản ứng. Đường tuyến tính biểu diễn mối quan hệ giữa chu kỳ ngưỡng của phản ứng real-time PCR với số lượng gene mục tiêu có trong các mẫu chuẩn đã biết trước nồng độ giúp định lượng gene bệnh máu ác tính hiện diện ban đầu trong mẫu bệnh nhân.



Hình 4. Nguyên lý kỹ thuật Real-time PCR

Khi thực hiện chính xác theo hướng dẫn của bộ kit hóa chất cùng với kiểm soát chất

lượng đầu vào của DNA, chúng tôi thấy biểu đồ của các tín hiệu nội chứng cũng như đột

biến lên rõ ràng, đường cong đồ thị chuẩn. Giá trị Ct của tín hiệu nội chứng (VIC) trong khoảng 18 đến 24, sớm hơn so với khuyến cáo của hãng, từ 24 đến 32. Tuy nhiên, giá trị nội chứng của mẫu chứng dương trong khoảng giá trị của các mẫu, sự tập trung của các đường tín hiệu nội chứng của các mẫu cao, thêm vào nữa biểu đồ của tín hiệu ghi nhận không nhiễu, đúng hình thái khuyến cáo, nên giá trị nội chứng này vẫn được chấp nhận. Sự khác biệt này có thể do việc sử dụng các thiết bị Real-time PCR khác nhau giữa các phòng xét nghiệm. Giá trị Ct của tín hiệu đột biến của mẫu chứng dương là 33,5, giá trị Ct của các mẫu bệnh nhân dương tính lần lượt là 34,2 và 36,4. Các giá trị này cũng sớm hơn 38, giống như khuyến cáo của bộ kit hóa chất. Trong biểu đồ tín hiệu đột biến, mẫu chứng dương và 2 mẫu dương tính cũng có đường tín hiệu tách biệt rõ ràng với nhóm có tín hiệu âm tính. Vì vậy chúng tôi thấy rằng quy trình xét nghiệm quy trình phát hiện đột biến gen C-kit D816V bằng phương pháp Real-time PCR trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy bằng bộ kit geneMAP c-Kit D816V Mutation Detection Kit ((hãng Genmark, Thổ Nhĩ Kỳ) có thể thực hiện tại phòng xét nghiệm của mình. Đây là hóa chất phát hiện đột biến c-Kit D816V bằng kỹ thuật Real-time PCR, phù hợp với thiết bị CFX96 Biorad [11].

Trong 75 bệnh nhân chúng tôi khảo sát, tỷ lệ đột biến c-Kit D816V ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy là 2,7%. Một công bố tại Ấn Độ, thực hiện trên 75 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy, tỷ lệ phát hiện đột biến c-Kit D816V là 10,7% [12]. So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy rằng tỷ lệ đột biến c-Kit trên bệnh nhân lơ xê mi cấp qua các nghiên cứu khá thay đổi. Năm 2005, nghiên cứu của Gari trên 60 bệnh nhân lơ xê

mi cấp thấy tỷ lệ đột biến này là khoảng 6,7% và chỉ gặp trên hai nhóm bệnh nhân có chuyển đoạn t(8;21) và inv(16), là nhóm lơ xê mi cấp có yếu tố liên kết lỗi. Cũng trong nghiên cứu này các đột biến được giải trình tự phân tích thấy đột biến xuất hiện trên exon 8 và exon 10 là chủ yếu [13]. Một nghiên cứu khác về giá trị tiên lượng của đột biến c-Kit trên 116 bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy, thấy đột biến c-Kit xảy ra tại exon 17 và exon 8 với tỷ lệ tương ứng là 31% và 6% [14]. Trong một nghiên cứu năm 2012 trên 51 bệnh nhân lơ xê mi cấp, tỷ lệ đột biến c-Kit trên exon 11 của nhóm bệnh nhân này là 15,68% [15]. Do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít, nên có sự khác biệt nhiều với các nghiên cứu khác. Cần có những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để tìm hiểu về vấn đề này.

Hai trường hợp có đột biến c-Kit D816V đều có kết cục xấu. Trường hợp bệnh nhân Trương Thị Đại H., bệnh nhân trẻ tuổi, thể trạng tốt thì có thời gian tái phát sớm. Thời gian sống toàn bộ sau khi phát hiện bệnh của bệnh nhân là 09 tháng, thời gian sống không bệnh của bệnh nhân chỉ có 02 tháng. Trường hợp bệnh nhân Lê Văn H. có thời gian sống thêm rất ngắn. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về nhận xét tiên lượng của đột biến c-Kit D816V trên bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy.

Tuy nhiên, do số liệu còn ít nên chưa thể kết luận về tính tiên lượng. Những kết quả bước đầu này gợi ý cần nghiên cứu với số lượng đối tượng nghiên cứu hơn để có thể khảo sát được mối liên quan giữa đột biến c-Kit D816V với tiên lượng của bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy.

V. KẾT LUẬN

- Có thể thực hiện xét nghiệm phát hiện

đột biến c-Kit D816V bằng phương pháp Real-time PCR, trên thiết bị Biorad CFX96.

- Cần thêm nghiên cứu về đột biến c-Kit D816V với cỡ mẫu nhiều hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T. và cộng sự.** (1987). Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J*, 6(11), 3341–3351.
2. **Edling C.E. và Hallberg B.** (2007). c-Kit—A hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(11), 1995–1998.
3. **Su L., Gao S.J., Li W. và cộng sự.** (2014). NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, and c-kit mutations in 312 Chinese patients with de novo acute myeloid leukemia. *Hematol Amst Neth*, 19(6), 324–328.
4. **Malaise M., Steinbach D., và Corbacioglu S.** (2009). Clinical implications of c-Kit mutations in acute myelogenous leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 4(2), 77–82.
5. **Kim H.-J., Ahn H.K., Jung C.W. và cộng sự.** (2013). KIT D816 mutation associates with adverse outcomes in core binding factor acute myeloid leukemia, especially in the subgroup with RUNX1/RUNX1T1 rearrangement. *Ann Hematol*, 92(2), 163–171.
6. **Ishikawa Y., Kawashima N., Atsuta Y. và cộng sự.** (2020). Prospective evaluation of prognostic impact of KIT mutations on acute myeloid leukemia with RUNX1-RUNX1T1 and CBFB-MYH11. *Blood Adv*, 4(1), 66–75.
7. **Schnittger S., Kohl T.M., Haferlach T. và cộng sự.** (2006). KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood*, 107(5), 1791–1799.
8. **Hussain S.R., Naqvi H., Ahmed F. và cộng sự.** (2012). Identification of the c-kit gene mutations in biopsy tissues of mammary gland carcinoma tumor. *J Egypt Natl Cancer Inst*, 24(2), 97–103.
9. **Badr P., Elsayed G.M., Eldin D.N. và cộng sự.** (2018). Detection of KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*, 10, 20–25.
10. **Pedersen M., Rönstrand L., và Sun J.** (2009). The c-Kit/D816V mutation eliminates the differences in signal transduction and biological responses between two isoforms of c-Kit. *Cell Signal*, 21(3), 413–418.
11. **GENMARK SAGLIK geneMAP™ c-KIT D816V Mutation Detection Kit.**
12. **Karthik Dhandapani, Sunitha Shankaralingappa, Udaya Sundarajan và cộng sự.** (2023). C-Kit and Flt3 mutation status in acute myeloid leukaemia with cytogenetic correlation and prognosis: A series of 75 cases. *IP J Diagn Pathol Oncol*, 8(4), 217–221.
13. **Gari M., Goodeve A., Wilson G. và cộng sự.** (1999). c-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 105(4), 894–900.
14. **Park S.H., Chi H.-S., Min S.-K. và cộng sự.** (2011). Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor acute myeloid leukemia. *Leuk Res*, 35(10), 1376–1383.
15. **Hussain S.R., Raza S.T., Babu S.G. và cộng sự.** (2012). Screening of C-kit gene Mutation in Acute Myeloid Leukaemia in Northern India. *Iran J Cancer Prev*, 5(1), 27–32.

KHẢO SÁT ĐÁP ỨNG VỀ PHÂN TỬ SÂU TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY ĐIỀU TRỊ VỚI IMATINIB

Dương Thị Minh Nhật¹, Lê Vũ Hà Thanh¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỉ lệ người bệnh đạt đáp ứng sinh học phân tử sâu (DMR: Deep Molecular response) cộng dồn theo thời gian

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu 202 người bệnh (NB) bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) giai đoạn mạn mới chẩn đoán tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2024.

Kết quả: Tuổi trung vị là 43 (18-83). Tỉ lệ NB đạt MR⁴ tăng dần theo thời gian tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 3,5% (95% KTC: 1,5 – 5,5%), 22,3% (95% KTC: 16 – 28,6%) và 41,6% (95% KTC: 34-49,2%).

Kết luận: NB BCMDT điều trị Imatinib 400mg/ ngày có tỉ lệ đạt DMR tăng dần trong thời gian nghiên cứu. Điều này giúp xem xét những NB điều trị Imatinib trên 3 năm đạt DMR vào nhóm đối tượng lui bệnh khi không điều trị (TFR- Treatment-free remission).

Từ khóa: đáp ứng sâu về sinh học phân tử, bạch cầu mạn dòng tủy, Imatinib.

SUMMARY

SURVEY OF DEEP MOLECULAR RESPONSE IN CHRONIC MYELOID

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

LEUKEMIA PATIENTS TREATED WITH IMATINIB

Objective: Determine the cumulative proportion of patients achieving deep molecular response (DMR) over time

Research subjects and methods: Retrospective description of 202 patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia at the Blood Transfusion and Hematology hospital from January 2018 to June 2024.

Results: Median age was 43 (18-83). The proportion of patients achieving MR⁴ increased over time at 12 months, 24 months and 36 months to 3.5% (95% CI: 1.5 - 5.5%), 22.3% (95% CI: 16 – 28.6%) and 41.6% (95% CI: 34-49.2%).

Conclusion: Chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib 400mg/day had a gradually increasing rate of achieving DMR during the study period. This helps consider patients treated with Imatinib for more than 3 years who achieve DMR into the treatment-free remission group (TFR-treatment-free remission).

Keywords: chronic myeloid leukemia, deep molecular response, imatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BCMDT là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường về tế bào gốc tạo máu. Bệnh đặc trưng bởi sự hiện diện của nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Ph), do sự chuyển đoạn của nhiễm sắc thể 9 và nhiễm sắc thể 22, tạo ra tổ hợp gen BCR/ABL, gen BCR/ABL mã hóa protein 210 KDa gọi là p210^{BCR/ABL} – là protein tyrosine kinase hoạt

hóa có vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự phát triển của tế bào. Imatinib mesylate (IM) là thuốc thuộc thế hệ đầu tiên đã chứng minh được hiệu quả điều trị với trên 80% NB sống không biến cố và trên 95% NB sống không tiến triển bệnh sau 8 năm⁽¹⁾. Trong những năm gần đây, việc điều trị BCMDT đã đặt ra những yêu cầu cao hơn, một trong những mục tiêu đó là việc lui bệnh khi không điều trị (TFR). Để đạt được mục tiêu này trước hết NB cần đạt được đáp ứng sinh học phân tử sâu (MR⁴, MR^{4,5}, MR⁵) và ổn định trong một thời gian. Mặc khác, Đáp ứng sinh học phân tử (SHPT) sâu là một vấn đề quan trọng trong quá trình điều trị, nó giúp cho bệnh ít có khả năng tiến triển và chuyển cấp, từ đó giúp cho người bệnh BCMDT có một cuộc sống gần như bình thường. Hiện nay cả ELN (European LeukemiaNet) 2020 và NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2021 đều thống nhất sử dụng kỹ thuật RQ-PCR để theo dõi điều trị, định lượng nồng độ BCR/ABL còn lại từ đó xác định đáp ứng sinh học phân tử sâu trên mỗi NB⁽²⁾. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: Khảo sát đáp ứng về phân tử sâu trên NB bạch cầu mạn dòng tủy điều trị với imatinib tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV. TMHH).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: là NB được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy tại BV TMHH trong khoảng thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 06/2024

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh mới được chẩn đoán xác định BCMDT giai đoạn mạn có đột biến gen major BCR/ABL từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2024. NB được điều trị với Imatinib 400 mg/ ngày và tuổi từ 18.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu

Phương pháp tiến hành: Thông tin NB lúc chẩn đoán, phân nhóm nguy cơ, điều trị và theo dõi điều trị được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức ĐHYD, quyết định số: 1145/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 16/11/2023.

Tuổi, Hemoglobin (Hb), bạch cầu, tiểu cầu, Eosinophil, Basophil: là biến liên tục, có nhiều giá trị

Thời gian sử dụng Imatinib: biến liên tục, có nhiều giá trị, được định nghĩa là số tháng từ lúc bắt đầu Imatinib đến lúc kết thúc Imatinib

Thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến lúc đạt đáp ứng: là số tháng từ lúc bắt đầu điều trị Imatinib đến khi xác định đạt một trong những đáp ứng như: đáp ứng huyết học hoàn toàn, đáp ứng SHPT phần lớn (MMR), đáp ứng MR⁴, Đây là biến số liên tục.

Đáp ứng phân tử sâu thường được định nghĩa là các giá trị BCR/ABL < 0.01% theo IS và được mô tả là các giá trị ngưỡng BCR/ABL1 khác nhau, có 3 giá trị đạt đáp ứng sâu: MR⁴ ≤ 0.01% IS, MR^{4,5} ≤ 0.0032% IS, and MR⁵ < 0.001% IS.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu đã thu thập được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2016 và SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Từ 01/2018 đến 06/2024, tại BV. TMHH có 202 NB thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung vị là 43 (lớn nhất là 83 và nhỏ nhất là 18 tuổi). Thời gian điều trị imatinib trung vị là 50 tháng (4-83). Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ.

Tất cả NB trong nghiên cứu của chúng tôi đều là kiểu major BCR/ABL.

NB thuộc nhóm nguy cơ thấp theo ELTS chiếm tỉ lệ cao nhất là 117 (57,9%). (Bảng

1). Đa phần NB đều có lách to trên siêu âm và kích thước lách trung bình 13,65 (6,6-26,8).

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng

Các biến số	n (%)
Giới tính (n=202)	
• Nam	120 (59,4)
• Nữ	82(40,6)
Tuổi (n=202)	
• < 40 tuổi	85 (42,1)
• 40-60	86 (42,6)
• > 60 tuổi	31(15,3)
Nhóm nguy cơ theo ELTS, (n=202)	
• Nguy cơ thấp	117(57,9)
• Nguy cơ trung bình	73 (36,2)
• Nguy cơ cao	12 (50,6)

Phân tích công thức máu của NB cho thấy có đến 70,3% NB có tình trạng thiếu máu nhưng chỉ có 10,4% NB có thiếu máu nặng. Lúc chẩn đoán, 48% NB tăng tiểu cầu, cao nhất là $4638 \times 10^9/L$ và 3% NB bị giảm tiểu cầu. Hầu hết NB đều tăng bạch cầu, tuy nhiên có 2 NB (1%) có số lượng bạch cầu bình thường, (Bảng 2).

Bảng 2: Đặc điểm sinh học lúc chẩn đoán NB

Các biến số	Trung bình	Giới hạn
Hb (g/dL)	10,6	5,6-16,9
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	438,5	77-4638
Bạch cầu ($\times 10^9/L$)	116,5	7,3-561,7
Số lượng Eosinophil ($\times 10^9/L$)	2,12	0-24
Số lượng Basophil ($\times 10^9/L$)	6,6	0-127
Tỉ lệ Eosinophil (%)	2,1	0.14-18,3
Tỉ lệ Basophil (%)	6	0-34
Tỉ lệ tế bào non trong tủy xương (%)	2	1-6

NST Ph chuẩn chiếm tỉ lệ cao nhất là 148 NB (74%) khi khảo sát bằng Fluorescent in situ hybridization (FISH). Trong 169 ca được phân tích NST đồ thì có 3 ca NST bình thường (chiếm 1,8%) nhưng được phát hiện NST Ph bằng kỹ thuật FISH (Bảng 3)

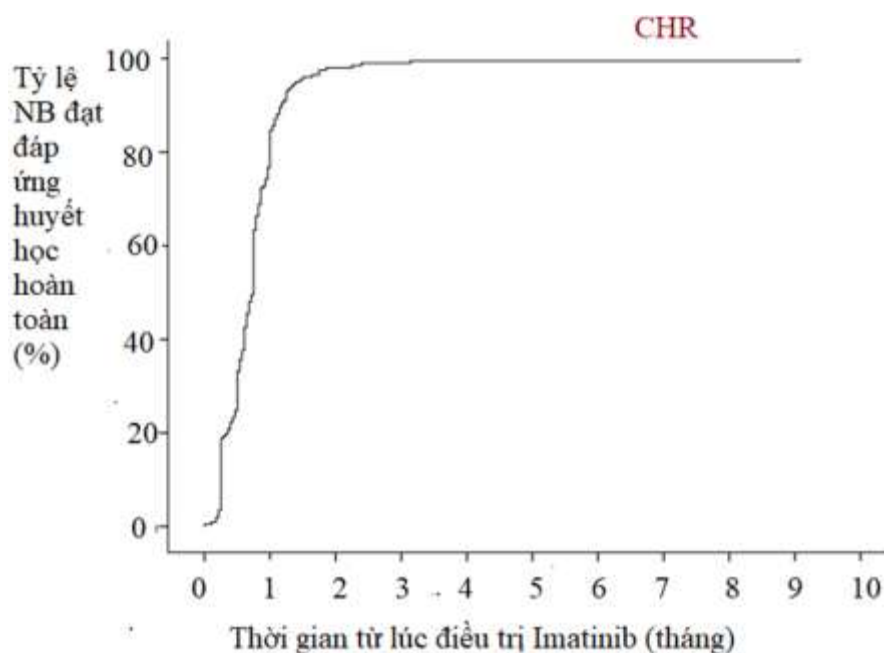
Bảng 3: Đặc điểm về FISH và nhiễm sắc thể

Các biến số	n (%)
FISH (n = 200)	
• NST Ph chuẩn	148(74)
• Biến thể Ph+	25(12,5)
• Kèm mất đoạn gen ASS, BCR và/hoặc ABL trên der(9)	27 (13,5)
Nhiễm sắc thể (n = 169)	
• NST Ph + chuẩn	136 (80,4)
• Biến thể của NST Ph	24 (14,2)
• NST Ph kèm bất thường NST khác	3(1,8)
• Chuyển vị nhiễm sắc thể khác	2(1,2)
• Nhiễm sắc thể bình thường	3(1,8)
• Biến thể Ph kèm bất thường NST khác	1(0,6)

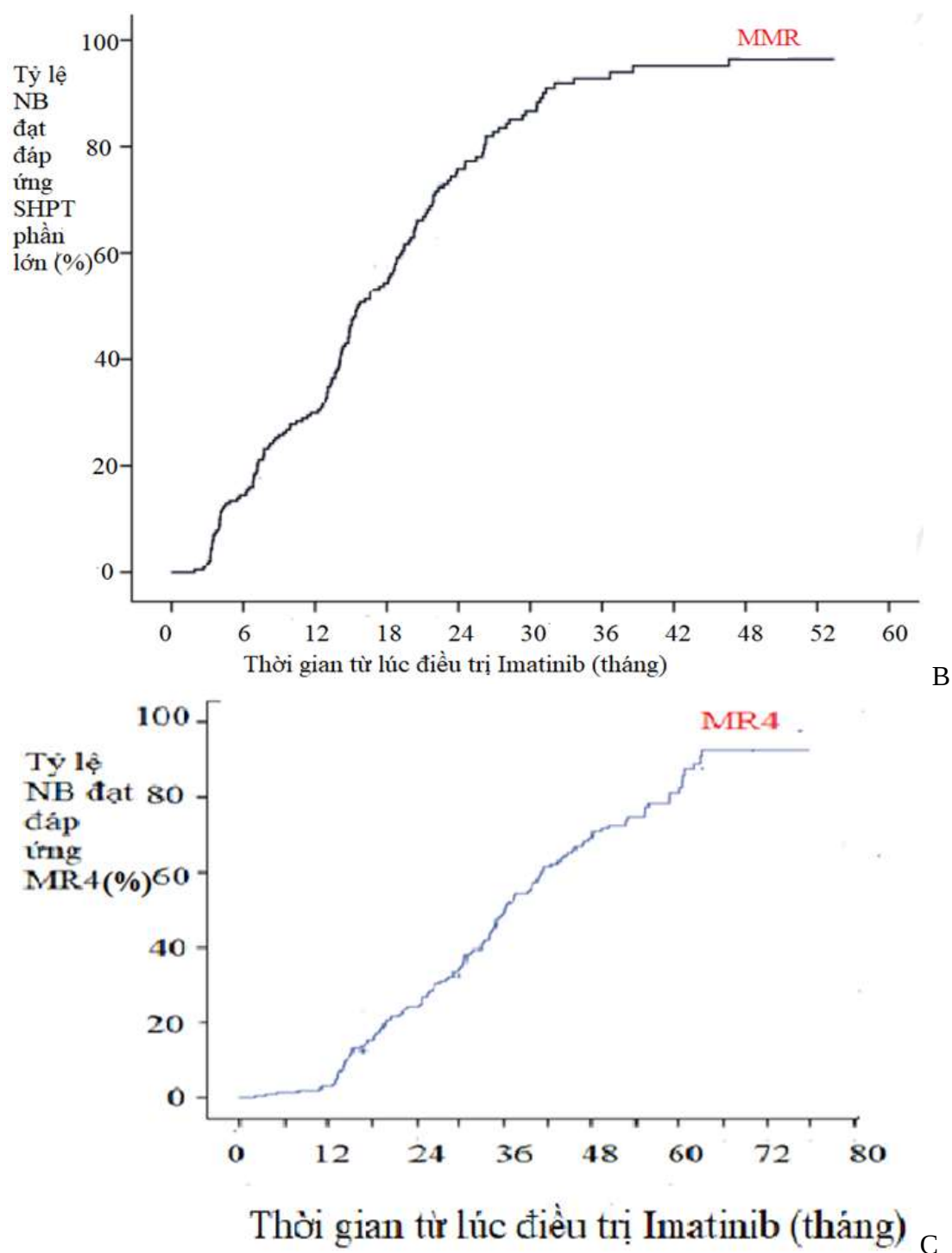
Tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng huyết học và sinh học phân tử theo thời gian

Phân tích đáp ứng điều trị của 202 NB cho thấy đáp ứng về mặt huyết học đạt 100% ở thời điểm 3 tháng, thời gian trung bình NB đạt đáp ứng huyết học là 21 ngày (95% khoảng tin cậy 18-24). 100 NB được khảo

sát NB được khảo sát RQ-PCR tại thời điểm 3 tháng để đánh giá EMR. Đáp ứng EMR: 51% (51/100) NB có BCR/ABL < 1%, 26% (26/100) NB có BCR/ABL :1%-10%, 23% (23/100) NB có BCR/ABL >10%. Tỷ lệ đạt đáp ứng SHPT phần lớn, MR⁴ tăng dần theo thời gian



A



Hình 1: Đáp ứng huyết học và đáp ứng sinh học phân tử

(A): tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) theo thời gian. (B) tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng SHPT phần lớn theo thời gian (MMR- major molecular response). (C): tỷ lệ NB cộng dồn đạt đáp ứng $>MR^4$ theo thời gian.

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 01/2018 đến 06/2024, có 202 NB BCMDT thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào phân tích trong nghiên cứu. Chúng tôi có một số bàn luận sau:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng NB nam nhiều hơn NB nữ. So sánh với nghiên cứu nước ngoài, nghiên cứu của Susan Branford thì NB nam cao hơn NB nữ (1,61:1). Trong nghiên cứu của F Castagnetti, tỉ lệ nam/nữ là 1,5: 1⁽²⁾. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với những nghiên cứu khác và điều này không ảnh hưởng đến dự hậu của bệnh. Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy quần thể NB BCMDT điều trị Imatinib tương đối trẻ, thể hiện ở tuổi trung bình trong nghiên cứu khoảng 43 tuổi. Tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Susan Branford (trung bình là 50 tuổi) (18-70), và của tác giả F Castagnetti trung bình là 52 tuổi)⁽³⁾. Thế nhưng, đối với các nước Châu Á, độ tuổi trung bình mắc bệnh BCMDT mới chẩn đoán là 44 tuổi (16-91), Hong kong là 49 tuổi. Độ tuổi chẩn đoán bệnh BCMDT ở Châu Á dường như xuất hiện ở độ tuổi trẻ hơn⁽⁴⁾.

Về đặc điểm sinh học của NB trong nghiên cứu lúc chẩn đoán, 70,3% NB có thiếu máu nhưng chỉ có 10,4% NB có thiếu máu nặng. Hầu hết NB có tăng bạch cầu. Đa phần NB thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình theo thang điểm ELTS. Điều này có thể do NB đã quan tâm sức khỏe, NB khám sức khỏe tổng quát nhiều hơn hoặc chỉ có mới xuất hiện triệu chứng. Đặc điểm này cũng khá tương đồng của một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Wang (Hb: 10,7 g/dL, TC: 399 x 10⁹/L, BC: 176 x 10⁹/L). Một nghiên cứu khác của Song và cộng sự (TC: 465 x 10⁹/L, BC: 95,9 x 10⁹/L)⁽⁴⁾.

Trong nghiên cứu này, có 19,8% NB nguy cơ thấp và 21,8% nguy cơ cao khi đánh giá bằng Sokal, tuy nhiên, đến 57,9% NB có nguy cơ thấp và chỉ có 5,9% NB có nguy cơ cao với thang điểm ELTS. Cả hai thang điểm đều dùng 4 thông số như nhau nhưng lý do nguy cơ cao trong ELTS ít hơn là do tác động của biến số “tuổi” trong ELTS thì thấp hơn so với Sokal⁽⁵⁾. Kết quả của chúng tôi là khá tương đồng với kết quả Pfirrmann M, trong đó 12% NB có nguy cơ cao theo thang điểm ELTS so với 23% NB có nguy cơ cao theo thang điểm Sokal⁷⁰. Pfirrmann M phân nhóm nguy cơ trên số mẫu lớn, nhận thấy rằng ELTS vượt trội hơn điểm Sokal, Euro và điểm EUTOS, và chứng minh rằng điểm Sokal phân nhóm nguy cơ không chính xác bằng ELTS⁽⁶⁾. Gần đây theo khuyến nghị của ELN thì thang điểm ELTS được sử dụng để phân nhóm nguy cơ cho BCMDT trước điều trị.

Có 99% (200/202) NB được khảo sát FISH lúc chẩn đoán, trong đó, 74% (148/200) NB có chuyển vị t(9;22) chuẩn, 12,5% (25/200) NB có biến thể Ph và 13,5% (27/200) NB có mất đoạn gen ASS, BCR và/hoặc ABL trên der(9). Trên NST đồ thì có 83,7% (169/202) NB được khảo sát, trong đó, 80,4% (136/169) NB có chuyển vị t(9;22) điển hình, 14,2% (24/169) NB có biến thể của Ph và 1,8% (3/169) NB có kèm bất thường NST khác, 1,8% (3/169) NB có nhiễm sắc thể bình thường, 1,2% (2/169) NB có chuyển vị nhiễm sắc thể khác, 0,6% (1/169) NB có biến thể Ph kèm bất thường NST khác. Qua kết quả phân tích nhiễm sắc thể đồ và FISH, ta thấy NST đồ không phát hiện được nhiễm sắc thể Ph, thì FISH sẽ phát hiện được. Điều này là do NST đồ không khảo sát được các trường hợp mất đoạn gen ngắn. Tỉ lệ xuất hiện biến thể của NST Ph

ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có khoảng 2-10% số trường hợp BCMMDT có biến thể của NST Ph. Nghiên cứu của Marzocchi và cộng sự ghi nhận tần suất xuất hiện biến thể của NST Ph là 5% và không làm thay đổi khả năng đáp ứng về di truyền tế bào cũng như SHPT⁽⁷⁾. Còn nghiên cứu trên 86 NB BCMMDT từ 18 đến 39 tuổi của Amro và cộng sự ghi nhận 7 NB (8,1%) có bất thường NST khác ngoài Ph thì nhóm tác giả ghi nhận rằng: Thời gian đạt MR^{3,0} và MR^{4,0} ở nhóm có bất thường NST khác kèm theo có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có bất thường khác đi kèm (36 tháng và 30 tháng so với 21 tháng và 24 tháng, $p = 0,042$ và $0,048$)⁽⁸⁾.

Toàn bộ NB trong nghiên cứu đều được điều trị với imatinib, thời gian điều trị Imatinib trung bình là 50 tháng, thời gian điều trị từ 4 đến 83 tháng. Trong quá trình điều trị Imatinib 400mg, thì có 26 NB tăng liều Imatinib 600mg và 13 NB chuyển đổi sang Nilotinib và 1 NB chuyển sang Dasatinib và 1 NB chuyển sang hydroxyurea.

Tại thời điểm 3 tháng, 100 NB trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá sinh học phân tử, kết quả cho thấy tỉ lệ BCR/ABL $\leq 10\%$ là 77%, BCR/ABL $> 10\%$ là 23%. So sánh với những nghiên cứu của nước ngoài, nghiên cứu của F Castagnetti (N= 693) tại thời điểm 3 tháng, kết quả cho thấy tỉ lệ BCR/ABL $< 1\%$ là 31%, BCR/ABL 1-10% là 41% và BCR/ABL $> 10\%$ là 28%. Trong nghiên cứu của tác giả Susan Branford, thì BCR/ABL $< 10\%$ chiếm tỉ lệ 81%, còn BCR/ABL $> 10\%$ chiếm tỉ lệ là 19%⁽⁷⁾. Như vậy, NB có tỉ lệ BCR/ABL $\leq 10\%$, BCR/ABL $> 10\%$ trong nghiên cứu của

chúng tôi và nghiên cứu của nước ngoài thì tỉ lệ này tương đồng nhau⁽⁹⁾.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đạt đáp ứng sinh học phân tử phần lớn tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 29,7% (95% KTC: 23,2 – 36,2%) và 67,3% (95% KTC: 60,6 – 74%); tỷ lệ NB đạt đáp ứng MR⁴ tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 3,5% (95% KTC: 1,5 – 5,5%), 22,3% (95% KTC: 16 – 28,6%) và 41,6% (95% KTC: 34-49,2%).

So sánh với những nghiên cứu khác, tỉ lệ đạt đáp ứng MR⁴ của chúng tôi tại 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng khá tương đồng với nghiên cứu Brummendorf T.H⁽¹⁰⁾. Thế nhưng trong nghiên cứu của Vazquez.M.R thì tỷ lệ đạt MR⁴ của chúng tôi cao hơn so với tác giả Vazquez.M.R tại thời điểm 36 tháng vì dân số chọn mẫu của chúng tôi điều trị bước đầu là imatinib, còn đối với nghiên cứu của Vazquez thì imatinib được điều trị sau khi thất bại interferon⁽¹¹⁾. Trong một nghiên cứu khác của Cheng F, chúng tôi tỷ lệ đạt MR⁴ theo từng năm có thể thấp hơn vì có một vấn đề bỏ ngỏ đó là việc tuân thủ của NB có làm giảm đáp ứng DMR của NB hay không⁽¹²⁾. Tuy nhiên, về thực hành lâm sàng, chúng tôi đã tư vấn và giáo dục truyền thông cho NB BCMMDT. Mặc khác, tại Việt Nam vẫn chưa có phương tiện nào để xem xét NB có tuân thủ tốt hay không.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu này, NB BCMMDT giai đoạn mạn điều trị Imatinib 400mg/ ngày thì tỉ lệ DMR tăng dần theo thời gian. Xem xét những NB điều trị Imatinib > 3 năm đạt DMR vào nhóm đối tượng TFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hughes TP, et al** (2010) IRIS investigators. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. Nov 11;116(19):3758-65.
2. **Branford Susan** (2020), "Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia?", *Haematologica*. 105(12), tr. 2730-2737
3. **F Castagnetti1, G Gugliotta1, et al.** (2015). Long- Term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with Imatinib. *Leukemia* 29, 1823–1831.
4. Wing Y Au, chronic myeloid leukemia in Asian (2009). *International Journal of hematology*, Jan;89 (1):14-23.
5. **Pfirschmann M, Baccarani M, Saussele S, et al.** Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. Jan 2016;30(1): 48-56. doi:10.1038/leu.2015.261
6. **Pfirschmann M, Clark RE, Prejzner W, et al.** The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. Aug 2020;34(8):2138-2149. doi:10.1038/s41375-020-0931-9
7. **Marzocchi, G., et al.** (2011), "Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis". *Blood*. 117(25): p. 6793-800.
8. **El-Ghammaz, A.M.S., et al.** (2019), "Impact of Additional Chromosomal Aberrations Present at Diagnosis on Outcome of Adolescent and Young Adult Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Single Center Experience". *Indian J Hematol Blood Transfus*. 35(4): p. 683-691
9. **Susan Branford, David T. Yeung, Wendy T. Parker, et al** (2014). Prognosis for patients with CML and >10% BCR/ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR/ABL1 decline. *Blood*, 124(4):511-518.
10. **Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al.** Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. Jul 2022;36(7):1825-1833. doi:10.1038/s41375-022-01589-y
11. **Vazquez MR, Kantarjian HM, Borthakur GM, et al.** A 20-Year Review of Imatinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients after Failure with Interferon Therapy. *Blood*. 2019;134 (Supplement_1): 2927-2927. doi:10.1182/blood-2019-132246
12. **Cheng F, et al.** Long-term outcomes of frontline imatinib therapy for chronic myeloid leukemia in China. *Front Oncol*. 2023 May 2;13:1172910

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO TẾ BÀO B ĐỘ ÁC CAO CÓ TÁI SẮP XẾP GEN MYC VÀ BCL2 CHUYỂN DẠNG TỪ U LYMPHO DẠNG NANG MANG ĐẶC ĐIỂM TRÙNG LẤP BẠCH CẦU CẤP

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹,
Đặng Hoàng Thiên¹, Lê Huỳnh Ngọc Hân¹

TÓM TẮT

U lympho dạng nang (FL) thuộc nhóm u lympho không Hodgkin phổ biến thứ hai, thường gặp ở người lớn và có lâm sàng diễn tiến chậm. Sự chuyển dạng mô học FL sang nhóm diễn tiến nhanh xảy ra với tỉ lệ 2% đến 3% mỗi năm kể từ khi chẩn đoán và thường tiên lượng xấu. Đa số các trường hợp FL chuyển dạng u lympho tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu (DLBCL, NOS). Ít gặp hơn, có thể chuyển dạng u lympho tế bào B độ ác cao (HGBL) với tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6, còn được gọi là u lympho với “double-hit” hoặc “triple-hit”. Một số trường hợp hiếm có thể chuyển dạng tế bào non giống nguyên bào lympho và mang kiểu hình miễn dịch tế bào chưa trưởng thành như mất hoặc giảm biểu hiện CD45, CD20, BCL6 và dương tính với TdT. Chẩn đoán phân biệt B-ALL và blastoid-HGBL là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trên những trường hợp tế bào u hiện diện đồng thời ở tủy xương và hạch lympho. Chẩn đoán phân biệt B-ALL và blastoid-HGBL là cực kỳ quan trọng do hai thể bệnh này có phác đồ điều trị và tiên lượng hoàn toàn khác nhau. Các xét nghiệm về kiểu hình miễn dịch và di truyền

học phân tử vô cùng hữu ích trong chẩn đoán phân biệt. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 58 tuổi, ghi nhận triệu chứng B, giảm các dòng tế bào máu, gan lách to, hạch to, xâm lấn dạ dày và tủy xương. Tế bào u có hình thái blastoid, dương tính với CD10, BCL6, PAX5 và âm tính với CD20, CD34, TdT, BCL2. Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy hiện diện đồng thời hai quần thể lympho B trưởng thành bất thường và lympho B chưa trưởng thành. Xét nghiệm di truyền học tế bào ghi nhận nhiễm sắc thể bất thường; đột biến chuyển đoạn t(14;18)(q32;q21) và t(2;8)(p12;q24). Bệnh nhân được chẩn đoán HGBL có tái sắp xếp gen MYC và BCL2 chuyển dạng từ FL và được tiến hành điều trị tích cực bằng phác đồ etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin và rituximab (EPOCH-R). Bệnh nhân chỉ đạt đáp ứng trong thời gian ngắn sau đó tử vong do u lympho tiến triển.

Từ khóa: U lympho dạng nang, U lympho tế bào B độ ác cao, Bạch cầu cấp dòng lympho B, chuyển dạng mô học.

SUMMARY

**HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA
WITH MYC AND BCL2
REARRANGEMENTS TRANSFORMED
FROM FOLLICULAR LYMPHOMA
AND OVERLAPPING FEATURES OF
ACUTE LYMPHOBLASTIC
LEUKEMIA: A CASE REPORT**

¹Bệnh viện Truyền máu - Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân
SĐT: 0902345003

Email: ngantnk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

Follicular lymphoma, the second most common non-Hodgkin lymphoma (NHL), primarily affects adults and shows an indolent clinical course. The histologic transformation of FL to an aggressive form of NHL occurs at a constant rate of 2% to 3% per year from diagnosis of FL and is typically associated with a poor clinical outcome. Most commonly, histologic transformation from FL manifests as a diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified (DLBCL, NOS). Less frequently, HT may result in a high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with MYC and B-cell lymphoma protein 2 (BCL2) and/or BCL6 gene rearrangements, also known as “double-hit” or “triple-hit” lymphomas. In very rare cases, the transformed tumor cells may exhibit lymphoblastic features and show additional features of immature cells, such as loss of CD45, CD20, BCL6 and express TdT. This makes it challenging for pathologists to differentiate between blastoid-HGBL and B-ALL, especially when the neoplasm first appears in the bone marrow and lymph nodes. It's crucial to accurately distinguish between blastoid-HGBL and B-ALL as the treatment and prognosis for each are different. Immunophenotypic studies, along with cytogenetic and/or molecular studies, can be helpful in making this differential diagnosis. In this case, we discuss a 58-year-old male patient who presented with B symptoms, cytopenia, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and involvement of the gastric and bone marrow. This case showed blastoid morphology, tested positive for CD10, BCL6, PAX5, and negative for CD20, CD34, TdT, and BCL2. Flow cytometry indicated abnormal mature B cells and immature B cells, along with a complex karyotype and the presence of t(14;18)(q32;q21) and t(2;8)(p12;q24) genetic abnormalities. This patient diagnosed high-grade

B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements transformed from follicular lymphoma and proceeded with the aggressive treatment with dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab (EPOCH-R) treatment. He had a short-lived response before dying from progressive lymphoma.

Keywords: Follicular lymphoma, High-grade B-cell lymphoma, B-acute lymphoblastic leukemia, histologic transformation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho dạng nang (FL) thuộc loại u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm. FL có nguồn gốc từ tế bào trung tâm mầm và thường biểu hiện quá mức protein u lympho tế bào B 2 (B-cell lymphoma protein 2 - BCL2), một loại protein điều hòa liên quan đến sự chết tế bào bằng cách thúc đẩy hoặc ức chế sự chết tế bào theo chương trình. Mô học hạch lympho ghi nhận sự hiện diện các cấu trúc dạng nang tân sinh gồm các tâm bào (centrocyte) và nguyên tâm bào (centroblast). Tế bào u là các tế bào B tân sinh có nguồn gốc trung tâm mầm nên biểu hiện các marker tế bào B (CD19, CD20, CD79a) và các marker trung tâm mầm (BCL6 và CD10) và dương tính với BCL2. Sự chuyển vị nhiễm sắc thể t(14;18)(q32;q21) là đặc điểm di truyền đặc trưng cho FL và được thấy ở 80 - 90% trường hợp (1, 2).

Sự chuyển dạng mô học được định nghĩa là sự xuất hiện hình thái mô học ở dạng tiến triển trên một bệnh nhân đã được chẩn đoán u lympho diễn tiến chậm trước đó hoặc hai dạng mô học được ghi nhận đồng thời tại thời điểm chẩn đoán. Trong những trường hợp hiếm, chẩn đoán đầu tiên có thể là mô học ở dạng tiến triển, sau đó mới tìm thấy bằng chứng u lympho diễn tiến chậm. U

lympho diễn tiến chậm (indolent lymphoma) thông qua các đột biến tế bào sinh dưỡng sẽ chuyển dạng mô học trở thành u lympho diễn tiến nhanh (aggressive lymphoma), thường được xác định bởi sự gia tăng các tế bào u kích thước lớn xâm nhập lan tỏa thay thế cho các tế bào kích thước nhỏ ban đầu. Hầu hết các trường hợp FL sẽ chuyển dạng mô học thành u lympho tế bào B lớn lan tỏa, không đặc hiệu (Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified – DLBCL, NOS). Ít gặp hơn, FL có thể chuyển thành u lympho tế bào B độ ác cao (High-grade B-cell lymphoma – HGBL) kèm tái sắp xếp gen MYC và BCL2 và/hoặc BCL6. Những trường hợp rất hiếm, FL có thể chuyển dạng mô học sang HGBL kiểu biến thể tế bào non, hình thái tương tự nguyên bào lympho (lymphoblast) và mang kiểu hình miễn dịch tế bào chưa trưởng thành như mất hoặc giảm biểu hiện CD45, CD20, BCL6 và dương tính với TdT (3).

HGBL là phân nhóm mới được bổ sung trong phân loại u hệ tạo máu và cơ quan lympho của Tổ chức y tế thế giới cập nhật năm 2016 (The 2016 revision of World Health Organization WHO classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues). HGBL được chia thành 2 nhóm theo đặc điểm di truyền bao gồm HGBL với tái sắp xếp MYC, BCL2 và/hoặc BCL6 và HGBL không kèm với tái sắp xếp MYC, BCL2 và/hoặc BCL6 gọi là HGBL, NOS. Về mặt mô học, HGBL có hình thái đa dạng, đa số tế bào u kích thước trung bình – lớn dạng trung gian giữa DLBCL và u lympho Burkitt (Burkitt lymphoma - BL); và một số ít trường hợp dạng biến thể tế bào non (4). Các trường hợp HGBL dạng tế bào non (blastoid), được gọi là blastoid-HGBL. Blastoid-HGBL cần chẩn đoán phân biệt với bạch cầu cấp dòng lympho B (B-ALL) và u

lympho tế bào áo nang dạng biến thể tế bào non (blastoid-MCL). MCL thường dương tính với CD5, Cyclin D1, SOX11 và thường mang chuyển vị t(11;14)(q13;q32)/CCND1-IGH. B-ALL thường dương tính với dấu ấn non như CD34, CD10 và TdT; không biểu hiện CD20 (5). Thực tế dữ liệu về chẩn đoán phân biệt B-ALL và blastoid-HGBL còn hạn chế, đây là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng. Như chúng ta đã biết u lympho thường liên quan đến hạch lympho, trong khi hầu hết bạch cầu cấp không liên quan đến hạch mà ảnh hưởng chủ yếu ở tủy. Tuy nhiên, nếu tại thời điểm chẩn đoán bệnh xuất hiện đồng thời ở hạch lympho và tủy xương, việc phân biệt giữa blastoid-HGBL xâm nhập tủy và B-ALL xâm lấn hạch là một vấn đề nan giải; đặc biệt trong những trường hợp kiểu hình miễn dịch không điển hình. Các xét nghiệm về kiểu hình miễn dịch, di truyền học tế bào và di truyền phân tử vô cùng hữu ích trong chẩn đoán phân biệt các trường hợp này.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 58 tuổi, không ghi nhận tiền căn u lympho, không sử dụng kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên CD20 như Rituximab trước đó. Ghi nhận tế bào u dạng tế bào non phân bố dạng lan tỏa đồng thời ở hạch lympho, dạ dày và tủy xương với đặc điểm hóa mô miễn dịch (IHC) CD3- CD20- PAX5+ CD10+ BCL6+ BCL2- CD5- CyclinD1- TdT- CD34- Cmyc+; dấu ấn miễn dịch mẫu tủy xương phân tích được 2 quần thể bất thường cùng hiện diện gồm quần thể lympho B chưa trưởng thành khoảng 13% và quần thể lympho B trưởng thành bất thường khoảng 6%; nhiễm sắc thể đồ bất thường; có chuyển vị t(14;18) (q32;q21) và t(2;8) (p12;q24). Chúng tôi gặp khó khăn trong việc xác định FL và chẩn đoán phân biệt giữa

Blastoid-HGBL CD20- xâm lấn tủy xương và B-ALL xâm lấn hạch và dạ dày.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 58 tuổi. Tiền sử khỏe mạnh không ghi nhận bất thường về nội khoa lẫn ngoại khoa. Cách nhập viện 3 tháng, bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi, sốt, đổ mồ hôi đêm, ăn uống kém, không ghi nhận tình trạng chảy máu ở bất kỳ vị trí nào. Bệnh nhân sụt 14 kg trong 3 tháng. Khám lâm sàng ghi nhận thể trạng bệnh nhân suy kiệt (BMI = 16 kg/m²), niêm mạc mắt nhạt, không ghi nhận tình trạng xuất huyết. Gan lách không sờ chạm. Sờ thấy hạch cổ, hạch nách và hạch bẹn, kích thước 1-2cm, giới hạn rõ, không di động, sờ không đau.

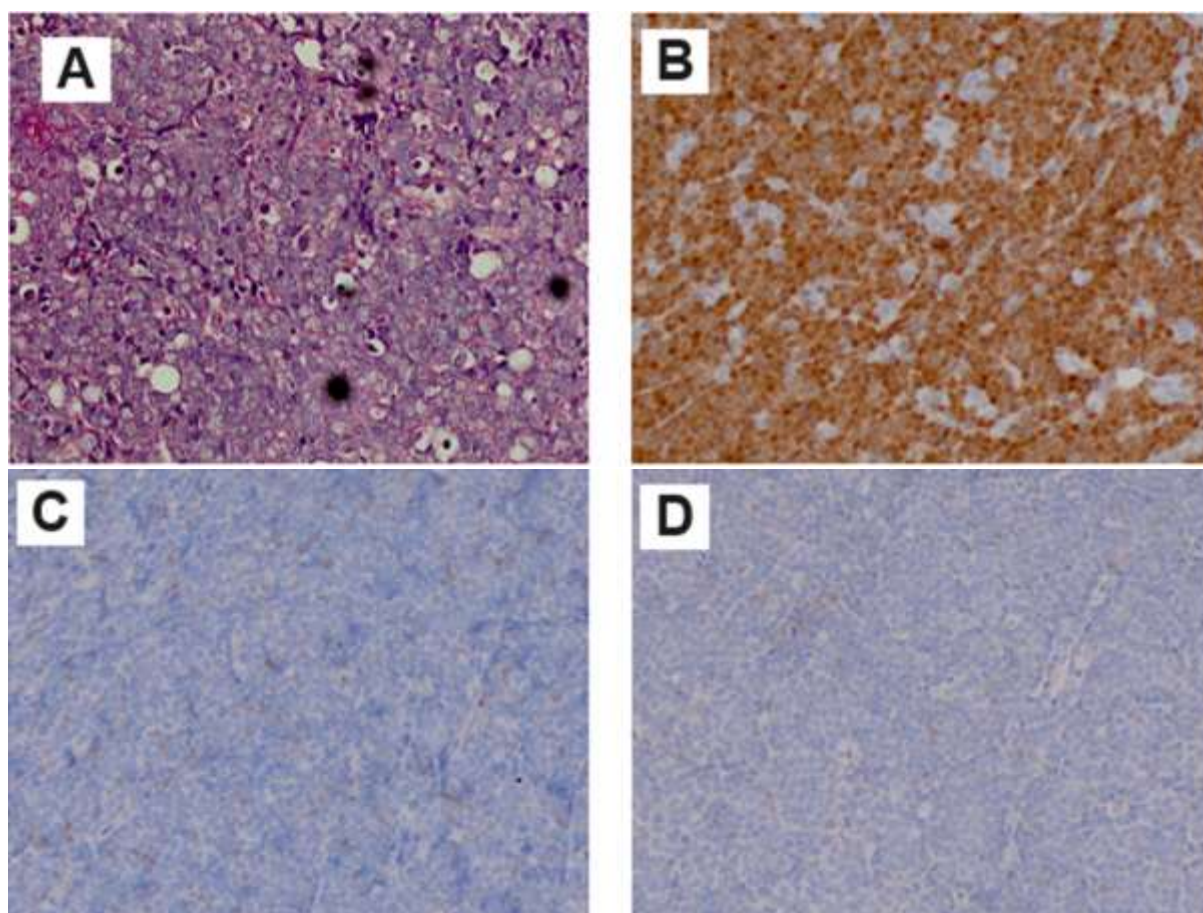
Tổng phân tích tế bào máu ghi nhận tình trạng thiếu máu với huyết sắc tố 9,3 g/dl, tổng số lượng bạch cầu $9,7 \times 10^9/L$ (35% tế bào lympho và 55% bạch cầu hạt trung tính), giảm tiểu cầu $78 \times 10^9/L$. Phết máu ngoại vi ghi nhận 30% tế bào lympho và 60% bạch cầu hạt trung tính, không thấy tế bào lạ.

Các xét nghiệm sinh hóa về chức năng gan thận trong giới hạn bình thường (ALT 15 U/L (khoảng tham chiếu: 0-35 U/L), AST 25 U/L (khoảng tham chiếu: 0-35 U/L), Bilirubin toàn phần 12,8 umol/L (khoảng tham chiếu: 5-21 umol/L), Bilirubin trực tiếp: 2,2 umol/L (khoảng tham chiếu: <3 umol/L), Creatinin 65 mmol/L (khoảng tham chiếu: 58-96 mmol/L). Ghi nhận tăng β 2-microglobulin 3,49 mg/L (khoảng tham chiếu: 0,8-2,4 mg/L) và LDH 1764 U/L (khoảng tham chiếu: <240 U/L). Kiểm tra huyết thanh học cho thấy không có bằng chứng nhiễm HIV, viêm gan siêu vi B, viêm gan siêu vi C.

CT-scan ngực bụng ghi nhận nhiều hạch to toàn thân. Vùng cổ: nhiều hạch; kích

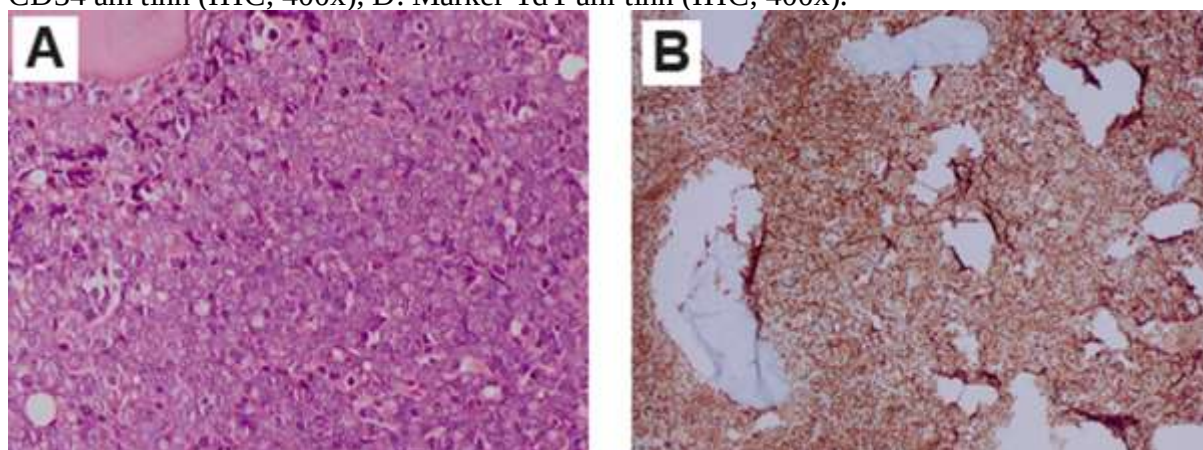
thước 1,15 x 1,33cm. Vùng nách: nhiều hạch; kích thước 1,43 x 1,1cm. Trung thất: nhiều hạch, kích thước 2,7 x 1,9cm. Ổ bụng: các hạch kết khối kéo dài dọc từ trung thất dọc theo động mạch chủ xuống đến chậu, có một số vị trí không bắt thuốc (nghĩ hoại tử). Vùng bẹn: nhiều hạch, kích thước 3,24 x 2,17cm. Gan to 16,5cm). Lách to 12,5cm. Nội soi đường tiêu hóa trên ghi nhận sang thương dạ dày.

Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết lõi kim mô dạ dày và sinh thiết trọn hạch cổ trái để chẩn đoán. Mô học mô dạ dày và hạch lympho ghi nhận quần thể tế bào u dạng tế bào non với kích thước trung bình, nhân tròn, nhiễm sắc chất hơi mịn, hạt nhân rõ, bào tương hẹp, phân bố dạng lan tỏa. Tế bào u không biểu hiện marker dòng B (CD20) và marker dòng T (CD3); chỉ số phân bào Ki67 rất cao khoảng 90% (Hình 1). Bên cạnh đó, chúng tôi cũng thực hiện xét nghiệm tủy đồ và sinh thiết tủy xương để đánh giá hình thái và kiểu phân bố tế bào u trong tủy. Tủy đồ ghi nhận khoảng 40% tế bào kích thước 14-24 micrometres, nhân tròn, nhiễm sắc chất hơi mịn, một số có hạt nhân, bào tương hẹp, kiềm trung bình, không chứa hạt. Sinh thiết tủy xương cho thấy tăng mật độ tế bào tủy (khoảng 90%), giảm nặng 3 dòng tế bào máu, thay thế bởi quần thể tế bào u có hình thái và kiểu hình miễn dịch tương tự mô hạch và dạ dày với CD3- CD20- và Ki67+ khoảng 90% (Hình 2). Tế bào u không biểu hiện marker tế bào non (CD34, TdT); dương tính với marker dòng B (PAX5); không biểu hiện marker u lympho tế bào áo nang (CD5 và CyclinD1); không biểu hiện BCL2; dương tính mạnh với marker trung tâm mầm (BCL6 và CD10).



Hình 1: Sinh thiết hạch lympho

A: Mô học mô hạch lympho ghi nhận quần thể tế bào u dạng tế bào non (nhuộm Hematoxylin – Eosin, 400x); B: Marker PAX5 dương tính lan tỏa (IHC, 400x); C: Marker CD34 âm tính (IHC, 400x); D: Marker TdT âm tính (IHC, 400x).



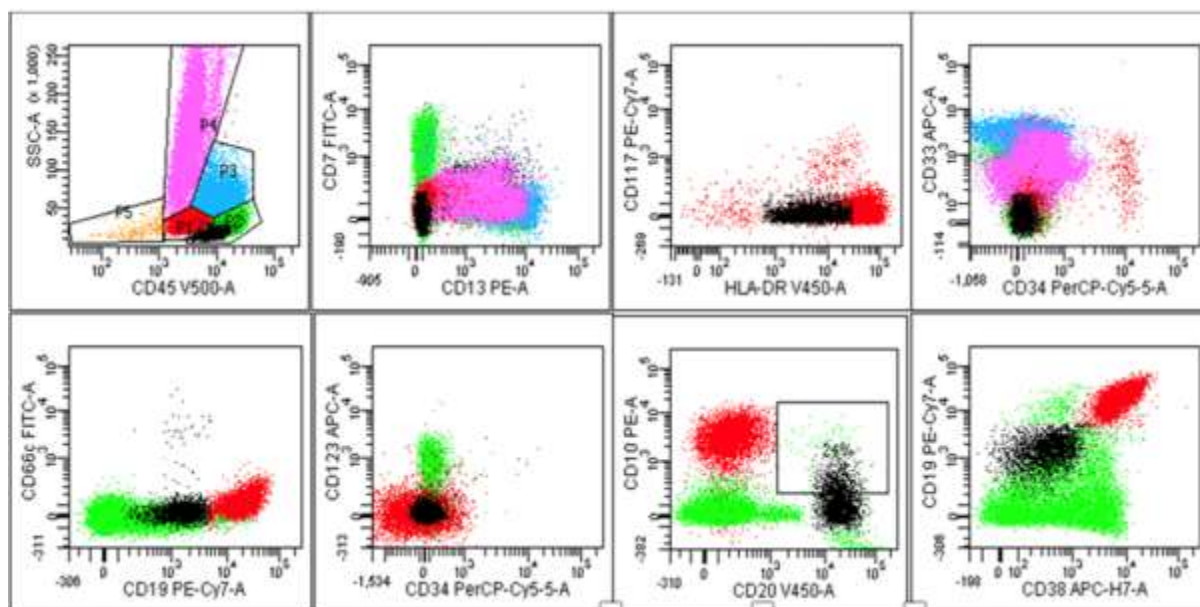
Hình 2: Sinh thiết mô tủy xương

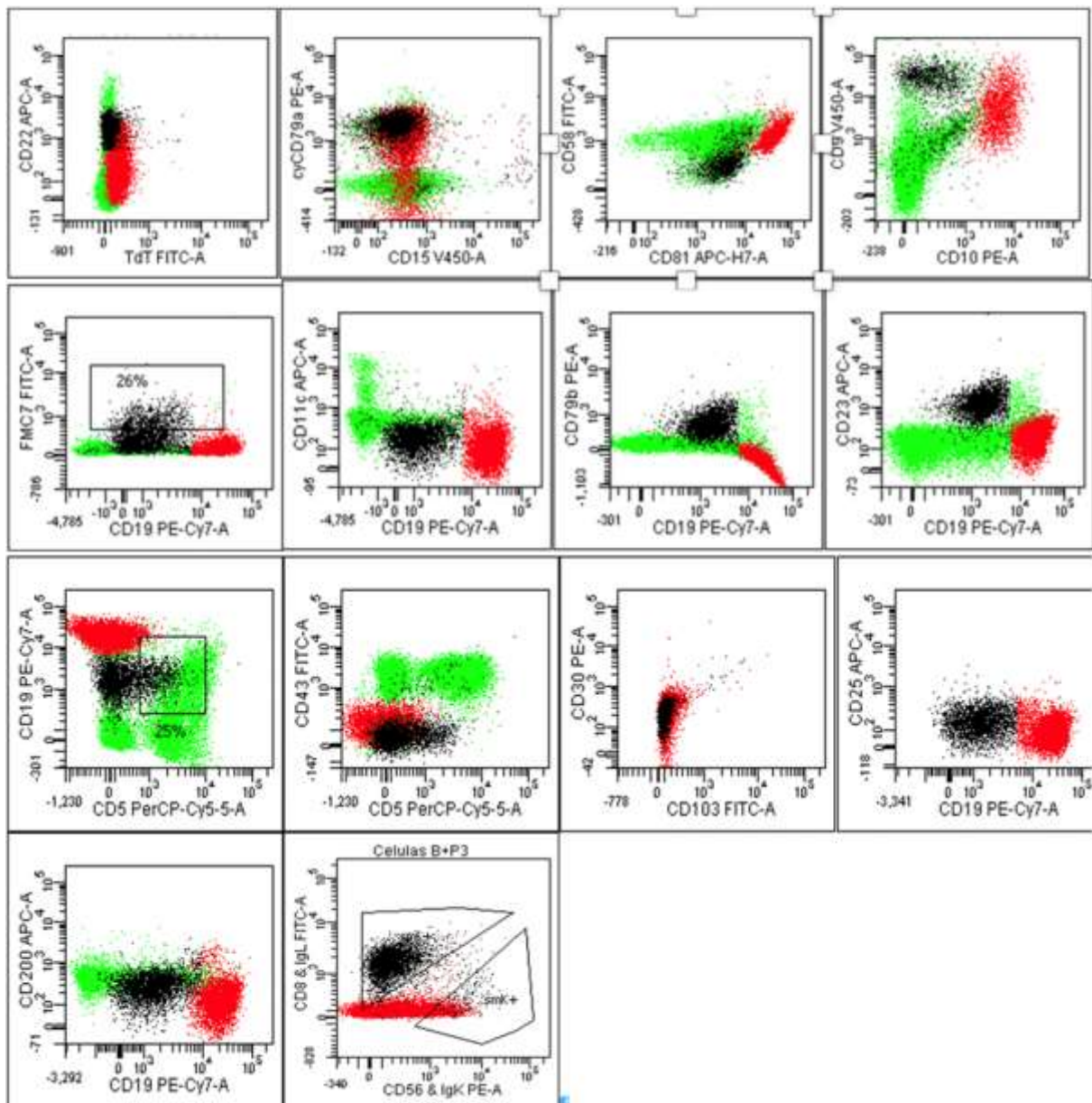
A: Quần thể tế bào u dạng tế bào non phân bố dạng lan tỏa (nhuộm Hematoxylin – Eosin, 400x); B: Marker PAX5 dương tính (IHC, 400x).

Dấu ấn miễn dịch mẫu tủy xương phân tích được 2 quần thể bất thường cùng hiện diện. Quần thể lympho B chưa trưởng thành khoảng 13% tủy, có kiểu hình: CD45Inter CD34⁺ TdT⁺ CD10⁺ HLA-DR⁺ CD19⁺ CD22[±] CD20⁺ CD38⁺ CD66c⁺ CD123⁺. Quần thể lympho B trưởng thành bất thường khoảng 6% tủy không mang dấu ấn non: CD34, TdT; mang các dấu ấn: CD45Bright, CD10[±], CD19Dim, CD20, CD22, CD79b, CD5[±], FMC7[±], smIgλ, cyCD79a, CD23; không mang các dấu ấn: CD38, CD11c, smIgκ, CD25, CD30, CD103, CD43, CD200 (Hình 3).

Xét nghiệm di truyền học phân tử ghi nhận chuyển vị t(14;18)(q32;q21); nhiễm sắc thể đồ bất thường: 47, XY, t(2;8)(p12;q24), t(14;18)(q32;q21), +der(18)t(14;18)(q32;q21)[17]/46, XY[3].

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 chuyển dạng từ FL và được điều trị với phác đồ R-daEPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin và rituximab). Sau 3 chu kỳ triệu chứng lâm sàng cải thiện, gan lách giảm kích thước, hạch ngoại biên nhỏ lại trên CT-scan, sinh thiết tủy xương còn ghi nhận tế bào lympho không điển hình khoảng 6%, bệnh nhân được đánh giá đạt lui bệnh một phần. Trong quá trình điều trị chu kỳ 5, bệnh nhân suy tủy sâu sau hóa trị (huyết sắc tố 7,6 g/dl, tổng số lượng bạch cầu $0,22 \times 10^9/L$, bạch cầu hạt trung tính $0,16 \times 10^9/L$, giảm tiểu cầu $72 \times 10^9/L$). Sau đó xuất hiện viêm phổi, suy hô hấp, sốc nhiễm trùng và theo dõi xuất huyết não. Bệnh nhân tử vong sau 6 tháng điều trị.





Hình 3: Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy ghi nhận mẫu tủy có 5 quần thể

P1 (màu đỏ # 13%): Quần thể Lympho B chưa trưởng thành, có kiểu hình: CD45^{Inter}CD34⁺TdT⁺CD10⁺HLA-DR⁺CD19⁺CD22[±]CD20[—]CD38⁺CD66c[—]CD123[—].

P2 (# 26%) bao gồm: Quần thể Lympho B trưởng thành bất thường (màu đen) # 6% tủy không mang dấu ấn non: CD34, TdT; mang các dấu ấn: CD45^{Bright}, CD10[±],

CD19^{Dim}, CD20, CD22, CD79b, CD5[±], FMC7[±], smIg λ , cyCD79a, CD23; không mang các dấu ấn: CD38, CD11c, smIg κ , CD25, CD30, CD103, CD43, CD200 và quần thể Lympho trưởng thành (màu xanh lá) # 20% tủy.

P3 (màu xanh dương # 12%): Quần thể Mono trưởng thành.

P4 (màu hồng # 48%): Quần thể Myelo trưởng thành.

P5 (màu vàng # 1%): Hồng cầu và mảnh vỡ.

III. BÀN LUẬN

Đây là một bệnh nhân khá lớn tuổi, triệu chứng B nổi bật (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm), bệnh sử kéo dài khoảng 3 tháng. Khám lâm sàng ghi nhận hạch to toàn thân, gan to, lách to, sang thương dạ dày gợi ý bệnh cảnh u lympho. Bên cạnh đó, bệnh nhân có giảm các dòng tế bào máu ngoại biên khiến chúng tôi nghi ngờ đây là một trường hợp u lympho có xâm nhập tủy xương.

Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết lõi kim mô dạ dày và sinh thiết trọn hạch cổ trái để chẩn đoán. Mô học mô dạ dày và hạch lympho ghi nhận quần thể tế bào u dạng tế bào non không biểu hiện marker dòng B (CD20) và marker dòng T (CD3); chỉ số phân bào Ki67 rất cao khoảng 90%. Với 3 marker ban đầu chúng tôi chưa thể xác định được nguồn gốc tế bào u. Bên cạnh đó, sinh thiết tủy xương và tủy đồ ghi nhận tế bào u trong tủy dạng tế bào non và phân bố lan tỏa, ức chế gây giảm nặng 3 dòng tế bào tủy nên chúng tôi vẫn không thể loại trừ bạch cầu cấp. Không thể định hướng chính xác trường hợp này tế bào u thuộc nhóm trưởng thành hay tế bào non trên hình thái mô học, CD3 và CD20 không giúp định dòng tế bào, nếu khảo sát kiểu hình miễn dịch bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch sẽ tốn kém rất nhiều chi phí, chúng tôi kết hợp với kết quả đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương để giúp định hướng chẩn đoán.

Dấu ấn miễn dịch phân tích được 2 quần thể bất thường cùng hiện diện: lympho B chưa trưởng thành khoảng 13% tủy và lympho B trưởng thành bất thường khoảng

6% tủy. Kết quả đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương giúp chúng tôi giới hạn chẩn đoán bệnh lý ác tính dòng lympho B. Do sự hiện diện đồng thời lympho chưa trưởng thành khoảng và lympho trưởng thành bất thường chúng tôi nghi ngờ đây là một trường hợp u lympho diễn tiến chậm chuyển dạng. Phân tích quần thể lympho B trưởng thành bất thường có kiểu hình CD45Bright CD10± CD19Dim CD20+ CD22+ CD79b+ CD5± FMC7± smIgλ+ cyCD79a+ CD38-. Về mặt hình thái mô học trên cả 3 mẫu mô dạ dày, tủy xương và hạch lympho chúng tôi chỉ ghi nhận quần thể tế bào dạng non đồng dạng và không biểu hiện CD20. Có thể do quần thể CD20+ chiếm tỉ lệ rất thấp (khoảng 6%) nên không thể phát hiện được trên mô học. Chúng tôi cho rằng đây là quần thể u lympho tế bào B diễn tiến chậm còn lại. Lympho B chưa trưởng thành có kiểu hình: CD45Inter CD34— TdT— CD10+ HLA-DR+ CD19+ CD22± CD20— CD38+. Phân tích quần thể Lympho B chưa trưởng thành, chúng tôi không thể khẳng định đây là tế bào non do không biểu hiện marker non CD34 và TdT. CD38 dương tính mạnh trên nguyên bào lympho B nhưng giảm biểu hiện hoặc âm tính trên lympho B trưởng thành; CD45 dương tính mạnh ở tế bào lympho giai đoạn trưởng thành và dương tính thấp hơn ở giai đoạn đầu dòng; CD10 có khả năng là marker tế bào non nhưng cũng có thể là marker trung tâm mầm ở tế bào B trưởng thành. CD22 và CD19 là một phân tử bề mặt tế bào B, biểu hiện ở cả giai đoạn đầu dòng và trưởng thành. Trong khi đó CD20 hiện diện từ các tế bào pro-B giai đoạn muộn (late pro-B cell) đến tế bào B nhớ (memory B cells), nhưng không biểu hiện trên các pro-B giai đoạn sớm (early pro-B cell). Các dữ kiện CD45Inter CD34— TdT— CD10+ CD19+

CD22± CD20— CD38+ khiến chúng tôi nghi ngờ đây là nguyên bào lympho B. Tuy nhiên tỉ lệ B-ALL với TdT và CD34 cùng âm tính rất thấp chỉ khoảng 2,1% (4).

Chúng tôi tiếp tục thực hiện xét nghiệm các marker để chẩn đoán phân biệt bao gồm marker tế bào non (CD34, TdT), marker dòng B (PAX5) và các marker để phân biệt MCL và HGBL (CD5, CyclinD1, CD10, BCL6, BCL2, Cmyc) trên cả 3 mẫu sinh thiết tủy xương, dạ dày và hạch lympho. Kết quả khẳng định tế bào u không biểu hiện marker tế bào non (CD34, TdT); dương tính với marker dòng B (PAX5); không biểu hiện marker MCL (CD5 và CyclinD1); không biểu hiện BCL2; dương tính mạnh với marker trung tâm mầm (BCL6 và CD10) và Cmyc. Tế bào u dương tính mạnh với marker trung tâm mầm (BCL6 và CD10) khiến chúng tôi nghi ngờ đây là một trường hợp FL chuyển dạng mô học. Đa số các trường hợp chuyển dạng mô học tế bào sẽ mang đặc điểm kiểu hình ban đầu như biểu hiện CD5 và CD23 trong CLL; CD10 và BCL6 trong FL. FL đa số chuyển dạng sang DLBCL hoặc HGBL, chuyển dạng B-ALL/LBL cực kỳ hiếm (3). Ngoài ra tỉ lệ B-ALL/LBL với TdT và CD34 cùng âm tính rất thấp (4). Do FL chuyển dạng B-ALL/LBL cực kỳ hiếm gặp, nghiên cứu lớn nhất chúng tôi tìm thấy được là của tác giả Geyer trên 7 bệnh nhân ghi nhận tất cả các trường hợp đều dương tính với TdT, CD10 và BCL2; đồng thời không biểu hiện CD34 và BCL6 (5). Trên ca bệnh này, tế bào u không biểu hiện TdT và BCL2 kèm theo BCL6 dương tính mạnh toàn bộ tế bào u không ủng hộ chẩn đoán B-ALL/LBL. Do đó chẩn đoán FL chuyển dạng B-ALL/LBL được loại trừ.

Chúng tôi tiếp tục thực xét nghiệm di truyền học phân tử, ghi nhận nhiễm sắc thể

đồ bất thường; có chuyển vị t(14;18)(q32;q21) và t(2;8)(p12;q24). Chuyển vị t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 là đột biến chuyển đoạn thường gặp trong FL. Chuyển vị t(2;8)(p12;q24) IGK/MYC thường thấy trên các nhóm u lympho tế bào B độ ác cao như BL, DLBCL “double-hit” hoặc HGBL. Đặc điểm này càng ủng hộ thêm cho chẩn đoán FL chuyển dạng blastoid-HGBL. Sự xuất hiện tái sắp xếp gen MYC trên các trường hợp FL có thể dẫn đến sự chuyển dạng mô học. Trong loại chuyển đổi này hình thái tế bào rất đa dạng, có thể có sự tăng sinh lan tỏa của các tế bào kích thước lớn hoặc hiếm gặp là các tế bào dạng non tương tự nguyên bào lympho. Chúng nên được phân loại là FL chuyển dạng HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 (6). Về mặt kiểu hình miễn dịch, trong những trường hợp hiếm các tế bào chuyển dạng có thể biểu hiện TdT ở các mức độ khác nhau (từ 2% đến 100%) và mang đặc điểm của tế bào chưa trưởng thành như mất hoặc giảm biểu hiện CD45, CD20 hoặc BCL6 (7). Điều này có thể giải thích cho sự hiện diện của quần thể lympho B chưa trưởng thành trên xét nghiệm đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương, đây thực chất là quần thể HGBL mang đặc điểm của tế bào chưa trưởng thành.

Tỉ lệ FL chuyển dạng mô học sang HGBL rất ít nên chưa có một phác đồ chuẩn trong trường hợp này. Trong một nghiên cứu trên 311 bệnh nhân DLBCL “double-hit” hay HGBL, các phác đồ được khuyến cáo bao gồm DA-REPOCH, R-hyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin và dexamethasone) cho thấy OS và PFS cao hơn khi so sánh với R-CHOP. PFS trung vị ở những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ không R-CHOP so với những người nhận được R-CHOP là 21,6 và 7,8 tháng (P =

0,001). Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng DA-R-EPOCH 65% đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) so với 55% ở nhóm điều trị bằng R-hyper-CVAD (8).

IV. KẾT LUẬN

FL là một phân nhóm u lympho diễn tiến chậm, có thể chuyển dạng sang u diễn tiến nhanh với tỷ lệ 2-3% mỗi năm, chủ yếu thành DLBCL, NOS. Mặc dù rất hiếm, FL có thể chuyển dạng blastoid-HGBL với đặc điểm hình thái và kiểu hình miễn dịch tương tự B-ALL. Chẩn đoán phân biệt giữa B-ALL và blastoid-HGBL là một thách thức, đặc biệt khi tế bào u hiện diện đồng thời ở cả tủy xương và hạch lympho. Do đó, cần phối hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, giải phẫu bệnh, đếm tế bào dòng chảy, và di truyền học tế bào để chẩn đoán chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
2. **Guo Y, Karube K, Kawano R, Yamaguchi T, Suzumiya J, Huang G, et al.** Low-grade follicular lymphoma with t(14; 18) presents a homogeneous disease entity otherwise the rest comprises minor groups of heterogeneous disease entities with Bcl2 amplification, Bcl6 translocation or other gene aberrances. *Leukemia*. 2005;19(6):1058-63.
3. **Bischin AM, Dorer R, Aboulafia DMJCMIBD.** Transformation of follicular lymphoma to a high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 translocations and overlapping features of Burkitt lymphoma and acute lymphoblastic leukemia: a case report and literature review. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders* 2017;10:1179545X17692544.
4. **Ok CY, Medeiros LJJP.** High-grade B-cell lymphoma: a term re-purposed in the revised WHO classification. *Pathology*. 2020; 52(1):68-77.
5. **Khanlari M, Medeiros LJ, Lin P, Xu J, You MJ, Tang G, et al.** Blastoid high-grade B-cell lymphoma initially presenting in bone marrow: a diagnostic challenge. *Modern pathology*. 2022;35(3):419-26.
6. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(20):2375-90.
7. **Bhavsar S, Liu Y-C, Gibson SE, Moore EM, Swerdlow SHJTAJoSP.** Mutational landscape of TdT+ large B-cell lymphomas supports their distinction from B-lymphoblastic neoplasms: a multiparameter study of a rare and aggressive entity. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2022;46(1):71-82.
8. **Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al.** Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014;124(15):2354-61.

BƯỚC ĐẦU ÁP DỤNG KỸ THUẬT RQ-PCR ĐÁNH GIÁ TỒN LƯU TẾ BÀO ÁC TÍNH BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY CÓ CHUYỂN VỊ CBFB/MYH11

Châu Thúy Hà¹, Cao Văn Động¹, Nguyễn Tấn Bình¹,
Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Triển khai kỹ thuật RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11.

Đối tượng: Mẫu người bệnh có mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 type A đã xác định trước bằng kỹ thuật RT-PCR.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu triển khai kỹ thuật mới.

Kết quả: Chúng tôi đã thành công ứng dụng kỹ thuật RQ-PCR trong định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11. RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 được chuẩn hoá ở nghiên cứu này đạt giới hạn phát hiện 10^{-5} . Toàn bộ 6 người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có bệnh tồn lưu tối thiểu CBFB/MYH11 dương tính sau giai đoạn tấn công và 3/3 người bệnh có bệnh tồn lưu tối thiểu CBFB/MYH11 âm tính khi kết thúc điều trị.

Kết luận: Đây là công cụ hữu ích nhằm đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu, giúp định hướng điều trị và tiên lượng cho người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 lúc chẩn đoán.

Từ khóa: Bạch cầu cấp dòng tủy, RQ-PCR, CBFB/MYH11.

SUMMARY

INITIALLY APPLYING RQ-PCR FOR MINIMAL RESIDUAL DISEASE EVALUATING IN CBFB/MYH11 ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Objectives: To perform real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) technique in monitoring CBFB/MYH11 mutation.

Subjects: Patient samples with CBFB/MYH11 type A mutation were diagnosed by RT-PCR.

Method: Prospective case series.

Results: We have successfully applied RQ-PCR technique in measuring CBFB/MYH11 fusion transcript expression. This technique could quantify CBFB/MYH11 transcript level with limit of detection as low as 10^{-5} . In this study, all of 6 CBFB/MYH11 acute myeloid leukemia patients had positive minimal residual disease after induction and 3/3 patients had negative minimal residual disease at the end of treatment.

Conclusion: This technique can be a useful device in CBFB/MYH11 monitoring measurable residual disease posttreatment, that guides therapeutic interventions and prognosis in CBFB/MYH11 acute myeloid leukemia patients.

Keywords: acute myeloid leukemia, RQ-PCR, CBFB/MYH11.

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học,
Đại Học Y dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh
SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là một thể bệnh không đồng nhất về diễn tiến, đáp ứng điều trị và tỷ lệ sống còn của người bệnh (NB). Phương thức điều trị được lựa chọn dựa trên phân nhóm nguy cơ trước điều trị, với các yếu tố như tuổi, hình thái tế bào, và quan trọng là các đặc điểm về di truyền tế bào và sinh học phân tử [4].

BCCDT mang đột biến yếu tố liên kết lõi (CBF: core binding factor) là một phân nhóm của BCCDT với các bất thường di truyền thường gặp theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO: world health organization), được đặc trưng bởi các bất thường về nhiễm sắc thể t(8;21) hoặc inv(16) / t(16;16) [5]. Ở cấp độ phân tử, những thay đổi nhiễm sắc thể này dẫn đến việc tạo ra các tổ hợp gen RUNX1/RUNX1T1 trong các trường hợp với t(8;21) và CBFβ/MYH11 ở những người có inv(16) / t(16;16). BCCDT mang đột biến CBF chiếm 10-15% BCCDT người lớn và có xu hướng liên quan đến tuổi NB trẻ hơn và độ nhạy cao hơn với hóa trị liệu tấn công và củng cố. Mặc dù có tiên lượng tương đối thuận lợi, có tới 40% NB BCCDT mang đột biến CBF tái phát [2].

Bệnh tồn lưu tối thiểu hay có thể đo lường được (MRD: measurable residual disease) cho phép đánh giá đáp ứng điều trị, dự báo nguy cơ tái phát, từ đó có thể xác định những NB cần tái điều trị sớm hay thay đổi phác đồ điều trị. Theo hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư quốc gia (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) phiên bản 3.2022, NB BCCDT mang đột biến CBF có thể được đánh giá tồn lưu bằng kỹ thuật PCR định lượng (RQ-PCR) các tổ hợp gen CBFβ/MYH11, RUNX1/RUNX1T1 [1]. Không giống với tổ hợp gen RUNX1/RUNX1T1, sự đứt gãy trên gen

MYH11 có thể xảy ra ở nhiều vị trí, dẫn đến tạo thành nhiều kiểu tổ hợp gen CBFβ/MYH11 khác nhau. Trong giới hạn kiến thức của chúng tôi, có ít nhất 10 kiểu tổ hợp gen CBFβ/MYH11 đã được báo cáo. Vì vậy, việc thiết kế mồi và đoạn dò cho RQ-PCR định lượng tổ hợp gen khó khăn.

Tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, chúng tôi đã triển khai được kỹ thuật RQ-PCR định lượng RUNX1/RUNX1T1 từ năm 2020. Cho đến hiện tại, NB BCCDT mang tổ hợp gen CBFβ/MYH11 ở Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học chỉ được theo dõi tồn lưu bằng kỹ thuật định tính RT-PCR, độ nhạy đạt được khoảng 10^{-2} đến 10^{-3} . Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này để triển khai kỹ thuật RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFβ/MYH11 trong theo dõi sau điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mẫu:

Mười mẫu NB mang tổ hợp gen CBFβ/MYH11 type A lúc chẩn đoán được thu thập để khảo sát. Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2022 đến 6/2024.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu triển khai kỹ thuật mới.

Nội dung thực hiện

Chúng tôi chọn ngẫu nhiên 1 mẫu NB có mang tổ hợp gen CBFβ/MYH11 type A đã xác định trước bằng RT-PCR, dùng phương pháp tạo dòng T-vector để tạo 2 dòng tế bào mang tổ hợp gen CBFβ/MYH11 và dòng wild type. Dòng tế bào mang tổ hợp gen CBFβ/MYH11 được pha loãng với nước thành các mức nồng độ từ 10^2 tế bào/μL đến 10^6 /μL để chuẩn hóa điều kiện phản ứng RQ-PCR và xây dựng đường chuẩn. Chúng tôi chọn kiểu tổ hợp type A để triển khai thiết kế

trình tự môi bởi vì type A chiếm đại đa số các trường hợp NB có tổ hợp gen CBFB/MYH11.

Sau đó pha loãng dòng tế bào mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 và dòng wild type theo bậc thang nồng độ từ 10^{-4} đến 10^{-6} . Phản ứng RQ-PCR sẽ thực hiện lặp lại 20 lần ở mỗi mức nồng độ này, để khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật. Nếu có từ 95% số lần khảo sát trở lên cho kết quả dương tính thì giới hạn phát hiện đó được xác nhận.

Ứng dụng kỹ thuật đã chuẩn hóa đánh giá MRD sau tấn công và khi hoàn tất điều trị cho NB mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 lúc chẩn đoán trong thời gian nghiên cứu.

Cấu trúc đoạn môi và đoạn dò dùng trong nghiên cứu

Chúng tôi sử dụng các đoạn môi tự thiết kế như sau:

- Các đoạn môi dùng cho RT-PCR (đã chuẩn hóa)

CBFB-A:

5'-GCAGGCAAGGTATATTTGAAGG-3'

MYH11-B2:

5'-TCCTCTTCTCCTCATTCTGCTC-3'

- Các đoạn môi dùng cho RQ-PCR

Q.CBFB-F1:

5'-CAGGAGGATGCATTAGCACAA-3'

Q.CBFB-F2:

5'-CTTTGAAGAGGCTCGGAGAA-3'

Q. MYH11.A-R1:

5'-TGCGTCTTCATCTCCTCCATCT-3'

Q. MYH11.A-R2:

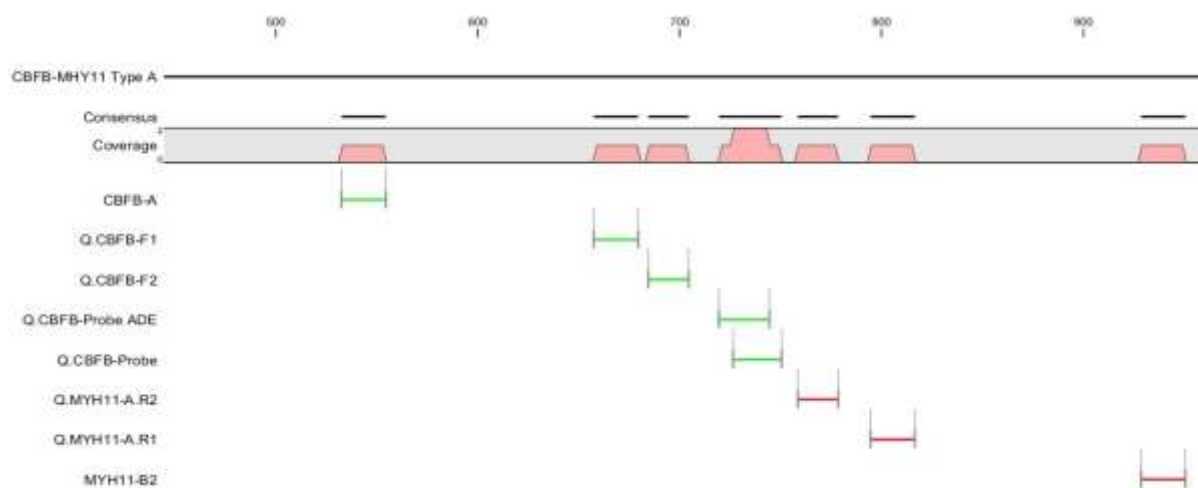
5'-CTTGGACTTCTCCAGCTCAT-3'

- Đoạn dò dùng cho RQ-PCR

Q.CBFB-Probe:

5'-AGACAGGTCTCATCGGGAGGAAAT-TAMRA-3'

Vị trí các đoạn môi và đoạn dò tương ứng trên gen như hình 2.



Hình 1. Các đoạn môi và đoạn dò dùng trong nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chuẩn hóa điều kiện phản ứng RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11

Chúng tôi sử dụng chứng dương tổ hợp gen CBFB-MYH11 type A làm nguyên liệu để thử nghiệm điều kiện phản ứng RQ-PCR. Dựa trên nhiệt độ nóng chảy, các môi và đoạn dò mà chúng tôi thiết kế hoạt động tốt ở

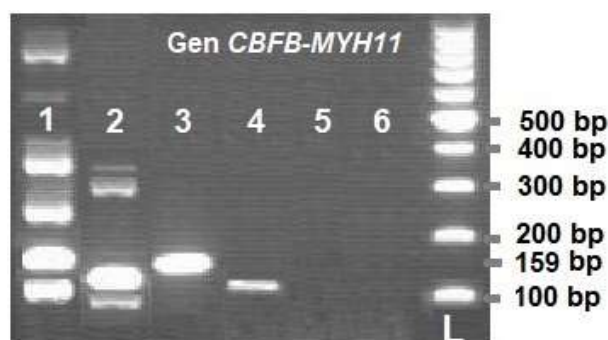
nhệt độ bắt cặp khoảng 60°C. Đầu tiên, phản ứng PCR được thực hiện để khảo sát lựa chọn cặp mồi phù hợp cho RQ-PCR, đồng thời khẳng định nhiệt độ bắt cặp lý tưởng. Thành phần phản ứng và chương trình luân nhiệt như sau:

10X PCR buffer	2	uL
2,5mM dNTPs	2	uL
Mồi xuôi	1	uL
Mồi ngược	1	uL
Takara Taq Hs	0,15	uL

cDNA	1	uL
H ₂ O	12,85	uL
Chu trình nhiệt:		
98°C x 3 phút		
98°C x 10 giây	} x 45 chu kỳ	
60°C x 20 giây		
72°C x 20 giây		
72°C x 3 phút		
Giữ 16°C		
Các mồi được sử dụng và phối hợp cho kích thước mục tiêu như bảng 1		

Bảng 1. Các kiểu phối hợp mồi trong thử điều kiện

STT	Mồi xuôi	Mồi ngược	Kích thước băng
1	Q.CBFB-F1	Q. MYH11.A-R1	159 bp
		Q. MYH11.A-R2	121 bp
2	Q.CBFB-F2	Q. MYH11.A-R1	132 bp
		Q. MYH11.A-R2	94 bp



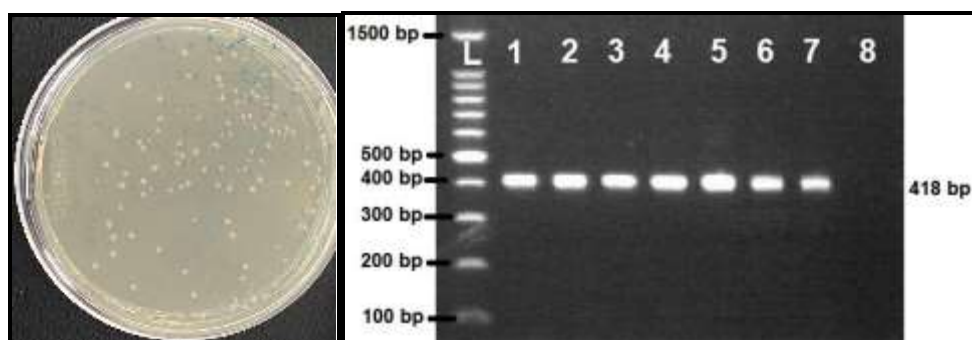
Hình 2. Kết quả thử nghiệm các mồi khuếch đại gen CBFB-MYH11 ở 60°C

Giếng 1: Cặp mồi Q.CBFB-F2/ Q. MYH11.A-R1 (132bp); Giếng 2: cặp mồi Q.CBFB-F2/ Q. MYH11.A-R2 (94bp); Giếng 3: cặp mồi Q.CBFB-F1/ Q. MYH11.A-R1 (159bp); Giếng 4: cặp mồi Q.CBFB-F1/ Q. MYH11.A-R2 (121bp); Giếng 5: mẫu KHÔNG mang gen CBFB-MYH11; Giếng 6: chứng âm.

Kết quả điện di cho thấy, ở nhiệt độ bắt cặp 60°C có 02 cặp mồi cho sản phẩm là 1 băng duy nhất và trùng với kích thước băng mục tiêu. Hơn nữa, cặp mồi Q.CBFB-F1/ Q.MYH11.A-R1 cho độ đậm băng rõ nét.

Kết quả giải trình tự từ băng điện di này cho thấy sản phẩm khuếch đại từ cặp mồi Q.CBFB-F1/ Q.MYH11.A-R1 là trình tự gen CBFB exon 5 ghép nối với trình tự gen MYH11 exon 12, phù hợp với tổ hợp gen CBFB-MYH11 type A. Như vậy, chúng tôi chọn cặp mồi Q.CBFB-F1/ Q.MYH11.A-R1 và nhiệt độ bắt cặp mồi 60°C cho thử nghiệm điều kiện phản ứng RQ-PCR.

Sau đó, chúng tôi tiến hành tạo dòng tổ hợp gen CBFB-MYH11 để dựng đường chuẩn tổ hợp gen này (hình 3).

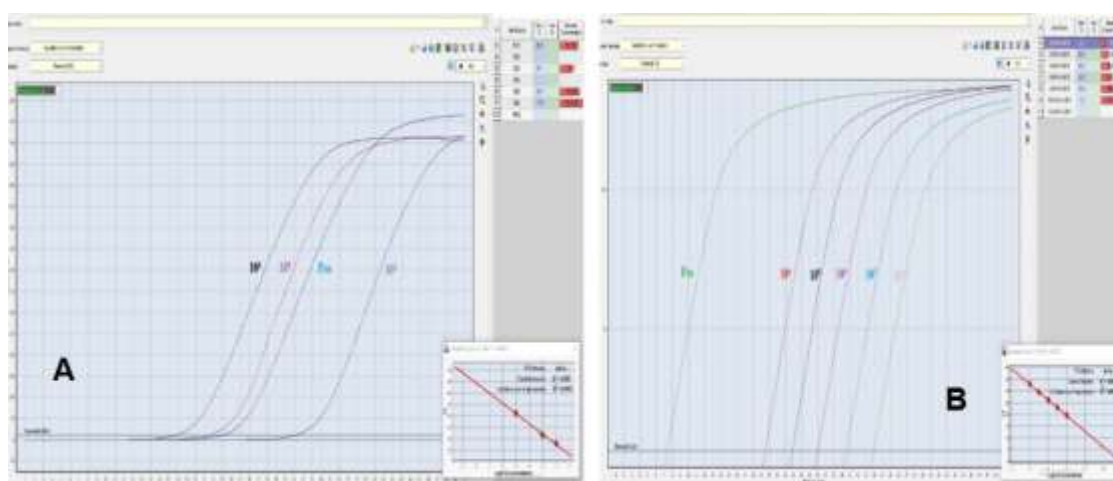


Hình 3. Kết quả tạo dòng tổ hợp gen CBFB-MYH11

Thực hiện thu nhận khuẩn lạc và tách chiết DNA tạo dòng để tính toán nồng độ chính xác của sản phẩm DNA. Kết quả pha loãng chúng tôi thu được các mẫu DNA ở các mức nồng độ 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 bản sao CBFB/MYH11/ μL .

Thử nghiệm RQ-PCR gen CBFB/MYH11 được thực hiện với cặp mồi

Q.CBFB-F1/ Q.MYH11.A-R1 và nhiệt độ bắt cặp mồi 60°C đã thử nghiệm từ phản ứng PCR ở trên. Chứng dương của tổ hợp gen này được chạy song song cùng các mức nồng độ chuẩn đã pha loãng, với điều kiện về thời gian bắt cặp mồi kéo dài lần lượt là A: 30 giây, B: 1 phút. Chúng tôi thu được kết quả như hình 4.



Hình 4. Kết quả thử điều kiện phản ứng RQ-PCR tổ hợp gen CBFB-MYH11

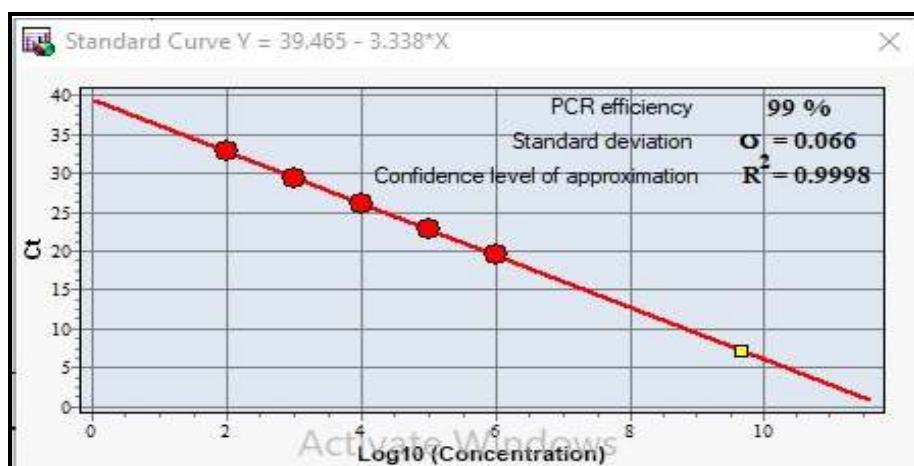
A. Thời gian bắt cặp mồi kéo dài 30 giây

B. Thời gian bắt cặp mồi kéo dài 1 phút

Chúng tôi nhận thấy ở phản ứng RQ-PCR với thời gian bắt cặp của mồi kéo dài 30 giây (hình 4 A) các mẫu đường chuẩn không được khuếch đại đầy đủ, hiệu suất của phản ứng không đạt. Ngược lại, ở phản ứng RQ-PCR với thời gian bắt cặp của mồi kéo dài 1 phút (hình 4 B) các mẫu đường chuẩn, chứng dương đều được khuếch đại đầy đủ, hiệu suất

của phản ứng đạt tối ưu. Các phản ứng đã được lặp lại 3 lần để khẳng định.

Tổng hợp các dữ liệu thu được, chúng tôi thu được kết quả khi nhiệt độ lai mồi ở 60°C , thời gian bắt cặp kéo dài 1 phút, phản ứng RQ-PCR có điều kiện tối ưu để khuếch đại tổ hợp gen mục tiêu CBFB-MYH11 với các mức nồng độ chuẩn là 10^2 , 10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , ngưỡng cut off $C_t = 39$ (hình 5).



Hình 5. Xây dựng đường chuẩn RQ-PCR tổ hợp gen CBFB-MYH11

Khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật RQ PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11

Sau khi tạo dòng các dòng tế bào mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 và dòng wild type, chúng tôi pha loãng dòng tế bào mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 trong dòng wild type theo bậc thang nồng độ từ 10^{-4} đến 10^{-6} . Phản ứng RQ-PCR sẽ thực hiện lặp lại 20 lần ở mỗi mức nồng độ này, để khảo sát giới hạn phát hiện của kỹ thuật.

Kết quả ghi nhận 20/20 lần phản ứng RQ-PCR định lượng tổ hợp gen

CBFB/MYH11 có thể phát hiện ở mức 10^{-5} .

Xác định tồn lưu tế bào ác tính trên NB bạch cầu cấp dòng tủy mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 sau điều trị tấn công và khi kết thúc điều trị. Chúng tôi ly trích RNA từ 6 mẫu tủy sau giai đoạn tấn công và 3 mẫu tủy khi hoàn tất điều trị của NB BCCDT mang tổ hợp CBFB/MYH11 lúc chẩn đoán, thực hiện RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 và ABL với mỗi tự thiết kế và chuẩn hóa tại BV TMHH như bảng 2.

Bảng 2. Kết quả định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 và ABL trên NB

		CBFB/MYH11 (bản sao)	ABL (bản sao)	CBFB-MYH11/ABL (%)	Kết quả RT-PCR
Sau giai đoạn tấn công	M1	612	298.500	2,0502	Dương tính
	M2	63,3	51.700	0,1224	Dương tính
	M3	334,5	55.100	0,6071	Dương tính
	M4	156,75	16.075	0,9751	Dương tính
	M5	984	41.750	2,3569	Dương tính
	M6	2177,5	299.750	0,7264	Dương tính
Khi hoàn tất điều trị	M7	1,3	40.700	0,0032	Âm tính
	M8	2,35	60.825	0,0039	Âm tính
	M9	7,65	60.725	0,0126	Âm tính

Kết quả từ bảng 2 cho thấy, toàn bộ 6 mẫu sau tấn công đều có MRD $>10^{-3}$. Khi hoàn tất điều trị, cả 3/3 mẫu người bệnh có

MRD $<10^{-3}$. Tất cả các kỹ thuật định tính RT-PCR đều cho kết quả tương đồng.

IV. BÀN LUẬN

Chuẩn hóa phản ứng RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11

Gen tổ hợp CBFB/MYH11 được hình thành từ 2 gen phối tử khác nhau và có nhiều kiểu tổ hợp khác nhau, do đó kỹ thuật qPCR (PCR định lượng dựa trên DNA) không cho hiệu quả trong định lượng tổ hợp gen này [30]. Vì vậy chúng tôi chọn RNA là nguyên liệu để xây dựng, chuẩn hóa phản ứng RQ-PCR. Trong các nghiên cứu gần đây về đánh giá MRD trên NB BCCDT mang tổ hợp gen CBFB/MYH11, nguyên liệu đầu vào xét nghiệm được lựa chọn cũng là RNA [7], [6], [8]. Mẫu RNA sau khi được ly trích từ mẫu NB sẽ được tổng hợp cDNA trước khi thực hiện phản ứng RQ-PCR.

Thiết kế các đoạn mồi và đầu dò chuyên biệt, đặc hiệu được xem là yếu tố quyết định đến việc chuẩn hoá phản ứng RQ-PCR đường chuẩn với độ nhạy cao. Gen mục tiêu chúng tôi lựa chọn là một tổ hợp gen được hình thành từ 2 gen CBFB và MYH11 nằm cách xa nhau ở 2 đầu tận của NST 16. Do đó, các mồi và đoạn dò được thiết kế cần thỏa hai điều kiện: một là bao phủ vùng ghép nối CBFB và MYH11; hai là 02 mồi phải nằm trong vùng được khuếch đại của cặp mồi sử dụng để PCR tạo dòng xây dựng đường chuẩn. Đoạn dò được thiết kế phải nằm trong vùng được khuếch đại của cặp mồi RQ-PCR. Ở điều kiện tối ưu, đoạn dò nên được thiết kế trên vùng nối của tổ hợp gen [8]. Thiết kế cho nghiên cứu RQ-PCR định lượng CBFB/MYH11 type A, chúng tôi sử dụng mồi xuôi nằm trên gen CBFB, mồi ngược nằm trên gen MYH11 và đoạn dò có đầu 3' nằm trên vùng ghép nối của 02 gen này trong tổ hợp CBFB/MYH11. Trên phần mềm thiết kế, các mồi thể hiện bắt cặp chuyên biệt cho các gen tương ứng, đoạn dò chỉ có thể lai hoá khi có mẫu là tổ hợp gen CBFB/MYH11.

Phản ứng RQ-PCR đạt tối ưu, tin cậy khi các thông số sau thỏa các điều kiện: hệ số

tương quan R^2 phải đạt là trên hay bằng ($\geq$) 0,99; E% (PCR efficiency) đạt từ 95% đến 105%; độ lệch chuẩn càng về gần 0; hệ số slope $\approx 3,33$ và các mức nồng độ chuẩn có Ct < 35 [3]. Hình 5 cho thấy kết quả thử nghiệm của nghiên cứu này với điều kiện được chuẩn hoá và tối ưu rất cao ở nhiệt độ bắt cặp mồi Q.CBFB-F1/Q. MYH11.A-R1 và thời gian bắt cặp trong 1 phút. Các thông số được ghi nhận bao gồm: $R^2 = 0,998$; E% = 99%; độ lệch chuẩn 0,066; hệ số slope = 3,33, ngưỡng cut off là 39, trong khi mẫu chứng dương có Ct đạt 7,2, mẫu người không mang tổ hợp gen cho kết quả âm tính.

Giới hạn phát hiện của kỹ thuật RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11

Theo khuyến cáo của mạng lưới bệnh bạch cầu Châu Âu (ELN), RQ-PCR là một trong 3 phương pháp hữu hiệu để đánh giá MRD dựa trên các bất thường di truyền liên quan đến bệnh bạch cầu bên cạnh ddPCR và NGS. Với độ nhạy có thể đạt được lên tới 10^{-3} - 10^{-5} , cùng với khả năng được chuẩn hóa rộng rãi là cơ sở để chúng tôi ứng dụng phương pháp này cho định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 cho NB sau điều trị. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy, phản ứng RQ-PCR định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 do chúng tôi thiết lập điều kiện và chuẩn hoá có độ nhạy đạt 10^{-5} , tương đồng với nhiều báo cáo đã ghi nhận [7], [8].

Trong nghiên cứu của Ehinger và cộng sự cho thấy số lượng bản sao CBFB/MYH11 cao hơn 10 bản sao trên 10^5 bản sao ABL (0,01%) trong máu ngoại vi sau khi điều trị tấn công hoặc tăng cường có tương quan chặt chẽ với nguy cơ tái phát và có thể thay thế cho tình trạng MRD mẫu tủy xương [5]. Điều này đòi hỏi phương pháp đánh giá MRD có độ nhạy phải đạt ít nhất là 10^{-4} . Trong khi đó, nghiên cứu của Yalniz chỉ ra rằng tại thời điểm ngày + 100 sau ghép tế bào gốc đồng loài, mặc dù bệnh nhân MRD

dương tính (tỷ lệ CBFB/MYH11 > 0,001%) có tỷ lệ tái phát cao hơn (27,6% so với 9,7%) [8], chứng tỏ cần có phương pháp định lượng tổ hợp gen này đạt độ nhạy đến 10^{-5} .

Xác định tồn lưu tế bào ác tính trên NB bạch cầu cấp dòng tủy mang tổ hợp gen CBFB/MYH11 sau điều trị tấn công hoặc tăng cường

Kiểm soát chất lượng mẫu luôn là yếu tố rất quan trọng trong xét nghiệm nói chung, đặc biệt trong các kỹ thuật thao tác với nguyên liệu là RNA. Trong theo dõi MRD, chất lượng mẫu đạt sẽ là tiền đề cho việc đánh giá trung thực tình trạng tồn lưu bệnh của NB. Nghiên cứu này chúng tôi sử dụng gen giữ nhà ABL để đánh giá chất lượng mẫu của NB song song với phản ứng định lượng CBFB/MYH11. Kết quả ghi nhận, tất cả các mẫu của chúng tôi đều đạt chất lượng tốt khi có số bản sao ABL > 10.000 bản sao, cụ thể mẫu ABL đạt thấp nhất là 16.075 bản sao, cao nhất là 299.750 bản sao (bảng 2). Kết quả định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 cho thấy, tất cả các mẫu NB sau tấn công đều có MRD dương và sau kết thúc điều trị có MRD âm tính. Điều này phù hợp với kết quả đánh giá bằng RT-PCR.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã thành công trong thiết kế, xây dựng quy trình và chuẩn hóa điều kiện phản ứng RQ-PCR trong định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 với giới hạn phát hiện là 10^{-5} . Kết quả định lượng tổ hợp gen CBFB/MYH11 của các mẫu NB sau điều trị cho kết quả chính xác, phản ánh đúng tình trạng của NB, giúp các bác sĩ lâm sàng định hướng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2022).** 2022; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
2. **Duployez, N., et al.,** Prognosis and monitoring of core-binding factor acute myeloid leukemia: current and emerging factors. *Expert Rev Hematol*, 2015. 8(1): p. 43-56.
3. **Gabert, J., et al.,** Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia*, 2003. 17(12): p. 2318-57.
4. **Kaushansky, K., Williams hematology.** 2010: Eighth edition. New York : McGraw-Hill Medical, [2010] ©2010.
5. **Khoury, J.D., et al.,** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 2022. 36(7): p. 1703-1719.
6. **Kim, T., et al.,** RNA sequencing as an alternative tool for detecting measurable residual disease in core-binding factor acute myeloid leukemia. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 20119.
7. **Popat, U., et al.,** Long-term outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML in CR. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(2): p. 212-6.
8. **Yalniz, F.F., et al.,** Significance of minimal residual disease monitoring by real-time quantitative polymerase chain reaction in core binding factor acute myeloid leukemia for transplantation outcomes. *Cancer*, 2020. 126(10): p. 2183-2192.

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TẾ BÀO Ở BỆNH NHÂN LOẠN SẢN TỬY TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Phan Công Hoàng¹, Hoàng Anh Vũ¹, Hoàng Thị Thúy Hà¹,
Lê Bảo Ngọc¹, Lê Hùng Phong¹, Nguyễn Ngọc Mai¹,
Mạc Hồng Phước¹, Lê Tú Anh¹, Nguyễn Thị Lan Hương¹,
Nguyễn Thị Thùy Dung¹, Dương Hoàng Quỳnh An¹, Nguyễn Thị Thanh Hà²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Khảo sát bất thường di truyền tế bào là một trong những tiêu chuẩn quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng hội chứng loạn sản tủy.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm di truyền tế bào trên nhiễm sắc thể đồ tủy xương của bệnh nhân loạn sản tủy.

Đối tượng: Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng loạn sản tủy theo tiêu chuẩn của WHO 2016 tại khoa Huyết học, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 5 năm 2021 đến tháng 5 năm 2024.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận được 98 bệnh nhân loạn sản tủy có trung bình tuổi là $61,4 \pm 1,2$ tuổi, nam giới chiếm 53,06%, trong đó 39,8% bệnh nhân có công thức nhiễm sắc thể bất thường. Tỷ lệ blast giữa nhóm có bất thường di truyền tế bào cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không có bất thường di truyền tế bào. Trong tổng số 98 BN, có 59 BN (60,2%) có công thức nhiễm sắc thể bình thường, 12 BN (12,24%) bất thường di truyền tế bào số lượng

NST, 12 BN (12,24%) đa tổn thương, 11 BN (11,22%) bất thường di truyền tế bào NST đơn lẻ và 4 BN (4,08%) có bất thường di truyền tế bào số lượng cũng như cấu trúc NST. Theo phân nhóm tiên lượng WPSS, bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và trung bình chiếm tỉ lệ lần lượt là 38,78%, 30,61%. Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao và rất cao theo tiêu chuẩn IPSS-R chiếm tỉ lệ lần lượt là 29,59%, 26,53%, 25,51% và 18,37%. Tần suất bất thường di truyền tế bào thêm nhiễm sắc thể số 8 xuất hiện cao ở 3 nhóm bệnh SLD, MLD, EB-2 lần lượt là 50%, 35,29% và 33,33%.

Kết luận: Bất thường di truyền tế bào ở bệnh nhân có chỉ số blast cao hơn so BN không có bất thường di truyền tế bào, bệnh nhân phân bố tập trung ở nhóm tiên lượng nguy cơ cao và nguy cơ trung bình, trong đó bất thường di truyền thường gặp nhất là thêm nhiễm sắc thể số 8.

Từ khóa: loạn sản tủy, công thức nhiễm sắc thể

SUMMARY

SURVEY OF KARYOTYPE ABNORMALITIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS AT CHO RAY HOSPITAL

Introduction: The examination of karyotype abnormalities is one of the key criteria in the diagnosis and prognosis of myelodysplastic syndrome (MDS).

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Phòng khám Đa khoa Đại Phước

Chịu trách nhiệm chính: Phan Công Hoàng
SĐT: 0933566504

Email: phanhoangbvcr@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Objective: To investigate the characteristics of bone marrow karyotype in patients with myelodysplastic syndrome.

Subjects: Patients diagnosed with myelodysplastic syndrome according to WHO 2016 criteria at the Hematology Department, Cho Ray Hospital, from May 2021 to May 2024.

Research method: Case series description.

Results: We recorded 98 patients with myelodysplastic syndrome, with a median age of 61,4 years, and males accounting for 53,06%. Besides, 39,8% had abnormal karyotypes. The blast ratio was higher in the group with karyotype abnormalities compared to the group without karyotype abnormalities. In a total of 98 patients, there are 59 patients (60,2%) with a normal karyotyping chromosome, 12 patients (12,24%) with chromosomal abnormalities, 12 patients (12,24%) with complex karyotypes, 11 patients (11,22%) with single chromosomal abnormalities, and 4 patients (4,08%) with both chromosomal quantity and structure abnormalities. According to the WPSS prognostic classification, patients in the high and intermediate-risk groups comprised 38.78% and 30.61%, respectively. Patients classified under the IPSS-R criteria as low, intermediate, high and very high-risk groups accounted for 29,59%, 26,53%, 25,51% and 18,37%, respectively. The frequency of +8 chromosome was high in the SLD, MLD, and EB-2 groups, with rates of 50%, 35,29%, and 33,33%, respectively.

Conclusion: Cytogenetic abnormalities are more prevalent in patients with a higher blast index compared to those without such abnormalities. Patients are primarily concentrated in the high-risk and intermediate-risk prognostic groups, with the most common genetic abnormality being the addition of chromosome 8.

Keywords: MDS, karyotype.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sản tủy (Myelodysplastic Syndromes - MDS) là một nhóm các bệnh tủy xương đặc trưng bởi sự tăng sinh dị hợp tế bào máu biệt hóa bất thường, rối loạn hình thái tế bào, giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu. Đây là một loại rối loạn huyết học mà các tế bào hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong máu không được sản xuất đầy đủ hoặc bị đột biến, dẫn đến các vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe. Ở những năm 1950, nhiều nghiên cứu ghi nhận một số bệnh nhân (BN) giảm một dòng tiểu cầu, bạch cầu hoặc nhiều dòng lâu ngày biến thể thành bạch cầu cấp. Mãi đến năm 1976, FAB mới đưa ra chẩn đoán và phân loại cho hội chứng loạn sản tủy. Và đến nay, tổ chức y tế thế giới đã sửa đổi và cập nhật phân loại MDS để thay thế cho các định nghĩa ban đầu của FAB [1]. Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu đề cập đến đặc điểm di truyền của hội chứng loạn sản tủy, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu “*Khảo sát bất thường di truyền tế bào ở bệnh nhân loạn sản tủy tại Bệnh viện Chợ Rẫy*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, được tiến hành tại khoa Huyết học Bệnh viện Chợ Rẫy trên hồ sơ bệnh án nhập viện trong khoảng thời gian từ tháng 5 năm 2021 đến tháng 5 năm 2024.

Những BN được chẩn đoán hội chứng loạn sản tủy theo tiêu chuẩn WHO 2016 [3] được nhận vào nghiên cứu. Tất cả BN đều có tế bào non ở máu ngoại vi và dịch tủy xương < 20% (loại trừ bệnh bạch cầu cấp).

Bệnh nhân trong nghiên cứu được thực hiện xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể bằng phương pháp nuôi cấy tế bào và nhuộm

bằng G để khảo sát bất thường di truyền tế bào.

Đồng thời loại trừ những hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin thu thập số liệu nghiên cứu.

2.2. Biến số nghiên cứu: Nghiên cứu thu thập các thông tin nhân trắc học, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng gồm huyết tủy đồ, công thức nhiễm sắc thể.

2.3. Xử lý số liệu: Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Phân tích số liệu bằng phần mềm STATA 17. Tính tần suất, tỉ lệ phần trăm của các biến định tính. Tính trung bình và độ lệch chuẩn của các biến định lượng. Sử dụng phép kiểm T-

test cho các biến định lượng với giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của BN trong nghiên cứu được mô tả ở Bảng 1. Tuổi trung bình của BN là $61,4 \pm 1,2$ tuổi. Nam giới chiếm 53,06%, tỷ lệ nam/nữ là 1,1. Giá trị trung bình của hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, bạch cầu, tiểu cầu lần lượt là $2,55 \pm 0,06$ T/L, $78,43 \pm 1,50$ g/L, $24,08 \pm 0,47\%$, $5,52 \pm 0,72$ G/L, $107,38 \pm 11,40$ G/L. Tỷ lệ trung bình của tế bào non trong dịch tủy xương là $4,4 \pm 0,49\%$.

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n %	Trung bình
Tuổi (năm)			$61,4 \pm 1,2$
Giới	Nam	52 (53,06%)	
	Nữ	46 (46,94%)	
Huyết tủy đồ	Hồng cầu (T/L)		$2,55 \pm 0,06$
	Hemoglobin(g/L)		$78,43 \pm 1,50$
	Hematocrit (%)		$24,08 \pm 0,47$
	Bạch cầu(G/L)		$5,52 \pm 0,72$
	Tiểu cầu (G/L)		$107,38 \pm 11,40$
	Blast tủy (%)		$4,4 \pm 0,49$

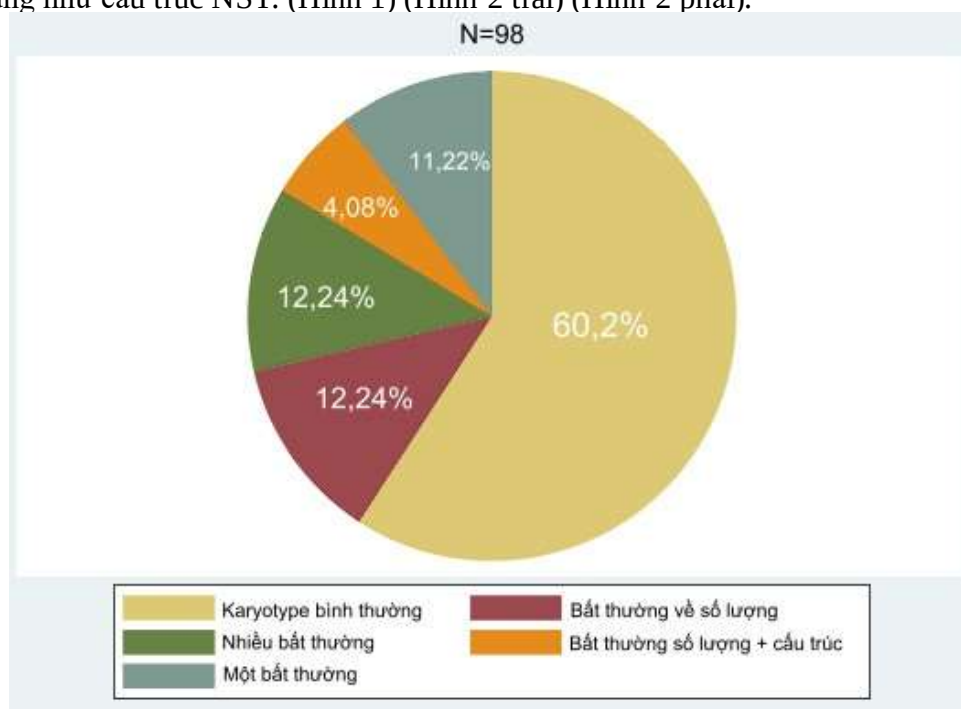
So sánh trung bình tuổi, giá trị hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu giữa hai nhóm có bất thường di truyền tế bào và không có bất thường di truyền tế bào không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ blast tủy

xương trung bình của nhóm có bất thường di truyền tế bào cao hơn so với nhóm không có bất thường di truyền tế bào có ý nghĩa thống kê với $p = 0,047$. (Bảng 2)

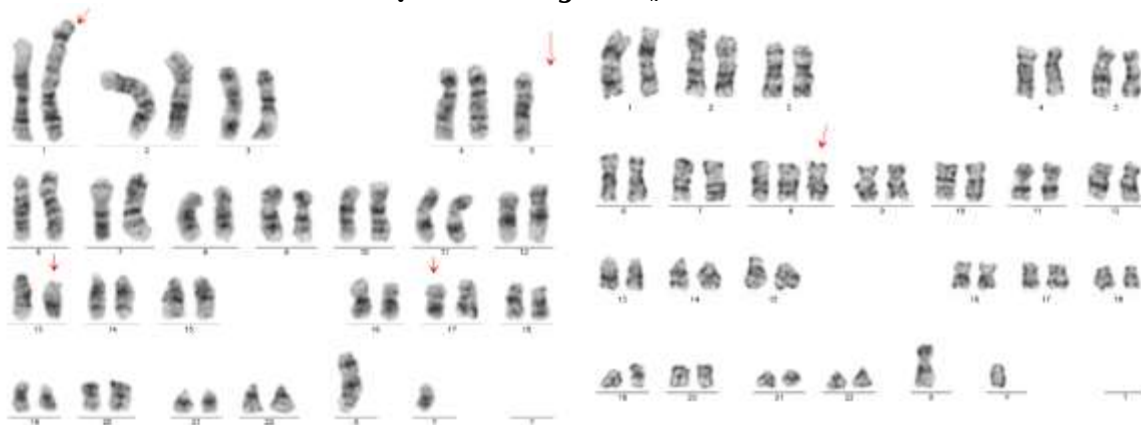
Bảng 2: So sánh đặc điểm đối tượng nghiên cứu giữa 2 nhóm bệnh

Nhóm	Tuổi	Hồng cầu	Bạch cầu	Tiểu cầu	% Blast
Không có bất thường di truyền tế bào	62,29	2,588	4,766	111,017	3,576
Bất thường di truyền tế bào	60,15	2,505	6,667	101,872	5,538
p-value	0,399	0,464	0,197	0,697	0,047

Trong 98 BN, 59 BN (60,2%) có công thức nhiễm sắc thể bình thường, 12 BN (12,24%) bất thường di truyền tế bào số lượng NST, 12 BN (12,24%) đa tổn thương, 11 BN (11,22%) bất thường di truyền tế bào NST đơn lẻ và 4 BN (4,08%) có bất thường di truyền tế bào số lượng cũng như cấu trúc NST. (Hình 1) (Hình 2 trái) (Hình 2 phải).



Hình 1: Phân loại bất thường di truyền tế bào nhiễm sắc thể



Hình 2: Công thức nhiễm sắc thể nhuộm băng G của BN bất thường di truyền tế bào có đa tổn thương 45,XY,der(1)t(1;?),-5,del(13q21),del(17p13) (trái). Công thức nhiễm sắc thể nhuộm băng G của BN bất thường di truyền tế bào thêm nhiễm sắc thể số 8 47,XY,+8 (phải)

Theo phân loại của WHO 2016, 52 BN (53,06%) được phân loại theo nhóm MLD, 21 BN thuộc nhóm EB-1, 15 BN (15,31%) thuộc nhóm EB-2, 9 BN (9,18%) thuộc nhóm SLD và chỉ có duy nhất 1 BN (1,02%) thuộc nhóm MDS-del(5q). (Bảng 3)

Bảng 3: Bất thường di truyền tế bào bệnh nhân loạn sản tủy theo phân loại WHO 2016

Phân loại	Số lượng, n	Karyotype bình thường, n %	Bất thường về số lượng			Bất thường về cấu trúc		
			Một/ hai bất thường, n %	Thiếu bội, n %	Đa bội, n %	Một bất thường, n %	Bất thường số lượng + cấu trúc, n %	Nhiều bất thường (>3 bất thường), n %
Tổng	98 (100)	59 (60,20)	12 (12,24)	0	0	11 (11,22)	4 (4,08)	12 (12,24)
MDS del(5q)	1 (1,02)	0	0	0	0	1 (1,02)	0	0
EB-1	21 (21,43)	11 (11,22)	1 (1,02)	0	0	3 (3,06)	1 (1,02)	5 (5,10)
EB-2	15 (15,31)	6 (6,12)	3 (3,06)	0	0	4 (4,08)	0	2 (2,04)
MLD	52 (53,06)	35 (35,71)	8 (8,16)	0	0	2 (2,04)	2 (2,04)	5 (5,10)
SLD	9 (9,18)	7 (7,14)	0	0	0	1 (1,02)	1 (1,02)	0

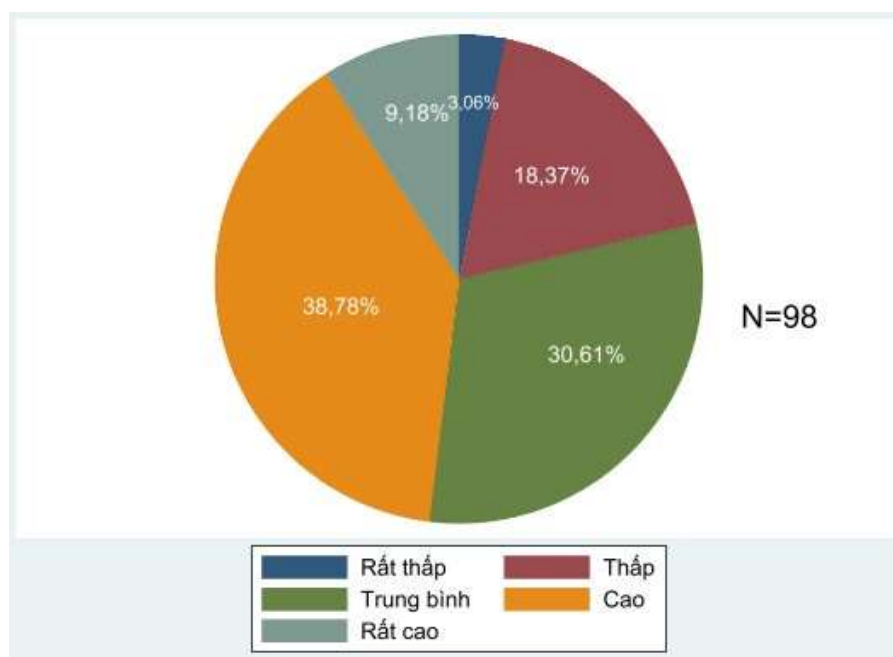
Kết quả công thức NST dịch tủy xương ghi nhận các bất thường di truyền tế bào thường gặp như bất thường thêm nhiễm sắc thể số 8 xảy ra với tần suất cao ở 3 nhóm bệnh SLD, MLD, EB-2 lần lượt là 50%,

35,29% và 33,33%. Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào del(5q), -7/del(7q) xuất hiện ở nhóm MLD lần lượt là 11,76%, 17,65% và tương tự đều cùng tỷ lệ ở nhóm EB-1, EB-2 là 20%, 11,11%. (Bảng 4)

Bảng 4: Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào nhiễm sắc thể thường gặp

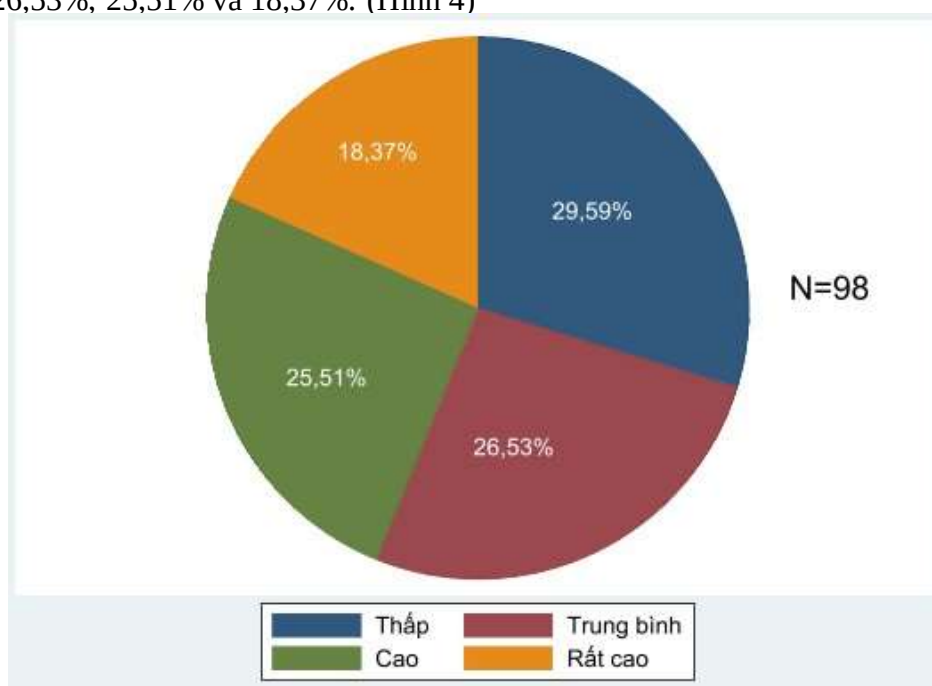
Phân nhóm	Tổng số bất thường di truyền tế bào	Bất thường khác, n %	+8, n %	del(20q), n %	7/del(7q), n %	del(5q), n %
MLD	17	6 (35,29)	6 (35,29)	0	3 (17,65)	2 (11,76)
SLD	2	1 (50)	1 (50)	0	0	0
EB-1	10	6 (60)	0	0	2 (20)	2 (20)
EB-2	9	3 (33,33)	3 (33,33)	1 (11,11)	1 (11,11)	1 (11,11)
MDS-del(5q)	1	0	0	0	0	1 (100)

Theo phân loại nguy cơ WPSS, bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và trung bình chiếm tỷ lệ lần lượt là 38,78%, 30,61% cao hơn so với nhóm thấp, rất cao và rất thấp là 18,37%, 9,18% và 3,06%. (Hình 3)



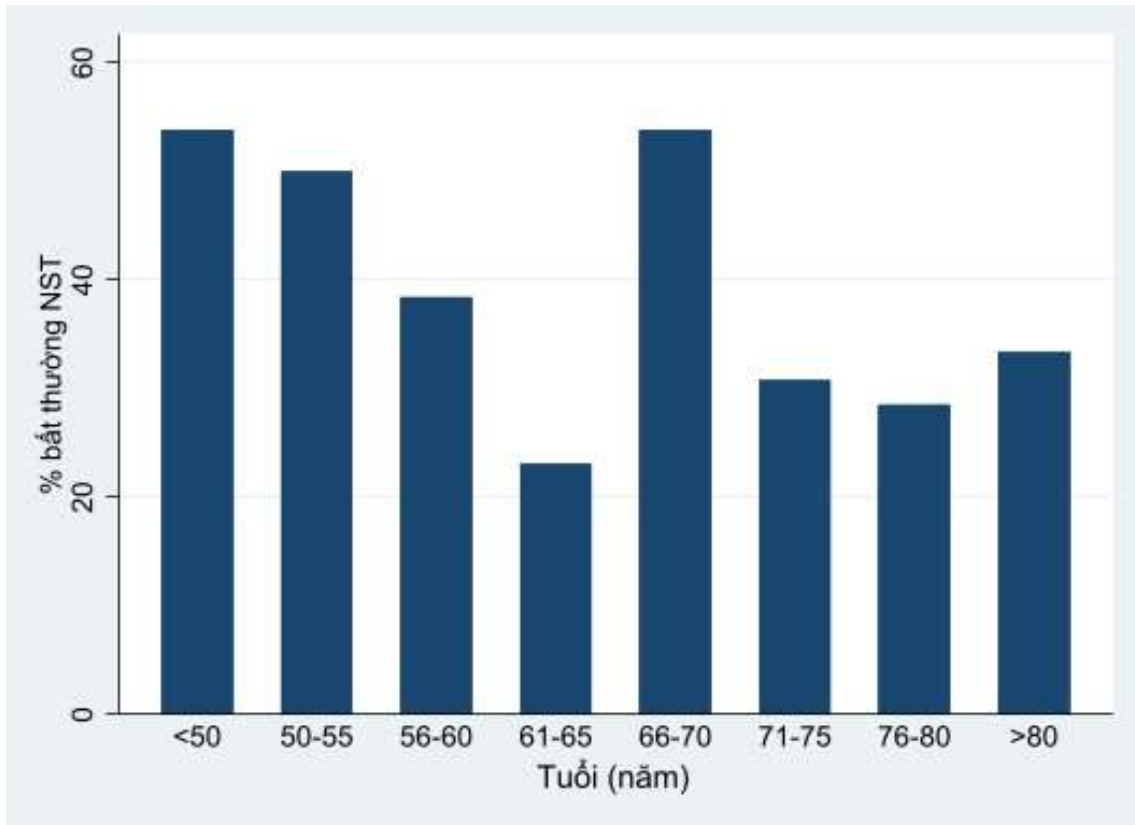
Hình 3: Phân nhóm nguy cơ theo WPSS

Theo phân loại nguy cơ IPSS-R, tỉ lệ bệnh nhân loạn sản tủy ở mỗi nhóm không có khác biệt đáng kể. Tỉ lệ BN ở các nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao và rất cao tương ứng là: 29,59%, 26,53%, 25,51% và 18,37%. (Hình 4)



Hình 4: Phân nhóm nguy cơ IPSS-R

Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào ở BN loạn sản tủy được phân bố đều ở các nhóm tuổi <50, 55-55, 56-60, 61-65, 66-70, 71-75, 76-80, >80 tuổi lần lượt là 46,15%, 50%, 38,46%, 23,08%, 53,85%, 30,77%, 28,57% và 33,33%. (Hình 5)



Hình 5: Tỷ lệ bất thường di truyền tế bào theo độ tuổi

IV. BÀN LUẬN

Từ 5/2021 đến 5/2024, nghiên cứu ghi nhận 98 BN mắc hội chứng loạn sản tủy, tất cả BN được khảo sát công thức nhiễm sắc thể dịch tủy xương. Tất cả các BN trong nghiên cứu đều là người trưởng thành với tuổi trung bình là $61,4 \pm 1,2$ tuổi, tương đương với những nghiên cứu trong nước [2],[6] nhưng thấp hơn so với những nghiên cứu ở châu Âu như Kawankar[4], Olga Pozdnyakova[5] lần lượt là 65 tuổi, 67 tuổi và cao hơn những nghiên cứu ở Trung quốc như Wang[7], Yan[8], lần lượt là 51 tuổi, 57 tuổi. Giải thích cho sự khác biệt này, có thể là do khác biệt về đặc điểm dân số, chủng tộc, cơ sở mẫu hoặc điều kiện y tế của các nước châu Âu tốt hơn so với châu Á. Tỷ lệ giới tính nam/nữ của nghiên cứu này là 1,1

tương đồng với nghiên cứu của Wang[7] là 1,1 và khác biệt so với các nghiên cứu của các tác giả như Olga Pozdnyakova[5], Quang Hưng, N[6], Yan[8] lần lượt là 1,9, 1,47, và 1,39, tuy nhiên khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,01$).

Triệu chứng thiếu máu, giảm một hoặc nhiều dòng tế bào máu xảy ra với hầu hết BN loạn sản tủy trong nghiên cứu của chúng tôi và những nghiên cứu trước đây [4],[5],[6],[7],[8],[9] vì triệu chứng của hội chứng loạn sản tủy thường kéo dài âm ỉ trong vài tháng hoặc nhiều năm, BN có thể chịu đựng và chỉ điều trị thiếu máu sơ bộ cho đến khi được chẩn đoán xác định loạn sản tủy.

Tỷ lệ blast trong dịch tủy xương có sự khác biệt giữa 2 nhóm có bất thường di truyền tế bào và không có bất thường di

truyền tế bào có ý nghĩa thống kê, điều này phù hợp vì phần trăm blast theo IPSS-R là một tiêu chí quan trọng để chẩn đoán nguy cơ trong loạn sản tủy, có một số nghiên cứu đề xuất blast 5% là ngưỡng để tiên lượng bệnh [8],[9].

Theo phân loại của WHO 2016, có 12 BN xuất hiện một hoặc hai bất thường về số lượng nhiễm sắc thể thuộc nhóm MLD, EB-2 và EB-1 với tỉ lệ lần lượt là 8,16%, 3,06% và 1,02%. Đối với nhóm BN có bất thường di truyền tế bào cấu trúc, có 11 BN bất thường đơn lẻ, 4 BN bất thường số lượng + cấu trúc và 12 BN đa tổn thương đều gặp ở phân nhóm EB-1 và MLD, chỉ có 1 BN (1,02%) thuộc nhóm MDS del(5q).

Trong tổng số 39 BN có bất thường di truyền tế bào, bất thường thêm nhiễm sắc thể số 8 xảy ra với tần suất cao ở mỗi nhóm bệnh SLD, MLD, EB-2 lần lượt là 50%, 35,29% và 33,33%. Tỉ lệ bất thường di truyền tế bào del(5q), -7/del(7q) xuất hiện ở nhóm MLD lần lượt là 11,76%, 17,65% và tương tự đều cùng tỉ lệ ở nhóm EB-1, EB-2 là 20%, 11,11%. Có 1 BN có del(20q) thuộc nhóm EB-2 và 1 BN có del(5q) thuộc nhóm MDS-del(5q).

Phân loại tiên lượng MDS theo WPSS [1],[3], BN nghiên cứu của chúng tôi phân bố tập trung ở nguy cơ cao và nguy cơ trung bình với tỉ lệ lần lượt là 38,78% và 30,61%, tương tự với nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc như Wang [7], Yan [8] nhưng lại khác biệt với phân bố của nghiên cứu châu Âu [2],[5]. Lí giải điều này, vì bệnh viện chúng tôi là bệnh viện tuyến cuối vì vậy khi BN đến thăm khám, điều trị đều đã điều trị ở những bệnh viện tuyến dưới hoặc bệnh chuyển biến nặng mới chuyển đến. Một lí giải khác là vì bất thường di truyền tế bào xuất hiện nhiều nhất ở nghiên cứu chúng tôi

là thêm nhiễm sắc thể số 8, tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Trung Quốc[7],[8],[9],[10] và khác biệt với nghiên cứu của Châu Âu là del(5q) [4],[5].

Nghiên cứu của các tác giả đều cho thấy lớn tuổi là yếu tố tiên lượng xấu đối với BN loạn sản tủy [5],[7],[8],[9],[10]. Những nghiên cứu này chỉ ra độ tuổi trung bình của những BN có đa tổn thương cao hơn so với những BN có công thức nhiễm sắc thể bình thường. Sự khác biệt về nhóm tuổi ở nghiên cứu chúng tôi không có ý nghĩa thống kê, có thể vì cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Công thức nhiễm sắc thể rất quan trọng đối với bệnh huyết học ác tính, tuy nhiên nó cũng chỉ là một trong những yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tiên lượng của MDS. Chỉ số công thức nhiễm sắc thể nên kết hợp cùng với nhiều yếu tố như công thức máu, tỉ lệ blast dịch tủy xương, hình ảnh học, mật độ tế bào... để phân loại và tiên lượng bệnh. Có thể nói rằng, các khu vực cũng như chủng tộc khác nhau mắc các loại bất thường di truyền tế bào không giống nhau.

Nghiên cứu này của chúng tôi chỉ khảo sát chung về bất thường di truyền tế bào và phân loại chứ chưa đi sâu phân tích về tương quan với các đặc điểm khác hay đánh giá điều trị. Cỡ số nghiên cứu mẫu còn hạn chế.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy chỉ số blast cao hơn có ý nghĩa thống kê ở BN có bất thường di truyền tế bào so với BN không có bất thường di truyền tế bào. Chúng tôi cũng ghi nhận BN phân bố tập trung ở nhóm tiên lượng nguy cơ cao và nguy cơ trung bình, trong đó bất thường di truyền thường gặp nhất là thêm nhiễm sắc thể số 8.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al.** NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 3.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022;20(2):106-117.
2. **Hảo, N. Q., Anh, T. T. ., Hương, L. T. T. ., Phương, V. M. ., Bình, V. Đức ., Dũng, N. N. ., Thanh, N. H. ., Khánh, B. Q. ., & Chính, D. Q. .** (2021). Kết quả điều trị hội chứng rối loạn sinh tủy bằng decitabine tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Tạp Chí Nghiên cứu Y học, 139(3), 117-125.
3. **Hong M, He G. The** 2016. Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. J Transl Int Med. 2017;5(3):139-143.
4. **Kawankar, N., & Rao Vundinti, B.** (2011). Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome: an overview. Hematology, 16(3), 131–138.
5. **Pozdnyakova, O., Miron, P.M., Tang, G., Walter, O., Raza, A., Woda, B. and Wang, S.A.** (2008), Cytogenetic abnormalities in a series of 1029 patients with primary myelodysplastic syndromes. Cancer, 113: 3331-3340.
6. **Quang Hưng, N. ., Đức Bình, V. ., Quang Tường, L. ., Bá Cường, N. ., Thị Thuý Linh, N. ., & Hà Thanh, N. .** (2022). Một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của các thể bệnh hội chứng rối loạn sinh tủy nguyên phát. Tạp Chí Y học Việt Nam, 516(1).
7. **Wang X, Liu W, Wang M, Fan T, Li Y, Guo X, Yang X, Wang H, Xiao H, Zhang S, Zhang S, et al:** Cytogenetic characteristics of 665 patients with myelodysplastic syndrome in China: A single-center report. Oncol Lett 21: 126, 2021
8. **Yan, X., Wang, L., Jiang, L., Luo, Y., Lin, P., Yang, W., Ren, Y., Ma, L., Zhou, X., Mei, C., Ye, L., Xu, G., Xu, W., Yang, H., Lu, C., Jin, J. and Tong, H.** (2021), Clinical significance of cytogenetic and molecular genetic abnormalities in 634 Chinese patients with myelodysplastic syndromes. Cancer Med, 10: 1759-1771.
9. **Yi Xiao, Jia Wei, Yan Chen, Kejian Zhang, Jianfeng Zhou, Yicheng Zhang;** Trisomy 8 is the Most Frequent Cytogenetic Abnormality in de novo Myelodysplastic Syndrome in China. Onkologie 1 March 2012; 35 (3): 100–106.
10. **Yue QF, Chen L, She XM, Hu B, Hu Y, Zou P, Liu XY.** Clinical Prognostic Factors in 86 Chinese Patients with Primary Myelodysplastic Syndromes and Trisomy 8: A Single Institution Experience. Yonsei Med J. 2016 Mar;57(2):358-364.

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN (ANA) DƯƠNG TÍNH Ở BỆNH NHÂN TẠI BỆNH VIỆN E

Trần Thị Vân Hà¹, Đặng Bảo Châu²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát các yếu tố liên quan đến một kết quả kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính trên các bệnh nhân tại bệnh viện E. **Đối tượng:** 110 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm kháng thể kháng nhân (ANA 23 profile) tại Khoa Huyết học, Bệnh viện E. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, Thống kê T-test, Chi-q test. **Kết quả:** Nhóm nghiên cứu bao gồm 110 bệnh nhân bao gồm 56 bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng đã được phân loại, khuyến cáo cho các bệnh tự miễn và 54 bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng không điển hình rõ ràng; 74 (67,3%) bệnh nhân dương tính với ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) và 36 (32,7%) bệnh nhân cho kết quả âm tính. Nghiên cứu cũng cho thấy ảnh hưởng của giới tính tới tỷ lệ ANA dương tính (nữ có tỷ lệ cao hơn nam) với $p = 0,026$ nhưng sự khác biệt giữa ba nhóm tuổi 0 – 20; 21 – 50; 51 – 90 tuổi không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu cho thấy mặc dù có mối tương quan giữa tỷ lệ ANA dương tính và nhóm có triệu chứng lâm sàng điển hình nhưng kết quả ANA trên tổng thể nghiên cứu sàng lọc có thể bị ảnh hưởng bởi các triệu chứng lâm sàng không

điển hình và còn bị ảnh hưởng bởi giới tính cũng như độ tuổi.

Từ khóa: kháng thể kháng nhân (ANA)

SUMMARY

RESEARCH ON FACTORS ASSOCIATED WITH POSITIVE ANTINUCLEAR ANTIBODIES (ANA) IN PATIENTS AT E HOSPITAL

Objective: Antinuclear antibodies (ANA) status assessment and related factors in positive ANA patient in E hospital. **Subjects:** 110 patients were tested for antinuclear antibodies (ANA 23 profile) at the Department of Hematology, E Hospital. **Research methods:** Cross-sectional description, T-test, Chi-q test. **Results:** 110 patients including 56 patients with clinical classified symptoms, recommended for autoimmune diseases screening and 54 patients with atypical clinical symptoms; 74 (67.3%) patients were positive for at least one of 23 antinuclear autoantibodies (ANA) and 36 (32.7%) patients tested negative. The study also showed the effect of gender on the positive ANA rate (women had a higher rate than men) with $p = 0.026$ but the difference was between three age groups 0 -20; 21 – 50; 51 – 90 years old is not statistically significant. The study found that although there is a statistical correlation between the positive ANA rate and research group with classified clinical symptoms, the ANA results in the overall screening study may be affected by the patient's underlying symptoms and also by gender and age.

¹Bệnh viện E

²Công ty TNHH Thương mại và Kỹ thuật Trạng An

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Vân Hà
SĐT: 0966491626

Email: tranha23011974@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm tự kháng thể (ANA) là xét nghiệm đầu tiên được khuyến cáo thực hiện để giúp chẩn đoán những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng gợi ý các bệnh tự miễn có thể xảy ra. Các kháng thể kháng nhân (ANA) là nhóm tự kháng thể có khả năng liên kết trực tiếp và phá hủy rất nhiều thành phần nhân tế bào bao gồm các axit nucleic, protein nhân tế bào, các ribonucleoproteins, các thành phần vỏ hạt nhân, bộ máy phân bào, tế bào chất, bào quan và màng tế bào. Sự hiện diện của chúng có thể xác định nhiều tình trạng rối loạn tự miễn dịch. Bệnh tự miễn có thể xảy ra đơn lẻ đôi khi ở dạng chồng chéo trên các nền bệnh khác nhau. Bệnh tự miễn có thể là bệnh hệ thống như bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), xơ cứng bì và viêm đa cơ/viêm da cơ hoặc một tình trạng cụ thể của bệnh tự miễn cơ quan như viêm tuyến giáp và viêm gan.... Việc xác định các mẫu ANA dương tính và kháng nguyên đích có thể có mối tương quan và có ý nghĩa quan trọng với các bệnh tự miễn cụ thể. Chính vì vậy, ngày nay không chỉ những bác sĩ cơ – xương – khớp yêu cầu hầu hết các xét nghiệm ANA làm sàng lọc ban đầu cho bệnh tự miễn mà xét nghiệm này còn được chỉ định bởi nhiều chuyên khoa khác nhau bao gồm da liễu, chăm sóc ban đầu, nội khoa....^[1]

Tuy nhiên, ANA dương tính cũng có thể được thấy ở các bệnh viêm nhiễm không tự miễn, bao gồm cả nhiễm trùng cấp tính và mãn tính. Khi xét nghiệm ANA được sử dụng làm sàng lọc ban đầu ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, chẳng hạn như sốt, đau khớp, đau cơ, mệt mỏi, phát ban hoặc thiếu máu, khả năng có kết quả dương tính do viêm nhiễm sẽ tăng lên. Tầm quan trọng của ANA dương tính ở những bệnh nhân không mắc bệnh tự miễn

chưa được biết đến tuy nhiên, các bệnh nhân dương tính với ANA đều thể hiện một bức tranh miễn dịch độc đáo ^[2] biểu hiện ở sự xuất hiện với hàm lượng cao của các chất trung gian gây viêm và sự sản sinh ra các kháng thể ^[2] cũng như tăng điều hòa biểu hiện một số gen mã hóa cho interferon typ 1 ^[3]; gợi ý rằng thậm chí trong trường hợp không có bệnh tự miễn, ANA dương tính có thể làm thay đổi sự điều hòa miễn dịch và ảnh hưởng đến nguy cơ mắc các bệnh khác ^[4]. Một số nghiên cứu khảo sát lâm sàng nhỏ kiến nghị cho thấy ANA dương tính có thể phản ánh tăng nguy cơ các bệnh về tim mạch ^[5], ung thư ^[6], nhiễm trùng ^[7] và tăng nguy cơ gây tử vong (đặc biệt đối với các bệnh nhân có hiệu giá cao) ^[5, 8, 9]. Hơn nữa, một vài nghiên cứu in vitro và trên động vật đã ghi nhận ảnh hưởng của các tự kháng thể đến cả việc tăng và giảm tính nhạy cảm với tình trạng viêm ở một số mô hình bệnh tật ^[4]. Ví dụ, một số tự kháng thể có thể kích hoạt quá trình apoptosis ^[10] và viêm ^[11], nhưng một số lại có tác dụng bảo vệ chuột mắc viêm khớp dạng thấp ^[12], bệnh giống lupus ^[13] và tổn thương thận ^[14]. Tuy nhiên, mặc dù có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng, ở người một số trường hợp bệnh không phải bệnh tự miễn có thể gây ảnh hưởng đến kết quả ANA dương tính nhưng ý nghĩa lâm sàng thực sự của nó đối với những bệnh này vẫn còn khó để xác định do khó thực hiện nghiên cứu theo dõi lâm sàng trên lượng lớn bệnh nhân với đa dạng nhiều mặt bệnh khác nhau. Bên cạnh đó một tỷ lệ ANA dương tính nhất định cũng được tìm thấy ở nhóm người khỏe mạnh và bị tác động bởi một vài yếu tố khác như tuổi, giới tính, dân tộc và phơi nhiễm bởi các tác nhân môi trường; tương ứng với 12 – 20% ANA dương tính, trong đó 2% có hiệu giá kháng thể cao. ^[15, 16].

Mục tiêu nghiên cứu: *Khảo sát các yếu tố liên quan đến một kết quả kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính trên các bệnh nhân tại bệnh viện E.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Huyết học, Bệnh viện E. Chúng tôi sử dụng số liệu của 110 bệnh nhân đã được thực hiện xét nghiệm ANA 23 profile bằng phương pháp sắc ký thanh giấy (immunoblot) trong khoảng thời gian 1 năm từ tháng 03/2023 đến tháng 02/2024.

Mẫu huyết thanh được thu thập từ bệnh nhân theo hướng dẫn tiêu chuẩn HH.QTMD.15, được bảo quản ở 2 – 8 °C không quá 14 ngày trong quá trình thực hiện. Dựa vào biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch sắc ký thanh giấy immunoblot xác định đa tự kháng thể kháng nhân được chỉ định.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Xét nghiệm miễn dịch sắc ký thanh giấy immunoblot

Xét nghiệm ANA 23 profile là xét nghiệm định tính invitro dựa trên nguyên lý phương pháp miễn dịch sắc ký thanh giấy, xác định đồng thời 23 loại kháng thể kháng nhân khác nhau trong huyết thanh/ huyết tương bệnh nhân. Các thanh xét nghiệm được phủ với 23 loại kháng nguyên tinh sạch: dsDNA, nucleosomes, histones, SS-A, Ro-52, SS-B, nRNP/Sm, Sm, Mi-2 α , Mi-2 β , Ku, CENP A, CENP B, Sp100, PML, Scl-70,

PM-Scl100, PM-Scl75, RP11, RP155, gp210, PCNA và DFS70. Các thanh xét nghiệm được ủ với mẫu huyết thanh/ huyết tương pha loãng (1:101) trong 30 phút trên máy lắc bập bênh. Sau khi rửa ba lần, conjugate liên hợp enzyme được bổ sung và ủ trong 30 phút trên máy bập bênh ở nhiệt độ phòng. Sau khi rửa, cơ chất được tiếp tục bổ sung và ủ trong 10 phút (dựa theo hướng dẫn của hãng EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Đức). Thanh xét nghiệm sau khi được rửa sạch và làm khô được đánh giá bằng phần mềm EuroLineScan. Những kết quả cho giá trị dương tính ở ít nhất một trong 23 kháng thể kháng nhân (ANA) được nghiên cứu được kết luận là một kết quả “dương tính”, đối với những kết quả thu được giá trị nghi ngờ được đánh giá là một kết quả “âm tính” (theo khuyến cáo của hãng EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Đức). [17]

Phân tích thống kê

Số liệu về chẩn đoán lâm sàng và kết quả xét nghiệm ANA 23 profile được thu thập và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0, so sánh các tỷ lệ bằng Chi-square test hoặc T-test với $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp, không gây tác hại cho bệnh nhân, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân, không tăng thêm chi phí cho bệnh nhân.

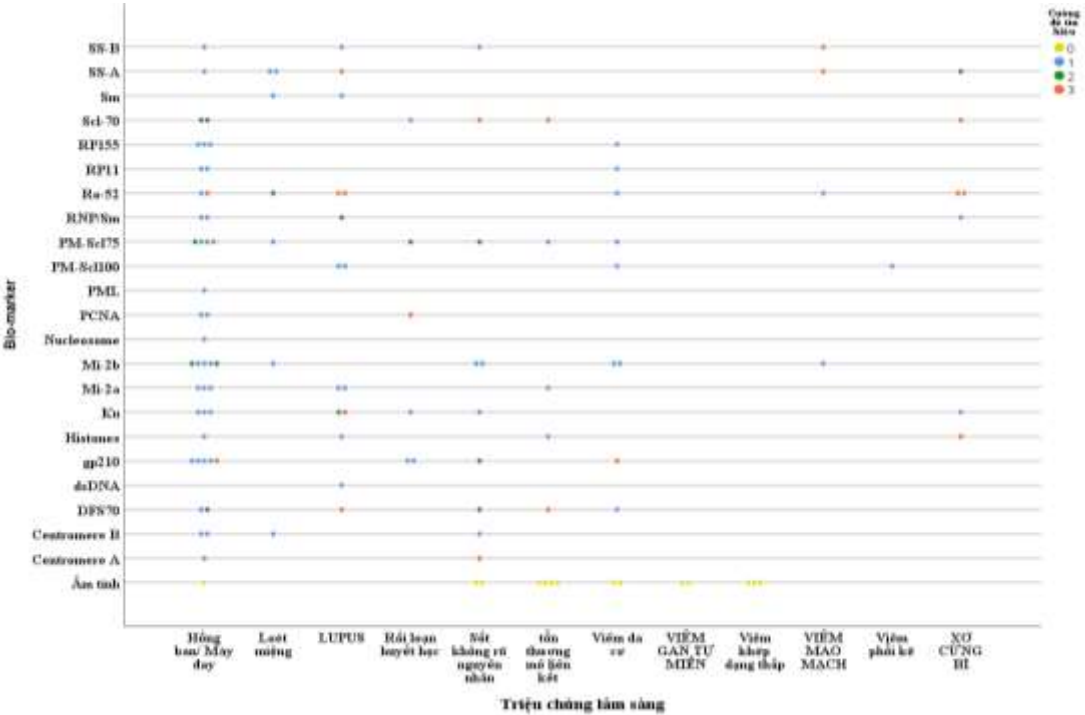
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Nhóm bệnh * Kết quả ANA. (1) nhóm có triệu chứng lâm sàng đặc trưng, (2) nhóm có triệu chứng lâm sàng không đặc trưng/ không phải bệnh tự miễn

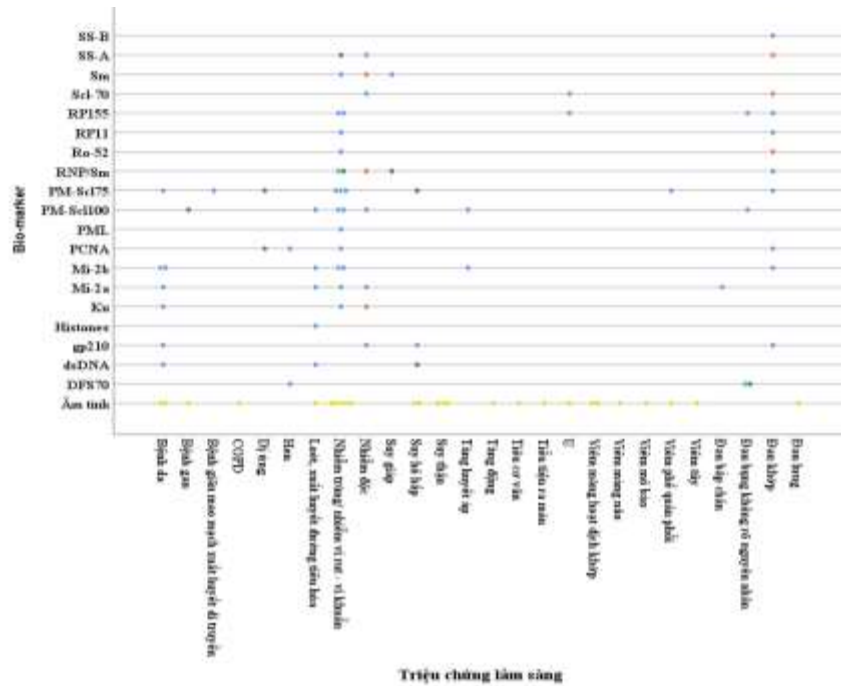
			Kết quả		Tổng số
			Âm tính	Dương tính	
Nhóm nghiên cứu	1	Số ca	14	42	56
		%	25.0%	75.0%	100.0%
	2	Số ca	26	28	54
		%	48.1%	51.9%	100.0%
Total		Số ca	36	74	110
		%	32.7%	67.3%	100.0%

Nhận xét: Trong số 110 bệnh nhân nghiên cứu, 56 bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng được khuyến cáo liên quan đến các bệnh tự miễn và 54 bệnh nhân có triệu chứng không điển hình; 74 (67,3%) bệnh nhân dương tính với ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) và 36 (32,7%) bệnh nhân cho kết quả âm tính. Có mối tương quan khác biệt rõ ràng giữa tỷ lệ ANA dương

tính giữa nhóm bệnh nhân triệu chứng lâm sàng được khuyến cáo liên quan và nhóm không điển hình với $p = 0,01$. Nhóm bệnh nhân có triệu chứng được khuyến cáo liên quan xuất hiện ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân (ANA) là 75% trong khi đó nhóm các triệu chứng không điển hình tương ứng là 51.9%



(A)



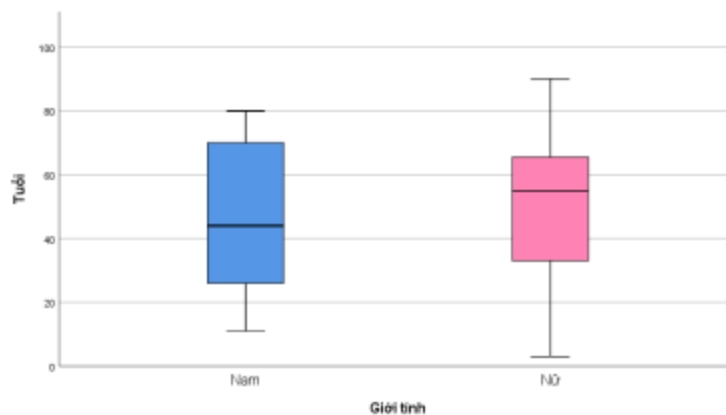
(B)

Hình 1. Phân bố loại kháng thể kháng nhân đích tương ứng với các triệu chứng lâm sàng

(A) Bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng điển hình, (B) Bệnh nhân với triệu chứng lâm sàng không điển hình

Nhận xét: Các ca bệnh với triệu chứng không điển hình có ít nhất một trong 23 tự kháng thể kháng nhân dương tính bao gồm đau khớp, bắp chân; viêm phế quản phổi; u; tăng huyết áp; suy hô hấp; suy tuyến giáp;

niêm mạc; đau bụng không rõ nguyên nhân; loét, xuất huyết đường tiêu hóa; lao phổi; hen; dị ứng; bệnh nhiễm trùng/ nhiễm virus – vi khuẩn; bệnh giảm mao mạch xuất huyết di truyền (HHT); tổn thương gan; và các bệnh da khác. Mật độ phân bố tự kháng thể đặc hiệu ở từng mặt bệnh được biểu hiện trên hình 1



Hình 2. Phân bố độ tuổi giữa nam và nữ

Nhận xét: Trong hình 2, 110 bệnh nhân có 39 nam giới với độ tuổi từ 11 – 80 tuổi (47 ± 23) và 71 nữ giới với độ tuổi từ 3 – 90 tuổi (51 ± 21). thể hiện độ tuổi trung bình của nam và nữ ở nhóm bệnh nhân nghiên

cứu. Phân tích thống kê cho thấy không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình ở cả hai giới trong nhóm được chỉ định làm xét nghiệm ANA profile 23 tại bệnh viện E (t-test; $p=0,35$).

Bảng 2. Thông tin cụ thể của xét nghiệm ANA profile 23 theo nhóm tuổi và giới tính

		Kết quả	
		Âm tính	Dương tính
Nhóm tuổi	0 – 20	35,7% (5/14)	64,3% (9/14)
	21 – 50	32,5% (13/40)	67,5% (27/40)
	51 – 90	32,1% (18/56)	67,9% (38/56)
Giới tính	Nam	46,2% (18/39)	53,8% (21/39)
	Nữ	25,4% (18/71)	74,6% (53/71)

Nhận xét: kết quả cho thấy tỉ lệ ANA dương tính ở nam và nữ tương ứng lần lượt là 53,8% (21/39) và 74,6% (53/71). Tỷ lệ xuất hiện ANA dương tính ở nữ giới cao hơn hẳn so với nam giới và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$.

Khi so sánh 3 nhóm tuổi 0 – 20 tuổi; 21 – 50 tuổi; 51 – 90 tuổi, tỷ lệ dương tính ANA có sự tăng nhẹ theo độ tuổi tương ứng là 64,4%; 67,5% và 67,9%. Tuy nhiên sự khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,967$.

IV. BÀN LUẬN

Xét nghiệm máu cho tự kháng thể kháng nhân (ANA) là một xét nghiệm yêu cầu, phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới dùng để hỗ trợ các bệnh tự miễn đặc biệt là đối với các bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo hướng dẫn của của Hiệp hội Thấp khớp Hoa Kỳ (ACR), xét nghiệm ANA bằng phương pháp huỳnh quang gián tiếp IIFT được gọi là tiêu chuẩn vàng cho xét nghiệm sàng lọc cho các bệnh viêm khớp dạng thấp. Tiếp theo đó là việc thực hiện xét nghiệm xác định chính xác các tự kháng thể đích bằng ELISA hoặc miễn dịch sắc ký thanh giấy (immunoblot)^[18]. Tỉ lệ

phát hiện kháng thể kháng nhân trong các bệnh viêm khớp từ 20% đến 100% (trong viêm khớp dạng thấp 20% đến 40%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự tương quan rất rõ ràng giữa những bệnh nhân có triệu chứng điển hình của bệnh tự miễn với tỷ lệ ANA dương tính. Ngoài ra khi khảo sát nhóm bệnh nhân với các triệu chứng lâm sàng không điển hình, tỷ lệ dương tính mà chúng tôi thu được là 58,6% và kết quả dương tính với ANA thường gặp bao gồm đau khớp, bấp chân; viêm phế quản phổi; u; tăng huyết áp; suy hô hấp; suy tuyến giáp; nhiễm độc; đau bụng không rõ nguyên nhân; loét, xuất huyết đường tiêu hóa; lao phổi; hen; dị ứng; bệnh nhiễm trùng/ nhiễm virus – vi khuẩn; bệnh giảm mao mạch xuất huyết di truyền (HHT); tổn thương gan; và các bệnh về da khác. Marker đặc hiệu ANA ở nhóm này được tìm thấy bao gồm: dsDNA 5,6% (3/54); histones 1,9% (1/54); SS-A 5,6% (3/54); Ro-52 3,7% (2/54); SS-B 1,9% (1/54); RNP/Sm 9,3% (5/54); Sm 5,6% (3/54); Mi-2 α 9,3% (5/54); Mi-2 β 13,0% (7/54); Ku 5,6% (3/54); PML 1,9% (1/54); Scl70 5,6% (3/54); gp210 7,4% (4/54); PCNA 7,4% (4/54); DFS70 5,6%

(3/54), PM-Scl100 13,0% (7/54), PM-Scl75 16,7% (9/54), RP11 3,7% (2/54), RP155 9,3% (5/54). Trong nghiên cứu của Zanussi và cộng sự năm 2023 đã cho thấy viêm gan C, bệnh viêm phổi phế nang, trầm cảm, đái tháo đường typ 2, tình trạng tăng đông máu nguyên phát, đau bụng, rối loạn sử dụng thuốc lá, phế nang xơ hóa vô căn, rối loạn sử dụng chất gây nghiện, rối loạn lo âu, rối loạn trầm cảm nặng, rối loạn lưỡng cực, trầm thương tâm lý, co giật, suy thận cấp, đái tháo đường typ 2 có biểu hiện ở thận, thay đổi trạng thái tinh thần, đái tháo đường typ 1, rối loạn tâm trạng, bệnh não, không được phân loại ở nơi khác, rối loạn lo âu lan toả, áp xe gan và di chứng của bệnh gan mạn tính, sự thay đổi ý thức, sốt không rõ nguồn gốc, bệnh đa dây thần kinh ở bệnh tiểu đường, bệnh hen suyễn, suy thận NOS, bệnh tiểu đường loại 2 có biểu hiện thần kinh, đái tháo đường typ 2 có biểu hiện ở mắt, buồn nôn và ói mửa, tăng huyết áp, đái tháo đường, tắc nghẽn đường thở mãn tính là những triệu chứng có thể gặp phải không liên quan đến bệnh tự miễn cũng có thể cho một kết quả dương tính với ít nhất một trong những marker ANA sau anti-dsDNA 1,1%; anti-Sm 0,4%; anti RNP 1,1%; anti-Ro/SSA 1,8%; anti-La/SSB 1,8%; anti-Scl70 1,2%; và anti-Jo1 0,8% [19]. Trên thực tế chưa có nghiên cứu nào về ý nghĩa cũng như tần suất xuất hiện của từng marker đặc hiệu cũng như vai trò của chúng đối với các bệnh không phải tự miễn hay nguy cơ báo trước sự khởi phát của bệnh tự miễn ở những bệnh nhân này hay không do số lượng lớn mẫu cũng như thời gian nghiên cứu theo dõi dài cho một lượng lớn các mặt bệnh không phải tự miễn. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng với một kết quả ANA dương tính rõ ràng có thể đánh dấu một hiện tượng thay đổi bất thường của quá

trình tự miễn thông qua đó có thể báo trước sự khởi phát của bệnh rõ ràng [20]. Tuy nhiên, những bệnh nhân trên nền bệnh như lao, sốt rét, bệnh phong, ung thư hoặc đang trải qua quá trình lây nhiễm cũng được tìm thấy sự gia tăng ANA dương tính. Hay một kết quả ANA dương tính cũng có thể liên quan đến nguy cơ mắc các bệnh tim mạch khác nhau [5, 8, 9], ung thư [6], các bệnh truyền nhiễm [21]... Chính vì vậy, việc phân biệt giữa những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh và những bệnh nhân mà ANA dương tính là vô hại và không liên quan đến bệnh tự miễn là một thách thức lâm sàng và có thể rất phức tạp để đánh giá đặc biệt là những bệnh nhân có triệu chứng không điển hình.

Ngoài yếu tố ảnh hưởng gây ra đối với một số nền bệnh không phải là bệnh tự miễn, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sự ảnh hưởng rõ ràng của giới lên tỷ lệ dương tính của ANA. Nữ bệnh nhân có tỷ lệ dương tính ANA cao hơn đối với các bệnh nhân nam trên đối tượng độ tuổi trung bình được lựa chọn giữa nam và nữ không có sự khác biệt. Điều này cũng đã được chỉ ra trong báo cáo của nhiều nghiên cứu như của Yacoub Wasef SZ và cộng sự năm 2004; Weckerle và cộng sự năm 2011 [22, 23].

Trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù chưa tìm được sự khác biệt giữa tỷ lệ ANA dương tính với các nhóm tuổi nhưng nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng ANA tương quan với từng nhóm tuổi. Trong nghiên cứu của Udayasri B và cộng sự năm 2018 cho thấy tỷ lệ dương tính cao nhất phát hiện được ở nhóm tuổi 41-60 tuổi, tức là 40% [24], hay trong nghiên cứu của Satoh M và cộng sự năm 2012 tại Hoa Kỳ, tỷ lệ ANA dương tính được ước tính là 15% ở nam giới và 22% ở phụ nữ trên 70 tuổi, gần gấp đôi tỷ lệ này ở những người trong độ tuổi 12-19 [15].

V. KẾT LUẬN

Từ số liệu tổng hợp trong nghiên cứu của chúng tôi dựa trên các ca bệnh thực tế tại bệnh viện E có thể thấy rằng kết quả cho xét nghiệm ANA là rất hữu ích và cần thiết hỗ trợ chẩn đoán các bệnh tự miễn. Tuy nhiên một kết quả ANA dương tính cũng có thể gây hiểu lầm do bị ảnh hưởng bởi từ chính các bệnh nền không liên quan đến tự miễn khác hoặc bị ảnh hưởng bởi các nhân tố như phơi nhiễm môi trường, giới tính và độ tuổi... Vì những lý do này, kết quả xét nghiệm tự kháng thể là cần thiết nhưng một kết quả xét nghiệm đơn thuần là không đủ để chẩn đoán khẳng định cho bệnh tự miễn; kết quả này phải được giải thích và xác nhận trong một bệnh cảnh lâm sàng cụ thể. Kết quả dương tính đối với xét nghiệm ANA là có thể xảy ra ở nhóm những bệnh nhân mắc các bệnh không phải bệnh tự miễn hoặc ngay cả ở những người khỏe mạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mahler, M. and M.J. Fritzler**, The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 494356.
2. **Slight-Webb, S., et al.**, Autoantibody-positive healthy individuals with lower lupus risk display a unique immune endotype. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. 146(6): p. 1419-1433.
3. **Li, Q.Z., et al.**, Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(2): p. R38.
4. **Pisetsky, D.S.**, Antinuclear antibodies in rheumatic disease: a proposal for a function-based classification. *Scand J Immunol*, 2012. 76(3): p. 223-8.
5. **Liang, K.P., et al.**, Autoantibodies and the risk of cardiovascular events. *J Rheumatol*, 2009. 36(11): p. 2462-9.
6. **Vlagea, A., et al.**, Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 127: p. 42-49.
7. **Cainelli, F., C. Betterle, and S. Vento**, Antinuclear antibodies are common in an infectious environment but do not predict systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(12): p. 1707-8.
8. **Solow, E.B., et al.**, Antinuclear Antibodies Are Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in the General Population. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(24): p. 2669-2670.
9. **Dinse, G.E., et al.**, Antinuclear antibodies and mortality in the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). *PLoS One*, 2017. 12(10): p. e0185977.
10. **Rivadeneira-Espinoza, L. and A. Ruiz-Arguelles**, Cell-penetrating anti-native DNA antibodies trigger apoptosis through both the neglect and programmed pathways. *J Autoimmun*, 2006. 26(1): p. 52-6.
11. **Sun, K.H., C.L. Yu, S.J. Tang, and G.H. Sun**, Monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody stimulates the expression and release of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha from normal human mononuclear cells involving in the lupus pathogenesis. *Immunology*, 2000. 99(3): p. 352-60.
12. **Kokkola, R., et al.**, Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(7): p. 2052-8.
13. **Zhang, B.F., et al.**, Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody attenuates kidney damage following experimental crush injury and the possible role of the tumor necrosis

- factor-alpha and c-Jun N-terminal kinase pathway. *J Orthop Surg Res*, 2017. 12(1): p. 110.
14. **Watanabe, H., et al.**, Anti-high Mobility Group Box 1 Antibody Ameliorates Albuminuria in MRL/lpr Lupus-Prone Mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017. 6: p. 31-39.
 15. **Satoh, M., et al.**, Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(7): p. 2319-27.
 16. **Miller, F.W., et al.**, Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*, 2012. 39(4): p. 259-71.
 17. **AG, E.M.L.**, EUROLINE ANA Profile 23 (IgG) Test Instruction. 2019.
 18. **Damoiseaux, J.G. and J.W. Tervaert**, From ANA to ENA: how to proceed? *Autoimmun Rev*, 2006. 5(1): p. 10-7.
 19. **Zanussi, J.T., et al.**, Clinical diagnoses associated with a positive antinuclear antibody test in patients with and without autoimmune disease. *BMC Rheumatol*, 2023. 7(1): p. 24.
 20. **Arbuckle, M.R., et al.**, Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*, 2003. 349(16): p. 1526-33.
 21. **Litwin, C.M. and S.R. Binder**, ANA testing in the presence of acute and chronic infections. *J Immunoassay Immunochem*, 2016. 37(5): p. 439-52.
 22. **Yacoub Wasef, S.Z.**, Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*, 2004. 1(1): p. 12-7.
 23. **Weckerle, C.E. and T.B. Niewold**, The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011. 40(1): p. 42-9.
 24. **Udayasri B, P.S., Salma M, Bhulakshmi**, Determination and distribution of various antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus patients by using immunoblot testing. *J Med Sci Res*, 2018. 6(3): p. 68-73.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ KHÁNG HLA Ở BỆNH NHÂN GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC NĂM 2022-2023

Nguyễn Văn Trang¹, Vi Quỳnh Hoa¹, Quách Chính Nghĩa¹,
Nguyễn Bá Khanh², Trần Ngọc Quế²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Bệnh nhân suy thận mạn chờ ghép có kháng thể đặc hiệu kháng HLA người cho trước ghép là một yếu tố nguy cơ gây thải ghép tối cấp hoặc cấp, ảnh hưởng đến sự thành công của cuộc ghép và tiên lượng sống còn của tạng ghép. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2022-2023. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu và tiền cứu, thực hiện trên 183 bệnh nhân ghép thận, được làm xét nghiệm kháng thể kháng HLA trước ghép bằng kỹ thuật Panel Reactive Antibody-PRA và Single antigen bead trên hệ thống máy Luminex, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong năm 2022-2023. **Kết quả:** Kháng thể kháng HLA dương tính chiếm 38,8%. 30,9% xuất hiện kháng thể kháng HLA-B. 31,5% bệnh nhân có PRA dương tính có kháng thể kháng HLA đặc hiệu người cho. Trong đó, tỷ lệ dương tính kháng thể đặc hiệu kháng HLA lớp I, HLA lớp II và cả HLA lớp I và lớp II lần lượt là 76,4%, 17,6% và 6,0%. **Kết luận:** Tỷ lệ xuất hiện kháng thể kháng HLA là 38,8%, trong đó có 31,5% bệnh nhân có kháng thể kháng

HLA đặc hiệu người cho. Kháng thể đặc hiệu kháng HLA lớp I phổ biến nhất chiếm 76,4%.

Từ khóa: HLA, kháng thể kháng HLA, ghép thận.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF ANTI-HLA IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS AT VIET DUC FRIENDSHIP HOSPITAL IN 2022 TO 2023

Introduction: Patients with chronic kidney failure awaiting transplantation who have pre-formed donor-specific anti-HLA antibodies are at risk for hyperacute or acute rejection, which affects the success of the transplant and the survival prognosis of the graft. **Objective:** Describe the prevalence and characteristics of anti-HLA antibodies in kidney transplant patients at Viet Duc Friendship Hospital in 2022-2023. **Materials and method:** A cross-sectional, retrospective, and prospective descriptive study was conducted on 183 kidney transplantation patients and were tested for anti-HLA antibodies pre-transplant the Panel Reactive Antibody (PRA) and Single Antigen Bead techniques on the Luminex system at Viet Duc Friendship Hospital in 2022-2023. **Results:** The percentage of positive anti-HLA antibodies was 38.8%. Anti-HLA-B antibodies appeared in 30.9%. 31.5% of patients with positive PRA had donor-specific anti-HLA antibodies. Among these, the positive rates for class I anti-HLA antibodies, class II anti-HLA antibodies, and both class I and class II anti-HLA antibodies were 76.4%, 17.6%,

¹Bệnh viện HN Việt Đức

²Viện Huyết học – Truyền máu trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Trang
Email: vantrang.nguyen11692@gmail.com
SĐT: 0944911692

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 17/9/2024

and 6.0%, respectively. **Conclusion:** The prevalence of anti-HLA antibodies was 38.8%, with 31.5% of patients having donor-specific anti-HLA antibodies. Class I donor specific anti-HLA antibodies were the most common (76.4%). **Keywords:** HLA, anti-HLA antibodies, kidney transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị thay thế thận suy giai đoạn cuối hiệu quả nhất. Sự hồi phục chức năng thận ghép chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố trong đó chủ yếu là yếu tố người hiến, miễn cảm trước ghép của người nhận, hòa hợp miễn dịch trước ghép. Các kháng thể (KT) kháng HLA chủ yếu được hình thành sau khi tiếp xúc với HLA dị sinh thông qua quá trình mang thai, truyền máu, ghép tạng hoặc ghép tế bào gốc trước đó. Sự hiện diện của kháng thể đặc hiệu HLA người cho (HLA-DSA) trước ghép là yếu tố nguy cơ dẫn đến hiện tượng thải ghép tối cấp hoặc cấp. Bởi vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu mô tả tỷ lệ và một số đặc điểm của kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức năm 2022-2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 183 bệnh nhân (BN) ghép thận, được làm xét nghiệm (XN) KT kháng HLA trước ghép trên hệ thống máy Luminex, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong năm 2022-2023 có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Tiêu chuẩn lựa chọn: BN ghép thận đồng ý tham gia nghiên cứu và có chỉ định làm XN tiền miễn cảm (Panel Reactive Antibody - PRA hoặc Single Antigen Beads - SAB) trên hệ thống Luminex.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đủ hồ sơ bệnh án

Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang hồi cứu và tiền cứu

- Phương pháp chọn mẫu: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu toàn bộ, BN đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và không thuộc các tiêu chuẩn loại trừ thì được chọn vào nghiên cứu.

Các kỹ thuật và tiêu chuẩn chẩn đoán, đánh giá trong nghiên cứu:

Kỹ thuật XN kháng thể kháng HLA (tiền miễn cảm) ¹:

(1) XN sàng lọc KT kháng HLA bằng phương pháp LabScreen PRA Luminex One Lambda. Kết quả PRA: Âm tính hoặc Dương tính (thể hiện bằng %PRA).

(2) XN định danh KT kháng HLA bằng phương pháp Single Antigen Beads (SABs) Luminex One Lambda. Kết quả: Âm tính hoặc Dương tính (được thể hiện bằng định danh KT kháng HLA và MFI (cường độ huỳnh quang trung bình) tương ứng. Giá trị cut-off MFI ghi nhận sự xuất hiện KT kháng HLA có ý nghĩa trong ghép thận là 1000.

Quy trình giải miễn cảm trước ghép:

Các BN có HLA-DSA với MFI ≥ 3000 sẽ được lọc huyết tương kết hợp liệu pháp miễn dịch (IVIG) trước ghép. Khi HLA-DSA có MFI giảm < 3000 thì xem xét ghép thận ²

Các bước thực hiện nghiên cứu: 183 BN ghép thận được làm XN PRA trước ghép. Khi PRA dương, thực hiện làm SABs, xác định các HLA-DSA. Với các DSA có MFI ≥ 3000 sẽ được chỉ định giải miễn cảm trước ghép. XN SABs lần 2 sau đợt giải miễn cảm. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng bệnh nhân ghép thận

Đặc điểm chung		n
Tuổi	Tuổi nhỏ nhất	11
	Tuổi lớn nhất	66
	Tuổi trung bình (X±SD)	38,62 ± 10,69
Giới	Nam n (%)	125 (68,31)
	Nữ n (%)	58 (31,69)
	Tổng n (%)	183 (100)

Nhận xét: BN ghép thận có mức tuổi trung bình khoảng 38,62 tuổi. Tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới, với 68,31% là nam giới và 31,69% là nữ giới.

Bảng 2: Phân bố BN theo tiền sử mắc cảm trước ghép (n=183)

Tiền sử mắc cảm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có	Không	103	56,3
	Truyền máu	36	19,7
	Mang thai	22	12,0
	Truyền máu + mang thai	12	6,6
	Đã ghép tạng/tế bào gốc	10	5,4

Nhận xét: 56,3% người bệnh không có tiền sử mắc cảm trước ghép (103/183 BN). BN có tiền sử truyền máu và mang thai chiếm tỷ lệ lần lượt là 19,7% và 12,0%. Có 10 BN đã ghép thận trước đó với tỷ lệ 5,4%.

Bảng 3: Đặc điểm KT kháng HLA trước ghép (PRA)

Đặc điểm PRA	n	Tỷ lệ (%)
Tổng	183	100
Âm tính	112	61,2
Dương tính	71	38,8
- Chỉ có KT kháng HLA class I	29	15,8
- Chỉ có KT kháng HLA class II	18	9,8
- Có KT kháng HLA cả 2 class I và II	24	13,2

Nhận xét: Tỷ lệ KT kháng HLA trước ghép dương tính chiếm 38,8%. Trong đó tỷ lệ BN có kháng thể kháng HLA lớp I đơn độc chiếm tỷ lệ cao nhất (15,8%).

Bảng 4: Đặc điểm của KT kháng HLA ở 183 BN ghép thận theo từng locus (SABs)

Thông số	Kết quả	Số lượng kháng thể	Tỷ lệ %
Kháng thể kháng locus A		221	19,6
Kháng thể kháng locus B		348	30,9
Kháng thể kháng locus C		165	14,6
Kháng thể kháng locus DP		129	11,4
Kháng thể kháng locus DQ		115	10,2
Kháng thể kháng locus DR		149	13,3
Tổng số		1127	100

Nhận xét: KT kháng HLA lớp I (65,1%), xuất hiện với tỷ lệ cao hơn KT kháng HLA lớp II (34,9%). Kháng thể kháng HLA- B xuất hiện nhiều nhất chiếm 30,9%.

Bảng 5: Tỷ lệ HLA-DQA ở nhóm bệnh nhân có PRA dương tính (n=54)

Đặc điểm PRA	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
PRA (+) + HLA-DQA (-)	37	68,5
PRA (+) + HLA-DQA (+)	17	31,5

Nhận xét: Trong nhóm PRA dương tính, có 17 bệnh nhân xuất hiện HLA-DQA (+) chiếm tỷ lệ 31,5%, 37 bệnh nhân HLA-DQA (-) chiếm 68,5%.

Bảng 6: Đặc điểm HLA-DQA dương tính (n=17)

Đặc điểm HLA-DQA (+)		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tổng		17	100
Phân lớp	Lớp I (HLA - A, B, C)	13	76,4
	Lớp II (HLA – DR, DQ)	3	17,6
	Lớp I + II	1	6,0
MFI	MFI trung bình	3604 ± 2416	
	MFI nhỏ nhất	1215	
	MFI lớn nhất	12687	
	1000 < MFI ≤ 3000	10	58,8
	3000 < MFI ≤ 5000	2	11,8
	MFI > 5000	5	29,4

Nhận xét: DSA (+) lớp I đơn độc chiếm tỷ lệ cao nhất (76,4%). MFI trung bình của DSA là 3604, MFI từ trên 1000 tới 3000 chiếm 58,8%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, bao gồm 183 BN ghép thận tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức với độ tuổi trung bình là 38,62±10,69 tuổi và tỷ lệ nam giới (68,31%) cao hơn tỷ lệ nữ giới (31,69%) (bảng 1). Tương tự trong nghiên cứu của Alagoz S. và cộng sự (2019), tuổi trung bình của 118 BN được khảo sát là 38,9 ± 10,8 tuổi; nam giới chiếm 70,3%³. Đa số các BN có độ tuổi tương đối trẻ, trong đó độ tuổi thấp nhất là 11 tuổi và cao nhất là 66 tuổi. Độ tuổi 30 – 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,5%). BN được ghép thận có tuổi

trung bình trong độ tuổi lao động, một phần do nguyên nhân gây suy thận mạn tính là viêm cầu thận mạn tính ở lứa tuổi trẻ. Đồng thời, các bệnh lý thận mạn tính dẫn đến suy thận mạn như bệnh cầu thận, bệnh ống kẽ thận hay bệnh lý mạch thận có liên quan đến giới tính, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ và sự tiến triển của bệnh ở nam cũng nhanh hơn.

Về tiền sử mắc bệnh của 183 BN ghép thận (bảng 2), nghiên cứu được 103/183 BN (56,3%) không có tiền sử mắc bệnh trước ghép, 80/183 BN (43,7%) đã từng truyền máu, mang thai hoặc đã ghép tạng/ tế bào gốc trước đó. Trong đó, BN có tiền sử truyền máu chiếm 19,7%, đã từng mang thai chiếm 12,0% cả truyền máu và mang thai chiếm 6,6%. Có 10 BN đã ghép thận trước đó với tỷ lệ 5,4% (bảng 3.3). Tương tự nghiên cứu của

Nguyễn Thị Thu Hà về 152 BN ghép thận, có 48,7% người bệnh không có tiền sử miễn cảm trước ghép, tiền sử truyền máu và mang thai chiếm tỷ lệ bằng nhau là 20,4%, BN ghép lại chiếm 2% ⁴. Nắm rõ tiền sử miễn cảm trước ghép bao gồm truyền máu, mang thai và ghép tạng/tế bào gốc đã trở thành thường quy, giúp cho các bác sĩ đánh giá chính xác hơn tình trạng BN.

Từ bảng 3 cho thấy có 38,8% số BN nghiên cứu phát hiện KT kháng HLA trong huyết thanh. Kháng thể dịch thể thường chỉ tồn tại trong cơ thể một thời gian rồi bị đào thải nên tại thời điểm lấy máu làm xét nghiệm có thể phát hiện hoặc không phát hiện được kháng thể kháng HLA trong huyết thanh của bệnh nhân. So sánh với kết quả của M. P. Chacko và cộng sự (2013), nghiên cứu trên 164 bệnh nhân trước ghép, phát hiện 31 bệnh nhân (tỷ lệ 19%) dương tính với kháng thể kháng HLA ⁵. Hay với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hào, tỷ lệ này là 11,4% ⁶, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể là do quần thể bệnh nhân khác biệt, hoặc sự phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ là khác nhau. PRA cao thường gặp ở những bệnh nhân có tiền sử đã từng tiếp xúc với các kháng nguyên trước đó thông qua truyền máu, nhiễm trùng, cấy ghép tạng hay ở các phụ nữ mang thai, đã sinh đẻ ⁷. Tỷ lệ xuất hiện kháng thể kháng HLA lớp I đơn độc là 15,8%, cao hơn tỷ lệ chỉ có kháng thể kháng HLA lớp II là 9,8%, nhóm dương tính cả 2 class I và II là 13,2%. Tuy rằng các đối tượng có miễn cảm được ưu tiên ghép thận sớm nhưng một phần do số lượng thận hiến

còn thiếu quá nhiều so với nhu cầu ghép, đồng thời sự ảnh hưởng của tình trạng miễn cảm dẫn đến việc tìm kiếm và lựa chọn đối tượng phù hợp HLA càng khó khăn và kéo dài.

Hiện nay, Bệnh viện Việt Đức đang áp dụng cả xét nghiệm tiền miễn cảm PRA bằng phương pháp LabScreen PRA Luminex One Lambda với mỗi hạt Beads có gắn nhiều kháng nguyên và xét nghiệm DSA bằng phương pháp Single Antigen Beads (SAB) Luminex One Lambda với mỗi hạt Beads chỉ gắn 1 kháng nguyên nên có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Trong 71 BN có PRA dương, có 17 BN không được làm SABs nên bị loại khỏi nghiên cứu. Khi tiến hành phân tích và định danh kháng thể kháng HLA (SABs) trên 54 BN, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ BN có KT kháng HLA lớp I cao nhất với tỷ lệ 65,1%, trong đó KT kháng HLA-B có tỷ lệ cao nhất là 30,9%. Locus B là locus đa dạng nhất trong hệ thống HLA, có đến 4,358 allele, bởi vậy tần suất bắt gặp KT kháng HLA-B cao nhất là hoàn toàn phù hợp. KT kháng HLA locus A và DR xuất hiện khá phổ biến với tỷ lệ lần lượt là 19,6% và 13,3% (bảng 4).

Xác định được có 17 BN có HLA-DSA trước ghép (31,5%) và 37 BN còn lại không có HLA-DSA (68,5%) (bảng 5). Trong đó, chiếm tỷ lệ cao nhất (76,4%) là BN chỉ có HLA-DSA class I trước ghép đơn độc (bảng 6). So sánh với bảng 4 về đặc điểm tiền miễn cảm dương tính, tỷ lệ DSA dương tính class I cao nhất tương đương tỷ lệ chỉ có KT kháng HLA class I. Theo nghiên cứu của Otten

(2012), sàng lọc tất cả 837 huyết thanh BN trước ghép cho thấy 366 (43%) mẫu chứa KT kháng HLA class I và 238 (28%) mẫu so với class II. Trong số mẫu huyết thanh này, 210 (25%) chứa HLA-DSA class I và 168 (20%) huyết thanh có HLA-DSA class II. DSA xuất hiện thường xuyên hơn ở những người nhận là nữ và những BN được ghép lại⁸. Xuất hiện duy nhất 1 loại HLA-DSA ở 10 BN và 7 BN có nhiều hơn 2 loại DSA. MFI trung bình của HLA-DSA phân tích được là 3604 ± 2416 , cụ thể 58,8% có MFI từ trên 1000 tới 3000; 11,8% có MFI từ trên 3000 tới 5000 và 29,4% có MFI trên 5000. MFI lớn nhất xác định được là 12687 (kháng thể B7) (bảng 6). Ở nghiên cứu này, các BN có MFI DSA trên 3000 được thực hiện giải miễn cảm bằng lọc huyết tương phối hợp IVIG trước ghép, khi MFI giảm dưới 3000 thì được xem xét ghép thận. Sự hiện diện của DSA với MFI lên tới 3000 và kết quả so sánh chéo âm tính không được coi là chống chỉ định ghép tạng và được chấp nhận rộng rãi trên thế giới. Ở một số trung tâm cấy ghép, cơ hội cấy ghép cũng được trao cho những BN dương tính với DSA, với MFI lên tới 5000. Dựa trên thực tế của các đánh giá DSA với MFI < 3000 có thể không gây lắng đọng và gây ra các thiệt hại lâm sàng cho các phẫu thuật. Do đó, mặc dù tùy thuộc vào từng cơ sở, MFI của DSA được chấp nhận trước khi phẫu thuật vào khoảng 2000 đến 3000 trong ghép thận⁹. Nghiên cứu của Yoshihiro Itabashi và cộng sự (2019) cho rằng dù có sự hiện diện của DSA, tỷ lệ sống còn của tạng ghép vẫn khá cao nếu các biện pháp giải miễn

cảm như lọc huyết tương, IVIG và ức chế miễn dịch được thực hiện hiệu quả¹⁰. Việc quản lý và điều trị bệnh nhân có DSA trước ghép có thể cải thiện kết quả ghép thận cũng như áp dụng các biện pháp giải miễn cảm và theo dõi sát sao giúp giảm nguy cơ thải ghép và tăng cường tỷ lệ sống còn của tạng ghép.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 183 bệnh nhân ghép thận, chúng tôi rút ra kết luận:

- Kháng thể kháng HLA dương tính chiếm 38,8%.
- 30,9% xuất hiện kháng thể kháng HLA-B.
- 31,5% bệnh nhân có PRA dương tính có kháng thể kháng HLA đặc hiệu người cho. Trong đó, tỷ lệ dương tính kháng thể đặc hiệu kháng HLA lớp I, HLA lớp II và cả HLA lớp I và lớp II lần lượt là 76,4%, 17,6% và 6,0%. Chỉ số MFI trung bình là 3604, đa số bệnh nhân có MFI < 3000.

VI. KIẾN NGHỊ

Mở rộng nghiên cứu: Theo dõi KT kháng HLA cả trước và sau ghép với thời gian dài hơn và quần thể BN lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **One Lambda, Inc.** (2020). LABScreen™. Product Inserts.
2. **Adebiyi O., Gralla J., et al** (2016). Clinical Significance of Pretransplant Donor-Specific Antibodies in the Setting of Negative Cell-Based Flow Cytometry Crossmatching in Kidney Transplant Recipients. American

- Journal of Transplantation, 16(12), 3458–3467. doi:10.1111/ajt.13848
3. **Alagoz S., Seyahi N** (2019). Frequency of Human Leukocyte Antigens and Donor Specific Antibodies in Long-Term Living Donor Kidney Transplantation. Transplantation Proceedings, XX, 1e6.
 4. **Ha Nguyen Thi Thu, Manh Bui Van, Thang Le Viet et al.** (2020). Delayed Graft Function and Acute Rejection in Kidney Transplant Patients with Positive Panel-Reactive Antibody and Negative Donor-Specific Antibodies. Nephro-Urol Mon, 12(4): e107969.
 5. **M. P. Chacko, A. Mathan, D. Daniel, G. Basu, and S. Varughese.** Significance of pre-transplant anti-HLA antibodies detected on an ELISA mixed antigen tray platform (2013). Indian J Nephrol. 2013 Sep-Oct; 23(5): 351–353.
 6. **Nguyễn Thị Hảo và cộng sự** (2017). Nghiên cứu đặc điểm HLA và kháng thể kháng HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế. Tạp chí Y học TP HCM, phụ bản tập 21(6), 368–372
 7. **Zeevi A., Girnita A., and Duquesnoy R.** (2006). HLA antibody analysis: sensitivity, specificity, and clinical significance in solid organ transplantation. Immunol Res, 36(1–3), 255–264.
 8. **Otten H., Verhaar M., et al** (2012). Pretransplant Donor-Specific HLA Class-I and -II Antibodies Are Associated With an Increased Risk for Kidney Graft Failure. American Journal of Transplantation, 12(6), 1618–1623. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03985.x
 9. **Nakamura T, Ushigome H, Watabe K, et al.** In-fluences of pre-formed donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies in living-donor renal transplantation: Results with graft Immunocomplex capture fluorescence analysis. Transplantation Proceedings. 2017; 49 (5): 955-958.
 10. **Itabashi Y., Aikawa A., Muramatsu M., et al.** (2019). Living-Donor Kidney Transplant With Preformed Donor-Specific Antibodies. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant, 17(Suppl 1), 43–49.

BÁO CÁO VIÊN TRẺ

**ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO, MÔ TỦY XƯƠNG VÀ MỐI LIÊN QUAN
VỚI BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN Ở BỆNH NHÂN TĂNG TIỂU CẦU
TIỀN PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG
GIAI ĐOẠN 2018-2023**

Nguyễn Vũ Bảo Anh², Nguyễn Ngọc Dũng¹, Cao Hà My¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm tế bào, mô tủy xương và so sánh các đặc điểm trên giữa các loại đột biến gen trong bệnh tăng tiểu cầu tiên phát (ET). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 316 bệnh nhân ET tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018-2023. **Kết quả:** phần lớn bệnh nhân ET có số lượng bạch cầu (SLBC) tăng (> 11 G/L; 66,5%), số lượng tiểu cầu (SLTC) rất cao (> 1000 G/L; 52,8%), 52,8% tăng cả SLBC > 11 G/L và SLTC ≥ 1000 G/L. 82,9% bệnh nhân có mật độ tế bào tủy tăng, 91,8% có độ xơ tủy là MF-0. Đặc điểm mẫu tiểu cầu thường gặp gồm: kích thước lớn (95,6%), nhân lớn và tăng múi (hình san hô) (96,8%), đám rời rạc (54,1%) hoặc đám nhỏ 3-6 mẫu tiểu cầu (38,9%). Bệnh nhân có đột biến JAK2 có trung vị huyết sắc tố (Hb) cao hơn, trung vị SLBC cao hơn và trung vị SLTC thấp hơn so với bệnh nhân có đột biến CALR, MPL và triple-negative. Chỉ có 3/316

bệnh nhân không có bất thường nhân mẫu tiểu cầu, và đều không mang đột biến JAK2. **Kết luận:** nghiên cứu đã mô tả cụ thể các đặc điểm tế bào và mô học tủy xương thường gặp trong ET; các bệnh nhân có đột biến khác nhau có nhiều điểm khác biệt về chỉ số máu ngoại vi, song khá đồng đều về đặc điểm mô học tủy xương.

Từ khóa: tăng tiểu cầu tiên phát, tế bào và mô tủy xương, đột biến gen liên quan đến hội chứng tăng sinh tủy.

SUMMARY

**BONE MARROW CYTOPATHOLOGY
AND THE ASSOCIATION WITH
GENETIC ABNORMALITIES IN
PATIENTS WITH ESSENTIAL
THROMBOCYTHEMIA AT THE
NATIONAL INSTITUTE OF
HEMATOLOGY AND BLOOD
TRANSFUSION FROM 2018 TO 2023**

Objective: To demonstrate the bone marrow cytopathology features and comparison of these features between different gene mutations in essential thrombocythemia (ET). **Subjects and methods:** Retrospective study on 316 ET patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2018 to 2023. **Results:** Most ET patients had increased white blood cell count (> 11 G/L; 66.5%), very high platelet count (> 1000 G/L; 52.8%), 52.8% had

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Cao Hà My

SĐT: 0912340443

Email: md.mycas@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

both increased white blood cell count > 11 G/L and platelets ≥ 1000 G/L. 82.9% of patients had hypercellularity, 91.8% had myelofibrosis grade MF-0. Common characteristics of the megakaryocyte include: large size (95.6%), large and hyperlobulated nuclear (staghorn) (96.8%), loose cluster (54.1%) or small cluster of 3-6 megakaryocytes (38.9%). Patients with JAK2 mutations had higher median Hb, higher median white blood cell count and lower median platelet count than patients with CALR, MPL and triple-negative mutations. Only 3/316 patients had no platelet karyotype abnormalities, and none carried JAK2 mutations. **Conclusion:** The study thoroughly described the common bone marrow cytopathology features in ET; patients with different mutations had many differences in peripheral blood indices, but were quite similar in cytopathology features.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng tiểu cầu tiên phát (Essential thrombocythemia – ET) là một bệnh rối loạn tăng sinh tủy mạn ác tính (Myeloproliferative neoplasm – MPN) liên quan đến sự tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu tại tủy xương. [1] Cơ chế bệnh sinh của ET có liên quan đến các đột biến gen JAK2V617F, CALR và MPL, tuy nhiên các dấu ấn di truyền này không đặc trưng riêng cho ET và đóng vai trò là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán. Xét nghiệm tế bào và mô tủy xương, dù rất kinh điển, đến nay vẫn có giá trị quan trọng trong chẩn đoán xác định và đặc biệt là chẩn đoán phân biệt ET với đa hồng cầu nguyên phát (Polycythemia Vera – PV) và xơ tủy nguyên phát (Primary Myeloid Fibrosis – PMF). Một số nghiên cứu cho rằng có mối liên quan nhất định giữa đặc điểm tế bào, mô tủy xương của MPN và tổn thương di truyền, từ đó gợi ý việc chia dưới nhóm ET theo đặc điểm di

tuyền; tuy nhiên quan điểm này vẫn còn nhiều tranh cãi.[2] Với mong muốn đưa ra góc nhìn đầy đủ về đặc điểm xét nghiệm tế bào và mô tủy xương của ET và giá trị ứng dụng trong bối cảnh lâm sàng hiện tại ở Việt Nam, nghiên cứu này được thực hiện nhằm hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm tế bào và mô tủy xương ở bệnh nhân Tăng tiểu cầu tiên phát tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018-2023.
2. So sánh một số đặc điểm tế bào, mô tủy xương giữa các nhóm bệnh nhân có đột biến gen khác nhau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là 316 bệnh nhân ET khám và điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018 – 2023, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn sau: (1) bệnh nhân ≥ 16 tuổi; (2) chẩn đoán lần đầu tăng tiểu cầu tiên phát theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) 2016; tiêu chuẩn loại trừ là bệnh nhân tăng tiểu cầu thứ phát. Thiết kế nghiên cứu là hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh.

Tất cả bệnh nhân (BN) được thực hiện xét nghiệm tế bào và mô tủy xương; xét nghiệm PCR xác định đột biến gen JAK2V617F; các BN có kết quả JAK2 âm tính bằng PCR được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để phát hiện đột biến gen JAK2, CALR, MPL (37 bệnh nhân). Tiêu chuẩn chẩn đoán ET và độ xơ tủy theo tài liệu Phân loại bệnh máu ác tính của WHO năm 2016[1]. Phân nhóm nguy cơ ET dựa theo phân nhóm IPSET từ các nghiên cứu của Barbui và cộng sự[3].

Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của hội đồng đạo đức Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Mọi thông tin cá

nhân về đối tượng nghiên cứu được bảo mật, phục vụ cho mục đích nào khác.
chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tế bào học và mô tủy xương bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Đơn vị	Kết quả
Tuổi	Trung vị (min-max)	61 (18 – 93)
<50	n (%)	87 (27,5)
50-59	n (%)	62 (19,6)
60-69	n (%)	84 (26,6)
≥ 70	n (%)	83 (26,3)
Giới tính		
Nam	n (%)	118 (37,3)
Nữ	n (%)	198 (62,7)
Tiền sử huyết khối	n (%)	15 (4,7)
Phân nhóm nguy cơ		
Nguy cơ rất thấp	n (%)	29 (9,2)
Nguy cơ thấp	n (%)	120 (37,9)
Nguy cơ trung bình	n (%)	7 (2,2)
Nguy cơ cao	n (%)	160 (50,6)
Tổng số bệnh nhân = 316		

Trong 316 BN nghiên cứu, phần lớn có tuổi > 50 (72,5%). Nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao nhất với 50,6% BN, tiếp theo là nguy cơ thấp (37,9%).

Bảng 3.2. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi

Chỉ số	Đơn vị	Kết quả
Hemoglobin (g/L)	Trung vị (min-max)	138 (75 – 178)
< 120 (g/L)	n (%)	49 (15,5)
60 - <90 (g/L)	n (%)	6 (1,9)
90 - <120 (g/L)	n (%)	43 (13,6)
≥ 120 (g/L)	n (%)	267 (84,5)
Số lượng bạch cầu	Trung vị (min-max)	12,56 (3,63 – 64,12)
≤ 11 (G/L)	n (%)	106 (33,5)
< 4 (G/L)	n (%)	1 (0,3)
4 – 11 (G/L)	n (%)	105 (33,2)
> 11 (G/L)	n (%)	210 (66,5)
Số lượng tiểu cầu (G/L)	Trung vị (min-max)	1029 (509 - 2925)

451 – 999 (G/L)	n (%)	149 (47,2)
1000 – 1500 (G/L)	n (%)	122 (38,6)
> 1500 (G/L)	n (%)	45 (14,2)
SLTC ≥ 1000 (G/L) kèm SLBC > 11 (G/L)	n (%)	167 (52,8)
Tổng số bệnh nhân = 316		

2/3 số BN nghiên cứu có tăng SLBC >11 G/L. Tăng SLTC >1000 G/L khá thường gặp với tỉ lệ 52,8%, với 14,2% bệnh nhân có SLTC >1500 G/L. Có đến 52,8% bệnh nhân có tăng cả SLTC (≥1000 G/L) và SLBC (>11 G/L).

Bảng 3.3. Đặc điểm mô tủy xương và mẫu tiểu cầu

Chỉ số	n (%)	Chỉ số	n (%)
Đặc điểm mô tủy xương		Đặc điểm mẫu tiểu cầu	
Mật độ tế bào tủy xương		Kích thước mẫu tiểu cầu	
Bình thường	54 (17,1)	Bình thường / Nhỏ	14 (4,4)
Tăng	262 (82,9)	Lớn	302 (95,6)
Dòng hồng cầu		Đám mẫu tiểu cầu	
Có tăng sinh	16 (5,1)	Đám nhỏ (3-6 mẫu tiểu cầu)	123 (38,9)
Không tăng sinh	300 (94,9)	Đám lớn (>7 mẫu tiểu cầu)	5 (1,6)
Có tỉ lệ tăng tuổi trung gian	16 (5,1)	Đám dày đặc	17 (5,4)
Dòng bạch cầu hạt		Đám rời rạc	171 (54,1)
Có tăng sinh dòng bạch cầu hạt	24 (7,6)	Hình thái nhân mẫu tiểu cầu	
Không tăng sinh	292 (92,4)	Không bất thường	3 (0,9)
Có tỉ lệ tăng tuổi trung gian	22 (7,0)	Nhân giảm múi (hình đám mây)	5 (1,6)
Có tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu	316 (100)	Nhân tăng múi (hình san hô)	306 (96,8)
Mức độ xơ tủy xương		Nhân rối loạn phát triển	0
Độ 0 (MF-0)	290 (91,8)	Nhân trơ	2 (0,6)
Độ 1 (MF-1)	26 (8,2)	Nhân tăng sắc	11 (3,5)
Tổng số bệnh nhân = 316			

Tỉ lệ tăng sinh dòng hồng cầu và bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ thấp (lần lượt 5,1% và 7,6%), tỉ lệ bệnh nhân có xơ tủy độ 1 chiếm 8,2%. Chủ yếu gặp mẫu tiểu cầu kích thước lớn (95,6%), với đặc điểm nhân tăng múi/ nhân hình san hô (96,8%). Phân bố đám mẫu tiểu cầu chủ yếu gặp dạng đám rời rạc (54,1%) hoặc đám nhỏ (38,9%), hiếm gặp đám lớn (1,6%).

3.2. So sánh một số đặc điểm tế bào, mô tủy xương giữa các nhóm bệnh nhân có đột biến gen khác nhau

Trong 316 BN nghiên cứu, 210 BN có đột biến JAK2 chiếm tỉ lệ 67%. 37 BN không có đột biến JAK2 được làm xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để phát hiện các đột biến gen khác bao gồm CALR, MPL và triple-negative (không có đột biến gen JAK2, CALR và MPL). Kết quả: 17 BN có đột biến CALR; trong đó, số BN có CALR exon 9 type 1, type 2 và type khác lần lượt là 7, 8 và 2. Bốn BN có đột biến MPL; với 1 BN có MPL W515K và 1 có W515L. 16 BN thuộc nhóm triple-negative.

Bảng 3.4. So sánh đặc điểm chung và chỉ số máu ngoại vi giữa các đột biến gen

Chỉ số	Đơn vị	JAK2 (n=210) (1)	CALR (n=17) (2)	MPL (n=4) (3)	Trip-neg (n=16) (4)	p (1) và (2)	p (1) và (3)	p (1) và (4)
Đặc điểm chung								
Tuổi, giới, tiền sử								
Tuổi	Trung vị (khoảng)	63 (25-93)	54,5 (30-69)	54,5 (30-69)	46,5 (18-73)	0,01	0,32	0,00
Tuổi > 60	n (%)	116 (55,2)	3 (17,6)	1 (25,0)	4 (25)	0,00	0,23	0,02
Giới nam	n (%)	70 (33,3)	9 (52,9)	1 (25,0)	11 (68,8)	0,10	0,73	0,00
Phân nhóm nguy cơ								
Rất thấp	n (%)	0 (0)	14 (70,6)	3 (75,0)	12 (75)	0,00	0,00	0,00
Thấp	n (%)	90 (42,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Trung bình	n (%)	0 (0)	3 (17,6)	0 (0)	2 (12,5)			
Cao	n (%)	120 (57,1)	0 (0)	1 (25,0)	2 (12,5)			
Một số chỉ số máu ngoại vi								
Hb (g/L)	Trung vị (khoảng)	138,5 (75-178)	126 (99-164)	123 (112-134)	133 (77-156)	0,04	0,05	0,15
SLBC (G/L)	Trung vị (khoảng)	13 (3,5-41,8)	9.8 (4.6-19.8)	8.1 (7.8-10.9)	10.6 (4.2-10.2)	0,00	0,01	0,02
SLTC (G/L)	Trung vị (khoảng)	965,4 (509-2925)	1451 (879-2423)	1155 (782-1476)	1272 (655-2789)	0,00	0,48	0,02
Hb <120 g/L	n (%)	27 (12,9)	4 (23,5)	1 (25,0)	4 (25,0)	0,22	0,48	0,17
SLBC > 11 G/L	n (%)	147 (70)	6 (35,3)	0 (0)	7 (43,8)	0,00	0,00	0,03
SLTC > 1000 G/L	n (%)	97 (46,2)	15 (88,2)	2 (50,0)	11 (68,8)	0,00	0,88	0,08

Chú thích: BCH = bạch cầu hạt, HC = hồng cầu, MTC = mẫu tiểu cầu, TS = tiền sử; Trip-neg = triple- negative, SLBC = số lượng bạch cầu, SLTC = số lượng tiểu cầu.

Nhận xét: Trung vị tuổi ở nhóm có đột biến JAK2 là 63 tuổi, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trung vị tuổi nhóm có đột biến CALR và triple-negative (lần lượt 54,5

và 46,5 tuổi). Về phân nhóm nguy cơ, ở nhóm có JAK2, 57,1% BN có nguy cơ cao và còn lại là nguy cơ thấp. So sánh các chỉ số máu ngoại vi cho thấy, tỉ lệ BN có đột biến JAK2 kèm SLBC >11 G/L cao hơn, song tỉ lệ BN có SLTC rất cao > 1000 G/L lại thấp hơn ba nhóm còn lại; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. So sánh đặc điểm mô tủy xương giữa các đột biến gen

Đặc điểm tủy xương								
Mật độ TB tủy tăng	n (%)	170 (81)	14 (82,4)	3 (75,0)	12 (75,0)	0,89	0,76	0,56
Dòng tế bào tủy xương								
Tăng sinh dòng HC	n (%)	12 (5,7)	1 (5,9)	0	1 (6,2)	0,98	-	0,00
Tăng sinh dòng BCH	n (%)	18 (8,6)	1 (5,9)	0	0	0,70	-	-
Tăng sinh dòng MTC	n (%)	210 (100)	17 (100)	4 (100)	16 (100)	-	-	-
Mức độ xơ tủy xương								
Độ 0 (MF-0)	n (%)	199 (94,8)	13 (76,5)	3 (75,0)	12 (75,0)	0,00	0,09	0,00
Độ 1 (MF-1)	n (%)	11 (5,3)	4 (23,5)	1 (25,0)	4 (25,0)			
Kích thước MTC								
Bình thường/Nhỏ	n (%)	8 (3,8)	2 (11,8)	0 (0)	1 (6,2)	0,12	0,69	0,63
Lớn	n (%)	202 (96,2)	15 (88,2)	4 (100)	15 (93,8)			
Đám MTC								
Đám nhỏ	n (%)	82 (39)	7 (41,2)	2 (50,0)	6 (37,5)	0,97	0,85	0,41
Đám lớn	n (%)	3 (1,4)	0 (0)	0 (0)	1 (6,2)			
Đám dày đặc	n (%)	12 (5,7)	1 (5,9)	0 (0)	0 (0)			
Đám rời rạc	n (%)	113 (53,8)	9 (52,9)	2 (50,0)	9 (56,2)			
Hình thái nhân MTC								
Không bất thường	n (%)	0 (0)	2 (11,8)	0 (0)	1 (6,2)	0,00	0,00	0,00
Nhân giảm múi	n (%)	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Nhân tăng múi	n (%)	205 (97,6)	15 (88,2)	4 (100)	15 (93,8)			
Nhân tăng sắc	n (%)	7 (3,3)	1 (5,9)	0 (0)	1 (6,2)	0,58	0,71	0,54

Nhận xét: Tỷ lệ gặp xơ tủy độ 1 thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở BN có đột biến JAK2 (5,3%) so với đột biến CALR và triple-negative (lần lượt 23,5% và 25%). Tỷ lệ đặc điểm về tạo đám của MTC khá tương đồng giữa các loại đột biến gen; trong đó tạo đám rời rạc chiếm ưu thế (53,8%). Hình thái nhân MTC phổ biến nhất là nhân tăng múi. Có 3 bệnh nhân không gặp bất thường hình thái nhân MTC và đều không có đột biến JAK2. Nhân giảm múi rất hiếm gặp (1,9%) và đều xuất hiện ở BN có đột biến JAK2.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tế bào và mô tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu trên 316 BN cho thấy, 66,8% BN có SLBC tăng ≥ 11 G/L với trung vị là 12,56 G/L; có 14,2% BN có SLTC >1500 G/L với trung vị là 1029 G/L. Nghiên cứu của Gangat và cộng sự tại Mayo Clinic (Hoa Kỳ) trên 1000 BN ET cho thấy các chỉ số này thấp hơn đáng kể: trung vị SLBC và SLTC lần lượt là 8,5 G/L và 777 G/L, trong đó, tỷ lệ BN tăng SLTC >1000 G/L và >1500 G/L lần lượt là 25,6% và 5%.

[4] Điều này có thể lý giải là do người Việt chưa chú trọng khám sức khỏe định kỳ, khi kèm triệu chứng thì mới khám tại bệnh viện và được chẩn đoán.

Nghiên cứu của chúng tôi có 91,8% BN có xơ tủy độ MF-0 (bảng 3.4) và 8,2% BN xơ tủy độ MF-1, tương tự với nghiên cứu của Thiele và cộng sự (2009), trong đó chỉ khoảng <5% có tăng sinh xơ reticulín.[5] Hình thái MTC (bảng 3.3) giữa các BN khá đồng nhất, và hay gặp đám rời rác hoặc đám nhỏ 3-6 mẫu tiểu cầu. Đặc điểm hình thái MTC là yếu tố quan trọng trong chẩn đoán xác định ET và phân biệt với một số bệnh lý khác, đặc biệt là xơ tủy giai đoạn tiền xơ. [6] Khi phân tích bệnh phẩm sinh thiết tủy xương nghi ngờ hai bệnh lý này, cần ghi nhận đặc điểm tăng sinh/giảm sinh của cả ba dòng tế bào tủy; kích thước, đặc điểm nhân và phân bố của MTC, độ xơ tủy, sự có mặt có tế bào non và các đám tập trung tế bào bất thường.[7]

4.2. So sánh đặc điểm tế bào và mô tủy xương giữa các đột biến gen khác nhau

Tại bảng 3.4, trung vị tuổi của BN JAK2 là 63 tuổi với đến >50% BN tuổi >60, đây cũng là nhóm có độ tuổi già nhất. Trong một số nghiên cứu trên thế giới, trung vị tuổi đều cao hơn, dao động 64-71 tuổi, và cao nhất ở nhóm có JAK2 hoặc MPL.[4],[8],[9] Về chỉ số tế bào máu ngoại vi, SLBC của nhóm có JAK2 thấp hơn cả 3 nhóm còn lại, SLTC thấp hơn nhóm có đột biến CALR và triple negative. Trong nghiên cứu của Tefferi (2014), đột biến CALR có trung vị SLTC cao nhất với 1049 G/L (min-max 454-3460), [10] giá trị này trong nghiên cứu của Alvarez-Larran (2018) là 785 G/L (min-max 497-2934), [9] còn kết quả của chúng tôi lên đến 1451 G/L (min-max 879-2423). Trung vị SLBC trong các nghiên cứu này đều dưới 10

G/L, nhưng nghiên cứu của chúng tôi lên đến 13 G/L (min-max 3,5-41,8) ở nhóm có JAK2.[10]

Mức độ xơ tủy là yếu tố quan trọng trong chẩn đoán phân biệt ET với xơ tủy giai đoạn tiền xơ theo hướng dẫn mới từ WHO 2008 và 2016 [1], [5] Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ BN có xơ tủy độ 1 ở nhóm đột biến gen JAK2 là 5,3%, trong khi ba nhóm còn lại là 23,5% đến 25%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo Alvarez-Larran (2018), tỉ lệ gặp xơ tủy độ 1 khá cao, lần lượt từng nhóm đột biến gen JAK2, CALR và MPL là 18%, 41% và 9,5%. Hình thái mẫu tiểu cầu là đặc điểm đặc trưng và có giá trị cao trong chẩn đoán ET; và khá tương đồng giữa các nhóm đột biến gen khác nhau (bảng 3.4). Tác giả Alvarez-Larran (2018) nhận thấy mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ ở các nhóm đột biến gen JAK2, CALR và MPL lần lượt là 19%, 14% và 9,5%, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Đặc điểm nhân tăng múi cũng rất thường gặp trong nghiên cứu của Alvarez-Larran (2018) (80%-90%), tuy nhiên tỉ lệ gặp nhân giảm múi cũng khá cao, với 39% (nhóm có đột biến JAK2) đến 60% (nhóm có đột biến CALR).[9]

V. KẾT LUẬN

Trong 316 BN nghiên cứu, phần lớn có Hb bình thường, SLBC tăng, SLTC rất cao, trong đó >50% BN có tăng cả SLBC và SLTC. Các đặc điểm mẫu tiểu cầu thường gặp gồm: kích thước lớn (95,6%), nhân lớn và tăng múi (hình san hô) (96,8%), đám rời rác (54,1%) hoặc đám nhỏ 3-6 mẫu tiểu cầu (38,9%). So sánh các nhóm BN có đột biến khác nhau cho thấy nhiều điểm khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm tuổi, giới và chỉ số máu ngoại vi, song đặc điểm mô học tủy xương khá tương đồng giữa các nhóm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. và cộng sự.** (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405.
2. **Kim Y., Park J., Jo I. và cộng sự.** (2016). Genetic–pathologic characterization of myeloproliferative neoplasms. *Exp Mol Med*, 48(7), e247.
3. **Barbui T., Vannucchi A.M., Buxhofer-Ausch V. và cộng sự.** (2015). Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*, 5(11), e369–e369.
4. **Gangat N., Karrar O., Al-Kali A. và cộng sự.** (2024). One thousand patients with essential thrombocythemia: the Mayo Clinic experience. *Blood Cancer J*, 14(1), 11.
5. **Thiele J. và Kvasnicka H.M.** (2009). The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*, 4(1), 33–40.
6. **Tefferi A. và Barbui T.** (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*, 95(12), 1599–1613.
7. **Floreana A.M., Tripodo C., Iannitto E. và cộng sự.** (2004). Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia.
8. **Misawa K., Yasuda H., Araki M. và cộng sự.** (2018). Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*, 107(6), 673–680.
9. **Alvarez-Larran A., Martínez D., Arenillas L. và cộng sự.** (2018). Essential thrombocythaemia with mutation in MPL: clinicopathological correlation and comparison with JAK 2V617F-mutated and CALR- mutated genotypes. *J Clin Pathol*, 71(11), 975–980.
10. **Tefferi A., Wassie E.A., Guglielmelli P. và cộng sự.** (2014). Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *American Journal of Hematology*, 89(8), E121–E124.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY KHÁNG IMATINIB CÓ ĐỒNG THỜI NHIỀU ĐỘT BIẾN VÙNG KINASE BCR::ABL1

Trần Ngọc Xuân Thy¹, Phù Chí Dũng², Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib hiện diện đồng thời nhiều đột biến vùng tyrosine kinase BCR::ABL1.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib có đồng thời nhiều đột biến vùng BCR::ABL1 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 tới năm 2018. **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận 25 trường hợp có nhiều đột biến, chiếm tỉ lệ 20% tổng số người bệnh kháng imatinib có đột biến vùng BCR::ABL1. Đa số người bệnh ở giai đoạn mạn, kháng nguyên phát và thuộc nhóm nguy cơ cao theo Sokal. Xác suất sống còn toàn bộ, sống không tiến triển bệnh, sống không biến cố 5 năm lần lượt là 60,3%, 39,1% và 29,2%. Người bệnh điều trị nilotinib có thời gian sống còn kéo dài hơn so với nhóm tăng liều imatinib hay hydroxyurea (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). **Kết luận:** Điều trị nilotinib mang lại hiệu quả tốt hơn so với tăng liều imatinib hay hydroxyurea trên người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng

imatinib có đồng thời nhiều đột biến vùng BCR::ABL1.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy; Kháng imatinib; Nhiều đột biến

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF IMATINIB-RESISTANT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH MULTIPLE MUTATIONS IN BCR::ABL1 TYROSINE KINASE DOMAIN

Aim: Investigate the clinical characteristics and outcomes of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients with multiple mutations in BCR::ABL1 kinase domain.

Materials and methods: We conducted retrospective descriptive study of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients having multiple mutations in BCR::ABL1 domain at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from 2010 to 2018. **Results:** Our study reported 25/125 cases, accounting for 20% of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients, having multiple mutations. At the time of diagnosis, the majority of patients were in chronic phase, primary resistant and had high risk based on Sokal classification. 5-year-overall survival, 5-year-progression free survival, 5-year-event free survival were 60.3%, 39.1% and 29.2%, respectively. The overall survival was significantly better in nilotinib group compared with imatinib dose escalation or hydroxyurea.

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Conclusion: Imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients with multiple mutations in BCR::ABL1 kinase domain in nilotinib group had a more favorable prognosis than patients in imatinib dose escalation or hydroxyurea group.

Keywords: chronic myeloid leukemia; imatinib-resistant; multiple mutations

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng tủy là một bệnh lý huyết học ác tính chiếm khoảng 0,5% tổng số bệnh ung thư và 15% tổng số bệnh bạch cầu.¹ Bệnh thuộc nhóm tân sinh tăng sinh tủy, đặc trưng bởi sự hiện diện của chuyển đoạn nhiễm sắc thể 9 và 22, tạo ra nhiễm sắc thể Philadelphia chứa tổ hợp gen BCR::ABL1. Sự ra đời thuốc ức chế tyrosine kinase thế hệ 1, imatinib, nhắm trúng đích vào tổ hợp gen BCR::ABL1, đã kéo dài thời gian sống cho người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy nhiên, vấn đề kháng imatinib đang là thách thức trong điều trị. Tại Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Mỹ Hoà ghi nhận tỉ lệ kháng imatinib là 27%.² Đột biến vùng tyrosine kinase BCR::ABL1 là một trong các cơ chế chính gây kháng thuốc. Hơn nữa, người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib có thể hiện diện đồng thời nhiều đột biến vùng BCR::ABL1. Nghiên cứu ở các quốc gia ghi nhận tỉ lệ nhiều đột biến khác nhau, dao động trong khoảng 5 – 25%. Nghiên cứu của tác giả Kang và cộng sự³ ghi nhận đột biến vùng P-loop hoặc T315I thường được ghi nhận trong các trường hợp nhiều đột biến. Nghiên cứu của tác giả Liu⁴ và Patkar⁵ cho thấy người bệnh nhiều đột biến có tiên lượng xấu hơn. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có một nghiên cứu tại Việt Nam khảo sát nhóm người bệnh

này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu khảo sát các đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib có đồng thời nhiều đột biến vùng tyrosine kinase BCR::ABL1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib có đồng thời nhiều đột biến vùng kinase BCR::ABL1 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Người bệnh từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib theo tiêu chuẩn của Mạng lưới Bệnh bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net) 2009⁶ và có kết quả giải trình tự gen Sanger ghi nhận đồng thời nhiều đột biến vùng kinase BCR::ABL1.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh ở giai đoạn chuyển cấp tại thời điểm chẩn đoán kháng imatinib hoặc không có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

Phương pháp nghiên cứu: Đặc điểm lâm sàng, sinh học và kết quả điều trị của người bệnh được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án. Người bệnh được phân nhóm tiên lượng theo tiêu chuẩn Sokal⁷, phân nhóm giai đoạn bệnh và đánh giá hiệu quả điều trị theo Mạng lưới Bệnh bạch cầu Châu Âu (European Leukemia Net) 2009.⁶ Dữ liệu được xử lý bằng Microsoft Excel và phần mềm thống kê R.⁸

Y đức: Nghiên cứu được chấp thuận bởi hội đồng Y đức Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh (số 977/ĐHYD-HĐĐĐ)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Trong 125 người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib có đột biến ở vùng BCR::ABL1 được ghi nhận tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2018, có 25 trường hợp hiện diện đồng thời nhiều đột biến, chiếm tỉ lệ 20%. Tỉ lệ nam giới nhiều gấp 2,1 lần so với nữ. Tại thời điểm chẩn đoán kháng imatinib, tuổi trung vị của dân số nghiên cứu là 43 tuổi (nhỏ nhất là 17 tuổi và lớn nhất là 75 tuổi). Có 14 người bệnh được phân nhóm tiên lượng theo Sokal tại thời điểm chẩn đoán lần đầu tiên; trong đó, đa số thuộc nhóm nguy cơ cao (71,4%), tỉ lệ nguy cơ trung bình và nguy cơ thấp bằng nhau (14,3%). Tỉ lệ người bệnh giai đoạn mạn cao hơn gấp 3 lần so với giai đoạn tiến triển (76% so với 24%). Tỉ lệ kháng imatinib nguyên phát cao hơn so với thứ phát (72% so với 28%).

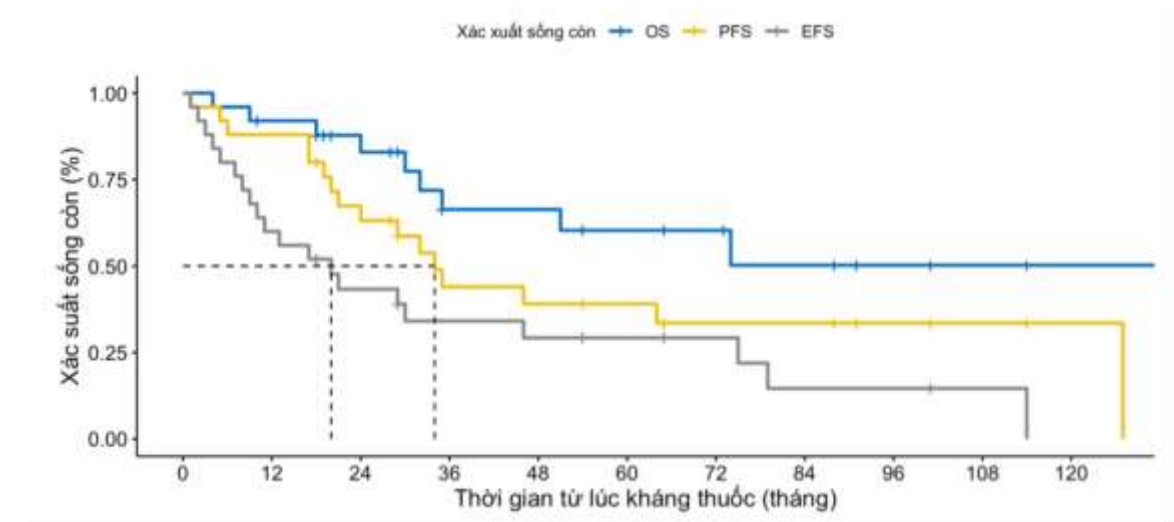
Tại thời điểm kháng thuốc, 17 người bệnh được ghi nhận có tình trạng thiếu máu, chiếm tỉ lệ 68%; trong đó có 1 người bệnh thiếu máu mức độ nặng với nồng độ hemoglobin 6,6 g/dL. Nồng độ hemoglobin trung bình là 10,7 g/dL (khoảng giới hạn 6,6-13,2 g/dL). Có 6 người bệnh có số lượng bạch cầu > 10 k/uL, chiếm tỉ lệ 24%. Số lượng bạch cầu trung bình là 17,0 k/uL (khoảng giới hạn 2,6-119,7 k/uL). Số lượng tiểu cầu thấp hơn 150 k/uL được ghi nhận

trong 6 trường hợp (24%). Số lượng tiểu cầu trung bình là 414,1 k/uL (khoảng giới hạn 86-1554 k/uL).

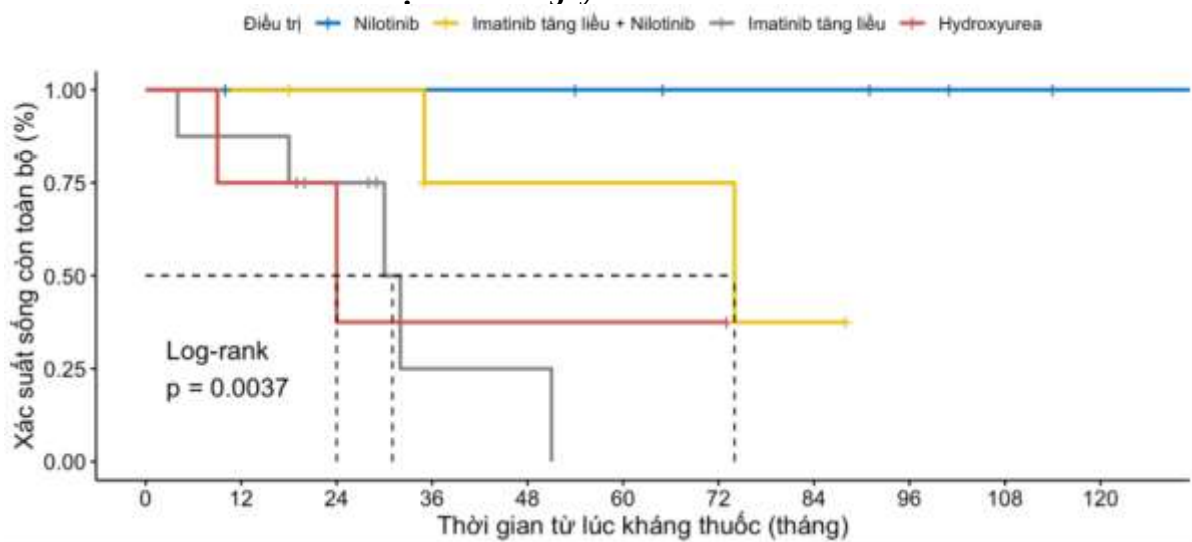
Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận, đa số người bệnh có nhiều đột biến thuộc các vùng khác nhau (80%); trong đó, chủ yếu là kết hợp đột biến vùng P-loop cùng với đột biến vùng khác (45%). Tỉ lệ người bệnh có đột biến T315I kết hợp đột biến khác là 16%. Có 22 trường hợp ghi nhận 2 đột biến, chiếm tỉ lệ 88%. Có 1 trường hợp có 3 đột biến (Y253F, F317L, F359I), 1 trường hợp có 4 đột biến (M244V, K245R, K247R, H396R) và 1 trường hợp có 5 đột biến (Y253H, A288V, A380V, A397V, E453G).

Hiệu quả điều trị

Hơn 50% người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy kháng imatinib hiện diện đồng thời nhiều đột biến vùng BCR::ABL1 còn sống tại thời điểm theo dõi cuối cùng. Thời gian theo dõi trung vị là 65 tháng (ngắn nhất là 4 tháng, dài nhất là 132 tháng). Mặt khác, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) trung vị là 34 tháng, thời gian sống không biến cố (EFS) trung vị là 20 tháng. Từ lúc chẩn đoán kháng thuốc, người bệnh có nhiều đột biến vùng BCR::ABL1 có xác suất sống còn toàn bộ (OS) 5 năm là 60,3% (95% KTC 41,9% – 86,9%), PFS 5 năm là 39,1% (95% KTC 23,2% - 66%), EFS 5 năm là 29,2% (95% KTC 15,4% - 55,4%) (Hình 1).



Hình 1: Xác suất sống còn toàn bộ (OS), xác suất sống không tiến triển bệnh (PFS), xác suất sống không biến cố (EFS) của người bệnh kháng imatinib có nhiều đột biến vùng tyrosine kinase BCR::ABL1



Hình 2: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn xác suất sống còn toàn bộ (OS) theo phân nhóm điều trị của người bệnh kháng imatinib có nhiều đột biến vùng tyrosine kinase BCR::ABL1

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nhóm người bệnh điều trị có nilotinib đạt OS cao hơn so với điều trị tăng liều imatinib hay hydroxyurea (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$) (Hình 2). Ngoài ra, khi phân tích khác biệt về nguy cơ tử vong, có biến cố hay tiến triển bệnh giữa nhóm có một và

nhiều đột biến, chúng tôi ghi nhận người bệnh có từ 2 đột biến trở lên có nguy cơ tử vong, xuất hiện biến cố hay tiến triển bệnh cao hơn so với chỉ hiện diện 1 đột biến; tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Bảng 1).

Bảng 1: Ảnh hưởng của số lượng đột biến đến đặc điểm sống còn

Số lượng đột biến	Nguy cơ	Hazard ratio (95% KTC)	Giá trị p
1 đột biến ≥ 2 đột biến	Tử vong	1 1,6 (0,7 – 3,4)	0,24
1 đột biến ≥ 2 đột biến	Có biến cố	1 1,5 (0,9 – 2,5)	0,11
1 đột biến ≥ 2 đột biến	Tiến triển bệnh	1 1,6 (0,9 – 2,9)	0,09

IV. BÀN LUẬN

Số người bệnh có từ 2 đột biến trở lên trong nghiên cứu chúng tôi chiếm tỉ lệ 20%, thấp hơn so với ghi nhận ở Ấn Độ⁹ (24,1%) nhưng cao hơn so với các nghiên cứu ở Brazil¹⁰ (5,6%), Ethiopia¹¹ (6,5%), Hoa Kỳ¹² (6,5%), Pháp¹³ (6,7%), Hungary¹⁴ (11,1%), Trung Quốc^{4,15} (6,8 – 14,8%). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu. Sự hiện diện nhiều đột biến cho thấy ưu điểm của xét nghiệm giải trình tự gen, giúp phát hiện đồng thời nhiều đột biến so với kỹ thuật như PCR đặc hiệu allele. Đa số người bệnh có nhiều đột biến thuộc các vùng khác nhau; trong đó chủ yếu là kết hợp đột biến vùng P-loop hoặc T315I với đột biến khác, tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Kang và cộng sự.³ Kết quả cho thấy đa số người bệnh ở giai đoạn mạn và thuộc nhóm nguy cơ cao theo phân nhóm tiên lượng Sokal, tương tự với các nghiên cứu trên thế giới.^{4,5} Đa số người bệnh thuộc nhóm kháng imatinib nguyên phát, có thể lí giải do cơ chế gây kháng thuốc khác nhau của nhiều đột biến gây kháng imatinib sớm.

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận người bệnh có từ 2 đột biến trở lên có nguy cơ tử vong, xuất hiện biến cố hay tiến triển bệnh

cao hơn so với chỉ hiện diện 1 đột biến (Bảng 1). Điều này có thể lý giải do đa số người bệnh có nhiều đột biến thuộc các vùng có cơ chế gây kháng thuốc khác nhau nên gây khó khăn cho điều trị. Hơn nữa, hầu hết các trường hợp nhiều đột biến đều bao gồm đột biến vùng P-loop hoặc T315I, là những đột biến tiên lượng xấu.^{4,10,16} Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, cần khảo sát số mẫu lớn hơn. Mặc dù nghiên cứu chúng tôi không xác định nhiều đột biến hiện diện trong cùng một dòng (đột biến phức hợp) hay đa dòng, nhưng đã có báo cáo rằng 70% người bệnh có nhiều đột biến có đột biến phức hợp.¹⁷ Đột biến phức hợp của BCR::ABL1 có thể gây ra mức độ kháng thuốc cao với thuốc ức chế tyrosine kinase.¹⁷ Nghiên cứu của tác giả Zabriskie và cộng sự cho thấy mặc dù ponatinib có hiệu quả chống lại hầu hết các đột biến vùng BCR::ABL1 bao gồm T315I, nhưng vẫn còn một số đột biến phức hợp như Y253H/T315I hoặc E255V/T315I có khả năng kháng ponatinib.¹⁸ Tuy nhiên, do số mẫu hiện diện nhiều đột biến trong nghiên cứu chúng tôi ít nên sự khác biệt được ghi nhận chưa có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Điều trị nilotinib mang lại thời gian sống còn tốt hơn so với tăng liều imatinib hay hydroxyurea trên nhóm người bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jabbour E, Kantarjian H.** Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology.* 2018;93(3):442-459.
2. **Nguyễn Thị Mỹ Hòa, Nguyễn Tấn Bình.** Hiệu quả thuốc imatinib mesylate trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn tại bệnh viện TMHH TP.HCM. . *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2010;373 (2):143-152.
3. **Kang K-H, Kim S-H, Choi S-Y, et al.** Compound mutations involving T315I and P-loop mutations are the major components of multiple mutations detected in tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research.* 2019;76:87-93.
4. **Liu J, Yang H, Xu X, Yi S, Meng L.** Mutations in the BCR-ABL1 kinase domain in patients with chronic myeloid leukaemia treated with TKIs or at diagnosis. *Oncology letters.* 2020;20(2):1071-1076.
5. **Patkar N, Ghodke K, Joshi S, et al.** Characteristics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia from India: not just missense mutations but insertions and deletions are also associated with TKI resistance. *Leukemia & lymphoma.* 2016;57(11):2653-2660.
6. **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al.** Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(35):6041.
7. **Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al.** Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. 1984;
8. **Team R. RStudio:** integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. 2021.
9. **Kagita S, Uppalapati S, Jiwatani S, et al.** Incidence of Bcr-Abl kinase domain mutations in imatinib refractory chronic myeloid leukemia patients from South India. *Tumor Biology.* 2014;35(7):7187-7193.
10. **Pagnano KBB, Bendit I, Boquimpani C, et al.** BCR-ABL mutations in chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors and impact on survival. *Cancer investigation.* 2015;33(9):451-458.
11. **Tadesse F, Asres G, Abubeker A, Gebremedhin A, Radich J.** Spectrum of bcr-abl mutations and treatment outcomes in ethiopian imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *JCO Global Oncology.* 2021;7:1187-1193.
12. **Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al.** Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia.* 2006;20(10):1767-1773.
13. **Nicolini F, Corm S, Le Q, et al.** Mutation status and clinical outcome of 89 imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients: a retrospective analysis from the French intergroup of CML (Fi (φ)-LMC GROUP). *Leukemia.* 2006;20(6):1061-1066.

14. **Meggyesi N, Kozma A, Halm G, et al.** Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematologica*. 2011;127(1):34-42.
15. **Qin Y, Chen S, Jiang B, et al.** Characteristics of BCR-ABL kinase domain point mutations in Chinese imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients. *Annals of hematology*. 2011;90:47-52.
16. **Kim SH, Kim D, Kim DW, et al.** Analysis of Bcr-Abl kinase domain mutations in Korean chronic myeloid leukaemia patients: poor clinical outcome of P-loop and T315I mutation is disease phase dependent. *Hematological oncology*. 2009;27(4):190-197.
17. **Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, et al.** BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationships. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(3):489-498.
18. **Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, et al.** BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer cell*. 2014;26(3):428-442.

XÁC ĐỊNH THỜI GIAN SỐNG CÒN CỦA HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU Ở NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Mỹ Linh¹, Huỳnh Thiện Ngôn¹, Nguyễn Quốc Thành²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định thời gian sống còn của hội chứng thực bào máu ở người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, người bệnh từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 01 năm 2024.

Kết quả nghiên cứu: 109 người bệnh được chẩn đoán Hội chứng thực bào máu với tuổi trung vị là 45 tuổi, dao động từ 17 đến 86 tuổi. Trong đó, 62 bệnh nhân (56,9%) là nam. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là sốt 98,2%, lách to 80,7%. Về đặc điểm cận lâm sàng, tất cả người bệnh đều có hình ảnh thực bào trong tủy đồ và tăng Ferritin. Yếu tố kích hoạt HCTBM thường gặp nhất là nhiễm trùng ở 52 bệnh nhân (47,7%) với tác nhân là EBV chiếm 36,7%. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 80 ngày. Tỷ lệ sống còn 1 năm ước đoán là 30,9%. Tỷ lệ tử vong chung là 60,6% với 34 ca tử vong trong 30 ngày đầu tiên, chiếm 31,2%. Bệnh nhân nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt có thời gian sống trung vị ngắn nhất (16 ngày), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p = 0,015$).

Kết luận: Hội chứng thực bào máu ở người lớn có đặc điểm lâm sàng, yếu tố kích hoạt phức tạp, thời gian sống trung vị ngắn ngày.

Từ khóa: Hội chứng thực bào máu, người lớn

SUMMARY

DETERMINING THE OVERALL SURVIVAL OF HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN ADULTS AT BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Objectives: Determining the overall survival of Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults at Blood Transfusion Hospital.

Methods and patients: Retrospective observational cross-sectional study, patients over 16 years old, were diagnosed with HLH 2004 diagnostic criteria at Blood Transfusion Hospital from January 2018 to January 2024

Results: The study included 109 patients, the median age was 45 years old with a wide range (17-86 years), 62 patients (56,9%) were male. Clinical features include fever (98,2%), splenomegaly (80,7%). In terms of laboratory features, all patients had hemophagocytosis in bone marrow and had elevated ferritin concentrations. The most common triggering disease was infections in 52 patients (47,7%) with EBV 36,7%. The median overall survival was 80 days. The estimated 1-year survival rate was 30,9%. Overall mortality rate was 61,5% with 30-day mortality rate was 31,2%. Patients with idiopathic associated HLH had shortest median survival (16 days), statistically significant differences between subgroups were observed ($p=0,015$).

Conclusions: HLH adult patients had very

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Bệnh viện Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mỹ Linh
SĐT: 0972503774

Email: nguyennlinh5497@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

complex clinical manifestations as well as underlying disease and short median overall survival.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, adult

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là hậu quả của sự giảm hoặc mất chức năng của tế bào giết tự nhiên (NK) và tế bào lympho T gây độc, dẫn đến hệ miễn dịch bị kích hoạt quá mức, gây tổn thương tế bào và suy đa cơ quan. Bệnh được ghi nhận nhiều nơi trên thế giới và ở nhiều độ tuổi khác nhau. HCTBM có tiên lượng xấu, tỉ lệ tử vong chung của HCTBM dao động từ 26,5 đến 74,8% theo một nghiên cứu năm 2022.¹ Hơn 10% bệnh nhân tử vong trong vòng 2 tháng sau khi chẩn đoán nếu không được điều trị. Nguyên nhân tử vong phổ biến là xuất huyết nội tạng, nhiễm trùng cơ hội do giảm bạch cầu trung tính, hoặc tổn thương đa tạng. Do đó, nhằm xác định thời gian sống còn của hội chứng thực bào máu ở người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Xác định thời gian sống còn của Hội chứng thực bào máu ở người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học” nhằm hai mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố kích hoạt của hội chứng thực bào máu ở người lớn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học

2. Xác định thời gian sống còn và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn của hội chứng thực bào máu ở người lớn tại Bệnh viện Truyền máu huyết học

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán HCTBM tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 01 năm 2024

Tiêu chuẩn nhận vào:

- Tất cả bệnh nhân trưởng thành từ 16 tuổi trở lên điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học

- Thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán HCTBM theo Hiệp hội bệnh lý thực bào máu thế giới (HLH-2004)

Tiêu chuẩn loại trừ:

- HCTBM nguyên phát dựa vào xét nghiệm gen phát hiện đột biến gen Perforin, UNC13D, STX11, STXBP2

- Những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ HLH nhưng không đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán

- Bệnh nhân đang mắc các bệnh mạn tính đã được chẩn đoán, có giảm các dòng tế bào máu như xơ gan, suy tủy, cường lách

Cỡ mẫu nghiên cứu:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu.

α : sai lầm loại 1: 0,05.

Z: hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

p: chọn p = 0,74, là tỷ lệ sống còn trong 30 ngày theo nghiên cứu của Shuai cùng cộng sự, năm 2016.² Chúng tôi chọn nghiên cứu tại Trung Quốc vì biến đổi địa lý được xem là một đặc điểm dịch tễ quan trọng của HCTBM người lớn, đồng thời nghiên cứu của chúng tôi với mục tiêu là mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị của bệnh nhân người lớn mắc HCTBM với nhiều nhóm yếu tố kích hoạt.

Chọn sai số biên trong nghiên cứu $d = 0,1$. Chúng tôi tính ra cỡ mẫu là 74 người.

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chẩn đoán Hội chứng thực bào máu 2004 (HLH 2004)³

Xác định chẩn đoán Hội chứng thực bào máu nếu thỏa mãn một trong 2 tiêu chuẩn sau:

1. Chẩn đoán sinh học phân tử phát hiện được các đột biến hằng định trong HLH.

2. Chẩn đoán khi thỏa mãn 5 trong 8 tiêu chuẩn phụ sau: Sốt, lách to, giảm hai trên ba dòng tế bào máu ($Hb < 90$ g/L, tiểu cầu < 100 G/L, bạch cầu đoạn trung tính < 1 G/L), triglyceride máu ≥ 3 mmol/L và/ hoặc fibrinogen $\leq 1,5$ g/L, ferritin tăng ≥ 500 ng/mL, có hình ảnh thực bào tế bào máu trong tủy xương hoặc gan hoặc lách, giảm hoặc mất hoạt tính của tế bào NK, nồng độ CD25 hòa tan ≥ 2400 U/mL

Trong đó, hoạt tính tế bào NK thường giảm hoặc mất trong Hội chứng thực bào máu và hầu hết bệnh nhân thiếu hụt perforin có bất thường hoạt tính tế bào NK,³ chính vì vậy, chúng tôi đánh giá hoạt tính của tế bào

NK thông qua sự giảm Perforin trên quần thể tế bào NK bằng dấu ấn miễn dịch mẫu máu. Ngoài ra, xét nghiệm sinh học phân tử trong Hội chứng thực bào máu chưa được thực hiện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học nên chúng tôi không thu thập biến số này.

Thu thập và xử lý số liệu:

Thu thập số liệu từ bệnh án theo phiếu thu thập số liệu, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được số liệu của 109 người lớn mắc Hội chứng thực bào máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 01 năm 2024. Số liệu phù hợp với cỡ mẫu chúng tôi tính được.

Tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu là 45 (khoảng dao động 17-86 tuổi), trong đó nhóm ≤ 50 tuổi là 65 người, chiếm 60%. Số bệnh nhân nam nhiều hơn bệnh nhân nữ, 62 (56,9%) nam và 47 (43,1%) nữ.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu theo tiêu chuẩn của HLH 2004

Bảng 5. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu theo tiêu chuẩn của HLH 2004

Chỉ số nghiên cứu	Số ca (%)
Số lượng người bệnh	109
Sốt	107 (98,2)
Lách to	88 (80,7)
Giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu	74 (67,9)
• Hgb < 90 g/L	72 (66,1)
• BCH < 1 G/L	41 (37,6)
• TC < 100 G/L	81 (74,3)
Triglycerid ≥ 3 mmol/l	75 (68,8)
Fibrinogen $\leq 1,5$ g/L	26 (23,9)
Ferritin ≥ 500 ng/ml	109 (100)

• Tăng ≥ 10000 ng/ml	69 (60,6)
Tủy đồ có hình ảnh thực bào máu	109 (100)
CD25 hòa tan	
• ≥ 2400 U/ml	30 (27,5)
• < 2400 U/ml	52 (47,7)
• Không thực hiện	27 (24,8)
Giảm perforin trên quần thể	
• Tế bào NK	9 (8,3)
• T/NK	34 (31,2)
• Tế bào T	2 (1,8)
• Không giảm	14 (12,8)
• Không thực hiện	50 (45,9)

Về lâm sàng, 98,2% bệnh nhân có biểu hiện sốt, 80,7% biểu hiện lách to.

Về cận lâm sàng, 100% trường hợp tủy đồ có hình ảnh thực bào và tăng Ferritin, trong đó Ferritin ≥ 10000 ng/ml chiếm 60,6%. Xét nghiệm ghi nhận giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu, tăng triglycerid và giảm fibrinogen lần lượt chiếm 67,9%, 68,8% và 23,9%. Có 82 trường hợp được thực hiện xét

nghiệm CD25 hòa tan, trong đó tăng CD25 hòa tan (≥ 2400 U/ml) chiếm 27,5%. Tương tự, có 59 ca thực hiện xét nghiệm Perforin, kết quả ghi nhận giảm Perforin trên quần thể NK và đồng thời 2 quần thể T và NK chiếm 39,5%.

Đặc điểm yếu tố kích hoạt của nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm yếu tố kích hoạt của nhóm nghiên cứu

Chỉ số nghiên cứu	Số ca (%)
Số lượng người bệnh	109
Nhiễm trùng	52 (47,7)
Siêu vi	
• EBV	40 (36,7)
• CMV	9 (8,3)
• HIV	1 (0,9)
Vì khuẩn	
• Mycobacterium tuberculosis	2 (1,8)
Bệnh lý ác tính	28 (25,7)
U lympho không Hodgkin	24 (22)
• U lympho tế bào B	14 (12,8)
• U lympho tế bào T	10 (9,2)
U lympho Hodgkin	3 (2,8)
Bạch cầu cấp dòng tủy	1 (0,9)
Bệnh lý tự miễn	11 (10,1)
Chưa rõ yếu tố kích hoạt	18 (16,5)

Trong nhóm nghiên cứu, 52 trường hợp (47,7%) có yếu tố kích hoạt là nhiễm trùng, chiếm tỉ lệ cao nhất. Tiếp theo là nhóm bệnh lí ác tính, nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt, bệnh lí tự miễn lần lượt là 25,7%, 16,5% và 10,1%. Trong nhóm yếu tố kích hoạt nhiễm trùng, EBV chiếm tỉ lệ cao nhất (36,7%). Trong nhóm ác tính, yếu tố kích hoạt ác tính thường gặp nhất là u lympho không Hodgkin

(22%). Yếu tố kích hoạt tự miễn liên quan đến Hội chứng thực bào máu trong nhóm nghiên cứu thường gặp là Lupus ban đỏ hệ thống. Ngoài ra, 18 bệnh nhân (16,5%) chưa tìm được yếu tố kích hoạt trong thời gian nằm viện.

Điều trị của hội chứng thực bào máu người lớn

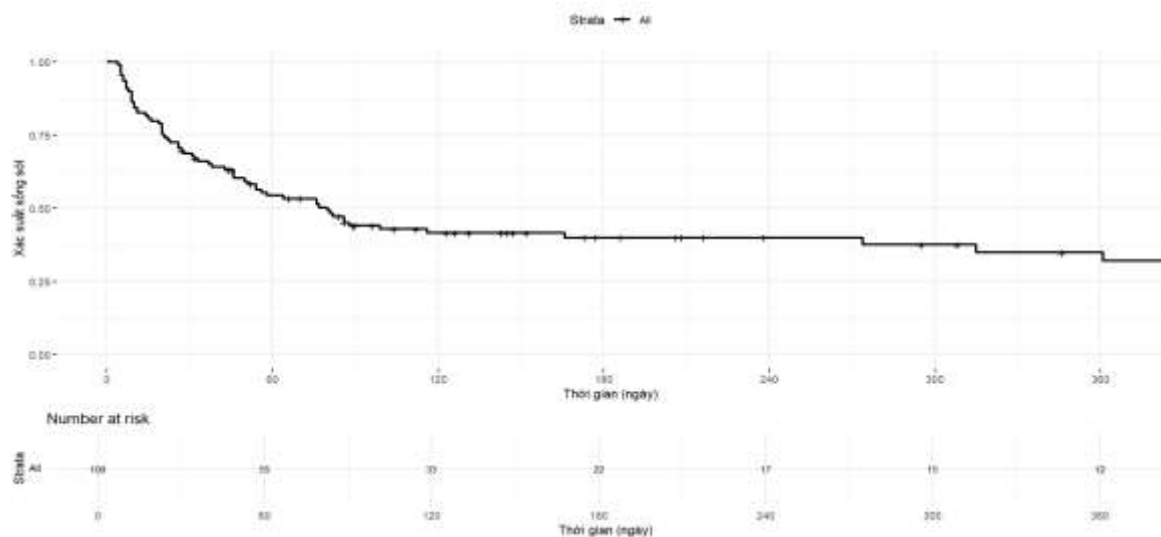
Bảng 3. Điều trị hội chứng thực bào máu người lớn của nhóm nghiên cứu

Chỉ số nghiên cứu	Số ca (%)
Phác đồ HLH – 94	40 (36,7)
Phác đồ HLH – 04	39 (35,8)
Bệnh lí nền	30 (27,5)

Điều trị Hội chứng thực bào máu rất đa dạng bao gồm điều trị thuốc ức chế miễn dịch và điều trị yếu tố kích hoạt. Trong nhóm nghiên cứu ghi nhận 40 bệnh nhân (36,7%) điều trị phác đồ HLH - 94 và 39 bệnh nhân (35,8%) điều trị phác đồ HLH - 04. Nhóm điều trị bệnh lí nền chiếm 27,5%.

Trong nhóm nghiên cứu, tỉ lệ tử vong chung là 66/109 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 60,6% với 34 ca tử vong trong 30 ngày đầu tiên chiếm tỷ lệ 31,2%. Nguyên nhân tử vong chiếm nhiều nhất là suy hô hấp (56%), tiếp theo là suy đa tạng (37,9%), rối loạn tri giác (18,2%), xuất huyết tạng (15,1%).

Kết cục và phân tích thời gian sống còn của hội chứng thực bào máu ở người lớn

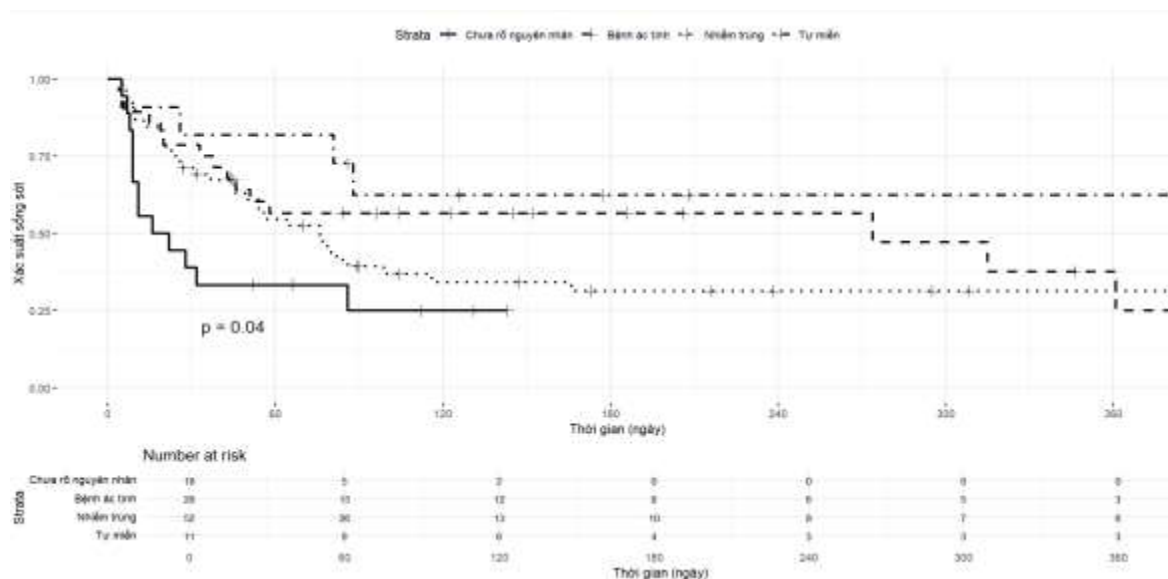


Biểu đồ 1. Thời gian sống còn toàn bộ của nhóm nghiên cứu

Thời gian theo dõi trung vị là 186 ngày. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị (median overall survival) của nhóm nghiên cứu là 80 ngày (Khoảng tin cậy 95% 52,9 – 107,1). Tỷ lệ sống còn 1 năm ước đoán là 30,9%.

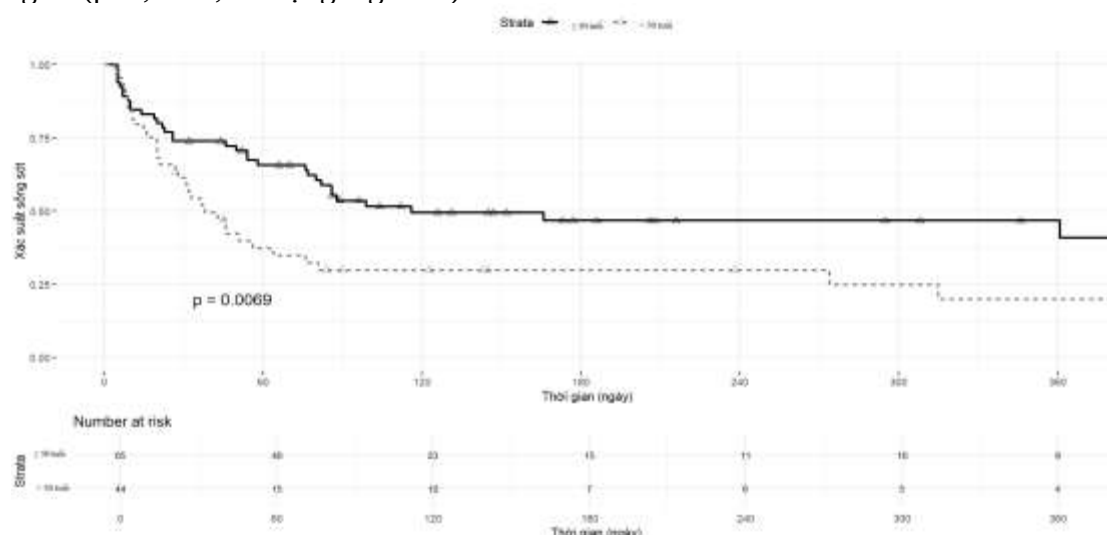
Trong đó, nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt (màu cam) có thời gian sống trung vị thấp

nhất là 16 ngày, tiếp theo là nhiễm trùng (màu xanh lá cây) 76 ngày, nhóm ác tính (màu xanh dương) 274 ngày, tự miễn (màu vàng) 431 ngày, sự khác biệt giữa các phân nhóm có ý nghĩa thống kê ($p = 0,04$).



Biểu đồ 2. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị theo các yếu tố kích hoạt

Ngoài ra, thời gian sống còn toàn bộ trung vị của nhóm ≤ 50 tuổi là 116 ngày, nhóm >50 tuổi là 38 ngày. Sự khác biệt về xác suất sống thêm toàn bộ khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p=0,0069$, sử dụng log-rank)



Biểu đồ 3. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị của 2 nhóm tuổi

Bảng 4: Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn

Yếu tố nguy cơ	HR đơn biến (Khoảng tin cậy 95%)	P	HR đa biến (Khoảng tin cậy 95%)	P
Đặc điểm lâm sàng				
Tuổi > 50 tuổi	1,99 (1,23 - 3,23)	0,005*	2,53 (1,52-4,19)	0,000*
Lách to	1,05 (0,58 – 1,9)	0,861		
Xét nghiệm				
Hgb < 90 g/L	1,22 (0,73 – 2,05)	0,45		
BCH < 1 G/L	1,5 (0,91 – 2,46)	0,109		
TC < 100 G/L	1,93 (1,06 – 3,51)	0,031*	1,63 (0,89 – 3)	0,116
Ferritin > 10000 ng/ml	1,98 (1,18 – 3,3)	0,009*	2,35 (1,36 – 4,1)	0,002*
Triglycerid ≥ 3mmol/l	0,9 (0,54-1,51)	0,7		
Fibrinogen ≤ 1,5 g/L	1,08 (0,61-1,92)	0,8		

Các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống còn, phân tích đơn biến ghi nhận tuổi > 50, số lượng tiểu cầu < 100 G/L, nồng độ Ferritin > 10000 ng/ml liên quan đến thời gian sống còn. Trong khi phân tích đa biến, tuổi > 50 và tăng Ferritin > 10000 ng/ml là hai yếu tố duy nhất có tương quan với thời gian sống còn (khoảng tin cậy 95%; $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu theo tiêu chuẩn của HLH 2004

Đặc điểm lâm sàng thường gặp là sốt 98,2% và lách to chiếm 80,7%. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của M.Zhou, hầu hết người bệnh đều biểu hiện sốt tại thời điểm nhập viện (98,5%) và lách to là 87%.⁴

Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm máu ngoại vi

Số lượng người bệnh giảm ít nhất 2/3 dòng tế bào máu chiếm 67,9%, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt lần lượt là 74,3%, 66,1%, 37,6%. Nghiên cứu này tương đối giống với kết quả của Sebastian Birndt ghi nhận giảm ít nhất 2 dòng tế bào máu là 73%, thứ tự giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm

bạch cầu hạt lần lượt là 82%, 72%, 43%.⁵ Trong khi đó, nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh ghi nhận tỉ lệ giảm 2 dòng tế bào máu chiếm 44,8% với giải thích rằng một số bệnh nhân đã được điều trị truyền máu và truyền tiểu cầu ở tuyến trước.⁶

Đặc điểm các xét nghiệm chẩn đoán khác

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp tủy đồ có hình ảnh thực bào. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh (95,8%),⁶ nhưng tương đối cao hơn các nghiên cứu nước ngoài như 72,2% của M. Zhou⁴ và 63% của Sebastian Birndt.⁵ Kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của nước ngoài vì bệnh nhân thường khám trễ, biểu hiện triệu chứng rõ.

Bên cạnh đó, 100% người bệnh tăng Ferritin, trong đó Ferritin ≥ 10000 ng/ml chiếm 60,6%, tăng triglycerid và giảm fibrinogen lần lượt chiếm 68,8% và 23,9%. Có 82 trường hợp được thực hiện xét nghiệm CD25 hòa tan, trong đó tăng CD25 hòa tan chiếm 27,5%. So với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh và cộng sự: 100% tăng Ferritin, 65,6% tăng triglycerid, 14,2% giảm fibrinogen, 87,5% tăng CD25 hòa tan.⁶ Có

thể thấy kết quả tăng Ferritin, tăng Triglycerid và giảm Fibrinogen của chúng tôi giống với nghiên cứu trên. Sự khác biệt ở đây là về xét nghiệm CD25 hòa tan có thể do thời gian ngưng xét nghiệm tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học dẫn đến số lượng bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm và kết quả thu được bị hạn chế.

Đặc điểm yếu tố kích hoạt của hội chứng thực bào máu

Yếu tố kích hoạt thực bào thường gặp nhất là nhiễm trùng chiếm 47,7%, tiếp theo là nhóm bệnh lý ác tính chiếm 25,7%, nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt chiếm 16,5%, bệnh tự miễn chiếm 10,1%. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Sebastian Birndt với các yếu tố kích hoạt lần lượt là nhiễm trùng 44,5%, bệnh lý ác tính 35%, nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt 10,9%, tự miễn 9,5%.⁵

Đặc điểm điều trị của hội chứng thực bào máu

Không có điều trị tiêu chuẩn trong tất cả bệnh nhân HCTBM, chủ yếu phụ thuộc vào nhóm yếu tố kích hoạt và tình trạng lâm sàng. Vì vậy, rất khó để so sánh về đặc điểm điều trị với các nghiên cứu khác. Phần lớn các ca được điều trị với phác đồ HLH. Nhóm điều trị bệnh lý nền chủ yếu là nhóm ác tính và bệnh lý tự miễn.

Kết cục và phân tích thời gian sống còn của hội chứng thực bào máu ở người lớn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tử vong chung là 60,6%. Kết quả tương tự với bài tổng quan của Halil Yildiz năm 2022, ghi nhận tỉ lệ tử vong dao động từ 26,5 đến 74,8%.¹ Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi có 34 ca tử vong trong 30 ngày đầu tiên chiếm 31,2%, tương tự với nghiên cứu của Otrock, tỉ lệ tử vong 30 ngày của HCTBM người lớn là 30%.⁷

Thời gian theo dõi trung vị từ lúc chẩn đoán là 186 ngày, trong đó thời gian sống còn toàn bộ trung vị của nhóm nghiên cứu là 80 ngày và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm yếu tố kích hoạt. So với nghiên cứu Sebastian Birndt, thời gian sống còn toàn bộ trung vị là 267 ngày, không có sự khác biệt giữa các phân nhóm yếu tố kích hoạt, trong đó nhóm ác tính có thời gian sống còn ngắn nhất là 160 ngày.⁵ Sự khác biệt ở đây là do người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thường đến bệnh viện ở giai đoạn trễ nên thời gian sống còn tương đối ngắn. Đồng thời, nhóm chưa rõ yếu tố kích hoạt là nhóm bệnh nhân diễn tiến nặng hoặc không đủ kinh phí để làm tất cả xét nghiệm tầm soát yếu tố kích hoạt nên thời gian sống còn trung vị thấp nhất.

Tuổi được xem là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống còn trong nhiều nghiên cứu, tuy nhiên ngưỡng tuổi có sự khác biệt đáng kể, dao động từ > 50 tuổi đến ≥ 60 tuổi.¹ Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra nhóm >50 tuổi có thời gian sống còn trung vị nhỏ hơn nhóm ≤ 50 tuổi là 38 ngày so với 116 ngày và sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê. So nghiên cứu của M.Zhou, giữa nhóm ≥ 60 tuổi có thời gian sống còn trung vị là 24 ngày với 159 ngày của nhóm <60, $p < 0,001$.⁴ Sự khác biệt về mốc tuổi là do nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung vị là 45 thấp hơn nghiên cứu của M.Zhou là 52 tuổi.

Ngoài ra, tỉ lệ sống còn 1 năm ước đoán là 30,9%. Kết quả thấp hơn nghiên cứu tại Anh với tỉ lệ sống còn trên 1 năm là 50% trên cỡ mẫu là 1628 người bệnh là vì cỡ mẫu của chúng tôi tương đối nhỏ và sự khác biệt về chủng tộc.⁸

Khi phân tích các yếu tố tác động đến thời gian sống còn, chúng tôi ghi nhận tuổi

cao (> 50 tuổi), giảm tiểu cầu (< 100 G/L) và tăng Ferritin > 10000ng/ml là các yếu tố ảnh hưởng. Điều này phù hợp với cơ chế bệnh sinh của Hội chứng thực bào máu khi Ferritin tăng cao gợi ý tình trạng hoạt động quá mức của đại thực bào, tổn thương tế bào gan; giảm tiểu cầu là kết quả của quá trình thực bào, cường lách và DIC; tuổi cao thường có nhiều bệnh lý phối hợp, tình trạng lâm sàng và đáp ứng điều trị kém hơn. Các yếu tố ảnh hưởng này đã được chứng minh trong nghiên cứu của Sebastian Birndt, ngoài ra trong nghiên cứu này còn các yếu tố tác động như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm albumin, tăng bilirubin gấp 5 lần;⁵ và nghiên cứu của Nguyễn Thị Ánh với tuổi cao, giảm 2/3 dòng tế bào máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt, tăng triglycerid trong phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong.⁶

V. KẾT LUẬN

- Đặc điểm lâm sàng của Hội chứng thực bào máu điển hình là sốt 98,2% và lách to chiếm 80,7%.

- Xét nghiệm có giá trị chẩn đoán là: tăng Ferritin và hình ảnh thực bào trong tủy đồ 100%, tăng Triglycerid là 68,8%, tăng nồng độ CD25 hòa tan là 27,5%, giảm hoạt tính tế bào NK 39,5%

- Yếu tố kích hoạt thực bào thường gặp nhất là nhiễm trùng 47,7%, với tác nhân EBV là 36,7%

- Hội chứng thực bào máu có tỉ lệ tử vong chung là 60,6% với 34 ca tử vong trong 30 ngày đầu tiên chiếm 31,2%. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị của nhóm nghiên cứu là 80 ngày. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống còn toàn bộ trung vị giữa các phân nhóm yếu tố kích hoạt và giữa nhóm lớn tuổi và trẻ tuổi ($p < 0,05$)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Halil Yildiz, Van Den Neste Eric, P. Defour J, et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. 2022;115(4): 205-213.
2. Xiao Shuai, Xu Juan, Zhong Xushu, et al. Retrospective treatment analysis of a series of 104 patients with adult onset hemophagocytic lymphohistiocytosis in a single institution of China. 2016;128(22): 4882.
3. Jan-Inge Henter, Horne AnnaCarin, Aricó Maurizio, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2007;48(2):124-131.
4. Meng Zhou, Li Li, Zhang Qiaolei, et al. Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2018;111(1):23-31.
5. Sebastian Birndt, Schenk Thomas, Heinevetter Babett, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. 2020;146:1065-1077.
6. Nguyễn Thị Ánh, Hòa Phan Quang, Thảo Nguyễn Thị, et al. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng thực bào tế bào máu ở người lớn tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương năm 2018-2023. 2024;65(1)
7. Zaher K Otrock, Grossman Brenda J, Eby Charles S %J International Journal of Hematology. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2018; 108(5):485-490.
8. Joe West, Stilwell Peter, Liu Hanhua, et al. 1-year survival in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a nationwide cohort study from England 2003–2018. 2023; 16(1):56.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC Tủy XƯƠNG CỦA BỆNH NHÂN XƠ Tủy NGUYÊN PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2016-2022

Phạm Thị Nguyệt¹, Nguyễn Ngọc Dũng¹,
Nguyễn Hà Thanh¹, Lưu Thị Thu Hương¹

TÓM TẮT.

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 86 bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tủy nguyên phát (PMF) tại viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2016 đến hết tháng 12/2022. Kết quả: Tỷ lệ tiêu bản có mật độ tế bào tủy tăng, bình thường và giảm lần lượt là 39,53%, 24,42% và 36,05%, không có sự khác biệt ở các nhóm đột biến gen ($p>0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có dòng hồng cầu, bạch cầu giảm sinh là 63,95%, 32,56%. Tỷ lệ này ở nhóm tiền xơ tủy (Overt-PMF) cao hơn nhóm xơ tủy thực sự (Pre-PMF) ($p<0,05$). Dòng mẫu tiểu cầu đa dạng về kích thước, đặc điểm nhân và phân bố. Nhân giảm múi và bất thường trưởng thành nhân là đặc điểm hay gặp nhất. Trong đó, bất thường trưởng thành nhân và nhân trẻ hay gặp ở nhóm Overt-PMF hơn nhóm Pre-PMF. Mẫu tiểu cầu ở nhóm Overt-PMF thường phân bố thành cụm dày đặc và phân bố thành cụm lỏng lẻo ở nhóm Pre-PMF. Nhuộm xơ reticulin bằng phương pháp nhuộm Gomori cho thấy tỷ lệ MF-0, MF-I, MF-II, MF-III lần lượt là: 6,98%, 20,93%, 48,84%, 23,26%. Bệnh nhân nhóm Pre-PMF trẻ tuổi hơn nhóm Overt-PMF. Tỷ lệ lách to ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-

PMF 5,7 lần (95%CI: 1,64-19,84). Mức độ xơ tủy xương càng cao, tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu càng cao và tỷ lệ bệnh nhân tăng tiểu cầu càng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Từ khóa: xơ tủy nguyên phát (PMF), mô bệnh học tủy xương, xơ tủy xương, Pre-PMF, Overt-PMF.

SUMMARY

BONE MARROW HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF PRIMARY MYELOFIBROSIS PATIENTS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2016 TO 2022

This is a retrospective and cross-sectional study on 86 patients with primary myelofibrosis at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2016 to 2022. Results: The proportions of patients with increased, normal and decreased marrow cell density were 39.53%, 24.42% and 36.05%, no difference in gene mutation groups ($p>0.05$). The proportion of patients with hypoplastic erythroid, leukocyte lineage was 63.95%. It is higher in the Overt-PMF group than in the Pre-PMF group ($p<0.05$). The megakaryocyte was diverse in size, nuclear characteristics and distribution. Hypolobated nuclei and abnormal nuclear maturation were the most common features. Of which, maturation defects nuclear and naked nuclei were more common in the Overt-PMF group than in the Pre-

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Nguyệt
SĐT: 0941904200

Email: phamnguyethmu2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

PMF group. Megakaryocyte in the Overt-PMF group was often distributed in dense clusters and loose clusters in the Pre-PMF group. Reticulin fiber was detected by Gomori staining method. The rates of MF-0, MF-I, MF-II, MF-III were: 6.98%, 20.93%, 48.84%, 23.26%, respectively. The rate of patients with splenomegaly in the Overt-PMF group was 5.7 times higher than Pre-PMF group (95%CI: 1.64-19.84). The higher the bone marrow fibrosis grade was, the higher the rate of patients with anemia was and the lower the rate of thrombocytosis was, the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Keywords: histopathological, primary myelofibrosis (PMF), myelofibrosis, Pre-PMF, Overt-PMF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ tuỷ nguyên phát được mô tả lần đầu tiên vào năm 1879 bởi Gutsva Heuck [1]. Theo đó, WHO ứng dụng một cách chặt chẽ các đặc điểm lâm sàng, hình thái học tế bào, mô học tuỷ xương kết hợp với các đột biến gen đặc trưng. Trong đó, xét nghiệm mô bệnh học tuỷ xương là một trong những tiêu chuẩn chính để chẩn đoán xác định các thể bệnh trong nhóm hội chứng tăng sinh tuỷ mạn ác tính nói chung cũng như bệnh xơ tuỷ nguyên phát nói riêng và đặc biệt được nhấn mạnh trong tiêu chuẩn chẩn đoán theo WHO 2016 [2]. Việc sinh thiết để đánh giá mô bệnh học và mức độ xơ trong tuỷ xương là yêu cầu thiết yếu trong việc chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh sớm nhằm đạt hiệu quả cao nhất. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị của bệnh nhân xơ tuỷ nguyên phát. Tuy nhiên ở Việt Nam, do xơ tuỷ nguyên phát là bệnh lý hiếm gặp và chủ

yếu được chẩn đoán và điều trị tại các bệnh viện lớn nên vẫn chưa có nhiều nghiên cứu cụ thể về đặc điểm mô bệnh học tuỷ xương ở nhóm bệnh nhân này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm mô bệnh học tuỷ xương của bệnh nhân xơ tuỷ nguyên phát và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân xơ tuỷ nguyên phát tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương giai đoạn 2016-2022

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương trong giai đoạn từ năm 2016 - 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát theo tiêu chuẩn của WHO 2016 tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát theo tiêu chuẩn của WHO 2016, nhưng đã nhận điều trị trước đó hoặc không thể thu thập được đầy đủ thông tin, biến số nghiên cứu. Bệnh nhân có mảnh sinh thiết tuỷ xương không đạt yêu cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, hồi cứu, mô tả cắt ngang. Cỡ mẫu thực tế là 86.

Biến số nghiên cứu: đặc điểm chung (tuổi, giới, chẩn đoán giai đoạn bệnh, đột biến gen); đặc điểm mô bệnh học tuỷ xương (mật độ tế bào; đặc điểm về mức độ sinh dòng hồng cầu, bạch cầu và mẫu tiểu cầu, đặc điểm xơ tuỷ xương); đặc điểm xét

nghiệm, lâm sàng (Hb, SLBC, SLTC, đặc điểm lách to, gan to, tắc mạch...).

2.3. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

a. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh xơ tuỷ nguyên phát theo WHO 2016 [3]

b. Phân độ mức độ xơ trong tuỷ xương theo WHO 2016 [4]

c. Nhận xét về tăng sinh xơ nền trên tiêu bản nhuộm Hematoxylin – Eosin [5]

d. Các tiêu chuẩn về mật độ, hình thái và phân bố mẫu tiểu cầu [6].

2.4. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0: Biến định lượng được tính giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max. Biến định tính được tính tỷ lệ %. So sánh các tỷ lệ và tìm mối quan hệ: Sử dụng test χ^2 các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới	Nam	48	55,81
	Nữ	38	44,19
Độ tuổi	<50 tuổi	8	9,3
	50-60 tuổi	16	18,6
	>60 tuổi	62	72,1
Phân loại giai đoạn bệnh	Pre-PMF	24	27,91
	Over-PMF	62	72,09
Đột biến gen	JAK2V617	57	66,28
	MPL	3	3,49
	CARL	9	10,47
	Triple-negative	17	19,76

3.2. Đặc điểm mô bệnh học tuỷ xương của nhóm đối tượng nghiên cứu

3.2.1. Mật độ tế bào tuỷ xương

Bảng 3.2. Mật độ tế bào tuỷ trên tiêu bản mô bệnh học tuỷ xương theo nhóm gen

Mật độ tuỷ	JAK2V617F (%) n=57 (1)	CARL (%) n=9 (2)	TN (%) n=17 (3)	MPL (%) n=3	Tổng n=86
Tăng	24 (42,11)	2 (22,22)	6 (35,29)	2 (66,67)	34 (39,53)
Bình thường	9 (15,79)	5 (55,56)	7 (41,18)	0	21 (24,42)
Giảm	24 (42,11)	2 (22,22)	4 (23,53)	1 (33,33)	31 (36,05)
P1,2,3=0,103					

Nhận xét: Tỷ lệ tăng, giảm mật độ tế bào tuỷ theo nhóm đột biến gen (JAK2V617F, CARL và TN) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2. Đặc điểm dòng hồng cầu, bạch cầu

Bảng 3.3. Mức độ sinh dòng hồng cầu, bạch cầu hạt trong khoang sinh máu

	Dòng hồng cầu			Dòng bạch cầu hạt		
	Tăng sinh n (%)	Bình thường n (%)	Giảm sinh n (%)	Tăng sinh n (%)	Bình thường n (%)	Giảm sinh n (%)
Pre-PMF (n=24)(1)	1 (4,13)	13 (54,17)	10 (41,67)	16 (66,67)	6 (25)	2 (8,33)
Overt-PMF(n=62)(2)	3 (4,84)	14 (22,58)	45 (72,58)	5 (8,06)	31 (50)	26 (41,94)
Tổng	4 (4,65)	27 (31,4)	55 (63,95)	21 (24,42)	37 (43,02)	28 (32,56)
p 1-2	>0,05	0,004	0,007	0,000	0,035	0,002

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có dòng hồng cầu giảm sinh ở nhóm Overt-PMF (72,58%), cao hơn nhóm Pre-PMF (41,67%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân có dòng bạch cầu tăng sinh ở nhóm Pre-PMF (66,67%) cao hơn nhóm Overt-PMF (8,06%). Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có dòng bạch cầu hạt giảm sinh ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-PMF, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 3.4. Đặc điểm dòng mẫu tiểu cầu

		Pre-PMF (n=24)		Overt-PMF (n=62)		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Mức độ sinh	Tăng sinh rất mạnh	9	37,5	1	1,61	10	11,63	0,000
	Tăng sinh	15	62,5	14	22,58	29	33,72	0,031
	Giảm sinh	0	0	15	24,29	15	17,44	
	Bình thường	0	0	32	51,62	32	37,21	
Kích thước	Nhỏ	7	29,17	25	40,32	32	37,21	0,337
	Lớn	19	79,17	34	54,84	53	61,63	0,037
	Không lồ	10	41,67	15	24,19	25	29,07	0,109
Đặc điểm về nhân	Giảm múi	18	75	45	72,58	63	73,26	0,82
	Tăng múi	5	20,83	12	19,35	17	19,77	0,877
	Bất thường trưởng thành nhân	20	83,33	60	96,77	80	93,02	0,028
	Nhân trơ	15	62,5	60	96,77	75	87,21	0,00
Đặc điểm phân bố	Cụm nhỏ	14	58,33	27	43,55	41	47,67	0,218
	Cụm lớn	10	41,67	35	56,45	45	52,33	0,218
	Cụm lỏng lẻo	16	66,67	10	16,13	26	30,23	0,00
	Cụm dày đặc	8	33,33	52	83,87	60	69,77	0,00

Nhận xét: Mẫu tiểu cầu có kích thước đa dạng. Tỷ lệ tiêu bản có mẫu tiểu cầu kích thước lớn ở nhóm Pre-PMF cao hơn so với nhóm Overt-PMF ($p<0,05$). Đặc điểm bất thường nhân hay gặp nhất là: nhân giảm múi (73,26%), bất thường trưởng thành nhân (93,02%) và nhân trơ (87,21%). Trong đó tỷ lệ tiêu bản có bất thường trưởng thành nhân và nhân trơ gặp ở nhóm Overt-PMF cao hơn rõ rệt so với nhóm Pre-PMF ($p<0,05$). Ở

nhóm Pre-PMF, mẫu tiêu cầu chủ yếu phân bố thành cụm lỏng lẻo (66,67%) trong khi ở nhóm Overt-PMF, mẫu tiêu cầu phân bố chủ yếu dạng cụm dày đặc (83,87%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3. Đặc điểm xơ tuỷ xương và mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Bảng 3.5. Mức độ xơ tuỷ xương trên tiêu bản nhuộm HE và Gomori

		n	%
Mức độ xơ trên tiêu bản nhuộm HE	Tăng rất mạnh	25	17,44
	Tăng mạnh	23	26,75
	Tăng nhẹ	23	26,75
	Không tăng	15	29,06
Mức độ xơ trên tiêu bản nhuộm Gomori	Độ III	20	23,25
	Độ II	42	48,84
	Độ I	18	20,93
	Độ 0	6	6,98

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương và độ tuổi bệnh nhân

Mức độ xơ	Độ tuổi	≤60 tuổi		>60 tuổi	
		n	%	n	%
Pre-PMF (độ 0, độ I) n=24		14	58,33	10	41,67
Overt-PMF (Độ II, III) n=62		20	32,26	42	67,74
Tổng (n=86)		34	39,53	52	60,47
p=0,027					

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ≤60 tuổi ở nhóm Pre-PMF (58,33%) cao hơn nhóm Overt-PMF (41,67%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với đột biến gen

Đột biến	JAK (1)		CARL (2)		MPL		Triple-negative (3)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MF-0 (n=6)	4	7,02	2	22,22	0	0	0	0
MF-I (n=18)	13	22,81	0	0	1	33,33	4	23,53
MF-II (n=42)	29	50,88	4	44,44	1	33,33	8	47,06
MF-III (n=20)	11	19,29	3	33,34	1	33,33	5	29,41
Tổng	57	100	9	100	3	100	17	0
p1,2,3=0,535								

Nhận xét: Sự phân bố mức độ xơ tuỷ xương ở nhóm mang đột biến gen (JAK, CARL và nhóm Triple-negative) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với đặc điểm lâm sàng

Mức độ xơ	Lâm sàng	Lách to		Gan to		Huyết khối	
		n	%	n	%	n	%
	Pre-PMF (MF-0, I) (n=24)	16	66,67	7	29,17	6	25
	Overt-PMF (MF-II, III) (n=62)	57	91,94	22	35,48	8	12,9
	Tổng (n=86)	73	84,88	29	33,72	14	16,28
	p	0,003		0,578		0,173	
	OR	5,7 (1,64-19,84)		1,34 (0,48-3,71)		0,44 (0,14-1,45)	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có mức độ xơ độ II/ III có tỉ lệ lách to cao hơn 5,7 lần so với nhóm có xơ mức độ 0/ I, khoảng tin cậy 95% CI: 1,64-19,84, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Tuy nhiên, tỉ lệ gan to, huyết khối ở 2 nhóm này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Mức độ xơ		MF-0 n (%) (1)	MF-I n (%)	MF-II n (%)	MF-III n (%) (2)	Tổng n (%)	P
Thiếu máu	Có	1 (16,67)	15 (83,33)	36 (85,71)	19 (95)	71 (82,56)	0,013 OR 1-2=95
	Không	5 (83,33)	3 (16,67)	6 (14,29)	1 (5)	15 (17,44)	
Tăng bạch cầu	Có	6 (100)	12 (66,67)	28 (66,67)	11 (55)	57 (66,28)	0,247
	Không	0 (0)	6 (33,33)	14 (33,33)	9 (45)	29 (33,72)	
Tăng tiểu cầu	Có	5 (83,33)	8 (44,44)	13 (30,95)	2 (10)	28 (32,56)	0,004
	Không	1 (16,67)	10 (55,56)	29 (69,05)	18 (90)	58 (67,44)	

Nhận xét:

Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu trong nhóm phân độ xơ tăng dần theo mức độ xơ tuỷ xương, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Tỉ lệ tăng bạch cầu máu ngoại vi ở các nhóm mức độ xơ tuỷ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Tỉ lệ tăng tiểu cầu máu ngoại vi ở các nhóm mức độ xơ tuỷ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ở máu ngoại vi cao nhất ở nhóm xơ tuỷ xương độ 0 và thấp nhất ở nhóm xơ tuỷ xương độ III.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 86

bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát và chưa từng nhận điều trị trước đó. Về phân bố giới tính, tỉ lệ nam: nữ trong nghiên cứu này là 1,26/1, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Phần lớn các trường hợp trong nhóm đối tượng nghiên cứu ở độ tuổi trên 60 tuổi (72,1%). Nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất là 9,3%. Tuổi trung bình là $65 \pm 12,96$ tuổi, thấp nhất 27 tuổi và cao nhất là 93 tuổi. Trong 86 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chia thành 2 nhóm theo cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2016 về bệnh lí xơ tuỷ [3]. Theo đó có 2 giai đoạn chính Pre-PMF và Overt-PMF: có 24/86 (27,91%) trường hợp được chẩn đoán Pre-PMF và 62 (72,09%) trường hợp là Overt-PMF. Một số nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán WHO 2016 đã ghi nhận tỉ lệ Pre-PMF trong

tổng số bệnh nhân PMF là 30-50% [7]. Tỷ lệ Pre-PMF trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn có thể do bệnh chỉ được chẩn đoán ở những bệnh viện lớn. Ở tuyến cơ sở, việc tiếp cận và chẩn đoán sớm bệnh còn nhiều hạn chế. Những bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ban đầu được làm xét nghiệm gen JAK2, những trường hợp âm tính với JAK2 được tiếp tục khảo sát gen MPL và gen CARL. Những trường hợp âm tính với cả ba gen trên được xếp vào nhóm Triple-negative. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có đột biến gen JAK2V617F là 66,28%, CARL là 10,47%, MPL là 3,49% và Triple-negative là 19,76%. Theo WHO 2016, tỷ lệ đột biến gen JAK2V617F, CARL, MPL và tỷ lệ triple-negative lần lượt là 50-60%, 30%, 8% và 12% [3]. Có thể thấy tỷ lệ đột biến gen trong nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác không có sự khác biệt nhiều.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học tủy xương

4.2.1. Mật độ tế bào tủy xương

Đánh giá về mật độ tế bào tủy xương trên 86 tiêu bản sinh thiết, chúng tôi nhận thấy: có 34/86 (39,53%) trường hợp có mật độ tế bào tủy tăng, 21/86 (24,42%) trường hợp có mật độ tế bào tủy bình thường và 31/86 (36,05%) trường hợp có mật độ tế bào tủy giảm. Tỷ lệ này ở các nhóm đột biến gen (JAK2V617, CARL và Triple-negative) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

4.2.2. Đặc điểm dòng hồng cầu, bạch cầu hạt

Tỷ lệ bệnh nhân có dòng hồng cầu giảm sinh ở nhóm Overt-PMF là 72,58%, cao hơn so với nhóm Pre-PMF (41,67%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Cùng với đó, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có bạch cầu hạt tăng sinh ở nhóm Pre-PMF cao hơn nhóm Overt-PMF ($p<0,05$). Kết quả của

chúng tôi khá tương đồng với tác giả Thiele và cộng sự (2009): sự tăng sinh dòng hồng cầu ở 2 nhóm Pre-PMF và Overt-PMF lần lượt là $\leq 10\%$ và 0% ở hai giai đoạn và khoảng 50-80% các trường hợp Pre-PMF có dòng bạch cầu hạt tăng sinh, còn ở nhóm Overt-PMF thì tỷ lệ này gần như bằng 0 [8]. Các tác giả đã ghi nhận dòng bạch cầu hạt thường tăng sinh trong hoặc tăng sinh không rõ ràng và ít ghi nhận rối loạn hình thái trong bệnh lý PV và ET. Trong khi đó, mức độ sinh bạch cầu hạt thường đa dạng và gặp tỷ lệ khá cao có rối loạn hình thái dòng bạch cầu hạt, tỷ lệ này thay đổi theo từng giai đoạn bệnh ở nhóm PMF [3].

4.2.3. Đặc điểm dòng mẫu tiểu cầu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 45,4% bệnh nhân có tăng sinh mẫu tiểu cầu (tăng sinh mạnh và rất mạnh) trên tiêu bản sinh thiết. Trong đó có 10,3% trường hợp phát hiện mẫu tiểu cầu tăng sinh rất mạnh. Tỷ lệ trường hợp có mẫu tiểu cầu giảm sinh là 17,4%, chủ yếu gặp ở những trường hợp ở giai đoạn Overt-PMF. Chúng tôi tiến hành đánh giá các đặc điểm kể trên ở tiêu bản sinh thiết tủy xương của các bệnh nhân nghiên cứu. Ghi nhận khi đặc điểm đó có trên 30% tổng số các mẫu tiểu cầu trên tiêu bản. Như vậy, trên mỗi tiêu bản, ghi nhận không quá 3 đặc điểm nổi bật nhất về kích thước, hình thái, mức độ trưởng thành nhân và phân bố. Về kích thước mẫu tiểu cầu, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 61,63% trường hợp có mẫu tiểu cầu kích thước lớn. 37,21% trường hợp có mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ và 29,07% các trường hợp có mẫu tiểu cầu kích thước không lồ. Tỷ lệ gặp tiêu bản có mẫu tiểu cầu kích thước lớn ở nhóm Pre-PMF cao hơn đáng kể nhóm Overt-PMF, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). So sánh với các thể bệnh thuộc nhóm MPN cổ điển khác,

chúng tôi nhận thấy: Nếu như PV gặp mẫu tiểu cầu kích thước đa dạng, ET với mẫu tiểu cầu kích thước lớn và khổng lồ là chủ yếu thì PMF gặp nhiều mẫu tiểu cầu kích thước nhỏ hơn [9]. Về đặc điểm của nhân mẫu tiểu cầu: các đặc điểm hay gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là bất thường trưởng thành nhân (93,02%), nhân trơ (87,21%) và nhân giảm mủi (73,26%). Nhân tăng mủi ít gặp, chỉ gặp ở 19,77%. Một đặc điểm đáng lưu ý ở đây là sự bất thường về trưởng thành nhân. Hầu hết các trường hợp trong nghiên cứu này có ghi nhận đặc điểm này, đó là: bất thường về tỉ lệ nhân/ nguyên sinh chất, nhân phồng, chất nhiễm sắc cô đặc (tăng sắc)... Đây là một trong những đặc điểm đặc trưng của PMF vì ở bệnh nhân PV và ET hầu như rất hiếm gặp những bất thường về trưởng thành nhân như vậy [8]. Cùng với đó, chúng tôi cũng so sánh những bất thường về nhân của mẫu tiểu cầu ở 2 nhóm Pre-PMF và Overt-PMF, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nhân tăng/ giảm mủi không khác nhau ở hai nhóm ($p>0,05$) nhưng tỉ lệ gặp nhân trơ và bất thường trưởng thành nhân ở nhóm Overt-PMF lại cao hơn nhóm Pre-PMF ($p<0,05$). Điều này cho thấy, càng về giai đoạn sau, mức độ xơ trong tủy xương tăng lên gây nên nhiều tác động lên quá trình sinh sản và trưởng thành của các tế bào máu. Về đặc điểm phân bố mẫu tiểu cầu trong các khoang sinh máu, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ mẫu tiểu cầu tạo cụm lớn (>7 mẫu tiểu cầu) là 52,33%, tỉ lệ tạo cụm nhỏ (3-7 mẫu tiểu cầu) là 47,67%. Tỉ lệ này không có sự khác biệt giữa 2 nhóm Pre-PMF và Overt-PMF. Tuy nhiên, nếu như ở nhóm Pre-PMF, gặp nhiều trường hợp mẫu tiểu cầu tạo cụm lỏng lẻo (66,67%) hơn cụm dày đặc (33,33%) thì ở nhóm Overt-PMF lại gặp nhiều trường hợp tạo cụm dày đặc hơn (83,87%), sự khác biệt ở hai nhóm có ý

nghĩa thống kê ($p<0,05$). So sánh đặc điểm phân bố mẫu tiểu cầu của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi với các thể bệnh PV, ET, chúng tôi nhận thấy: Nếu như ở bệnh nhân PV và ET, các mẫu tiểu cầu phân bố rải rác trong các khoang sinh máu, có thể gặp tạo cụm nhỏ, lỏng lẻo, ít khi gặp tạo cụm lớn, cụm dày đặc thì bệnh nhân PMF lại gặp tỉ lệ cao các trường hợp có mẫu tiểu cầu tạo cụm, nhiều cụm lớn và dày đặc hơn. Việc nghiên cứu kỹ đặc điểm mô bệnh học tủy xương cung cấp những thông tin giá trị giúp chẩn đoán phân biệt ET với PMF (đặc biệt Pre-PMF), khi mà cả hai bệnh này đều có đặc điểm chung là tăng sinh mẫu tiểu cầu và xơ hóa tủy xương [8].

4.3. Đặc điểm xơ tủy xương và mối liên quan giữa mức độ xơ tủy xương với một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Cấu trúc xơ nền có thể quan sát sơ bộ trên tiêu bản sinh thiết tủy xương nhuộm Hematoxylin-Eosin. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ các mức độ xơ của mảnh sinh thiết tủy xương bằng phương pháp nhuộm Gomori như sau: xơ độ 0 là 6/86 (6,98%); xơ độ I: 18/86 (20,93%); xơ độ II: 42/86 (48,84%); xơ độ III: 20/86 (23,26%). Việc nhận định có tăng xơ hay không trên tiêu bản nhuộm HE ở những trường hợp có tăng sinh xơ nhẹ gặp nhiều khó khăn do các sợi xơ rải rác bị lẫn trong chất nền (stroma) và xơ nền quan sát không chỉ có riêng reticulin mà còn có các tế bào khác của mô liên kết: tế bào xơ non, sợi collagen loại III, lưới fibronectin. Nhuộm xơ reticulin bằng phương pháp nhuộm Gomori sẽ giúp chẩn đoán chính xác mức độ tăng của sợi reticulin. Khi quá trình xơ hóa diễn ra mạnh (MF2, MF3) có thể xác định tăng sinh xơ collagen loại I bằng phương pháp nhuộm Masson's trichrome hoặc Van Gieson [10].

Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân ≤ 60 tuổi ở nhóm Pre-PMF (xơ độ 0, độ I) (58,33%) cao hơn nhóm Overt-PMF (xơ độ II, độ III) (32,26%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số tác giả khác. Trong đó, tác giả Guglielmelli và cộng sự cũng nhận xét rằng: nhóm Pre-PMF có độ tuổi trung bình thấp hơn nhóm Overt-PMF (57 tuổi so với 64 tuổi) [11]. Về mối liên quan giữa đặc điểm xơ tuỷ xương với đột biến gen, chúng tôi nhận thấy mức độ tăng sinh xơ ở các nhóm đột biến gen (JAK2V617F, CARL, TN) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hiện tại, trên thế giới cũng chưa có nghiên cứu cụ thể nào chỉ ra mối tương quan về đặc điểm tăng sinh xơ ở các nhóm đột biến gen. Tác giả Guglielmelli cho rằng, tuy không có mối liên quan giữa đặc điểm đột biến gen và mức độ xơ tuỷ xương, nhưng các đột biến phân tử nguy cơ cao, chẳng hạn như ASXL1 và EZH2 hay gặp hơn ở những bệnh nhân PMF có mức độ xơ tuỷ xương cao [12].

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng tiến hành phân tích mối liên quan giữa đặc điểm xơ tuỷ xương với các đặc điểm lâm sàng như: lách to, gan to và huyết khối. Theo đó, tỉ lệ bệnh nhân có gan to, lách to và huyết khối lần lượt là 29/86 (33,72%), 73/86 (84,88%) và 14/86 (16,28%). Cùng với đó, chúng tôi nhận thấy: ở nhóm bệnh nhân Overt-PMF (MF- II và MF-III), tỉ lệ lách to cao hơn 5,7 lần nhóm Pre-PMF (MF-0 và MF-I), khoảng tin cậy 95%CI: 1,64-19,84, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân có gan to, huyết khối ở hai nhóm bệnh nhân này không có sự khác biệt ($p > 0,05$). J. Thiele và H.M. Kvasnicka thống kê trên 865 bệnh nhân PMF cũng chỉ ra rằng

nhóm Pre-PMF thường không có lách to hoặc to nhẹ (mức độ I), trong khi Overt-PMF thường đi kèm với lách to rõ rệt (thường là độ II và III) [13].

Tỉ lệ bệnh nhân được phát hiện có huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,28% và tỉ lệ hình thành huyết khối ở các nhóm mức độ xơ tuỷ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Một số tác giả đã chỉ ra mối liên quan giữa nguy cơ xuất hiện huyết khối với độ tuổi, STLC, SLBC ở máu ngoại vi của bệnh nhân nhưng chưa có ghi nhận cụ thể nào về mối liên quan với mức độ xơ tuỷ xương. Tác giả Buxhofer-Ausch và cộng sự (2012) thì chỉ ra rằng: hai yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối là số lượng bạch cầu cao và tuổi chứ không phải là số lượng tiểu cầu hay mức độ xơ tuỷ xương [14].

Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu ở mỗi nhóm mức độ xơ là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ xơ càng cao thì tỉ lệ thiếu máu càng tăng. Tỉ lệ bệnh nhân có thiếu máu ở nhóm MF-III là 95% cao hơn so với nhóm MF-0 là 16,67%. Nghiên cứu của Guglielmelli (2017) với 661 bệnh nhân PMF cho thấy 13,3% bệnh nhân Pre-PMF và 35,5% bệnh nhân Overt-PMF có thiếu máu [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm MF-II và MF-III, mức độ thiếu máu của các bệnh nhân đều là vừa và nặng, cần phải can thiệp truyền khối hồng cầu.

Mặc dù có liên quan giữa mức độ xơ reticulín và thiếu máu nhưng với dòng bạch cầu, chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa mức độ tăng của số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi và mức độ xơ reticulín trong tuỷ xương ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi so sánh tỉ lệ tăng tiểu cầu trong máu ngoại vi ở các nhóm mức độ xơ tuỷ xương thì chúng tôi nhận thấy có sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ xơ tuỷ xương càng cao, tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ngoài máu ngoại vi càng giảm. Tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ngoài máu ngoại vi ở nhóm MF-0 cao gấp 45 lần nhóm MF-III, khoảng tin cậy 95CI: 3,35-603,99. Kết quả của chúng tôi được xem tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác: Guglielmelli và cộng sự (2016) [12]. Tác giả Paola Guglielmelli và cộng sự nghiên cứu trên 787 trường hợp mắc bệnh xơ tuỷ nguyên phát và đã đưa ra kết quả rằng: tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu, giảm tiểu cầu ở nhóm Overt-PMF cao hơn rõ rệt so với nhóm Pre-PMF ($p < 0,05$). Tuy nhiên, các tác giả lại không thấy sự khác biệt về tỉ lệ tăng bạch cầu máu ngoại vi ở 2 nhóm bệnh ($p > 0,05$). Nazha và cộng sự cũng ghi nhận xơ tuỷ xương cấp độ cao hơn có liên quan đến lách to ($p < 0,0001$), nguy cơ thiếu máu cao hơn ($p < 0,0001$) và giảm tiểu cầu ($p = 0,003$), cũng như có điểm IPSS nguy cơ cao hơn [15].

V. KẾT LUẬN

Bệnh xơ tuỷ nguyên phát thường gặp ở độ tuổi trên 60 tuổi và bệnh nhân nhóm Pre-PMF trẻ tuổi hơn nhóm Overt-PMF. Tỉ lệ bệnh nhân có dòng hồng cầu, bạch cầu hạt giảm sinh ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-PMF ($p < 0,05$). Dòng mẫu tiểu cầu đa dạng về kích thước, đặc điểm nhân và phân bố. Nhân giảm múi và bất thường trưởng thành nhân là đặc điểm hay gặp nhất và gặp nhiều ở nhóm Overt-PMF hơn nhóm Pre-PMF. Tỉ lệ lách to ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-PMF 5,7 lần (95%CI: 1,64-19,84). Không có sự khác biệt về tỉ lệ huyết khối và các mức độ xơ tuỷ xương ($p > 0,05$). Mức độ xơ tuỷ xương càng cao, tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu càng cao và tỉ lệ bệnh nhân tăng tiểu cầu càng giảm ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heuck G. (1879). Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. Archiv f pathol Anat, 78(3), 475–496.
2. Passamonti F. và Maffioli M. (2016). Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1), 534–542.
3. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jurgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert **Primary myelofibrosis**. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017, International Agency for Research on Cancer, 45–50.
4. O P., K W., A P. và cộng sự. (2014). High concordance in grading reticulin fibrosis and cellularity in patients with myeloproliferative neoplasms. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 27(11).
5. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F. và cộng sự. (2005). European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica, 90(8), 1128–1132.
6. Vinayakamurthy S., Potluri R., Shivajirao P. và cộng sự. (2017). A study of megakaryocyte morphology in bone marrow aspiration smears of cases of thrombocytopenia. Medical Journal of Dr DY Patil University, 10(1), 51.
7. Varghese C., Immanuel T., Ruskova A. và cộng sự. (2021). The Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasms in New Zealand between 2010 and 2017: Insights

- from the New Zealand Cancer Registry. *Curr Oncol*, 28(2), 1544–1557.
8. **Thiele J. và Kvasnicka H.M.** (2009). The 2008 WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*, 4(1), 33–40.
 9. **Bain B.J.** (2001), Bone marrow pathology, Blackwell Science, Oxford.
 10. **Kuter D.J., Bain B., Mufti G. và cộng sự.** (2007). Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *British Journal of Haematology*, 139(3), 351–362.
 11. **Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. và cộng sự.** (2017). Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*, 129(24), 3227–3236.
 12. **Guglielmelli P., Rotunno G., Pacilli A. và cộng sự.** (2016). Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients. *American Journal of Hematology*, 91(9), 918–922.
 13. **Thiele J. và Kvasnicka H.M.** (2006). Grade of bone marrow fibrosis is associated with relevant hematological findings—a clinicopathological study on 865 patients with chronic idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol*, 85(4), 226–232.
 14. **Buxhofer-Ausch V., Gisslinger H., Thiele J. và cộng sự.** (2012). Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. *Am J Hematol*, 87(7), 669–672.
 15. **Nazha A., Estrov Z., Cortes J. và cộng sự.** (2013). Prognostic implications and clinical characteristics associated with bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*, 54(11), 2537–2539.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng¹, Bùi Lê Thảo Như¹, Phan Thị Mỹ Kim¹,
Nguyễn Kim Ngọc¹, Lê Thị Trinh¹, Trịnh Thị Hoa Mai¹,
Nguyễn Thị Mỹ Linh¹, Thân Thị Nhung¹, Phạm Lê Nhật Minh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và đặc điểm kháng thể bất thường (KTBT) ở người hiến máu (NHM) tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

Đối tượng nghiên cứu: mẫu máu của NHM tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (TTTM) được thực hiện xét nghiệm sàng lọc kháng thể bất thường (SL KTBT) trong thời gian từ tháng 08/2023 đến tháng 11/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu, lấy mẫu thuận tiện. Nghiên cứu được thực hiện trên hệ thống máy NEO với bộ kit của hãng IMMUCOR (Mỹ), gồm 03 bước:

- Bước 1: Mẫu máu của NHM được SL KTBT bằng phương pháp microplate với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Screen (Pool cells).

- Bước 2: Mẫu huyết tương tươi sau rửa đông của NHM có kết quả SL KTBT dương tính với bộ sinh phẩm sàng lọc Pool cells ở bước 1, được thực hiện SL KTBT với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Screen (3 cells).

- Bước 3: Mẫu huyết tương tươi sau rửa đông của NHM có kết quả SL KTBT dương tính với bộ kit sàng lọc 3 cells ở bước 2, được thực hiện định danh KTBT với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Indicator Red cells.

¹Trung Tâm Truyền máu Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Thảo Như

SĐT: 0367666669

Email: buinh131293@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

Kết quả: Trong tổng số 23.933 mẫu máu của NHM tại TTTM, tỷ lệ NHM có kết quả SL KTBT dương tính là 0,11%, chưa xác định là 0,04%, âm tính là 99,85%; Có sự khác biệt giữa nam và nữ về sự xuất hiện KTBT ở NHM với $p < 0,001$; Tỷ lệ NHM có 01 loại KTBT được phát hiện là 52,38%, trong đó Anti - E là KTBT gặp phổ biến ở NHM với tỉ lệ 33,33%, tiếp đến là Anti - Le^a (14,28%), Anti - M (4,76%) và có 10 trường hợp chưa định danh được KTBT (47,62%).

Kết luận: Tỷ lệ NHM có kết quả sàng lọc KTBT dương tính là 0,11% và chưa xác định là 0,04%; trong đó, những kháng thể được phát hiện đối với NHM có 01 loại KTBT là Anti - Le^a, Anti - M và đặc biệt Anti - E, có vai trò quan trọng liên quan đến tai biến truyền máu ở người nhận mang kháng nguyên tương ứng.

Từ khóa: Sàng lọc kháng thể bất thường, Định danh kháng thể bất thường, Người hiến máu.

SUMMARY

STUDY ON UNEXPECTED ANTIBODIES CHARACTERISTICS IN BLOOD DONORS AT CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER

Objective: Investigating the prevalence and characteristics of unexpected antibodies (UAs) in blood donors at Cho Ray Blood Transfusion Center.

Method: Cross-sectional descriptive study with convenient sampling. The study use the microplate technique on the NEO system with the kit of IMMUCOR (USA), comprised in three steps:

- Step 1: Sample of blood donors were screened for IAs from August 2023 to November 2023 by Capture-R Ready-Screen kits (Pool panel cells).

- Step 2: The fresh plasma sample of donors has IAs positive results, after thawing, were continuously tested by Capture-R Ready-Screen (3 panel cells).

- Step 3: The fresh plasma sample of the donors, after thawing, tested positive for IAs with the 3-cells screening kit, was identified UAs by the Capture-R Ready-Indicator Red cells reagent kit.

Results: Among the 23.933 blood donor samples at Cho Ray Blood Transfusion Center, the prevalence of positive IA screening was 0.11%, undetermination was 0.04%, and negative was 99.85%. There was a significant gender difference in IA occurrence among donors with $p < 0.001$. The prevalence of donors with one type of IA was 52.38%, with Anti - E found the most common IAs at 33.33%, Anti - Le^a (14.28%), Anti - M (4.76%) and 10 cases with unidentified IAs (47.62%) by using Capture-R Ready-Indicator Red cells kits from IMMUCOR (USA).

Conclusion: The prevalence of blood donors have positive IA screening results was 0.11% and undetermination was 0.04%. Anti-Le^a, Anti-M, Anti- E were identified in donor samples which have important related to blood transfusion safety.

Keywords: Unexpected antibody screening, Unexpected antibody identification, Donors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, mỗi năm trên toàn cầu có khoảng 118,5 triệu đơn vị máu được hiến [13]. Cung cấp máu và chế phẩm máu một cách an toàn, đầy đủ phải là một phần không thể thiếu trong chính sách và cơ sở hạ tầng chăm sóc sức khỏe quốc gia. Bộ Y tế Việt Nam quy định tất cả các đơn vị máu hiến đều phải thực hiện

các xét nghiệm sàng lọc: Viêm gan B, Viêm Gan C, HIV, Giang mai, Sốt rét và SL KTBT [2]. Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy đã thực hiện xét nghiệm SL KTBT trên tất cả các đơn vị máu, tiểu cầu được hiến theo đúng quy định của Bộ Y tế bằng phương pháp microplate trên các hệ thống máy, trong đó có hệ thống máy NEO hãng IMMUCOR (Mỹ). Các nghiên cứu tại Việt Nam cũng chỉ ra tỷ lệ phát hiện KTBT ở NHM vào khoảng 0,15% đến 0,37% [10],[11], đây là một trong những nguyên nhân gây tai biến truyền máu nếu không được phát hiện kịp thời. Vì vậy, nhằm xác định đặc điểm KTBT ở người hiến máu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy, hướng sản xuất bộ mẫu chứng nội tại dùng trong xét nghiệm SL KTBT, chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy” với 02 mục tiêu: *Xác định tỷ lệ và đặc điểm KTBT ở NHM tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Mẫu máu của NHM được thực hiện xét nghiệm SL KTBT bằng phương pháp microplate trên hệ thống máy NEO.

Thời gian nghiên cứu: 08/2023 đến 11/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Mẫu máu NHM đạt tiêu chuẩn được thực hiện xét nghiệm SL KTBT trên hệ thống máy NEO với bộ kit của hãng IMMUCOR (Mỹ).

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Mẫu máu của NHM không đạt tiêu chuẩn: tán huyết, thiếu thể tích, đông,...

+ Mẫu máu của NHM được thực hiện xét nghiệm SL KTBT trên hệ thống máy khác không phải hệ thống máy NEO.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Cỡ mẫu: Được tính theo công thức:

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

Trong đó:

+ $Z=1,96$ (hệ số tin cậy với mức ý nghĩa là 95%).

+ $p=0,0015$, tỷ lệ KTBT ở NHM theo nghiên cứu của tác giả Trần Văn Bảo (2017), tỷ lệ này là 0,15%.

+ d = sai số cho phép của nghiên cứu, chọn $d= 0,00075$ (do $p<0,1$)

→ $N= 10.229$

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Trong thời gian từ tháng 08/2023 đến 11/2023, có tất cả 23.933 mẫu máu NHM đạt tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

Vật liệu và thuốc thử:

+ 03 bộ kit xét nghiệm kèm sinh phẩm của hãng IMMUCOR (Mỹ): bộ kit Capture-R Ready-Screen (Pool cells), bộ kit Capture-R Ready-Screen (3 cells), bộ kit Capture-R Ready-Indicator Red cells.

+ Mẫu NHM: 2ml máu chống đông EDTA, 2ml huyết tương tươi của NHM.

Nghiên cứu được thực hiện 03 bước: tất cả các xét nghiệm SL KTBT đều được thực hiện trên hệ thống máy NEO.

+ Bước 1: Mẫu máu của NHM được SL KTBT bằng phương pháp microplate trên hệ thống máy NEO với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Screen (Pool cells).

+ Bước 2: Mẫu huyết tương tươi sau rửa đông của NHM có kết quả SL KTBT dương tính ở bước 1 được thực hiện SL KTBT với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Screen (3 cells).

+ Bước 3: Mẫu huyết tương tươi sau rửa đông của NHM có kết quả SL KTBT dương

tính với ở bước 2 được thực hiện xét nghiệm định danh KTBT với bộ sinh phẩm Capture-R Ready-Indicator Red cells.

Cơ chế phản ứng và xử lý kết quả: Kháng nguyên thuộc hệ hồng cầu được cố định trên các vi giếng phản ứng. Các kháng thể (nếu có) trong huyết tương NHM sẽ được bắt giữ và gắn kết bởi các kháng nguyên tương ứng đã được cố định trên giếng, phản ứng xảy ra trong khi ủ ở nhiệt độ 37°C. Sau thời gian ủ, phức hợp kháng nguyên – kháng thể (nếu có) sẽ được làm sạch ở giai đoạn rửa. Hồng cầu mẫu chứa kháng thể kháng IgG được bổ sung vào sau đó sẽ gắn kết với phức hợp kể trên. Sau quá trình ly tâm, phần mềm hệ thống NEO tiến hành phân tích kết quả ngưng kết dựa trên hình ảnh và xử lý kết quả. [3],[5],[6],[11]

+ Kết quả âm tính được phần mềm hệ thống NEO ghi nhận khi không có sự ngưng kết hồng cầu sau giai đoạn ly tâm, các tế bào hồng cầu cần tập trung dưới đáy giếng dạng nút tụ.

+ Kết quả dương tính và chưa xác định được phần mềm hệ thống NEO ghi nhận khi có sự dàn trải các tế bào hồng cầu trong giếng. Mức độ dàn trải của các tế bào hồng cầu sẽ được phần mềm hệ thống NEO phân tích và kết luận mức độ phản ứng từ chưa xác định (?) đến dương tính (1+ đến 4+).

+ Đối với xét nghiệm định danh KTBT trên bộ kit Capture-R Ready- Indicator, kết quả định danh KTBT được phân tích dựa trên mức độ phản ứng ở các panel kháng nguyên hồng cầu, từ đó xác định KTBT có trong huyết tương của NHM. Các trường hợp không định danh được bằng bộ kit này sẽ được phân loại là “chưa xác định” trong phân tích kết quả nghiên cứu.

Phân tích và xử lý số liệu nghiên cứu: phần mềm Excel và STATA/MP14.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Tỷ lệ các kết quả SLKTBTT với bộ kit Capture-R Ready-Screen (Pool cells)

Kết quả SLKTBTT	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dương tính	27	0,11
Chưa xác định	10	0,04
Âm tính	23.896	99,85
Tổng	23.933	100

Nhận xét: NHM có kết quả xét nghiệm SL KTBTT âm tính chiếm đa số (99,85%), trong khi tỷ lệ NHM có kết quả dương tính và chưa xác định ở xét nghiệm SL KTBTT là rất thấp, chiếm lần lượt 0,11% và 0,04%.

Bảng 2: Kết quả SL KTBTT theo giới tính với bộ kit Capture-R Ready- Screen (Pool cells)

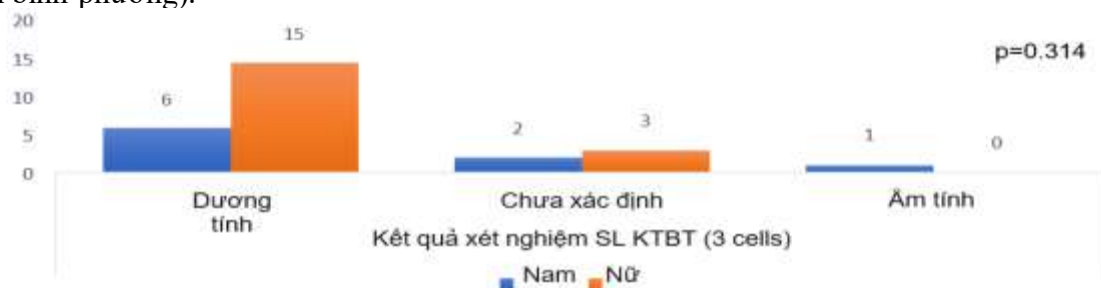
Giới tính	Kết quả SL KTBTT (n)			Tổng N= 23.933
	Dương tính	Chưa xác định	Âm tính	
Nam	9	0	12.684	12.693
Nữ	18	10	11.212	11.240
Tổng	27	10	23.896	23.933
p	< 0,001			

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm SL KTBTT dương tính và chưa xác định phân bố không đều ở nam và nữ, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (kiểm định Chi bình phương).

Bảng 3: Kết quả SL KTBTT theo nhóm máu với bộ kit Capture-R Ready- Screen (Pool cells)

Nhóm máu	Kết quả SL KTBTT (n)			Tổng N= 23.933
	Dương tính	Chưa xác định	Âm tính	
A	5	1	4.981	4.987
B	9	3	7.142	7.154
AB	0	1	1.394	1.395
O	13	5	10.379	10.397
Tổng	27	10	23.896	23.933
p	0,827			

Nhận xét: Kết quả xét nghiệm SL KTBTT dương tính và chưa xác định phân bố đều ở các nhóm máu hệ ABO, không có sự khác biệt giữa các nhóm máu hệ ABO ($p > 0,05$ - kiểm định Chi bình phương).

**Biểu đồ 1: Kết quả SLKTBTT theo giới tính với bộ kit Capture-R Ready- Screen (3 cells)**

Nhận xét: Trong 27 mẫu được xét nghiệm bằng bộ kit bộ kit Capture-R Ready-screen (3 cells), có 01 mẫu âm tính và 05 mẫu chưa xác định. Kết quả xét nghiệm SL KTBT không khác biệt ở nam và nữ với $p > 0,05$.

Bảng 4: Kết quả định danh kháng thể bất thường với Capture-R Ready- Indicator Red cells

Kết quả định danh KTBT	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Kháng thể E	7	33,33
Kháng thể Le ^a	3	14,28
Kháng thể M	1	4,76
Chưa xác định	10	47,63
Tổng	21	100

Nhận xét: Anti - E được phát hiện nhiều nhất ở NHM có mang 01 loại kháng thể bất thường hệ nhóm máu (33,33%), tiếp đến là Anti - Le^a (14,28%) và Anti - M (4,76%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ kháng thể bất thường ở người hiến máu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

- Số liệu ở bảng 1 cho thấy tỷ lệ NHM có kết quả xét nghiệm SL KTBT âm tính chiếm phần lớn với 99,85%, chỉ có một tỷ lệ nhỏ NHM có kết quả SL KTBT dương tính (0,11%) và chưa xác định (0,04%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Bảo (0,15%) [11] và thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Tùng (0,37%) [10]. Và khi so sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, chúng tôi thấy tỷ lệ NHM có KTBT có sự khác biệt ở các nước, tỷ lệ này ở nghiên cứu của Markoo (Ấn Độ) là 0,27% và ở nghiên cứu của Ziyi He (Trung Quốc) là 0,15%. [8],[14]

- Nghiên cứu của chúng tôi có sự tham gia của 12.693 nam (53,03%) và

11.240 nữ (46,97%), trong đó kết quả phát hiện KTBT ở nữ cao hơn nam và sự

khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này được giải thích một phần bởi bên cạnh tiền sử truyền máu thì quá trình mang thai và sanh con ở NHM nữ cũng tạo điều kiện hình thành KTBT. Bên cạnh đó, số liệu ở bảng 3 chỉ ra KTBT xuất hiện ở tất cả các nhóm máu hệ ABO, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Tùng (2023). [10]

- Biểu đồ 1 cũng cho thấy trong 27 NHM có kết quả SL KTBT dương tính với bộ kit Pool cells thì có đến 05 trường hợp có kết quả chưa xác định và 01 trường hợp âm tính với bộ kit 3 cells. Bên cạnh sự khác biệt mẫu được xét nghiệm, bộ kit 3 cells xét nghiệm trên mẫu huyết tương được rửa đông, thì xét nghiệm SL KTBT sử dụng bộ panel kháng nguyên ở bộ kit 3 cells có độ đặc hiệu cao hơn, giúp loại bỏ các mẫu dương tính giả so với xét nghiệm sàng lọc ban đầu.

4.2. Đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

- Đặc điểm KTBT ở NHM tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy được thể hiện ở bảng 4, tỷ lệ NHM có một loại KTBT được phát hiện chiếm đa số (52,38%), trong đó Anti - E là KTBT gặp nhiều nhất (33,33%), kế đến là

Anti - Le^a (14,28%), một trường hợp NHM mang Anti - M (4,76%) và 10 trường hợp chưa xác định được KTBT (47,63%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Ziyi He (2018) và nghiên cứu tác giả Nguyễn Quang Tùng (2023). [10], [14]

- Anti - E là kháng thể miễn dịch, có thể gây phản ứng tan máu và bệnh vàng da tán huyết ở trẻ sơ sinh mức độ nặng [9]. Theo kết quả nghiên cứu, 100% NHM được phát hiện có KTBT Anti - E trong huyết tương đều là nữ giới và điều này cần thông báo để NHM lưu ý, khuyến cáo NHM tầm soát và chủng ngừa, theo dõi chặt chẽ quá trình thai kỳ nhằm hạn chế tình trạng tán huyết ở thai nhi và trẻ sơ sinh [1]. Anti - M và Anti - Le^a đa phần có bản chất là kháng thể tự nhiên, tuy nhiên rất có ý nghĩa lâm sàng khi hoạt động ở 37°C, gây ra phản ứng tan máu cấp và muộn. [12]

- Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Nga (2021), trên đối tượng là người bệnh Thalassemia cần được truyền máu thì tỷ lệ bệnh nhân có kháng nguyên E (hệ Rh) là 29,6%, kháng nguyên M (hệ MNS) là 91,3% và kháng nguyên Le^a (hệ Lewis) là 40% [4]. Vì vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh tầm quan trọng và cần thiết của xét nghiệm SL KTBT, nhằm phát hiện sớm và ngăn chặn các đơn vị máu có KTBT này được truyền cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Tỷ lệ NHM có kết quả sàng lọc KTBT dương tính là 0,11% và chưa xác định là 0,04%.

- Đa số NHM có một loại KTBT (52,38%), trong đó: Anti - E là KTBT gặp phổ biến ở NHM (33,33%), tiếp đến là Anti - Le^a (14,28%), Anti - M (4,76%), và có 10 trường hợp chưa xác định được KTBT (chiếm 47,63%). Các KTBT được phát hiện đều có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, liên quan đến tai biến truyền máu ở người nhận mang kháng nguyên tương ứng.

VI. KIẾN NGHỊ

Phát triển bộ mẫu chứng nội tại từ nguồn huyết tương của NHM có kết quả định danh KTBT, sử dụng đồng thời với mẫu chứng thương mại nhằm đảm bảo chất lượng xét nghiệm SL KTBT cho NHM tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Adiyyatu Sa'idu Usman** (2013). Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-E, Asian J Transfus Sci. 2013 Jan-Jun; 7(1): 84–85.
2. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư 26/2013/TT-BYT về Hướng dẫn hoạt động truyền máu, ban hành ngày 16/09/2013, Hà Nội.
3. **Galileo NEO Operator Manual** (2011), ImmunucorGammar.
4. **Hoàng Thị Thanh Nga** (2021). Nghiên cứu Hiệu quả truyền máu hoà hợp kháng nguyên nhóm máu hệ Hồng cầu ở bệnh nhân Thalassemia tại Viện Huyết học- Truyền máu trung ương, Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội.
5. **Immunucor**. Capture-R Ready Screen (3 cells), Capture-R Ready-Screen (Pool cells) protocol, USA.
6. **Immunucor**. Capture-R Ready Screen (Pool cells), Capture-R Ready- Screen (Pool cells) protocol, USA.

7. **M.A. Garcíá, L.Bautista, F.Palomino** (2012). Should blood donors be routinely screened for irregular antibodies, *Immunohematology*, 28, 60-66.
8. **Makroo, Raj Nath; Rajput, Saroj** (2018). Prevalence of irregular red cell antibody in healthy blood donors attending a tertiary care hospital in North India, *Asian Journal of Transfusion Science* 12(1):p 17-20, Jan–Jun 2018.
9. **Mark E. Brecher** (2005). *AABB Technicak Manual* 15th.
10. **Nguyễn Quang Tùng và cộng sự** (2023). Đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2022, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 72-79.
11. **Trần Văn Bảo** (2017). Nghiên cứu sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Chợ Rẫy, *Tạp chí Y học lâm sàng*, số 46/2017, trang 10-14.
12. **Vũ Đức Bình** (2017). Nghiên cứu phát hiện kháng thể bất thường bằng bộ panel hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu TW để đảm bảo truyền máu có hiệu lực, *Luận án Tiến sĩ*, Trường Đại học Y Hà Nội.
13. **World Health Organization** (2022). Fact in picture, Blood transfusion, Word Health Organization, Geneva. <<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/blood-transfusion>>
14. **Ziyi He, Qingkai Chen** (2018). Is it necessary for screening irregular antibodies of blood donors. *Blood&Genomics*, 2018, 2(1): 53-58.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC, ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUYẾT NGƯỜI LỚN CÓ ĐỘT BIẾN CEBPA TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Huỳnh Ngọc Hân^{1,3}, Cao Văn Động³, Ngô Ngọc Ngân Linh³,
Huỳnh Văn Mẫn³, Nguyễn Tấn Bình², Phan Thị Xinh^{1,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là bệnh lý ung thư huyết học phổ biến nhất trong nhóm bệnh bạch cầu cấp người lớn. Đột biến CEBPA liên quan cơ chế bệnh sinh BCCDT và tiên lượng bệnh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu bước đầu đánh giá đặc điểm lâm sàng, sinh học, kết quả điều trị BCCDT de novo người lớn mang đột biến CEBPA bằng phác đồ tấn công A7D3 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu gồm 20 người bệnh (NB) được chẩn đoán BCCDT có mang đột biến CEBPA và điều trị đặc hiệu tại BV TMHH từ tháng 02/2020 đến tháng 12/2023. **Kết quả:** Tất cả NB được điều trị với phác đồ A7D3, tỉ lệ NB đạt lui bệnh hoàn toàn sau tấn công là 95%. Độc tính không phải huyết học thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt (90%), nhiễm trùng được xác định ở 35% NB. **Kết luận:** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, sinh học, kết quả điều trị BCCDT người lớn có

đột biến CEBPA bằng phác đồ A7D3 bước đầu cho thấy sự hiệu quả của phác đồ này.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng tủy người lớn, đột biến CEBPA, hoá trị liệu tấn công, phác đồ A7D3.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF CLINICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS, AND TREATMENT RESPONSE FOR ADULT ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS WITH CEBPA GENE MUTATION AT BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objectives: Acute myeloid leukemia (AML) is the most common acute leukemia in adults. CEBPA mutation is related to pathogenesis and prognosis in AML. We conducted a study to initially evaluate the clinical and biological characteristics, treatment response of de novo adult acute myeloid leukemia patients with CEBPA gene mutation, diagnosed and treated with A7D3 induction regimen at the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH). **Subjects and methods:** A retrospective case series included 20 AML patients with CEBPA gene mutation, received treatment at BTH from February 2020 to December 2023. **Results:** All patients were treated with A7D3 regimen, post – induction completed response rate (CR) were 95%. The most common non – hematological

¹Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

toxicity was febrile neutropenia (90%), infection was identified in 35% of patients. **Conclusions:** Study on the clinical and biological characteristics, and results of treatment of adults AML patients with CEBPA gene mutation using A7D3 regimen initially showed the effectiveness of this regimen.

Keywords: Adult acute myeloid leukemia, CEBPA mutation, induction chemotherapy, A7D3 regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là bệnh lý ung thư huyết học chiếm tỉ lệ nhiều nhất trong nhóm bệnh bạch cầu cấp người lớn¹, tiến triển nhanh dẫn đến tử vong nếu người bệnh (NB) không được điều trị phù hợp. Cơ chế bệnh sinh của bệnh lý ác tính này được nghiên cứu qua nhiều năm, trong đó ghi nhận một loại đột biến gen liên quan yếu tố phiên mã protein alpha tăng cường gắn kết CCAAT (CEBPA) gây ra sự ngừng tăng trưởng tế bào và gián đoạn điều hoà chu kỳ của tế bào tạo máu. Đột biến CEBPA xảy ra khoảng 7.5%-11% ở những ca bạch cầu cấp dòng tủy de novo và xuất hiện 15-18% ở bệnh nhân có nhiễm sắc thể đồ bình thường².

Hiện nay hoá trị liệu vẫn giữ vai trò quan trọng trong điều trị bệnh lý này và tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH), điều trị tấn công với 2 thuốc cytarabine và daunorubicin (phác đồ A7D3) là lựa chọn đầu tay cho NB BCCDT. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả điều trị trên nhóm NB BCCDT mang đột biến CEBPA, tuy nhiên dữ liệu tại Việt Nam còn nhiều hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu bước đầu khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá hiệu quả điều trị BCCDT người lớn có đột biến

CEBPA bằng phác đồ A7D3 tại BV TMHH trong giai đoạn từ năm 2020 đến năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 20 NB được chẩn đoán BCCDT có mang đột biến CEBPA và điều trị đặc hiệu tại BV TMHH từ tháng 2/2020 đến tháng 12/2023.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu.

Dân số nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án của NB thoả tiêu chuẩn chọn mẫu. Tiêu chuẩn chọn vào gồm tất cả các NB từ 16 tuổi mới được chẩn đoán BCCDT de novo theo tiêu chuẩn WHO 2016³, được làm xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), kết quả có đột biến CEBPA. NB được điều trị tấn công với phác đồ A7D3 (cytarabine 100mg/m²/ngày ngày 1 đến 7 và daunorubicin 45 - 60mg/m²/ngày ngày 1 đến 3), phân nhóm nguy cơ về đặc điểm di truyền học tại thời điểm chẩn đoán và đánh giá sau điều trị theo tiêu chuẩn của European LeukemiaNet (ELN) năm 2022³. Tiêu chuẩn loại ra gồm NB có chẩn đoán BCCDT thể M3, NB đã được điều trị đặc hiệu trước đó, NB có chống chỉ định với hoá trị liệu. Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở BVTMHH số 06/CN-HĐĐĐ.

Phương pháp khảo sát đột biến CEBPA: NB được thu thập 2ml dịch hút tủy xương tại thời điểm chẩn đoán, mẫu được chống đông với EDTA. DNA được li trích từ mẫu dịch tủy thông qua bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Quá trình thực hiện giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) được chuẩn bị với việc tạo thư viện bằng bộ kit của Illumina theo hướng dẫn của nhà sản xuất và tiến hành giải trình tự gen

bằng máy Illumina MiSeq. Kết quả đột biến gen sẽ được phân tích so sánh với dữ liệu từ ngân hàng gen để xác định đột biến gây bệnh.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập gồm thông tin hành chính đặc điểm lâm sàng sinh học tại thời điểm chẩn đoán, thông tin trong và sau điều trị tấn công. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 26.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, sinh học lúc chẩn đoán

Chúng tôi ghi nhận 20 NB trong mẫu khảo sát được chẩn đoán với tuổi; trung vị là

36 tuổi, đa số là nữ giới (60%). Biểu hiện lâm sàng phổ biến được ghi nhận là thiếu máu, xuất huyết và lách to, không ghi nhận trường hợp nào có biểu hiện xâm lấn thần kinh trung ương. Blast tuỷ xương được phân nhóm theo FAB phổ biến nhất là thể M2, và trên dấu ấn miễn dịch ghi nhận có kiểu hình miễn dịch liên quan tế bào ác tính (LAIPs) ở 40% trường hợp. Về di truyền học phân tử, đa số NB có karyotype bình thường (70%). Dựa trên đặc điểm di truyền học phân tử, NB được phân nhóm nguy cơ theo khuyến cáo ELN 2022, trong đó ghi nhận đa số là nhóm nguy cơ trung gian (60%), nguy cơ chuẩn và xấu chiếm 20%.

Bảng 1: Đặc điểm người bệnh tại thời điểm chẩn đoán

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi khi chẩn đoán bệnh	
Tuổi trung vị (khoảng tứ phân vị)	36 (30 – 47,5)
Giới tính, N (%)	
Nam	8 (40%)
Nữ	16 (60%)
Lâm sàng, N (%)	
Thiếu máu	17 (85%)
Xuất huyết	12 (60%)
Sốt	9 (45%)
Lách to	10 (50%)
Gan to	8 (40%)
Bạch cầu máu ngoại biên ($\times 10^9/L$)	
Bạch cầu trung vị (khoảng tứ phân vị)	50,2 (16,9 – 115,2)
Blast tuỷ xương (%)	
Blast trung vị (khoảng tứ phân vị)	72,5 (61,25 – 85)
Phân nhóm French – American – British (FAB), N (%)	
M1	1 (5%)
M2	14 (70%)
M4	3 (15%)
M5	2 (10%)
LAIPS trên dấu ấn miễn dịch, N (%)	8 (40%)

Karyotype	N (%)
Bình thường	14 (70%)
Bất thường	6 (30%)
Đột biến CEBPA	N (%)
Tại vùng bZIP và bảo tồn khung	6 (30%)
khác	14 (70%)
Phân nhóm nguy cơ theo ELN 2022, N (%)	
chuẩn	4 (20%)
trung gian	12 (60%)
xấu	4 (20%)
Điều trị, N (%)	
A7D3	20 (100%)
Tái tấn công DaunoFLAG	1 (5%)
Ghép tế bào gốc đồng loài sau khi đạt CR1	1 (5%)

3.2. Đặc điểm đột biến CEBPA ở người bệnh

Trong số 20 NB, chúng tôi ghi nhận các dạng đột biến CEBPA có 70% trường hợp có một kiểu đột biến, 30% trường hợp có hai kiểu đột biến. Trong đó đột biến tại vùng bZIP và bảo tồn khung đọc chiếm 30%, và tất cả là dạng thêm nucleotide. Còn lại các dạng đột biến khác không thuộc vùng bZIP hoặc không bảo tồn khung chiếm 70%, bao gồm mất nucleotide (15%), thêm nucleotide (50%), đột biến sai nghĩa (5%) và đột biến vô nghĩa (10%).

3.3. Đáp ứng điều trị

20 NB thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được hoá trị liệu tấn công với phác đồ A7D3. Sau hoàn tất giai đoạn tấn công, có 19 NB đạt CR (95%), trong đó đạt MRD âm tính là 90% (18 NB), 2 NB vẫn còn MRD dương ghi nhận trên dấu ấn miễn dịch và di truyền học phân tử.

Một trường hợp thất bại tấn công phác đồ A7D3, thuộc phân nhóm nguy cơ xấu tại thời điểm chẩn đoán, được tái tấn công với phác đồ DaunoFLAG, đạt lui bệnh hoàn toàn, từ chối ghép tế bào gốc, sau đó được củng cố với phác đồ Cytarabine liều cao, hiện vẫn đạt

được lui bệnh và theo dõi định kỳ. Chúng tôi ghi nhận 1 NB thuộc nhóm nguy cơ trung gian, đạt CR sau tấn công A7D3, được tăng cường 1 đợt Cytarabine liều cao và được ghép tế bào gốc đồng loài từ anh chị em ruột, phù hợp HLA 10/10, hiện vẫn đạt lui bệnh hoàn toàn, với chimerism sau ghép đạt 100%.

3.4. Độc tính điều trị trong giai đoạn tấn công

Độc tính trong quá trình điều trị thuốc hoá trị, chúng tôi ghi nhận những triệu chứng thường gặp là buồn nôn (90%), đau thượng vị (30%) và tiêu lỏng (20%).

Độc tính huyết học độ 3-4 gặp ở tất cả các NB. Thời gian hồi phục bạch cầu đa nhân trung tính trung bình là 27,5 ngày. Thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là 26 ngày. Số lần truyền hồng cầu lắng và tiểu cầu trung bình lần lượt là 7,5 và 9 lần.

Tỉ lệ NB ghi nhận tăng men gan độ 2 – 3 là 15%. Chúng tôi không ghi nhận độc tính trên thận.

Độc tính tim mạch ghi nhận trên 1 NB, với biểu hiện lâm sàng không triệu chứng, trên siêu âm tim ghi nhận phân suất tống máu thất trái giảm hơn so với trước khi điều trị (từ

57% còn 50%).

Về đặc điểm nhiễm trùng trong giai đoạn tấn công, tỉ lệ NB ghi nhận triệu chứng sốt giảm bạch cầu hạt chiếm 90%, nhiễm trùng được xác định ở 35% NB. Vị trí nhiễm trùng xác định thường gặp nhất là nhiễm trùng tiêu hoá, viêm phổi và nhiễm trùng huyết. Trong các trường hợp nhiễm trùng huyết, ghi nhận 1 trường hợp cấy máu dương Escherichia coli, 1 trường hợp Candida albican và 1

trường hợp Trichosporon asahii. Hầu hết NB được điều trị kháng sinh tĩnh mạch (90%), 45% trường hợp sử dụng kháng nấm tĩnh mạch và đa số là theo phác đồ kháng nấm kinh nghiệm. 2 trường hợp ghi nhận nhiễm trùng rất nặng, biểu hiện lâm sàng suy hô hấp, sốc nhiễm trùng cần sử dụng vận mạch để duy trì huyết áp. Không có trường hợp nào tử vong do nhiễm trùng nặng trong quá trình điều trị A7D3.

Bảng 2: Độ tính điều trị trong giai đoạn tấn công A7D3

Độc tính	Kết quả
Độc tính khi sử dụng thuốc hoá trị, N (%)	
Buồn nôn	18 (90%)
Đau thượng vị	6 (30%)
Tiêu lỏng	4 (20%)
Độc tính huyết học độ 3 – 4, N (%)	20 (100%)
Thời gian hồi phục bạch cầu đa nhân trung tính $> 1 \times 10^9/L$ (ngày) (khoảng tứ phân vị)	27,5 (23,5 – 29,8)
Thời gian hồi phục tiểu cầu $> 100 \times 10^9/L$ (ngày) (khoảng tứ phân vị)	26 (23,3 – 28,8)
Số lần truyền hồng cầu lắng (lần) (khoảng tứ phân vị)	7,5 (6,3 – 10)
Số lần truyền tiểu cầu (lần) (khoảng tứ phân vị)	9 (6 – 14,8)
Độc tính tim mạch, N (%)	1 (5%)
Tăng men gan độ 3 – 4, N (%)	3 (15%)
Đặc điểm nhiễm trùng	
Sốt giảm bạch cầu hạt, N (%)	18 (90%)
Nhiễm trùng xác định, N (%)	7 (35%)
- Nhiễm trùng huyết	3 (25%)
- Viêm phổi	3 (15%)
- Nhiễm trùng tiêu hoá	2 (10%)
- Nhiễm trùng buồng tiêm dưới da	1 (5%)
Sử dụng kháng sinh tĩnh mạch, N (%)	18 (90%)
Sử dụng kháng nấm tĩnh mạch, N (%)	9 (45%)

IV. BÀN LUẬN

NB trong nghiên cứu chúng tôi có tuổi trung vị là 36 tuổi, thấp nhất là 17 và cao nhất là 56 tuổi. Kết quả tuổi trung vị 36 thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Niparuck P., Thái Lan đối với nhóm bệnh BCCDT chung là 43,5 tuổi⁴, cũng như nghiên cứu của tác giả Claude P., Pháp trên nhóm NB BCCDT có đột biến CEBPA là 45 tuổi⁵. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ nam/nữ là 1/2, khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Claude P., Pháp tỉ lệ này là 2/1⁵. Điều này có thể do hạn chế về số lượng mẫu và đặc điểm dân tộc khác nhau. Triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán thường gặp nhất là thiếu máu, xuất huyết, lách to tương tự các nghiên cứu trên thế giới^{5,6}. Số lượng bạch cầu máu ngoại biên khi NB được chẩn đoán ghi nhận trung vị $50,2 \times 10^9/L$, cao hơn so với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài^{2,5-7}, trung vị họ ghi nhận khoảng 10 đến $20 \times 10^9/L$, điều này có thể giải thích do NB trong nghiên cứu của chúng tôi nhập viện trễ hơn và ý thức về bệnh cũng kém hơn so với các nước phát triển, tình trạng tăng bạch cầu cấp cứu khi nhập viện cũng ghi nhận ở 20% NB. Đặc điểm phân nhóm M2 theo phân loại FAB cho blast trong tủy xương có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu^{2,5-7}. Về di truyền học phân tử, chúng tôi ghi nhận đa số NB có kết quả karyotype chưa ghi nhận bất thường (70%), tương đồng với nghiên cứu của tác giả Taube và cộng sự². Về phân nhóm nguy cơ dựa theo ELN 2022, ghi nhận đa số NB ở nhóm trung gian (60%), hiện chưa có nghiên cứu nào báo cáo dựa theo phân nhóm này.

Nghiên cứu của tác giả Claude P. dựa theo phân nhóm MRC, cũng ghi nhận phân nhóm nguy cơ trung gian thường gặp nhất⁵. Đặc điểm về đột biến CEBPA trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận NB mang đột biến tại vùng bZIP và dạng bảo tồn khung ít hơn so với nhóm NB còn lại, kết quả này khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới⁶.

Tỉ lệ NB trong nghiên cứu đạt lui bệnh hoàn toàn sau điều trị tấn công A7D3 là 95%, tương tự với kết quả các nghiên cứu khác của Claude P., Ahn S., với tỉ lệ CR lần lượt là 87% và 93,5%^{5,8}. Nghiên cứu của chúng tôi đã báo cáo bước đầu những độc tính trong quá trình điều trị phác đồ A7D3 trên NB BCCDT có đột biến CEBPA, ghi nhận độc tính huyết học hồi phục hoàn toàn ở những bệnh nhân đạt CR. Nhiễm trùng xảy ra ở 90% trường hợp, tương tự kết quả tác giả Niparuck P. trên nhóm bệnh nhân BCCDT⁴. Chưa ghi nhận trường hợp nào tử vong do độc tính khi điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu trên NB BCCDT người lớn có đột biến CEBPA, cho thấy phác đồ tấn công A7D3 mang lại hiệu quả, an toàn với tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn lên đến 95%. Cần nghiên cứu với số mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn cho nhóm BN này trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jani CT, Ahmed A, Singh H, et al. Burden of AML, 1990-2019: Estimates From the Global Burden of Disease Study. JCO Glob

- Oncol. 2023;(9):e2300229. doi:10.1200/GO.23.00229
2. **Taube F, Georgi JA, Kramer M, et al.** CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood.* 2022;139(1):87-103. doi:10.1182/blood.2020009680
 3. **Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
 4. **Niparuck P, Chuncharunee S, Ungkanont A, et al.** Long-term outcomes of de novo acute myeloid leukemia in Thai patients. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2009;92(9):1143-1149.
 5. **Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, et al.** Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood.* 2002;100(8):2717-2723. doi:10.1182/blood-2002-03-0990
 6. **Georgi JA, Stasik S, Kramer M, et al.** Prognostic impact of CEBPA mutational subgroups in adult AML. *Leukemia.* 2024;38(2):281-290. doi:10.1038/s41375-024-02140-x
 7. **Green CL, Koo KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE.** Prognostic Significance of CEBPA Mutations in a Large Cohort of Younger Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia: Impact of Double CEBPA Mutations and the Interaction With FLT3 and NPM1 Mutations. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2739-2747. doi:10.1200/JCO.2009.26.2501
 8. **Ahn SY, Kim T, Kim M, et al.** Clinical Significance of bZIP In-Frame CEBPA-Mutated Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Res Treat.* Published online January 26, 2023. doi:10.4143/crt.2022.1407

KHẢO SÁT VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ THỂ TÍCH TRUNG BÌNH TIỂU CẦU TRONG BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Nguyễn Công Đăng¹, Vũ Thị Minh Tâm¹, Ngô Mạnh Quân¹,
Ngô Chí Cường¹, Trịnh Thị Quế¹, Trần Thị Hồng Hà¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát vai trò của chỉ số thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) trong dự báo sự thay đổi số lượng tiểu cầu (TC) cũng như tiên lượng mức độ nặng của sốt xuất huyết Dengue (SXHD).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu thực hiện trên 568 bệnh nhân (BN) đủ 16 tuổi trở lên được chẩn đoán SXHD điều trị tại bệnh viện đa khoa Medlatec từ 01/01/2022 đến 31/12/2023. Các chỉ số số lượng tiểu cầu (SLTC), MPV được đo trên hệ thống Sysmex XN 1000.

Kết quả: Các nhóm BN với mức giảm TC nhẹ có MPV giai đoạn khởi phát thấp hơn các nhóm có TC giảm mức trung bình hoặc nặng (9,72fL so với 9,97fL và 10,15fL). Chỉ số MPV ngày D3 (ngày thứ 3 từ ngày bắt đầu sốt) có thể được sử dụng trong dự báo các trường hợp chỉ giảm TC nhẹ với cut-off MPV $\leq 8,7$ fL, độ nhạy 12,00%, độ đặc hiệu 97,13%, LR+ 3,34 và PPV 33,3%. Có thể sử dụng cut-off MPV $>12,3$ fL cho dự báo tiểu cầu hồi phục trong vòng 1, 2, 3 ngày với độ nhạy lần lượt là 16,15%, 12,31% và 9,79%, độ đặc hiệu lần lượt là 95,36%, 97,02%, 97,71%, LR+ lần lượt là 3,48, 4,13, 4,27, PPV lần lượt là 50,0%, 77,4% và 89,0%. Không có sự

khác biệt về MPV trong giai đoạn khởi phát giữa các nhóm phân độ SXHD khác nhau. MPV ngày D3 của nhóm có truyền TC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không truyền TC. Chỉ số MPV ngày D3 có thể được dùng cho dự báo nguy cơ truyền tiểu cầu với cut-off MPV $>11,8$ fL, độ nhạy 27,27%, độ đặc hiệu 94,35%, LR+ 4,83 và PPV 17,6%.

Từ khóa: MPV, Dengue, tiểu cầu

SUMMARY

ROLE OF MEAN PLATELET VOLUME IN DENGUE FEVER

Objective: This study aims to evaluate mean platelet volume (MPV) as a predictor of platelet count's trajectory and disease severity in dengue patients.

Methods: A retrospective study was conducted at Medlatec hospital, including 568 patients diagnosed with dengue between 2022 and 2023. Platelet count and MPV were measured using Sysmex XN-1000 analyzer.

Results: Patients with mild thrombocytopenia have lower MPV at disease onset compared to those with moderate/severe thrombocytopenia (9.72fL compare with 9.97fL and 10.15fL). MPV on day 3 (counted from fever onset) can predict mild thrombocytopenia cases, with a MPV cut-off of $\leq 8,7$ fL (sensitivity 12.00%, specificity 97.13%, LR+ 3.34, PPV 33.3%). MPV can also predict platelet recovery: using MPV > 12.3 fL to predict recovery within 1, 2 or 3 days yields sensitivities of 16.15%, 12.31% and 9.79% respectively, with

¹Hệ thống y tế MEDLATEC

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Đăng
SĐT: 0978454743

Email: lumos9607@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

specificities of 95.36%, 97.02%, 97.71%, LR+ values of 3.48, 4.13, 4.27 and PPVs of 50.0%, 77.4% and 89.0%. Between groups with different dengue severity, MPV at disease onset does not statistically differ. MPV on day 3 is meaningfully higher in patient who received platelet transfusion compare to those who did not. MPV on day 3 $>11.8\text{fL}$ can predict platelet transfusion (sensitivity 27.27%, specificity 94.35%, LR+ 4.83 and PPV 17.6%)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh truyền nhiễm cấp tính lan truyền nhanh, lưu hành phổ biến tại Việt Nam, gây gánh nặng lên hệ thống y tế. Trong SXHD, giảm tiểu cầu (TC) là một dấu hiệu đặc trưng gây ra bởi 2 cơ chế chính là giảm sản xuất tại tủy xương và tăng phá hủy ở ngoại vi. Mức độ giảm TC có tương quan với mức độ nặng của bệnh¹ trong khi sự hồi phục tiểu cầu là dấu hiệu của giai đoạn hồi phục bệnh. Thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) là một chỉ số gián tiếp thể hiện khả năng sản xuất TC của tủy xương cũng như sự hoạt hóa TC trong quá trình diễn biến của SXHD² và do đó có khả năng dự đoán sớm sự thay đổi số lượng tiểu cầu (SLTC).

Nhằm khảo sát khả năng sử dụng chỉ số MPV để dự đoán sự thay đổi SLTC cũng như mức độ nặng của SXHD, chúng tôi thực hiện đề tài này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá giá trị dự báo của chỉ số thể tích trung bình tiểu cầu đối với sự thay đổi số lượng tiểu cầu trên người trưởng thành mắc sốt xuất huyết Dengue
2. Đánh giá sự liên quan giữa mức độ nặng của sốt xuất huyết Dengue và chỉ số thể tích trung bình tiểu cầu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 568 bệnh

nhân (BN) được chẩn đoán SXHD, được điều trị tại bệnh viện đa khoa Medlatec từ 01/01/2022 đến 31/12/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN ≥ 16 tuổi chẩn đoán xác định mắc SXHD theo tiêu chuẩn Bộ y tế 2023³ (có NS1Ag hoặc Dengue IgM dương tính) và được xét nghiệm (XN) tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (TPTTBMNV) ít nhất 3 lần trên hệ thống Sysmex XN1000 tại Hệ thống y tế Medlatec trong quá trình theo dõi đợt bệnh.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN có các bệnh lý khác gây xuất huyết/ giảm TC/ tăng TC / tăng hoặc giảm MPV hoặc các bệnh lý của tủy xương, BN dùng các thuốc chống đông.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Phòng Huyết học – Trung tâm xét nghiệm – Phòng khám đa khoa Medlatec và Bệnh viện đa khoa Medlatec từ 01/01/2024 đến 1/07/2024.

Nội dung nghiên cứu:

Hồi cứu, thu thập thông tin về tuổi giới, ngày bắt đầu sốt, phân loại bệnh, truyền tiểu cầu, ngày thực hiện cũng như kết quả các XN TPTTBMNV của đợt bệnh. Phân nhóm BN theo mức độ nặng của SXHD, mức độ giảm TC, và truyền TC, chỉ số MPV ở các ngày được so sánh giữa các nhóm bằng kiểm định T-test hoặc ANOVA, đánh giá ý nghĩa của chỉ số MPV trong tiên lượng sự thay đổi TC cũng như mức độ nặng của bệnh với biểu đồ ROC và đánh giá các cut-off MPV cho tiên lượng bằng độ nhạy, độ đặc hiệu, Youden index, giá trị dự báo dương tính (Positive predictive value - PPV), tỉ số khả dĩ dương tính (Positive likelihood ratio – LR+).

Tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại SXHD: tiêu chuẩn Bộ y tế 2023³.

- Phân chia mức giảm TC theo 3 mức:

+TC không giảm/giảm nhẹ: $SLTC \geq 100$ G/L.

+TC giảm trung bình: $100G/L > SLTC \geq 20$ G/L.

+TC giảm nặng: $SLTC < 20$ G/L.

- Các mốc ngày được tính từ ngày BN bắt đầu sốt (D1).

- Đánh giá giá trị của một chỉ số xét nghiệm dựa vào diện tích dưới đường cong (AUC) của biểu đồ ROC (Receiver operating characteristic curve)⁴:

+ $AUC \geq 0,9$: rất tốt.

+ $0,9 > AUC \geq 0,8$: tốt.

+ $0,8 > AUC \geq 0,7$: ổn.

+ $0,7 > AUC \geq 0,6$: kém.

+ $0,6 > AUC \geq 0,5$: không có giá trị.

- Đánh giá các điểm cắt (cut-off) theo $LR+$ ⁵:

+ $LR+ > 10$: rất có ý nghĩa, ảnh hưởng nhiều tới chẩn đoán.

+ $LR+ = 5-10$: có ý nghĩa, ảnh hưởng mức trung bình đến chẩn đoán.

+ $LR+ = 2-5$: có ý nghĩa, ảnh hưởng mức thấp đến chẩn đoán.

+ $LR+ = 1-2$: ít ý nghĩa, ảnh hưởng rất ít đến chẩn đoán.

+ $LR+ = 1$: không có ý nghĩa.

2.3. Xử lý số liệu:

Số liệu được tổng hợp và phân tích sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2021, SPSS 20 và Medcalc 22.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu, không làm thay đổi kết quả điều trị của bệnh nhân. Thông tin của bệnh nhân chỉ được sử dụng khi có sự đồng ý tham gia của bệnh nhân/gia đình bệnh nhân. Toàn bộ thông tin của bệnh nhân được mã hóa và giữ bảo mật. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Hệ thống y tế Medlatec.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

Chỉ số	Số BN	Tỉ lệ (%)	Trung bình $\pm$ độ lệch
Đặc điểm chung			
Giới	Nam Nữ	267 301	47,0 53,0
Tuổi	Tuổi trung bình	568	40,7 $\pm$ 13,5
Lâm sàng và xét nghiệm			
SLTC thấp nhất (G/L) trung bình	Số lượng tiểu cầu thấp nhất ghi nhận trong đợt bệnh		41,9 $\pm$ 34,3
Mức độ giảm tiểu cầu	TC < 20	199	35,0
	$20 \leq TC < 100$	318	56,0
	TC ≥ 100	51	9,0
MPV	MPV giai đoạn khởi phát ^a trung bình	370	10,05 $\pm$ 0,96
Phân độ bệnh	SXHD không có DHCB	14	2,5
	SXHD có DHCB	550	96,8
	SXHD nặng	4	0,7

Điều trị				
Tỉ lệ truyền TC	Tỉ lệ BN truyền TC	21	3,7	

^a: MPV đầu tiên ghi nhận trong 3 ngày đầu của bệnh, tính từ ngày bắt đầu sốt

Nhóm BN nghiên cứu gồm 568 BN. Tỉ lệ nam/nữ là 0,89/1. Tuổi trung bình là 40,7. SLTC thấp nhất trung bình là 41,9 G/L, phần lớn BN (56%) thuộc nhóm có TC giảm ở mức trung bình, 35% bệnh nhân có giảm TC mức độ nặng. Phần lớn BN (96,8%) thuộc nhóm có dấu hiệu cảnh báo (DHCB), các BN

SXHD không có DHCB và SXHD nặng chiếm tỉ lệ nhỏ. 3,7% được truyền TC.

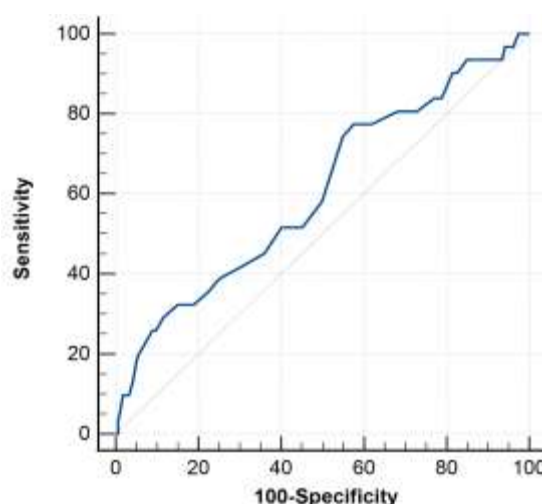
3.2. Giá trị dự báo của MPV đối với sự thay đổi SLTC trên người trưởng thành mắc SXHD

3.2.1. MPV và mức độ giảm TC

Bảng 2. So sánh MPV ở các ngày D1 D2 D3 giữa các mức giảm tiểu cầu.

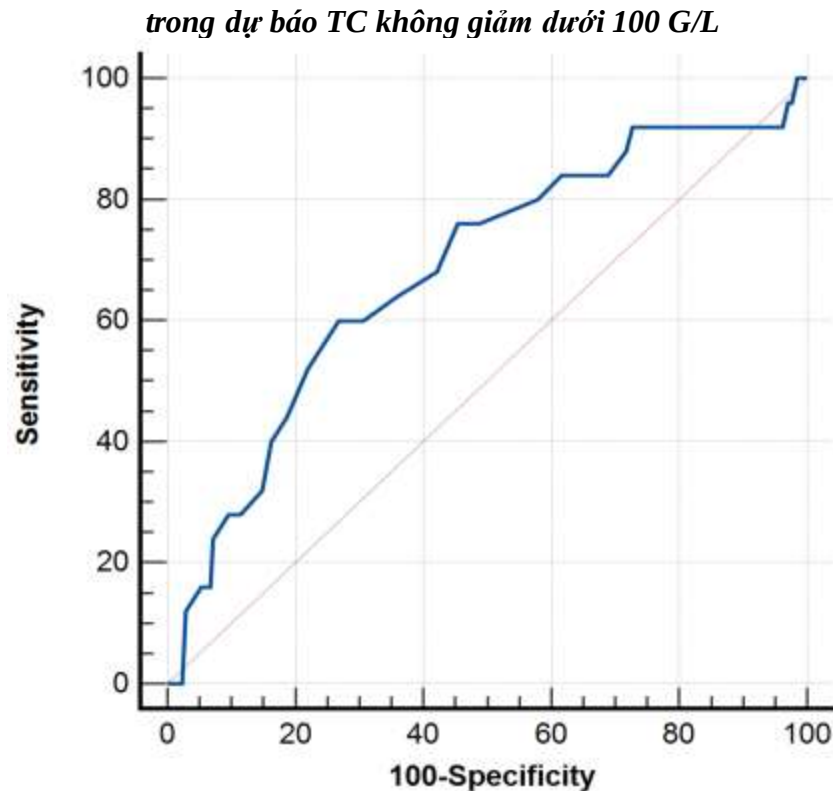
Giá trị so sánh	Số BN	SLTC tối thiểu		MPV trung bình		T-test
		Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 1	Nhóm 2	
MPV giai đoạn khởi phát	370	TC _{min} <20G/L	TC _{min} ≥20G/L	9,97	10,10	0,239
		TC _{min} <100G/L	TC _{min} ≥100G/L	10,08	9,72	0,044
MPV ngày D1	53	TC _{min} <20G/L	TC _{min} ≥20G/L	9,55	9,99	0,166
		TC _{min} <100G/L	TC _{min} ≥100G/L	9,86	9,70	0,839
MPV ngày D2	190	TC _{min} <20G/L	TC _{min} ≥20G/L	9,76	10,03	0,070
		TC _{min} <100G/L	TC _{min} ≥100G/L	9,96	9,76	0,379
MPV ngày D3	234	TC _{min} <20G/L	TC _{min} ≥20G/L	10,24	10,29	0,671
		TC _{min} <100G/L	TC _{min} ≥100G/L	10,33	9,80	0,010

Nhóm TC giảm nhẹ có MPV giai đoạn khởi phát và MPV ngày D3 thấp hơn so với BN có TC giảm mức trung bình, nặng ($p=0,044$ và $0,010$). MPV của nhóm BN có SLTC giảm nặng và không có SLTC giảm nặng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



AUC = 0,605, 95%CI 0,497 – 0,714

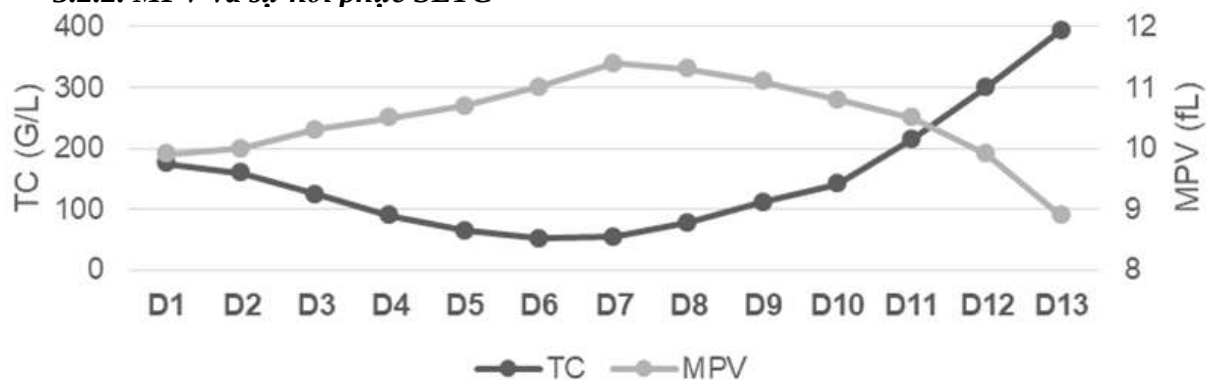
Biểu đồ 1. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV giai đoạn khởi phát



Biểu đồ 2. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV ngày D3 trong dự báo TC không giảm dưới 100 G/L

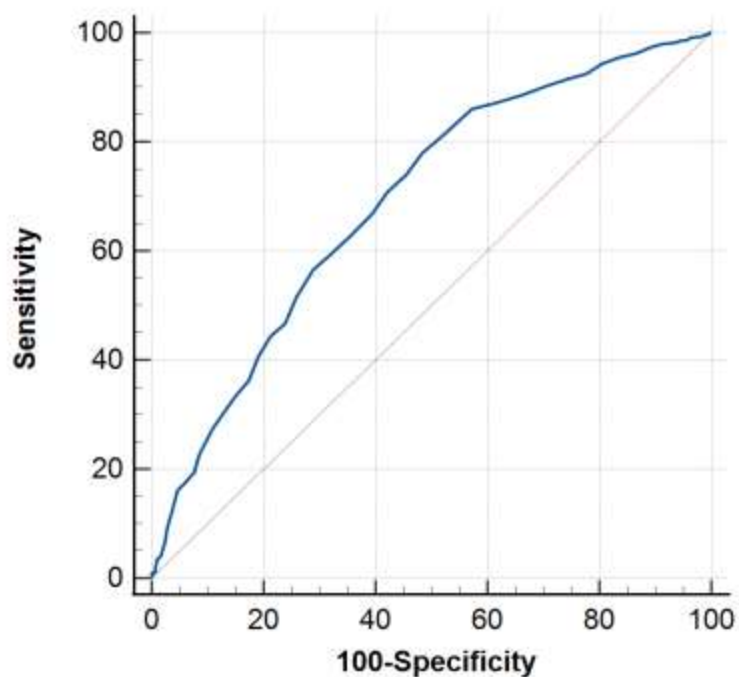
Sử dụng biểu đồ ROC đánh giá giá trị của chỉ số MPV trong dự báo TC không giảm dưới 100 G/L, ta có AUC = 0,605, 95%CI 0,497 – 0,714 với MPV giai đoạn khởi phát và AUC = 0,709, 95%CI 0,686-0,733 với MPV ngày D3 (biểu đồ 1 và 2).

3.2.2. MPV và sự hồi phục SLTC



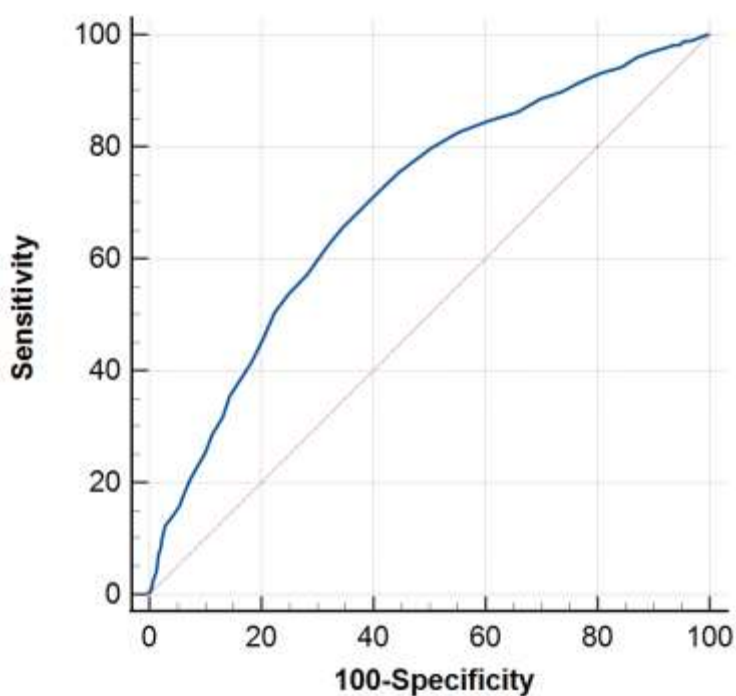
Biểu đồ 3. Diễn biến của SLTC trung bình và MPV trung bình theo ngày bệnh

MPV trung bình tăng dần khi SLTC trung bình giảm và đạt đỉnh (11,4fL) ngay trước khi SLTC trung bình hồi phục, sau đó MPV giảm dần khi SLTC tăng trở lại.



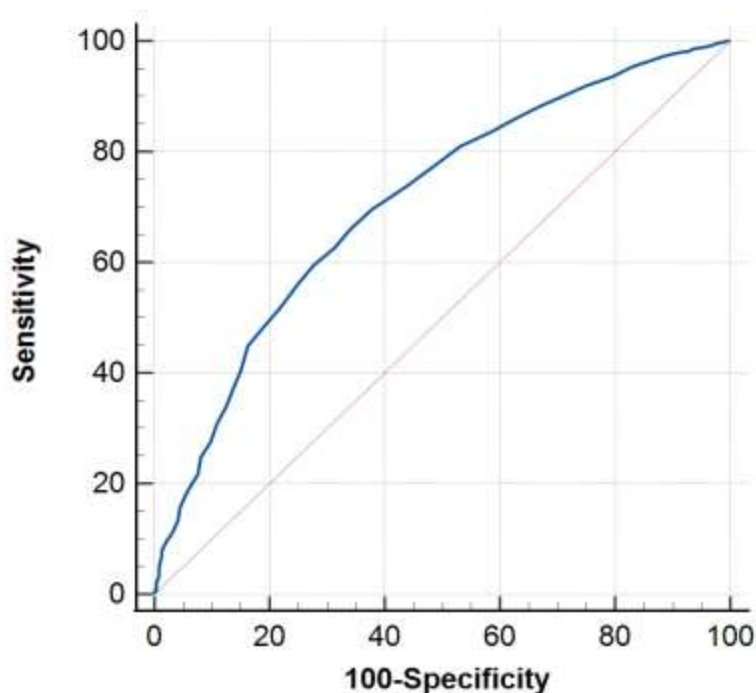
AUC = 0,692, 95%CI 0,665-0,719

Biểu đồ 4. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV trong tiên lượng TC bắt đầu tăng trở lại sau 1 ngày



AUC = 0,698, 95%CI 0,675-0,721

Biểu đồ 5. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV trong tiên lượng TC bắt đầu tăng trở lại trong vòng 2 ngày



AUC = 0,709, 95%CI 0,686-0,733

Biểu đồ 6. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV trong tiên lượng TC bắt đầu tăng trở lại trong vòng 3 ngày

Sử dụng biểu đồ ROC đánh giá giá trị của chỉ số MPV trong dự báo tiểu cầu tăng trở lại trong vòng 1, 2, 3 ngày ta lần lượt có các giá trị AUC như sau: 0,692 (95%CI 0,665-0,719), 0,698 (95%CI 0,675-0,721) và 0,709 (95%CI 0,686-0,733) (biểu đồ 4, 5 và 6).

3.3. Mối tương quan giữa MPV và mức độ nặng của đợt bệnh

Bảng 3. Mối tương quan giữa MPV và mức độ nặng của đợt bệnh

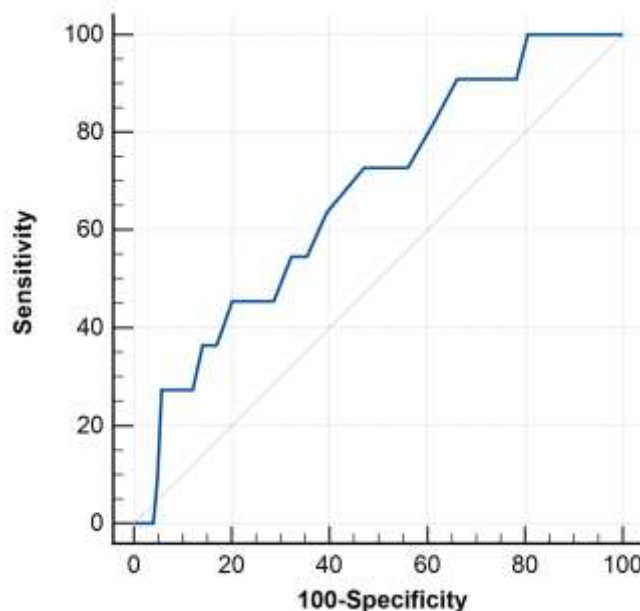
Giá trị so sánh	Phân độ SXHD	Số BN	MPV trung bình	ANOVA
MPV giai đoạn khởi phát	SXHD không có DHCB	14	10,04	0,688
	SXHD có DHCB	389	10,08	
	SXHD nặng	2	9,50	
MPV ngày D1	SXHD không có DHCB	2	10,75	0,231
	SXHD có DHCB	54	9,82	
	SXHD nặng	0	-	
MPV ngày D2	SXHD không có DHCB	7	9,93	0,753
	SXHD có DHCB	193	9,99	
	SXHD nặng	2	9,50	
MPV ngày D3	SXHD không có DHCB	11	10,19	0,891
	SXHD có DHCB	247	10,27	
	SXHD nặng	1	9,9	

MPV giai đoạn khởi phát triệu chứng cũng như tại các ngày D1, D2 và D3 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm phân độ SXHD.

Bảng 4. Mối liên quan giữa MPV và truyền TC trong đợt bệnh

Giá trị	Truyền TC	Số BN	MPV	T-test
MPV giai đoạn khởi phát	Có	15	10,36	0,204
	Không	355	10,04	
MPV ngày D1	Có	0	-	-
	Không	56	9,86	
MPV ngày D2	Có	9	10,17	0,542
	Không	193	9,97	
MPV ngày D3	Có	11	10,83	0,043
	Không	248	10,24	

Nhóm BN có truyền tiêu cầu có MPV ngày D3 cao hơn nhóm BN không có truyền tiêu cầu (10,83 so với 10,24), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,043$).



AUC = 0,673, 95%CI 0,521-0,825

Biểu đồ 7. Biểu đồ ROC xác định giá trị của chỉ số MPV ngày D3 trong tiên lượng truyền TC

Sử dụng biểu đồ ROC đánh giá giá trị của chỉ số MPV ngày D3 trong dự báo các trường hợp cần truyền TC, ta có AUC = 0,673, 95%CI 0,521-0,825.

IV. BÀN LUẬN

SLTC thấp nhất trung bình của nhóm bệnh nhân là 41,9 G/L (min 3G/L, max 181G/L), bệnh nhân có SLTC giảm ở mức trung bình và giảm nặng chiếm phần lớn với

318 và 199 BN (56,0% và 35,0%). Nhóm BN nghiên cứu gồm chủ yếu các BN SXHD có DHCB với 550 BN, chiếm tới 96,8% tổng số BN. SXHD nặng và SXHD không có DHCB chiếm tỉ lệ thấp (0,7% và 2,5%), tỉ lệ SXHD nặng thấp là phù hợp với đặc điểm lâm sàng của SXHD, trong khi BN thuộc nhóm SXHD không có DHCB có tỉ lệ thấp do nhóm này chủ yếu theo dõi và điều trị tại nhà.

Khi so sánh MPV giai đoạn khởi phát (MPV của XN TPTTBMNV đầu tiên trong 3 ngày đầu tính từ ngày bắt đầu sốt) cũng như MPV ngày D3 trên các nhóm BN với mức độ giảm TC khác nhau, có thể thấy nhóm BN có TC giảm nhẹ có MPV thấp hơn so với nhóm BN giảm TC ở mức trung bình cũng như mức nặng ($p=0,044$ và $0,010$ - bảng 2). Nguyên nhân của sự khác biệt này có lẽ là vì các BN có TC giảm mức trung bình và nặng có mức độ phá hủy TC ở ngoại vi cao, dẫn đến MPV cao hơn so với nhóm BN có TC giảm nhẹ. So sánh với một số nghiên cứu tương tự khác trên thế giới, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Kumar N và tác giả Nabila Afsar^{6,7}, tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Brahma A và tác giả Mukker P lại cho kết quả ngược lại: nhóm BN có tiểu cầu giảm thấp có MPV thấp hơn so với nhóm còn lại⁸.⁹ sự không đồng nhất về kết quả có lẽ do hầu hết các nghiên cứu này đều có cỡ mẫu khá nhỏ, chỉ khoảng 100 BN.

Dùng biểu đồ ROC xác định giá trị của việc sử dụng chỉ số MPV trong tiên lượng các trường hợp TC không giảm dưới 100G/L, MPV giai đoạn khởi phát có AUC = 0,605 (95%CI 0,497-0,714) và MPV ngày D3 có AUC = 0,682 (95%CI 0,566-0,798) (biểu đồ 1 và 2). Với MPV giai đoạn khởi phát, giới hạn dưới của 95%CI nhỏ hơn 0,5 do đó không có ý nghĩa trong tiên lượng TC không giảm dưới 100G/L. Với giới hạn dưới của 95%CI trên 0,5 và AUC nằm trong khoảng 0,6 - 0,7, MPV ngày D3 có ý nghĩa trong tiên lượng các trường hợp có TC không giảm dưới 100G/L, tuy nhiên mức ý nghĩa là không nhiều. Sau khi xem xét độ nhạy, độ đặc hiệu, Youden index, LR+ và PPV của các mức cut-off, chúng tôi chọn cut-off MPV ngày D3 $\leq 9,0$ fL trong dự báo các trường

hợp tiểu cầu không giảm dưới 100G/L nhằm ưu tiên LR+ cao và giữ độ nhạy ở mức chấp nhận được (MPV ngày D3 $< 9,0$ fL có độ nhạy 24%, độ đặc hiệu 92,82%, Youden index 0,1682, LR+ 3,34 và PPV 28,6%) tuy nhiên, với LR+ = 3,34 nằm trong khoảng 2 - 5, mức ý nghĩa tiên lượng là không cao (các cut-off đều có LR+ < 5) (nếu tiên lượng TC giảm dưới 100G/L ta có biểu đồ ROC tương tự đối xứng với biểu đồ tiên lượng TC không giảm dưới 100G/L và có cùng AUC, các giá trị độ nhạy trở thành 1 - độ đặc hiệu và ngược lại, tương tự với giá trị dự báo âm tính và giá trị dự báo dương tính).

Qua biểu đồ 3, có thể thấy MPV trung bình của nhóm BN nghiên cứu tăng dần trong 7 ngày đầu – giai đoạn SLTC giảm, sau đó khi SLTC trung bình tăng trở lại thì MPV bắt đầu giảm. Diễn biến này của MPV là phù hợp với cơ chế bệnh sinh của giảm TC trong SXHD. Trong giai đoạn ủ bệnh, cơ chế ức chế tủy xương là cơ chế gây giảm TC chính, đây cũng là cơ chế có thể gây giảm MPV tuy nhiên cơ chế này thường đóng vai trò thứ yếu trong giảm TC do SXHD. Trong giai đoạn sốt và giai đoạn nguy hiểm, tăng tiêu thụ ở ngoại vi cũng như tương tác của virus Dengue với TC là nguyên nhân chính gây giảm TC, trong khi đó tủy xương dần thoát ức chế và bắt đầu sản xuất TC non nhằm đáp ứng với sự tăng phá hủy ở ngoại vi¹⁰. Sau giai đoạn nguy hiểm, khi mức phá hủy TC ở ngoại vi giảm dần, thời gian tồn tại của TC ở ngoại vi tăng lên, tạo điều kiện cho TC non trở thành TC trưởng thành có kích thước nhỏ hơn, khiến MPV giảm dần trong quá trình hồi phục SLTC. Qua đây, có thể thấy MPV là một chỉ số có ý nghĩa trong dự đoán sự hồi phục SLTC.

Sử dụng biểu đồ ROC để xác định giá trị của chỉ số MPV trong tiên lượng TC tăng trở

lại chúng tôi thu kết quả như sau: giá trị AUC của biểu đồ ROC cho tiên lượng tiêu cầu tăng trở lại trong vòng 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày lần lượt là 0,692 (95%CI 0,665-0,719), 0,698 (95%CI 0,675-0,721), 0,709 (95%CI 0,686 – 0,733) (biểu đồ 4, 5 và 6). Qua các kết quả này, có thể thấy chỉ số MPV có thể được sử dụng cho tiên lượng TC tăng trở lại trong vòng 1, 2, 3 ngày. Tuy nhiên với tiên lượng TC tăng trở lại trong vòng 1 hoặc 2 ngày đều có $0,6 < \text{AUC} < 0,7$, cho thấy giá trị của chỉ số MPV trong tiên lượng SLTC tăng trở lại trong vòng 1 hoặc 2 ngày đều ở mức thấp. Riêng với tiên lượng TC tăng trở lại sau 3 ngày, $0,8 < \text{AUC} < 0,7$ cho thấy chỉ số MPV có giá trị tiên lượng ở mức trung bình. Sau đánh giá các cut-off MPV chúng tôi chọn cut-off MPV $> 12,3\text{fL}$ cho tiên lượng tiêu cầu tăng trở lại. Khi sử dụng cut-off MPV $> 12,3\text{fL}$ cho tiên lượng SLTC tăng trở lại, tiên lượng TC tăng lại sau 1 ngày có độ nhạy 16,15%, độ đặc hiệu 95,36%, LR+ 3,48, PPV 50,0%, tiên lượng TC tăng trở lại trong vòng 2 ngày có độ nhạy 12,31%, độ đặc hiệu 97,02%, LR+ 4,13, PPV 77,4%, tiên lượng TC tăng trở lại trong vòng 3 ngày có độ nhạy 9,79%, độ đặc hiệu 97,71%, LR+ 4,27% và PPV 89,0%.

So sánh giữa các nhóm phân độ SXHD cho thấy MPV giai đoạn khởi phát cũng như MPV các ngày D1, D2, D3 giữa 3 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

SLTC trung bình của nhóm BN chạm đáy vào ngày D6 và D7 (53,9G/L và 55,4G/L), có 21 BN được truyền TC (chiếm 3,7%), tỉ lệ truyền TC cao vào 2 ngày D5 và D6 (2,1% và 1,6%). Việc ngày có tỉ lệ truyền TC cao nhất sớm hơn ngày có SLTC trung bình thấp nhất này là do phần lớn các BN truyền TC có SLTC giảm sâu sớm hơn so với các BN khác.

So sánh MPV giai đoạn khởi phát và MPV ở các ngày D1, D2, D3 trên 2 nhóm đối tượng BN có và không truyền TC, cho thấy nhóm BN có truyền TC có MPV ngày D3 cao hơn so với nhóm không truyền TC (10,83 so với 10,24), sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p=0,043$. Sử dụng biểu đồ ROC để xác định giá trị của chỉ số MPV ngày D3 trong tiên lượng truyền TC, AUC của biểu đồ là 0,673 (95%CI 0,521-0,825), với $0,6 < \text{AUC} < 0,7$, chỉ số MPV ngày D3 có ý nghĩa trong tiên lượng các trường hợp cần truyền TC tuy nhiên mức ý nghĩa không cao. Chúng tôi chọn mức cut-off MPV ngày D3 $> 11,8\text{fL}$ cho tiên lượng với độ nhạy 27,27%, độ đặc hiệu 94,35%, LR+ 4,83 và PPV 17,6%.

V. KẾT LUẬN

Chỉ số MPV có ý nghĩa trong dự đoán mức độ giảm tiêu cầu, mức độ nặng cũng như dự đoán sự hồi phục của TC trong SXHD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phùng Khánh Lâm, Trần Văn Ngọc, Trương Thị Thu Thủy, et al.** The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: Results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4):e0005498. Published 2017 Apr 27. 10.1371/journal.pntd.0005498
2. **Detopoulou P, Panoutsopoulos GI, Mantoglou M, et al.** Relation of Mean Platelet Volume (MPV) with Cancer: A Systematic Review with a Focus on Disease Outcome on Twelve Types of Cancer. *Curr Oncol.* 2023;30(3):3391-3420. Published 2023 Mar 14. 10.3390/curroncol30030258

3. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết Dengue người lớn.** Bộ Y tế. 2023
4. **Nahm FS.** Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022;75(1): 25-36. doi:10.4097/kja.21209
5. **Parikh R, Parikh S, Arun E, Thomas R.** Likelihood ratios: clinical application in day-to-day practice. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(3): 217-221. 10.4103/0301-4738.49397
6. **Kumar N, Swamy M, Chakraborti S, et al.** Correlation of mean platelet volume and platelet distribution width in risk categories of dengue fever- a pilot study. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2018;7(02):142-145. 10.14260/jemds/2018/31
7. **Afsar, Nabila & Afroze, Idrees & Humaira, Shahmeen & Abid, Zakia.** IUse of Mean platelet Volume as an initial diagnostic marker in evaluation of dengue fever. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine.* 2017; 4. A310-A313. DOI: 10.21276/APALM.1411
8. **Mukker, P & Kiran, S.** (2018). Platelet indices evaluation in patients with dengue fever. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 6.2054. 10.18203/2320-6012.ijrms20182287.
9. **Brahma A, Ghosh PK, Goswami U, Majumdar S** (2019) Utility of Mean Platelet Volume to Predict Significant Thrombocytopenia and Complications in Dengue. *Int J Trop Dis* 2:026.
10. **Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Hottz ED.** Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets.* 2022;33(2):176-183. doi:10.1080/09537104.2021.1921722

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM HOẠT ĐỘ ADAMTS13 TRONG BỆNH BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Ngọc Sang¹, Trần Hồng Trúc¹, Phạm Thanh Thủy Hồng¹,
Phạm Thị Tuyết Minh¹, Nguyễn Thị Kim Ngân¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Sự giảm hoạt độ men ADAMTS13 đã được xem là một tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) trong nhiều hướng dẫn chẩn đoán trên thế giới, tuy nhiên tại Việt Nam việc chỉ định xét nghiệm ADAMTS13 vẫn còn nhiều hạn chế và có rất ít cơ sở triển khai xét nghiệm. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm làm rõ vai trò của xét nghiệm này trong chẩn đoán bệnh TTP.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm của mẫu nghiên cứu. Xác định mối liên quan giữa xét nghiệm ADAMTS13 với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 trong chẩn đoán TTP.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu trên tất cả người bệnh nội trú được chỉ định xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2019-2023.

Kết quả: Nghiên cứu thực hiện trên 127 người bệnh, tỉ lệ người bệnh có giảm hoạt độ ADAMTS13 < 10% là 46,5%. Nghiên cứu cho

thấy khi có càng nhiều triệu chứng của ngũ chứng thì tỉ lệ người bệnh có hoạt độ ADAMTS13 < 10% càng tăng. Tất cả người bệnh có hoạt độ ADAMTS13 < 10% đều có điểm PLASMIC ≥ 5 điểm. Sự tăng tỉ lệ hồng cầu lưới, tăng mảnh vỡ hồng cầu, giảm Haptoglobin, tăng LDH, và giảm PLT có liên quan với sự giảm hoạt độ ADAMTS13. Tại mức ADAMTS13 < 10% xét nghiệm có độ nhạy là 92,5%, độ đặc hiệu là 74,4%, giá trị tiên đoán dương là 62,7%, giá trị tiên đoán âm là 95,6% trong chẩn đoán TTP.

Kết luận: Việc chỉ định xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 ở những người bệnh nghi ngờ TTP là rất cần thiết để xác định chẩn đoán và đưa ra những quyết định điều trị phù hợp nhất cho người bệnh.

Từ khóa: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, bệnh vi mạch huyết khối, ADAMTS13, TTP, TMA.

SUMMARY

EVALUATING THE ROLE OF ADAMTS13 ACTIVITY TESTING IN THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: The reduction in ADAMTS13 enzyme activity has been regarded as a diagnostic criterion for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in many diagnostic guidelines worldwide. However, in Vietnam, the indication for ADAMTS13 testing

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Sang

SĐT: 0909100365

Email: dr.nguyenngoocsang@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

remains limited, and very few facilities have implemented this test. We conducted this study to elucidate the role of this test in the diagnosis of TTP.

Objectives: Description of the study sample characteristics. Determine the correlation between ADAMTS13 testing and clinical and paraclinical features. Determine the sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of ADAMTS13 activity testing in diagnosing TTP.

Subjects and Methods: A retrospective case series description of all inpatients who were indicated for ADAMTS13 activity testing at the Hematology and Blood Transfusion Hospital from 2019 to 2023.

Results: The study was conducted on 127 patients, with 46.5% of them having reduced ADAMTS13 activity levels below 10%. The study showed that as the number of pentad symptoms increases, the proportion of patients with ADAMTS13 activity levels below 10% also increases. All patients with ADAMTS13 activity levels below 10% had a PLASMIC score of ≥ 5 points. Increased reticulocyte percentage and schistocytes, decreased haptoglobin, increased LDH, and decreased platelet count were associated with decreased ADAMTS13 activity. At ADAMTS13 levels below 10%, the tests had a sensitivity of 92.5%, specificity of 74.4%, positive predictive value of 62.7%, and negative predictive value of 95.6% in diagnosing TTP.

Conclusion: The indication for ADAMTS13 activity testing in patients suspected of TTP is crucial for confirming the diagnosis and making the most appropriate treatment decisions for the patients.

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy, ADAMTS13, TTP, TMA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP) là một dạng của bệnh huyết khối vi mạch, đặc trưng bởi ngũ chứng: giảm tiểu cầu, tan máu vi mạch, sốt, rối loạn thần kinh và suy thận. Các triệu chứng của TTP thường không đặc hiệu, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý khác, do đó việc chẩn đoán TTP phụ thuộc nhiều vào kết quả các xét nghiệm, trong đó hoạt độ ADAMTS13 là xét nghiệm rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh lý TTP. Mặc dù sự giảm hoạt độ men ADAMTS13 đã được xem là một tiêu chuẩn chẩn đoán TTP trong nhiều hướng dẫn chẩn đoán trên thế giới, tuy nhiên tại Việt Nam việc chỉ định xét nghiệm này vẫn còn nhiều hạn chế và được rất ít cơ sở triển khai. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm làm rõ vai trò của xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 trong chẩn đoán bệnh TTP với các mục tiêu:

- Mô tả đặc điểm của mẫu nghiên cứu.
- Xác định mối liên quan giữa xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 trong chẩn đoán TTP.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả người bệnh nội trú được chỉ định xét nghiệm ADAMTS13 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2019 -2023.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Vật liệu nghiên cứu

Xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 được thực hiện bằng phương pháp ELISA.

Định nghĩa biến số

Hoạt độ ADAMTS13 giảm khi <40%, giảm nghiêm trọng khi <10% (Theo khoảng tham chiếu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học và hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế [1])

Người bệnh được chẩn đoán xác định TTP khi:

- Có ít nhất 3/5 tiêu chuẩn sau: Giảm tiểu cầu (<150x10⁹/L), có dấu hiệu tán huyết với tỉ lệ mảnh vỡ hồng cầu trên phết máu ngoại biên ≥1% và xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính, có sốt, có dấu hiệu thần kinh, có dấu hiệu suy thận.

- Có điểm PLASMIC ≥ 6 điểm (Theo thang điểm PLASMIC được đề xuất bởi nhóm tác giả Bendapudi P.K [4])

- Được điều trị với phác đồ TTP tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thu thập và phân tích số liệu

- Các số liệu được thu thập bằng Google Appsheet, Microsoft Excel 20 và xử lý trên SPSS 26.

- Các phương pháp phân tích số liệu gồm tần suất/tỉ lệ, trung vị/tứ phân vị, kiểm định Kruskal-wallis, kiểm định Fisher's Exact và Chi bình phương, chỉ số Youden (J= độ nhạy + độ đặc hiệu -1).

- Ứng dụng đường cong ROC để tìm điểm cắt tối ưu hoạt độ ADAMTS13 trong chẩn đoán TTP.

- Các biến số độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương được tính dựa trên hai biến số chẩn đoán xác định TTP và kết quả hoạt độ ADAMTS13:

	TTP	
	Có	Không
ADAMTS13 < x %	a	b
ADAMTS13 ≥ x %	c	d

$$+ \text{Độ nhạy} = \frac{a}{a+c}$$

$$+ \text{Độ đặc hiệu} = \frac{d}{d+b}$$

$$+ \text{Giá trị tiên đoán dương} = \frac{a}{a+b}$$

$$+ \text{Giá trị tiên đoán âm} = \frac{d}{d+c}$$

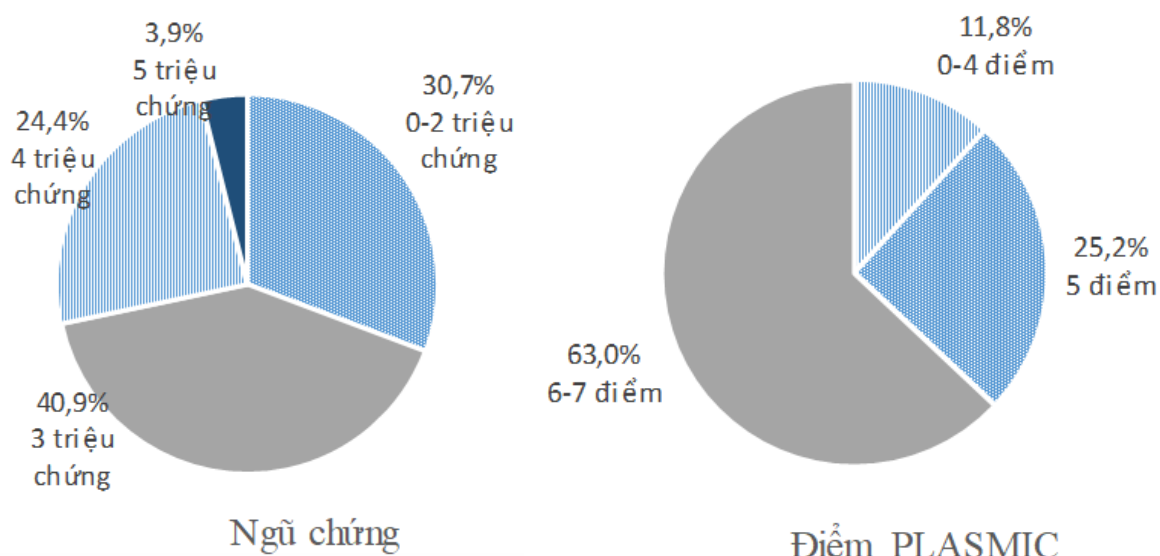
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 127 người bệnh thỏa tiêu chuẩn được chọn vào mẫu nghiên cứu, có 86 người bệnh (67,7%) giảm hoạt độ ADAMTS13 <40% trong đó 59 người bệnh (46,5%) có độ ADAMTS13 <10%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 40 người bệnh (31,5%) đủ điều kiện chẩn đoán xác định TTP.

Bảng 1. Phân bố tỉ lệ độ tuổi và giới tính của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	n=127
Tuổi trung vị (Tứ phân vị)	48 (32-63)
Giới tính, n(%)	
- Nam	52 (40,9)
- Nữ	75 (59,1)

Nhận xét: Độ tuổi trung vị của người bệnh là 48 tuổi (tứ phân vị 32-63 tuổi), trong đó tỉ lệ người bệnh là nữ giới chiếm 59,1% cao hơn so với nam giới 40,9%.



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ ngũ chứng và điểm PLASMIC của mẫu nghiên cứu (n=127)

Nhận xét: Về ngũ chứng TTP, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ người bệnh có từ 3 ngũ chứng chiếm đến 69,3% và người bệnh có đủ ngũ chứng chỉ chiếm tỷ lệ thấp 3,9%. Về điểm PLASMIC, người bệnh 6-7 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất 63,0%, tiếp đến là người bệnh đạt 5 điểm chiếm 25,2%.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

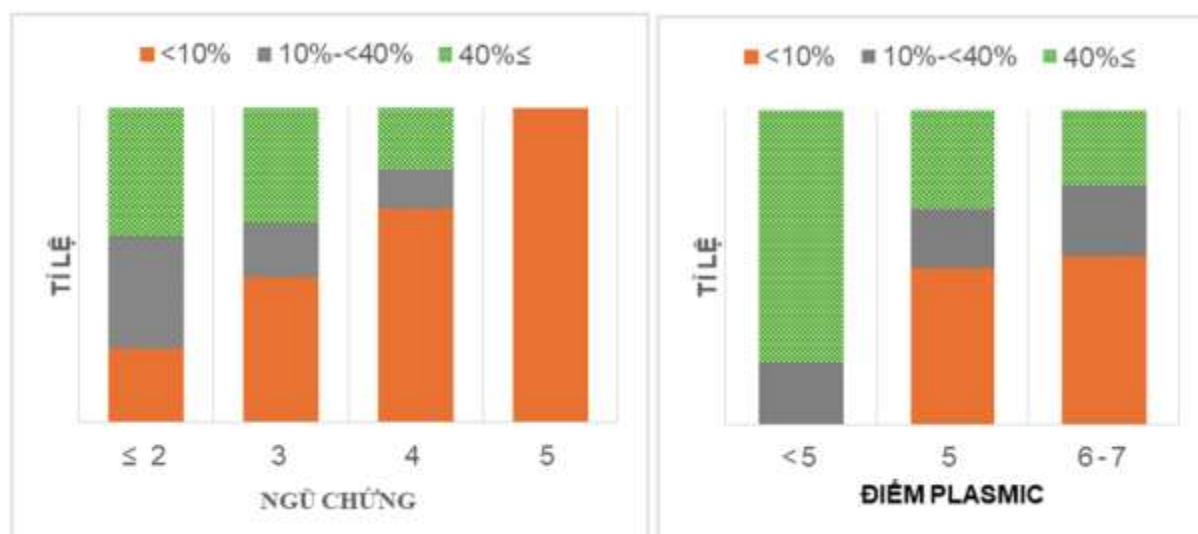
Xét nghiệm định lượng	n**	Trung vị	Tứ phân vị	Khoảng tham chiếu*
Hồng cầu lưới (%)	107	7,31	4,1 – 12,5	0,5 – 2,5
Mảnh vỡ hồng cầu (%)	120	2,0	1,0 – 3,0	Không có
PLT (x10 ⁹ /L)	127	20,0	9,0 – 42,0	150 - 450
Haptoglobin (G/L)	122	0,02	0,01-0,1	0,3 – 2,0
LDH (UI/L)	127	639,9	340,9 – 1106,6	135 - 440
HGB (g/dL)	127	8,0	7,0 – 9,2	11,5-15,0
Creatinine (μmol/L)	127	74,5	58,7 – 98,1	44 - 133
Bilirubin GT (μmol/L)	127	26,1	16,3 – 36,1	3,4 – 15,4
Xét nghiệm định tính		Tần suất	Tỷ lệ (%)	
Coombs TT (-)	122	117	95,9	Âm tính
Protein niệu (+)	118	61	51,7	Âm tính
Hồng cầu niệu (+)	118	83	70,3	Âm tính

* Dựa trên khoảng tham chiếu xét nghiệm tại bệnh viện Truyền máu Huyết Học

** n là số mẫu có thực hiện xét nghiệm

Nhận xét: Trung vị tỷ lệ hồng cầu lưới, tỷ lệ mảnh vỡ hồng cầu, LDH, Bilirubin gián tiếp tăng cao hơn so với khoảng tham chiếu. Đồng thời trung vị PLT, Haptoglobin và HGB trên công thức máu thấp hơn so với khoảng tham chiếu. Người bệnh có xét

nghiệm Coombs trực tiếp âm tính chiếm 95,9%. Tỷ lệ người bệnh có protein và hồng cầu trong nước tiểu khá cao 51,7% và 70,3%, tuy nhiên nồng độ Creatinine máu ở đa số người bệnh không ghi nhận bất thường.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ hoạt độ ADAMTS13 theo nhóm ngũ chứng và điểm PLASMIC (n=127)

Nhận xét: Tất cả người bệnh có đủ ngũ chứng đều có giảm hoạt độ ADAMTS13 <10%, ngược lại không có người bệnh nào <5 điểm PLAMIC có giảm hoạt độ ADAMTS13 <10%. Tỷ lệ giảm hoạt độ ADAMTS13 < 10% trong các nhóm người bệnh có <3,3,4,5 triệu chứng cũng tăng dần lần lượt chiếm tỷ lệ 23,1%, 46,2%, 67,7% và 100%. Nhóm người bệnh 5 điểm và 6-7 điểm

PLASMIC có hoạt độ ADAMTS13 < 10% chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 50,0% và 53,8%.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phân bố 102 người bệnh thực hiện đầy đủ các xét nghiệm thành ba nhóm theo hoạt độ ADAMTS13, kết quả phân tích được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3. Mối liên quan giữa hoạt độ ADAMTS13 với các chỉ số cận lâm sàng (n=102)

ADAMTS13 (%)	<10	10 - 40	≥40	p
Tần suất	51	20	31	
Hồng cầu lưới (%)	10,1 (7,0 – 16,4)	6,9 (3,1 – 10,7)	5,1 (3,0 – 7,2)	<0,001
Mảnh vỡ hồng cầu (%)	2,0 (2,0 – 4,0)	2,0 (1,0 – 2,0)	2,0 (1,0 – 2,0)	<0,001
Haptoglobin (G/L)	0,02 (0,01 – 0,03)	0,03 (0,01 – 0,72)	0,05 (0,02 – 0,61)	0,001
PLT (x10 ⁹ /L)	13,0 (8,0 – 33,0)	16,0 (7,5 – 67,8)	31,0 (17,0 – 74,0)	0,005
LDH (UI/L)	940,5 (582,9 – 1424,7)	513,4 (334,0 – 1084,3)	480,5 (330,7 – 935,9)	0,022
HGB (g/dL)	7,9 (7,0 – 9,2)	8,2 (5,8 – 9,7)	8,2 (7,2 – 9,1)	0,961

Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	75,7 (65,8 – 94,4)	65,5 (56,9 – 107,4)	67,2 (49,9 – 102,8)	0,271
Bilirubin GT ($\mu\text{mol/L}$)	27.7 (18,2 – 40,9)	22,0 (16,1 – 32,6)	23,3 (11,1 – 33,8)	0,296

*Kiểm định Kruskal-wallis

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy các chỉ số xét nghiệm gồm tỉ lệ hồng cầu lưới và tỉ lệ mảnh vỡ hồng cầu máu ngoại vi, Haptoglobin, PLT, LDH khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm người bệnh có hoạt

độ ADAMTS13 <10%, 10-40% và $\geq 40\%$ ($p < 0,05$). Ngược lại, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt đáng kể ở các chỉ số HGB, Creatinine và Bilirubin gián tiếp ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa hoạt độ ADAMTS13 và ngũ chứng với chẩn đoán xác định TTP (n=127)

		Chẩn đoán xác định TTP		p
		Có	Không	
Hoạt độ ADAMTS13				
ADAMTS13<40%	Có	39	47	<0,001
	Không	1	40	
ADAMTS13<20%	Có	38	26	
	Không	2	61	
ADAMTS13<10%	Có	37	22	
	Không	3	65	
ADAMTS13<5%	Có	30	17	
	Không	10	70	
Ngũ chứng				
3-5 ngũ chứng	Có	40	48	<0,001
	Không	0	39	

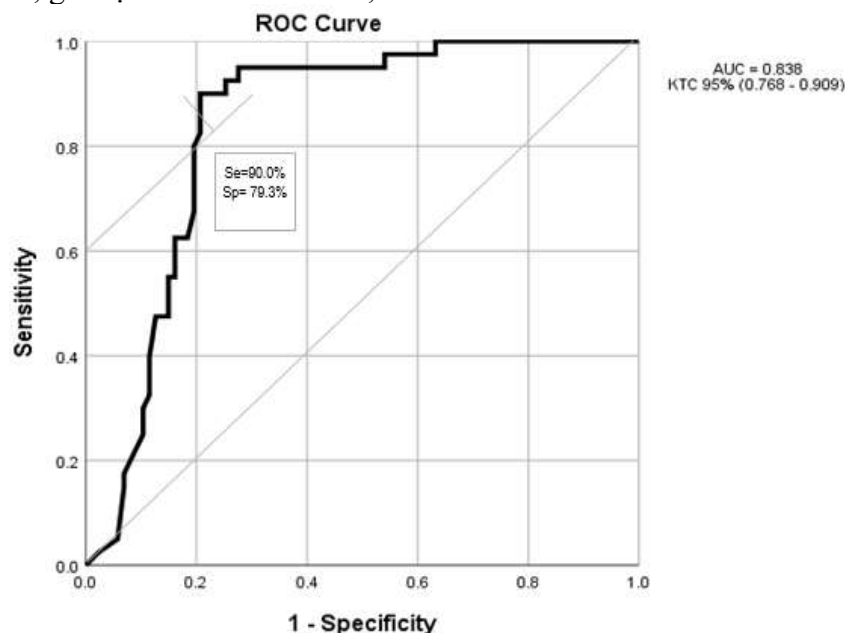
*Kiểm định Fisher's Exact và Chi bình phương

Nhận xét: Tất cả các mức giảm hoạt độ ADAMTS13 < 40%, < 20%, < 10%, < 5% và tiêu chuẩn 3-5 ngũ chứng đều có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với chẩn đoán xác định TTP ($p < 0,001$).

Bảng 5. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm ở mức hoạt độ ADAMTS13 <40%, <20%, <10%, <5%

Chỉ số	%ADAMTS13			
	<40%	<20%	<10%	<5%
Độ nhạy (%)	97,5	95,0	92,5	75,0
Độ đặc hiệu (%)	45,9	70,1	74,7	80,5
Giá trị tiên đoán dương (%)	45,3	59,4	62,7	63,8
Giá trị tiên đoán âm (%)	97,6	96,8	95,6	87,5
Chỉ số J	0,43	0,65	0,67	0,55

Nhận xét: Khi chọn mức hoạt độ ADAMTS13 thấp thì độ nhạy của xét nghiệm càng giảm và độ đặc hiệu càng tăng. Trong các mức hoạt độ trên, mức ADAMTS13 < 10% có chỉ số J cao nhất, tại đây độ nhạy của xét nghiệm là 92,5%, độ đặc hiệu là 74,4%, giá trị tiên đoán dương là 62,7%, giá trị tiên đoán âm là 95,6%.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của xét nghiệm ADAMTS13 trong chẩn đoán TTP (n=127)

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,838 cho thấy khả năng dự đoán tốt khi sử dụng xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 để chẩn đoán bệnh lý TTP. Theo biểu đồ ROC điểm cắt <6,35% có chỉ số J cao nhất là 0,693 tại đây xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 có độ nhạy là 90,0% và độ đặc hiệu là 79,3%.

Bảng 6. So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm giữa hoạt độ ADAMTS13 <10% và 3-5 ngũ chứng

Chỉ số (%)	ADAMTS13 <10%	3/5 ngũ chứng
Độ nhạy	92,5	100
Độ đặc hiệu	74,7	44,8
Giá trị tiên đoán dương	62,7	45,5
Giá trị tiên đoán âm	95,6	100

Nhận xét: Xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 tại mức < 10% có độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương cao hơn so với 3-5 ngũ chứng trong việc chẩn đoán xác định TTP.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 127 người bệnh nội trú, tỉ lệ người bệnh có hoạt độ ADAMTS13 <10% là 46,5%. Tỉ lệ

này cao hơn trong nghiên cứu của Bendapudi P.K là 26,8% tuy nhiên thấp hơn nghiên cứu của Wynick C là 53,0% [3, 8]. Độ tuổi của mẫu nghiên cứu khá tương đồng với nghiên cứu của Bendapudi P.K là 40 tuổi (29-53 tuổi) [3]. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy TTP mắc phải thường xuất hiện ở độ tuổi trung niên sau 40 tuổi. Về giới tính, chúng tôi ghi nhận người bệnh là nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam giới. Điều này tương tự với nghiên cứu của Coppo P với tỉ lệ nữ là 67,4%, nghiên cứu của Jain T là 65,4% và phù hợp với đặc điểm dịch tễ của bệnh lý TTP [5]. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận một tỉ lệ khá cao người bệnh có từ 3 ngũ chứng 69,3%, trong đó triệu chứng phổ biến nhất là giảm tiểu cầu (96,1%), tán huyết (81,9%) và suy thận (69,2%). Điều này phù hợp với khuyến nghị của Bộ Y Tế về hướng tiếp cận nghi ngờ TTP khi người bệnh có 3/5 ngũ chứng [1]. Đồng thời, chúng tôi cũng ghi nhận đa số các mẫu được chỉ định xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm nguy cơ trung bình đến cao có xác suất giảm nghiêm trọng hoạt độ ADAMTS13 dựa trên thang điểm PLASMIC. Về các đặc điểm cận lâm sàng, mức giảm tiểu cầu được ghi nhận là $16,0 \times 10^9/L$ ($9,0 - 41,0 \times 10^9/L$) phản ánh đa số người bệnh đều có biểu hiện giảm tiểu cầu ở mức độ từ trung bình đến nặng. Các xét nghiệm liên quan đến tình trạng tan máu vi mạch khá đồng bộ với nhau và phản ánh tình trạng thiếu máu mức độ trung bình kèm theo tán huyết vi mạch khá rõ ở người bệnh. Mức HBG trung bình của người bệnh trong

nghiên cứu của chúng tôi là 8,1 g/dL tương đồng với nghiên cứu của Scully M và cộng sự ghi nhận là 8–10 g/dL [7]. Hầu hết người bệnh có Coombs trực tiếp âm tính phù hợp với bệnh cảnh nghi ngờ TTP. Về các xét nghiệm liên quan đến chức năng thận, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ khá đáng kể người bệnh có protein niệu và hồng cầu niệu, tuy nhiên đa số kết quả xét nghiệm Creatinine huyết thanh lại không ghi nhận bất thường cho thấy tình trạng suy thận ở người bệnh thường biểu hiện ở mức độ nhẹ. Điều này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hoàng Nguyên Khanh và Matsumoto M [2, 6]. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của mẫu trong nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với định nghĩa về người bệnh có bệnh cảnh lâm sàng TMA và nghi ngờ TTP theo hướng dẫn của Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu năm 2020 [9].

Mối liên quan giữa xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tăng dần người bệnh có hoạt độ ADAMTS13 <10% trong các nhóm từ < 3 đến đủ 5 ngũ chứng, điều này phản ánh xác suất giảm nghiêm trọng hoạt độ ADAMTS13 có xu hướng tăng dần theo số lượng ngũ chứng TTP của người bệnh. Một điều đáng chú ý là tất cả người bệnh có đủ 5 ngũ chứng đều có hoạt độ ADAMTS13 < 10%. Ngược lại, chúng tôi không ghi nhận sự giảm nghiêm trọng ADAMTS13 ở nhóm người bệnh có 0-4 điểm PLASMIC, mặc dù tỉ lệ này khá cao ở nhóm đủ 5 điểm và nhóm 6-7

điểm. Kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Tufano A cùng sử dụng phương pháp xét nghiệm ELISA, tác giả ghi nhận người bệnh 0–4 điểm PLASMIC đều có hoạt độ ADAMTS13 >10% và tỉ lệ người bệnh 6-7 điểm PLASMIC có giảm hoạt độ ADAMTS13 <10% là 60%. Về các xét nghiệm cận lâm sàng, kết quả phân tích trên 102 người bệnh cho thấy các chỉ số HGB, Creatinine và Bilirubin gián tiếp không có sự khác biệt ở ba nhóm người bệnh phản ánh rằng các xét nghiệm này có thể không liên quan với sự giảm hoạt độ ADAMTS13. Nghiên cứu của Coppo P cũng đưa ra nhận định rằng người bệnh thiếu hụt ADAMTS13 được ghi nhận với biểu hiện suy thận ít nghiêm trọng hơn và không có sự khác biệt về giá trị hemoglobin [5]. Ở ba nhóm người bệnh, khi hoạt độ ADAMTS13 càng giảm nghiêm trọng thì tỉ lệ mảnh vỡ hồng cầu, tỉ lệ hồng cầu lưới, LDH càng tăng và chỉ số PLT và Haptoglobin càng giảm ($p<0,05$), cho thấy mối liên quan giữa các chỉ số này với xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13. Từ những số liệu thu thập được trong nghiên cứu, chúng tôi nhận định rằng số lượng ngũ chứng TTP, điểm PLASMIC và một số xét nghiệm (bao gồm tỉ lệ hồng cầu lưới, tỉ lệ mảnh vỡ hồng cầu, số lượng tiểu cầu, Haptoglobin, LDH) có thể là các công cụ rất hữu ích hỗ trợ các bác sĩ dự đoán kết quả xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 ở những người bệnh nghi ngờ TTP.

Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương của xét

nghiệm hoạt độ ADAMTS13 đối với bệnh lý TTP

Chúng tôi thấy rằng cả bốn mức hoạt độ <40%, <20%, <10%, <5% đều có mối liên quan có ý nghĩa với chẩn đoán xác định TTP ($p<0,001$). Khi chọn mức hoạt độ ADAMTS13 càng thấp thì độ nhạy của xét nghiệm sẽ càng giảm và độ đặc hiệu càng tăng, trong đó điểm cắt <10% là tối ưu nhất ($J=0,67$). Điểm cắt này cũng được sử dụng làm tiêu chuẩn chẩn đoán xác định TTP trong phác đồ của Bộ Y Tế Việt Nam và trong các hướng dẫn chẩn đoán điều trị TTP của Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu (2020), Nhật Bản (2023), Hiệp hội Huyết học Anh (2023) [1, 6, 7, 9]. Tuy nhiên Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu đề xuất thêm “trạng thái giới hạn” khi hoạt độ ADAMTS13 từ 10-20%, trong nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt ADAMTS13 < 20% cũng rất đáng lưu ý với độ nhạy 95,0%, độ đặc hiệu 70,1%. Qua biểu đồ đường cong ROC chúng tôi nhận định xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 có giá trị dự đoán tốt khả năng người bệnh mắc TTP ($AUC=0,838$). Mặc dù điểm cắt tối ưu hoạt độ ADAMTS13 theo đường cong ROC là <6,35% ($J=0,693$), tuy nhiên chúng tôi cho rằng cần nghiên cứu sâu hơn để xác nhận giá trị của điểm cắt này. Khi so sánh giá trị trong chẩn đoán TTP, xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 <10% có độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương cao hơn so với tiêu chuẩn 3/5 ngũ chứng. Từ đây chúng tôi thấy rằng xét nghiệm ADAMTS13 giữ một vai trò rất quan trọng để xác định chẩn đoán TTP đặc biệt trong việc phân biệt chẩn

đoán và loại trừ những trường hợp không mắc bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng việc chỉ định xét nghiệm hoạt độ ADAMTS13 ở những người bệnh có các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng nghi ngờ TTP là rất cần thiết để xác định chẩn đoán và đưa ra những quyết định điều trị phù hợp nhất cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022) "Tài liệu chuyên môn "hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học"". Quyết định số 1832/QĐ-BYT ban hành ngày 01/7/2022, (15)
2. **Hoàng Nguyên Khanh** (2020) "Đánh giá hiệu quả điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối bằng phương pháp thay huyết tương kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch tại bệnh viện truyền máu huyết học". Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường ĐHYD TP. Hồ Chí Minh,
3. **Bendapudi P K, Li A, Hamdan A** (2015) "Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative". Br J Haematol, 171 (5), 836-44.
4. **Bendapudi P.K, Hurwitz S, Fry A** (2017) "Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study". Lancet Haematol, 4 (4), e157-e164.
5. **Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A** (2004) "Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement". Medicine (Baltimore), 83 (4), pp. 233-244.
6. **Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K** (2023) "Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023". International Journal of Hematology,
7. **Scully M, Rayment R, Clark A, et al.** (2023) "A British Society for Haematology Guideline: Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and thrombotic microangiopathies". 203 (4), 546-563.
8. **Wynick C, Britto J, Sawler D** (2020) "Validation of the PLASMIC score for predicting ADAMTS13 activity <10% in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura in Alberta, Canada". Thromb Res, 196, 335-339.
9. **Zheng X.L, Vesely S.K, Cataland S.R** (2020) "ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura". J Thromb Haemost, 18 (10), 2486-2495.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BẠCH CẦU CẤP DÒNG TIỀN TỬY BÀO PHÁT HIỆN SAU ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỬY BCR/ABL DƯƠNG

Phan Văn Hiếu¹, Nguyễn Thị Tuyết Nhung¹, Lê Thanh Chang¹

TÓM TẮT.

Bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào (APL) là một dạng bạch cầu cấp đặc biệt, liên quan đến sự chuyển vị giữa nhiễm sắc thể (NST) 15 và 17, tạo ra tổ hợp gen PML-RARA. APL là một trong những dạng bạch cầu cấp nguy hiểm nhất do tình trạng rối loạn đông máu gây ra, nhưng có thể được điều trị hiệu quả bằng all-trans-retinoic acid (ATRA) và arsenic trioxide (ATO). Bạch cầu mạn dòng tủy (CML) là bệnh lý tăng sinh tủy mạn tính liên quan đến sự hiện diện của NST Philadelphia (NST Ph+), kết quả từ sự chuyển vị giữa NST 9 và 22, tạo ra tổ hợp gen BCR-ABL1. Điều trị CML chủ yếu dựa vào các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI). Tuy nhiên sự tiến triển CML Ph+ thành APL là rất hiếm. Trong bài này chúng tôi báo cáo trường hợp người bệnh nam 24 tuổi được chẩn đoán CML Ph+ vào năm 2010 được điều trị bằng imatinib. Sau 14 năm, người bệnh chuyển thành APL với các đột biến đồng thời BCR-ABL1 và PML-RARA, qua đây chúng tôi muốn thảo luận thêm về chẩn đoán và điều trị cho trường hợp bệnh hiếm này.

Từ khóa: bạch cầu mạn dòng tủy, bạch cầu cấp dòng tiền tủy bào, BCR/ABL, PML/RARA, imatinib, ATRA, all-trans-retinoic acid.

SUMMARY

CASE REPORT: ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IDENTIFIED AFTER TREATMENT OF BCR/ABL POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a special type of acute leukemia, associated with a translocation between chromosomes 15 and 17, creating the fusion gene PML-RARA. APL is one of the most dangerous types of acute leukemia due to coagulation disorders, but can be effectively treated with all-trans-retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO). Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative neoplasm associated with the presence of the Philadelphia chromosome (Ph+ chromosome), resulting from a translocation between chromosomes 9 and 22, creating the fusion gene BCR-ABL1. CML treatment relies primarily on tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, the combination of CML Ph+ and APL is very rare. In this report, we present the case of a 24-year-old male patient diagnosed with CML Ph+ in 2010 and treated with imatinib. After 14 years, the patient progressed to APL with concurrent mutations in BCR-ABL1 and PML-RARA. Here we would like to discuss further the diagnosis and treatment of this rare case.

Keywords: chronic myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, BCR/ABL1, PML/RARA, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, ATRA, all-trans-retinoic acid.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Văn Hiếu

SĐT: 0356387803

Email: phanvanhieu06101996@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

APL là một nhóm bạch cầu cấp dòng tủy (AML) hiếm gặp, chiếm dưới 10% tổng số AML, với tỷ lệ mắc ước tính là 0,1/100.000 dân ở các nước phương Tây [1]. APL được đặc trưng bởi hình thái tế bào, sự hiện diện của rối loạn đông máu khi chẩn đoán và sự chuyển vị cân bằng đặc hiệu của NST t(15;17)(q24;q21), tổ hợp gen tiền tủy bào (PML) trên NST 15 với gen alpha thụ thể axit retinoic (RAR α) trên NST 17. APL là một cấp cứu nội khoa cần được chẩn đoán và xử lý kịp thời, bệnh thường biểu hiện kết hợp với rối loạn đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) đe dọa tính mạng tại thời điểm chẩn đoán [7].

CML Ph+ là một bệnh lý tăng sinh tủy mạn tính, chiếm khoảng 15% các trường hợp bệnh bạch cầu ở người lớn [8]. Ở trẻ em, CML chiếm ít hơn 10% tổng số trường hợp CML và 2 - 4% tổng số bệnh bạch cầu ở trẻ em và thanh thiếu niên [4]. Đặc trưng của CML là sự hiện diện của NST Ph với chuyển vị t(9;22)(q34;q11.2) tạo ra gen tổ hợp gen BCR-ABL1. Tiến triển tự nhiên của CML thường trải qua 3 giai đoạn: mạn tính, tăng tốc và chuyển cấp. Tuy nhiên, với sự ra đời của các thuốc TKI, góp phần cách mạng hóa việc điều trị CML, tiên lượng của người bệnh CML đã được cải thiện đáng kể, với tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm lên đến 90% [6]. Với liệu pháp TKI, tỷ lệ người bệnh tiến triển đến giai đoạn tăng tốc hoặc giai đoạn chuyển cấp của CML đã giảm từ hơn 20% xuống còn từ 1% đến 1,5% mỗi năm [8]. Trong số đó, chuyển cấp thành APL là một biến cố cực kỳ hiếm gặp. Theo y văn, trên thế giới tính đến thời điểm năm 2021, chỉ có 4 trường hợp APL xảy ra ở người bệnh CML Ph (+) đã được báo cáo kể từ khi TKI được đưa vào sử dụng. Sự kết hợp đồng thời của cả hai bất

thường di truyền đặc trưng BCR-ABL1 và PML-RARA càng làm tăng tính hiếm gặp của trường hợp này [9].

Tại Việt Nam, chưa có báo cáo nào về trường hợp CML chuyển cấp thành APL được công bố. Trong bài báo cáo ca này, chúng tôi trình bày một trường hợp người bệnh nam 24 tuổi được chẩn đoán CML giai đoạn mạn tính, điều trị với TKI imatinib, sau 14 năm phát hiện chuyển cấp thành APL kèm theo rối loạn đông máu nặng. Qua đó, chúng tôi muốn nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi lâu dài người bệnh CML và cần lưu ý khi người bệnh bệnh bạch cầu có rối loạn đông máu kèm theo.

II. NỘI DUNG CA LÂM SÀNG

Người bệnh nam, 24 tuổi, được chẩn đoán CML Ph+ vào tháng 12/2010. Người bệnh được theo dõi và điều trị trong 14 năm, từ khi chẩn đoán ban đầu đến khi chuyển thành APL tháng 3/2024.

2.1. Quá trình điều trị từ CML Ph+ đến khi chuyển APL

Sau khi được chẩn đoán CML Ph+ vào tháng 12/2010, người bệnh được điều trị bằng imatinib liều 400 mg/ngày từ năm 2011 đến 2018. Trong giai đoạn này, người bệnh đạt được đáp ứng phân tử sâu (MR4) từ tháng 4/2016 đến tháng 4/2017 [Hình 1].

Tuy nhiên, từ năm 2018 đến 2022, người bệnh tự ý ngưng tái khám, làm gián đoạn quá trình theo dõi và điều trị. Tháng 2/2022, người bệnh nhập viện trong tình trạng tăng bạch cầu cấp cứu, được chẩn đoán CML giai đoạn mạn và được điều trị lại bằng imatinib 400 mg/ngày. Trong quá trình theo dõi tiếp theo, mặc dù không phát hiện đột biến kháng thuốc vào tháng 03/2022, người bệnh không đạt được đáp ứng tối ưu. Kết quả RQ-PCR tháng 06/2022 cho thấy tỷ lệ BCR-ABL1 là

28,53%, dẫn đến việc tăng liều imatinib lên 800 mg/ngày. Tuy nhiên, đến tháng 11/2022, người bệnh vẫn chưa đạt đáp ứng di truyền tế bào học hoàn toàn (CCyR) với RQ-PCR BCR-ABL1 12,01%.

Mặc dù có sự cải thiện vào tháng 07/2023 với RQ-PCR giảm xuống 0,6966%, lúc này người bệnh có nguyện vọng giảm liều imatinib xuống 600 mg/ngày, bệnh tiếp tục tiến triển. Tháng 03/2024, người bệnh được chẩn đoán chuyển cấp thành APL.



Hình 1: Biểu đồ biểu diễn đáp ứng sinh học phân tử của người bệnh

Kỹ thuật RQ-PCR (BCR-ABL P210 (Mbc) One-Step Detection Kit - Entrogen)
Đường khuếch đại gen ABL của mẫu bệnh nhân: Ct = 18,45 ($17 \leq Ct \leq 21$ có thể đánh giá MR⁴); Đường khuếch đại gen BCR/ABL của mẫu bệnh nhân: Ct = 25;
Đường khuếch đại ABL của mẫu chứng dương: Ct = 15,2; Đường khuếch đại BCR/ABL của mẫu chứng dương: Ct = 20,1; Chứng âm: Âm tính

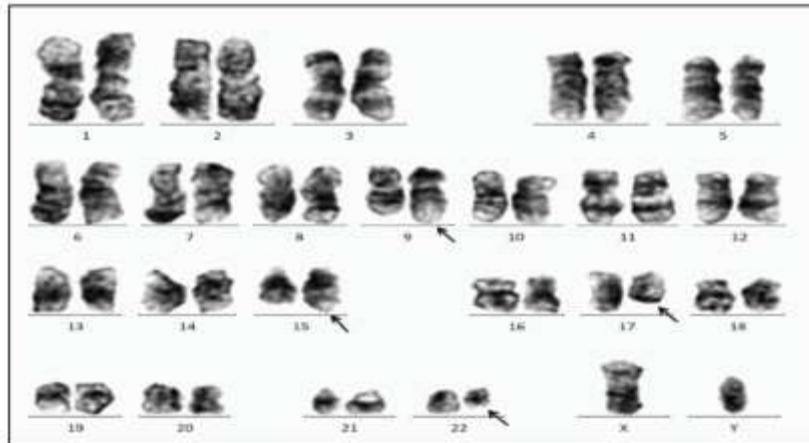
2.2. Đặc điểm tại thời điểm chẩn đoán APL

Khi chuyển thành APL, người bệnh biểu hiện các triệu chứng lâm sàng bao gồm đau đầu, bầm da, tiểu máu. Các xét nghiệm huyết học cho thấy WBC 24,5 k/ μ L, Hb 5,5 g/dL, và PLT chỉ 5 k/ μ L. Phết máu ngoại biên hiện diện tế bào promyelocyte 5% và tủy đồ 85% tế bào với nhân tách đôi, bào tương nhiều hạt, nhuộm peroxidase dương tính.

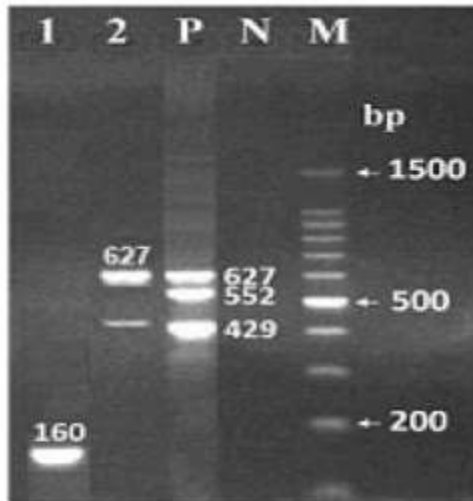
Các xét nghiệm đông máu chỉ ra tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) với INR 1,29, fibrinogen giảm 1,28 g/L và D-dimer tăng cao > 20 μ g/mL. Phân tích di truyền tế bào phát hiện 2 chuyển vị đặc trưng

trên cùng một tế bào 46,XY, t(9;22)(q34;q11.2), t(15;17)(q24;q21) [Hình 2]. Kỹ thuật FISH cho thấy 98% tế bào dương tính với PML-RARA, PCR xác nhận sự hiện diện của cả BCR-ABL1 (major b3a2, minor e1a2) [Hình 3] và PML-RARA kiểu bản sao BCR3 [Hình 4].

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính sọ não phát hiện xuất huyết dưới màng cứng vùng trán-đỉnh phải, xuất huyết não vùng thùy chẩm bên trái, và xuất huyết dưới màng cứng và khoang dưới nhện bán cầu tiểu não phải, phản ánh mức độ nghiêm trọng của rối loạn đông máu.



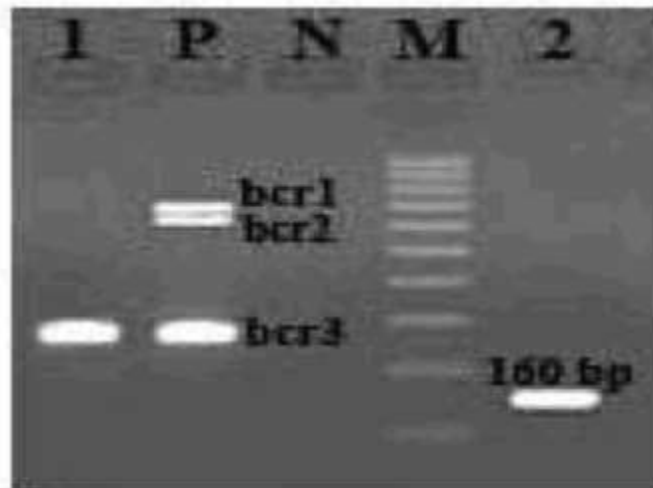
Hình 2: Hình ảnh công thức nhiễm sắc thể (Nhuộm Band G) tại thời điểm chuyển APL. 46,XY,t(9;22)(q34;q11),t(15;17)(q24;q21)[20]



Hình 3: Multiplex RT-PCR BCR/ABL tại thời điểm chuyển APL

Biểu hiện Major BCR/ABL type b3a2 và Minor BCR/ABL type e1a2

1: Bệnh nhân (khảo sát ABL); N: Chứng âm (nước)
2: Bệnh nhân (khảo sát BCR/ABL); M: Thang chuẩn 100 bp
P: Chứng dương của BCR/ABL;



Hình 4: RT-PCR PML/RARA tại thời điểm chuyển APL

Biểu hiện tổ hợp gen PML/RARA, type bcr3

1: Bệnh nhân (khảo sát ABL)
P: Chứng dương của tổ hợp gen PML/RARA
N: Chứng âm (nước)
M: Thang chuẩn 100bp
2: Bệnh nhân (khảo sát PML/RARA)

2.3. Điều trị khi chuyển APL, biến chứng và kết quả điều trị hiện tại

Ngay sau khi chẩn đoán APL, người bệnh được điều trị theo phác đồ chuẩn bao gồm daunorubicin kết hợp với all-trans retinoic acid (ATRA). Để dự phòng hội chứng do axit retinoic (RAS), người bệnh được cho dùng methylprednisolon

0.8mg/kg/ngày. Vấn đề DIC và xuất huyết não, người bệnh được truyền tiểu cầu, kết tủa lạnh và huyết tương đông lạnh duy trì PLT trên 50 K/uL, Fibrinogen trên 1,5 g/L và INR dưới 1,5. Ngoài ra, do có Anti HBc total dương tính, người bệnh cũng được dự phòng tái hoạt virus viêm gan siêu vi B bằng Entecavir 0,5mg/ngày.

Trong quá trình điều trị, người bệnh xuất hiện một số biến chứng liên quan đến APL. Đầu tiên là tình trạng bạch cầu tăng cao trong thời gian đầu điều trị, có thời điểm WBC lên đến 65,88 k/ μ L. Người bệnh cũng xuất hiện tổn thương thận cấp với creatinin tăng lên 155 μ mol/L, nghĩ do do hội chứng RAS, creatinin giảm khi bạch cầu trở về bình thường.

Mặc dù gặp các biến chứng trên, kết quả điều trị ban đầu khá khả quan. Sau giai đoạn điều trị tấn công, người bệnh đạt được lui bệnh hoàn toàn (CR) với tỷ lệ tế bào non trong tủy giảm xuống 2%. Đến tháng 6/2024, sau 3 tháng điều trị tấn công và duy trì bằng imatinib và ATRA, các chỉ số huyết học của người bệnh đã cải thiện đáng kể: Hb 10,1 g/dL, PLT 200 k/ μ L, và neutrophil 3,9 k/ μ L. Về mặt lâm sàng, người bệnh ổn định và có thể trở lại sinh hoạt, học tập bình thường.

Tuy nhiên, người bệnh chưa được xét nghiệm lại BCR-ABL1 và PML-RARA để đánh giá đáp ứng phân tử góp phần vào việc theo dõi chặt chẽ và tiên lượng cho người bệnh.

III. BÀN LUẬN

Người bệnh nam 24 tuổi của chúng tôi được chẩn đoán CML Ph+ ở giai đoạn mạn tính với số lượng bạch cầu 232,9 k/ μ L, cao hơn đáng kể so với các ca bệnh được báo cáo trước đó (từ 16,2 đến 60,55 k/ μ L) [1-3, 5]. Điều này cho thấy người bệnh của chúng tôi có thể đã ở giai đoạn tiến triển hơn khi được chẩn đoán. Tỷ lệ tế bào non trong tủy xương của người bệnh chúng tôi là 5% cùng thuộc giai đoạn mạn so với các báo cáo trước đó với tế bào non 1-7,2% [1, 2, 5].

Ban đầu người bệnh của chúng tôi được điều trị bằng imatinib với liều 400 mg/ngày, tương tự báo cáo của tác giả Oku và tác giả

Chung [1], trong khi đó ca báo cáo của tác giả Kim điều trị dasatinib 100mg/ngày [9]. Người bệnh của chúng tôi đạt được MR4 từ năm 2016 – 2017, trước đó người bệnh không được định lượng BCR/ABL1 thường xuyên. Báo cáo ca của tác giả Oku đạt CCyR sau 8 tháng [5], tác giả Chung đạt đáp ứng huyết học hoàn toàn (CHR) sau 3 tháng [1] và tác giả Hoehn đạt MMR [2].

Sau khi đạt MR4 năm 2016 - 2017, người bệnh tự ngưng điều trị, bệnh tái phát CML Ph+ giai đoạn mạn tháng 2/2022, khi đó được điều trị với imatinib liều 800 mg/ngày, đạt CCyR tháng 7/2023, sau đó người bệnh có nguyện vọng điều trị imatinib liều 600 mg/ngày và bệnh tiến triển APL vào tháng 3/2024.

Thời gian từ chẩn đoán CML Ph+ đến khi chuyển cấp thành APL của người bệnh chúng tôi là 14 năm, dài hơn các ca bệnh báo cáo trước đó ghi nhận thời gian từ 6 đến 26 tháng sau khi bắt đầu điều trị TKI [1, 2, 5, 9]. Điều này có thể liên quan đến việc người bệnh đã đạt được đáp ứng phân tử sâu trong quá trình điều trị ban đầu, sau đó tự ý ngưng thuốc và tái phát. Quá trình này có thể đã tạo điều kiện cho sự phát triển của quần thể tế bào mang đột biến PML-RARA.

Tại thời điểm chuyển APL người bệnh có biểu hiện bầm da, đau đầu và xuất huyết não trên chụp cắt lớp vi tính. Các xét nghiệm cho thấy tình trạng rối loạn đông máu với D-dimer tăng cao >20 μ g/mL, fibrinogen giảm 1.28 g/L, tiểu cầu < 5 k/uL phù hợp với chẩn đoán DIC. Đây là một đặc điểm thường gặp trong APL và cũng được báo cáo ở 3/4 ca bệnh tương tự trước đó [1, 2, 5, 9]. Chẩn đoán APL được khẳng định bằng phát hiện đồng thời các bất thường di truyền đặc trưng của CML và APL. Phân tích NST cho thấy karyotype

46,XY,t(9;22)(q34;q11.2),t(15;17)(q24;q21). FISH và RT-PCR xác nhận sự hiện diện của cả hai đột biến BCR-ABL1 và PML-RARA. Điều này phù hợp với các báo cáo trước đây về sự xuất hiện đồng thời của hai đột biến này trong các ca CML chuyển cấp thành APL. Về chẩn đoán, một số chuyên gia cho rằng khi người bệnh có đồng thời phát hiện tái sắp xếp BCR-ABL1 và PML-RARA (1) và có sự thay đổi đột ngột về số lượng bạch cầu hoặc xuất hiện các triệu chứng chảy máu (2) mặc dù đang điều trị bằng TKI, điều này là quan trọng gợi ý rằng CML Ph+ đang tiến triển thành APL thay vì là tác dụng phụ của TKI [9].

Quá trình phát triển của bạch cầu có thể được mô tả như một quá trình nhiều bước, bao gồm các đột biến hoặc thay đổi di truyền của hai nhóm phân tử bổ sung được công nhận rộng rãi. Đột biến loại I liên quan đến các gen mã hóa thụ thể tyrosine kinase hoặc các tác nhân tác động xuôi dòng của chúng (ví dụ: FLT3, KIT, ABL1 và RAS). Những đột biến này kích hoạt các con đường truyền tín hiệu, tạo ra xu hướng tăng sinh và/hoặc khả năng sống sót cho các tế bào khối u. Đột biến loại II liên quan đến các gen ảnh hưởng đến các yếu tố phiên mã hoặc các thành phần của phức hợp đồng hoạt hóa phiên mã (ví dụ: các yếu tố liên kết lỗi, PML-RARA, CEBPA và NPM1), dẫn đến giảm khả năng biệt hóa tế bào dòng tủy. Đột biến trong mỗi nhóm bổ sung này hiếm khi xảy ra trong cùng một khối u, trong khi đột biến giữa hai nhóm bổ sung thường xảy ra hiệp đồng ở cùng một người bệnh AML. Tác dụng hiệp đồng của BCR-ABL1 và PML-RARA có thể mang lại lợi thế tăng trưởng và sống sót bổ sung, và/hoặc ngăn chặn quá trình biệt hóa cần thiết cho sự tiến triển của CML Ph+ [2].

Về phương pháp điều trị, hiện tại các trường hợp CML Ph+ chuyển APL còn rất hiếm nên chưa có đồng thuận hướng dẫn điều trị cụ thể. Chúng tôi quyết định sử dụng phác đồ daunorubicin kết hợp với ATRA trong giai đoạn tấn công, sau đó duy trì bằng ATRA kết hợp imatinib cho người bệnh vì những lý do sau: ATRA là thuốc thiết yếu trong điều trị APL, giúp kích hoạt sự biệt hóa của tế bào tiền tủy bào ác tính; daunorubicin (anthracycline) là thuốc xương sống trong điều trị bạch cầu cấp dòng tủy, được chọn làm hóa trị liệu kết hợp do hiệu quả đã được chứng minh trong điều trị APL; việc duy trì imatinib nhằm kiểm soát quần thể tế bào mang BCR-ABL1, ngăn ngừa sự tái phát của CML; mặc dù arsenic trioxide (ATO) là một lựa chọn điều trị hiệu quả cho APL, chúng tôi quyết định không sử dụng trong trường hợp này do lo ngại về tương tác thuốc và độc tính tiềm ẩn khi kết hợp với imatinib. Quyết định này dựa trên cân nhắc giữa hiệu quả điều trị và độc tính, cũng như tính đặc thù của trường hợp bệnh hiếm gặp này. Tuy nhiên, cần có thêm nghiên cứu và báo cáo ca bệnh để xác định phác đồ tối ưu cho những trường hợp CML chuyển cấp thành APL.

Các báo cáo ca trước đây cho thấy việc bổ sung TKI vào điều trị khi chuyển APL vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên phác đồ có ATRA là bắt buộc. 2 trong 4 người bệnh báo cáo trước đó được bổ sung TKI vào điều trị gồm ATRA + imatinib không báo cáo kết cục sống còn [1] và idarubicin, ATRA + dasatinib bệnh hồi phục tủy đồ nhưng không đạt CR [9], 2 trường hợp còn lại không bổ sung TKI gồm idarubicin, Ara-C + ATRA người bệnh hồi phục về mặt huyết học [5] và ATRA + arsenic trioxide bệnh tử vong sau 2 tháng [2].

Đáp ứng điều trị người bệnh của chúng tôi khá tốt. Sau 3 tháng điều trị tấn công và duy trì bằng ATRA kết hợp imatinib, người bệnh đạt được lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học với chỉ số công thức máu trở về bình thường. Tuy đồ cho thấy tỷ lệ tế bào non giảm xuống còn 2%. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng người bệnh chưa được đánh giá đáp ứng phân tử của cả BCR-ABL1 và PML-RARA sau điều trị. Điều này cần được thực hiện trong các lần tái khám tiếp theo để đánh giá chính xác mức độ đáp ứng và nguy cơ tái phát.

IV. KẾT LUẬN

CML Ph+ chuyển cấp APL sau khi điều trị với TKI là trường hợp hiếm gặp. Dữ liệu hiện tại còn hạn chế để đưa ra hướng dẫn điều trị cụ thể cần có thêm nhiều báo cáo hơn để đưa ra khuyến cáo. Qua báo cáo ca cho thấy những người bệnh mắc bệnh bạch cầu có rối loạn đông máu cần được chẩn đoán sớm và loại trừ nhóm APL để kiểm soát biến chứng rối loạn đông máu do APL gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chung, Hee-Jung, et al.** (2008), "Promyelocytic blast crisis of chronic myeloid leukemia during imatinib treatment", *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 38(3), pp. 283-286.
2. **Hoehn, Daniela, et al.** (2013), "t (15; 17)(q24. 1; q21. 2)/PML-RARA in blast phase of chronic myelogenous leukemia: a rare form of clonal evolution", *Journal of Hematopathology*. 6, pp. 187-193.
3. **Kim, Bohyun, et al.** (2021), "Promyelocytic Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia, BCR-ABL1-Positive: Points to be Considered at Diagnosis", *Annals of Laboratory Medicine*. 41(3), pp. 328-332.
4. **Moschovi, Maria and Kelaidi, Charikleia** (2021), "Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents: The Achilles Heel of Oncogenesis and Tyrosine Kinase Inhibitors", *International Journal of Molecular Sciences*. 22(15), p. 7806.
5. **Oku, Eijiro, et al.** (2006), "Promyelocytic Crisis of Chronic Myelogenous Leukaemia during Imatinib Mesylate Treatment", *Acta Haematologica*. 117(4), pp. 191-196.
6. **Siegel, Rebecca L., et al.** (2023), "Cancer statistics, 2023", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 73(1), pp. 17-48.
7. **Thomas, Xavier** (2019), "Acute Promyelocytic Leukemia: A History over 60 Years—From the Most Malignant to the most Curable Form of Acute Leukemia", *Oncology and Therapy*. 7(1), pp. 33-65.
8. **How, J., Venkataraman, V., and Hobbs, G. S.** (2021), "Blast and accelerated phase CML: room for improvement", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021(1), pp. 122-128.
9. **Kim, Bohyun, et al.** (2021), "Promyelocytic Blast Phase of Chronic Myeloid Leukemia, BCR-ABL1 -Positive: Points to be Considered at Diagnosis", *Annals of Laboratory Medicine*. 41(3), pp. 328-332.

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN KLEBSIELLA PNEUMONIAE VÀ ESCHERICHIA COLI SINH B-LACTAMASE PHỔ RỘNG TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Bạch Quốc Khánh¹, Vũ Duy Hồng¹, Trần Duy Anh¹,
Lê Thị Hồng Anh¹, Trần Thị Thu Hà¹, Nguyễn Hoàng Anh²,
Vũ Đình Hòa², Nguyễn Quang Sáng²

TÓM TẮT

Nhiễm khuẩn huyết do Enterobacteriaceae là một vấn đề nghiêm trọng trên bệnh nhân ung thư và huyết học, trong đó Enterobacteriaceae sinh β -Lactamase phổ rộng (ESBL) ngày càng chiếm tỷ lệ cao, tạo nên thách thức trong lựa chọn phác đồ kháng sinh khởi đầu phù hợp. Nghiên cứu được thiết kế hồi cứu trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* và/hoặc *Escherichia coli*, mô hình dự đoán được xây dựng trên 393 bệnh án điều trị từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2019 và thẩm định lại trên 174 bệnh án điều trị từ tháng 1/2020 đến tháng 12/2020. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* và *E. coli* sinh ESBL chiếm 70,2% ở nhóm xây dựng mô hình và 64,9% ở nhóm thẩm định. Kết quả hồi quy đa biến cho thấy có 05 yếu tố nguy cơ độc lập của vi khuẩn sinh ESBL gồm: sử dụng fluoroquinolon (FQ) trong 30 ngày (OR: 2,82; khoảng tin cậy (KTC) 95%: 1,58 – 5,04), sử dụng cephalosporin thế hệ 3 (C3G/C4G) trong 30 ngày (OR: 4,35; KTC 95%: 2,25 –

8,42); bạch cầu trung tính (BCTT) giảm sâu dưới 0,5 G/L trên 5 ngày (OR: 2,95; KTC 95%: 1,52 – 5,73); vi khuẩn phân lập được là *E. coli* (OR: 5,59; KTC 95%: 3,11 – 10,05); đồng nhiễm cả *K. pneumoniae* và *E. coli* (OR: 8,41; KTC 95%: 1,47 – 48,31). Mô hình xây dựng được có hiệu quả với diện tích dưới đường cong ROC (AUC ROC) gộp từ cả hai quần thể là 0,801 (KTC 95%: 0,763 – 0,839). Mô hình dự đoán giúp phân tầng nguy cơ sinh ESBL trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* và *E. coli*, có khả năng hỗ trợ lựa chọn phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp kịp thời.

Từ khóa: Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, ESBL, mô hình dự đoán.

SUMMARY

PREDICTION OF EXTENDED-SPECTRUM-B-LACTAMASE-PRODUCING KLEBSIELLA PNEUMONIAE AND ESCHERICHIA COLI CAUSING BLOODSTREAM INFECTION IN NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Enterobacteriaceae bloodstream infection has become a serious problem in treating cancer and hematology patients with high prevalence of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing strain (ESBL), causing a headache in choosing rational empiric treatment. This retrospective

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

²*Trung tâm DI&ADR Quốc gia*

Chịu trách nhiệm chính: Trần Duy Anh

SĐT: 0973290094

Email: duyanh199@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 14/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

study in *Klebsiella pneumoniae* and/or *E. coli* bloodstream infection patients establishes a predictive model from 393 patients (modeling group) and reaccess with 174 patients (appraisal group). Prevalence of ESBL-producing strain in modeling group and appraisal group are 70.2% and 64.9%, respectively. In the multivariate analysis, five variables were identified as independent risk factors for ESBL infection: use fluoroquinolone within 30 days (OR: 2.82; 95% CI: 1.58 – 5.04); use cephalosporin 3rd/4th generation within 30 days (OR: 4.35; 95% CI: 2.25 – 8.42); severe neutropenic ($\leq 0,5\text{G/L}$) over 5 days (OR: 2.95; 95% CI: 1.52 – 5.73); *E. coli* bloodstream infection (OR: 5.59; 95% CI: 3.11 – 10.05); *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* co-infection (OR: 8.41; 95% CI: 1.47 – 48.31). The model developed to predict ESBL-producing infection was effective, with the AUC ROC of both groups are 0.801 (95% CI 0.763 – 0.839). The predictive model is useful for estimating bloodstream infection with ESBL-producing strain and enable more efficient empirical treatment.

Keywords: Enterobacteriaceae, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, ESBL, predictive model.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là nguyên nhân quan trọng hàng đầu gây tử vong trong điều trị tại bệnh viện, trong đó các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae với hai đại diện là *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đang gia tăng và trở thành những tác nhân gây bệnh chính [1]. Trên đối tượng bệnh nhân huyết học, nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* và *K. pneumoniae* là hai căn nguyên được phân lập nhiều nhất với tỷ lệ khoảng 30% tổng số vi sinh vật phân lập được từ bệnh phẩm máu [2, 3].

Đồng thời, tình trạng đề kháng kháng sinh càng làm trầm trọng hơn trong việc lựa

chọn chiến lược điều trị phù hợp, đặt ra vấn đề phát triển các giải pháp nhằm sử dụng kháng sinh phù hợp để cải thiện kết quả điều trị trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cũng như giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc, do việc trì hoãn sử dụng phác đồ kháng sinh phù hợp có thể làm tăng gấp đôi nguy cơ tử vong, đặc biệt là các trường hợp trì hoãn trên 48 giờ [4]. Vì vậy, việc dự đoán sớm đặc điểm kháng thuốc của các chủng vi khuẩn gây bệnh để từ đó có căn cứ hướng dẫn thay đổi phác đồ kháng sinh trình điều trị một cách phù hợp sẽ đóng vai trò quan trọng trong thực hành trên đối tượng bệnh nhân đặc biệt này.

Với lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu xây dựng mô hình dự đoán *Klebsiella pneumoniae* và *E. coli* sinh β -Lactamase phổ rộng trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương” với mục tiêu xây dựng, thẩm định mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *K. pneumoniae* và *E. coli* sinh ESBL trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh án của bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên tại kho lưu trữ và thông tin trên phần mềm quản lý của bệnh viện của bệnh nhân điều trị nội trú tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ năm 2018 đến năm 2020 có kết quả phân lập *K. pneumoniae* và/hoặc *E. coli* từ bệnh phẩm máu. Trong đó, bệnh án trong giai đoạn tháng 01/2018 đến tháng 12/2019 được sử dụng để xây dựng mô hình dự đoán và giai đoạn tháng 01/2020 đến tháng 12/2020 được sử dụng để thẩm định mô hình.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu trên bệnh án và thông tin trên phần mềm quản lý bệnh viện, thu thập các dữ liệu về thông tin nhân khẩu học, tình trạng lâm sàng, vi sinh, tiền sử bệnh, tiền sử dùng thuốc và tiền sử phân lập vi khuẩn trước thời điểm phân lập được vi khuẩn nghiên cứu.

Các kết quả vi sinh trong nghiên cứu được lấy từ hệ thống lưu trữ dữ liệu vi sinh của Viện, theo đó các vi khuẩn được nuôi cấy trên Hệ thống nuôi cấy tự động và xác định kháng sinh đồ trên hệ thống VITEK-II theo quy trình thường quy của bệnh viện.

Xây dựng mô hình: Phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ được thực hiện bằng phương pháp hồi quy logistic, sau đó ước tính tỷ số chênh và khoảng tin cậy 95% (OR, KTC 95%) cho mỗi yếu tố nguy cơ. Sau đó sử dụng phương pháp trung bình hoá mô hình Bayes (BMA) tìm ra mô hình tối ưu. Phương pháp BMA dựa vào tiêu chuẩn BIC, được tính theo công thức: $BIC = -2 * (\ln(\text{likelihood})) + (\ln n) * (\text{số các hệ số ước lượng})$ với likelihood là giá trị tối đa của hàm khả dĩ và n là cỡ mẫu. Mô hình được chọn sẽ là mô hình có chỉ số BIC thấp nhất cùng xác suất hậu định cao nhất cung cấp bởi phân tích BMA [5].

Các tham số của mô hình sẽ được ước tính bằng phương pháp tối đa khả dĩ trong hồi quy logistic đa biến. Ý nghĩa thống kê của mỗi tham số được đánh giá bằng sai số chuẩn của mỗi tham số, sau đó tính chỉ số χ^2 . Từ giá trị χ^2 , trị số p được xác định trên cơ sở phân bố χ^2 . Các yếu tố nguy cơ có $p < 0,05$ sẽ được giữ lại mô hình.

Mô hình sau cùng sẽ được chuyển thành thang điểm, với trọng số được tính bằng cách chia hệ số hồi quy của các yếu tố nguy cơ khác cho hệ số hồi quy nhỏ nhất và làm tròn đến số nguyên gần nhất [6].

Khả năng dự đoán của mô hình được xác định tại mỗi giá trị điểm, bao gồm độ nhạy (sensitivity), độ đặc hiệu (specificity), giá trị tiên đoán dương (PPV) và giá trị tiên đoán âm (NPV).

Giá trị tiên lượng của mô hình được đánh giá tính phân biệt biểu thị qua diện tích dưới đường cong ROC và khả năng hiệu chuẩn kiểm định bằng phương pháp Hosmer-Lemeshow [7].

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập được theo phiếu giấy và được nhập vào cơ sở dữ liệu thông qua phần mềm Microsoft Excel 2016. Số liệu và biểu đồ được xử lý bằng phần mềm R 3.6.3.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu đã thu 567 bệnh án trong giai đoạn từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2020, trong đó 393 bệnh án được sử dụng để xây dựng mô hình dự đoán và thẩm định lại mô hình trên 174 bệnh án.

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Các đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.1, trong số 393 bệnh án xây dựng mô hình có 276 bệnh án (70,2%) phân lập được vi khuẩn sinh ESBL, tỷ lệ này ở nhóm thẩm định là 64,9%.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Tiêu chí nghiên cứu	Nhóm xây dựng (n=393)		Nhóm thẩm định (n=174)	
	Không sinh ESBL (n=117)	Sinh ESBL (n = 276)	Không sinh ESBL (n=61)	Sinh ESBL (n = 113)
Tuổi, trung vị [tứ phân vị]	51,0 [34,0 - 63,0]	46,0 [31,0 - 61,0]	47,0 [34,0 - 59,0]	52,0 [35,0 - 62,2]
Nam giới, n (%)	53 (45,3)	142 (51,4)	26 (42,6)	57 (50,4)
Bệnh lý huyết học, n (%)				
Bệnh bạch cầu dòng tủy	48 (41,0)	135 (48,9)	15 (24,6)	54 (47,8)
Bệnh bạch cầu dòng lympho	29 (24,8)	81 (29,3)	17 (27,9)	25 (22,1)
Đa u tủy và u tương bào	5 (4,3)	14 (5,1)	1 (1,6)	7 (6,2)
U lympho dạng không phải nang	4 (3,4)	15 (5,4)	5 (8,2)	7 (6,2)
Bệnh lý huyết học khác	31 (26,5)	31 (11,2)	23 (37,7)	20 (17,7)
Bệnh mắc kèm, n (%)				
Đái tháo đường	17 (14,5)	36 (13,0)	4 (6,6)	6 (5,3)
Tim mạch	16 (13,7)	13 (4,7)	3 (4,9)	11 (9,7)
Bệnh gan mạn tính	14 (12,0)	32 (11,6)	2 (3,3)	4 (3,5)
Bệnh lý thận	11 (9,4)	28 (10,1)	0 (0,0)	1 (0,9)
Ung thư tạng đặc	3 (2,6)	5 (1,8)	2 (3,3)	3 (2,7)
Điểm Charlson, trung vị [tứ phân vị]	2,0 [2,0 - 3,0]	2,0 [2,0 - 3,0]	2,0 [0,0 - 2,0]	2,0 [2,0 - 2,0]

3.1.2. Đặc điểm tiền sử, lâm sàng và vi sinh của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm về tiền sử, lâm sàng và vi sinh của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.2.

Bảng 3.2. Đặc điểm tiền sử, lâm sàng và vi sinh của mẫu nghiên cứu

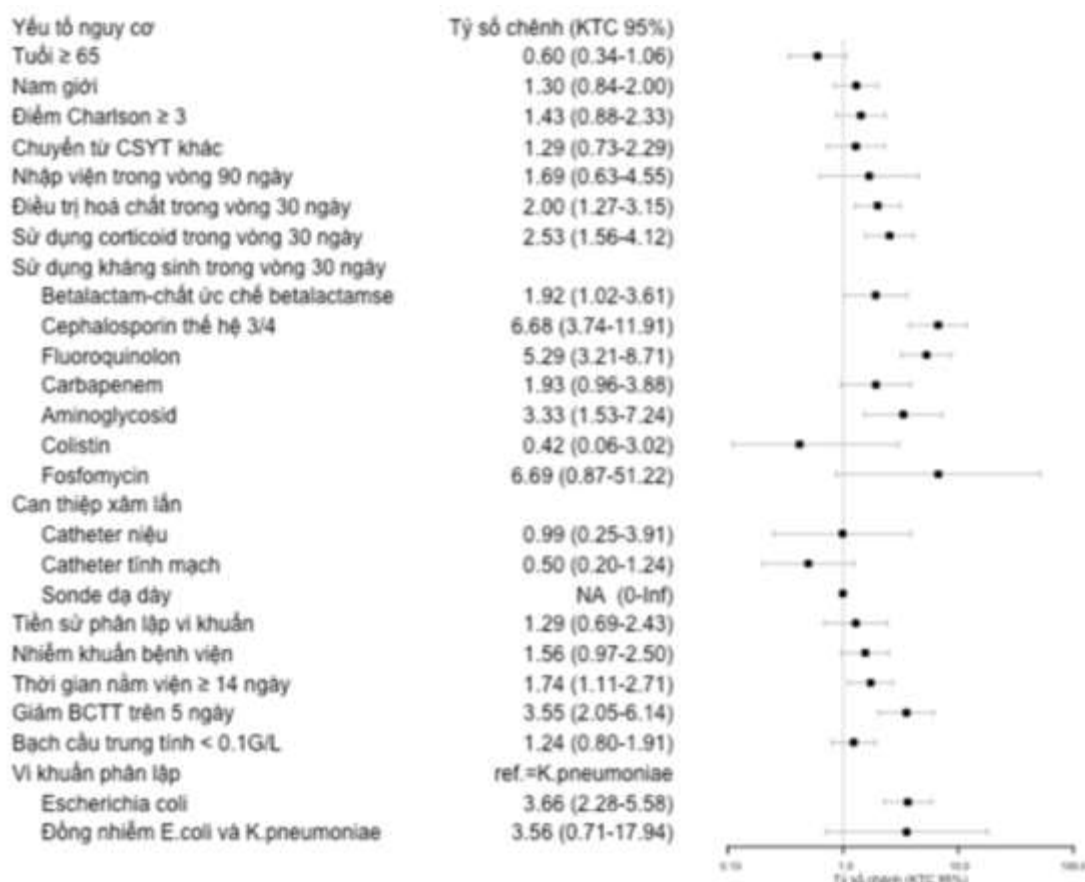
Tiêu chí nghiên cứu	Nhóm xây dựng (n=393)		Nhóm thẩm định (n=174)	
	Không sinh ESBL (n=117)	Sinh ESBL (n=276)	Không sinh ESBL (n=61)	Sinh ESBL (n=113)
Đặc điểm tiền sử bệnh nhân				
Chuyển từ cơ sở y tế khác, n (%)	20 (17,1)	56 (20,3)	16 (18,2)	5 (20,0)
Nhập viện trong vòng 90 ngày, n (%)	110 (94,0)	266 (96,4)	83 (94,3)	24 (96,0)
Điều trị hóa chất trong vòng 30 ngày, n (%)	67 (57,3)	200 (72,5)	39 (44,3)	13 (52,0)
Sử dụng corticosteroid trong vòng 30 ngày, n (%)	75 (64,1)	224 (81,2)	55 (62,5)	18 (72,0)

Sử dụng kháng sinh trong vòng 30 ngày, n (%)				
Betalactam/Chất ức chế betalactamase	14 (12,0)	57 (20,7)	16 (18,2)	8 (32,0)
Cephalosporin thế hệ 3/4	16 (13,7)	143 (51,8)	45 (51,1)	17 (68,0)
Fluoroquinolon	26 (22,2)	167 (60,5)	60 (68,2)	20 (80,0)
Carbapenem	11 (9,4)	48 (17,4)	14 (15,9)	11 (44,0)
Aminoglycosid	8 (6,8)	55 (19,9)	15 (17,0)	8 (32,0)
Colistin	2 (1,7)	2 (0,7)	0	0
Fosfomycin	1 (0,9)	16 (5,8)	0 (0,0)	1 (4,0)
Can thiệp xâm lấn, n (%)				
Catheter niệu	3 (2,6)	7 (2,5)	2 (2,3)	0 (0,0)
Catheter tĩnh mạch	9 (7,7)	12 (4,3)	0	0
Sonde dạ dày	0 (0,0)	4 (1,4)	0	0
Tiền sử phân lập vi khuẩn, n (%)	15 (12,8)	44 (15,9)	15 (17,0)	6 (24,0)
Nhiễm khuẩn bệnh viện	78 (66,7)	207 (75,0)	71 (80,7)	25 (100,0)
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị [tứ phân vị]	9,0 [0,0 - 18,0]	14,0 [1,8 - 20,0]	12,5 [4,0-18,0]	16,0 [11,0-22,0]
Thời gian giảm bạch cầu trung tính (ngày), trung vị [tứ phân vị]	0,0 [0,0 - 4,0]	4,0 [0,0 - 10,0]	4,5 [1,0 - 8,0]	10,0 [5,0 - 13,0]
Đặc điểm lâm sàng, n (%)				
Sốt	116 (99,1)	273 (98,9)	88 (100)	25 (100)
Tụt huyết áp	13 (11,1)	30 (10,9)	3 (3,4)	0 (0,0)
Sử dụng liệu pháp oxy	24 (20,5)	41 (14,9)	1 (1,1)	1 (4,0)
Sử dụng thuốc vận mạch	6 (5,1)	9 (3,3)	1 (1,1)	0 (0,0)
Bạch cầu trung tính (G/L), trung vị [tứ phân vị]	0,1 [0,0 - 2,3]	0,1 [0,0 - 0,8]	0,0 [0,0 - 0,4]	0,0 [0,0 - 0,2]
Vi khuẩn phân lập, n (%)				
Klebsiella pneumoniae	58 (49,6)	62 (22,5)	12 (13,6)	14 (56,0)
Escherichia coli	61 (52,1)	221 (80,1)	79 (89,8)	12 (48,0)

3.2. Xây dựng mô hình dự đoán

Kết quả phân tích đơn biến 24 yếu tố nguy cơ sinh ESBL của vi khuẩn nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.1, trong đó các yếu tố nguy cơ cho thấy có ý nghĩa thống kê là điều trị hóa chất trong vòng 30 ngày; sử dụng corticosteroid trong vòng 30 ngày; sử

dụng betalactam/chất ức chế betalactamase, cephalosporin thế hệ 3/4, fluoroquinolon, aminoglycosid trong vòng 30 ngày; thời gian nằm viện ≥ 14 ngày; giảm bạch cầu trung tính (BCTT) trên 5 ngày; vi khuẩn phân lập là E. coli.



Hình 3.1. Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ sinh ESBL

Nhóm nghiên cứu tiến hành xác định mô hình tối ưu bằng phương pháp BMA. Từ 5 mô hình có xác suất hậu định lớn nhất, chúng tôi lựa chọn mô hình tối ưu đáp ứng tiêu chí số lượng biến ít nhất, chỉ số BIC thấp nhất và xác suất hậu định cao nhất. Kết quả phân tích logistic đa biến mô hình được trình bày trong Bảng 3.3.

Bảng 3.3. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến và cho điểm mô hình

Yếu tố nguy cơ	Hệ số hồi quy	OR (KTC 95%)	Trị số p	Điểm
Sử dụng kháng sinh FQ trong vòng 30 ngày	1,0370	2,82 (1,58-5,04)	< 0,001	2
Sử dụng kháng sinh cephalosporin thế hệ 3/4 trong vòng 30 ngày	1,4702	4,35 (2,25-8,42)	< 0,001	3
Giảm BCTT dưới 0,5 G/L trên 5 ngày	1,0824	2,95 (1,52-5,73)	0,001	2
Loại vi khuẩn				
E. coli	1,7215	5,59 (3,11-10,05)	< 0,001	3
Đồng nhiễm E. coli và K. pneumoniae	2,1299	8,41 (1,47-48,31)	0,017	4

KTC: khoảng tin cậy; OR: tỷ số chênh

Tất cả các biến số đều cho thấy có ý nghĩa thống kê và được giữ lại mô hình sau cùng. Các yếu tố ít điểm nhất (2 điểm) bao gồm: “sử dụng FQ trong vòng 30 ngày” và “giảm BCTT trên 5 ngày”, yếu tố “sử dụng cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4 (C3G/C4G) trong vòng 30 ngày” và “nhiễm E. coli” được tính 3 điểm. Yếu tố nguy cơ “đồng nhiễm E.

coli và K. pneumoniae” không cho thấy có ý nghĩa thống kê khi phân tích đơn biến, nhưng trong mô hình đa biến, yếu tố này cho thấy có ý nghĩa thống kê với hệ số hồi quy lớn nhất tương ứng với 4 điểm.

Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm của các bệnh nhân ở quần thể xây dựng mô hình C3G/C4G được trình bày trong Bảng 3.4.

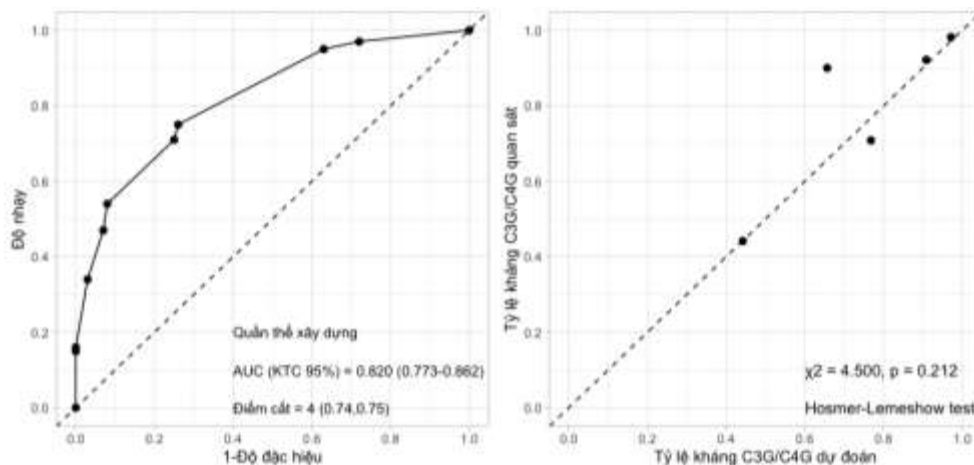
Bảng 3.4. Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm của mô hình

Điểm	TP	FP	TN	FN	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥0	276	117	0	0	100	0	70	NA
≥2	268	84	33	8	97	28	76	80
≥3	261	74	43	15	95	37	78	74
≥4	208	31	86	68	75	74	87	56
≥5	195	29	88	81	71	75	87	52
≥6	149	9	108	127	54	92	94	46
≥7	130	8	109	146	47	93	94	43
≥8	94	4	113	182	34	97	96	38
≥9	44	0	117	232	16	100	100	34
≥10	42	0	117	234	15	100	100	33
11	0	0	117	276	0	100	NA	30

TP: dương tính thật; FP: dương tính giả; TN: âm tính thật; FN: âm tính giả

Se: độ nhạy; Sp: độ đặc hiệu; PPV: giá trị tiên đoán dương; NPV: giá trị tiên đoán âm

Mô hình có khả năng phân biệt tốt với AUC ROC và khoảng tin cậy 95% là 0,820 (0,777 – 0,862), đồng thời cũng có khả năng hiệu chuẩn tốt khi kiểm định Hosmer-Lemeshow ($p = 0,212$) (Hình 3.2). Điểm cắt ≥ 4 có độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối tốt, lần lượt là 75% và 74%.



Hình 3.2. Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của mô hình

3.3. Thẩm định mô hình dự đoán

Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm của quần thể thẩm định mô hình được trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Khả năng dự đoán của mô hình trên nhóm thẩm định

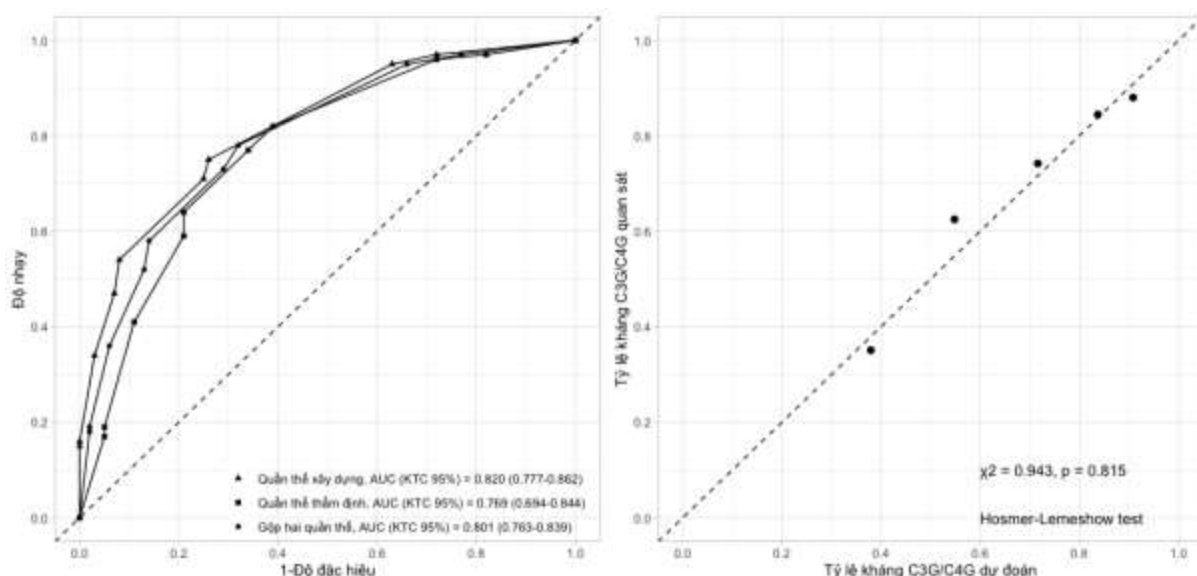
Điểm	TP	FP	TN	FN	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥ 0	113	61	0	0	100	0	65	NA
≥ 2	110	50	11	3	97	18	69	79
≥ 3	108	44	17	5	96	28	71	77
≥ 4	93	24	37	20	82	61	79	65
≥ 5	87	21	40	26	77	66	81	61
≥ 6	72	13	48	41	64	79	85	54
≥ 7	67	13	48	46	59	79	84	51
≥ 8	46	7	54	67	41	89	87	45
≥ 9	21	3	58	92	19	95	88	39
≥ 10	19	3	58	94	17	95	86	38
11	0	0	61	113	0	100	NA	35

TP: dương tính thật; FP: dương tính giả; TN: âm tính thật; FN: âm tính giả

Se: độ nhạy; Sp: độ đặc hiệu; PPV: giá trị tiên đoán dương; NPV: giá trị tiên đoán âm

Mô hình cũng tiếp tục cho thấy tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn tốt với AUC ROC là 0,769 (0,694 – 0,844), sự khác biệt AUC so với quần thể xây dựng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,250$, kiểm định

DeLong) và $p = 0,815$ với kiểm định Hosmer-Lemeshow (Hình 3.3). Trên nhóm thẩm định, tương đồng với nhóm xây dựng mô hình, điểm cắt ≥ 4 có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt với giá trị lần lượt là 82% và 61%.



Hình 3.3. Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của mô hình trên nhóm thẩm định

IV. BÀN LUẬN

Nhiều mô hình tiên lượng đã được nghiên cứu phát triển để dự đoán nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đa kháng trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với mục tiêu phân tầng nguy cơ của bệnh nhân để lựa chọn phác đồ kháng sinh khi chưa có kết quả kháng sinh đồ. Tuy nhiên các nghiên cứu chỉ tập trung vào đối tượng bệnh nhân nhạy cảm với nhiễm khuẩn như bệnh nhân huyết học chưa nhiều. Nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế với mục tiêu xây dựng một mô hình tiên lượng mới để phù hợp với đối tượng bệnh nhân huyết học, tiến hành thẩm định lại tính chính xác của mô hình và bước đầu áp dụng trong thực hành lâm sàng. Chính vì vậy, ngoài khả năng ước lượng chính xác nguy cơ của bệnh nhân, mô hình cần phải đơn giản để thuận tiện khi sử dụng trên lâm sàng.

Kết quả phân tích bằng BMA cho thấy, mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng C3G/C4G gồm 4 yếu tố nguy cơ. Mô hình có tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn tốt, có thể được sử dụng ngay khi có kết quả phân lập vi khuẩn và các thông tin có thể được tra cứu nhanh từ phần mềm quản lý bệnh nhân của bệnh viện.

4.1. Về lựa chọn yếu tố nguy cơ để phân tích

Các yếu tố nguy cơ kháng kháng sinh được lựa chọn từ ba tiêu chí: (1) đã được đề cập đến trong y văn, (2) được chúng tôi đánh giá là có khả năng liên quan đến nguy cơ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn và (3) có khả năng thu thập, đo lường hoặc đánh giá từ dữ liệu hồi cứu tại bệnh viện.

Trên thực tế, yếu tố nguy cơ kháng kháng sinh trong các nghiên cứu có thể thay đổi do sự khác biệt về đặc điểm của bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ thay đổi theo từng mô hình và

có thể có ý nghĩa thống kê khi phân tích đơn biến nhưng lại không có ý nghĩa khi phân tích đa biến hoặc ngược lại. Việc xác định đầy đủ các yếu tố nguy cơ rất quan trọng vì ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả mô hình. Tuy nhiên trong phạm vi nghiên cứu là hồi cứu trên bệnh án, một số yếu tố nguy cơ có thể bị bỏ sót hoặc không thể đánh giá được, đối với những thông tin này, chúng tôi quyết định không đưa vào phân tích thay vì loại bỏ các bệnh nhân bị thiếu vì sẽ làm giảm hiệu lực thống kê của mô hình [8].

4.2. Về xây dựng mô hình

Các yếu tố nguy cơ tiềm năng đều được đưa vào phân tích BMA tìm mô hình tối ưu, việc loại bỏ yếu tố nguy cơ không có ý nghĩa thống kê ở phân tích đơn biến khi lựa chọn mô hình có thể sẽ làm mất một biến tiên lượng quan trọng như đã đề cập [9]. Lựa chọn mô hình tối ưu theo chỉ số BIC và xác suất hậu định là phù hợp vì đây là nguyên tắc của phương pháp BMA, mô hình có xác suất hậu định cao nhất sẽ đảm bảo tính ổn định nhất về lâu dài, tức việc thêm bớt yếu tố nguy cơ hoặc khi tăng giảm cỡ mẫu sẽ ít ảnh hưởng đến mô hình [5].

Qua phân tích bằng BMA, mô hình tiên lượng tối ưu cho nguy cơ sinh ESBL gồm các yếu tố: (1) sử dụng fluoroquinolon trong vòng 30 ngày, (2) sử dụng C3G/C4G trong vòng 30 ngày, (3) giảm BCTT trên 5 ngày và (4) loại vi khuẩn: “nhiễm E. coli” hoặc “đồng nhiễm cả hai vi khuẩn”. So với các mô hình trước đây, mô hình của chúng tôi không có nhiều yếu tố xuất hiện trước đó và cũng bao gồm các yếu tố mới như giảm BCTT kéo dài hay loại vi khuẩn [10]. Sự khác biệt có thể do quần thể nghiên cứu, cũng như phương pháp thống kê được sử dụng để xây dựng mô hình.

Mô hình đều cho khả năng hiệu chuẩn tốt ở quần thể xây dựng (với $p > 0,05$, kiểm định

Hosmer – Lemeshow). Mô hình tiên lượng nguy cơ kháng kháng sinh là công cụ để bác sĩ lựa chọn phác đồ phù hợp cho bệnh nhân khi chưa có kết quả kháng sinh đồ. Nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc ước tính từ mô hình của chúng tôi và nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc trong thực tế cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều đó chứng tỏ mô hình xây dựng từ nghiên cứu của chúng tôi có tiềm năng áp dụng trên lâm sàng.

4.3. Về thẩm định mô hình

Tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm kháng vẫn cho kết quả tăng dần theo các mức điểm ở cả hai mô hình. Tại điểm cắt ≥ 4 của mô hình C3G/C4G, độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 0,82 và 0,61, trong khi giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm là 0,79 và 0,65. Kết quả tại điểm cắt của mô hình trên quần thể bệnh nhân mới có độ nhạy tăng và độ đặc hiệu giảm, tuy nhiên không khác biệt nhiều so với quần thể xây dựng. Việc đánh giá phân bố điểm số chỉ để xem mức độ phân biệt của thang điểm, hai tiêu chí chính khi thẩm định mô hình vẫn là tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn, như vậy, có thể lựa chọn điểm cắt ≥ 4 cho mô hình này.

Thiết kế thẩm định trong nghiên cứu của chúng tôi là thẩm định theo thời gian, do đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân huyết học và Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương là bệnh viện tuyến cuối cũng như đang điều trị cho nhiều bệnh nhân nhất về chuyên khoa này, việc thẩm định tại cơ sở bên ngoài khó có thể thực hiện vì quy mô và nguồn lực hạn chế. Tuy nhiên với mô hình tiên lượng nguy cơ kháng kháng sinh, việc tiến hành thẩm định tại cùng cơ sở xây dựng cũng có thể phù hợp do sự khác biệt về dịch tễ đề kháng của vi khuẩn giữa các cơ sở y tế. Tính phân biệt của mô hình C3G/C4G trên quần thể thẩm

định vẫn cho kết quả tốt: AUC ROC bằng 0,77, tuy giá trị thấp hơn so với quần thể xây dựng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Để khái quát hóa hơn tính phân biệt của mô hình, chúng tôi tiến hành gộp và phân tích tính phân biệt của hai quần thể xây dựng và thẩm định, kết quả cũng cho thấy mô hình có tính phân biệt tốt trên toàn bộ mẫu nghiên cứu, với AUC ROC bằng 0,80. Trên quần thể bệnh nhân mới, mô hình vẫn cho kết quả hiệu chuẩn tốt (với $p > 0,05$, kiểm định Hosmer – Lemeshow). Nghiên cứu của chúng tôi rõ ràng cho kết quả tiên lượng chính xác và có khả năng áp dụng trên lâm sàng để giúp lựa chọn phác đồ kháng sinh phù hợp với mỗi bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích hồi cứu 567 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* và *E. coli* tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, nhóm nghiên cứu đã xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *K. pneumoniae* và *E. coli* sinh ESBL gồm 4 yếu tố với số điểm như sau: (1) sử dụng fluoroquinolon trong vòng 30 ngày (2 điểm), (2) sử dụng cephalosporin thế hệ 3/4 trong vòng 30 ngày (3 điểm), (3) giảm bạch cầu trung tính trên 5 ngày (2 điểm) và (4) loại vi khuẩn bao gồm nhiễm *E. coli* (3 điểm) hoặc đồng nhiễm hai loại vi khuẩn (4 điểm) với điểm cắt được lựa chọn là ≥ 4 điểm. Mô hình có tiềm năng để áp dụng trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Diekema D. J., et al. (2019), "The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program", *Antimicrob Agents Chemother.* 63(7).

2. **Kara Ö, et al.** (2015), "Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies", *Infect Dis (Lond)*. 47(10), tr. 686-93.
3. **Mert D., et al.** (2019), "Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies", *J Infect Dev Ctries*. 13(8), tr. 727-735.
4. **Lodise Thomas P, et al.** (2018), "A systematic review of the association between delayed appropriate therapy and mortality among patients hospitalized with infections due to *Klebsiella pneumoniae* or *Escherichia coli*: how long is too long?", *BMC infectious diseases*. 18(1), p. 625.
5. **Hoeting Jennifer A., et al.** (1999), "Bayesian model averaging: a tutorial (with comments by M. Clyde, David Draper and E. I. George, and a rejoinder by the authors", *Statistical Science*. 14(4), tr. 382-417, 36.
6. **Sullivan L. M., Massaro J. M., D'Agostino R. B., Sr.** (2004), "Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions", *Stat Med*. 23(10), tr. 1631-60.
7. **Hajian-Tilaki K.** (2013), "Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation", *Caspian J Intern Med*. 4(2), tr. 627-35.
8. **Frank Harrell** (2015), *Regression Modeling Strategies Springer Series in Statistics*, Springer International Publishing, 582.
9. **Altman D. G., et al.** (2009), "Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model", *Bmj*. 338, p. b605.
10. **Isendahl J., et al.** (2019), "Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection With Extended-spectrum β -Lactamase-producing Bacteria in Previously-colonized Individuals: National Population-based Cohort Study", *Clin Infect Dis*. 68(4), tr. 641-649.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LƠ XÊ MI CẤP BẰNG PHƯƠNG PHÁP GHÉP NỬA HOÀ HỢP CÓ SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU TRUYỀN TẾ BÀO GỐC TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN (2019-2023)

Võ Thị Thanh Bình¹, Đỗ Thị Thúy¹, Nguyễn Bá Khanh¹,
Nguyễn Thị Nhung¹, Trần Thị Hồng¹, Đào Phan Thu Hường¹,
Bạch Quốc Khánh¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả kết quả và một số biến chứng điều trị bệnh Lơ xê mi cấp bằng phương pháp ghép nửa hoà hợp có sử dụng Cyclophosphamide sau truyền tế bào gốc. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu 47 bệnh nhân chẩn đoán LXM cấp đã được ghép tế bào gốc nửa hoà hợp tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, từ tháng 1/2024 đến tháng 12/2023; Xử trí bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. **Kết quả nghiên cứu:** Thời điểm mọc bạch cầu và tiểu cầu trung bình là 15 và 20 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép ngày D+30 đạt 97,4%; OS và EFS tại thời điểm 2 năm lần lượt là 78,7% và 73,8%. Tỷ lệ tái phát tại thời điểm 2 năm là 25,5%; Tỷ lệ tử vong không liên quan đến tái phát tại thời điểm 2 năm là 19,1%. Tỷ lệ nhiễm trùng là 68,1%, CMV tái hoạt động là 100%; Tỷ lệ ghép chống chủ (GVHD) cấp độ III-IV cấp tính là 2,1%, ghép chống chủ mãn thể tiến triển là 6,4%. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc nửa hoà hợp có sử dụng Cyclophosphamide sau ghép cho kết quả ghép và

những biến chứng đạt mức độ chấp thuận được và có thể tiếp tục áp dụng.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc nửa hoà hợp, sử dụng Cyclophosphamide sau ghép, Lơ xê mi cấp.

SUMMARY

OUTCOMES OF ACUTE LEUKEMIA USING HAPLO-SCT WITH POST- TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2019-2023)

Objective: To describe the outcomes and complications of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with post-transplant Cyclophosphamide in treating acute leukemia. **Subjects and Methods:** A retrospective cohort study involved 47 patients diagnosed with acute leukemia who underwent haploidentical HSCT at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from January 2024 to December 2023. Data were processed using SPSS 22.0 statistical software. **Results:** The study found that the median time to neutrophil and platelet engraftment was 15 and 20 days, respectively. The engraftment rate on day +30 was 97.4%. At 2 years, overall survival (OS) was 78.7%, and event-free survival (EFS) was 73.8%. The 2-year relapse rate was 25.5%, and the 2-year non-relapse mortality (NRM) was 19.1%. Infection occurred in 68.1% of patients,

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*
Chịu trách nhiệm chính: Võ Thị Thanh Bình
SĐT: 0906161973
Email: binh_c8a@yahoo.com
Ngày nhận bài: 05/8/2024
Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024
Ngày duyệt bài: 01/10/2024

and cytomegalovirus (CMV) reactivation occurred in 100%. The incidence of acute graft-versus-host disease (GVHD) grade III-IV was 2.1%, while chronic GVHD occurred in 6.4%. **Conclusion:** The study confirms that haploidentical HSCT with post-transplant Cyclophosphamide is feasible and an acceptable approach with manageable complications, reinforcing its potential in clinical practice.

Keywords: Haploidentical stem cell transplantation, post-transplant Cyclophosphamide, acute leukemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép TBG đồng loài là một phương pháp điều trị có tiềm năng chữa khỏi bệnh cho rất nhiều bệnh máu ác tính và lành tính. Tuy nhiên, mỗi bệnh nhân chỉ có 25% cơ hội phù hợp HLA hoàn toàn, điều đó đã đòi hỏi cần có nguồn tế bào gốc khác để tiến hành ghép cho bệnh nhân. Trong thập kỷ qua ghép nửa hoà hợp HLA đang tăng đáng kể cùng với những kỹ thuật kiểm soát các phản ứng dị ghép, trong đó sử dụng Cyclophosphamide sau ghép (PTCy) đã được Mỹ và quốc tế chấp nhận như một phương pháp hiệu quả, an toàn và chi phí hợp lý tạo ra nhiều cơ hội hơn cho bệnh nhân, đặc biệt là bệnh LXM cấp trong điều kiện ghép tại Việt Nam còn nhiều hạn chế. Xuất phát từ nhu cầu thực tiễn đó chúng tôi tiến hành đề tài: “Kết quả điều trị bệnh Lơ xê mi cấp bằng phương pháp ghép nửa hoà hợp có sử dụng Cyclophosphamide sau tế bào gốc (PTCy) tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019 – 2023”. Với mục tiêu: *Mô tả kết quả và một số biến chứng trong điều trị bệnh Lơ xê mi cấp bằng phương pháp ghép nửa hoà hợp có sử dụng Cyclophosphamide sau truyền TBG để từ đó rút kinh nghiệm cho thực hành lâm sàng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 47 Bệnh nhân chẩn đoán Lơ xê mi cấp được tiến hành ghép TBG nửa hoà hợp (Haplo) tại khoa Ghép tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn từ 01/2019 đến 12/2023 có sử dụng phác đồ ghép có Cyclophosphamide sau ghép đủ tiêu chuẩn:

- Tuổi: Dưới 60 tuổi
 - Chẩn đoán: Lơ xê mi cấp đã được điều trị và đạt lui bệnh hoàn toàn
 - Có nguồn hiến hoà hợp một nửa HLA
 - Đủ tiêu chuẩn ghép TBG đồng loài.
- Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh nhân ghép theo kiểu ghép kết hợp: Nửa hoà hợp – Máu dây rốn
- Các bệnh nhân ghép thất bại với phương pháp ghép trước đó được ghép cứu vãn ngay sau bằng kiểu ghép nửa hoà hợp

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Thuận tập hồi cứu

2.2.2. Phác đồ điều kiện hóa:

- Busulfex: 3,2 mg/kg/ngày hoặc với $P < 12\text{kg}$: 4,4mg/kg/ngày: D-8 đến D-5
- Cyclophosphamide 50 mg/kg/ngày: D-3 và D-2
- Cyclophosphamide 50 hoặc 40 mg/kg/ngày: D+3 và D+4

2.2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn mọc mảnh ghép: Khi bạch cầu trung tính trên 0,5 G/L ít nhất 3 ngày liên tiếp, và tiểu cầu hồi phục khi số lượng tiểu cầu trên 20 G/L mà không truyền tiểu cầu trong 3 ngày liên tiếp.
- Tiêu chuẩn đánh giá tổn thương cơ quan do thuốc: Theo Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (NCI–National Cancer Institution) năm 2006.

- Tiêu chuẩn đánh giá các biến chứng bệnh ghép chống chủ: Theo NIH 2014

2.3. Xử lý số liệu: Bằng phần mềm Excel 2010, SPSS 22.0

2.4. Biến số nghiên cứu: Tỷ lệ tử vong

không do tái phát (NRM), bệnh ghép chống chủ cấp tính (aGVHD), bệnh ghép chống chủ mạn tính (cGVHD), thời gian sống không biến cố (EFS), và thời gian sống toàn bộ (OS).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm chung		Giá trị
Giới tính, nam/nữ (n)		31/16
Tuổi trung bình (n, min-max)		32 (7-54)
Độ tuổi, năm (n,%)	< 18	8 (17)
	18 – 60	39 (83)
Nhóm bệnh n (%)		
Lơ xê mi cấp dòng tủy n = 26 (55,3%)	CR1	24 (92,3)
	CR ≥ 2	2 (7,7)
Lơ xê mi cấp dòng lympho n = 18 (38,3%)	CR1	17 (94,4)
	CR ≥ 2	1 (5,6)
	Dòng B	13 (72,2)
	Dòng T	4 (22,2)
	Dòng NK	1 (5,6)
Lơ xê mi cấp tủy lai lympho n = 3 (6,4%)	CR1	3 (100)
	CR ≥ 2	0 (0)
Tình trạng MRD trước ghép, theo Flow cytometry n (%)	MRD < 0,01%	0 (0)
	MRD: 0,01 – 0,1%	10 (21,3)
	MRD > 0,1%	32 (68,1)
	MRD (không xác định)	5 (10,6)
Nhóm nguy cơ theo di truyền, n (%)	Thấp	2 (4,2)
	Trung bình	13 (27,7)
	Cao	32 (68,1)

Nhận xét: Bệnh nhân nghiên cứu có trung vị tuổi là 32, nhỏ nhất là 9 tuổi, lớn nhất là 54 tuổi từ 9 – 48 tuổi; 55,3% là bệnh nhân LXM cấp dòng tủy; 38,3% là LXM cấp dòng lympho; không có bệnh nhân nào đạt được tình trạng MRD < 0,01% trên Flow cytometry có 3 bệnh nhân tái phát điều trị đạt lui bệnh lần 2 sau đó mới ghép.

Bảng 3.2: Đặc điểm nguồn hiến tế bào gốc

Đặc điểm chung	Giá trị
Tuổi trung bình (n, min-max)	31 (10-51)
Giới tính nam (n,%)	16 (34,0)
Mối quan hệ của người hiến với bệnh nhân n (%)	
Anh chị em ruột	30 (63,8)
Bố/mẹ	9 (19,1)
Con cái	6 (12,8)
Anh chị em họ; cháu họ	2 (4,3)
Bất đồng giới n (%)	
Nữ cho nam	12 (25,5)
Nam cho nữ	8 (17)
Không có bất đồng	27 (57,5)
Liều tế bào gốc trung bình (Min – Max)	9,6 ± 3,7 (4,6 – 26,1)
Bất đồng nhóm máu ABO n (%)	
Chính yếu	10 (21,3)
Thứ yếu	8 (17)
Bất đồng 2 chiều	1 (2,1)
Không bất đồng	28 (59,6)

Nhận xét: Nguồn hiến TBG chủ yếu là từ anh chị em ruột, chiếm 63,8%; Liều tế bào gốc tính theo cân nặng bệnh nhân là: $9,6 \pm 3,7 \times 10^6$ TB/kg.

3.2. Kết quả ghép

3.2.1. Tình trạng mọc mảnh ghép

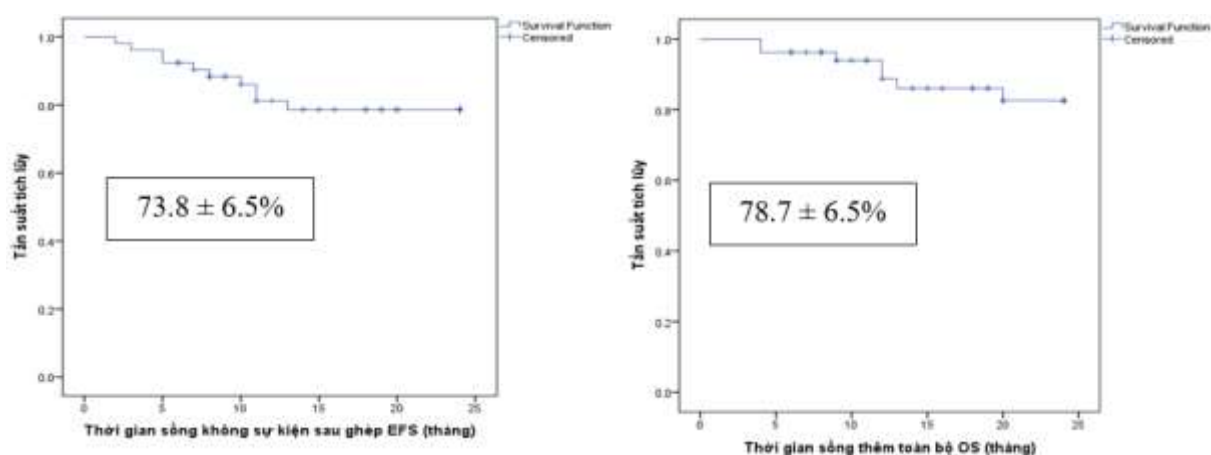
Bảng 3.3: Kết quả mọc mảnh ghép

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Thời gian trung bình hồi phục (ngày)	Bạch cầu trung tính	15 (12-27)	
	Tiểu cầu	20 (9-92)	
Mọc mảnh ghép	Có	46	97,9
	Không	1	2,1
Kết quả chimerism từ người hiến D+30 (n=39)	>95%	38	97,4
	<95%	1	2,6

Nhận xét: Thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu mọc là 15 và 20 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép > 95% ngày D+30 sau ghép là 97,4%; Có 1 bệnh nhân không mọc mảnh ghép.

3.2.2. Kết quả OS và EFS

Cho đến tháng 9/2024 bệnh nhân theo dõi được ngắn nhất là 10 tháng, dài nhất là 62 tháng, thời gian theo dõi trung bình của nghiên cứu là: $27,6 \pm 14,5$ tháng.



Biểu đồ 3.1: Thời gian sống không sự kiện (EFS) và sống thêm toàn bộ (OS) sau ghép 2 năm tại thời điểm ghép**

** EFS: Là biến cố tái phát hoặc tử vong do bệnh hoặc các biến chứng của ghép

Nhận xét: EFS và OS thời điểm 2 năm sau ghép tương ứng là 73,8% và 78,7%.

3.2.3. Tình trạng tái phát và tử vong

Bảng 3.4: Tình trạng tái phát, tử vong sau ghép tính đến 2 năm sau ghép

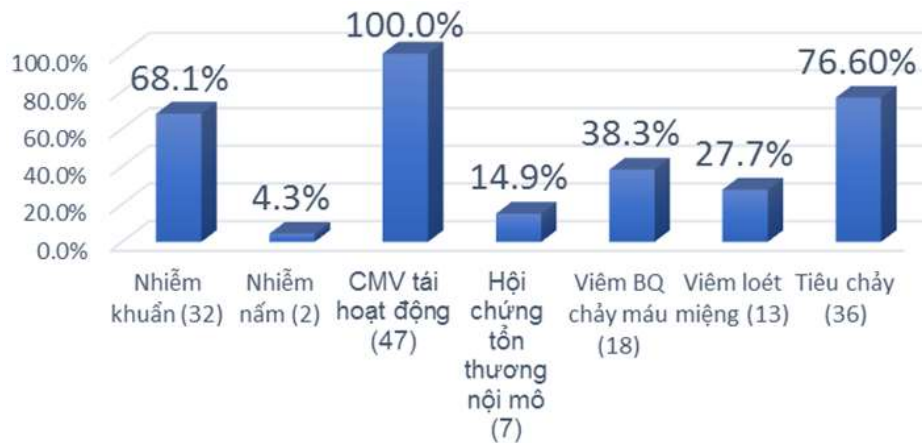
Tình trạng		Số BN	Tỷ lệ %
Bệnh nhân tái phát		12	25,5
Thời gian	<6 tháng	4	33,3
	6 - 12 tháng	6	50,0
	12 -24 tháng	2	16,7
Tình trạng lui bệnh trước ghép	CR1 (n=44)	10	22,7
	CR $\geq$ 2 (n=3)	2	66,7
Nhóm tiên lượng	Nhóm nguy cơ cao (n=32)	9	28,1
	Nhóm nguy cơ trung bình (n=13)	3	23,1
	Nhóm nguy cơ thấp (n=2)	0	0,0
Thể bệnh	AML (n=26)	5	19,2
	ALL (n=18)	6	33,3
	- Dòng B	5	
	- Dòng T	0	
	- Dòng NK	1	
	AML/ALL (n=3)	1	33,3
Bệnh nhân tử vong tại thời điểm 2 năm sau ghép		9	19,1
Thời điểm sau ghép, (n=9)	< D+100	0	0
	D+100 đến 1 năm sau ghép	5	10,6
	1-2 năm sau ghép	4	8,5
Nguyên nhân tử vong, (n=9)	Tái phát bệnh	7	14,9
	Không do tái phát bệnh	2	4,3

Nhận xét: Có 4 bệnh nhân tái phát sớm trước 6 tháng sau ghép; 6 bệnh nhân tái phát giai đoạn từ 6 - 12 tháng và 2 bệnh nhân tái phát vào giai đoạn 12 – 24 tháng sau ghép. Tỷ lệ tái phát tích lũy đến thời điểm 2 năm là 25,5%.

Tại ngày D+100 không có bệnh nhân nào tử vong, trong khoảng thời gian từ D+100

đến 1 năm sau ghép có 5 bệnh nhân tử vong. Có 7 bệnh nhân tử vong (14,9%) liên quan đến ghép. Có 2 bệnh nhân tử vong (4,3%) không do tái phát bệnh mà là liên quan đến biến chứng ghép.

3.3. Biến chứng trong ghép



Biểu đồ 3.2: Một số biến chứng chính sau ghép

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm khuẩn là 68,1%, nhiễm nấm là 4,3%; không có bệnh nhân nào tử vong do nguyên nhân nhiễm trùng. CMV tái hoạt động gặp ở 100% các bệnh nhân. Biến chứng tổn thương nội mô do giải phóng

các cytokine gặp ở 7 bệnh nhân (14,9%) bệnh nhân. Viêm bàng quang chảy máu xuất hiện ở 18 (38,3%) bệnh nhân. Tiêu chảy 36 bệnh nhân (76,6%).

Bảng 3.5: Tình trạng ghép chống chủ sau ghép

Tình trạng GVHD		Số lượng	Tỷ lệ %
Cấp	Tổng	10	21,3
	I-II	9	19,1
	III-IV	1	2,1
Mạn	Tổng	17	36,2
	Giới hạn	14	29,8
	Tiến triển	3	6,4
BN bị cả GVHD cấp và mạn		4	8,5

Nhận xét: Biến chứng GVHD cấp gặp ở 10 bệnh nhân (21,3%), chỉ có 1 bệnh nhân là mức độ III-IV; GVHD mạn: mức độ nhẹ và trung bình gặp ở 14 bệnh nhân (29,8%), còn mức độ nặng gặp ở 2 bệnh nhân (6,4%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Tuổi trung vị của bệnh nhân là 32 (trong giới

hạn từ 7-54). Có 26 bệnh nhân LXM cấp dòng tủy (55,3%); 18 bệnh nhân LXM cấp dòng lympho (38,3%); 3 bệnh nhân LXM cấp thể tủy lai lympho. Trong 3 bệnh nhân đạt lui bệnh lần 2 mới ghép, không có bệnh nhân nào xác định MRD trước ghép bằng kỹ thuật Flow cytometry cho kết quả $< 0,01\%$. Đa phần bệnh nhân là đối tượng nguy cơ xấu.

4.1.2. Đặc điểm nguồn hiến tế bào gốc

Tuổi trung vị của người hiến là 31, lớn nhất là 51 tuổi. Nguồn hiến từ anh chị em ruột chiếm tỷ lệ cao nhất 63,8%. Có 17,9% bệnh nhân là nam và nhận TBG từ người hiến là nữ, chiếm đây cũng là đặc điểm cần lưu ý về biến chứng GVHD sau ghép đặc biệt ở ghép nửa hoà hợp và nguồn tế bào gốc máu ngoại vi. Đặc biệt khi liệu tế bào gốc của chúng tôi cũng khá cao trung bình $9,6 \times 10^6$ TB/cân nặng. Về bất đồng nhóm máu chúng tôi cũng gặp tỷ lệ khá cao là 40,4% nhưng không gặp biến chứng liên quan bất đồng nhóm máu, điều này cũng đúng vì khi ghép phác đồ diệt tủy các trường hợp biến chứng liên quan đến bất đồng nhóm máu thường ít gặp hơn.

4.2. Kết quả ghép

4.2.1. Tình trạng mọc mảnh ghép

Thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu mọc/hồi phục là 15 và 20 ngày. Tỷ lệ mọc mảnh ghép $> 95\%$ ngày D+30 sau ghép là 97,4%. Theo NC của Johns Hopkins về ghép nửa hoà hợp sử dụng Cyclophosphamide sau truyền TBG cho 96 BN nhi và người lớn bị bệnh máu ác tính cho kết quả: thời gian trung bình để bạch cầu trung tính và tiểu cầu hồi phục lần lượt là: 24 và 29 ngày; tỷ lệ mảnh ghép $> 95\%$ đạt 91% [2]. Có 1 bệnh nhân không mọc mảnh ghép do tình trạng nhiễm trùng và CMV tái hoạt động, là nguyên nhân chính gây ra thải ghép,

nhưng sau đó BN mọc được mảnh ghép ở lần ghép thứ 2. Theo NC của tác giả Huỳnh Văn Mẫn (2021) trên 23 bệnh nhân ghép nửa hoà hợp mà trong đó chủ yếu là LXM cấp cho tỷ lệ mọc mảnh ghép là 86,9% [4].

4.2.2. OS và EFS

Do thời gian nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn nên hiện tại chúng tôi mới thu thập được thông tin OS và EFS tại thời điểm 2 năm. Trong đó, OS và EFS thời điểm 2 năm sau ghép tương ứng là 78,7% và 73,8%. Kết quả này cũng gần giống với các kết quả ghép đồng loài khác trong các nghiên cứu trong và ngoài nước khác [1]; Trong nghiên cứu của đề tài cấp nhà nước tại viện Huyết học - Truyền máu TW về ghép đồng loài phù hợp HLA từ anh, chị em ruột giai đoạn 2011-2015 trên 14 bệnh nhân LXM cấp, OS 3 năm là 47,8% và DFS 2 năm là 60,9%. Còn trong nghiên cứu về ghép máu dây rốn cho 18 bệnh nhân LXM cấp tại viện huyết học (2015-2020), OS 1 năm là 47,6% [3].

4.2.3. Tình trạng tái phát và tử vong

a. Tình trạng tái phát

Trong 47 bệnh nhân chúng tôi có tỷ lệ tái phát tích lũy tại thời điểm 2 năm là 25,5%. Trong 12 bệnh nhân tái phát có 2 bệnh nhân là lui bệnh lần 2 mới ghép; Tỷ lệ tái phát trong phân nhóm nguy cơ cao là 28,1%; Tỷ lệ tái phát trong phân nhóm bệnh nhân là LXM cấp dòng lympho là 33,3%. Thời điểm dễ tái phát nhất là 6 tháng đầu, trong nghiên cứu của chúng tôi có 50% tái phát trong 6 tháng và ít dần sau 1 năm.

Trong nghiên cứu của A John Barrett (2010) cũng ghi nhận đối tượng nguy cơ cao nói chung có thể tái phát sau ghép từ 40-80% [5].

b. Tình trạng tử vong

Trong 47 bệnh nhân chúng tôi có 9 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 2 năm, chủ yếu là

nguyên nhân do tái phát bệnh, có 2 bệnh nhân tử vong không liên quan đến bệnh thì đều là do tình trạng ghép chống chủ nặng ở phổi, diễn biến nhanh. Tỷ lệ tử vong tích lũy đến 100 ngày và 1 năm của nghiên cứu là 0% và 10,6%. Trong nghiên cứu của Johns Hopkins: tỷ lệ tử vong không liên quan đến tái phát bệnh thời điểm D+100 và 1 năm là 6% và 11% [2]. Nhưng tỷ lệ tử vong tích lũy thời điểm sau ghép 100 ngày và 1 năm ở BN >55 tuổi cao hơn là 11% và 19% [2].

4.3. Biến chứng trong ghép

4.3.1. Biến chứng liên quan đến điều trị

Nhiễm khuẩn gặp ở 32 bệnh nhân chiếm (68,1%), trong đó có 3 bệnh nhân nhiễm trùng nặng phải truyền khối BC hạt, 2 bệnh nhân shock nhiễm khuẩn tụt huyết áp và 1 bệnh nhân thải ghép bạch cầu không hồi phục cần ghép lần 2, cả 3 bệnh nhân đều qua giai đoạn nhiễm trùng nặng. chúng tôi luôn kết hợp việc điều trị kháng sinh hợp lý, kịp thời; sử dụng G-CSF và cân nhắc việc truyền khối BC hạt. Do đó với mỗi ca ghép chúng tôi luôn chuẩn bị sẵn sàng nguồn hiến BC hạt khi cần thiết. Lợi ích của việc truyền BC hạt ở bệnh nhân huyết học hay BN ghép TBG đồng loài đã được chứng minh có hiệu quả qua một số nghiên cứu trên thế giới như ở Viện sức khoẻ Hoa Kỳ.

Biến chứng CMV tái hoạt động gặp tỷ lệ rất cao 100% cao hơn rất nhiều so với NC của Johns Hopkins chỉ có 51%, điều này hoàn toàn hợp lý vì nhóm ghép nửa hoà hợp là nhóm nguy cơ cao CMV tái hoạt động do đó mà ở các nước phát triển việc điều trị dự phòng bằng thuốc letermovir đã được đưa vào thường quy, tuy nhiên thuốc này vẫn chưa có ở Việt Nam. Thực tế với quy trình định kỳ đếm bản sao CMV nên chúng tôi vẫn cố gắng để điều trị kịp thời CMV trước khi biểu hiện thành bệnh gây tổn thương các cơ

quan, tuy nhiên việc điều trị ganciclovir cũng ảnh hưởng đến việc ức chế tuỷ và làm các tế bào máu ngoại vi [2].

Biến chứng tổn thương nội mô do giải phóng các cytokine gặp ở 7 bệnh nhân (14,9%) bao gồm 6 bệnh nhân VOD/SOS và 1 bệnh nhân chẩn đoán xuất huyết phế nang (DAH), là những biến chứng nặng nguy hiểm tính mạng bệnh nhân và tỷ lệ tử vong cao từ từ 60-100%, tuy nhiên với sự phát hiện sớm và điều trị kịp thời chúng tôi không có bệnh nhân nào tử vong. Cũng vẫn trong NC của tác giả Symons ở Johns Hopkins, có 2 bệnh nhân VOD/SOS tử vong, cho thấy đây là biến chứng cần cảnh giác khi điều kiện hoá bằng phác đồ có Bu/Cy đặc biệt trong ghép nửa hoà hợp liều Cyclophosphamide rất cao [2]

4.3.2. Biến chứng ghép chống chủ

Trong NC này chúng tôi gặp biến chứng GVHD cấp: mức độ I-II và III-IV tương ứng là 19,1% và 2,1%, vị trí thường ở da, miệng; Có 1 bệnh nhân biểu hiện mức độ nặng ở đường tiêu hoá, gan tuy nhiên kháng corticoid và được điều trị với Infliximab, Jakavir kết quả là có đáp ứng, xong sau đó bệnh nhân bị viêm phổi nặng gây suy hô hấp, tử vong. Với GVHD mạn: mức độ giới hạn trong NC của chúng tôi gặp ở 17 bệnh nhân (36,2%), còn mức độ tiến triển gặp ở 3 bệnh nhân (6,4%) biểu hiện ở nhiều cơ quan đặc biệt là có tổn thương phổi BOS. Trong đó có 1 bệnh nhân từ chối đến viện nên đã tử vong. Trong NC của Johns Hopkins, đưa ra năm 2020 cho thấy tỷ lệ aGVHD thời điểm 100 ngày sau ghép mức độ II-IV là 11%; mức độ III-IV là 4%; cGVHD trong giai đoạn tháng thứ 6 và 12 là: 4% và 15%, mức độ trung bình đến nặng là 6% [2]. Tỷ lệ này có thấp

hơn chúng tôi vì một nhóm bệnh nhân đã được ghép từ nguồn TBG từ tủy xương.

V. KẾT LUẬN

Ghép TBG nửa hòa hợp có sử dụng Cyclophosphamide sau truyền TBG là phương pháp điều trị mang lại hiệu quả với những bệnh nhân LXM cấp không có người hiến phù hợp HLA hoàn toàn.

- Tỷ lệ mọc mảnh ghép từ người hiến > 95% đạt 97,4%;

- OS và EFS 2 năm sau ghép tương ứng là: 78,7% và 73,8%.

- Tỷ lệ tái phát tại thời điểm 2 năm là 25,5%

- Tỷ lệ tử vong không liên quan đến tái phát tại thời điểm 2 năm là 19,1%

- Biến chứng: CMV tái hoạt động, nhiễm khuẩn, viêm bàng quang chảy máu, hội chứng tổn thương nội mô và tái phát là những biến chứng chính.

- Tỷ lệ ghép chống chủ (GVHD) cấp độ III-IV cấp tính là 2,1%, ghép chống chủ mãn thể tiến triển là 6,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mohammad Faizan Zahid and David Alan Rizzieri** (2016). Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Expanding the Horizon for Hematologic Disorders. *Advances in Hematology*. Article ID 1423493, 8 pages.
2. **Heather J. Symons, Marianna Zahurak, Leo Luznik et al** (2020). Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant Cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. *Blood advances* 4(16).
3. **Nguyễn Bá Khanh và cộng sự** (2020). Một số yếu tố liên quan đến kết quả ghép TBG đồng loài từ máu dây rốn điều trị LXM cấp tại Viện HH-TM Trung ương (2015-2020). *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 491, số 2, 122-127.
4. **Huynh Van Man et al.** Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Post-transplant Cyclophosphamide: A Single-Center Initial Experience in Vietnam. *Blood Cell Ther.* 2021 Nov 25; 4(4): 75–83.
5. **A. John Barrett and Minoo Battiwalla** (2010), Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2010 August; 3(4): 429–441.

MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC NGƯỜI BỆNH BỆNH BẠCH CẦU DÒNG TƯƠNG BÀO NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Văn Hào¹, Quách Châu Tài², Nguyễn Vũ Hải Sơn¹,
Lại Thị Thanh Thảo¹, Trần Thanh Tùng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu dòng tương bào (BBCDTB) là một bệnh lý hiếm gặp và chiếm khoảng 1 – 2% tổng số bệnh lý rối loạn dòng tương bào. BBCDTB có thể biểu hiện nguyên phát hoặc thứ phát sau đa u tủy, trong đó BBCDTB nguyên phát chiếm 60 – 70% các trường hợp. Từ năm 2021, Nhóm Làm việc Quốc tế về U tủy (International Myeloma Working Group – IMWG) đã đưa ra đồng thuận mới trong chẩn đoán BBCDTB nguyên phát, yêu cầu sự hiện diện của 5% tương bào trở lên trong máu ngoại vi. Các nghiên cứu trước đây cho thấy có sự khác biệt về lâm sàng, sinh học giữa BBCDTB nguyên phát so với đa u tủy. Tuy nhiên, ở Việt Nam ghi nhận rất ít nghiên cứu về BBCDTB nguyên phát, nhất là trên nhóm bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn mới của IMWG 2021.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học bệnh nhân BBCDTB nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh BBCDTB nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/01/2020 đến 30/06/2024.

Kết quả: Có 48 trường hợp BBCDTB nguyên phát thoả tiêu chuẩn chọn vào. Tỷ lệ thiếu máu huỷ xương, suy thận và u tương bào ngoài tủy chiếm tỷ lệ lần lượt là 92,9%, 50%, 43,8% và 31,3%. Chỉ số LUC và tỷ lệ tương bào trong máu ngoại vi có sự tương quan thuận ở mức độ cao có ý nghĩa thống kê ($r = 0,91$; $p < 0,001$). Kiểu hình miễn dịch tương bào thường gặp nhất là $CD45^+CD38^+CD138^+CD19^-CD56^+$ chiếm 62,5%. Bất thường di truyền tế bào học phân nhóm nguy cơ cao chiếm 47,4%, các bất thường thường gặp nhất là khuếch đại 1q21 (31,6%) và chuyển vị t(11;14) (23,6%).

Kết luận: BBCDTB là một bệnh lý hiếm gặp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh BBCDTB nguyên phát được chẩn đoán theo đồng thuận mới của IMWG 2021 có nhiều đặc điểm lâm sàng, sinh học đặc trưng và khác biệt so với đa u tủy.

Từ khoá: Bệnh bạch cầu dòng tương bào, đa u tủy.

SUMMARY

CLINICAL, BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY PLASMA CELL LEUKEMIA PATIENTS AT CHO RAY HOSPITAL

Introduction: Plasma cell leukemia (PCL) is a rare and aggressive malignancy, accounts for approximately 1% to 2% of all plasma cell disorders. There are two subgroups: primary and secondary PCL following previously diagnosed multiple myeloma. Primary PCL (pPCL) represents about 60-70% of all PCL cases. Since

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hào

SĐT: 0792230885

Email: nvhao160080@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

2021, the International Myeloma Working Group (IMWG) has issued new consensus on the diagnosis criteria of pPCL, requiring the presence of 5% or more plasma cells in the peripheral blood. Previous studies have shown clinical and biological differences between pPCL and multiple myeloma. However, in Vietnam, very few studies about pPCL have been reported, especially in the group of patients who were diagnosed according to the new criteria of IMWG 2021.

Aims: Describe the clinical and biological characteristics of patients with pPCL at Cho Ray Hospital.

Method: The study describes a series of cases of pPCL at Cho Ray Hospital from 1st January 2020 to 30th June 2024.

Results: There were 48 cases of pPCL that recruited in our study. The rate of anemia, bone destruction, renal failure and extramedullary disease was 92.9%, 50%, 43.8% and 31.3% consecutively. The percentage of LUC and plasma cell in peripheral blood have a strong positive correlation with statistical significance ($r = 0,91$; $p < 0,001$). The most common plasma cell immunophenotype was $CD45^+CD38^+CD138^+CD19^-CD56^+$ accounting for 62.5%. The high-risk cytogenetic abnormalities accounted for 47.4%, the most common abnormalities were 1q21 gain/ amplification (31.6%) and t(11;14) (23.6%).

Conclusions: Plasma cell leukemia is a rare disease. Our study results show that patients with primary plasma cell leukemia diagnosed according to the new consensus of IMWG 2021 have many clinical and biological features that are unique and different from multiple myeloma.

Keywords: Plasma cell leukemia, multiple myeloma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu dòng tương bào (BBCDTB) là một bệnh lý hiếm gặp và chiếm khoảng 1 – 2% tổng số bệnh lý rối loạn dòng tương bào. BBCDTB có thể biểu hiện nguyên phát hoặc thứ phát sau đa u tủy, trong đó BBCDTB nguyên phát chiếm 60 – 70% các trường hợp. Kể từ năm 2021, Nhóm Làm việc Quốc tế về U tủy (International Myeloma Working Group – IMWG) đã đồng thuận tiêu chuẩn chẩn đoán BBCDTB nguyên phát bằng sự hiện diện của 5% tương bào trở lên trong máu ngoại vi ở những bệnh nhân mới chẩn đoán đa u tủy xương có triệu chứng, thay vì tỉ lệ $\geq 20\%$ như trước đây, làm tăng từ 0,7 lên 3,5% số bệnh nhân được phân loại BBCDTB nguyên phát so với trước đó [1,2]. Do là bệnh lý hiếm gặp, dữ liệu về BBCDTB nguyên phát được thu thập chủ yếu trong một số nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ hoặc các báo cáo ca, các dữ liệu cho thấy BBCDTB có các đặc điểm lâm sàng, sinh học khác biệt so với đa u tủy [3,4,5].

Hiện tại ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu khảo sát về đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân BBCDTB. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, mỗi năm ghi nhận một lượng lớn bệnh nhân mắc các bệnh lý rối loạn dòng tương bào, khoảng 1 – 2% trong số đó được chẩn đoán là BBCDTB nguyên phát và được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm đánh giá bao gồm các xét nghiệm sinh hoá, kỹ thuật đếm tế bào bằng phương pháp dòng chảy, các xét nghiệm sinh học phân tử như nhiễm sắc thể đồ, lai huỳnh quang tại chỗ giúp chẩn đoán và phân nhóm nguy cơ tiên lượng rõ ràng đối với thể bệnh này.

Do đó chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán theo đồng thuận của IMWG 2021, thực hiện nghiên cứu “Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học người bệnh BBCDTB nguyên phát

tại Bệnh viện Chợ Rẫy” nhằm khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học người bệnh BBCDTB nguyên phát theo đồng thuận mới của IMWG 2021 và khảo sát sự khác biệt của các đặc điểm này giữa 2 phân nhóm người bệnh dựa vào số lượng tương bào máu ngoại vi là 5 – 20% và > 20%, để chẩn đoán cũng như tiên lượng hiệu quả hơn nhóm bệnh lý hiếm gặp này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

❖ **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca.

❖ **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy.

❖ **Thời gian nghiên cứu:** Từ 01/01/2020 đến 30/06/2024.

❖ **Dân số nghiên cứu:** Người bệnh đến khám được chẩn đoán BBCDTB tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/01/2020 đến 30/06/2024.

❖ **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Người bệnh từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán BBCDTB nguyên phát theo tiêu chuẩn của Nhóm Làm việc Quốc tế về Đa u tủy IMWG 2021; Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

❖ **Tiêu chuẩn loại trừ:** Người bệnh đã được chẩn đoán ung thư khác, tiền sử có hoá xạ trị trước đây; Hồ sơ bệnh án không đầy đủ chẩn đoán, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

❖ **Cỡ mẫu:** Do tỉ lệ BBCDTB nguyên phát không cao, chúng tôi quyết định lấy mẫu thuận tiện, chọn tất cả những người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ vào nghiên cứu.

❖ **Phương pháp nghiên cứu:** hồi cứu hồ sơ bệnh án của 48 người bệnh BBCDTB nguyên phát thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chí loại trừ. Ghi nhận các thông tin hành

chính, lâm sàng, sinh học của người bệnh. BBCDTB nguyên phát được xác định khi người bệnh được chẩn đoán đa u tủy mới mắc kèm với tỉ lệ tương bào máu ngoại vi $\geq 5\%$. Theo Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) phiên bản 3.2024, bất thường di truyền tế bào học thuộc nhóm nguy cơ cao bao gồm del(1p32), t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p)/ monosomy 17/ đột biến TP53, thêm/ khuếch đại 1q21, chuyển vị MYC. Các bất thường di truyền tế bào học còn lại được xếp nhóm nguy cơ chuẩn.

❖ **Vấn đề y đức:** Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Chợ Rẫy theo quyết định số 1489/GCN-HĐĐĐ ngày 29 tháng 12 năm 2022.

❖ **Xử lý số liệu:** Nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất, tỉ lệ phần trăm. Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình và khoảng giới hạn. Đối với biến định lượng không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị 25% và 75%. Sử dụng phép kiểm χ^2 , phép kiểm chính xác Fisher, tương quan Pearson, với giá trị $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/01/2020 đến 30/06/2024, tại Khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 48 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Các đặc điểm lâm sàng, sinh học được ghi nhận trong bảng 1 và bảng 2.

Bảng 1: Đặc điểm dân số người bệnh BBCDTB nguyên phát

Đặc điểm	Tương bào máu ngoại vi 5 – 20% (n = 28)	Tương bào máu ngoại vi > 20% (n = 20)	Tổng (N = 48)
Tuổi chẩn đoán (năm)	58,5 (35 – 76)	56,1 (41 – 76)	57,5 (35 – 76)
≥ 60 tuổi, n (%)	14 (50,0)	8 (40,0)	22 (45,8)
< 60 tuổi, n (%)	14 (50,0)	12 (60,0)	26 (54,2)
Giới tính, n (%)			
Nam	12 (42,9)	12 (60,0)	24 (50,0)
Nữ	16 (57,1)	8 (40,0)	24 (50,0)

Đa số người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là người cao tuổi với tỉ lệ nam : nữ xấp xỉ 1:1. Sự khác biệt về độ tuổi lúc chẩn đoán và giới tính giữa 2 phân nhóm tương bào máu ngoại vi không có ý nghĩa thống kê.

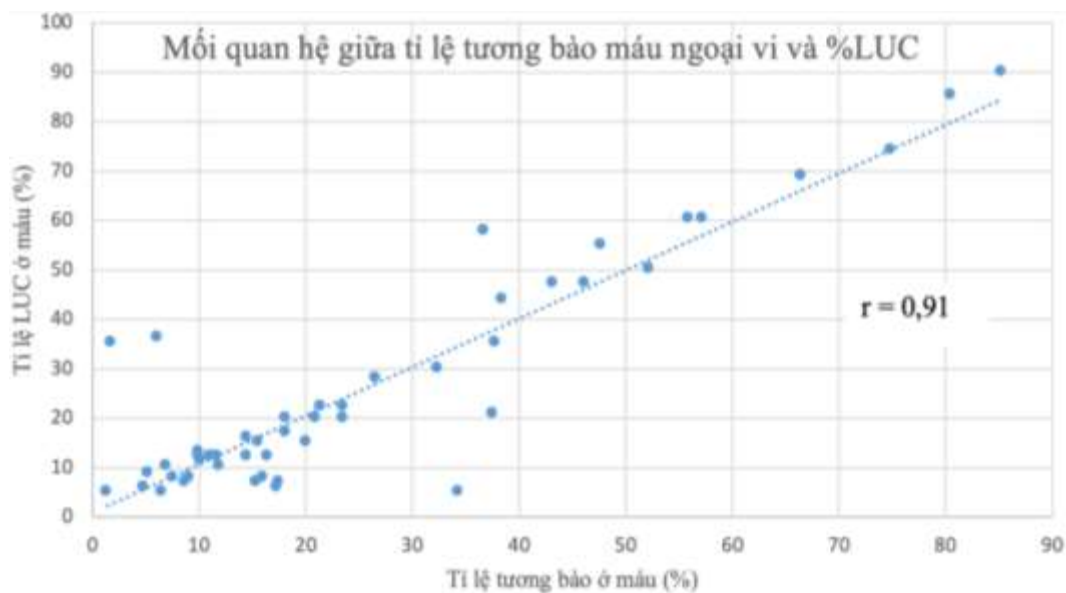
Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng, sinh học người bệnh BBCDTB nguyên phát

Đặc điểm	Tương bào máu ngoại vi 5 – 20% (n=28)	Tương bào máu ngoại vi > 20% (n=20)	Tổng (N = 48)
Biểu hiện lâm sàng, n (%)			
Thiếu máu	26 (92,9)	16 (80,0)	42 (87,5)
Chảy máu	1 (3,6)	0 (0)	1 (2,1)
Hủy xương	16 (57,1)	8 (40,0)	24 (50,0)
Gãy xương	3 (10,7)	0 (0)	3 (6,3)
Gan lách to	4 (14,3)	3 (15,0)	7 (14,6)
U tương bào	10 (35,7)	5 (25,0)	15 (31,3)
Công thức máu			
HGB (g/dl)	7,4 (4,2 – 11,3)	8,4 (5,5 – 13,6)	7,8 (4,2 – 13,6)
HGB 10-12 g/dl, n (%)	2 (7,1)	4 (20,0)	6 (12,5)
HGB 8-10 g/dl, n (%)	9 (32,1)	5 (25,0)	14 (29,2)
HGB < 8 g/dl, n (%)	17 (60,8)	11 (55,0)	28 (58,3)
PLT (G/l)	95,0 [67,8 – 137]	95,5 (50,3 – 179,3)	95,0 [67,5 – 176,8]
Giảm tiểu cầu, n (%)	16 (57,1)	10 (50,0)	26 (54,2)
WBC (G/l)	6,4 [4,9 – 9,5]	20,3 [7,9 – 38,1]	8,6 [5,9 – 15,2]
LYM (G/l)	2,2 [1,8 – 2,9]	4,8 [3,0 – 6,5]	2,8 [1,9 – 4,9]
LUC (%)	13,3 (8,8 – 17,5)	40,9 (28,2 – 56,9)	17,9 [10,2 – 37,8]
Sinh hóa máu			
Creatinin (mg/dl)	1,0 [0,8 – 3,2]	2,7 [0,9 – 5,1]	1,5 [0,9 – 3,8]
β2-microglobulin (μg/ml)	7,6 [4,3 – 21,9]	8,1 [5,1 – 26,5]	7,6 [4,6 – 23,3]
LDH (U/l)	294 [180 – 358]	244 [172 – 382]	245 [180 – 366]
Albumin (mg/dl)	2,8 (1,7 – 3,8)	3,3 (2 – 4,5)	3,0 (1,7 – 4,5)
Can-xi (mmol/l)	2,4 (1,5 – 3,5)	2,4 (1,6 – 3,7)	2,4 (1,5 – 3,7)

Loại M-protein, n (%)			
IgA	5 (17,9)	2 (10,0)	7 (14,6)
IgG	17 (60,6)	10 (50,0)	27 (56,2)
Chỉ tiết chuỗi nhẹ	6 (21,4)	8 (40,0)	14 (29,2)
Loại chuỗi nhẹ, n (%)			
Kappa	17 (60,7)	12 (60,0)	29 (60,4)
Lambda	11 (39,3)	8 (40,0)	19 (39,6)
Tỉ lệ tương bào, n (%)			
Máu ngoại vi	10,5 (7 – 14,5)	47 (31,3 – 60)	16,5 [9,3 – 42]
Tủy đồ	47,5 (7 – 92)	67,7 (30 – 94)	55,6 (7 – 94)
DAMD tủy	30,2 (2,3 – 67)	47,2 (1,5 – 95)	37,3 (1,5 – 95)

Các đặc điểm lâm sàng và sinh học được mô tả trong bảng 2. Trong đó, các chỉ số khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phân nhóm là số lượng bạch cầu tổng, bạch cầu lympho, tỉ lệ LUC, tỉ lệ tương bào máu ngoại vi ($p < 0,0001$), tỉ lệ tương bào trên tủy đồ ($p = 0,005$) và tỉ lệ tương bào trên dấu ấn miễn dịch ($p = 0,021$).

Chúng tôi tiến hành phân tích mối tương quan giữa tỉ lệ tương bào máu ngoại vi với các chỉ số khác bằng phép kiểm tương quan Pearson. Ghi nhận các chỉ số tương quan có ý nghĩa là tỉ lệ LUC, số lượng bạch cầu tổng và bạch cầu lympho với chỉ số tương quan r lần lượt là 0,91, 0,69 và 0,64, với $p < 0,001$.



Biểu đồ 1: Mối tương quan giữa tỉ lệ tương bào máu ngoại vi và %LUC

Kiểu hình miễn dịch của người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi được thể hiện qua bảng 3. Trong đó, tỉ lệ kiểu hình miễn dịch $CD45^{+}CD38^{+}CD138^{+}CD19^{-}CD56^{+}$ là thường gặp nhất chiếm $> 50\%$ tổng số bệnh nhân.

Khi tiến hành phân tích sâu hơn về tỉ lệ biểu hiện của từng loại kháng nguyên bề mặt, kết quả ghi nhận tỉ lệ biểu hiện $CD56$ chỉ chiếm 75% tổng số bệnh nhân.

Bảng 3: Kiểu hình dấu ấn miễn dịch tương bào, n (%)

Đặc điểm	Tổng (N = 48)
CD45 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁺	30 (62,5)
CD45 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁻	12 (25)
CD45 ⁺ CD38 ⁻ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁺	1 (2,1)
CD45 ⁺ CD38 ⁺ CD138 ⁺ CD19 ⁻ CD56 ⁺	5 (10,4)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 38 bệnh nhân được khảo sát di truyền tế bào học bằng kỹ thuật nhuộm sắc thể đồ hay kỹ thuật lai hoá huỳnh quang tại chỗ được thể hiện qua bảng 4. Trong đó ghi nhận 6/9 bệnh nhân

có chuyển vị t(11;14) có kèm theo ít nhất 1 bất thường di truyền tế bào học thuộc nhóm nguy cơ cao, đặc biệt có 1 bệnh nhân có chuyển vị t(11;14) kèm biểu hiện double hit del(17p) và del(1p32).

Bảng 4: Phân nhóm nguy cơ theo di truyền học tế bào, n (%)

Đặc điểm	Tương bào máu ngoại vi 5 – 20% (n=20)	Tương bào máu ngoại vi >20% (n=18)	Tổng (N = 48)
Nguy cơ chuẩn	9 (45,0)	11 (61,1)	20 (52,6)
t(11;14)	4 (20)	5 (27,8)	9 (23,6)
Nguy cơ cao	11 (55,0)	7 (38,9)	18 (47,4)
t(4;14)	1 (5)	3 (16,7)	4 (11,5)
del(17p)	4 (20)	1 (5,6)	5 (13,2)
del(1p)	1 (1)	2 (11,1)	3 (7,9)
Khuếch đại 1q21	7 (35)	5 (27,8)	12 (31,6)
Double hit	2 (10,0)	2 (11,1)	4 (10,5)
Triple hit	0 (0)	1 (5,6)	1 (2,6)

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi so sánh các đặc điểm lâm sàng và sinh học của bệnh nhân BBCDTB nguyên phát được chẩn đoán theo đồng thuận mới với các nghiên cứu về BBCDTB nguyên phát trước đây khi còn áp dụng đồng thuận cũ như của tác giả Ganzel, Pagano hay Artur và với nghiên cứu về đa u tủy của tác giả Nghiêm

Lý Thanh Thảo và tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn trên nhóm dân số người Việt Nam [6,7,8,9,10]. Ngoài ra, chúng tôi còn so sánh sự khác biệt của các đặc điểm này giữa 2 nhóm đối tượng có tỉ lệ tương bào ở máu ngoại vi từ 5 – 20% và > 20% trong quần thể nghiên cứu.

Bảng 5: So sánh các đặc điểm lâm sàng, sinh học với các nghiên cứu khác

Đặc điểm	BBCDTB nguyên phát				Đa u tủy	
	Chúng tôi (n=48)	Ganzel (n=39) [6]	Pagano (n=73) [7]	Artur (n=117) [8]	Nghiêm Lý Thanh Thảo (n=54) [9]	Nguyễn Vũ Hải Sơn (n=71) [10]
Tuổi (năm)	57,5	60	-	61	57,5	56,9
Tỉ lệ thiếu máu (%)	92,9	-	-	80	61,1	73,2
Tỉ lệ suy thận (%)	43,8	69	44	-	22,2	42,3
Tỉ lệ hủy xương (%)	50	49	64	-	87	100
U tương bào ngoài tủy (%)	31,3	19	22	-	14,8	-
HGB (g/l)	78,3	90	91	91	93,2	87,9
PLT (G/l)	95	93,5	116	101	240,2	-
WBC (G/l)	8,6	13,7	13,7	16,5	7,2	-

Trong nghiên cứu chúng tôi, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 57,5 tuổi, tương tự như nghiên cứu của 2 tác giả Nghiêm Lý Thanh Thảo và Nguyễn Vũ Hải Sơn, thấp hơn nghiên cứu của tác giả Ganzel và Artur [6,8,9,10].

Tổn thương cơ quan chiếm tỉ lệ nhiều nhất ở nghiên cứu chúng tôi là thiếu máu (92,9%), sau đó là hủy xương (50%), suy thận (43,8%) và u tương bào ngoài tủy (31,3%). Chúng tôi nhận thấy tỉ lệ thiếu máu nhiều hơn và nồng độ huyết sắc tố trung bình thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây có thể giải thích bằng sự khác biệt về dân số nghiên cứu, và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ thiếu máu như chế độ dinh dưỡng, tần suất bệnh lý thalassemia cao liên quan yếu tố chủng tộc. Tỉ lệ gãy xương và gan lách to ở nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của tác giả Ganzel và Pagano. Số lượng bạch cầu của nghiên cứu chúng tôi trong giới hạn bình thường, khi tiến hành phân tích dưới nhóm các trường hợp có tỉ lệ tương bào trong máu > 20%, số lượng bạch cầu trung vị nằm ở ngưỡng cao là 20,25 G/l, tương tự với các nghiên cứu trước đây [6,7,8]. So sánh với các nghiên cứu về đa u

và Nguyễn Vũ Hải Sơn trên cùng dân số người Việt Nam, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ thiếu máu, u tương bào ngoài tủy ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, trong khi tỉ lệ hủy xương, nồng độ huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu thấp hơn [9,10]. Điều này cho thấy đặc điểm sinh học có nhiều sự khác biệt giữa 2 thể bệnh đa u tủy và BBCDTB nguyên phát.

Chúng tôi nhận thấy nhóm có tương bào máu ngoại vi > 20% liên quan đến số lượng bạch cầu tổng, số lượng bạch cầu lympho, tỉ lệ LUC (Large Unstained Cell – tế bào lớn không bắt màu), tỉ lệ tương bào trên phết máu ngoại biên, tủy đồ và dấu ấn miễn dịch cao hơn đáng kể so với nhóm còn lại (với $p < 0,05$). Bên cạnh đó, nghiên cứu ghi nhận 93,8% người bệnh có tăng chỉ số LUC. Chỉ số LUC và tỉ lệ tương bào trong máu ngoại vi có sự tương quan thuận ở mức độ cao có ý nghĩa thống kê ($r = 0,91$; $p < 0,001$), cho thấy giá trị của LUC bên cạnh việc cảnh báo sự xuất hiện của các tế bào non, các tế bào lympho bất thường, còn tăng lên khi có sự xuất hiện của tương bào ở máu ngoại vi. Ngoài ra, số lượng bạch cầu tổng và bạch cầu lympho cũng có sự tương quan với tỉ lệ tương bào máu ngoại vi với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,69$ và $r = 0,64$ ($p < 0,001$).

Kết quả này có giá trị giúp tiên đoán những trường hợp bệnh nhân có triệu chứng của đa u tủy kèm bất thường số lượng bạch cầu cao ưu thế LUC và tế bào lympho trên công thức máu có khả năng là BBCDTB.

Kết quả khảo sát dấu ấn miễn dịch tế bào cho thấy phần lớn tương bào ác tính trong nghiên cứu chúng tôi có kiểu hình CD45⁺CD38⁺CD138⁺CD19⁺56⁺ chiếm 62,5%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tác giả Nghiêm Lý Thanh Thảo (63%) và tác giả Nguyễn Vũ Hải Sơn (78,9%) [9,10]. Kiểu hình có CD56⁺ trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 75%. Tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu về BBCDTB nguyên phát trước đây (30 – 60%), nhưng thấp hơn nghiên cứu của các tác giả Nghiêm Lý Thanh Thảo (83,3%) và Nguyễn Vũ Hải Sơn (91,6%) [6,8,9,10,11]. CD56 (Neural Cell Adhesion Molecular - NCAM) là một phân tử có liên quan đến việc neo giữ các tương bào của tủy vào chất nền tủy xương và thường biểu hiện trên các tế bào giết tự nhiên, vì thế chúng tôi cho rằng giảm biểu hiện của CD56 có thể làm gia tăng phóng thích tương bào từ tủy xương ra máu ngoại vi trong BBCDTB.

Bất thường di truyền tế bào học phân nhóm nguy cơ cao ở nghiên cứu chúng tôi chiếm 47,4%, cao hơn so với các nghiên cứu trước đây về đa u tủy tại Việt Nam và trên thế giới khoảng 25% [10,12]. Các nghiên cứu khác về BBCDTB trên thế giới cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao về di truyền chiếm tỷ lệ cao khoảng 55 – 60% [7,8]. Điều này cho thấy BBCDTB nguyên phát có nhiều biến đổi di truyền tế bào học phức tạp, góp phần giải thích lý do BBCDTB thường có tiên lượng xấu hơn so với đa u tủy. Điều bất ngờ là bất thường chuyển vị t(11;14) được xem là yếu tố tiên lượng tốt gặp trong 15% bệnh nhân đa u tủy theo báo

cáo của Rajkumar lại có xu hướng bất gặp nhiều hơn trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 23,6%, tương tự với kết quả của tác giả Artur (20%) hay Pagano (19,5%) [7,8,12]. Đặc biệt hơn, 6/9 bệnh nhân có mang bất thường t(11;14) trong báo cáo của chúng tôi lại có kèm theo ít nhất một bất thường di truyền phân nhóm nguy cơ cao, trong đó có 1 bệnh nhân biểu hiện double hit. Điều này đặt ra câu hỏi về vai trò và ý nghĩa tiên lượng của chuyển vị t(11;14) trong nhóm BBCDTB, cần có nhiều nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và thời gian khảo sát sống còn dài lâu để có thể đưa ra kết luận.

V. KẾT LUẬN

BBCDTB là một bệnh lý hiếm gặp và chiếm khoảng 1 – 2% tổng số bệnh lý rối loạn dòng tương bào. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy người bệnh BBCDTB nguyên phát được chẩn đoán theo đồng thuận mới của IMWG 2021 có nhiều đặc điểm lâm sàng, sinh học khác biệt so với đa u tủy, cũng như ghi nhận nhiều chỉ số có tương quan với tỷ lệ tương bào ở máu ngoại vi như số lượng bạch cầu tổng, số lượng bạch cầu lympho, tỷ lệ LUC. Bên cạnh đó, cần nhiều nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn với thời gian khảo sát lâu dài hơn để chẩn đoán, phân nhóm nguy cơ chính xác cũng như tiên lượng rõ ràng hơn về thể bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fernández de Larrea C, et al.** “Primary plasma cell leukemia: consensus definition by the International Myeloma Working Group according to peripheral blood plasma cell percentage”. Blood cancer journal. 2021;11(12):192.
2. **Granell M, et al.** “Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with

- multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition". *Haematologica*. 2017;102(6):1099.
3. **Tuazon SA, et al.** "A clinical perspective on plasma cell leukemia; current status and future directions". *Blood Cancer Journal*. 2021;11(2):23.
 4. **Greer JP, et al.** *Wintrobe's clinical hematology: Fourteenth edition*. Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Ltd; 2018.
 5. **Jelinek T, et al.** "Plasma cell leukemia: from biology to treatment". *European Journal of Haematology*. 2015;95(1):16-26.
 6. **Ganzel C, et al.** (2018). "Primary plasma cell leukemia in the era of novel agents for myeloma - a multicenter retrospective analysis of outcome". *Leuk Res*, 68, pp. 9-14.
 7. **Pagano L, et al.** "Primary plasma cell leukemia: a retrospective multicenter study of 73 patients". *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1628-1635.
 8. **Artur J, et al.** "Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients". *British Journal of Haematology*. 2018.
 9. **Nghiêm Lý Thanh Thảo.** "Khảo sát bệnh tồn lưu tối thiểu trên bệnh nhân đa u tủy bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy tại bệnh viện Chợ Rẫy". Luận văn Bác Sĩ Nội Trú. 2020.
 10. **Nguyễn Vũ Hải Sơn.** "Khảo sát tái sắp xếp gen Immunoglobulin (Ig) trên bệnh nhân đa u tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh". Luận văn Bác Sĩ Nội Trú. 2022.
 11. **Kraj M, et al.** "Flow cytometric immunophenotypic characteristics of plasma cell leukemia". *Folia Histochemica et cytobiologica* 49.1 (2011): 168-182.
 12. **Rajkumar SV.** "Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management". *American Journal of Haematology*. 2020 May; 95(5):548-567.
 13. **Mosca L, et al.** "Genome-wide analysis of primary plasma cell leukemia identifies recurrent imbalances associated with changes in transcriptional profiles". *American Journal of Haematology*. 88.1 (2013): 16-23.
 14. **Schinke C, et al.** "Genomic analysis of primary plasma cell leukemia reveals complex structural alterations and high-risk mutational patterns". *Blood cancer journal* 10.6 (2020): 70.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC TRÊN BỆNH NHÂN LOẠN SINH TUYẾT CÓ ĐỘT BIẾN GEN ASXL1 TẠI VỊ TRÍ C.1934dupG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trần Ngọc Tường Uyên^{1,2}, Cao Văn Động¹,
Huỳnh Thiện Ngôn¹, Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm sinh học trên bệnh nhân loạn sinh tủy (MDS) có đột biến gen ASXL1 tại vị trí c.1934dupG.

Đối tượng: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán MDS có đột biến gen ASXL1-1934dupG tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2024.

Phương pháp nghiên cứu: Thiết kế mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2024, chúng tôi thu thập được dữ liệu của 27 ca chẩn đoán MDS và có đột biến gen ASXL1-1934dupG. MDS có đột biến ASXL1 tại hotspot 1934dupG chiếm ưu thế ở nam giới (tỷ lệ nam gấp 1,3 lần so với nữ). Bệnh nhân có thiếu máu mức độ vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%). 70,4% bệnh nhân có giảm tiểu cầu và 70,4% giảm bạch cầu hạt lúc mới chẩn đoán, trong đó giảm tiểu cầu và bạch cầu hạt nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất. Mật độ tế bào tủy xương tăng chiếm ưu thế (51,9%). Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có loạn sản đa dòng với loạn sản dòng hồng cầu gặp trong 27/27 bệnh nhân. Bệnh nhân

tăng tỷ lệ tế bào non trong tủy xương chiếm 74,1%. Đa số bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình theo IPSS và IPSS-R (88,9% và 44,4%). Tuy nhiên, sau khi phân loại lại theo IPSS-M, 37% và 51,5% thuộc nhóm nguy cơ cao và nguy cơ rất cao theo IPSS-M.

Kết luận: Việc nhận diện bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1-1934dupG có liên quan đến các yếu tố tiên lượng xấu hơn giúp các bác sĩ lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, nhằm cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

Từ khóa: Loạn sinh tủy, đột biến ASXL1, 1934dupG.

SUMMARY

SURVEY OF BIOLOGICAL CHARACTERISTICS IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES WITH ASXL1 GENE MUTATION AT HOTSPOT c1934dupG AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: To survey the biological characteristics of myelodysplastic syndromes (MDS) with ASXL1 gene mutation at hotspot c1934dupG.

Subjects: All patients diagnosed as having MDS with ASXL1 gene mutation at hotspot c.1934dupG at the Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2019 to June 2024.

Research methods: Descriptive design of a series of cases.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Result: From January 2019 to June 2024, we collected data from 27 cases diagnosed with MDS and had ASXL1 gene mutations at hotspot c1934dupG. MDS with ASXL1 mutation at hotspot c1934dupG is dominant in men (the rate of men is 1.3 times higher than that of women). Patients with moderate anemia account for the highest proportion (37.3%). 70.4% of patients had thrombocytopenia and 70.4% had neutropenia at diagnosis with severe thrombocytopenia and granulocytosis account for the lowest proportion. Increased bone marrow cell density predominates 51.9%. All patients in our study had multilineage dysplasia, of which erythroid dysplasia was found in 27/27 patients. Patients had an increased percentage of immature cells in the bone marrow, accounting for 74.1%. The majority of patients were in the intermediate risk group according to IPSS and IPSS-R (88.9% and 44.4%). However, after reclassification according to IPSS-M, 37% and 51.5% were in the high risk and very high risk groups according to IPSS-M.

Conclusion: MDS with the ASXL1 mutation at hotspot c.1934dupG is associated with worse prognostic factors, so identifying this supports doctors choose appropriate treatment regimens to improve the patient's prognosis.

Keywords: Myelodysplastic Syndromes, ASXL1 mutation, hotspot 1934dupG.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sinh tủy (Myelodysplastic Syndrome – MDS) là một nhóm bệnh lý ác tính dòng tế bào tạo máu không đồng nhất với biểu hiện đa dạng được đặc trưng bởi sự bất thường về hình thái, kèm theo giảm một hoặc nhiều hơn các dòng tế bào máu và có nguy cơ tiến triển sang bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (Acute Myeloid Leukemia – AML). MDS là kết quả của sự

tương tác giữa các đột biến gen mắc phải của các tế bào tiền thân tạo máu, sự thay đổi môi trường vi mô của tủy xương và rối loạn trong quá trình điều hoà miễn dịch của cơ thể¹.

Gen ASXL1 nằm trên NST 20q11.21 gồm 13 exon, kích thước 81kb, mã hóa cho protein gồm 1541 amino acid. Trong quá trình tạo máu bình thường, các protein ASXL1 hoang dã (ASXL1-WT) tương tác với các thành phần chính của phức hợp ức chế polycomb 2 (PCR2) như EZH2, EED, SUZ12 làm tăng cường quá trình trimethyl hoá histone H3 tại vị trí lysine 27 hình thành sản phẩm H3K27me3, ức chế sự biểu hiện của gen HOXA phía sau và tương tác với nhiều loại phân tử quan trọng đối với quá trình phiên mã và dịch mã. Sự mất hoặc đột biến của ASXL1 gây ra những biến đổi histone bất thường, rối loạn quá trình phiên mã cũng như rối loạn các chức năng tế bào khác như phân chia tế bào, truyền tín hiệu tế bào. Đột biến gen ASXL1 là một trong những đột biến thường gặp trong MDS, với khoảng 15-25% trong số ca mới chẩn đoán. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1 có nguy cơ chuyển cấp cao hơn, thời gian sống còn thấp hơn so với các bệnh nhân MDS không có đột biến ASXL1^{2,3}. Đột biến gen ASXL1 thường xảy ra ở exon 12, liên quan đến việc cắt ngắn vùng PHD của gen, đột biến thường gặp nhất là sự nhân đôi 1 bazơ Guanine ở vị trí nucleotide 1934 trong vòng lặp 8 Guanine từ c.1927 đến c.1934 (c.1934dupG) làm thay đổi Glycerin ở vị trí 646 thành Tryptophan dẫn đến lệch khung đọc, tạo ra một codon dừng sớm cách 12 codon ở phía sau vị trí chèn (p.Gly646TrpfsX12). Đột biến ASXL1 1934dupG cũng được báo cáo là có liên quan đến các yếu tố tiên lượng xấu^{3,4}.

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu về MDS cũng đã thực hiện trong những năm qua, tuy nhiên nghiên cứu về đặc điểm sinh học của các bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1 vẫn chưa được báo cáo. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát đặc điểm sinh học trên bệnh nhân Loạn sinh tủy có đột biến gen ASXL1 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2024, 27 bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán MDS nguyên phát theo tiêu chuẩn chẩn đoán tối thiểu MDS của hội đồng thuận quốc tế năm 2017⁵, có đột biến gen ASXL1 được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới và đầy đủ thông tin (về hành chính, bệnh sử, khám lâm sàng, các thông số cận lâm sàng) tại thời điểm chẩn đoán được thu thập dữ liệu qua khảo sát hồ sơ bệnh án tại khoa di truyền học phân tử và các khoa lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học. Những bệnh nhân có các bệnh lý gây giảm các dòng tế bào máu thứ phát hoặc rối loạn hình thái tế bào thứ phát: thiếu vitamin B12, thiếu axit folic, nghiện rượu, nhiễm HIV, sau điều trị hoá chất, tia xạ, MDS/MPN theo tiêu chuẩn của WHO 2022, hồ sơ bệnh án không có đầy đủ thông tin sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hàng loạt ca

Phương pháp tiến hành: Thực hiện kỹ thuật NGS để khảo sát đặc điểm đột biến gen ASXL1.

Các bước tiến hành: Thu thập mẫu dịch hút tủy xương: Thu thập khoảng 2ml thể tích mẫu dịch hút tủy xương của người bệnh, bảo quản mẫu trong chất chống đông EDTA và

chuyển đến phòng thí nghiệm của khoa Di truyền học phân tử, bệnh viện Truyền máu Huyết học. Ly trích DNA: Tách chiết DNA từ mẫu dịch hút tủy xương. Sản phẩm DNA sau ly trích được kiểm tra nồng độ, độ tinh sạch và pha loãng để thu được nồng độ 50 ng/ μ L. Chuẩn bị thư viện: các đoạn DNA được khuếch đại và phân mảnh thành các mảnh nhỏ hơn. Những mảnh nhỏ hơn này sau đó được gắn với các adapters đặc hiệu và được nhân bản để tạo thư viện DNA. Giải trình tự: Hệ thống sẽ đọc/giải trình tự các đoạn ngắn, sau đó được đối chiếu theo bộ gen hoặc hệ phiên mã tham chiếu.

Phân tích đột biến ASXL1: Các kiểu phiên mã của ASXL1 được phân tích tin sinh học của dữ liệu giải trình tự thô và so sánh với dữ liệu trong ngân hàng gen để xác định vị trí đột biến gây bệnh.

Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập vào máy tính bằng phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm thống kê STATA phiên bản 14,0. Các kết quả so sánh có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức của Bệnh viện Truyền máu Huyết học số 05/CN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ

Từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 6 năm 2024, nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận 27 trường hợp MDS có đột biến ASXL1 tại vị trí c.1934dupG. Tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 68 tuổi (nhỏ nhất là 49 tuổi, lớn nhất là 82 tuổi). Hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi ≥ 50 tuổi, thường gặp nhất là từ 60 – 79 tuổi, chiếm tỉ lệ 74,1%. Nam giới

chiếm tỉ lệ cao hơn so với nữ giới (55,6% và 44,4%).

Đặc điểm sinh học

Tất cả bệnh nhân đều có tình trạng thiếu máu lúc mới chẩn đoán với Hb trung vị là 7,8 g/dL và phần lớn bệnh nhân có mức độ thiếu máu từ vừa đến nặng. 59,3% bệnh nhân có kích thước hồng cầu bình thường, phần còn lại có kích thước hồng cầu to, không có bệnh nhân nào có chỉ số hồng cầu nhỏ. Giảm tiểu

cầu và bạch cầu hạt lúc mới chẩn đoán lần lượt chiếm 70,4% và 70,4%, trong đó giảm mức độ nặng (PLT < $25 \times 10^9/L$ và NEU < $0,5 \times 10^9/L$) chiếm tỉ lệ thấp. Hầu hết bệnh nhân có số lượng Mono và Lympho tại thời điểm chẩn đoán thấp với trung vị lần lượt là $0,17 \times 10^9/L$ và $1,53 \times 10^9/L$. Bệnh nhân có LDH và ferritin cao lúc chẩn đoán lần lượt chiếm 14,8% và 40,7%. (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm sinh học của bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1

Phân nhóm	Tổng (n)	Trung vị
Hb (g/dL)		
Hb ≤ 6	5	7,8
$6 < \text{Hb} \leq 8$	9	
$8 < \text{Hb} \leq 10$	10	
$10 < \text{Hb} \leq 12$	3	
MCV (fL)		
MCV < 80	0	99
$80 \leq \text{MCV} \leq 100$	16	
MCV > 100	11	
MCH (pg)		
MCH < 28	2	31,3
$28 \leq \text{MCH} \leq 32$	12	
MCH > 32	13	
PLT ($\times 10^9/L$)		
PLT < 25	5	85
$25 \leq \text{PLT} < 50$	3	
$50 \leq \text{PLT} < 75$	5	
$75 \leq \text{PLT} < 150$	6	
PLT ≥ 150	8	
NEU ($\times 10^9/L$)		
NEU < 0,5	4	1,21
$0,5 \leq \text{NEU} < 1,0$	6	
$1,0 \leq \text{NEU} < 1,5$	6	
$1,5 \leq \text{NEU} < 1,8$	3	
NEU $\geq 1,8$	8	
Mono ($\times 10^9/L$)		
Mono < 0,2	14	0,17
$0,2 \leq \text{Mono} \leq 0,5$	9	
Mono > 0,5	4	

Lympho ($\times 10^9/L$)		
Lympho < 1,0	8	1,53
$1,0 \leq \text{Lympho} \leq 2,0$	13	
Lympho > 2,0	6	
Ferritin (ng/mL)		
Ferritin < 1000	16	907
Ferritin ≥ 1000	11	
LDH (U/L)		
LDH < 500	23	260
LDH ≥ 500	4	

Khi so sánh các chỉ số về số lượng các tế bào máu, tỉ lệ blast, chỉ số sinh hoá theo giới tính, cho thấy rằng: bệnh nhân nữ có chỉ số MCV cao hơn so với nam giới (106,5 fL và 96,1 fL). Các thông số khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

Đặc điểm hình thái học tủy xương

Khảo sát tủy xương của các bệnh nhân trong nghiên cứu thấy rằng nhóm bệnh nhân có mật độ tế bào tăng chiếm ưu thế với

51,9%. Tất cả bệnh nhân đều có hình ảnh loạn sản đa dòng các tế bào máu, trong đó loạn sản dòng hồng cầu ghi nhận ở tất cả bệnh nhân, 26 bệnh nhân (96,3%) có biểu hiện loạn sản ở dòng bạch cầu hạt và 24 bệnh nhân (88,9%) cho hình ảnh loạn sản mẫu tiểu cầu. 25,9% bệnh nhân không tăng tỉ lệ blast lúc mới chẩn đoán, số bệnh nhân tăng tỉ lệ blast cao (blast $\geq 10\%$) chiếm tỉ lệ 25,9% (Bảng 2).

Bảng 2: Đặc điểm hình thái học tủy xương của bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1

Phân nhóm	Tổng (n)	%
Tỉ lệ tế bào non (%)		
Blast < 5	7	25,9
$5 \leq \text{Blast} < 10$	13	48,2
$10 \leq \text{Blast} < 20$	7	25,9
Mật độ tế bào		
Giảm	6	22,2
Bình thường	7	25,9
Tăng	14	51,9
Dòng tế bào loạn sản		
Hồng cầu	27	100
Tiểu cầu	24	88,9
Bạch cầu	26	96,3

Phân nhóm nguy cơ**Bảng 3: Phân nhóm nguy cơ của bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1 tại hotspot c.1934dupG**

Phân nhóm	Tổng (n)	%
IPSS		
Thấp	1	3,7
Trung bình 1	13	48,2
Trung bình 2	11	40,7
Cao	2	7,4
IPSS-R		
Thấp	0	0
Trung bình	12	44,4
Cao	7	26,0
Rất cao	8	29,6
IPSS-M		
Rất thấp	0	0
Thấp	1	3,7
Trung bình thấp	1	3,7
Trung bình cao	1	3,7
Cao	10	37,4
Rất cao	14	51,5

Theo hệ thống tiên lượng IPSS, nhóm nguy cơ trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất, trong đó nhóm nguy cơ trung bình 1 chiếm 48,2%. Theo hệ thống phân tầng nguy cơ IPSS-R, nhóm nguy cơ trung bình vẫn chiếm cao nhất 44,4%. Tuy nhiên, khi tích hợp các dữ kiện về sinh học phân tử vào, nhóm nguy cơ cao và rất cao chiếm tỉ lệ ưu thế lần lượt là 37,4% và 51,5%. Không có bệnh nhân nào được phân loại nguy cơ thấp theo IPSS - R và nguy cơ rất thấp theo IPSS-M.

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2024, chúng tôi ghi nhận được 27 ca MDS có đột biến ASXL1 tại hotspot c.1934dupG. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 68 tuổi, thấp hơn so với nghiên cứu của Steven Johson năm 2022 (71 tuổi)⁴, cao hơn so với nghiên cứu của Liqing Yang năm 2023

(60,41)³, nghiên cứu của Felicitas Thol năm 2011 (64,71 tuổi)⁶. Sự khác biệt kể trên có thể do chênh lệch về cỡ mẫu, chủng tộc, điều kiện sống của mỗi khu vực. Chúng tôi cũng ghi nhận MDS có đột biến ASXL1 chiếm ưu thế ở nam giới (tỉ lệ nam giới cao gấp 1,3 lần so với nữ). Điều này tương tự như kết quả trong nghiên cứu của T – C.Chen năm 2014⁷.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1 tại hotspot c.1934dupG trong nghiên cứu thường có biểu hiện thiếu máu mức độ vừa, hồng cầu to ưa sắc. Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt nặng lúc mới chẩn đoán chiếm tỉ lệ thấp trong nghiên cứu của chúng tôi. Số lượng monocyte, số lượng lymphocyte tuyệt đối, nồng độ ferritin huyết thanh, hoạt độ LDH tại thời điểm chẩn đoán của các bệnh nhân trong nghiên cứu đa số cũng ở mức thấp, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu

của Liqing Yang, Felicitas Thol. Tỷ lệ bệnh nhân tăng tế bào blast chiếm ưu thế hơn. Đa số bệnh nhân thuộc phân nhóm nguy cơ trung bình theo IPSS, IPSS-R, tuy nhiên, khi tích hợp các dữ kiện sinh học phân tử, 88,5% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao và rất cao theo IPSS-M. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu đã được công bố trước đây.^{3,4,6-8}

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân MDS có đột biến ASXL1 tại hotspot c.1934dupG, góp phần phân nhóm nguy cơ. Kết quả của nghiên cứu giúp các bác sĩ lâm sàng phân loại các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao để có hướng điều trị phù hợp, cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Schwind S, Jentzsch M, Kubasch AS, Metzeler KH, Platzbecker U.** Myelodysplastic syndromes: Biological and therapeutic consequences of the evolving molecular aberrations landscape. *Neoplasia*. 2021;23(11):1101-1109.
2. **Zhang A, Wang S, Ren Q, Wang Y, Jiang Z.** Prognostic value of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2023;19(5):e183-e194.
3. **Yang L, Wei X, Gong Y.** Prognosis and risk factors for ASXL1 mutations in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Medicine*. 2024;13(1):e6871.
4. **Johnson SM, Haberberger J, Galeotti J, et al.** Comprehensive genomic profiling reveals molecular subsets of ASXL1-mutated myeloid neoplasms. *Leukemia & Lymphoma*. 2024;65(2):209-218.
5. **Valent P, Orazi A, Steensma DP, et al.** Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget*. 2017;8(43):73483.
6. **Thol F, Friesen I, Damm F, et al.** Prognostic significance of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2499-2506.
7. **Chen T, Hou H, Chou W, et al.** Dynamics of ASXL1 mutation and other associated genetic alterations during disease progression in patients with primary myelodysplastic syndrome. *Blood cancer journal*. 2014;4(1):e177-e177.
8. **Sallman DA, Komrokji R, Cluzeau T, et al.** ASXL1 frameshift mutations drive inferior outcomes in CMML without negative impact in MDS. *Blood Cancer Journal*. 2017;7(12):633.

KẾT QUẢ TẠO NGUỒN TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỪ MÁU NGOẠI VI SỬ DỤNG KỸ THUẬT CHỌN LỌC TẾ BÀO CD34+ BẰNG CÔNG NGHỆ HẠT TỪ TẠI NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2018-2023

Nguyễn Bá Khanh^{1,2}, Lê Xuân Thịnh¹, Đỗ Quang Linh¹
Võ Thị Thanh Bình¹, Trần Ngọc Quế¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả một số kết quả tạo nguồn tế bào gốc sử dụng kỹ thuật chọn lọc tế bào CD34+ bằng công nghệ hạt từ tại Ngân hàng Tế bào gốc - Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2018-2023. **Đối tượng và phương pháp:** Chúng tôi tiến hành phân tích loạt ca bệnh được tiến hành chọn lọc tế bào CD34+ trên hệ thống CliniMACS để ghép cho bệnh nhân mắc bệnh máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2018-2023. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 8 đơn vị tế bào gốc sau chọn lọc tế bào CD34+ được ứng dụng trên các bệnh nhân suy tủy xương, lơ-xê-mi cấp và đái huyết sắc tố, chúng tôi nhận thấy thể tích khối sản phẩm trung vị sau chọn lọc là 44,10ml, chứa $6,34 \times 10^6$ tế bào CD34+/kg, $5,95 \times 10^5$ tế bào CD3+/kg, với độ tinh sạch tế bào CD34+ đạt 92,80%. Hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ sau chọn lọc đạt 78,40% và hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+ đạt 99,998%. Kết quả đánh giá sau rã đông, tỷ lệ tế bào CD34+ sống đạt 91,40% và tất cả các mẫu đều tạo cụm sau nuôi cấy tế bào. **Kết luận:** Qua quá trình áp

dụng phương pháp chọn lọc tế bào CD34+ trên hệ thống CliniMACS, bước đầu chúng tôi nhận thấy khối tế bào gốc sau chọn lọc đạt được các tiêu chuẩn để ứng dụng ghép cho bệnh nhân mắc bệnh máu.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc tạo máu, chọn lọc tế bào CD34+, hệ thống CliniMACS.

SUMMARY

RESULTS OF MANUFACTURING PERIPHERAL BLOOD STEM CELL UNITS USING THE MAGNETIC BEADS TECHNIQUE OF CD34+ CELL SELECTION AT THE STEM CELL BANK - NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2018-2023)

Objective: Describe results of manufacturing stem cell units using the magnetic beads technique of CD34+ selected technique at the Stem Cell Bank - National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2018-2023.

Subjects and methods: We analyzed a series of cases that select CD34+ cells by CliniMACS system for transplantation to blood disorders patients at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2018-2023.

Results: We have researched 8 CD34+ selected units treated for patients with bone marrow failure, acute leukemia and

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Linh

SĐT: 0368014504

Email: dr.quanglinh.1993@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 27/9/2024

hemoglobinuria, we found that the median product volume after selection was 44.10ml; containing 6.34×10^6 CD34+ cells/kg and 5.95×10^5 CD3+ cells/kg, with CD34+ cell purity was 92.80%. CD34+ cell recovery after selection was 78.40% and CD3+ cell removal was 99.998%. Evaluation results after thawing showed that the live CD34+ cell rate was 91.40% and all samples had colony-forming units after using the CFU assay.

Conclusion: Through the process of applying the CD34+ cell selection method by CliniMACS system, we initially found that the post-selected stem cell get the standards for transplantation to blood disorders patients.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, CD34+selection, CliniMACS system.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu đã và đang là phương pháp điều trị hiện đại, đem lại hiệu quả cao giúp nhiều bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính và lành tính có khả năng khỏi bệnh hoặc duy trì bệnh ổn định lâu dài so với nhiều phương pháp điều trị khác. Chất lượng nguồn tế bào gốc để ứng dụng ghép luôn là một trong những yếu tố quan trọng quyết định thành công của mỗi ca bệnh [1].

Các nguồn TBG tạo máu đang được áp dụng trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng bao gồm dịch tủy xương, máu ngoại vi huy động và máu dây rốn. Mỗi nguồn tế bào gốc này có ưu và nhược điểm riêng, đặc biệt khi sử dụng với những đối tượng người hiến hòa hợp HLA hoàn toàn hoặc nửa hòa hợp (haplotype), cùng huyết thống hoặc không cùng huyết thống. Để phát huy tối đa ưu điểm và hạn chế nhược điểm của những nguồn TBG này, nhiều kỹ thuật

xử lý TBG đặc biệt đã được áp dụng. Một trong số đó là kỹ thuật chọn lọc TBG CD34+ bằng công nghệ hạt từ [2]. Với kỹ thuật này, phần TBG tạo máu có tế bào CD34+ được phân tách một cách đặc hiệu, còn các thành phần tế bào dư thừa khác, trong đó thành phần bạch cầu lympho làm tăng nguy cơ của bệnh ghép chống chủ sẽ được loại bỏ. Nhờ đó, khối TBG sử dụng sẽ chỉ chứa những loại tế bào thực sự cần thiết và hạn chế biến chứng cho bệnh nhân. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã áp dụng ghép TBG tạo máu đồng loài từ hai nguồn máu ngoại vi và máu dây rốn. Trong số các ca ghép TBG này, nhiều trường hợp bệnh nhân và người hiến hòa hợp hoàn toàn HLA nhưng vẫn gặp bệnh ghép chống chủ mức độ nặng do tồn dư nhiều tế bào lympho của người hiến. Mặt khác, những bệnh nhân được ghép TBG từ máu dây rốn có thời gian phục hồi tế bào chậm dẫn đến nguy cơ nhiễm trùng nặng, thải ghép và tử vong. Đối với các trường hợp này, có thể sử dụng kỹ thuật chọn lọc tế bào CD34+ trong khối TBG tạo máu từ máu ngoại vi để giảm số lượng tế bào lympho hoặc tạo nguồn TBG haplotype để hỗ trợ mọc ghép cho ghép TBG từ máu dây rốn [3].

Từ năm 2018, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương đã tiến hành triển khai quy trình chọn lọc tế bào CD34+ trên hệ thống CliniMACS cho một số trường hợp bệnh nhân ghép TBG tạo máu và đem lại một số kết quả tích cực. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: “Mô tả một số kết quả tạo nguồn tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi sử dụng kỹ thuật chọn lọc tế bào CD34+ bằng công nghệ hạt từ tại Ngân hàng Tế bào gốc - Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018-2023”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

08 đơn vị TBG gạn tách từ máu ngoại vi từ 08 người hiến tương ứng được xử lý chọn lọc tế bào CD34+ trên hệ thống CliniMACS để ghép cho bệnh nhân mắc bệnh máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2018-2023.

❖ Tiêu chuẩn lựa chọn:

– Người đủ tiêu chuẩn hiến TBG từ máu ngoại vi huy động theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng.

– Khối TBG chọn lọc tế bào CD34+ được sử dụng để ghép đồng loài điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh máu, có thể kết hợp với các nguồn TBG khác.

❖ Tiêu chuẩn loại trừ:

– Khối TBG không đạt tiêu chuẩn xử lý chọn lọc tế bào CD34+ và lưu trữ: nhiễm khuẩn, tổn hại.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

❖ Thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2023.

❖ Địa điểm: Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương; gạn tách TBG, chọn lọc tế bào CD34+, xử lý, lưu trữ và cấp phát TBG.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

❖ Mô tả loạt ca bệnh.

❖ Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu toàn bộ tất cả các trường hợp đủ tiêu chuẩn.

2.4. Nội dung nghiên cứu

2.4.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

– Chuẩn bị người hiến;

– Gạn tách TBG;

– Chọn lọc TBG;

+ Chọn lọc tế bào CD34+ trên hệ thống CliniMACS.

+ Đánh giá hiệu quả chọn lọc: độ tinh sạch tế bào CD34+, hiệu suất chọn lọc tế bào CD34+, hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+.

Độ tinh sạch tế bào CD34+ = $(\text{Tổng số CD34+} / \text{Tổng số tế bào có nhân}) \times 100\%$ (sau chọn lọc).

Hiệu suất chọn lọc tế bào CD34+ = $(\text{Tổng lượng CD34+ sau chọn lọc} / \text{Tổng lượng CD34+ trước chọn lọc}) \times 100\%$.

Hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+ = $100\% - [(\text{Tổng lượng CD3+ sau chọn lọc} / \text{Tổng lượng CD3+ trước chọn lọc}) \times 100\%]$

– Bảo quản TBG;

– Cấp phát cho bệnh nhân ghép.

2.4.2. Các biến số nghiên cứu

– Thông số người hiến: tuổi, giới, mức độ hòa hợp HLA.

– Thông số khối TBG: thể tích, số lượng thành phần tế bào, lượng tế bào CD34+ sau gạn tách, lượng tế bào CD3+ trong khối TBG.

– Thông số quá trình chọn lọc tế bào CD34+: thời gian chọn lọc, lượng tế bào CD34+ thu hồi sau các bước xử lý, sản phẩm cuối: thể tích, tỷ lệ tế bào sống, lượng tế bào CD3+ tồn dư.

– Kết quả đánh giá sau rã đông: tỷ lệ tế bào sống, nuôi cấy tạo cụm tế bào.

2.5. Các quy trình áp dụng trong nghiên cứu

– Quy trình gạn tách TBG trên hệ thống tự động tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu TW;

– Quy trình chọn lọc tế bào CD34+ bằng hạt từ trên hệ thống CliniMACS tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu TW.

– Quy trình xử lý, bảo quản, cấp phát TBG tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu TW.

– Quy trình xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm các tác nhân virus, nuôi cấy vi khuẩn/vi nấm tại các khoa xét nghiệm của Viện Huyết học - Truyền máu TW.

– Quy trình đếm số lượng tế bào CD34+ bằng phương pháp Flow Cytometry: áp dụng phương pháp ISHAGE để lựa chọn quần thể tế bào CD34 dương tính;

– Quy trình nuôi cấy cụm TBG tạo máu trong môi trường methylcellulose: nuôi cấy trung bình 250 tế bào CD34+/đĩa;

– Quy trình đánh giá tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan thủ công.

2.6. Vật liệu nghiên cứu

– Mẫu xét nghiệm: mẫu máu toàn phần sau huy động, mẫu TBG sau gạn tách, sau chọn lọc tế bào CD34+.

– Thiết bị:

+ Hệ thống chọn lọc tế bào bằng hạt từ CliniMACS;

+ Hệ thống gạn tách tế bào Spectra Optia;

+ Hệ thống xét nghiệm tế bào dòng chảy FC500.

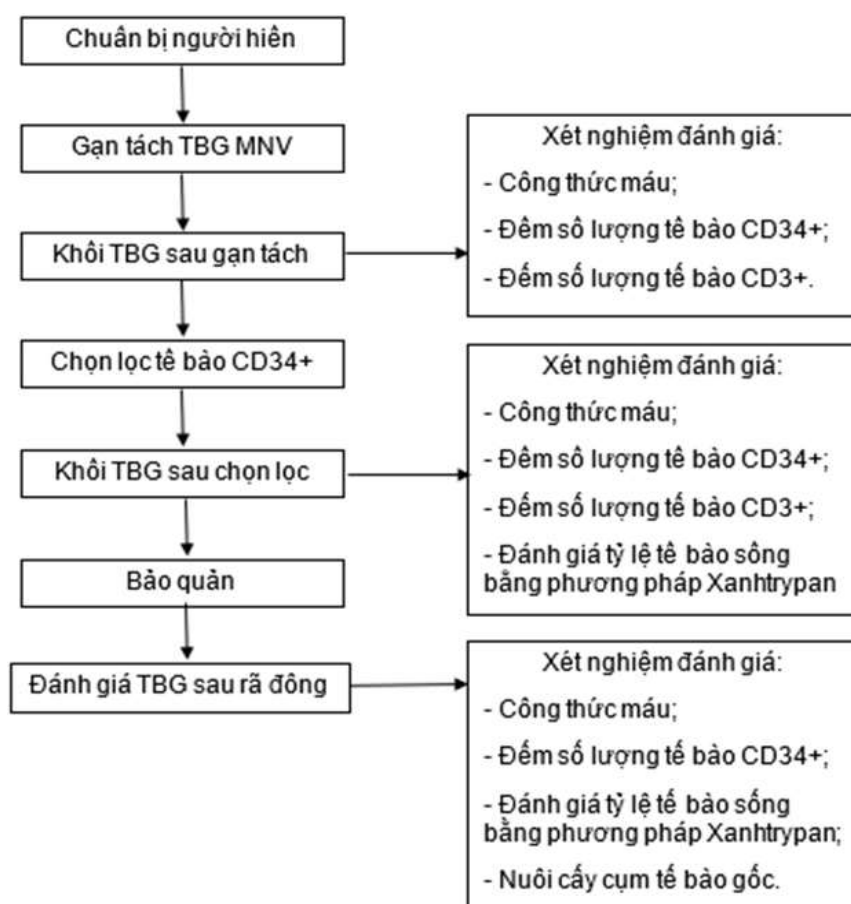
2.7. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

– Tiêu chuẩn chọn lọc tế bào CD34+[4]:

+ Liều tế bào CD34+ sau chọn lọc đủ tối thiểu 2×10^6 tế bào CD34+/kg.

+ Số lượng tế bào CD3+ sau chọn lọc $< 1 \times 10^4$ CD3+/kg (trong trường hợp số lượng tế bào CD3+ sau chọn lọc $\geq 1 \times 10^4$ CD3+/kg thì có thể chia nhỏ thể tích sản phẩm cuối phù hợp để đảm bảo tiêu chuẩn).

2.8. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

2.9. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

– Thu thập số liệu định tính, định lượng dựa trên hồ sơ bệnh án, hồ sơ gạn tách, xử lý và lưu trữ TBG.

– Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

– Sử dụng các test thống kê: tính giá trị trung bình, tỷ lệ %.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Thông số		n	Tỷ lệ
Tổng số		8	100
Giới	Nam	6	75,00
	Nữ	2	25,00
Chẩn đoán	Suy tủy xương	5	62,50
	Lơ xê mi cấp	2	25,00
	Đái huyết sắc tố	1	12,50
Hình thức kết hợp	Haplo-Cord	5	62,50
	Kết hợp khối tế bào lympho người hiến	3	37,50
Trung vị		Min	Max
Tuổi	26,50	9	49
Cân nặng	49,50	32	60

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân suy tủy xương chiếm đa số (62,50%); độ tuổi từ 9-49; hình thức kết hợp chủ yếu là Haplo-Cord với 5 ca.

Bảng 3.2. Đặc điểm khối TBG sau gạn tách

Thông số	Kết quả	Trung vị (n = 8)	Min	Max
Thể tích (ml)		291	180	489
Số lượng tế bào có nhân ($\times 10^9$ tế bào)		58,60	31,40	110,50
Số lượng tế bào CD34+ trong túi sản phẩm ($\times 10^6$ tế bào)		360	234	973

Nhận xét: Thể tích trung vị của khối tế bào sau gạn tách là 291 ml, chứa $58,60 \times 10^9$ tế bào có nhân và 360×10^6 tế bào CD34+.

Bảng 3.3. Đặc điểm khối TBG chọn lọc tế bào CD34+

Thông số	Trung vị (n = 8)	Min	Max
Thể tích (ml)	44,10	30	46
Số lượng tế bào có nhân ($\times 10^9$ tế bào)	0,35	0,20	0,90
Số lượng tế bào CD34+ trong túi sản phẩm sau chọn lọc ($\times 10^6$ tế bào)	586	132	946

Nhận xét: Sau chọn lọc, thể tích của khối sản phẩm còn lại có trung vị là 44,10 ml, chứa 586×10^6 tế bào CD34+.

Bảng 3.4. Hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ và loại bỏ tế bào CD3+ sau chọn lọc

Thông số	Trung vị (n = 8)	Min	Max
Liều tế bào CD34+ sau gạn tách ($\times 10^6$ tế bào/kg bệnh nhân)	7,48	5,70	21,62
Liều tế bào CD34+ sau xử lý chọn lọc CD34+ ($\times 10^6$ tế bào/kg)	6,34	4,46	12,20
Hiệu suất thu hồi CD34+ (%)	78,40	56,40	97,20
Độ tinh sạch tế bào CD34+ (%)	92,80	75,15	97,06
Liều tế bào CD3+ sau gạn tách ($\times 10^6$ tế bào/kg)	269,80	199,20	427,80
Liều tế bào CD3+ sau chọn lọc ($\times 10^3$ tế bào/kg)*	5,95	2,74	9,70
Hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+ (%)	99,998	99,996	99,999

*Ghi chú: tiêu chuẩn cho ghép haplo-cord cần CD3 $<10 \times 10^3$ /kg

Nhận xét: Hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ trung vị đạt 78,40%, hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+ là 99,998%, độ tinh sạch của tế bào CD34+ trung vị đạt 92,80%.

Bảng 3.5. Đặc điểm đánh giá khối TBG sau rã đông

Thông số	Kết quả	Trung vị (n = 8)	Min	Max
Thời gian đánh giá sau bảo quản (ngày)		9,50	4	18
Tỷ lệ tế bào sống sau rã đông (%)		91,40	80	94
Số lượng cụm tế bào sau rã đông (cụm/đĩa)		83,50	28	141

Nhận xét: Thời gian bảo quản trung vị là 9,5 ngày; khối tế bào chọn lọc CD34+ sau bảo quản có tỷ lệ sống 91,40% và tất cả đều tạo cụm tế bào với số lượng cụm trung vị là 83,50 cụm/đĩa.

IV. BÀN LUẬN

Trên thế giới hiện nay, TBG tạo máu từ máu dây rốn là một trong những nguồn thay thế trong trường hợp bệnh nhân không tìm được nguồn TBG tối ưu hòa hợp từ người hiến cùng huyết thống. Nhược điểm chính của nguồn này là số lượng tế bào thấp, tỷ lệ thải ghép cao hơn so với một số nguồn thay thế khác. Theo Ruggeri và cộng sự, nghiên cứu trên 1268 ca ghép điều trị lơ xê mi cấp bằng một đơn vị máu dây rốn cho thấy tỷ lệ

mọc ghép trong vòng 60 ngày chỉ đạt 86%, tỷ lệ tử vong liên quan đến ghép là 16% sau 100 ngày với nguyên nhân chính do nhiễm trùng (46%), bệnh ghép chống chủ (22%) và thải ghép (5%) [5]. Tuy nhiên, đây là nguồn TBG sẵn có và có thể sử dụng để ghép cho bệnh nhân một cách nhanh chóng nếu có thể xây dựng một ngân hàng với số mẫu đủ lớn. Do đó, để khắc phục vấn đề này, một số nhóm nghiên cứu đã thử nghiệm các hình thức ghép khác nhau trong đó có ghép kết hợp haplo-máu dây rốn [6],[7]. Kỹ thuật chọn lọc tế bào bằng hạt từ được sử dụng để chọn lọc tế bào CD34+ của phần haplotype, sau đó ghép kết hợp với một đơn vị máu dây rốn, qua đó phần TBG haplotype sẽ mọc ghép trước để giảm nguy cơ nhiễm trùng sau

đó được thay thế bởi phần TBG máu dây rốn. Bên cạnh đó, kỹ thuật này còn có thể sử dụng để ghép cho các trường hợp có người hiến TBG máu ngoại vi hòa hợp hoàn toàn nhưng cần giảm bớt lượng tế bào lympho T để hạn chế nguy cơ bệnh ghép chống chủ. Mẫu TBG của người hiến được chọn lọc để lấy riêng phần tế bào CD34+, sau đó được truyền cùng với khối tế bào lympho T từ người hiến với số lượng được kiểm soát (2×10^7 tế bào/kg) (DLI – Donor lymphocyte infusion). Nhóm nghiên cứu tại Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (2017) đã ứng dụng ghép cho 15 ca suy tủy xương theo hình thức này giúp tỷ lệ bệnh ghép chống chủ cấp và mạn giảm đáng kể (còn 13% so với 52-72% ở nhóm chứng, $p < 0,01$) với tỷ lệ mọc ghép, sống toàn bộ cho kết quả tương đương với phương pháp ghép đồng loài thông thường [8]. Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương khi triển khai ghép TBG đồng loài cho các bệnh về máu từ năm 2008 và ghép bằng nguồn máu dây rốn từ năm 2014, cũng nhận thấy một số khó khăn tương tự như các trung tâm trên thế giới [9]. Để tăng cường hiệu quả ghép, Viện đã bước đầu nghiên cứu triển khai kỹ thuật chọn lọc tế bào bằng hạt từ để ghép kết hợp haplo-máu dây rốn và ghép giảm liều tế bào lympho T.

Nhóm nghiên cứu gồm 8 bệnh nhân được ghép TBG chọn lọc tế bào CD34+ với các chẩn đoán suy tủy xương, lơ xê mi hoặc ái huyết sắc tố, độ tuổi từ 9-49 tuổi (Bảng 3.1). Khối TBG sau gạn tách đều đảm bảo tiêu chuẩn ghép: liều tế bào CD34+ đạt $7,48 \times 10^6/\text{kg}$ và liều tế bào CD3+ đạt $269,80 \times$

$10^6/\text{kg}$ (Bảng 3.4). Sau khi tiến hành chọn lọc trên hệ thống CliniMACS, thể tích khối tế bào trung vị còn 44,1 ml, liều tế bào CD34+ còn $6,34 \times 10^6/\text{kg}$ đạt hiệu suất chọn lọc 78,40% và tế bào lympho T-CD3+ còn $5,95 \times 10^3/\text{kg}$ đạt hiệu suất loại bỏ 99,998%, độ tinh sạch tế bào CD34+ trung vị của khối tế bào là 92,80%. Kết quả này tương tự với một số kết quả đã và đang ứng dụng trên các hệ thống gạn tách tế bào bằng hạt từ trên thế giới. Arpaci và cộng sự (2004) thực hiện 44 trường hợp chọn lọc tế bào trên hệ thống CliniMACS cho hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ là 58-77%, độ tinh sạch của tế bào CD34+ là 85-95% cho các đối tượng chọn lọc từ bệnh nhân hoặc người hiến, yếu tố số lượng tế bào có nhân cao hay thấp đều không ảnh hưởng có ý nghĩa tới kết quả chọn lọc [10]. Nghiên cứu của Watts và cộng sự nhận thấy hệ thống chọn lọc CliniMACS có độ tinh sạch CD34+ đạt 90%, tỷ lệ tế bào T tồn dư là 0,06%, hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ là 64%, so với hệ thống Isolex 300i với độ tinh sạch 78%, tỷ lệ tế bào lympho T còn 0,44%, thu hồi tế bào CD34+ đạt 60% [11]. Stroncek và cộng sự thực hiện chọn lọc tế bào CD34+ cho 36 trường hợp trên 2 hệ thống CliniMACS và Prodigy cho kết quả: độ tinh sạch của tế bào CD34+ là 93,6% và 95,7%, hiệu suất thu hồi tế bào của Prodigy là 51,4%, CliniMACS là 65,1%, mức độ giảm của tế bào lympho T là 4,34 log và 5,2 log [12]. Như vậy, hoạt động tạo nguồn TBG với hệ thống chọn lọc tế bào CD34+ bằng công nghệ hạt từ trên hệ thống CliniMACS tại Viện bước đầu cho kết quả tương đối ổn

định và phù hợp với những báo cáo đã công bố.

Những khối tế bào sau chọn lọc được bảo quản đông lạnh trong một thời gian ngắn, trung vị 9,50 ngày trước khi rã đông và ứng dụng (Bảng 3.5). Các kết quả đánh giá chất lượng tế bào sau rã đông đều đạt yêu cầu với tỷ lệ tế bào sống 91,4%, số cụm mọc trung vị 83,50 cụm/đĩa cấy. Tác giả Richard Childs và cộng sự (2021) tại Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ đã tiến hành ghép kết hợp khối tế bào nửa hòa hợp và máu dây rốn cho 29 bệnh nhân suy tủy xương, đạt kết quả sống toàn bộ 83% sau theo dõi 7,5 năm, tỷ lệ mọc ghép là 97% [6]. Tác giả Koen và cộng sự (2019) so sánh giữa ghép nửa hòa hợp (haploidentical) với ghép kết hợp haplo-máu dây rốn cho nhóm bệnh nhân lơ xê mi <60 tuổi nhận thấy tỷ lệ sống và các biến chứng của 2 nhóm tương đương nhau về tỷ lệ sống toàn bộ (63% với nhóm ghép haplo-máu dây rốn và 65% với nhóm haplo), tỷ lệ sống thêm không bệnh (55% và 56%), tái phát sau 1 năm (cùng là 27%), trong khi thời gian mọc ghép nhanh hơn ở nhóm ghép kết hợp haplo-máu dây rốn (11 ngày vs 18 ngày, $p < 0,001$), tỷ lệ bệnh ghép chống chủ mạn thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm haplo-máu dây rốn (4% vs 21%, $p < 0,0001$) [7]. Như vậy, việc ứng dụng nguồn TBG chọn lọc tế bào CD34+ giúp khắc phục vấn đề mọc mảnh ghép chậm trong các trường hợp ghép kết hợp haplo-máu dây rốn và không ảnh hưởng đến các diễn biến khác sau ghép.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 08 trường hợp tạo nguồn TBG sử dụng công nghệ hạt từ để chọn lọc tế bào CD34+ cho một số kết quả như sau:

- Bước đầu ứng dụng thành công hệ thống CliniMACS tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương để tạo nguồn TBG, các kết quả sau chọn lọc tương đương với các nghiên cứu trên thế giới như hiệu suất thu hồi tế bào CD34+ là 78,40%, hiệu suất loại bỏ tế bào CD3+ đạt 99,998%, độ tinh sạch của khối tế bào CD34+ là 92,80%.

- Đơn vị TBG chọn lọc CD34+ sau bảo quản đông lạnh đều đạt tiêu chuẩn chất lượng tương đương với các khối TBG thường, tỷ lệ tế bào sống sau rã đông là 91,40%, số cụm tế bào tạo máu trung vị là 83,50 cụm/đĩa.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi dọc thời gian dài hơn để đánh giá chính xác tính hiệu quả của phương pháp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gratwohl A., Brand R., McGrath E. et al** (2014). Use of the quality management system “JACIE” and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *haematologica*, 99 (5), 908.
2. **Farley T. J., Ahmed T., Fitzgerald M. et al** (1997). Optimization of CD34+ cell selection using immunomagnetic beads: implications for use in cryopreserved peripheral blood stem cell collections. *Journal of Hematotherapy*, 6 (1), 53-60.

3. **Gilman A. L., Barnhart C., Epstein S. et al** (2017). Donor lymphocyte infusion (DLI) with methotrexate (MTX) to speed immune recovery after CD34-selected, T cell depleted haploidentical donor transplantation in children. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 23 (3), S135-S136.
4. **Enkhtsetseg Purev, Georg Aue, Ritesh Kotecha et al** (2015). Excellent Engraftment and Long-Term Survival in Patients with Severe Aplastic Anemia (SAA) Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) with Haplo-Identical CD34+ Cells Combined with a Single Umbilical Cord Blood Unit. *Blood*, 126, 5516.
5. **Annalisa Ruggeri, Myriam Labopin, Maria Pia Sormani et al** (2014). Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen. *Hematologica*, 99(9), 1509-1515.
6. **Richard W Childs, Xin Tian, Phuong Vo et al** (2021). Combined haploidentical and cord blood transplantation for refractory severe aplastic anaemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, 193 (5), 951-960.
7. **Koen van Besien, Andrew Artz, R. E. et al** (2019). Haploidentical vs haplo-cord transplant in adults under 60 years receiving fludarabine and melphalan conditioning. *Blood advances*, 3 (12), 1858-1867.
8. **Enkhtsetseg Purev, Xin Tian, Georg Aue et al** (2017). Allogeneic transplantation using CD34+ selected peripheral blood progenitor cells combined with non-mobilized donor T cells for refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*, 176 (6), 950-960.
9. **Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Khanh, Nguyễn Thị Nhung và cộng sự** (2017). Bước đầu nghiên cứu kết quả ghép tế bào gốc đồng loài từ máu dây rốn tại Viện Huyết học – Truyền máu TW 12/2014-12/2016. *Y học Việt Nam*, 453, 124-134.
10. **Fikret Arpacı, Turker Cetin, Ahmet Ozet et al** (2004). The Excessive Numbers of Total Nucleated Cells Does Not Affect the Performance of the CliniMACS. *Journal of Clinical Apheresis*, 19 (4), 197-201.
11. **Michael J Watts, Tim C P Somervaille, Stuart J Ings et al** (2002). Variable product purity and functional capacity after CD34 selection: a direct comparison of the CliniMACS (v2.1) and Isolex 300i (v2.5) clinical scale devices. *Br J Haematol*, 118 (1), 117-123.
12. **David F Stroncek, Minh Tran, Sue Ellen Frodigh et al** (2016). Preliminary evaluation of a highly automated instrument for the selection of CD34+ cells from mobilized peripheral blood stem cell concentrates. *Transfusion*, 56 (2), 511-517.

TỶ LỆ ĐỘ CHÉO TIỀN GHEP THẬN DƯƠNG TÍNH DO KHÁNG THỂ IGM XÁC ĐỊNH BẰNG PHƯƠNG PHÁP BẤT HOẠT KHÁNG THỂ BẰNG NHIỆT ĐỘ TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng¹, Võ Quốc Việt¹, Trần Thị Mỹ Duyên¹,
Hoàng Thị Thuý Hà¹, Đào Thị Thoan¹, Phan Thị Thu Hà¹,
Huỳnh Thị Thanh Hà¹, Nguyễn Thị Cẩm¹, Nguyễn Thị Mỹ Tiên¹

TÓM TẮT.

Các kết quả độ chéo tiền ghép dương tính do kháng thể IgM không phải là chống chỉ định tuyệt đối với ghép thận. Tỷ lệ ghép thận thành công ở nhóm bệnh nhân này không khác biệt so với nhóm bệnh nhân có kết quả độ chéo âm tính. Phương pháp bất hoạt kháng thể IgM bằng nhiệt độ (63°C trong 15 phút) có thể giúp xác định những trường hợp độ chéo tiền ghép dương tính do kháng thể IgM. Kỹ thuật độ chéo vi độc tế bào kết hợp bất hoạt nhiệt (HI-XM-CDC – Heat Inactivation-Crossmatch-Complement dependent cytotoxicity) đã được ứng dụng trong độ chéo tiền ghép thận giúp tăng cơ hội được ghép thận cho bệnh nhân.

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ độ chéo lympho B và T tiền ghép thận dương tính do kháng thể loại IgM bằng kỹ thuật HI-XM-CDC.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang trên 61 cặp độ chéo có kết quả độ chéo tiền ghép thận bằng kỹ thuật vi độc tế bào (XM-CDC) dương tính từ tháng 11/2021 – 05/2024 tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy.

Kết quả: Tỷ lệ độ chéo tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM là 71,4% đối với độ chéo lympho T và 72,4% đối với độ chéo lympho B. Trung bình tuổi của người nhận có kết quả độ chéo dương tính do IgM là 37,2 tuổi và giới tính nữ chiếm tỷ lệ 52,2% so với giới nam là 47,8%. Ngoài ra, 76,1% các cặp độ chéo dương tính do IgM là các cặp độ chéo cùng huyết thống và tỷ lệ các cặp độ chéo tương hợp HLA trên 3 alen là 71,4%.

Kết luận: Kết quả bước đầu ứng dụng phương pháp HI-XM-CDC cho thấy tỷ lệ độ chéo tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM tại bệnh viện Chợ Rẫy là trên 70%.

Từ khóa: Bất hoạt nhiệt, độ chéo tiền ghép thận, kháng thể IgM.

SUMMARY

PREVALENCE OF KIDNEY PRETRANSPLANT CROSSMATCH TEST POSITIVE DUE TO IgM ANTIBODIES DETERMINATED BY HEAT INACTIVATION METHOD AT CHO RAY HOSPITAL

Positive pretransplant crossmatches due to IgM antibodies were not an absolute contraindication to kidney transplantation. The success rate of kidney transplantation in these patients is not different from that in the patients with negative crossmatches. Heat inactivation of IgM antibodies (63°C for 15 minutes) can help

¹Trung tâm Truyền máu - Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Võ Quốc Việt

Số điện thoại: 0388588255

Email: vietvo95@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

identify positive pretransplant crossmatches for IgM antibodies. The heat inactivation - complement dependent cytotoxicity crossmatch (HI-XM-CDC - Heat Inactivation-Crossmatch-Complement dependent cytotoxicity) technique has been applied in pretransplant crossmatching to increase the chance of kidney transplantation for patients.

Objective: Descriptive statistics of the rate of positive B and T lymphocytes pretransplant crossmatch due to IgM antibodies determined by HI-XM-CDC technique.

Methods: Cross-sectional description of 61 cross-matched pairs with positive pretransplant kidney complement dependent cytotoxicity (CDC) crossmatch from November 2021 to May 2024 at Cho Ray Blood Transfusion Center.

Results: The rate of positive pretransplant CDC crossmatches due to IgM antibodies was 71,4% for T lymphocytes crossmatchs and 72,4% for B lymphocytes crossmatchs. The mean age of recipients with positive crossmatches due to IgM was 37,2 years old and the female gender was 52,2% compared to 47,8% for males. In additions, 76,1% positive crossmatch due to IgM were sibling donor and the rate of HLA compatibility of more than 3 alleles was 71.4%.

Conclusion: Initial results of applying the HI-XM-CDC method showed that the rate of positive pretransplant crossmatches due to IgM antibodies at Cho Ray Hospital was over 70%.

Keywords: Heat inactivation, kidney pretransplant crossmatch, IgM antibodies.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật độ chéo vi độc tế bào (XM-CDC) là kỹ thuật độ chéo thường quy phát hiện các kháng thể hệ HLA (Human Leukocyte Antigen) dựa trên khả năng hoạt hoá bổ thể. Kỹ thuật này có hạn chế là không thể phân biệt được loại kháng thể gây ra kết

quả độ chéo dương tính là IgM hay IgG. Mặt khác, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh các kháng thể loại IgM không phải là nguyên nhân gây ra phản ứng thải ghép cấp và ít ảnh hưởng chức năng của tạng được ghép [5, 8]. Nhiều bệnh nhân nhạy cảm (highly sensitized patients) có kết quả XM-CDC dương tính phải trì hoãn ghép mặc dù kết quả sàng lọc kháng thể hệ HLA (PRA - Panel Reactive Antibody test) âm tính. Những kết quả độ chéo dương tính trên có thể do các kháng thể IgM. Như vậy, việc không phân biệt được kết quả độ chéo dương tính do kháng thể IgG hay IgM sẽ gây khó khăn cho việc biện luận kết quả độ chéo tiền ghép và hạn chế cơ hội được ghép tạng của bệnh nhân.

Các phương pháp bất hoạt các kháng thể IgM trong mẫu thử trước khi thực hiện phản ứng độ chéo có thể giúp phân biệt một kết quả dương tính do kháng thể loại IgM hay IgG. Phương pháp ủ mẫu huyết thanh ở nhiệt độ 63°C trong 10-15 phút là một trong những phương pháp bất hoạt kháng thể IgM đã được mô tả trong sổ tay phòng thí nghiệm của Hiệp hội Tương thích mô và Miễn dịch di truyền Hoa Kỳ (ASHI - American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) [22]. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã chứng minh phương pháp độ chéo có kết hợp bất hoạt kháng thể IgM bằng nhiệt độ (HI-XM-CDC) có thể phát hiện các trường hợp độ chéo dương tính do kháng thể IgM [4, 6, 8].

Chính vì các lý do trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục đích sử dụng kỹ thuật HI-XM-CDC để khảo sát tỷ lệ các cặp độ chéo tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM tại bệnh viện Chợ Rẫy. Các kết quả nghiên cứu sẽ là cơ sở khoa học hướng tới ứng dụng kỹ thuật này trong xét nghiệm độ

chéo bạch cầu để tối ưu hoá việc biện luận kết quả độ chéo tiền ghép thận.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: các cặp độ chéo tiền ghép thận có kết quả XM-CDC thường quy dương tính tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy từ tháng 11/2021 đến tháng 5/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy

2.2.3. Cơ mẫu nghiên cứu:

Nghiên cứu thu thập dữ liệu từ 61 cặp độ chéo tiền ghép thận tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy từ tháng 11/2021 đến tháng 05/2024

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu toàn bộ. Tất cả các cặp độ chéo có kết quả XM-CDC dương tính và lượng mẫu lưu đủ để thực hiện kỹ thuật HI-XM-CDC sẽ được chọn vào nghiên cứu. Mẫu lưu này bao gồm: huyết thanh từ người nhận (tối thiểu 0,5 mL) và mẫu tế bào lympho đã tách từ người cho (tối thiểu 50 μ L).

2.2.5. Phương pháp thực hiện:

- Kỹ thuật XM-CDC thường quy được thực hiện trên plate Terasaki.

- Kỹ thuật HI-XM-CDC gồm hai bước sau:

* Bước 1: Thực hiện ủ 0,5 mL huyết thanh trong bồn ủ cách thủy 63°C trong 10 phút để bất hoạt kháng thể IgM

* Bước 2: Thực hiện phản ứng độ chéo vi độc tế bào đối với mẫu đã bất hoạt trên tại hàng số 6 của cùng plate Terasaki đã dùng để

thực hiện phản ứng XM-CDC ban đầu. Các giá trị chứng âm và chứng dương sẽ được dùng chung với chứng âm chứng dương của phản ứng XM-CDC ban đầu.

- Kết quả độ chéo được đọc trên kính hiển vi huỳnh quang và biện luận theo tiêu chuẩn của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ. Kết quả độ chéo dương tính do IgM được xác định khi kết quả XM-CDC dương tính nhưng chuyển âm tính đối với HI-XM-CDC.

- Thu thập các thông tin về tuổi, giới, quan hệ huyết thống, số lần ghép của 61 cặp độ chéo.

* Bước 3: Hồi cứu kết quả sàng lọc kháng thể hệ HLA IgG (PRA – Panel Reactive Antibody) của người nhận và kết quả xác định các kháng thể chống lại kháng nguyên HLA người cho (DSA – Donor Specific Antibodies) để đối chiếu với kết quả HI-XM-CDC.

- Các cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính sẽ được thu thập kết quả định danh HLA 4 locus của người cho và kết quả PRA (IgG) bằng kỹ thuật Luminex® của người nhận của. Kết quả định danh HLA được dùng để đối chiếu với kết quả PRA để xác định các kháng thể DSA (nếu có).

- Những cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính thì có thể dương tính do các kháng thể loại IgG hoặc đồng thời IgG và IgM. Kết quả PRA và DSA đặc hiệu với kháng thể IgG được dùng để so sánh với kết quả xác định loại kháng thể trong các trường hợp này.

2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được nhập, phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel for Office 365 và Stata 14.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ độ chéo vi độc tế bào tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM xác định bằng kỹ thuật HI-XM-CDC

Bảng 1. Tỷ lệ dương tính độ chéo lympho T và lympho B của các cặp độ chéo dương tính

Xét nghiệm dương tính (n=61)	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Lympho T	21	34,4
Lympho B	58	95,1
Cả Lympho B và Lympho T	18	29,5

Nhận xét: Trong số 61 cặp độ chéo XM-CDC dương tính thì tỷ lệ độ chéo lympho B và lympho T dương tính lần lượt là 34,4% và 95,1%. Đồng thời có 29,5% các cặp độ chéo dương tính cả lympho T và B.

Bảng 2. Kết quả HI-XM-CDC và tỷ lệ độ chéo dương tính do kháng thể IgM

Nhóm độ chéo	HI-XM-CDC		Tỷ lệ dương tính do IgM (%)
	Dương tính	Âm tính	
Lympho T dương tính (n=21)	6	15	71,4
Lympho B dương tính (n=58)	16	42	72,4
Dương tính cả lympho T và B (n=18)	4	14	77,8

Nhận xét: Tỷ lệ độ chéo dương tính do kháng thể loại IgM đối với nhóm độ chéo lympho T và B lần lượt là 71,4% và 72,4%. Ngoài ra, 77,8% các cặp độ chéo dương tính đồng thời dương tính cả lympho T và B được xác định là dương tính do kháng thể IgM.

3.2. Đặc điểm của các cặp độ chéo có kết quả độ chéo dương tính do kháng thể IgM

Bảng 3. Đặc điểm tuổi, giới, quan hệ huyết thống và độ tương hợp HLA của các cặp độ chéo XM-CDC dương tính

Đặc điểm	XM-CDC dương tính do IgM (n=46)	Giá trị p
Tuổi người nhận - trung bình (min – max)	37,6 (15-70)	p<0,01
Tuổi người cho - trung bình (min – max)	48,2 (28-68)	
Giới tính người nhận - tần số (tỷ lệ%)		p=0,88
Nữ	24 (52,2)	
Nam	22 (47,8)	
Quan hệ huyết thống giữa người cho với người nhận - tần số (tỷ lệ%)		p<0,01
Có quan hệ huyết thống	35 (76,1)	
Không có quan hệ huyết thống	11 (23,9)	
Độ tương hợp HLA (3 locus HLA-A, B và DR) - tần số (tỷ lệ%)	(n = 35)	p=0,02
< 3 alen	10 (28,6)	
≥ 3 alen	25 (71,4)	

Nhận xét: Tuổi trung bình của người cho tạng cao hơn so với người nhận tạng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ giới tính ở các cặp độ chéo dương tính do kháng thể IgM với người nhận giới nam và nữ lần lượt là 47,8% và 52,2%. Đa số các cặp độ chéo là ghép cùng huyết thống. Tỷ lệ ghép không cùng huyết thống ở nhóm XM-CDC dương tính do IgM là 23,9%, sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ các cặp độ chéo có dương tính do IgM có độ tương hợp HLA người cho – người nhận từ 3 alen trở lên là 71,4% và cao hơn so với nhóm tương hợp dưới 3 alen, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3. Đối chiếu kết quả HI-XM-CDC dương tính với kết quả PRA và DSA bằng phương pháp Luminex®

Bảng 4. Kết quả PRA và DSA của các cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC lympho T dương tính

Kết quả độ chéo lympho T	PRA	DSA
HI-XM-CDC dương tính tương đương XM-CDC (n=2)	2/2 ^a	2/2 ^b
Cặp số 1	98%	A2
Cặp số 2	41%	A2
HI-XM-CDC dương tính thấp hơn XM-CDC (n=2)	2/2 ^a	1/2 ^b
Cặp số 3	73%	A2
Cặp số 4	25%	Không có
Tổng cộng	4/4 ^a	3/4 ^b

^a: Số ca có PRA dương tính trên tổng số ca

^b: Số ca có DSA trên tổng số ca

Nhận xét: Kết quả hồi cứu chỉ xác định được kết quả xét nghiệm PRA của 4 cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính cho thấy tất cả đều dương tính với tỷ lệ PRA dao động từ 25-98%. Đồng thời, 3/4 cặp độ chéo này có kháng thể DSA lớp I được xác định.

Bảng 5. Kết quả PRA và DSA của các cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC lympho B dương tính

Kết quả độ chéo lympho B	PRA	DSA
HI-XM-CDC dương tính tương đương XM-CDC (n=4)	3/4 ^a	3/4 ^b
Cặp số 1	74%	DQ5
Cặp số 2	40%	DR12, DQ2, DQ6
Cặp số 3	89%	DR10
Cặp số 4	-	-
HI-XM-CDC dương tính thấp hơn XM-CDC (n=4)	2/5 ^a	0/5 ^b
Cặp số 5	74%	-
Cặp số 6	40%	-
Cặp số 7, 8, 9	-	-
Tổng cộng	5/9 ^a	3/9 ^b

^a: Số ca có PRA dương tính trên tổng số ca

^b: Số ca có DSA trên tổng số ca

Nhận xét: Kết quả hồi cứu chỉ xác định được kết quả PRA và DSA lớp II của 9 cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính cho thấy 5/9 cặp có PRA dương tính với tỷ lệ PRA từ 40-89%. Đồng thời, 3/4 cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính tương đương XM-CDC cũng có kháng thể DSA lớp II được xác định. Ngoài ra, kết quả hồi cứu cũng ghi nhận 2/5 cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính thấp hơn XM-CDC có kết quả PRA dương tính.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ độ chéo vi độc tế bào tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM xác định bằng phương pháp kỹ thuật HI-XM-CDC

Từ tháng 11/2021 – 05/2024, 61 cặp độ chéo tiền ghép thận bằng kỹ thuật XM-CDC có kết quả dương tính đã được ghi nhận tại Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy. Trong đó, tỷ lệ độ chéo lympho B dương tính là 95,1% và cao hơn so với độ chéo lympho T chỉ là 34,4%. Tế bào lympho B hiện diện cả kháng nguyên HLA lớp I và II trên bề mặt, do đó tỷ lệ phản ứng độ chéo lympho B dương tính cũng cao hơn. Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận 18 cặp độ chéo có kết quả dương tính đồng thời cả lympho T và B. Những trường hợp này có thể có sự hiện diện đồng thời của các kháng thể DSA lớp I và II hoặc huyết thanh bệnh nhân có các kháng thể không đặc hiệu hệ HLA. Các kháng thể không đặc hiệu này thường là kháng thể IgM và đã được chứng minh không phải là nguyên nhân gây mất mảnh ghép cấp [5]. Một số nghiên cứu tại Hoa Kỳ đã ghi nhận nhiều ca ghép thành công trên nhóm bệnh nhân có kết quả XM-CDC dương tính do kháng thể IgM [6, 8].

Phương pháp bất hoạt nhiệt sử dụng nhiệt độ 63°C để bất hoạt kháng thể IgM đã được

mô tả trong sổ tay phòng thí nghiệm của Hiệp hội Phù hợp mô và Di truyền miễn dịch Hoa kỳ (ASHI). Kỹ thuật HI-XM-CDC là kỹ thuật độ chéo được thực hiện trên mẫu huyết thanh người nhận đã được bất hoạt kháng thể IgM bằng phương pháp nhiệt độ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng sử dụng kỹ thuật HI-XM-CDC để xác định các trường hợp XM-CDC dương tính do kháng thể IgM. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 72,4% các cặp độ chéo lympho B dương tính là do kháng thể IgM. Tỷ lệ này đối với độ chéo lympho T là 71,4%. Một số nghiên cứu khác tại Hoa Kỳ, Hà Lan, Kuwait cũng ghi nhận tỷ lệ XM-CDC dương tính do kháng thể IgM dao động từ 23-72% [4, 6]. Như vậy, tỷ lệ độ chéo tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM tại Trung tâm Truyền máu là rất đáng chú ý và kỹ thuật HI-XM-CDC là phương pháp tiềm năng trong việc xác định các trường hợp độ chéo dương tính do kháng thể IgM. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy 14/18 cặp độ chéo dương tính đồng thời lympho T và B được xác định là do kháng thể IgM. Các kháng thể IgM không đặc hiệu có thể gắn không đặc hiệu với cả các lympho T và B, do đó các cặp độ chéo dương tính đồng thời độ chéo lympho T và B có tỷ lệ cao là do kháng thể loại IgM.

4.1. Đặc điểm của các cặp độ chéo có kết quả độ chéo dương tính do kháng thể IgM

Các cặp độ chéo dương tính do kháng thể IgM có trung bình tuổi người nhận là 37,6 tuổi và thấp hơn so với người cho (48,2 tuổi). Kết quả này tương đồng với tuổi trung bình những người được ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy (1992-2022) hay tại bệnh viện Quân Y 103 (2020) [1, 2]. Điều này được lý giải là do nhiều người cho thận là bố/mẹ ruột của người nhận. Tỷ lệ giới tính người nhận ở

các cặp độ chéo dương tính do kháng thể IgM là không khác biệt giữa hai giới nam (47,8%) và nữ (52,2%). Các nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Quân y 103 cho thấy tỷ lệ người ghép thận nam cao hơn nữ [1, 2]. Tỷ lệ người được ghép thận nam cao hơn nữ được cho là do tỷ lệ suy thận mạn ở giới nam cao hơn giới nữ. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng đã chứng minh giới nữ có tỷ lệ mắc bệnh lý tự miễn cao hơn giới nam. Nhóm bệnh tự miễn thường có các kháng thể IgM không đặc hiệu hệ HLA có thể gây ra các kết quả XM-CDC dương tính. Chính vì vậy, tỷ lệ độ chéo dương tính do IgM ở người nhận nam có thể không cao hơn so với nữ hoặc thậm chí có thể thấp hơn. Ngoài ra, đa số các cặp độ chéo dương tính do kháng thể IgM trong nghiên cứu này là độ chéo với người cho tiềm năng có huyết thống (76,1%). Điều này phù hợp với đặc điểm nguồn hiến thận chủ yếu đến từ người thân cùng huyết thống tại Việt Nam. Về độ tương hợp HLA, các cặp độ chéo XM-CDC dương tính có độ tương hợp trên 3 alen là 71,4% và cao hơn so với nhóm tương hợp dưới 3 alen (28,6%). Kết quả này được lý giải là do đa số các cặp độ chéo trong nghiên cứu này là giữa người cho – người nhận có huyết thống. Mặt khác, một nghiên cứu tại bệnh viện Việt Đức cũng cho thấy 82/84 cặp độ chéo cùng huyết thống tương hợp từ 3 alen trở lên [3]. Chính vì vậy, tỷ lệ các cặp độ chéo dương tính do IgM tương hợp từ 3 alen trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn so với nhóm tương hợp dưới 3 alen.

4.3. Đối chiếu kết quả HI-XM-CDC dương tính với kết quả PRA và DSA bằng phương pháp Luminex®

Những trường hợp có kết quả HI-XM-CDC dương tính chứng tỏ có sự hiện diện của kháng thể loại IgG. Xét nghiệm sàng lọc

kháng thể HLA (PRA) giúp phát hiện các kháng thể đặc hiệu hệ HLA loại IgG. Đối chiếu kết quả PRA với kết quả định danh HLA của người cho có thể giúp xác định các DSA trong huyết thanh người nhận. Những trường hợp có kết quả độ chéo dương tính và có DSA chứng tỏ kết quả độ chéo dương tính là do kháng thể hệ HLA loại IgG. Kết quả hồi cứu xét nghiệm PRA và DSA tiền ghép thận của 4 cặp độ chéo lympho T có kết quả HI-XM-CDC dương tính cho thấy tất cả những cặp độ chéo này đều có kết quả PRA dương tính với %PRA từ 25-98% và 3/4 cặp này có DSA được xác định. Đối với độ chéo lympho B, 5/9 cặp có kết quả PRA dương tính với tỷ lệ PRA từ 40-89% và 3 trong số đó có DSA được xác định. Như vậy, đa số các cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính trong nghiên cứu này thật sự có kháng thể hệ HLA loại IgG và kỹ thuật HI-XM-CDC có thể ứng dụng để phân loại kháng thể trong độ chéo bạch cầu. Ngoài ra, nghiên cứu cũng ghi nhận 2 cặp độ chéo có kết quả HI-XM-CDC dương tính thấp hơn so với XM-CDC ban đầu và có %PRA trên 40%. Hai trường hợp độ chéo dương tính này có thể do đóng góp đồng thời của cả kháng thể IgG đặc hiệu hệ HLA và kháng thể IgM. Như vậy, kỹ thuật HI-XM-CDC cũng có thể phát hiện các trường hợp độ chéo dương tính bởi đồng thời hai loại kháng thể. Tuy nhiên, các kết quả đối chiếu trên được thực hiện trên cỡ mẫu hạn chế, do đó cần thêm các nghiên cứu với quy mô lớn hơn để đánh giá chính xác hơn.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ độ chéo tiền ghép thận dương tính do kháng thể IgM xác định bằng kỹ thuật HI-XM-CDC là 71,4% đối với độ chéo lympho T và 72,4% đối với độ chéo lympho B.

Phương pháp HI-XM-CDC có thể xác định các trường hợp độ chéo dương tính do kháng thể IgM. Những kết quả độ chéo tiền ghép thận được xác định dương tính do kháng thể IgM trên có thể không phải là chống chỉ định tuyệt đối trong ghép thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thái Minh Sâm, Hoàng Khắc Chuẩn, Châu Quý Thuận và các cộng sự** (2022), "Kết quả 30 năm ghép thận tại bệnh viện Chợ Rẫy", Kỷ yếu Hội nghị Khoa học Ghép tạng lần thứ VII, tr. 38.
2. **Vũ Ngọc Thắng, Lê Anh Tuấn** (2022), "Đánh giá một số đặc điểm thận ghép và mạch máu của thận ghép từ người cho sống tại bệnh viện Quân y 103". Tạp chí Y học Việt Nam, số 516(7), tr. 207-211. DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v516i1.2986>
3. **Lê Nguyên Vũ, Bạch Nhật Nam** (2024), "Đặc điểm kháng nguyên hệ HLA và độ hoà hợp ở các cặp bệnh nhân cho – nhận thận cùng huyết thống thận tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức". Tạp chí Y học Việt Nam, số 538(3), tr. 181-185. DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v538i3.9607>
4. **Al-Muzairai I. A., Mansour M., Almajed L., Alkanderi N., Alshatti N., Samhan M.** (2008), "Heat inactivation can differentiate between IgG and IgM antibodies in the pretransplant cross match". Transplant Proc, 40(7), p. 2198-2199, DOI:10.1016/j.transproceed.2008.07.045
5. **Bryan C. F., Martinez J., Muruve N., et al** (2001), "IgM antibodies identified by a DTT-ameliorated positive crossmatch do not influence renal graft outcome but the strength of the IgM lymphocytotoxicity is associated with DR phenotype". Clin Transplant, 15(6), p. 28-35, DOI: 10.1034/j.1399-0012.2001.00005.x
6. **Friedlander Rex, Menon Arvind K., et al** (2018), "A reappraisal of the impact of heat inactivation of kidney graft recipient's serum on donor T cell and B cell CDC crossmatches: An analysis of 22175 consecutive crossmatches performed by a single histocompatibility laboratory". Human Immunology, vol 79, p. 159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2018.07.190>
7. **Hahn A, Land G, Strothman R** (2000), ASHI Laboratory Manual - 4th edition, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Mount Laurel, pp. 83-85
8. **Riley A. A., Klingman L., Brier M. E., Chand D. H.** (2016), " In vivo heat inactivation of serum can distinguish false positive cross matches in renal transplants ". Int J Artif Organs, 39(2), p. 63-67. DOI: 10.5301/ijao.5000470

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO CÓ ĐỘT BIẾN GEN IGHV

Lý Thái Minh Hiếu¹, Nguyễn Quốc Dũng², Cao Sỹ Luân²,
Trịnh Thuỳ Dương², Phù Chí Dũng², Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học của người bệnh, các biến chứng liên quan đến quá trình điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho (BCMDL) có đột biến gen IGHV được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt ca. Chúng tôi sử dụng các kỹ thuật PCR, giải trình tự (GTT) Sanger và phân tích trình tự gen IGH bằng phần mềm IMGT để xác định tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH. Thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học và điều trị của NB BCMDL được thu thập trên phần mềm MQ soft và hồ sơ bệnh án. **Kết quả:** Từ tháng 8/2020 đến tháng 5/2024 chúng tôi thu thập được thông tin của 18 người bệnh BCMDL thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu. Độ tuổi mắc bệnh trung bình là 59 ± 10 tuổi, tỉ số nam: nữ 1,5:1. Tỷ lệ người bệnh có hạch to, lách to, và gan to lần lượt là 94,4%, 83,3%, và 5,6%. Số lượng bạch cầu lympho trung vị lúc chẩn đoán $52,1 \times 10^9/L$ và lúc bắt đầu điều trị $103,8 \times 10^9/L$. Tỷ lệ giai đoạn III- IV theo Rai chiếm 44,4%, giai đoạn C theo Binet chiếm

33,3%. Thời gian trung vị từ lúc có triệu chứng đến khi bắt đầu điều trị là 19 tháng. Có 16 NB được tiến hành điều trị. Tỉ lệ các phác đồ được chọn lựa ban đầu là phác đồ hoá trị liệu cao chứa Rituximab chiếm 70%, thuốc ức chế Bruton's kinase (BTKi) 15%, điều trị khác 15%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 93,8% và 43,8%. **Kết luận:** Hiệu quả điều trị NB BCMDL có đột biến gen IGHV tại BV TMHH cho kết quả khả quan.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng lympho, đột biến gen IGHV.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH MUTATED IGHV GENE

Objective: Describe the clinical and biological characteristics, the complications related to the treatment, treatment response of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patient with mutated IGHV gene diagnosed and treated at the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH). **Objects and Method:** A retrospective case series. We used PCR techniques, Sanger sequencing and analysed IGHV gene sequences by IMGT software to identify IGHV gene mutation status and the rearrangement type of IGHV gene, then we used MQsoftware and medical records to collect clinical, biological information and treatment in CLL patients. **Results:** From August 2020 till

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 26/9/2024

May 2024, we had collected information of 18 CLL patients met the research standards. The mean age is 59 ± 10 years old, male:female ratio is 2:1. The percentage of patients with lymphadenopathy, splenomegaly and hepatomegaly are 94,4%, 83,3% and 5,6%, respectively. Median lymphocyte count at diagnosis was $52,1 \times 10^9/L$ and at baseline was $103,8 \times 10^9/L$. Rai stage III- $\times 10^9/L$ IV accounts for 44,4%, Binet stage C for 33,3 %. Median time from symptoms onset to treatment was 19 months. There are 16 cases undergoing treatment. Initial treatment choices in the group with IGHV mutations are anti-CD20 based regimens (RFC, RB) accounted for 70%, Bruton's kinase inhibitors with 15%, other treatments with 15%. Overall response rate and complete response rate were 93,8% and 43,8%, respectively. **Conclusions:** Treatment of CLL patients with mutated IGHV gene at BTH got positive results.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, IGHV gene mutation status.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu mạn dòng lympho (BCMDL) là bệnh lý huyết học ác tính được đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích tụ đơn dòng của các tế bào lympho B trưởng thành đồng biểu hiện CD5 và CD23, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi, tủy xương và hạch^(1,2). Đây là thể bệnh tiến triển chậm, tỉ lệ đáp ứng điều trị cao, ít tái phát. Tình trạng bất thường về nhiễm sắc thể và/hoặc gen là những cơ sở giúp phân nhóm tiên lượng sâu trong điều trị BCMDL⁽³⁾. Trong đó, đột biến gen TP53 và gen IGHV đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh là một trong những yếu tố quan trọng để phân nhóm tiên lượng và định hướng phác đồ điều trị⁽³⁾.

Gen IGH (Immunoglobulin heavy locus) mã hóa cho trình tự chuỗi nặng của thụ thể tế bào lympho B (BCR: B cell receptor) và kháng thể, nằm trên NST 14q32.3 với chiều dài khoảng 1250 kb và được cấu tạo bởi các đoạn V, D, J và C. Tình trạng đột biến vùng VH của gen IGH (IGHV: Immunoglobulin heavy chain variable region) là một trong những dấu ấn tiên lượng quan trọng được sử dụng trong nhiều chỉ số tiên lượng, bao gồm chỉ số tiên lượng quốc tế (International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL-IPI) do nó ổn định theo thời gian và khi bệnh tiến triển; độc lập với các dấu ấn lâm sàng và các thông số sinh học khác. Các cập nhật hướng dẫn điều trị bao gồm Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ (National comprehensive cancer network – NCCN) phiên bản 3.2024 và hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học của Bộ Y tế năm 2022⁽⁴⁾ đều đưa xét nghiệm xác định tình trạng đột biến gen IGHV để chọn lựa phác đồ điều trị phù hợp. Dựa vào tình trạng đột biến gen IGHV, NB BCMDL được chia thành nhóm IGHV không đột biến (Unmutated IGHV – U-CLL) hay IGHV có đột biến (Mutated IGHV – M-CLL). Trong nhiều nghiên cứu trước đây, NB có IGHV không đột biến (U-CLL) có OS ngắn hơn, thời gian tái phát và sống còn từ khi hoá trị liệu ngắn hơn so với nhóm IGHV có đột biến (M-CLL)⁽³⁾.

Tại Việt Nam, bệnh lý này đã được nhận diện và điều trị nhiều năm nay. Tuy nhiên, xét nghiệm để xác định tình trạng đột biến gen IGHV mới được triển khai gần đây, cho đến nay chưa có nghiên cứu báo cáo về đặc điểm lâm sàng, sinh học và điều trị NB BCMDL có đột biến gen IGHV. Vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng các kỹ thuật PCR, giải trình tự (GTT) Sanger và

phân tích trình tự gen TP53 và IGH để xác định đột biến gen TP53, tình trạng đột biến gen IGHV và xác định kiểu TSX gen IGH trên NB được chẩn đoán BCMDL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH). Sau đó, thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học và theo dõi điều trị của NB có đột biến gen IGHV trên phần mềm MQ soft và hồ sơ bệnh án tại BV TMHH để trả lời cho câu hỏi: **“Hiệu quả điều trị NB BCMDL có đột biến gen IGHV trong điều kiện thực tế Việt Nam như thế nào?”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

2.2. Dân số nghiên cứu: Tất cả người bệnh ≥ 16 tuổi được chẩn đoán BCMDL và điều trị tại BV TMHH từ 8/2020 đến tháng 5/2024. Trong đó, NB được thực hiện XN dấu ấn tế bào dòng chảy để chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn WHO 2017⁽¹⁾ gồm số lượng tế bào lymphocyte B $\geq 5 \times 10^9/L$ trong máu ngoại vi và các tế bào này đồng biểu hiện đồng biểu hiện CD5, CD19, CD20(dim) và CD23. Đồng thời NB được xác định có tình trạng đột biến gen IGHV với tỉ lệ tương đồng với dòng mầm $< 98\%$. Các thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học, điều trị sau đó

được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án và phần mềm MQ soft sẽ được xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS.

2.3. Phương pháp khảo sát đột biến gen IGHV và TP53

Tách chiết genomic DNA: Tiến hành lấy 2 ml máu ngoại vi, cho vào ống chống đông EDTA. DNA bộ gen (gDNA) được tách chiết bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phản ứng PCR khuếch đại gen TP53: Mỗi tube PCR có thể tích 15 μ l chứa các thành phần gồm PCR buffer, dNTP (250 μ M cho mỗi loại), 2 mỗi xuôi và ngược (0,5 μ M cho mỗi loại), 1,25U TaKaRa Taq™ HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản) và 50-100 ng gDNA. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với chương trình luân nhiệt bao gồm 98°C trong 3 phút; theo sau là 42 chu kỳ của 98°C trong 10 giây, 60°C trong 20 giây và 72°C trong 1,5 phút, sau đó kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72°C trong 3 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch agarose 1,5%, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới hệ thống chụp ảnh Geldoc-It™ (UVP, Mỹ).

Bảng 1: Kích thước sản phẩm PCR khuếch đại gen TP53 tương ứng theo từng cặp mồi

STT	Cặp mồi sử dụng	Vùng khuếch đại	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
1	TP53-g2F1/g4R1	Exon 2-4	1076
2	TP53-g5F2/g6R1	Exon 5-6	696
3	TP53-g7F1/g9R1	Exon 7-9	1175
4	TP53-g10F1/g11R3	Exon 10-11	1470

Phản ứng Multiplex-PCR khuếch đại vùng gen IGHV: Mỗi tube PCR có thể tích 20 μ l chứa các thành phần gồm PCR buffer, dNTP (200 μ M), hỗn hợp mồi xuôi VH (L) mix và một mồi ngược JH (0,2 μ M cho mỗi

loại), 0,75U TaKaRa Taq™ HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản) và 50-100 ng gDNA. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với

chương trình luân nhiệt bao gồm 98°C trong 3 phút; theo sau là 38 chu kỳ của 98°C trong 10 giây, 68°C trong 1,5 phút và kết thúc bằng giai đoạn kéo dài sản phẩm ở 72°C trong 3 phút. Sản phẩm PCR sau đó được phát hiện bằng điện di trên thạch agarose 2%, nhuộm ethidium bromide và quan sát dưới hệ thống chụp ảnh Geldoc-It™ (UVP, Mỹ), kích thước sản phẩm PCR mục tiêu là khoảng 520 bp.

Tinh sạch sản phẩm PCR: Sử dụng ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup Reagent (Thermo Fisher Scientific) để tinh sạch sản phẩm PCR nếu sản phẩm PCR chứa trình tự mục tiêu và không có băng phụ. Mỗi tube PCR chứa 5 µl sản phẩm PCR và 2 µl ExoSap. Phản ứng thực hiện trên máy Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Life Technologies, Hoa Kỳ) với chương trình luân nhiệt bao gồm 37°C trong 15 phút và 80°C trong 15 phút. Trong trường hợp có băng phụ, sản phẩm PCR sẽ được cắt gel và tinh sạch bằng kit GFX PCR DNA and Gel Band Purification (Thermo Fisher Scientific).

Giải trình tự chuỗi DNA: Sản phẩm PCR sau khi tinh sạch sẽ được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, Mỹ) theo hai chiều xuôi và ngược (sử dụng mỗi PCR). Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI 3500 Genetic

Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50 cm (Applied Biosystems, Mỹ).

Kết quả giải trình tự sẽ được phân tích bằng phần mềm SeqScape (Life Technologies, Hoa Kỳ) để xác định đột biến đối với gen TP53. Còn đối với gen IGHV thì sau khi phân tích bằng phần mềm SeqScape sẽ được phân tích tiếp bằng phần mềm IMGT để xác định tình trạng đột biến gen IGHV và kiểu TSX gen IGH.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 8/2020 đến tháng 5/2024, có 18 NB thỏa các tiêu chuẩn và được thu thập dữ liệu để nghiên cứu. Trong đó có 16 NB có chỉ định điều trị.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ:

Độ tuổi mắc bệnh của người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi thường ở giai đoạn cao niên, nam giới chiếm ưu thế, đa số người bệnh có tổng trạng tốt. Triệu chứng thường gặp nhất là hạch to. Số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và lúc bắt đầu điều trị có sự chênh lệch ở các người bệnh. Thời gian trung vị từ khi có chẩn đoán đến khi có chỉ định điều trị là 19 tháng, thời gian trung vị từ khi có triệu chứng đến khi có chỉ định điều trị là 20,5 tháng. Có 16 NB có chỉ định điều trị, trong đó thời gian tăng tế bào lympho là lí do chỉ định điều trị nhiều nhất (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Đặc điểm lâm sàng, sinh học	N = 18 (%)
Tuổi chẩn đoán trung bình	59 ±10
Tuổi bắt đầu điều trị trung bình	60 (40 - 78)
Giới nam	11 (61,1)
ECOG 0-1 điểm	11 (61,1)
Triệu chứng B	3 (16,7)
Hạch to	17 (94,4)
Lách to	15 (83,3)

Gan to	1 (5,6)
Varlym ở máu ngoại biên	10 (52,6)
Hemoglobin lúc chẩn đoán, g/dL	11 ± 2,7
Số lượng tiểu cầu lúc chẩn đoán, x10 ⁹ /L	213 (109 - 363)
Bạch cầu lúc chẩn đoán, x10 ⁹ /L	68,7 (16,4 – 259,4)
Lympho lúc chẩn đoán, x10 ⁹ /L	52,1 (4,2 – 191,8)
Hemoglobin lúc bắt đầu điều trị, g/dL	10,9 ± 2
Số lượng tiểu cầu lúc bắt đầu điều trị, x10 ⁹ /L	161,1 (64 – 308)
Bạch cầu lúc bắt đầu điều trị, x10 ⁹ /L	134,5 (19,3 – 287,7)
Lympho lúc bắt đầu điều trị, x10 ⁹ /L	103,8 (13,3 – 272,2)
Tỉ số LDH trung vị	279,7 (156,6 – 654,5)
B2M trung vị, mg/L	2,8 (1,7 – 4,6)
Giai đoạn III – IV theo Rai	8 (44,4)
Giai đoạn C theo Binet	6 (33,3)
Thời gian từ lúc có triệu chứng đến khi được chẩn đoán, tháng	1,5 (0 - 6)
Thời gian theo dõi từ khi có chẩn đoán đến khi bắt đầu điều trị	19 (0- 118)
Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi bắt đầu điều trị	20,5 (1– 119)
Chỉ định điều trị	
Bằng chứng xâm lấn tủy xương	2 (11,1)
Thời gian tăng tế bào lympho hơn 50% trong vòng 2 tháng hoặc thời gian nhân đôi số lượng số lượng lympho ≤ 6 tháng	11 (73,3)
Triệu chứng B	3 (4,5)
Chưa có chỉ định điều trị	2 (11,1)

(Varlym: Variant lymphocyte, tế bào lympho bất thường)

Tại thời điểm chẩn đoán, gần như toàn bộ NB thuộc nhóm nguy cơ trung bình - cao, gần 2/3 trường hợp có tiên lượng xấu (bảng 2).

Bảng 2. Phân nhóm nguy cơ, tiên lượng

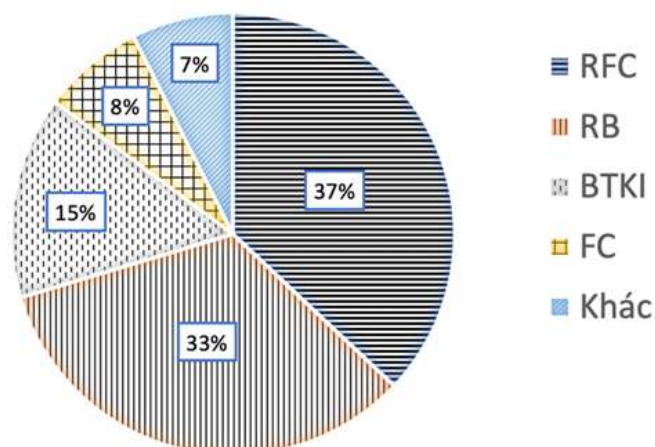
Đặc điểm nguy cơ	N = 18 (%)
Nguy cơ lúc chẩn đoán	
Thấp (giai đoạn 0 theo Rai, A theo Binet)	1 (5,6)
Trung bình (giai đoạn I, II theo Rai, B theo Binet)	9 (50)
Cao (giai đoạn III, IV theo Rai, C theo Binet)	8 (44,4)
Tiên lượng	
Tốt	5 (27,8)
Chuẩn	1 (5,6)
Xấu	12 (62,6)

Bất thường về di truyền tế bào kèm theo chủ yếu là del(13q) và del(11q) và không có trường hợp nào trong số đó có đột biến gen TP53 hay del(17p).

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Có 16 NB được tiến hành điều trị. Trong đó 70% NB được điều trị đầu tiên bằng phác đồ hoá trị liệu liều cao phối hợp chứa Rituximab (Rituximab – fludarabine – cyclophosphamide: RFC và Rituximab – Bendamustine: RB). Một số phác đồ khác

gồm thuốc ức chế Bruton's kinase (Bruton's tyrosine kinase inhibitor: BTKi) với 2 loại được sử dụng hiện tại là Ibrutinib và Acalabrutinib; hoặc phác đồ 2 thuốc gồm Fludarabine và Cyclophosphamide (FC) (biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Phân bố NB M-CLL được điều trị theo từng phác đồ hàng 1

(RB: Rituximab – Bendamustine; RFC: Rituximab – fludarabine – cyclophosphamide; BTKi: Bruton's tyrosine kinase inhibitor, thuốc ức chế Bruton's kinase; FC: Fludarabine – Cyclophosphamide)

Phác đồ được lựa chọn hàng 2 là nhóm thuốc BTKi. Lí do đổi phác đồ gồm tình

trạng suy tủy sâu kéo dài sau hoá trị liệu, bệnh diễn tiến. Thời gian điều trị thuốc BTKi (Ibrutinib và Acalabrutinib) trung vị là 28 tháng (9 – 50 tháng).

Tỷ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn của điều trị hàng 1 lần lượt là 93,8% và 43,8% (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả đáp ứng điều trị hàng 1

Đáp ứng điều trị	N = 16 (%)
ORR	15 (93,8)
CR	7 (43,8)
PR	8 (50)
PD	1 (6,2)
Điều trị sau đáp ứng	
BTKi	5 (31,2)
Đổi phác đồ hoá trị khác	2 (12,5)
Không điều trị thêm	9 (56,3)

(ORR: đáp ứng toàn bộ; CR: đáp ứng hoàn toàn; PR: đáp ứng một phần; PD: bệnh diễn tiến)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ

Phân tích trên 16 BN M-CLL cho thấy hầu hết BN lớn tuổi (≥ 60 tuổi) chiếm tỷ lệ 50% và thường gặp ở nam nhiều hơn nữ, tương tự như các báo cáo trên thế giới^(3,5). BCMDL là một bệnh lý của tế bào lympho B trưởng thành biểu hiện bằng số lượng tế bào lympho tăng cao ở máu ngoại vi, một số trường hợp có thể phát hiện được tế bào lympho bất thường trên máu ngoại vi. Bệnh có đặc điểm diễn tiến chậm với thời gian từ lúc có triệu chứng đến lúc có chỉ định điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi kéo dài đến 1,5 năm. Chỉ định điều trị chủ yếu là tăng số lượng tế bào lympho B gấp đôi trong ít hơn 6 tháng cho thấy vai trò quan trọng của việc theo dõi định kỳ NB từ khi chẩn đoán.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Các phác đồ điều trị hàng 1 được ưu tiên là phác đồ hoá trị liều cao có phối hợp thuốc kháng thể đơn dòng chống CD20 (RFC, RB); ít NB được chọn sử dụng thuốc ức chế Bruton's kinase từ đầu bất kể tình trạng có kèm đột biến TP53 hoặc del(17p). Khi xét về hiệu quả điều trị các thuốc ở hàng 1 hiện tại, NB M-CLL có tỉ lệ đáp ứng chung khoảng 93,8%, đáp ứng hoàn toàn khoảng 43,8%. Kết quả này tương đồng với báo cáo tác giả Thiên Kim (2020) ghi nhận tỉ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn ở NB CLL điều trị phác đồ RFC lần lượt là 86% và 71%; cũng như các tác giả khác trên thế giới ghi nhận tỉ lệ đáp ứng chung 90 - 91%⁽⁵⁾.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, NB M-CLL không ghi nhận kèm theo đột biến TP53 và/hoặc del(17p). So sánh với khuyến cáo mới nhất của NCCN phiên bản 3.2024 đối với NB không kèm đột biến TP53 hoặc del(17p) đề nghị 2 hướng điều trị là liên tục (thuốc BTKi $\pm$ kháng thể đơn dòng kháng CD20) và có thời hạn (Venetoclax + Obritumumab hoặc các phác đồ thuốc hoá trị liều cao). Các nghiên cứu mới nhất như CAPTIVATE, FLAIR, GLOW, CLL17 vẫn chưa thống nhất được sự lựa chọn điều trị ban đầu tối ưu cho NB M-CLL không kèm bất thường TP53 và del(17p) (vốn thuộc nhóm tiên lượng tốt)⁽⁵⁾.

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận 1 NB M-CLL mang kiểu TSX IGHV3-21 có diễn tiến bệnh nhanh (6 tháng từ lúc có triệu chứng đến khi bắt đầu điều trị), đáp ứng điều trị kém (đáp ứng một phần, bệnh diễn tiến và kháng trị); phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới⁽⁶⁾. NB kiểu TSX gen IGHV3-21 có tiên lượng xấu, kháng trị với các phác đồ điều trị hiện có (bao gồm cả thuốc BTKi) bất kể tình trạng đột biến gen IGHV^(5,6).

V. KẾT LUẬN

BCMDL là một bệnh lý ác tính đơn dòng tế bào lympho trưởng thành tiến chậm. Chọn lựa phác đồ điều trị thường dựa vào độ tuổi, phân tầng nguy cơ, bất thường TP53 và tình trạng đột biến gen IGHV. Hiện tại điều trị NB BCMDL có đột biến gen IGHV tại BV TMHH cho kết quả khả quan. Các nghiên cứu điều trị bước 1 sử dụng thuốc ức chế

phân tử nhỏ được một số kết quả ban đầu khá khả quan và đây là hướng phát triển mới trong điều trị nhóm bệnh lý này trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, và c.s.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. Tháng Bảy 2022;36(7):1720–48.
2. **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, và c.s.** iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 21 Tháng Sáu 2018;131(25):2745–60.
3. **Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, và c.s.** Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 3 Tháng Bảy 2014;124(1):49–62.
4. **Khánh TBQ.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học của Bộ Y tế năm 2022. 2022;
5. **Rotbain EC, Frederiksen H, Hjalgrim H, Rostgaard K, Egholm GJ, Zahedi B, và c.s.** IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study. *Haematologica*. Tháng Sáu 2020;105(6):1621–9.
6. **Ghia EM, Jain S, Widhopf GF, Rassenti LZ, Keating MJ, Wierda WG, và c.s.** Use of IGHV3–21 in chronic lymphocytic leukemia is associated with high-risk disease and reflects antigen-driven, post-germinal center leukemogenic selection. *Blood*. 15 Tháng Năm 2008;111(10):5101–8.

SỰ CHUYỂN ĐỔI MỘT SỐ NHÓM MÁU Ở BỆNH NHÂN GHEP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG (2022-2024)

Nguyễn Quang Tùng¹, Đàm Thị Nguyệt¹, Hoàng Thị Thanh Nga²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Theo dõi chuyển đổi nhóm máu có vai trò quan trọng với bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho và phát hiện sớm biến chứng để đưa ra phương án điều trị cần thiết. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả chuyển đổi một số nhóm máu và phân tích một số yếu tố liên quan tới sự chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho. **Đối tượng nghiên cứu:** 25 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi có bất đồng nhóm máu ABO và/hoặc bất đồng kháng nguyên hồng cầu khác ngoài hệ ABO với người cho tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ tháng 8/2022 đến tháng 4/2024. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh. Sử dụng kỹ thuật ngưng kết cột gel để xác định nhóm máu ABO và 21 kháng nguyên hồng cầu khác ngoài hệ ABO của bệnh nhân và người cho, xác định các kháng nguyên bất đồng, truyền máu phù hợp và theo dõi các kháng nguyên bất đồng định kỳ hàng tuần. **Kết quả:** Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ ABO là 47 ngày. Trong đó, nhóm bệnh nhân bất đồng ABO chủ yếu chuyển

đổi ngày thứ 65 ngày, bất đồng ABO hai chiều là 42 ngày, bất đồng ABO thứ yếu là 26,5 ngày. Thời gian chuyển đổi các kháng nguyên Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, P₁ lần lượt là 22,8 ngày, 19,3 ngày, 14 ngày, 37,8 ngày, 15,4 ngày, 39 ngày, 35,4 ngày, 34,3 ngày và 18,7 ngày. Cả 25 bệnh nhân sau ghép không có bệnh nhân nào xuất hiện kháng thể bất thường. CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu làm kéo dài thời gian chuyển đổi nhóm máu ở những bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho. **Kết luận:** Thời gian chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân bất đồng ABO chủ yếu dài nhất sau đó là bất đồng ABO hai chiều và bất đồng ABO thứ yếu. Thời gian chuyển đổi các kháng nguyên hệ nhóm máu Lewis (Le^a), MNS (N) diễn ra sớm hơn các kháng nguyên khác. CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu làm kéo dài thời gian chuyển đổi nhóm máu.

Từ khóa: Ghép tế bào gốc đồng loài từ máu ngoại vi, bất đồng nhóm máu, chuyển đổi nhóm máu.

SUMMARY

BLOOD GROUP CONVERSION IN ALLOGENIC STEM CELL TRANSPLANTATION PATIENTS AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2022-2024)

Background: Monitoring blood group conversion plays an important role in allogeneic stem cell transplantation patients with incompatible blood group and early detection of

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quang Tùng

SĐT: 0912015997

Email: bsquangtung@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

post-transplant complications, thereby providing necessary treatment for the patients. **Objectives:** Describe the conversion of some blood groups and analyze some factors related to blood group conversion in allogeneic stem cell transplantation patients with incompatible blood group. **Subjects:** 25 patients undergoing allogeneic peripheral stem cell transplantation with ABO blood group incompatibility and/or other erythrocyte antigens incompatibility at National Institute of Hematology and Blood Transfusion from August 2022 to April 2024. **Methods:** Description of case series. Using gelcard technique to assess ABO blood group and 21 other erythrocyte antigens of patients and donors, identifying incompatible antigens. The patients were subsequently transfused with matched blood group units and monitored for changes in antigen expression weekly. **Results:** The time for blood group conversion of ABO system is 47 days. Among these, patients with major ABO incompatibility converted on the 65th day, bidirectional ABO incompatibility converted at 42 days, and minor ABO incompatibility at 26.5 days. The conversion times for antigens Jk^a, Jk^b, Le^a, M, N, Mi^a, c, E, and P₁ were 22.8 days, 19.3 days, 14 days, 37.8 days, 15.4 days, 39 days, 35.4 days, 34.3 days and 18.7 days, respectively. None of the 25 patients had abnormal antibodies after transplantation. CMV reactivation in the first month prolongs the time to blood group conversion in allogeneic stem cell transplantation patients with incompatible blood group. **Conclusion:** The time to conversion in patients with major ABO incompatibility is the longest, followed by bidirectional ABO incompatibility and minor ABO incompatibility. Conversion of Lewis (Le^a) and MNS (N) blood group antigens occurs earlier than other antigens. CMV reactivation in the first month prolongs the time to blood group conversion in patients.

Keywords: Allogeneic peripheral stem cell transplantation, blood group incompatibility, blood group conversion

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất đồng nhóm máu là một trong những yếu tố ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả của quá trình ghép. Gần 30-50% ca ghép tế bào gốc đồng loài có bất đồng nhóm máu ABO giữa bệnh nhân (BN) và người cho, trong số đó có 10-15% BN gặp phải tình trạng tan máu đáng kể trên lâm sàng, 7,5% BN có bất đồng ABO chủ yếu phát triển bất sản dòng hồng cầu (HC) đơn thuần [1] ... Bất đồng kháng nguyên (KN) hồng cầu ngoài hệ ABO cũng gây ra các biến chứng miễn dịch với tỉ lệ <10% [2]. Xét nghiệm (XN) thể khảm sau ghép tế bào gốc (TBG) đồng loài trước đây được tập trung chủ yếu vào 2 dòng tế bào là dòng lympho và dòng tủy, tuy nhiên có khá nhiều biến chứng liên quan đến mọc mảnh ghép dòng HC, nên việc đánh giá hiện tượng khảm dòng HC cũng được đặt ra [3]. Hiện nay, trên thế giới có nhiều phương pháp đánh giá mọc mảnh ghép dòng HC và một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng đánh giá chuyển đổi nhóm máu bằng phương pháp ngưng kết là phương pháp rẻ tiền và khả thi cho BN ghép TBG đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho [4], [5]. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: “Mô tả chuyển đổi một số nhóm máu và phân tích một số yếu tố liên quan tới sự chuyển đổi nhóm máu ở bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

25 bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho tại

Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 01/08/2022 đến 01/04/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu:

a. Cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ với tất cả BN có chỉ định ghép tế bào gốc đồng loài mà có bất đồng KN hồng cầu giữa BN và người cho.

b. Biến số nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Tuổi, giới, chẩn đoán.

- Đặc điểm của nguồn tế bào gốc được lựa chọn để ghép: Nguồn tế bào gốc, mức độ hòa hợp HLA, hòa hợp giới tính, phác đồ điều kiện hóa trước ghép, phác đồ dự phòng ghép chống chủ.

- Đặc điểm nhóm máu ở BN trước ghép: Nhóm máu hệ ABO, hiệu giá kháng thể (KT) chống kháng nguyên A/B (nếu có), KN của các hệ nhóm máu Rh (D, C, c, E, e), Lewis (Le^a, Le^b), Kell (K, k), Kidd (Jk^a, Jk^b), MNS (M, N, S, s, Mi^a), Lutheran (Lu^a, Lu^b), Duffy (Fy^a, Fy^b), P1PK (P₁), tỉ lệ xuất hiện KTBT của BN trước ghép.

- Theo dõi mọc mảnh ghép: Thời gian hồi phục hồng cầu lưới, thời gian hết phụ thuộc truyền khối hồng cầu (KHC), thời gian xuất hiện KN nhóm máu ABO và ngoài ABO, sự thay đổi hiệu giá KT, sự xuất hiện kháng thể bất thường (KTBT) của BN sau ghép.

c. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Bước 1: Thực hiện các XN định nhóm máu hệ ABO và một số KN ngoài ABO của BN và người cho.

- Bước 2: Chọn những BN có bất đồng một hay nhiều KN hồng cầu giữa BN và người cho để tham gia nghiên cứu.

- Bước 3: Thu thập thông tin về đặc điểm BN, nguồn TBG và một số đặc điểm nhóm máu của BN.

- Bước 4: Lựa chọn đơn vị máu phù hợp để truyền cho BN (nếu BN phải truyền máu).

- Bước 5: Thực hiện các XN theo dõi mọc mảnh ghép hàng tuần cho đến khi mảnh ghép mọc ổn định.

d. Tiêu chuẩn đánh giá

- Thời gian chuyển đổi nhóm máu: Là ngày đầu tiên xuất hiện KN hồng cầu của người cho trong máu BN [4].

- Tiêu chuẩn về phân loại bất đồng nhóm máu ABO [6]:

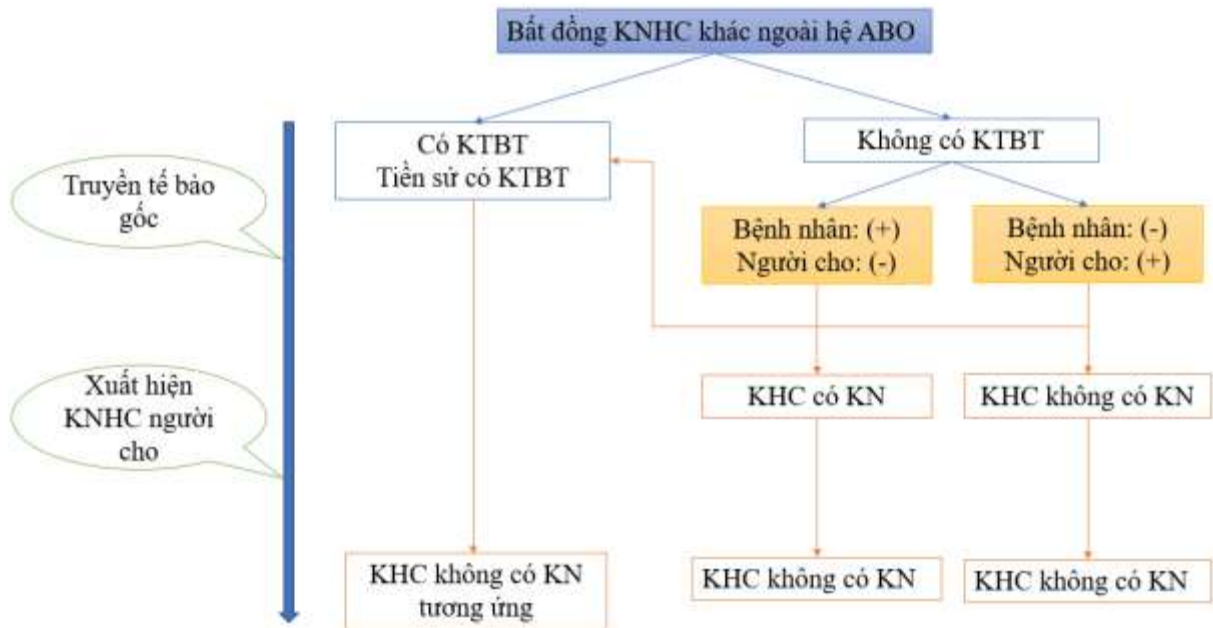
+ Bất đồng ABO chủ yếu: khi KT trong huyết tương BN có khả năng gây ngưng kết tế bào máu người cho.

+ Bất đồng ABO thứ yếu: khi KT trong huyết tương người cho có khả năng gây ngưng kết tế bào máu BN.

+ Bất đồng ABO hai chiều: gồm cả hai trường hợp trên.

- Tiêu chuẩn phân loại hòa hợp HLA, định nghĩa bất sản dòng HC đơn thuần, CMV tái hoạt động, bệnh ghép chống chủ cấp mạn và tiêu chuẩn lựa chọn đơn vị máu hòa hợp ABO theo hướng dẫn của Hiệp hội ghép máu và tủy châu Âu [6].

- Tiêu chuẩn lựa chọn được đơn vị máu hòa hợp KN hồng cầu ngoài hệ ABO [6]:



Sơ đồ 2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn được đơn vị máu hòa hợp kháng nguyên hồng cầu ngoài hệ ABO

2.2.3. Hóa chất dùng trong nghiên cứu

- Gelcard ABO, Rh(D) Forward & Reverse Grouping Card with Autocontrol của hãng Tulip Ấn Độ.

- Hồng cầu mẫu và hồng cầu sàng lọc KTBT của Viện Huyết học - Truyền máu TW.

- Kháng huyết thanh của hãng CE, Đức và Sanquin, Hà Lan.

2.2.4. Các kỹ thuật xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu

- Xác định nhóm máu hệ ABO và một số KN ngoài ABO, sàng lọc KTBT, hiệu giá KT: Kỹ thuật ngưng kết cột gel trên máy của hãng Tulip, Ấn Độ và Sanquin, Hà Lan.

- Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và hồng cầu lưới: Thực hiện trên máy ADVIA 2120i của hãng Siemen, Ai-len.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Các số liệu định lượng được biểu hiện dưới dạng $(\bar{X} \pm SD)$, số liệu định tính được tính theo tỉ lệ phần trăm.

- Các biến liên tục sẽ được so sánh phương sai và trung bình bằng ANOVA và kiểm định T-test hoặc các kiểm định phi tham số tương ứng nếu phân số không chuẩn.

- Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố liên quan đến sự chuyển đổi nhóm máu bằng Hồi quy Cox hoặc biểu hiện bằng đường cong Kaplan Meier.

- Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sự chuyển đổi nhóm máu của bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu

3.1.1. Sự chuyển đổi nhóm máu hệ ABO

Trong số 25 BN tham gia vào nghiên cứu có 7 BN dưới 18 tuổi, 18 BN trên 18 tuổi; 12 BN nam và 13 BN nữ; có 17 BN lơ xê mi cấp, 4 BN suy tủy xương, 2 BN u lympho, 1 BN rối loạn sinh tủy và 1 BN thalassemia.

Bảng 3.1. Thời gian chuyển đổi nhóm máu của hệ ABO

Loại bất đồng	Số bệnh nhân có chuyển đổi nhóm máu	Thời gian chuyển đổi nhóm máu (ngày)	Khoảng dao động (ngày)
Bất đồng hai chiều	1/1	42	
Bất đồng chủ yếu	5/5	65	28-157
Bất đồng thứ yếu	4/4	26,5	14-35
Tổng	10/10	47	14-157

Nhận xét: Có 10 BN có bất đồng nhóm máu ABO, trong đó bất đồng chủ yếu có 5 BN, bất đồng thứ yếu có 4 BN và bất đồng hai chiều chỉ có 1 BN. Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ ABO là 47 ngày với BN bất đồng ABO hai chiều chuyển đổi

vào ngày thứ 42, bất đồng chủ yếu là 65 ngày, bất đồng thứ yếu là 26,5 ngày.

3.1.2. Sự chuyển đổi nhóm máu các hệ khác ngoài hệ ABO

Cả 25 bệnh nhân nghiên cứu không có BN nào xuất hiện KTBT sau ghép.

Bảng 3.2. Thời gian chuyển đổi kháng nguyên của các hệ nhóm máu ngoài hệ ABO

KN bất đồng	Số bệnh nhân chuyển đổi KN	Thời gian chuyển đổi nhóm máu (ngày)	Khoảng dao động (ngày)
Mi ^a	1/1	39	
M	6/6	37,8	7-157
c	7/7	35,4	7-157
E	6/6	34,3	7-157
Jk ^a	4/4	22,8	7-42
Jk ^b	4/4	19,3	14-28
P ₁	3/3	18,7	14-28
N	5/5	15,4	7-21
Le ^a	7/7	14	7-28

Nhận xét: Thời gian chuyển đổi các kháng nguyên Mi^a, M, c, E, Jk^a, Jk^b, P₁, N, Le^a lần lượt là 39 ngày, 37,8 ngày, 35,4 ngày, 34,3 ngày, 22,8 ngày, 19,3 ngày, 18,7 ngày, 15,4 ngày và 14 ngày.

3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi nhóm máu

Tất cả 25 BN đều được ghép tế bào gốc từ nguồn máu ngoại vi. Trong đó 15/25 BN

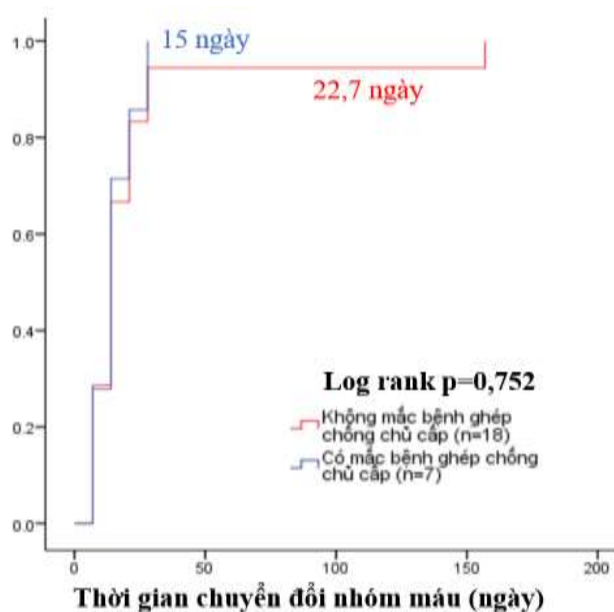
được ghép từ người cho hòa hợp HLA không hoàn toàn, 12/25 BN có bất đồng giới tính với người cho, 21 BN sử dụng phác đồ điều kiện hóa diệt tủy, 4 BN sử dụng phác đồ không diệt tủy và 10/25 BN được sử dụng phác đồ dự phòng ghép chống chủ có Methotrexate.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ghép với sự chuyển đổi nhóm máu

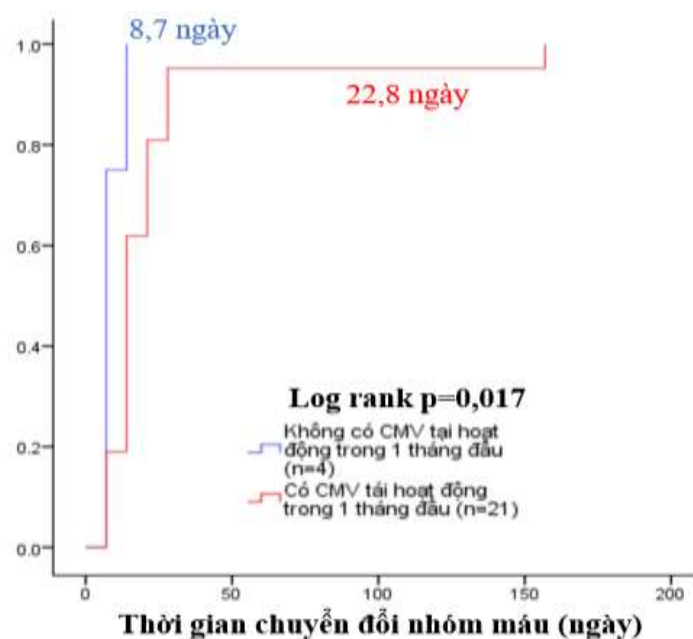
Phân tích đơn biến	Thời gian chuyển đổi nhóm máu (ngày)		
	Tỷ suất (HR)	Khoảng tin cậy 95%	p
Trẻ em với người lớn	1,489	(0,582-3,806)	0,406
Chẩn đoán u lympho và với các thể bệnh khác	0,221	(0,025-1,932)	0,172
Bất đồng với không bất đồng giới tính	1,232	(0,426-3,559)	0,7
Hòa hợp HLA hoàn toàn với không hoàn toàn	1,114	(0,458-2,711)	0,812
Bất đồng ABO chủ yếu và hai chiều với bất đồng ABO thứ yếu và không bất đồng	0,735	(0,185-2,921)	0,662
Phác đồ điều kiện hóa diệt tủy với không diệt tủy	2,007	(0,627-6,422)	0,240
Phác đồ dự phòng ghép chống chủ có hoặc không có Methotrexate	1,693	(0,452-6,34)	0,434

Nhận xét: Sự khác biệt về thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình giữa trẻ em và người lớn, giữa nhóm BN chẩn đoán u lympho và các thể bệnh khác, giữa nhóm bất đồng giới tính và không bất đồng giới tính, giữa nhóm bất đồng ABO chủ yếu và hai

chiều với bất đồng ABO thứ yếu và không bất đồng, giữa nhóm phác đồ điều kiện hóa diệt tủy và không diệt tủy, giữa nhóm phác đồ dự phòng ghép chống chủ có hoặc không có Methotrexate không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

**Biểu đồ 3.1. Mối liên quan giữa mức bệnh ghép chống chủ cấp với thời gian chuyển đổi nhóm máu**

Nhận xét: BN có mắc bệnh ghép chống chủ cấp có thời gian chuyển đổi nhóm máu là 15 ngày, BN không mắc bệnh ghép chống chủ cấp có thời gian chuyển đổi nhóm máu là 22,7 ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,726$ ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.2. Mối liên quan giữa CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu với thời gian chuyển đổi nhóm máu

Nhận xét: Những trường hợp BN có xuất hiện biến chứng CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu có thời gian chuyển đổi nhóm máu dài hơn với không mắc CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu (22,8 ngày với 8,7 ngày), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,017$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sự chuyển đổi nhóm máu của bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài không phù hợp nhóm máu

4.1.1. Sự chuyển đổi nhóm máu hệ ABO

Trong số 25 BN tham gia vào nghiên cứu có 7 BN dưới 18 tuổi, 18 BN trên 18 tuổi; 12 BN nam và 13 BN nữ; có 17 BN lơ xê mi cấp, 4 BN suy tủy xương, 2 BN u lympho, 1 BN rối loạn sinh tủy và 1 BN thalassemia.

Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ ABO là 47 ngày. Trong đó, nhóm bất đồng ABO thứ yếu chuyển đổi sớm nhất là 26,5 ngày, sau đó là nhóm bất đồng 2 chiều chuyển đổi vào ngày thứ 42 và muộn nhất là nhóm bất đồng chủ yếu vào ngày thứ

65 (bảng 3.1). Thời gian chuyển đổi KN HC của hệ ABO có sự khác nhau ở nhiều nghiên cứu. Lee và cộng sự đưa ra thời gian xuất hiện loại KN HC người cho ở nhóm bất đồng ABO thứ yếu là 36 ngày (18-422 ngày), với nhóm chủ yếu dài hơn là 97 ngày (8-157 ngày) [7]. Theo nghiên cứu của tác giả Yildirim và cộng sự (2004) nghiên cứu trên 28 BN trong đó có 3 bệnh nhân bất đồng chủ yếu, 8 bệnh nhân bất đồng thứ yếu đã đưa ra thời gian chuyển đổi nhóm máu của cả 3 nhóm bất đồng nhóm máu ABO là 90 ngày (45-160 ngày), trong đó nhóm bất đồng chủ yếu là 57 ngày (45-73 ngày) còn nhóm bất đồng thứ yếu dài hơn là 96 ngày (45-160 ngày) [4]. Sở dĩ có sự khác nhau này là do cỡ mẫu trong các nghiên cứu còn ít, bên cạnh đó các tác giả cũng chưa thống nhất thời điểm lựa chọn chuyển đổi nhóm máu của bất đồng ABO thứ yếu là ngày đầu tiên xuất hiện HC người cho hay là thời điểm chuyển đổi nhóm máu hoàn toàn sang nhóm máu người cho.

4.1.2. Sự chuyển đổi các nhóm máu khác ngoài hệ ABO

Thời gian chuyển đổi các kháng nguyên Mi^a , M , c , E , Jk^a , Jk^b , P_1 , N , Le^a lần lượt là 39 ngày, 37,8 ngày, 35,4 ngày, 34,3 ngày, 22,8 ngày, 19,3 ngày, 18,7 ngày, 15,4 ngày và 14 ngày (bảng 3.2). So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Yildirim và các cộng sự với thời gian xuất hiện của các kháng nguyên K , Fy^a , Fy^b , Jk^a , Jk^b , kháng nguyên hệ Rh của người cho lần lượt là 42 ngày, 46 ngày, 33 ngày, 28 ngày, 28 ngày, 24 ngày [4]. Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của tác giả Yildirim có sự tương đồng về thời gian trung bình chuyển đổi các kháng nguyên Jk^a , Jk^b . Theo nghiên cứu của Yildirim có chỉ ra rằng sự xuất hiện kháng nguyên được tìm thấy đầu tiên ở hệ nhóm máu Rh và Kidd, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian xuất hiện KHC của các hệ nhóm máu Lewis (Le^a), MNS (N) diễn ra sớm hơn các kháng nguyên khác, nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của tác giả Yildirim không gặp BN nào có bất đồng KN của hệ Lewis và MNS với người cho nên tác giả không nghiên cứu về thời gian chuyển đổi của các KN này.

KTBT có thể sinh ra sau ghép do bất đồng KN HC giữa BN và người cho do lympho còn sót lại của BN hoặc lympho của người cho sinh ra, hoặc do truyền máu có bất đồng KN với BN. Theo tác giả Astrid Beerlage và các cộng sự nghiên cứu hồi cứu trên 1.314 BN ghép đồng loài có 13% BN phát triển KT đồng loài, 5% BN có KT từ trước và 8% bệnh nhân có KT mới sau ghép, trong đó KT hay gặp nhất là KT chống hệ Rh (chiếm 57%), sau đó là hệ Kell, Kidd [8]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ xuất hiện KTBT trước ghép là 0% và

không có BN nào xuất hiện KTBT sau ghép. Sở dĩ có sự khác biệt này là do trong quá trình theo dõi sau truyền tế bào gốc, chúng tôi thực hiện truyền máu hòa hợp ngoài hệ ABO, tức lựa chọn KHC hòa hợp với BN cho đến khi xuất hiện hồng cầu người cho thì lựa chọn KHC hòa hợp với người cho [6]. Theo đó, chúng tôi thực hiện truyền KHC hòa hợp trên những KN bất đồng sau: Jk^a , Jk^b , Le^a , M , N , Mi^a , c , E , P_1 , đây đều là những KN có tính sinh miễn dịch cao. Do vậy, việc truyền đơn vị máu hòa hợp ngoài hệ ABO cho BN trong quá trình ghép là một vấn đề then chốt trong nghiên cứu vì: (1) theo dõi được sự chuyển đổi nhóm máu mà không bị nhiễu, (2) giảm sự sinh KTBT.

4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự chuyển đổi nhóm máu

Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ghép: Tương tự với các nghiên cứu khác, trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt về thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình giữa trẻ em và người lớn, giữa nhóm BN chẩn đoán u lympho và các thể bệnh khác, giữa nhóm bất đồng giới tính và không bất đồng giới tính, giữa nhóm bất đồng ABO chủ yếu và hai chiều với bất đồng ABO thứ yếu và không bất đồng, giữa nhóm phác đồ điều kiện hóa diệt tủy và không diệt tủy, giữa nhóm phác đồ dự phòng ghép chống chủ có hoặc không có Methotrexate không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 3.3).

Bệnh ghép chống chủ cấp: Năm 2000, Miellcarek và cộng sự đã nghiên cứu trên 383 BN có bất đồng ABO chủ yếu thì thấy rằng thời gian biến mất KT chống lại HC người cho ở những BN ghép nguồn TBG không cùng huyết thống ngắn hơn với ghép từ nguồn TBG có cùng huyết thống [9]. Kimura nghiên cứu trên những BN có bất đồng ABO chủ yếu cho thấy nhóm BN có thời gian hồi

phục HCL trong 1 tháng đầu có tỉ lệ mắc bệnh ghép chống chủ cấp cao hơn với nhóm BN không hồi phục HCL trong 1 tháng đầu [10]. Tương tự, trong nghiên cứu của chúng tôi, những BN có mắc bệnh ghép chống chủ cấp có thời gian chuyển đổi nhóm máu là 15 ngày, ngắn hơn so với BN không mắc bệnh ghép chống chủ cấp là 22,7 ngày, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,752$) (biểu đồ 3.1).

CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu sau ghép: CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu có thể là yếu tố nguy cơ chậm mọc mảnh ghép dòng HC do một số BN sẽ được điều trị Ganciclovir, có thể gây suy tủy và cũng sẽ ảnh hưởng đến quá trình tạo HC, đồng thời CMV cũng có tác dụng ức chế các tế bào tiền thân dòng HC và ức chế erythropoietin. Điều này chỉ ra rằng CMV có thể ức chế trực tiếp lên sự sản sinh HC. Trong nghiên cứu của tác giả Yanagisawa và cộng sự phân tích được tình trạng CMV tái hoạt động là yếu tố nguy cơ làm thời gian biến mất KT chống lại người cho và thời gian xuất hiện KN HC người cho diễn ra chậm hơn [11]. Tác giả Đỗ Hồng Ngọc cũng chỉ ra thời gian hết phụ thuộc truyền KHC ở bệnh nhân có CMV tái hoạt động có dài hơn với BN không mắc CMV tái hoạt động trước khi mọc ghép [12]. Tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi, ở những BN không mắc CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu có thời gian chuyển đổi nhóm máu là 8,7 ngày trong khi thời gian chuyển đổi nhóm máu ở BN có CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu dài hơn với 22,8 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,017$) (biểu đồ 3.2).

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Thời gian chuyển đổi nhóm máu trung bình của hệ

ABO ở bệnh nhân ghép TBG đồng loài là 47 ngày. Trong đó, nhóm BN bất đồng ABO chủ yếu có thời gian chuyển đổi dài nhất (ngày thứ 65), bất đồng ABO hai chiều là 42 ngày, bất đồng ABO thứ yếu là 26,5 ngày. Thời gian chuyển đổi các KN hệ nhóm máu Lewis (Le^a), MNS (N) diễn ra sớm hơn các KN khác và cả 25 BN sau ghép không có BN nào xuất hiện KTBT. CMV tái hoạt động trong 1 tháng đầu làm kéo dài thời gian chuyển đổi nhóm máu ở những BN ghép TBG đồng loài không phù hợp nhóm máu với người cho.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2011 Sep;46(9): 1167–85.
2. De la Rubia J, Arriaga F, Andreu R, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? Transfusion (Paris). 2001 Jan.
3. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. Bone Marrow Transplant. 2004 Jul 1;34(1):1–12.
4. Yildirim I, Özer Y, Yüksel MK, Arat M, Arslan Ö. Erythrocyte antigen and reticulocyte engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 Aug 1;34(4):351–5.
5. Yanagisawa R, Nakazawa H, Nishina S, Saito S, Shigemura T, Tanaka M, et al. Investigation of risk factors associated with erythrocyte engraftment after

- ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant [Internet]. 2021 Jun.
6. **The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.**
 7. **Lee JH, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kwon SW, et al.** Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2003 Feb;120(4):702–10.
 8. **Beerlage A, Halter J, Gerull S, Medinger M, Ruefli T, Stussi G, et al.** Red Blood Cell Allo-Antibodies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Blood. 2018 Nov 29;132:2551.
 9. **Mielcarek M, Leisenring W, Torok-Storb B, Storb R.** Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect. Blood. 2000 Aug 1;96(3):1150–6.
 10. **Kimura F, Sato K, Kobayashi S, et al.** Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors. Haematologica. 2008 Sep 11;93(11):1686–93.
 11. **Yanagisawa R, Nakazawa H, et al.** Investigation of risk factors associated with erythrocyte engraftment after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. Clin Transplant [Internet]. 2021 Jun.
 12. **Đỗ Hồng Ngọc, Nguyễn Quang Tùng.** Đặc điểm môc mảnh ghép hồng cầu và kết quả truyền khối hồng cầu ở một số nhóm bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài giai đoạn 2019 - 2022. 2022.

ĐẶC ĐIỂM ĐIỀU TRỊ TÁI HOẠT CMV TRÊN NGƯỜI BỆNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2023

Quách Phước Hòa¹, Nguyễn Thế Quang², Nguyễn Hạnh Thu²,
Huỳnh Văn Mẫn², Huỳnh Nghĩa^{1,2}, Phù Chí Dũng²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Người bệnh được ghép tế bào gốc đặc biệt là dị ghép thường trải qua giai đoạn suy giảm miễn dịch kéo dài và rất dễ nhiễm trùng, trong số đó có tái hoạt Cytomegalovirus (CMV), xảy ra với tần suất cao và gây biến chứng nặng nề nếu không được điều trị. Mặc dù các thuốc điều trị tái hoạt CMV hiện nay có hiệu quả cao, nhưng độc tính của những thuốc này vẫn là vấn đề cần được lưu ý. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả và độc tính của các thuốc kháng virus trong điều trị tái hoạt CMV trên người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài năm 2023 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả hàng loạt ca ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học năm 2023. **Kết quả:** Có 38 trường hợp ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, có 33 (86,8%) người bệnh tái hoạt CMV, tỷ lệ tái hoạt CMV tích lũy cộng dồn là 87% ($\pm 10,78$ với độ lệch chuẩn 95%). Thời gian trung vị từ lúc ghép đến lúc tái hoạt lần đầu là 19 (4-116) ngày. Thời gian trung vị điều trị tái hoạt lần đầu là 25 (8-45) ngày. Biến chứng giảm bạch

cầu hạt và suy thận ở nhóm sử dụng ganciclovir ghi nhận lần lượt là 80% và 40%, ở nhóm sử dụng foscarnir lần lượt là 12,5% và 87,5% và ở nhóm sử dụng valganciclovir lần lượt là 60% và 40%. Tỷ lệ đáp ứng điều trị tái hoạt lần đầu ở nhóm sử dụng ganciclovir, foscarnir, valganciclovir lần lượt là 80%, 37,5% và 80%. **Kết luận:** Các thuốc kháng virus trong điều trị tái hoạt CMV vẫn cho thấy hiệu quả cao trong điều trị, tuy nhiên độc tính của các thuốc này vẫn là thách thức và cần cá thể hóa trên từng người bệnh.

Từ khóa: Tái hoạt CMV, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

SUMMARY

STUDY OF CMV REACTIVATION IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION RECIPIENTS AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2023

Background: The patient who receives a Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), especially an allogeneic transplant, often goes through a prolonged period of immune suppression and is highly susceptible to infections. Among these, Cytomegalovirus (CMV) reactivation occurs frequently and can lead to severe complications if left untreated. Although current CMV reactivation treatments are highly effective, the toxicity of these drugs remains a concern. **Objectives:** Evaluate

¹Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Quách Phước Hòa

ĐT: 0326700193

Email: phuochoph2@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

feasibility and toxicity of antiviral drugs in the treatment of CMV reactivation in allo-HSCT patients in 2023 at the BTH Hospital. **Methods:** We retrospectively analyzed all patients who received HSCT at BTH Hospital in 2023. **Results:** A total of 38 patients were included in the analysis. Thirty-three patients (86,8%) presented with CMV reactivation, the cumulative incidence of CMV reactivation was 87% ($\pm 10,78$ standard deviation 95%). Median time from HSCT to reactivation was 19 (4-116) days. The median duration of treatment in days was 25 (8-45) days. Neutropenia and acute kidney injury in the ganciclovir group occurred at 80% and 40%, respectively, in the foscarnet group occurred at 12,5% and 87,5%, respectively, and in the valganciclovir group occurred 60% and 40%, respectively. First reactivation treatment respond rates on ganciclovir, foscarnet and valganciclovir were 80%, 37,5% and 80%, respectively. **Conclusions:** Antiviral drugs for the treatment of CMV reactivation continue to show high efficacy, however, the toxicity of these drugs remains a challenge and requires individualization for each patient.

Keywords: CMV reactivation, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CMV là herpesvirus có mặt trên toàn cầu với tần suất cao và dễ dàng lây nhiễm trên mọi lứa tuổi. Tại Việt Nam, số người bệnh và người cho tế bào gốc dương tính với huyết thanh chẩn đoán CMV lên đến 100% điều này góp phần đưa nguy cơ tái hoạt CMV sau ghép tại Việt Nam lên mức rất cao. Hiện nay, mục tiêu điều trị chính vẫn là ngăn chặn tái hoạt CMV tiến triển thành bệnh CMV. Ganciclovir và Foscarnet vẫn là 2 thuốc có hiệu quả cao và thường được sử dụng để điều trị trên những người bệnh tái hoạt CMV, tuy

nhiên độc tính ức chế tủy của ganciclovir và gây độc trên thận của foscarnet là thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng [6]. Tại bệnh viện Truyền máu huyết học thành phố Hồ Chí Minh, ghép tế bào gốc đã được thực hiện từ năm 1995. Mỗi năm tại BV TMHH có khoảng 30 ca dị ghép nên số ca tái hoạt CMV được điều trị cũng tăng lên theo thời gian, và độc tính thuốc điều trị tái hoạt CMV lên BN và cuộc ghép cũng ghi nhận nhiều hơn. Các phác đồ điều trị CMV tái hoạt thay đổi từ 2019 đến nay, một số thuốc khác cũng đưa vào sử dụng như foscarnet. Tuy nhiên, tại bệnh viện chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị cũng như tính an toàn của các phác đồ mới trong điều trị CMV tái hoạt. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “*Đặc điểm điều trị tái hoạt CMV trên người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học năm 2023*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca

- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

- **Thời gian nghiên cứu:** 01/2023 đến 12/2023.

- **Dân số nghiên cứu:** Người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài máu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian nghiên cứu có thực hiện xét nghiệm CMV-DNA sau ghép.

- **Định nghĩa biến số:**

+ Một đợt tái hoạt CMV được tính từ lúc CMV-DNA của người bệnh lớn hơn 1000 copies/ μ L cho đến khi âm tính hoặc dưới ngưỡng phát hiện ít nhất 3 tuần liên tục.

+ Giảm bạch cầu hạt do điều trị tái hoạt CMV: kể từ lúc bắt đầu điều trị tái hoạt CMV cho tới khi ngưng thuốc đủ 7 ngày, giảm bạch cầu hạt được tính khi có 1 giá trị Neutrophil nhỏ hơn hoặc bằng $1000/\mu\text{L}$ hoặc nếu người bệnh có tình trạng giảm bạch cầu hạt ngay lúc tái hoạt thì được tính khi tình trạng giảm bạch cầu hạt của người bệnh không cải thiện hoặc tăng độ theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ NCI, phiên bản 4.03.

+ Suy thận cấp do điều trị tái hoạt CMV: kể từ lúc bắt đầu điều trị tái hoạt CMV cho tới khi ngưng thuốc đủ 7 ngày, suy thận cấp được tính khi có 1 giá trị creatinine huyết thanh lớn hơn 2 lần giá trị creatinine nền trước đó của người bệnh hoặc nếu người bệnh có tình trạng suy thận cấp ngay lúc tái hoạt thì được tính khi tình trạng suy thận cấp của người bệnh không cải thiện hoặc tăng độ theo tiêu chuẩn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ NCI, phiên bản 4.03.

+ Đáp ứng điều trị tái hoạt CMV lần đầu: CMV-DNA của người bệnh âm tính hoặc dưới ngưỡng phát hiện ít nhất 2 lần cách nhau ít nhất 5 ngày trước tuần thứ 6 sau khi bắt đầu điều trị tái hoạt lần đầu. Không đáp ứng bao gồm: CMV-DNA không âm tính hoặc không dưới ngưỡng phát hiện 2 lần cách nhau ít nhất 5 ngày ở tuần thứ 6 sau khi bắt đầu điều trị tái hoạt, người bệnh chuyển sang thuốc điều trị tái hoạt khác (không tính trường hợp chuyển sang Valganciclovir), hoặc người bệnh không đủ dữ liệu CMV để theo dõi đến hết tuần 6 sau khi bắt đầu điều trị tái hoạt.

- Phân tích thống kê:

Số liệu được phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 20. Thống kê giá trị trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất đối với các biến số định lượng và tỷ lệ phần trăm cho các biến định tính. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để tính tỷ lệ tích lũy cộng dồn, OS và so sánh hiệu quả điều trị giữa các nhóm thuốc. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2023 đến tháng 12/2023, chúng tôi ghi nhận 38 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm như sau:

3.1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã thu nhận được 38 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với tỷ lệ nam gần gấp đôi nữ trong mẫu nghiên cứu. Tuổi trung vị là 25 (3-63) tuổi. Hầu hết người bệnh được chẩn đoán là bạch cầu cấp dòng tủy và lympho, chiếm 21/38 (55,2%) trường hợp. Thang điểm HCT-CI đa phần đạt 0 điểm (79%). Các người bệnh trong nghiên cứu chủ yếu ghép sibling với 23/38 (60,5%) trường hợp theo sau là ghép haplo chiếm 13/38 (34,2%) trường hợp. Liều tế bào CD34 truyền (tế bào $\text{CD34}^+ \times 10^6/\text{kg}$) trung vị là 7 (6-7,59). Có 25/38 (65,8%) trường hợp điều kiện hóa với phác đồ diệt tủy, phác đồ điều kiện hóa có ATG có 11/28 (28,9%) trường hợp cùng với phác đồ dự phòng GVHD có PT-Cy chiếm 12/38 (31,6%) trường hợp.

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trước và trong ghép

Đặc điểm		Kết quả (N=38)
Tuổi lúc ghép, trung vị (khoảng)		25 (3-63)
Giới tính, n(%)	Nam	24 (63,2%)
	Nữ	14 (36,8%)
Chẩn đoán, n(%)	Bạch cầu cấp dòng tủy và lympho	21 (55,2%)
	Bạch cầu mạn dòng tủy	2 (5,3%)
	Loạn sinh tủy	2 (5,3%)
	Khác	13 (34,2%)
HCT-CI, n(%)	0 điểm	30 (79%)
	≥ 1 điểm	8 (21%)
Người cho, n(%)	Sibling	23 (60,5%)
	Haplo	13 (34,2%)
	Unrelated	2 (5,3%)
Lượng tế bào CD34 ⁺ x 10 ⁶ /kg, trung vị (khoảng)		7 (6-7,59)
Phác đồ điều kiện hoá, n(%)	MAC	25 (65,8%)
	RIC	4 (10,5%)
	NMA	9 (23,7%)
Có dùng ATG trong phác đồ điều kiện hóa, n(%)	Có	11 (28,9%)
	Không	27 (71,1%)
Dự phòng GVHD, n(%)	Có PT-Cy	12 (31,6%)
	Không có PT-Cy	26 (68,4%)

3.2. Đặc điểm kết cục lâm sàng

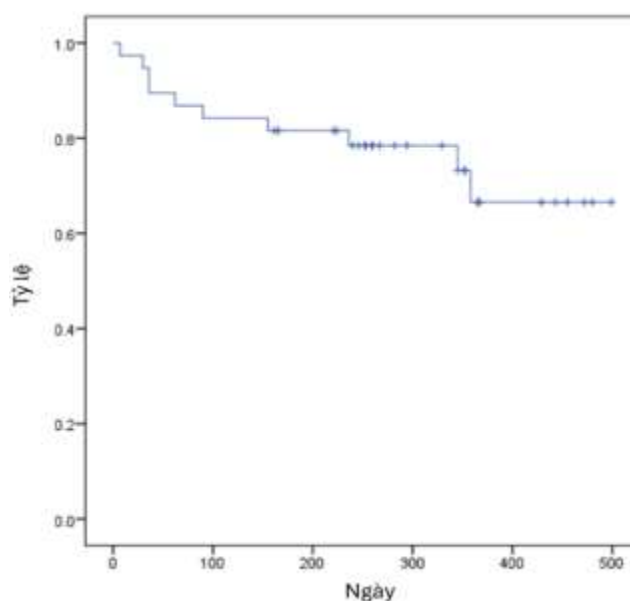
Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mọc bạch cầu hạt trung vị là 15 (10-24) ngày, thời gian mọc tiểu cầu trung vị là 20 (10-92) ngày. Thải ghép chiếm 5,3% trường hợp, tái phát chiếm 21,1% trường hợp, tử

vong chiếm 26,3% trường hợp. Trong số những ca tử vong, nguyên nhân tử vong nhiều nhất là tái phát và nhiễm trùng đều chiếm 40% trường hợp tử vong, ngoài ra còn biến chứng VOD và thải ghép đều chiếm 10% trường hợp tử vong.

Bảng 2. Đặc điểm kết cục lâm sàng

Đặc điểm	Kết quả (N=38)
Thời gian mọc bạch cầu hạt, trung vị (khoảng)	15 (10-24)
Thời gian mọc tiểu cầu, trung vị (khoảng)	20 (10-92)
Thải ghép, n(%)	2 (5,3%)
Tái phát, n(%)	8 (21,1%)
Tử vong, n(%)	10 (26,3%)

Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) tại thời điểm 1 năm sau ghép là 66,6%.



Hình 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn thời gian sống toàn bộ

3.3. Đặc điểm người bệnh tái hoạt CMV

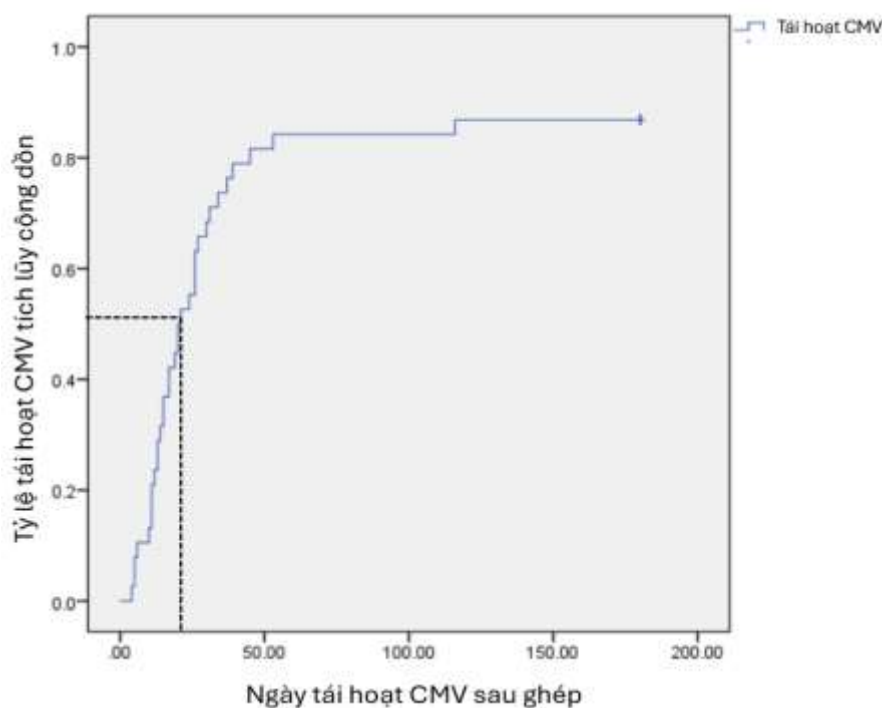
Trong 38 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, có 33/38 (86,8%) người bệnh tái hoạt CMV, trong đó số người bệnh tái hoạt 1 lần chiếm 69,7%, số người bệnh tái hoạt CMV nhiều nhất là 3 lần chiếm 5,3%. Tất cả huyết thanh CMV của người bệnh trước ghép và người cho tế bào gốc đều dương tính. Tải lượng virus trung vị ở những người bệnh lúc vừa tái hoạt là 1005 (137-40267) copies/ μ L. Thời gian trung vị từ lúc ghép đến lúc tái hoạt lần đầu là 19 (4-116) ngày. Thời gian trung vị từ lúc tái hoạt lần đầu tới lúc CMV huyết thanh âm tính 2 lần là 22 (14-50) ngày, đa số người bệnh đạt âm tính sau 2 tuần tấn công, sớm nhất là âm sau 1 tuần, tuy nhiên không ít trường hợp dương tính dai dẳng sau hơn 2 tuần tấn công. Thời gian trung vị điều trị tái hoạt lần đầu là 25 (8-45) ngày, trong đó với nhóm ganciclovir là 25 (20-34) ngày, foscarnir là 21 (8-35) ngày, valganciclovir là 21 (21-28) ngày. Thuốc khởi đầu điều trị CMV là ganciclovir chiếm 20/33 (52,6%) trường hợp, foscarnir chiếm

8/33 (21,1%), và valganciclovir là 5/33 (13,1%) trường hợp, ganciclovir thường dùng trên những ca đã hồi phục bạch cầu, foscarnir thường dùng trên những ca chưa hồi phục huyết đồ, tuy nhiên ganciclovir còn được dùng nhiều là vì tính sẵn có ở bệnh viện và chi phí điều trị dễ tiếp cận so với thuốc khác, những người bệnh điều trị valganciclovir chủ yếu tái hoạt thường diễn ra trễ nên có huyết đồ đã hồi phục, tình trạng lâm sàng đã ổn định không cần theo dõi quá sát do đó có thể theo dõi và điều trị ở ngoại trú. Trong điều trị tái hoạt lần đầu, có 3 trường hợp đổi từ ganciclovir sang foscarnir giai đoạn tấn công, 1 trường hợp đổi từ foscarnir sang ganciclovir và 1 trường hợp đổi từ valganciclovir sang ganciclovir. Nguyên nhân đổi thuốc chủ yếu do tải lượng virus vẫn còn tăng quá cao sau khi điều trị tấn công, ngoài ra đổi thuốc còn do độc tính của thuốc như suy thận quá nặng đối với foscarnir. Bạch cầu đa nhân trung tính và creatinine trung vị trong nghiên cứu lần lượt là 1,26 (0,01-19,7) K/ μ L và 72 (31,03-137,24) μ mol/L.

Bảng 3. Đặc điểm người bệnh tái hoạt CMV

Đặc điểm		Kết quả (n=33)
Đặc điểm huyết thanh CMV người nhận, n(%) (N=38)	Dương	38 (100%)
	Âm	0 (0%)
Đặc điểm huyết thanh CMV người cho, n(%) (N=38)	Dương	38 (100%)
	Âm	0 (0%)
Tải lượng virus, trung vị (khoảng)		1005 (137-40267)
Thời gian từ lúc ghép đến lúc tái hoạt lần đầu, trung vị (ngày)		19 (4-116)
Khoảng thời gian từ lúc tái hoạt lần đầu tới lúc CMV huyết thanh âm tính 2 lần liên tiếp, trung vị (ngày)		22 (14-50)
Thời gian điều trị tái hoạt lần đầu, trung vị (khoảng)		25 (8-45)
Số lần tái hoạt CMV, n (%)	1	23 (69,7%)
	2	8 (24,2%)
	3	2 (6,1%)
Điều trị khởi đầu, n(%)	Ganciclovir	20 (60,6%)
	Foscarnir	8 (24,2%)
	Valganciclovir	5 (15,2%)
Bạch cầu đa nhân trung tính và creatinine bắt đầu điều trị tái hoạt CMV, trung vị (khoảng)	Bạch cầu đa nhân trung tính, K/ μ L	1,26 (0,01-19,7)
	Creatinine, μ mol/L	72 (31,03-137,24)

Tỷ lệ tái hoạt CMV tích lũy cộng dồn là 87% ($\pm 10,78$ với độ lệch chuẩn 95%).

**Hình 2. Đặc điểm tái hoạt CMV tích lũy cộng dồn**

3.4. Đặc điểm điều trị tái hoạt CMV

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 20 người bệnh được sử dụng ganciclovir làm thuốc điều trị tái hoạt trong lần tái hoạt đầu tiên, 8 người bệnh được sử dụng foscarnir và 5 người bệnh sử dụng valganciclovir. Biến chứng giảm bạch cầu hạt và suy thận ở nhóm sử dụng ganciclovir ghi nhận lần lượt là 80% và 40%, ở nhóm sử dụng foscarnir ghi nhận

lần lượt là 12,5% và 87,5% và ở nhóm sử dụng valganciclovir lần lượt là 60% và 40%. Ganciclovir và valganciclovir làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu hạt lên gấp 6,08 lần so với foscarnir (95% CI; 0,96-38,54; $p=0,0026$) và foscarnir làm tăng nguy cơ suy thận lên 2,19 lần so với ganciclovir và valganciclovir (95% CI; 1,27-3,78; $p=0,0391$).

Bảng 4. Biến chứng do thuốc kháng virus trong lần tái hoạt đầu tiên

Đặc điểm	Ganciclovir	Foscarnir	Valganciclovir
	n=20 (%)	n=8 (%)	n=5 (%)
Giảm bạch cầu hạt	16 (80%)	1 (12,5%)	3 (60%)
Suy thận	8 (40%)	7 (87,5%)	2 (40%)

Hiệu quả điều trị ở nhóm người bệnh sử dụng ganciclovir làm thuốc điều trị tái hoạt CMV trong lần tái hoạt đầu tiên là 80%, ở nhóm người bệnh sử dụng foscarnir là 37,5% và ở nhóm sử dụng valganciclovir là 80%. Hiệu quả của foscarnir thấp do nhiều nguyên nhân phối hợp như suy thận do thuốc phải chỉnh liều thuốc làm kéo dài thời gian điều

trị, tình trạng người bệnh khi dùng thuốc thường nặng và có nhiều vấn đề phối hợp làm tăng nguy cơ tử vong. Dù tỷ lệ thành công của nhóm ganciclovir và valganciclovir cao hơn foscarnir, tuy nhiên sự khác nhau của hiệu quả điều trị giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Hiệu quả điều trị tái hoạt lần đầu CMV sau ghép

Thuốc điều trị	Tỷ lệ đáp ứng
Ganciclovir, n=20	16 (80%)
Foscarnir, n=8	3 (37,5%)
Valganciclovir, n=5	4 (80%)

IV. BÀN LUẬN

Ghép tế bào gốc là quy trình trong đó các tế bào gốc tạo máu của người cho được truyền cho người nhận với mục đích phục hồi và thay thế toàn bộ hoặc một phần hệ thống tạo máu. Sau khi điều trị, người bệnh trải qua giai đoạn giảm bạch cầu nặng cho đến khi bạch cầu trung tính hồi phục. Thời điểm 100 ngày đầu tiên sau ghép (giai đoạn mọc mảnh ghép) được đặc trưng bởi sự suy giảm miễn dịch tế bào do giảm số lượng tế

bào diệt tự nhiên của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và tế bào T của hệ thống miễn dịch thích nghi. Điều này làm cho người bệnh đặc biệt dễ bị nhiễm hoặc tái nhiễm các virus tiềm ẩn trong cơ thể, trong đó virus CMV là virus thường gặp nhất ở người bệnh sau ghép tế bào gốc. Nhiễm CMV cũng có liên quan đến nhiễm trùng, nhiễm nấm, GVHD và dẫn đến kết cục lâm sàng xấu hơn. Hiện nay mục tiêu điều trị chính vẫn là ngăn cho tình trạng tái hoạt CMV tiến triển thành bệnh CMV [6].

Trong 38 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, có 33 người bệnh tái hoạt CMV chiếm 86,8%, tỷ lệ tái hoạt CMV tích lũy cộng dồn là 87% ($\pm 10,78$ với độ lệch chuẩn 95%). Số lượng người bệnh tái hoạt CMV trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của tác giả I Ruiz-Camps là 24,4% [4], nghiên cứu của Phaeton Zavras là 76,4% [6]. Điều này có thể do tất cả huyết thanh CMV của người bệnh trước ghép và người cho tế bào gốc đều dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi, đây là một trong những yếu tố góp phần làm tăng tỷ lệ tái hoạt CMV đã được chứng minh trước đây [7], trong nghiên cứu I Ruiz-Camps tần suất người cho và người nhận đều dương chỉ có 65,1% [4], còn trong nghiên cứu của Phaeton Zavras là 60,6% [6]. Bên cạnh tần suất tái hoạt CMV cao hơn so với các nghiên cứu thì thời gian trung vị từ lúc ghép đến lúc tái hoạt lần đầu là 19 (4-116) ngày, ngắn hơn so với các nghiên cứu khác như 32 (27-38) ngày của Phaeton Zavras [6], của I Ruiz-Camps là 53 (6-518) ngày [4]. Ngoài ra, do tái hoạt CMV xảy ra sớm sau ghép nên tình trạng lâm sàng người bệnh chưa ổn định như dễ nhiễm trùng, dễ tổn thương thận do các thuốc điều kiện hóa và thuốc dự phòng GVHD sau ghép,... điều này dẫn đến phải giảm liều thuốc điều trị kháng virus, dẫn đến kéo dài thời gian điều trị tái hoạt lần đầu, với thời gian trung vị của nhóm ganciclovir là 25 (20-34) ngày, foscarnir là 21 (8-35) ngày, valganciclovir là 21 (21-28) ngày, kéo dài hơn so với nghiên cứu khác như của tác giả I Ruiz-Camps với ganciclovir là 18 (5-45) ngày, foscarnir 15 (3-60) ngày, valganciclovir 20 (3-63) ngày [4]. Thời gian trung vị từ lúc tái hoạt lần đầu tới lúc CMV huyết thanh âm tính 2 lần trong nghiên cứu

của chúng tôi là 22 (14-50) ngày, đa số người bệnh đạt âm tính sau 2 tuần tấn công, sớm nhất là âm sau 1 tuần, tuy nhiên không ít trường hợp dương tính dai dẳng sau hơn 2 tuần tấn công. Thời gian trung vị điều trị tái hoạt lần đầu là 22 (8-45) ngày ngắn hơn thời gian trung vị đáp ứng điều trị là 25 (14-50) ngày, nguyên nhân là do một số người bệnh tử vong trong lúc điều trị nên làm rút ngắn thời gian điều trị của những người bệnh này và những người bệnh này được đánh giá là không đáp ứng với điều trị. Thuốc khởi đầu điều trị CMV là ganciclovir chiếm 20/33 (52,6%) trường hợp, foscarnir chiếm 8/33 (21,1%), và valganciclovir là 5/33 (13,1%) trường hợp, ganciclovir thường dùng trên những ca đã hồi phục bạch cầu, foscarnir thường dùng trên những ca chưa hồi phục huyết đồ, tuy nhiên ganciclovir được dùng nhiều nhất là vì tính sẵn có ở bệnh viện và chi phí điều trị dễ tiếp cận so với thuốc khác. Những người bệnh điều trị valganciclovir chủ yếu tái hoạt thường diễn ra trễ nên có huyết đồ đã hồi phục, tình trạng lâm sàng đã ổn định không cần theo dõi quá sát do đó có thể theo dõi và điều trị ở ngoại trú. Trong điều trị tái hoạt lần đầu, có 3 trường hợp đổi từ ganciclovir sang foscarnir giai đoạn tấn công, 1 trường hợp đổi từ foscarnir sang ganciclovir và 1 trường hợp đổi từ valganciclovir sang ganciclovir. Nguyên nhân đổi thuốc chủ yếu do tải lượng virus vẫn còn tăng quá cao sau khi điều trị tấn công, ngoài ra đổi thuốc còn do độc tính của thuốc như suy thận quá nặng đối với foscarnir.

Biến chứng giảm bạch cầu hạt trong 20 trường hợp sử dụng ganciclovir ghi nhận là 80% cao hơn tác giả G. Venton là 50% [5]. Đối với nhóm sử dụng valganciclovir thì biến chứng giảm bạch cầu hạt trong nghiên

cứu chúng tôi là 60% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Phaeton Zavras là 34,8% [6]. Tần suất giảm bạch cầu hạt ở nhóm sử dụng ganciclovir và valganciclovir của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể do thời gian tái hoạt CMV ở nghiên cứu chúng tôi ngắn hơn so với các nghiên cứu khác với thời gian trung vị là 19 (4-116) ngày, điều này dẫn đến người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi khi bắt đầu điều trị tái hoạt CMV đa phần vẫn chưa hồi phục bạch cầu hạt hoàn toàn, làm gia tăng tần suất giảm bạch cầu hạt. Ở nhóm sử dụng foscarnet, biến chứng giảm bạch cầu hạt ghi nhận là 12,5% tương đương với tác giả tác giả Robin K. Avery là 14,9% [1], thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Phaeton Zavras là 48,9% [6], điều này được lý giải một phần do trong nghiên cứu của tác giả Phaeton Zavras foscarnet thường được sử dụng trên những người bệnh có tình trạng giảm các dòng tế bào máu trước đó. Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy ganciclovir và valganciclovir làm tăng nguy cơ giảm bạch cầu hạt lên gấp 6,08 lần so với foscarnet (95% CI; 0,96-38,54; $p=0,0026$).

Đối với biến chứng suy thận, tần suất xuất hiện ở nghiên cứu chúng tôi cũng cao hơn so với các nghiên cứu khác. Ở nhóm người bệnh sử dụng ganciclovir là 40% cao hơn so với tác giả Pierre Reusser là 2% [3]. Ở nhóm sử dụng foscarnet, biến chứng suy thận là 87,5% cao hơn nghiên cứu của Robin K. Avery là 21,3% [1] và của tác giả Phaeton Zavras là 34% [6]. Và ở nhóm sử dụng valganciclovir là 40% cao hơn so với tác giả Phaeton Zavras là 13% [6]. Tương tự biến chứng giảm bạch cầu hạt, trên những người bệnh suy thận, thời gian tái hoạt CMV trong nghiên cứu của chúng tôi sớm hơn các

nghiên cứu khác, đây là thời điểm mà độc tính trên thận của các thuốc điều kiện hóa vẫn chưa ổn định kèm theo thời điểm này tần suất hiện các biến chứng khác xảy ra nhiều như nhiễm trùng, VOD, bên cạnh đó thời gian điều trị tái hoạt khá lâu với trung vị là 25 (8-45) ngày từ đó làm biến chứng suy thận xảy ra nhiều hơn so với các nghiên cứu khác. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy foscarnet làm tăng nguy cơ suy thận lên 2,19 lần so với ganciclovir và valganciclovir (95% CI; 1,27-3,78; $p=0,0391$).

Hiệu quả điều trị của ganciclovir và valganciclovir đạt lần lượt khoảng 80% và 80% tương đồng với nghiên cứu của tác giả I Ruiz-Camps là 83,7% và 91,4% [4]. Đối với foscarnet, hiệu quả điều trị khoảng 37,5% khá thấp so với các nghiên cứu khác như của tác giả I Ruiz-Camps là 75,8% [4], và 85% của tác giả S Moretti [2]. Những người bệnh được sử dụng foscarnet làm thuốc đầu tiên điều trị kháng virus trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần đang có tình trạng lâm sàng xấu, có nhiều vấn đề kèm theo như nhiễm trùng, nguy cơ tái phát cao, hệ miễn dịch chưa hồi phục,... từ đó làm tăng tần suất tử vong góp phần dẫn đến thất bại trong điều trị foscarnet. Bên cạnh đó, tình trạng suy thận khi sử dụng thuốc bắt buộc phải chỉnh liều thuốc theo chức năng thận hoặc phải đổi sang ganciclovir cũng góp phần làm tăng tỷ lệ thất bại của foscarnet. Dù tỷ lệ thành công của nhóm ganciclovir và valganciclovir cao hơn foscarnet, tuy nhiên sự khác nhau của hiệu quả điều trị giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê, kết quả này tương đồng với tác giả I Ruiz-Camps [4].

V. KẾT LUẬN

Ngăn ngừa tái hoạt CMV tiến triển thành bệnh CMV vẫn là mục tiêu điều trị tái hoạt CMV hiện nay, các thuốc kháng virus trong điều trị tái hoạt CMV vẫn cho thấy hiệu quả cao trong việc đạt được mục tiêu này. Tuy nhiên độc tính của các thuốc này vẫn là thách thức đối với các nhà lâm sàng và cần cá thể hóa trên từng người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Avery Robin K, Alain Sophie, Alexander Barbara D, et al.** (2021). "Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial". *Clinical Infectious Diseases*, 75 (4), pp. 690-701.
2. **Moretti S., Zikos P., Van Lint M. T., et al.** (1998). "Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study". *Bone Marrow Transplant*, 22 (2), pp. 175-80.
3. **Reusser P., Einsele H., Lee J., et al.** (2002). "Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation". *Blood*, 99 (4), pp. 1159-64.
4. **Ruiz-Camps Isabel, Len Oscar, de la Cámara Rafael, et al.** (2011). "Valganciclovir as Pre-Emptive Therapy for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients". 16 (7), pp. 951-957.
5. **Venton G., Crocchiolo R., Fürst S., et al.** (2014). "Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective monocentre study on 547 patients". *Clin Microbiol Infect*, 20 (2), pp. 160-6.
6. **Zavras P., Su Y., Fang J., et al.** (2020). "Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study". *Biol Blood Marrow Transplant*, 26 (8), pp. 1482-1491.
7. **Zhou Wendi, Longmate Jeff, Lacey Simon F., et al.** (2009). "Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients". *Blood*, 113 (25), pp. 6465-6476.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ MTR VÀ VAI TRÒ CỦA KHẢO SÁT MGMT TRONG U LYMPHO NGUYÊN PHÁT TẠI HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Vũ Hải Sơn^{1,2}, Lê Hùng Phong², Nguyễn Thị Lan Hương²,
Dương Hoàng Quỳnh An², Trần Thanh Tùng²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: U lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương là một trong những thể bệnh hiếm gặp, độ ác tính cao. Tuy vậy, số lượng các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về nhóm bệnh này vẫn chưa có nhiều. Vì thế, chưa có hướng dẫn nào giúp xác định phác đồ điều trị tối ưu nhất cũng như mô hình tiên lượng chính xác nhất cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là bệnh nhân người Việt. **Mục tiêu:** Bước đầu đánh giá hiệu quả của phác đồ MTR (Methotrexate – Temozolomide và Rituximab) và ý nghĩa tiên lượng của sự methyl hóa gene MGMT trong điều trị U lympho nguyên phát tại hệ thần kinh trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh U lympho nguyên phát hệ thần kinh tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06/2023 đến hết tháng 06/2024. **Kết quả:** Có 26 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu với tuổi trung bình là 54,4. 100% bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh là U lympho tế bào B lớn lan tỏa. Tổn thương não thường gặp là ở đại não (84,6%) và tổn thương một bên (65,4%). Tuy nhiên, có 23,1% bệnh nhân tổn thương 2 bên, 15,4% tổn

thương tại tiểu não. Tỷ lệ đáp ứng chung và đáp ứng hoàn toàn sau khi hóa trị lần lượt là 80,2% và 76,9%. Có sự khác biệt về mức độ methyl hóa MGMT giữa 2 nhóm đạt và không đạt lui bệnh hoàn toàn sau 4 chu kỳ, tuy nhiên khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,79$). **Kết luận:** U lympho nguyên phát tại hệ thần kinh trung ương có nhiều đặc điểm riêng biệt so với u lympho hệ thống. Phác đồ MTR bước đầu tỏ ra có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhân U lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương. Ý nghĩa tiên lượng của gene MGMT vẫn còn chưa xác định được rõ và cần thêm nhiều nghiên cứu khác để khảo sát sự tương quan giữa mức độ methyl hóa MGMT và đáp ứng điều trị.

Từ khóa: Hệ thần kinh trung ương, u lympho, temozolomide, phác đồ MTR, MGMT.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS OF MTR REGIMEN AND THE ROLE OF MGMT METHYLATION ASSESSMENT IN PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA

Introduction: Primary central nervous system lymphoma is one of the rare and highly malignant diseases. However, the number of studies in the world and Vietnam on this group of diseases is still limited. Therefore, there are no guidelines to help determine the most optimal treatment plan as well as the most accurate prognostic model for this group of patients, especially Vietnamese patients. **Objectives:**

¹Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Vũ Hải Sơn

SĐT: 0702793455

Email: nguyenvuhaison@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Evaluating the effectiveness of the MTR regimen (Methotrexate - Temozolomide and Rituximab) and the prognostic role of MGMT gene methylation in the treatment of primary central nervous system lymphoma. **Research method:** The study describes a series of cases of primary central nervous system lymphoma at Cho Ray Hospital from June 2023 to the end of June 2024. **Results:** There were 26 patients included in the study with an average age of 54.4 years. 100% pathological results of patients were diffuse large B-cell lymphoma. Common brain lesions are in the cerebrum (84.6%) and unilateral lesions (65.4%). However, 23.1% of patients have bilateral lesions and 15.4% of patients have lesions in the cerebellum. The overall response and complete response rate after chemotherapy was 80.2% and 76.9% respectively. There was a difference in the methylation level of MGMT between the 2 groups that achieved and did not achieve complete remission after 4 cycles, however, this difference was not statistically significant ($p = 0.79$) **Conclusion:** Primary central nervous system lymphoma has many distinct characteristics compared to systemic lymphoma. The MTR regimen initially showed good effectiveness in treating this group of patients. The prognostic significance of the MGMT gene remains unclear and more studies are needed to examine the correlation between the level of MGMT methylation and treatment response.

Keywords: Central nervous system, lymphoma, temozolomide, MTR regimen, MGMT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho (lymphoma) là bệnh lý ác tính dòng lympho thường gặp nhất và là một trong những loại ung thư có tần suất mắc cao nhất trên thế giới. U lympho hệ thần kinh

trung ương (TKTU), cả nguyên phát hay thứ phát, là một thể bệnh ít gặp nhưng diễn tiến nhanh của u lympho không Hodgkin. U lympho nguyên phát TKTU liên quan đến các mô thần kinh bao gồm não, các dây thần kinh sọ, tuỷ sống, hốc mắt và màng não.

Trước đây, tiên lượng u lympho nguyên phát TKTU rất xấu, thời gian sống sót toàn bộ chỉ là 1,5 tháng nếu không điều trị và tỉ lệ sống sót sau 5 và 10 năm lần lượt là 29,9% và 22,2% [1,2]. Tiên lượng kém này có thể là do các lý do sau: (1) hàng rào máu não làm thuốc khó xâm nhập vào hệ TKTU, (2) phần lớn các bệnh nhân lớn tuổi không thể dung nạp với các phác đồ điều trị tích cực, (3) các tế bào ác tính có khả năng kháng lại với hoá trị vốn có. Điều này cho đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ một cách rõ ràng. Kể từ sau sự ra đời của các phác đồ điều trị mới mà đặc biệt là các phác đồ dựa trên nền tảng là methotrexate, điều trị u lympho nguyên phát tại TKTU đã có sự tiến bộ giúp cải thiện tỉ lệ sống còn của nhóm bệnh này. Nhiều phác đồ đã được đưa ra và ứng dụng trong điều trị u lympho nguyên phát hệ TKTU như phác đồ MATRix (Methotrexate, Aracytine, Thiotepa và Rituximab), R-MTX (Rituximab, Methotrexate), R-MPV (Rituximab, Methotrexate, Procarbazine và Vincristin), MTR (Methotrexate, Temozolomide và Rituximab)... Tuy vậy, việc lựa chọn phác đồ nào để cân bằng giữa tỉ lệ lui bệnh và độc tính của phác đồ điều trị, đặc biệt là trên đối tượng người bệnh là u lympho ở hệ thần kinh trung ương thường là người lớn tuổi và có chức năng sinh hoạt, vận động hạn chế đòi hỏi sự đánh giá vô cùng cẩn trọng của bác sĩ điều trị. Vì tỉ lệ mới mắc ít gặp nên hiện tại ít có nghiên cứu nào trên thế giới và tại Việt

Nam chỉ ra được phác đồ nào là phác đồ điều trị nào là tối ưu cho bệnh nhân được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại hệ thần kinh, đặc biệt là nhóm bệnh nhân người Việt. Tác giả Hoàng Thị Thúy Hà cùng cộng sự đã tiến hành đánh giá hiệu quả của phác đồ R-MTX trên bệnh nhân U lympho tế bào B lớn lan tỏa nguyên phát tại hệ TKTU và đã chứng minh được hiệu quả của phác đồ này với OS 2 năm là 73,3% và PFS 2 năm là 66,5% [3]. Dữ liệu về hiệu quả của các phác đồ khác tại Việt Nam thì vẫn còn hạn chế. Bên cạnh đó, các yếu tố tiên lượng trong u lympho nguyên phát tại hệ TKTU cũng chưa được nghiên cứu nhiều như trong u lympho hệ thống. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành thực hiện nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ hóa trị phối hợp Methotrexate, Temozolomide và Rituximab (MTR), một phác đồ mới được áp dụng trong điều trị tại Việt Nam gần đây, để cung cấp thêm dữ liệu khoa học cho các bác sĩ lâm sàng trong quyết định chọn lựa phương án điều trị phù hợp nhất với bệnh nhân. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chứng tỏ cũng khảo sát về đặc điểm và ý nghĩa của sự methyl hóa gene MGMT (O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase), một yếu tố được dự đoán có liên quan đến sự nhạy cảm với các tác nhân hóa trị liệu nhóm alkyl hóa như Temozolomide trong U lympho nguyên phát hệ TKTU.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 06/2023 đến hết tháng 06/2024.

Dân số nghiên cứu: Người bệnh mới được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại hệ TKTU.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại hệ TKTU được điều trị với phác đồ MTR tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06 năm 2023 đến hết tháng 06 năm 2024.

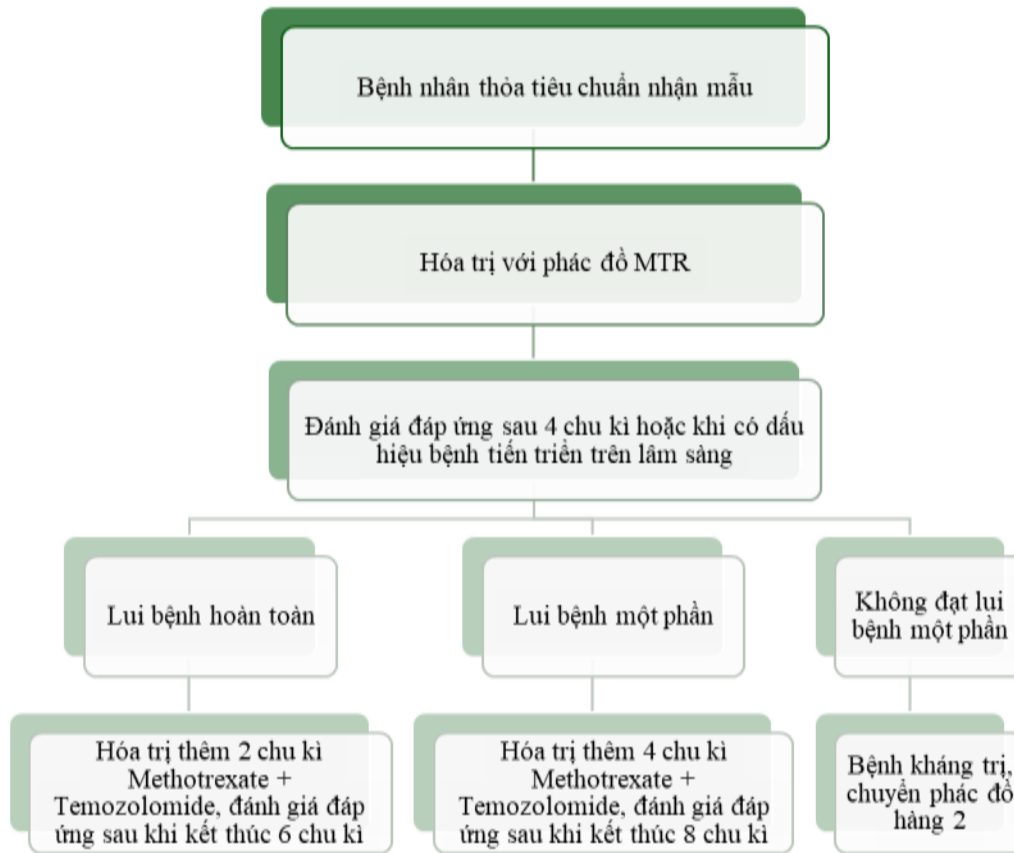
Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh đã được chẩn đoán ung thư khác, tiền sử có hoá xạ trị trước đây.

Phương pháp nghiên cứu: Nhóm nghiên cứu đã tiến hành thu thập thông tin của tất cả bệnh nhân được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại hệ TKTU tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 06/2023 đến 06/2024. Mẫu mô vùi nên lúc chẩn đoán của các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu sẽ được khoanh vùng đánh dấu vị trí mô u, ly trích DNA và giải trình tự để khảo sát sự methyl hóa gene MGMT bằng bộ kit Therascreen® MGMT Pyro® Kit (Qiagen, Đức).

Những bệnh nhân sau khi được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm chẩn đoán sẽ được tiến hành điều trị với phác đồ 3 thuốc MTR. Mỗi chu kỳ cách nhau 14 ngày với liều thuốc như sau:

- Methotrexate 8 g/m² vào ngày 1 mỗi chu kỳ.
- Rituximab 375 mg/m² vào ngày 1 hoặc 2 từ chu kỳ 1 tới chu kỳ 4.
- Temozolomide 150 mg/m² từ ngày 7 đến ngày 11 các chu kỳ 2, 4, 6, 8.

Lưu đồ điều trị và đánh giá đáp ứng được thực hiện như sau:



Hình 1: Lưu đồ điều trị và theo dõi bệnh nhân trong nghiên cứu

Xử lý số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất, tỉ lệ phần trăm. Đối với biến định lượng có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình và khoảng tin cậy 95%, biến định lượng không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị, giá trị nhỏ nhất và giá trị lớn nhất. Sử dụng phép kiểm χ^2 , phép kiểm T test để so sánh 2 giá trị trung bình của biến định lượng có phân phối chuẩn và phép kiểm Mann-Whitney để so sánh 2 giá

trị trung vị của biến định lượng không có phân phối chuẩn. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 06/2023 đến 06/2024. Nhóm nghiên cứu đã ghi nhận 26 case bệnh U lympho nguyên phát tại hệ TKTU mới chẩn đoán và điều trị với phác đồ MTR. Đặc điểm của mẫu trong nghiên cứu được ghi nhận trong bảng sau:

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	N = 26
Tuổi chẩn đoán	54,3 (49,0 – 59,6)
≥ 60 tuổi	11 (42,3%)
≥ 40 và < 60 tuổi	11 (42,3%)
< 40 tuổi	4 (15,4%)

Giới tính	
Nam	15 (57,7%)
Nữ	11 (42,3%)
Phân nhóm giải phẫu bệnh theo WHO	
U lympho tế bào B lớn lan tỏa, nhóm trung tâm mầm	14 (53,8%)
U lympho tế bào B lớn lan tỏa, nhóm không trung tâm mầm	12 (46,2%)
Công thức máu	
HGB (g/L)	133,2 (127,2 – 138,6)
PLT (G/L)	314,9 (274,4 – 355,4)
WBC (G/L)*	9,9 (6,9 – 23,0)
Sinh hóa máu	
Creatinin (mg/dL)	
β 2-microglobulin (μ g/mL)	1728,2 (1446,3 – 2010,2)
LDH (IU/L)	222,8 (183,6 – 270,0)
Vị trí khối u	
Phân chia theo đường giữa	
Tồn thương 1 bên	17 (65,4%)
Tồn thương 2 bên	6 (23,1%)
Tồn thương các cấu trúc đường dọc giữa	3 (11,5%)
Phân chia theo vị trí tương đối so với lều não	
Tồn thương đại não	22 (84,6%)
Tồn thương tiểu não	4 (15,4%)

*: biến không có phân phối chuẩn

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận một số đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại TKTU, các đặc điểm này có nhiều điểm tương tự nhưng cũng có một số đặc điểm khác biệt đối với U lympho hệ thống.

Đối với 26 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho nguyên phát tại hệ TKTU nói trên đã được tiến hành hóa trị liệu với phác đồ phối hợp 3 thuốc MTR và theo dõi sau điều trị, kết quả đánh giá đáp ứng điều trị ban đầu được ghi nhận theo bảng sau:

Bảng 6: Kết quả đánh giá đáp ứng sau điều trị

Mức độ đáp ứng	Sau 4 chu kỳ điều trị (N = 26)	Sau khi kết thúc hóa trị (N = 26)
Bệnh không đáp ứng/tiến triển/tử vong	5* (19,2%)	5 (19,2%)
Lui bệnh một phần	10 (38,5%)	1 (3,9%)
Lui bệnh hoàn toàn	11 (42,3%)	10 (76,9%)

*: có 2 bệnh nhân tử vong do bệnh tiến triển

Nhận xét: Gần 80% bệnh nhân ghi nhận tình trạng bệnh thuyên giảm ở lần đánh giá đáp ứng đầu tiên, trong đó tỉ lệ đạt lui bệnh toàn phần chiếm gần ½ tổng số bệnh nhân. Sau khi được tiếp tục hóa trị theo liệu trị, nhiều bệnh nhân đạt được mức độ lui bệnh sâu hơn với tỉ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn tăng lên nhiều sau khi kết thúc lộ trình hóa trị (76,9%). Tỉ lệ đáp ứng chung toàn bộ sau hóa trị là 80,2%.

Bên cạnh đó, dựa theo khảo sát của một số y văn thế giới trước đó, nhóm nghiên cứu

chúng tôi cho rằng sự methyl hóa của gene MGMT có thể liên quan đến sự nhạy cảm với các tác nhân alkyl hóa như Temozolomide. Chính vì thế, chúng tôi đã tiến hành khảo sát đặc điểm của gene MGMT trên các bệnh nhân này. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành ly trích DNA từ mẫu mô vùi nền của 18 bệnh nhân và khảo sát mức độ methyl hóa của MGMT. Kết quả ghi nhận như sau:

Bảng 7: Mối liên quan giữa sự methyl hóa MGMT và đáp ứng điều trị

Mức độ đáp ứng sau 4 chu kì hóa trị	Mức độ methyl hóa gene MGMT* (N=18)	Giá trị p
Không đạt lui bệnh hoàn toàn	14,7% (2,3% - 82,0%)	p = 0,79
Lui bệnh hoàn toàn	26,5% (2,8% - 67,5%)	
Tổng	14,7% (2,3% - 82,0%)	

*: biến không có phân phối chuẩn

Nhận xét: Nhóm đạt được lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị tấn công 4 chu kì bằng phác đồ MTR có mức độ methyl hóa MGMT trung vị cao hơn nhóm không đạt được lui bệnh hoàn toàn, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm nghiên cứu trong thời gian từ 06/2023 đến 06/2024 đã tiến hành khảo sát và mô tả 26 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho nguyên phát TKTU. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi hơn với tuổi trung bình của mẫu được chọn là 54,3 và tỉ lệ ưu thế bệnh nhân nam nhiều hơn nữ. Kết quả này tương đồng với các đặc điểm dịch tễ chung của U lympho hệ thống cũng như U lympho nguyên phát tại hệ TKTU [4].

100% bệnh nhân được đưa vào khảo sát đều có chẩn đoán giải phẫu bệnh là U lympho tế bào B lớn lan tỏa. Đây là một điểm khác biệt đáng kể so với các khảo sát

chung về U lympho với tỉ lệ U lympho tế bào B lớn lan tỏa chỉ chiếm khoảng 1/3 [4]. Tuy vậy tỉ lệ giữa nhóm trung tâm mầm và không trung tâm mầm của chúng tôi có sự khác biệt với những nghiên cứu khác. Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thúy Hà trên cùng nhóm bệnh nhân tại cùng một cơ sở điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy ghi nhận tỉ lệ phân nhóm không trung tâm mầm chiếm ưu thế với tỉ lệ 80,7% [3]. Sự khác biệt này có lẽ do cỡ mẫu trong khảo sát của chúng tôi còn hạn chế, vì vậy chưa có tính đại diện cao.

Các kết quả khảo sát huyết đồ đều nằm trong khoảng tham chiếu bình thường, điều này phù hợp với sinh bệnh học của U lympho nguyên phát tại hệ TKTU là thể bệnh khu trú tại hệ thần kinh, tủy xương của những bệnh nhân này không có sự xâm lấn của tế bào ác tính, một số trường hợp còn biểu hiện tăng bạch cầu cho thấy đáp ứng của tủy xương vẫn còn được bảo tồn trong U lympho nguyên phát TKTU.

Về vị trí khối u, đa phần khối u nguyên phát ở não thường biểu hiện khu trú hoặc một bên, các tổn thương não đa ổ thường gặp trong u di căn não hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân bị tổn thương lan tỏa cả 2 bán cầu cũng chiếm tới gần ¼ tổng số bệnh nhân. Kết quả này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của một số tác giả khác như tác giả Lê Phùng Thành cùng cộng sự khi khảo sát đặc điểm hình ảnh học của 26 bệnh nhân U lympho não tại Bệnh viện Việt Đức cũng ghi nhận tổn thương nhiều u lan tỏa lên đến 42,3% [5]. Đây có thể là một trong những đặc điểm hình ảnh khác biệt với các u nguyên phát tại não khác giúp gợi ý đến u lympho. Đa số các tổn thương thường gặp ở đại não, có 15,4% trường hợp bệnh là tổn thương tại tiểu não. Kết quả này tương tự với báo cáo của tác giả Lê Phùng Thành (15,4%) và Hoàng Thị Thúy Hà (19,3%) [3,5]. Nghiên cứu chưa ghi nhận tổn thương tại các vị trí khác như thân não, tủy sống, mắt, thần kinh sọ là những vị trí tổn thương TKTU khác của u lympho có lẽ là do cỡ mẫu của chúng tôi cũng còn hạn chế nên chưa phát hiện những trường hợp có tổn thương tại các vị trí hiếm gặp. Ngoài ra, 100% bệnh nhân của chúng tôi đều có khối u nội sọ tại nhu mô não nên việc chọc dịch não tủy để chẩn đoán tổn thương màng não chưa được thực hiện thường quy nên nghiên cứu chưa ghi nhận tỉ lệ có tổn thương tại vị trí này.

Tỉ lệ đáp ứng chung sau khi hóa trị 4 chu kì và khi kết thúc hóa trị được ghi nhận lần lượt là 80,8% và 80%, trong đó tỉ lệ đạt được lui bệnh hoàn toàn sau khi hoàn tất 6 đến 8 chu kì của phác đồ MTR là 76%. Kết quả này tương tự với báo cáo của James L. Rubenstein và cộng sự báo cáo tỉ lệ bệnh tiến triển sau điều trị tấn công 4 chu kì với phác đồ MTR là 20%, tỉ lệ đáp ứng chung là 80%

[6]. Tuy nhiên, tỉ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 4 chu kì của chúng tôi thấp hơn so với James (42,3% so với 66%), dù vậy, đa số bệnh nhân của chúng tôi khi đã đáp ứng nếu tiếp tục hóa trị thì có thể đạt được đáp ứng sâu hơn với tỉ lệ lui bệnh hoàn toàn sau khi kết thúc phác đồ MTR là 76%. Chính vì vậy, cần thực hiện nghiên cứu khảo sát nhiều bệnh nhân hơn với thời gian theo dõi dài hơn để có kết luận chính xác hơn và hiệu quả của phác đồ MTR trên đối tượng bệnh nhân U lympho nguyên phát hệ TKTU tại Việt Nam.

Bước đầu khảo sát về vai trò của MGMT trong U lympho nguyên phát hệ TKTU, chúng tôi ghi nhận mức methyl hóa trung vị của nhóm đạt lui bệnh hoàn toàn sau 4 chu kì cao hơn so với nhóm không đạt lui bệnh hoàn toàn dù khác biệt này chưa đủ ý nghĩa thống kê. Gen MGMT mã hóa protein sửa chữa DNA bằng cách loại bỏ các nhóm alkyl khỏi vị trí O⁶ của guanine, một vị trí quan trọng của quá trình alkyl hóa DNA. Các tổn thương do hóa trị gây ra không được sửa chữa gây độc tế bào và đưa tế bào vào chu trình apoptosis. Sự điều hòa biểu sinh gen MGMT bằng cách methyl hóa vùng promotor của gen có liên quan đến việc mất biểu hiện MGMT và làm giảm hoạt động sửa chữa DNA gây ra bởi các thuốc hóa trị liệu. Vì vậy, sự methyl hóa của MGMT là một yếu tố được dự đoán liên quan đến mức độ nhạy cảm với thuốc Temozolomide. Tuy nhiên, bệnh nhân sau 4 chu kì MTR thì mới chỉ điều trị với 2 chu kì có Temozolomide. Vì thế, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn hạn chế trong việc làm rõ được vai trò của MGMT và mối tương quan với sự đáp ứng với Temozolomide trong u lympho nguyên phát tại hệ TKTU, cần thực hiện nghiên cứu

với thời gian dài hơn, phân tích thời gian sống còn chung cuộc và thời gian sống không tiến triển bệnh với số chu kì được điều trị với Temozolomide nhiều hơn. Bên cạnh đó, có thể cân nhắc thực hiện thêm các nghiên cứu về vai trò của MGMT trên nhóm bệnh nhân chỉ được điều trị giảm nhẹ với Temozolomide để loại bỏ ảnh hưởng của các thuốc hóa trị hóa như Methotrexate hay Rituximab nhằm thu được kết luận chính xác hơn về mối tương quan giữa 2 yếu tố trên.

V. KẾT LUẬN

U lympho nguyên phát tại hệ TKTU là một thể bệnh hiếm gặp, mức độ ác tính cao. Thể bệnh này có nhiều đặc điểm riêng biệt so với u lympho hệ thống Hiện tại vẫn chưa có nhiều nghiên cứu trên y văn thế giới cũng như tại Việt Nam để có thể kết luận đâu là phương án điều trị tối ưu cũng như đưa ra mô hình tiên lượng tối ưu nhất cho nhóm bệnh này. Phác đồ MTR bước đầu tỏ ra có hiệu quả tốt trong điều trị bệnh nhân U lympho nguyên phát hệ TKTU. Ý nghĩa tiên lượng của gene MGMT vẫn còn chưa xác định được rõ và cần thêm nhiều nghiên cứu khác để khảo sát sự tương quan giữa mức độ methyl hóa MGMT và đáp ứng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Löw Sarah et al.** (2018). "Primary central nervous system lymphoma". *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, pp. 1756286418793562.
2. **Yang Xue-Liang et al.** (2017). "Advances in pathobiology of primary central nervous system lymphoma". *Chinese Medical Journal*, 130 (16), pp. 1973-1979.
3. **Hoàng Thị Thúy Hà.** (2023). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị phác đồ Methotrexate liều cao phối hợp Rituximab trong điều trị lymphoma não nguyên phát tế bào B lớn lan tỏa", Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Thandra KC et al.** (2021). "Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma". *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005.
5. **Lê Phùng Thành cùng cộng sự.** (2022). "Mô tả đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, kết quả sinh thiết và phẫu thuật lymphoma não tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức". *Y học Việt Nam*, 517 (2), tháng 8, 2022 , tr. 158-161.
6. **Rubenstein J. L. et al.** (2013). "Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202)". *J Clin Oncol*, 31 (25), pp. 3061-8.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH SUY TỤY XƯƠNG Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC TỪ 2012 - 2022

Huỳnh Mỹ Trân¹, Cai Thị Thu Ngân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹,
Hồ Châu Minh Thư¹, Võ Thị Kim Hoa²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh suy tủy xương ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ 2012 - 2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu. **Đối tượng nghiên cứu:** 111 bệnh nhi chẩn đoán suy tủy xương được điều trị bằng ức chế miễn dịch (UCMD) và ghép tế bào gốc (TBG) tại BV.TMHH từ 2012-2020. **Kết quả:** Qua nghiên cứu 111 bệnh nhi (BN) suy tủy ghi nhận tỉ lệ BN suy tủy độ trung bình phụ thuộc truyền máu là 16,2%, nặng là 48,6% và rất nặng là 35,2%. Nhóm điều trị với phác đồ UCMD có tỉ lệ đáp ứng chung là 70,9%. Phân loại mức độ suy tủy không ảnh hưởng đến tỉ lệ đáp ứng. Tỉ lệ tái phát, tử vong và chuyển clone loạn sinh tủy (MDS) lần lượt là 9,1%; 14,0% và 2,2%. Tỉ lệ sống còn toàn bộ (OS) và tỉ lệ sống không biến cố (EFS) tại thời điểm 5 năm lần lượt là 82,2% và 64,5%. Nhóm điều trị với phác đồ dị ghép TBG ghi nhận 100% BN đạt đáp ứng hoàn toàn (CR). Không ghi nhận trường hợp nào tái phát hoặc tử vong. Tỉ lệ OS và EFS tại thời điểm 5 năm lần lượt là 100% và 93,1%. **Kết luận:** Ghép TBG là phương pháp điều trị ưu tiên hàng đầu

trên nhóm bệnh nhi suy tủy, do cải thiện trên cả tình trạng đáp ứng, OS và EFS. Bên cạnh đó, đối với bệnh nhi không có người cho phù hợp hay không có đủ điều kiện về kinh tế thì liệu pháp UCMD cũng là một sự lựa chọn hiệu quả.

Từ khoá: Suy tủy xương vô căn, ghép tế bào tạo máu, ức chế miễn dịch.

SUMMARY

THE EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA IN CHILDREN AT THE BLOOD TRANSFUSION HAEMATOLOGY HOSPITAL FROM 2012 – 2022

Aims: The primary purpose of this study is to evaluate the treatment effectiveness of aplastic anemia (AA) in children. **Methods:** A retrospective case series study. **Results:** Among 111 pediatric patients, aplastic anemia severity was categorized as moderate in around 16.2% of patients, severe in 48.6%, and very severe in 35.2%. In the group treated with immunosuppressive therapy (IST), the overall response rate was 70.9%. The severity of AA did not affect the response rate. The rates of relapse, death, and progression to myelodysplastic syndrome (MDS) clone were 9.1%, 14.0%, and 2.2%, respectively. The overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates at 5 years were 82.2% and 64.5%. In the group treated with allogeneic stem cell transplantation (SCT), 100% of patients achieved complete remission (CR). There were no cases of relapse or death. The OS and EFS rates at 5 years were 100% and 93.1%,

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Mỹ Trân
SĐT: 0932660142

Email: huynhmytran96@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

respectively. **Conclusions:** Allogeneic hematopoietic SCT remains the preferred treatment option for pediatric AA due to the improvement of response rate, OS, and EFS. However, for patients without a suitable donor or who lack the financial means, IST remains an effective alternative therapy.

Keywords: Aplastic anemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressive therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương là một rối loạn được đặc trưng bởi tình trạng ức chế chức năng tủy xương gây ra giảm ba dòng tế bào máu tiền triển ⁷. Bệnh lý hiếm gặp ở trẻ em, tỉ lệ mắc cao hơn, gấp 2 - 3 lần ở Châu Á so với ở Bắc Mỹ và Châu Âu ^{6,11,13}. Hai phương pháp điều trị bệnh suy tủy xương vô căn được sử dụng nhiều nhất hiện nay là liệu pháp UCMD và dị ghép TBG đồng loài. Nghiên cứu của Dufour C. (2015) trên 563 trẻ em suy tủy cho thấy OS sau 10 năm ở nhóm dị ghép TBG và nhóm UCMD lần lượt là 91% và 87%. Tuy nhiên EFS sau 10 năm ở nhóm dị ghép TBG (87%) tốt hơn hẳn ở nhóm điều trị UCMD (33%) ($p = 0,001$) ⁵. Những biến cố này bao gồm tử vong, kém đáp ứng, tái phát, xuất hiện clone tiểu huyết sắc tố về đêm (PNH), bệnh ác tính và ghép sau khi thất bại với điều trị với liệu pháp UCMD ⁵. Chính vì thế, dị ghép TBG là lựa chọn điều trị hàng đầu trong bệnh lý suy tủy xương vô căn. Tuy nhiên đối với bệnh nhi không có người cho phù hợp hay không có đủ điều kiện về kinh tế thì liệu pháp UCMD cũng là một sự lựa chọn hiệu quả.

Từ những năm 2000, BV.TMHH đã áp dụng liệu pháp UCMD hay dị ghép TBG để điều trị cho các BN chẩn đoán suy tủy xương vô căn. Bệnh viện đã có nhiều công trình nghiên cứu về hiệu quả điều trị suy tủy bằng cả hai phương pháp trên ở tất cả các nhóm tuổi. Tuy nhiên đến nay vẫn chưa có nghiên cứu riêng lẻ nào về hiệu quả điều trị suy tủy xương trên đối tượng bệnh nhi. Chính vì thế, chúng tôi thực hiện đề tài này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi mới được chẩn đoán suy tủy xương vô căn được điều trị bằng dị ghép TBG hoặc liệu pháp UCMD tại BV.TMHH từ 01/2012 đến 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán suy tủy xương vô căn tại BV.TMHH từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2022.

- Có chỉ định điều trị: suy tủy độ trung bình phụ thuộc truyền máu, nặng hoặc rất nặng.

- Được điều trị bằng một trong hai phương pháp: dị ghép TBG hoặc UCMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: Suy tủy xương bẩm sinh, thứ phát, có bệnh lý ác tính đi kèm

Phác đồ điều trị ghép tế bào gốc:

- Huy động và thu thập tế bào gốc từ người cho, bảo quản tế bào gốc theo phác đồ của bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- Phác đồ điều kiện hoá (ĐKH): Trước ghép người bệnh được điều kiện hóa bằng phác đồ diệt tủy.

Bảng 1: Phác đồ điều kiện hoá

Phác đồ điều trị
- Cyclophosphamide/Thymogam/Fludarabine (Cy/hATG/Flu)
- Cyclophosphamide/Grafalon/Fludarabine (Cy/rATG/Flu)
- Cyclophosphamide/Thymogam (Cy/hATG)

Phác đồ điều trị ức chế miễn dịch:

• Antithymocyte Globulin ngựa (Thymogam): 40mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch liên tục trong 4 ngày, từ ngày 1-4.

• Antithymocyte Globulin thỏ (Grafalon): 3.5mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch từ 4 – 12 giờ trong 5 ngày, từ ngày 1-5.

• Cyclosporine A (CsA): 6-12mg/kg/ngày, chia đều 2 lần uống cách nhau 12 giờ, uống từ ngày 1, liên tục 6 tháng, sau đó giảm liều 25% mỗi 3 tháng, ngưng sau 18 tháng. Lưu ý, không dùng chung cùng lúc với nước ép bưởi.

• Methylprednisolone: 1mg/kg/ngày, chia đều 2 lần, liều đầu tiên dùng trước ATG 1 giờ, tiêm tĩnh mạch ngày 1-4, uống ngày 5-14, sau đó giảm liều dần và ngưng sau 2 tuần. Lưu ý khác đường truyền ATG.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

Các dữ liệu được thu thập theo phiếu thu thập dữ liệu sau đó được nhập vào máy tính. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng Excel 2016 và SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

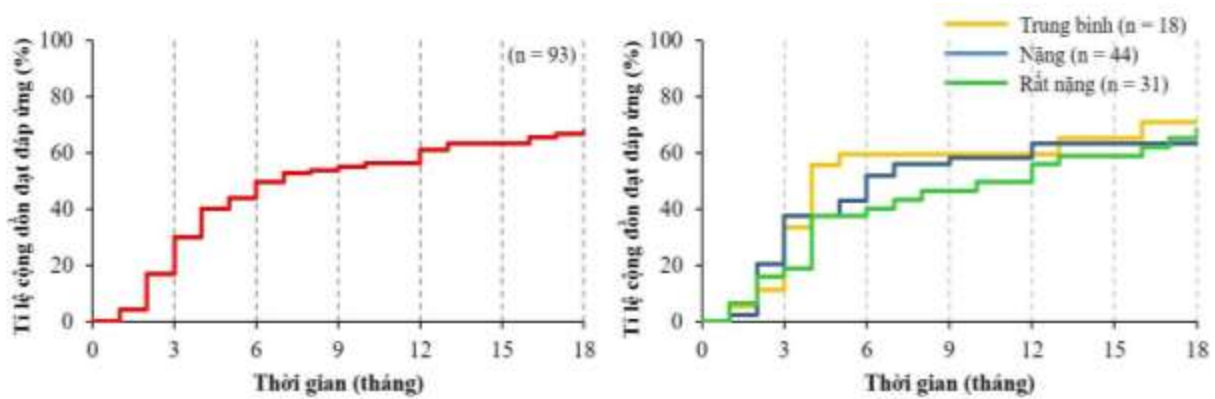
Trong thời gian từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2022, chúng tôi ghi nhận 111 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm như sau:

Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Trong 111 bệnh nhi được điều trị ghép TBG tạo máu đồng loài (n=17) hoặc ƯCMD (n=94), tuổi trung vị là 6,8 tuổi và nhóm tuổi ≤ 5 là thường gặp nhất. Giới nam chiếm ưu thế với tỉ lệ nam/nữ là 1,22. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu của suy tủy xương là xuất huyết (86,5%), thiếu máu (76,6%) và sốt (71,2%). Xuất huyết và nhiễm trùng biểu hiện đa dạng ở nhiều vị trí. Trong đó, xuất huyết da niêm và viêm phổi là thường gặp nhất. Tỉ lệ BN suy tủy độ trung bình phụ thuộc truyền máu, nặng và rất nặng lần lượt là 16,2%, 48,6% và 35,2%.

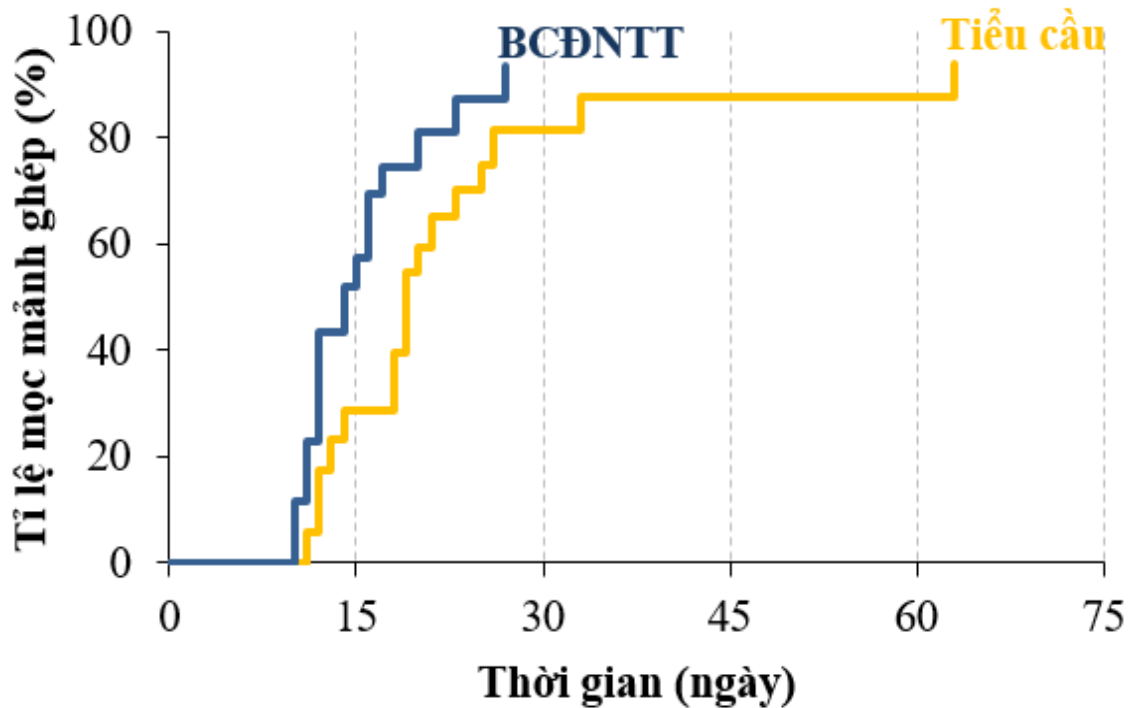
**Hiệu quả điều trị của nhóm nghiên cứu
Tỉ lệ đáp ứng, tử vong và tái phát**

Ở nhóm điều trị ƯCMD: Trong số 94 BN được điều trị với ƯCMD, có 01 BN ngưng điều trị với Antithymocyte globulin (ATG) do biến chứng sốc phản vệ với ATG. Tỉ lệ đáp ứng chung (OR) và đáp ứng hoàn toàn (CR) lần lượt là 70,9% và 54,8%. Mức độ suy tủy không ảnh hưởng đến tỉ lệ đáp ứng. Tỉ lệ OR tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 32,3%; 53,8% và 64,6%. Mức độ suy tủy không ảnh hưởng đến tỉ lệ cộng dồn đạt đáp ứng theo thời gian (Hình 1, 2). Tỉ lệ tái phát, tử vong và chuyển clone MDS là 9,1%; 14,0% và 2,2%. Nhiễm trùng nặng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, tiếp theo là xuất huyết não.



Biểu đồ 1, 2: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ cộng dồn đạt đáp ứng theo thời gian với liệu pháp UCMD (n = 93)

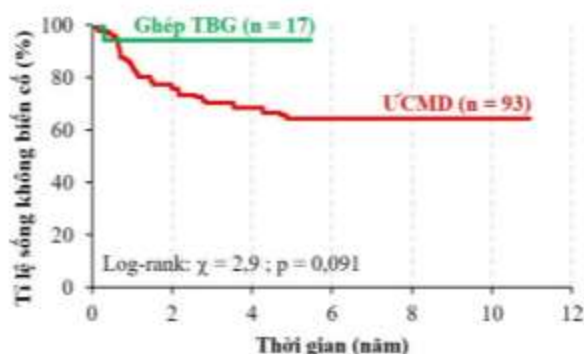
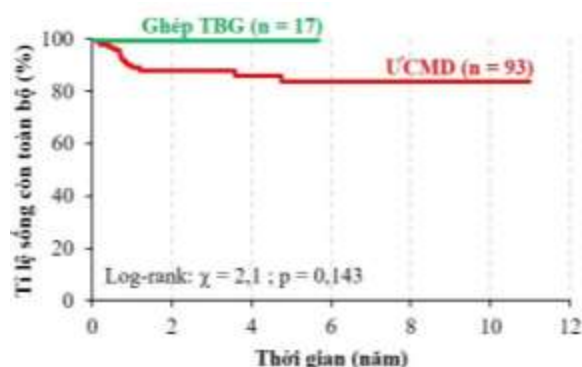
Ở nhóm điều trị ghép TBG: tất cả BN đều mọc mảnh ghép và đạt đáp ứng hoàn toàn, có 1 trường hợp thái ghép thứ phát và không ghi nhận trường hợp nào tái phát và tử vong. Thời gian trung vị hồi phục bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) là 14 ngày (dao động từ 10 – 27 ngày), hồi phục tiểu cầu là 19 ngày (dao động từ 11 – 63 ngày).



Biểu đồ 3: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ cộng dồn hồi phục BCĐNTT và tiểu cầu theo thời gian trong nhóm ghép TBG (n = 17)

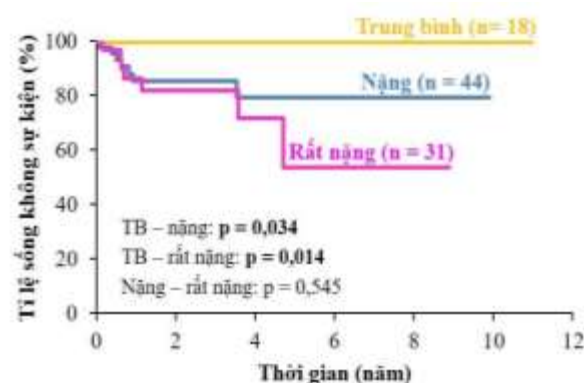
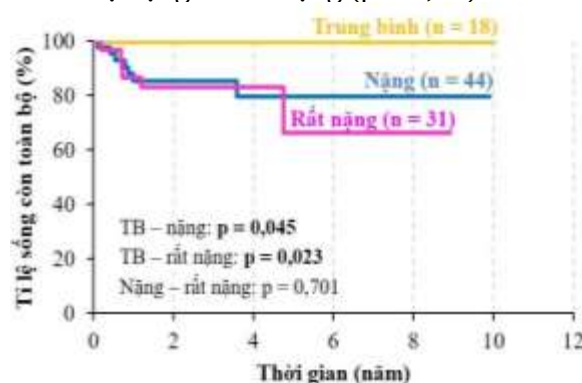
Tỷ lệ sống còn

Tỷ lệ OS 5 năm của nhóm điều trị dị ghép TBG và UCMD lần lượt là 100% và 82,2%. Tỷ lệ EFS 5 năm của 2 nhóm điều trị lần lượt là 93,1% và 64,5%. Phác đồ điều trị không ảnh hưởng đến tỷ lệ OS và EFS 5 năm ($p > 0,05$).



Biểu đồ 4, 5: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS và EFS giữa 2 nhóm điều trị

Phác đồ UCMĐ cải thiện tỷ lệ OS và EFS 5 năm ở nhóm suy tủy độ trung bình so với nhóm độ nặng và rất nặng ($p < 0,05$).



Biểu đồ 6, 7: Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS và EFS theo phân loại mức độ suy tủy trong nhóm điều trị UCMĐ

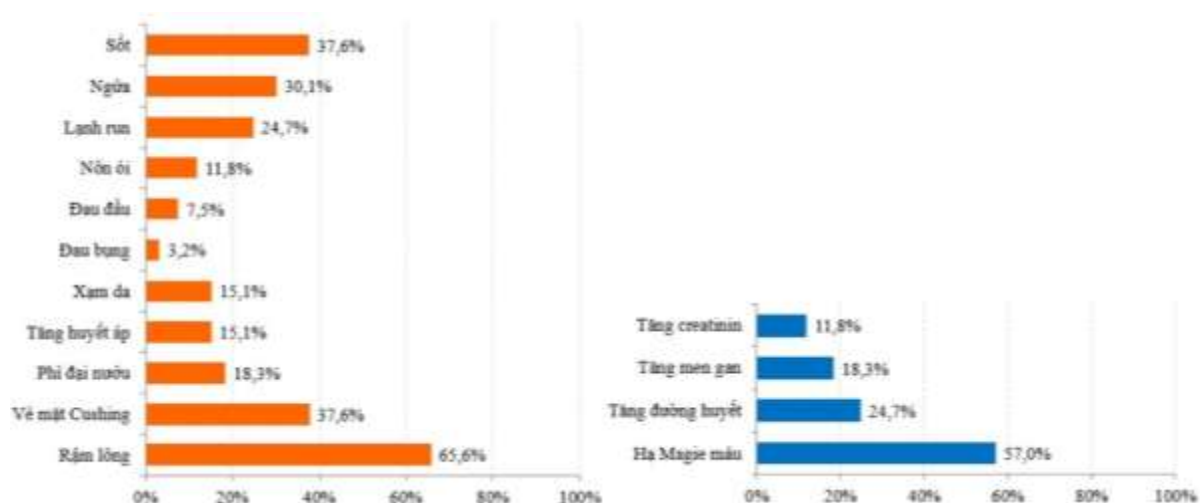
Qua phân tích hồi qui đơn biến, ta thấy: tuổi > 10 , số lượng hồng cầu lưới $> 25 \times 10^9/L$, thời gian từ lúc chẩn đoán tới lúc điều trị ≤ 30 ngày và sử dụng hATG giúp tăng khả năng đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, chỉ có 3 yếu tố: số lượng hồng cầu lưới, thời gian trước điều trị và hATG là có liên quan tới tình trạng đáp ứng với UCMĐ.

Bảng 2: Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng với liệu pháp UCMĐ

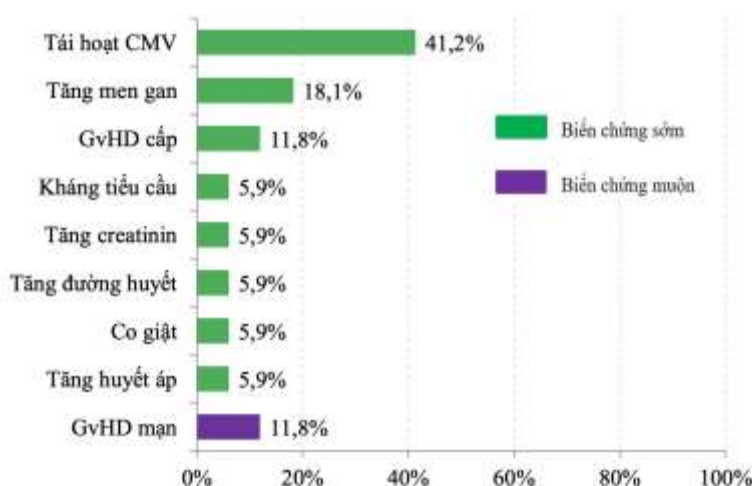
Yếu tố	OR	CI-95%	p
Tuổi: ≤ 10	0,25	0,06 – 1,05	0,057
HC lưới: $\leq 25 \times 10^9/L$	0,18	0,04 – 0,77	0,022
Thời gian từ lúc chẩn đoán – điều trị: ≤ 30 ngày	2,99	1,06 – 8,47	0,038
hATG	5,96	1,01 – 35,12	0,049

Các biến chứng trong quá trình điều trị

Biến chứng được ghi nhận ở hai nhóm điều trị UCMĐ và ghép TBG



Biểu đồ 8, 9: Các biến chứng về lâm sàng và sinh học ở nhóm điều trị UCMD (n = 93)



Biểu đồ 10: Các biến chứng ở nhóm điều trị dị ghép TBG (n=17)

Nhóm điều trị với phác đồ dị ghép TBG: tỉ lệ xảy ra GvHD cấp và mạn đều là 11,8%. Có 41,2% bệnh nhi tái hoạt CMV trong 100 ngày sau ghép.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm lâm sàng: Triệu chứng xuất huyết, thiếu máu và sốt có mặt ở hầu hết các ca. Đặc điểm thiếu máu trong suy tủy là thiếu máu tiến triển từ từ, mức độ vừa đến nặng và rất nặng. Kiểu xuất huyết da niêm chiếm ưu thế, phù hợp với xuất huyết do nguyên nhân tiểu cầu. Sốt là một triệu chứng thường gặp biểu hiện của nhiễm trùng, là hậu

quả của giảm bạch cầu, nhất là giảm BCĐNTT.

Về phân độ nặng suy tủy: Suy tủy mức độ nặng chiếm tỉ lệ nhiều nhất – gần 1/2 các trường hợp và độ trung bình chiếm tỉ lệ thấp nhất. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của T.N.K.Anh, N.T.H.Mai cũng như Huang J. ^{1,2,8}.

Hiệu quả điều trị ở nhóm UCMD: Nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của ATG thỏ kém hơn, tỉ lệ BN đạt lui bệnh thấp hơn ATG ngựa. Hiệu quả kém hơn được giải thích do tác dụng UCMD dịch mạnh hơn gây giảm số lượng lympho T hỗ trợ thấp hơn và

kéo dài hơn sau nhiều tuần dùng thuốc so với ATG ngựa, trong khi đó sự tăng trở lại của tế bào T hỗ trợ chính là chìa khóa cơ bản của sự hồi phục tạo máu ở tủy xương. Vì thế, tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi (chủ yếu sử dụng ATG ngựa) tương đối cao hơn các nghiên cứu khác sử dụng ATG thỏ^{8,9,10,15}. Kết quả này một lần nữa khẳng định ATG ngựa là sự lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhi suy tủy điều trị UCMD. Tỉ lệ đáp ứng chung của nhóm suy tủy độ trung bình phụ thuộc truyền máu đạt gần 90%, chỉ khoảng 1/10 BN phân nhóm này không đạt đáp ứng điều trị. Trong khi đó, tỉ lệ không đạt đáp ứng ở hai phân nhóm còn lại lên tới khoảng 1/3. N.T.H.Mai cũng ghi nhận 100% BN suy tủy trung bình phụ thuộc truyền máu đạt đáp ứng, cao hơn so với độ nặng (78,9%) và rất nặng (50%)².

Tỉ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tác giả N.T.H.Mai và Yoshida N.^{2,15}. Kết quả này cho thấy điểm hạn chế chính của điều trị UCMD so với ghép TBG đồng loài là khả năng tái phát và tiến triển thành các bệnh máu khác như tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm – PNH, loạn sinh tủy hoặc bạch cầu cấp. Hầu hết các trường hợp đáp ứng điều trị với cả hai phương pháp UCMD và ghép có xu hướng ổn định tình trạng bệnh sau 5 năm, đặc biệt là trong thập kỷ thứ hai và thứ ba sau khi điều trị. Tình trạng tái phát thường xảy ra nhất trong vòng 5 năm sau điều trị UCMD. Các BN đạt CR có xu hướng duy trì tình trạng đáp ứng và thuyên giảm lâu dài⁴.

Hiệu quả điều trị ở nhóm ghép TBG: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thời gian đạt đáp ứng (sự hồi phục các dòng tế bào máu) nhóm dị ghép TBG nhanh hơn hẳn so với nhóm điều trị UCMD. Tất cả các bệnh nhi đều đạt đáp ứng hoàn toàn và

kéo dài trong suốt thời gian theo dõi (ngắn nhất 6 tháng – dài nhất 5,7 năm). Các BN đạt CR có xu hướng duy trì tình trạng đáp ứng và thuyên giảm lâu dài. BN dị ghép đạt CR sớm hơn⁴. Chúng tôi cũng chưa ghi nhận trường hợp nào tử vong hay tiến triển clone bất thường ở nhóm dị ghép TBG.

Về tỉ lệ sống còn: Nhóm điều trị UCMD có OS và EFS kém hơn nhóm ghép TBG nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) có thể do cỡ mẫu ở nhóm ghép còn hạn chế ($n = 17$).

Tỉ lệ OS 5 năm ghi nhận ở nhóm điều trị UCMD trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 82,2% tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới. Tuy nhiên, khi so sánh với các báo cáo lâu năm hơn của tác giả Jeong D. C (2011) và T.N.K.Anh (2014) thì tỉ lệ OS 5 năm của chúng tôi cao hơn. Nguyên nhân có thể là nhờ những tiến bộ trong xét nghiệm chẩn đoán, sự cung cấp đầy đủ các chế phẩm máu, sử dụng kháng sinh/kháng nấm hiệu quả làm giảm tỉ lệ BN tử vong vì các biến chứng của bệnh dẫn đến kéo dài thời gian sống còn toàn bộ. Ở nhóm dị ghép TBG ghi nhận 100% BN còn sống, cao hơn so với các báo cáo trước năm 2015. Nhờ những cải thiện trong sự lựa chọn nguồn cho TBG, những phác đồ điều kiện hoá và điều trị hỗ trợ cùng với những bước tiến trong việc hiểu cơ chế bệnh sinh của bệnh đã góp phần tăng tỉ lệ thành công trong ghép, hạn chế tử vong do bệnh cũng như do biến chứng liên quan quá trình ghép.

Tỉ lệ EFS 5 năm ở nhóm điều trị UCMD của chúng tôi hoàn toàn không hề thua kém so với nghiên cứu của các tác giả khác. Các nguyên nhân gây ảnh hưởng đến EFS trong nghiên cứu bao gồm tử vong vì nhiều nguyên nhân, tái phát, thải ghép, chuyển dạng loạn sinh tủy, bệnh không đáp ứng cần điều trị

bước hai. Kết quả EFS ở nhóm điều trị UCMD của chúng tôi (64,5%) cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Dufour C. và Yoshida N. (33% và 56%)^{5,15}. Lý do là vì trong nghiên cứu của hai tác giả trên, hầu hết các bệnh nhi không đáp ứng với UCMD đều được điều trị bước hai với dị ghép TBG, trong khi đó trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 6 trường hợp. EFS của nhóm điều trị dị ghép TBG trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 93,1% cao hơn so với các nghiên cứu khác vì chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp thải ghép thứ phát, trong khi đó còn rất nhiều nguyên nhân gây ảnh hưởng đến EFS ở nhóm BN dị ghép và cần thời gian theo dõi dài hơn. Ngoài ra, cỡ mẫu trong nhóm ghép tương đối hạn chế (n = 17) và các BN đều được lựa chọn rất kỹ để ghép cũng góp phần lý giải cho sự khác biệt này.

Kết quả này một lần nữa nhấn mạnh vai trò của dị ghép TBG trong điều trị bệnh lý suy tuỷ: Ghép TBG đồng loài là phương pháp điều trị rất hiệu quả cho các trường hợp suy tuỷ trẻ em có người cho phù hợp HLA hoàn toàn với tỉ lệ mọc mảnh ghép 100%, OS và EFS 5 năm lần lượt là 100% và 93,1%. Tuy nhiên đối với bệnh nhi không có người cho phù hợp hay không có đủ điều kiện về kinh tế thì liệu pháp UCMD cũng là một sự lựa chọn hiệu quả.

Khi tiến hành phân tích OS và EFS trong nhóm bệnh nhi điều trị UCMD theo phân loại mức độ suy tuỷ, chúng tôi nhận thấy BN nhóm suy tuỷ độ trung bình phụ thuộc truyền máu sống sót lâu dài hơn. Nghiên cứu của Huang J. và N.T.H.Mai cũng cho thấy mức độ nặng của bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến thời gian sống còn toàn bộ^{2,8}. Khi so sánh EFS, chúng tôi nhận thấy nhóm suy tuỷ độ nặng cũng như rất nặng có kết quả EFS kém hơn nhiều nhóm suy tuỷ độ trung bình phụ

thuộc truyền máu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). EFS 5 năm của nhóm suy tuỷ độ trung bình phụ thuộc truyền máu, nặng và rất nặng lần lượt là 88,6%; 66,3% và 56,7%. Lý giải cho điều này có thể là do ở nhóm bệnh nhi suy tuỷ độ nặng và rất nặng có tỉ lệ BN không đáp ứng điều trị cao, tất cả các trường hợp điều trị bước hai và tiến triển loạn sinh tuỷ đều thuộc 2 nhóm này và số lượng BN không đáp ứng sau thời gian theo dõi tử vong do diễn tiến nặng hơn (nhiễm trùng nặng, xuất huyết não). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Huang J. và N.T.H.Mai^{2,8}.

Về biến chứng trong quá trình điều trị:

Chúng tôi ghi nhận nhiều biến chứng về lâm sàng cũng như sinh học ở nhóm điều trị UCMD. Tuy nhiên, đa số các tác dụng phụ về lâm sàng được cải thiện và biến mất theo thời gian, đặc biệt trong giai đoạn giảm liều và ngưng thuốc. Các biến chứng về sinh học hầu hết đều thoáng qua, không cần can thiệp điều trị thuốc kéo dài. Nhóm ghép TBG ghi nhận GvHD cấp độ II – IV xảy ra ở 2 trường hợp (chiếm tỉ lệ 11,8%), tương tự nghiên cứu của Yoshida N. (12%), cao hơn Dufour C. (8%) và thấp hơn H.T.Ngôn (18,2%)^{3,5,15}. Trong đó, một trường hợp GvHD cấp độ II ở da và cấp độ IV ở đường tiêu hoá. Trường hợp còn lại xuất hiện GvHD cấp độ IV ở cả da và đường tiêu hoá. GvHD mạn cũng được ghi nhận ở 2 trường hợp, đều xảy ra ở da và ở độ giới hạn, không lan rộng. Tái hoạt CMV trong 100 ngày sau ghép chiếm 41,2% trường hợp tương tự như trong nghiên cứu của H.T.Ngôn³. Nhiễm CMV là một biến chứng nhiễm trùng nặng sau ghép TBG đồng loài. Những nghiên cứu hồi cứu lớn gần đây cho thấy tình trạng tái hoạt CMV là một yếu tố nguy cơ độc lập cho tiên lượng xấu sau ghép.

V. KẾT LUẬN

Dị ghép tủy xương hoặc liệu pháp UCMD là hai phương pháp điều trị được lựa chọn cho tất cả BN suy tủy, cả người lớn và trẻ em. Trong đó, ghép TBG là phương pháp điều trị đầu tay và hiệu quả nhất cho bệnh nhi suy tủy nếu có người cho phù hợp. Tuy nhiên đối với BN không có người cho phù hợp hay không có đủ điều kiện về kinh tế thì liệu pháp UCMD cũng là một sự lựa chọn hiệu quả. Việc quyết định điều trị theo phương pháp nào sẽ phụ thuộc vào sự sẵn có người cho, tình trạng người bệnh, điều kiện kinh tế, sự thảo luận cẩn thận của các bác sĩ và sự đồng thuận với gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anh TNK.** Đánh giá hiệu quả điều trị suy tủy xương với thuốc ức chế miễn dịch Antithymocyte và Cyclosporine A trên trẻ em trong 5 năm (2008 - 2013). Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh; 2014.
2. **Mai NTH.** Nghiên cứu dịch tễ lâm sàng, huyết học, điều trị suy tủy toàn bộ ở trẻ em bằng Antithymocyte Globuline và Cyclosporine A. Đại học Y Hà Nội; 2021.
3. **Ngôn HT.** Đánh giá hiệu quả điều trị ghép tế bào gốc đồng loài trên người bệnh suy tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh; 2022.
4. **Drexler B, Zurbriggen F, Diesch T.** Very long-term follow-up of aplastic anemia treated with immunosuppressive therapy or allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Annals of hematology*. 2020;99:2529-2538.
5. **Dufour C, Pillon M, Socié G.** Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *British journal of haematology*. 2015;169(4): 565-573.
6. **Hartung HD, Olson TS, Bessler M.** Acquired aplastic anemia in children. *Pediatric Clinics*. 2013;60(6):1311-1336.
7. **Hossain M, Xie.** Patient features and survival of pediatric aplastic anemia in the USA: a large institution experience. *Journal of Public Health*. 2019;41(2):329-337.
8. **Huang J, Huang L, Liu S.** Clinical outcome of acquired post-immunosuppressive-therapy aplastic anemia in pediatric patients: a 13-year experience in two Southern China tertiary care centers. *International Journal of General Medicine*. 2021:3133-3144.
9. **Jeong DC, Chung NG, Kang HJ.** Epidemiology and clinical long-term outcome of childhood aplastic anemia in Korea for 15 years: retrospective study of the Korean Society of Pediatric Hematology Oncology (KSPHO). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011;33(3):172-178.
10. **Khattachan O, Poparn H, Lauhasurayothin S.** Clinical outcomes of pediatric patients with severe idiopathic aplastic anemia in King Chulalongkorn Memorial Hospital. 2020;
11. **Kojima S.** Why is the incidence of aplastic anemia higher in Asia? *Expert Review of Hematology*. 2017;10(4):277-279.
12. **Rogers ZR, Nakano TA, Olson TS.** Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. 2019;104(10):1974.
13. **Schoettler ML, Nathan DG.** The pathophysiology of acquired aplastic anemia: current concepts revisited. *Hematology/Oncology Clinics*. 2018;32(4):581-594.
14. **Wang T, Wang C, Liu C, Shao Z.** Partial SAA patients benefit from delayed response of IST. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1067977.
15. **Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H.** First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014;99(12):1784.

ẢNH HƯỞNG CỦA HỆ THỐNG VẬN CHUYỂN MẪU TỰ ĐỘNG LÊN XÉT NGHIỆM TỔNG PHÂN TÍCH TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI VÀ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Duyên¹, Nguyễn Thị Thanh Tâm¹, Nguyễn Thị Thu Nga¹,
Lương Thị Nghiê¹, Nguyễn Văn Hải¹, Nguyễn Thị Phương Thảo¹,
Nguyễn Hoàng Long¹, Nguyễn Thị Trang¹

TÓM TẮT.

Hệ thống vận chuyển khí nén (Pneumatic tube systems – PTS) hiện đang được sử dụng rộng rãi tại nhiều bệnh viện với mục đích vận chuyển mẫu bệnh phẩm tự động. Bên cạnh những ưu điểm của PTS như vận chuyển nhanh, an toàn, giảm thời gian trả kết quả xét nghiệm, hiệu quả về chi phí và nhân lực thì PTS có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát ảnh hưởng của vận chuyển khí nén tới kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu tại Bệnh viện Nhi trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang vào tháng 5 năm 2024 trên 31 người lớn khỏe mạnh, được lấy máu tĩnh mạch vào ống chống đông Natri Citrat 3,2%. **Kết quả nghiên cứu:** Kết quả cho thấy tất cả các mẫu được vận chuyển khí nén hay vận chuyển thủ công đều đảm bảo các tiêu chí về nhiệt độ, chính xác, an toàn, không rò rỉ mẫu. Sau quá trình vận chuyển bằng 2 phương pháp trên, kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa các mẫu được vận chuyển bằng PTS và vận chuyển thủ công bởi nhân viên,

với $p > 0,05$ đồng thời các kết quả của 2 phương pháp vận chuyển có mối tương quan với nhau. **Kết luận:** Tại Bệnh viện Nhi trung ương, kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu thường quy của bệnh máu được vận chuyển bởi hệ thống ống khí nén (PTS) và vận chuyển thủ công là không có sự khác biệt và có mối tương quan tốt.

SUMMARY

THE EFFECTS OF SAMPLE TRANSPORT BY PNEUMATIC TUBE SYSTEM ON FULL BLOOD COUNT AND COAGULATION TESTS

The pneumatic tube systems (PTS) are currently widely used in many hospitals for the purpose of automatically transporting patient samples. Besides the advantages of PTS such as fast, safe transportation, reduced time to return test results, cost and human resource efficiency, PTS can affect test results. The study was conducted to investigate the impact of PTS on the results of Complete Blood Count test and Coagulation tests at the National Children's Hospital. **Patients and methods:** 31 healthy participants participated in a cross-sectional descriptive study in May 2024, whose venous blood was collected into a 3.2% Sodium Citrate anticoagulant tube. **Results:** The results showed that all samples met the criteria of temperature, accuracy, safety, and no sample leakage. There were no significant differences in the results

¹Khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Duyên

SĐT: 0915589309

Email: duyentao@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

between the methods of transport, with $p > 0.05$ and the results of the 2 methods of transport are interrelated. **Conclusion:** At the National Children's Hospital, the results of peripheral blood cell count and routine coagulation tests of blood patients transported by the pneumatic tube system (PTS) and manually transported were not different and had good correlation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đảm bảo chất lượng xét nghiệm là một trong những nhiệm vụ quan trọng của tất cả các phòng xét nghiệm. Một quá trình xét nghiệm gồm 3 giai đoạn: giai đoạn trước xét nghiệm, giai đoạn xét nghiệm và giai đoạn sau xét nghiệm. Trong đó giai đoạn trước xét nghiệm được nhiều nghiên cứu như nghiên cứu của Goswani (2010) chỉ ra là giai đoạn xảy ra nhiều nguy cơ sai số nhất trong xét nghiệm.¹ Các giai đoạn trước xét nghiệm bao gồm các công việc như chỉ định xét nghiệm, thu thập mẫu, vận chuyển mẫu, nhận mẫu và xử lý mẫu. Trong đó, vận chuyển mẫu không phù hợp có thể gây ra những ảnh hưởng như chậm kết quả, chất lượng kết quả xét nghiệm không đảm bảo do chậm vận chuyển mẫu hoặc vận chuyển sai quy cách. Hiện nay, có nhiều phương pháp khác nhau được sử dụng để vận chuyển mẫu giữa các khoa phòng, trong số đó hệ thống vận chuyển khí nén (Pneumatic tube systems – PTS) là một phương pháp vận chuyển mẫu hiện đại trong nhiều bệnh viện với mục đích vận chuyển mẫu bệnh phẩm tự động từ các khoa lâm sàng hoặc phòng khám đến khu vực phòng xét nghiệm thay vì vận chuyển thủ công bởi nhân viên. Đây được coi là giải pháp tốt để giải quyết vấn đề vận chuyển mẫu bệnh phẩm từ các khoảng cách xa, đảm bảo độ an toàn và kịp thời gian trong các trường hợp khẩn cấp. Bên cạnh những giá trị hữu ích mà

PTS mang lại, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra những lo ngại về ảnh hưởng của vận chuyển khí nén tới chất lượng mẫu, đặc biệt là mẫu bệnh phẩm máu.² Nguyên nhân của vấn đề này được cho là do tốc độ vận chuyển cao, chiều dài hệ thống, sự thay đổi gia tốc, thay đổi hướng đột ngột và các va chạm trong quá trình vận chuyển. Mặt khác, ảnh hưởng của vận chuyển khí nén tới chất lượng mẫu tại các cơ sở y tế khác nhau là khác nhau do mỗi hệ thống có sự khác biệt về quãng đường, tốc độ hay cách đóng gói mẫu bệnh phẩm.

Tại Việt Nam, hệ thống vận chuyển khí nén ngày càng được sử dụng rộng rãi tại nhiều cơ sở y tế. Tuy nhiên ảnh hưởng của quá trình vận chuyển khí nén tới kết quả xét nghiệm chưa có nhiều khảo sát khoa học. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát ảnh hưởng của vận chuyển khí nén tới kết quả xét nghiệm huyết học tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu thu thập mẫu máu của 31 người lớn khỏe mạnh tình nguyện vào cùng thời điểm buổi sáng trước khi ăn sáng. Mỗi người sẽ được lấy máu tĩnh mạch vào 4 ống nghiệm có chất chống đông Natri Citrat 3.2%. 62 mẫu ghép đôi được sử dụng để thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và 62 mẫu ghép đôi còn lại thực hiện xét nghiệm đông máu tại khoa Huyết học – bệnh viện Nhi trung ương. Các mẫu thu thập được chia thành hai nhóm. Nhóm 1: vận chuyển thông qua hệ thống vận chuyển mẫu tự động. Nhóm 2: vận chuyển thủ công bởi nhân viên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Mẫu của nhóm 1 được vận chuyển ngay về phòng thí nghiệm thông qua hệ thống vận chuyển mẫu tự động. Hệ thống PTS tại bệnh viện Nhi trung ương: PTS của hãng Telecom (Hà Lan), tốc độ vận chuyển 3-6m/ giây phụ thuộc lượng mẫu vận chuyển, có 6 line, 5 trạm chung chuyển, line dài nhất dài 500m, kích thước ống chứa mẫu bệnh phẩm với đường kính 86cm và dài 220cm, mỗi ống có thể mang trọng lượng 8kg. Các mẫu máu được vận chuyển bởi PTS được thực hiện vận chuyển từ trạm chuyển của phòng khám trung tâm quốc tế S, là trạm chuyển mẫu dài khoảng 500 m.

- Mẫu của nhóm 2 được nhân viên vận chuyển thủ công đến phòng thí nghiệm ngay.

- Các mẫu máu làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi từ máy phân tích tự động XN-9100 thu được các giá trị của các thành phần máu.

- Đối với nghiên cứu các chỉ số đông máu, các mẫu ngay lập tức được ly tâm với vận tốc 3500g trong 15 phút ở nhiệt độ phòng, thu được huyết tương nghèo tiểu cầu. Các xét nghiệm APTT, PT, Fibrinogen được thực hiện trên máy Top 750Las

- Các giá trị xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu đối với PTS và vận chuyển bởi nhân viên được nhập vào bảng dữ liệu.

2.3. Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Excel, SPSS 20.0 để phân tích thống kê các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh sự khác biệt giữa 2 nhóm bằng kiểm định t-test ghép cặp. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Viết phương trình hồi quy tuyến tính $y=ax + b$, tính hệ số tương quan (r) giữa các chỉ số.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

	Vận chuyển khí nén PTS	Vận chuyển thủ công
Đạt tiêu chí đảm bảo nhiệt độ khi vận chuyển	100%	100%
Đạt tiêu chí vận chuyển chính xác, đảm bảo thông tin liên lạc	100%	100%
Đạt tiêu chí đảm bảo an toàn không rò rỉ mẫu	100%	100%
Mẫu làm XN đông máu, sau khi ly tâm, được quan sát bởi nhân viên có kinh nghiệm: - Đạt tiêu chuẩn không có hiện tượng tan máu, đông máu	100%	100%

Nhận xét: Tất cả các mẫu bệnh phẩm máu được vận chuyển khí nén, vận chuyển thủ công đều đạt các tiêu chí đảm bảo nhiệt độ khi vận chuyển thay đổi dưới 1°C , vận chuyển chính xác và đảm bảo an toàn, không rò rỉ mẫu. Các mẫu làm xét nghiệm đông máu đảm bảo không có hiện tượng tan máu và đông máu khi quan sát.

Bảng 2: So sánh giá trị trung bình các chỉ số tổng phân tích tế bào máu ngoại vi giữa hệ thống vận chuyển mẫu tự động PTS và vận chuyển thủ công

STT	Chỉ số XN	PTS		Thủ công		Độ lệch		p-value
		GTTB	SD	GTTB	SD	GTTB	SD	
1	WBC	6,41	1,62	6,30	1,66	0,11	0,93	0,54
2	RBC	4,43	0,57	4,52	0,70	0,09	0,45	0,29
3	HGB	12,44	1,84	12,68	2,01	0,25	1,37	0,33
4	HCT	35,58	4,86	39,14	5,84	0,56	4,19	0,46
5	MCV	87,26	5,61	86,87	5,46	0,39	3,37	0,52
6	MCH	28,12	2,48	28,15	2,41	0,03	1,62	0,91
7	MCHC	321,87	11,32	323,65	10,33	1,77	8,15	0,24
8	PLT	210,23	47,67	208,58	48,12	1,65	47,14	0,85
9	RDW-SD	41,52	2,65	41,10	2,68	0,42	2,47	0,36
10	RDW-CV	13,10	1,15	13,05	1,14	0,05	1,39	0,84
11	PDW	9,69	1,10	9,53	1,07	0,16	0,86	0,32
12	MPV	9,35	0,57	9,37	0,68	0,02	0,62	0,84
13	P-LCR	19,85	4,56	19,90	5,24	0,05	4,76	0,95
14	NEUT#	3,62	1,29	3,59	1,31	0,03	0,57	0,78
15	LYMPH#	2,16	0,60	2,08	0,60	0,07	0,36	0,26
16	MONO#	0,44	0,12	0,44	0,12	0,0006	0,08	0,97
17	EO#	0,14	0,07	0,14	0,06	0,0006	0,03	0,90
18	BASO#	0,04	0,02	0,04	0,02	0,0009	0,014	0,71

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy sự khác biệt của các giá trị trung bình của tất cả chỉ số của xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi giữa những mẫu được vận chuyển bằng PTS và các mẫu vận chuyển thủ công không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3: So sánh giá trị trung bình các chỉ số xét nghiệm đông máu giữa hệ thống vận chuyển mẫu tự động PTS và vận chuyển thủ công

STT	Chỉ số XN		PTS		Thủ công		Độ lệch		p-value
			GTTB	SD	GTTB	SD	GTTB	SD	
1	APTT	s	32,41	3,11	32,62	3,48	0,21	1,51	0,45
		INR	0,99	0,09	0,99	0,11	0,007	0,045	0,42
2	PT	s	10,77	0,54	10,78	0,56	0,013	0,32	0,83
		%	102,36	7,31	102,26	7,98	0,10	4,42	0,90
		INR	0,99	0,05	0,99	0,05	0,0009	0,03	0,86
3	FIB		3,08	0,52	3,11	0,49	0,12	0,19	0,32

Nhận xét: Bảng 3 cho thấy sự khác biệt của các giá trị trung bình của tất cả chỉ số của xét nghiệm đông máu giữa những mẫu được vận chuyển bằng PTS và các mẫu vận chuyển thủ công không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 4: Mối tương quan của các chỉ số xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu giữa hệ thống vận chuyển mẫu tự động PTS và vận chuyển thủ công

STT	Chỉ số XN		Hệ số tương quan (r)	Độ dốc (Slope)
1	WBC		0,84	0,86
2	RBC		0,77	0,96
3	HGB		0,75	0,82
4	HCT		0,71	0,85
5	MCV		0,82	0,79
6	MCH		0,78	0,76
7	MCHC		0,72	0,66
8	PLT		0,52	0,52
9	RDW-SD		0,57	0,57
10	RDW-CV		0,96	0,96
11	PDW		0,67	0,66
12	MPV		0,50	0,59
13	P-LCR		0,52	0,59
14	NEUT#		0,90	0,91
15	LYMPH#		0,82	0,83
16	MONO#		0,76	0,74
17	EO#		0,91	0,78
18	BASO#		0,67	0,64
19	APTT	s	0,9	1,01
		INR	0,9	0,99
20	PT	s	0,83	0,86
		%	0,84	0,91
		INR	0,81	0,86
21	Fibrinogen		0,93	0,88

Nhận xét: Tất cả các chỉ số của xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu đều có sự tương quan giữa vận chuyển mẫu tự động PTS và vận chuyển thủ công (hệ số tương quan $r > 0,5$). Đặc biệt, các chỉ số WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, NEUT#, LYMPH#, MONO#, EO#, APTT, PT, Fibrinogen có mối tương quan

mạnh giữa 2 hệ thống vận chuyển mẫu (hệ số tương quan $r > 0,7$)

IV. BÀN LUẬN

Đảm bảo chất lượng mẫu bệnh phẩm giai đoạn trước xét nghiệm luôn là một vấn đề được quan tâm trong quá trình đảm bảo chất lượng vì đây là một trong những yếu tố hàng đầu có thể dẫn tới sai sót trong xét nghiệm.¹

Bên cạnh công tác chuẩn bị mẫu và lấy mẫu, quá trình vận chuyển mẫu cũng tiềm ẩn nhiều nguy cơ ảnh hưởng tới chất lượng mẫu bệnh phẩm, ngay cả khi đã có bộ tiêu chí ISO/TS 20658:2017 là bộ tiêu chí dành riêng cho vấn đề vận chuyển mẫu. Hệ thống vận chuyển khí nén (PTS) được sử dụng rộng rãi trong các bệnh viện để vận chuyển mẫu máu đến phòng xét nghiệm cho hầu hết các phân tích sinh hóa và huyết học. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích khảo sát sự khác biệt của vận chuyển khí nén và vận chuyển thủ công tới kết quả xét nghiệm huyết học đối với công thức máu toàn phần và đông máu bằng máy phân tích tế bào máu tự động XN-9100 và máy phân tích đông máu Top 750Las. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tất cả mẫu bệnh phẩm được vận chuyển bởi hệ thống vận chuyển khí nén PTS hay vận chuyển thủ công đều đáp ứng được các tiêu chí đảm bảo nhiệt độ trong khi vận chuyển thay đổi dưới 1°C , vận chuyển chính xác và đảm bảo an toàn, không rò rỉ máu. Đối với nguy cơ tan máu hay hình thành cục máu đông đối với các mẫu làm xét nghiệm đông máu, kết quả quan sát của nhân viên có kinh nghiệm cho thấy tất cả mẫu nghiên cứu đều không xảy ra hiện tượng này.

Khi so sánh các kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trên 2 nhóm vận chuyển, kết quả nghiên cứu cho thấy các thông số HCT, MCHC giảm ở nhóm vận chuyển khí nén PTS, trong khi các thông số PLT, RDW-SD tăng ở nhóm vận chuyển PTS. Sự tăng số lượng tiểu cầu PLT ở các mẫu vận chuyển PTS có thể do sự thay đổi

đột ngột về lực trong quá trình vận chuyển gây ra sự phân mảnh tiểu cầu. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Devi Subbarayan và cộng sự, 2018 khi cũng cho thấy sự gia tăng giá trị PLT ở nhóm vận chuyển PTS.³ Tuy nhiên sự khác biệt của các giá trị trung bình của tất cả chỉ số của xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi giữa những mẫu được vận chuyển bằng PTS và các mẫu vận chuyển thủ công không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đây khi không thấy sự khác biệt về giá trị trung bình của các chỉ số công thức máu giữa 2 cách thức vận chuyển.⁴⁻⁷ Như nghiên cứu của Sari và cộng sự (2012) kiểm tra tác động của PTS đối với kết quả công thức máu toàn phần trong các mẫu máu thu được từ 26 tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy không quan sát thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của giá trị trung bình của các chỉ số công thức máu.⁶ Hay như nghiên cứu khác của Emel Koçak F. và cộng sự (2013) trên 48 người lớn khỏe mạnh cho thấy PTS không gây ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm công thức máu và 1 số xét nghiệm đông máu cơ bản như PT và APTT.⁷

Đối với xét nghiệm đông máu, giá trị PT, APTT và Fibrinogen là tương đương nhau và có mối tương quan mạnh giữa hai hệ thống vận chuyển. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kratz và cộng sự (2007) khi nghiên cứu tác động của hệ thống vận chuyển PTS lên kết quả xét nghiệm PT, APTT, Fibrinogen và D-dimer cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.⁵

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy hệ thống vận chuyển khí nén PTS được sử dụng tại bệnh viện Nhi Trung ương không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu thường quy. Tuy nhiên, mỗi hệ thống PTS của các bệnh viện khác nhau có thể có những tiềm ẩn rủi ro khác nhau tùy thuộc vào điều kiện vật chất của bệnh viện và đặc tính kỹ thuật của PTS, vì vậy chúng tôi khuyến cáo mỗi bệnh viện nên tự đánh giá hệ thống vận chuyển PTS của riêng mình. Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế khi không so sánh tác động của hệ thống vận chuyển khí nén PTS ở các khoảng cách khác nhau cũng như số lượng mẫu của nghiên cứu còn ít chưa đủ tính chất khái quát.

V. KẾT LUẬN

Tại Bệnh viện Nhi trung ương, kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu thường quy của bệnh máu được vận chuyển bởi hệ thống ống khí nén (PTS) và vận chuyển thủ công là không có sự khác biệt và có mối tương quan tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Goswami B, Singh B, Chawla R, et al**, Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience, Clin Chem Lab Med, 2010;48(1): 63-66, doi:10.1515/CCLM, 2010,006
2. **Cakirca G, Erdal H**, The Effect of Pneumatic Tube Systems on the Hemolysis of Biochemistry Blood Samples, J Emerg Nurs 2017;43(3): 255-258, doi:10.1016/j.jen,2016,09, 007
3. **Devi Subbarayan, Chidambharam Choccalingam, et al**, The Effects of Sample Transport by Pneumatic Tube System on Routine Hematology and Coagulation Tests, 2018, doi: 10.1155/2018/6940152
4. **Weaver D. K., Miller D., Leventhal E. A., Tropeano V.** Evaluation of a computer directed pneumatic tube system for pneumatic transport of blood specimens. American Journal of Clinical Pathology. 1978;70(3): 400–405. doi: 10.1093/ajcp/70.3.400
5. **Kratz A., Salem R. O., Van Cott E. M.** Effects of a Pneumatic Tube System on Routine and Novel Hematology and Coagulation Parameters in Healthy Volunteers. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2007;131:293–296
6. **Sarı I, Arslan A, Ozlu C, Hacıoglu S, Dogu MH, Isler K, Keskin A.** The effect of pneumatic tube system on complete blood count parameters and thrombocyte donation in healthy donors. Transfus Apher Sci 2012;47:81-3
7. **Emel Koçak F., Yöntem M., Yücel Ö., Çilo M., Genç Ö., Meral A.** The effects of transport by pneumatic tube system on blood cell count, erythrocyte sedimentation and coagulation tests. Biochimica Medica. 2012; 23(2):206–210. doi: 10.11613/BM.2013.024

PHÂN TÍCH CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÌNH TRẠNG TÁI PHÁT TRONG BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUYẾT Ở TRẺ EM

Phạm Đỗ Phương Anh^{1,3}, Huỳnh Nghĩa^{2,3}

TÓM TẮT.

Dù đã có những tiến bộ so với trước đây, điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) ở trẻ em vẫn được xem là một thách thức. Tái phát xảy ra ở 30 – 40% bệnh nhi và là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị⁴. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ tái phát và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tái phát ở trẻ mắc BCCDT. Nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu, gồm 79 bệnh nhi mới chẩn đoán BCCDT và điều trị đặc hiệu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) từ tháng 01/2018 đến tháng 01/2023. Tỉ lệ tái phát chung là 47,8%. Xác suất sống không tái phát (RFS) 36 tháng là $41,8 \pm 5,7\%$. Đa số tái phát tủy đơn độc và xảy ra trong vòng 12 tháng sau khi đạt CR. Đặc điểm di truyền lúc chẩn đoán và ghép TBG có mối liên hệ với tình trạng tái phát. NB thuộc nhóm nguy cơ thấp có tỉ lệ tái phát thấp hơn nguy cơ trung bình - cao ($p=0,033$). Tái phát xảy ra ít hơn rõ rệt ở nhóm ghép TBG so với nhóm không ghép ($p=0,028$). Khi tái phát, NB có tiên lượng xấu với OS 6 tháng kể từ khi tái phát là $38,8 \pm 8,8\%$ và ghép TBG là phương án giúp cải thiện sống còn. Nghiên cứu cho thấy phân nhóm

nguy cơ hiệu quả và mở rộng ghép tế bào gốc là cần thiết để giảm tái phát từ đó cải thiện kết cục điều trị trong BCCDT trẻ em.

Từ khoá: bạch cầu cấp dòng tủy trẻ em, tái phát

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH RELAPSE IN CHILDREN WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Although there have been advances compared to the past, treatment of acute myeloid leukemia (AML) in children is still considered a challenge. Relapse occurs in 30 - 40% of patients and is the main cause of treatment failure. We conducted a retrospective case study to identify relapse rate and analyze factors associated with relapse in children with AML. This study included 79 newly diagnosed AML children who received specific treatment at Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2018 to January 2023. The relapse rate was 47.8%. The 36-month RFS rate was $41.8 \pm 5.7\%$. The median time to relapse from first CR was 8.7 months (0.7 - 29.6 months). Cytogenetic group at diagnosis and receiving hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were factors that related to relapse incidence. The relapse rate of patients in low risk group was significantly lower than in intermediate and high risk group ($p=0.033$). Relapse occurred significantly less in patients who received HSCT than who did not ($p=0.028$). The relapsed patient had a very poor prognosis with 6-month OS from relapse of $38.8 \pm 8.8\%$ and HSCT significantly improved

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Trường Đại học Y dược TP HCM

³Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Đỗ Phương Anh
SĐT: 0903302093

Email: phamdophuonganh1995@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

survival. These results suggest that effective risk stratification and increasing implementation of HSCT are necessary to reduce recurrence and thereby improve treatment outcomes in pediatric AML.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, relapse

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BCCDT là bệnh lý huyết học ác tính đặc trưng bởi sự tăng sinh quá mức và biệt hóa bất thường của các tế bào non dòng tủy, dẫn đến sản xuất các tế bào máu không hiệu quả và nhiều biểu hiện lâm sàng phong phú. Dù chỉ chiếm 15 - 20% bạch cầu cấp ở trẻ em nhưng BCCDT là vấn đề luôn được quan tâm vì điều trị bệnh vẫn còn nhiều thách thức⁶. Tái phát xảy ra ở 30 - 40% bệnh nhi và đây là nguyên nhân chính dẫn đến thất bại điều trị^{4,6}. Sau tái phát, OS 5 năm chỉ đạt 21 - 42%⁴. Tái tấn công với phác đồ hoá trị liệu cao kết hợp với ghép tế bào gốc đồng loài là phương án duy nhất hiện nay cho thấy có hiệu quả lâu dài⁴⁻⁶. Tuy nhiên, các loại thuốc chủ lực trong điều trị BCCDT có nhiều độc tính và đã được tận dụng ở giai đoạn đầu. Điều này làm cho việc điều trị bệnh tái phát trở nên khó khăn do tình trạng kháng hoá trị liệu và độc tính liên quan đến điều trị.

Trong khi các liệu pháp mới còn đang được nghiên cứu, xác định người bệnh (NB) có khả năng cao tái phát nhằm quyết định cường độ điều trị phù hợp và ghép tế bào gốc tạo máu sớm có thể giúp cải thiện kết cục điều trị. Một số yếu tố nguy cơ cao có thể kể đến là hiện diện bất thường di truyền tiên lượng xấu như bộ nhiễm sắc thể phức tạp, đơn nhiễm, đột biến gen FLT3-ITD hay còn tồn lưu bệnh ác tính sau điều trị tấn công. Tại

Việt Nam, chưa có nhiều dữ liệu về BCCDT ở trẻ em do đây là bệnh lý hiếm gặp. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ tái phát và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tái phát của BCCDT trẻ em ở bệnh nhi BCCDT tại BV TMHH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 79 bệnh nhi mới chẩn đoán BCCDT và điều trị đặc hiệu tại BV TMHH từ tháng 01/2018 đến tháng 01/2023

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Tiêu chuẩn lựa chọn là các NB dưới 16 tuổi, được chẩn đoán BCCDT theo tiêu chuẩn WHO 2016, có cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp chấp thuận điều trị đặc hiệu theo phác đồ tại BV TMHH. Tiêu chuẩn loại trừ gồm NB đã từng điều trị hoá chất, có chống chỉ định với hoá trị liệu, BCCDT tuýp M3, BCCDT thứ phát sau điều trị, NB có các bệnh lý di truyền bẩm sinh như Down, Fanconi. Chúng tôi hồi cứu hồ sơ bệnh án của NB thoả tiêu chuẩn chọn mẫu, không can thiệp vào quá trình điều trị. Nghiên cứu đã được Hội đồng Y đức của BV TMHH thông qua.

2.4. Các tiêu chuẩn và định nghĩa được sử dụng trong nghiên cứu

- Chẩn đoán BCCDT theo tiêu chuẩn WHO 2016: chẩn đoán xác định khi NB có $\geq 20\%$ tế bào non dòng tủy trong tuỷ xương hoặc hiện diện đột biến t(8;21), inv(16) hay t(16;16), t(15;17)

- Phân nhóm nguy cơ dựa vào đặc điểm di truyền theo ELN 2017:

Nguy cơ thấp	t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13;q22), t(16;16)(p13;q22), đột biến 2 alen CEBPA, đột biến NPM1 và không có FLT3-ITD hoặc có FLT3-ITD với tỉ số alen <0,5
Nguy cơ trung bình	Đột biến NPM1 và FLT3-ITD tỉ số alen ≥0,5; t(9;11)(p21.3;q23.3) không có đặc điểm của nhóm nguy cơ cao và nguy cơ thấp
Nguy cơ cao	Bộ nhiễm sắc thể (NST) phức tạp, đơn nhiễm, -7, -5/del(5q), -17/abn(17p), tái sắp xếp 11q23 không phải t(9;11); t(9;22)(q34;q11.2), t(6;9)(p22;q34), inv(3)(q21;q26) hay t(3;3)(q21;q26), đột biến FLT3-ITD tỉ số alen ≥0,5 và không có đột biến NPM1, đột biến gen RUNX1, ASXL1, TP53

- Phác đồ điều trị: NB được điều trị tấn công với phác đồ phối hợp cytarabine và anthracycline, có etoposide hoặc không (ADE hoặc A7D3). Nếu NB chưa đạt lui bệnh hoàn toàn, hoá trị thêm phác đồ có anthracycline, fludrabin và cytarabine liều cao (anthracycline - FLAG). NB đạt lui bệnh hoàn toàn tiếp tục điều trị củng cố với cytarabine liều cao. Ghép tế bào gốc (TBG) được thực hiện nếu NB có đột biến nguy cơ cao, không đạt lui bệnh hoàn toàn hay còn bệnh tồn lưu sau tấn công, có người cho TBG, gia đình có nguyện vọng ghép. Nếu bệnh tái phát, điều trị phác đồ anthracycline - FLAG và ghép TBG sớm khi đạt lui bệnh hoàn toàn.

- Lui bệnh hoàn toàn (complete remission - CR): tủy đồ bình thường, mật độ tế bào trung bình hoặc giàu, hiện diện dưới 5% tế bào non, số lượng bạch cầu đa nhân trung

tính >1,0x10⁹/L, số lượng tiểu cầu >100x10⁹/L, lâm sàng không có triệu chứng bệnh ngoài tủy.

- Bệnh tồn lưu tối thiểu (minimal residual disease - MRD): MRD dương khi phát hiện quần thể bất thường chiếm ≥0,1% tế bào đơn nhân trong tủy xương.

- Tái phát: khi tăng tỉ lệ tế bào non trong tủy xương ≥5% hoặc xuất hiện u tế bào non dòng tủy xâm lấn ngoài tủy xương.

- Thời gian sống toàn bộ (overall survival - OS): thời gian tính từ lúc NB bắt đầu điều trị đến khi tử vong vì bất cứ lý do gì hoặc đến ngày theo dõi cuối cùng.

- Thời gian sống không tái phát (relapse-free survival - RFS): thời gian tính từ lúc NB đạt lui bệnh đến khi tái phát hoặc đến ngày theo dõi cuối cùng.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu: số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của NB trong nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lúc chẩn đoán của NB trong nghiên cứu

Đặc điểm lúc chẩn đoán (n=79)		n (%)
Tuổi	< 1 tuổi	5 (6,3)
	1 – 10 tuổi	51 (64,6)
	> 10 tuổi	23 (29,1)
Số lượng bạch cầu (x10 ⁹ /L)	< 10	17 (21,5)
	10 – < 100	47 (59,5)
	≥ 100	15 (19,0)
Xâm lấn ngoài tủy	Không	68 (86,1)
	Có	11 (13,9)

Phân nhóm FAB	M0	8 (10,1)
	M2	36 (45,6)
	M4	12 (15,2)
	M5	14 (17,7)
	M7	9 (11,4)
Bất thường di truyền tế bào	t(8;21)	15 (19,0)
	inv(16)/t(16;16)	4 (5,0)
	t(9;11)/MLL/AF9	3 (3,8)
	Tái sắp xếp 11q23 khác t(9;11)	7 (8,9)
	-7/del7q	4 (5,0)
	NST phức tạp	6 (7,6)
	t(9;22)	1 (1,3)
	Bất thường khác	15 (19)
	NST bình thường	24 (30,4)
Bất thường gen (n=49)	FLT3-ITD	4 (8,2)
	CEBPA 2 alen	1 (2)

Từ tháng 01/2018 đến tháng 01/2023, có 79 NB thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu. Tỷ số nam:nữ là 1,7:1. Tuổi trung vị 6,98 tuổi (0,53 - 15,63 tuổi). 64,6% NB trong độ tuổi từ 1 - 10 tuổi lúc chẩn đoán (n=51). 19% NB có số lượng bạch cầu lúc nhập viện cao trên $100 \times 10^9/L$ (n=15). BCCDT tuýp M2 là phân nhóm thường gặp nhất, chiếm 45,6% (n=36). Bất thường di truyền thường gặp nhất là chuyển vị t(8;21)(q21.3;q22) chiếm 19% (n=15). Tỷ lệ NB có đặc điểm di truyền nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 16,5% (n=13), 58,2% (n=46) và 25,3% (n=20).

Sau điều trị tấn công với phác đồ A7D3 hoặc ADE có 70,9% NB đạt CR (n=56), 10,1% NB đạt lui bệnh một phần (n=8), 16,5% NB không lui bệnh (n=13) và 2,5% NB tử vong (n=2): NB đã vào đủ thuốc, tử vong do nhiễm trùng nặng trong giai đoạn suy tủy, tủy đồ ghi nhận tủy nghèo không có tế bào non. Tỷ lệ CR ở NB nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 100%, 69,5% và 55,0% (p=0,02). Trong những NB đạt CR, có 32,1% ca MRD âm (n=18), 39,3% MRD

dương (n=22), 28,6% NB không theo dõi được do không có kiểu hình miễn dịch hay kiểu gen bất thường để đánh giá. Có 15 NB không đạt CR với A7D3 hoặc ADE điều trị tiếp với anthracycline - FLAG và 11 ca đạt CR. Như vậy, tỷ lệ CR cộng đồng là 84,8% (n=67).

Sau tấn công, tổng số NB có di truyền nguy cơ cao, không đạt CR sau tấn công bước đầu, MRD dương là 55 ca. Số NB điều trị củng cố với ghép TBG là 17 NB (5 ca không đạt CR sau tấn công bước đầu, 12 ca đạt CR nhưng MRD dương hoặc di truyền nguy cơ cao). Những NB còn lại chỉ điều trị củng cố với hoá trị liệu và không ghép.

3.2. Tỷ lệ tái phát và các yếu tố liên quan đến tình trạng tái phát

Với thời gian theo dõi trung bình ước tính là $40,2 \pm 3,5$ tháng, NB trong nghiên cứu có OS 36 tháng là $46,7 \pm 5,9\%$ và RFS 36 tháng là $41,8 \pm 5,7\%$. Tỷ lệ tái phát chung ở NB đạt CR là 47,8% (n=32). Thời gian tái phát trung vị là 8,7 tháng (0,7 - 29,6 tháng). Tỷ lệ tái phát tích lũy sau 6 tháng, 12 tháng,

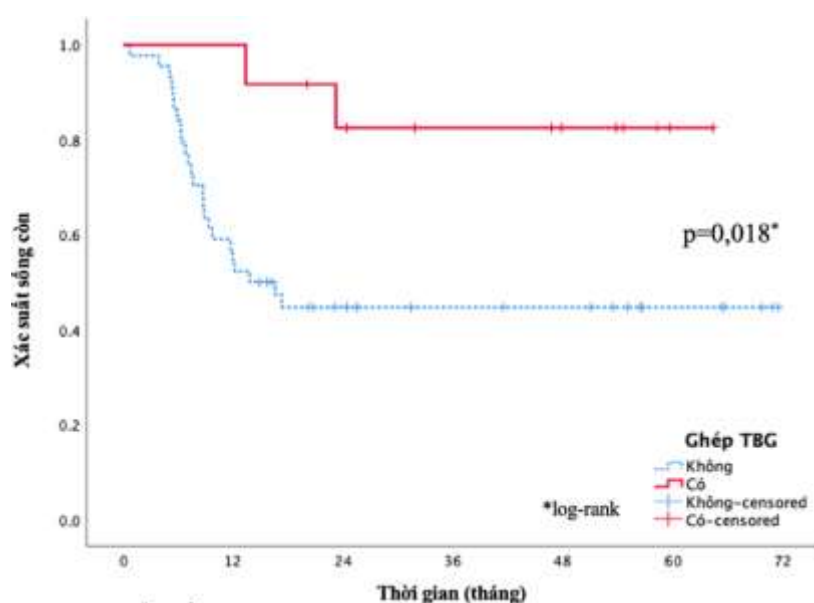
24 tháng và 36 tháng lần lượt là 13,4%, 35,8%, 46,3% và 47,8%. Đa số NB tái phát tủy đơn độc (87,5%), còn lại là tái phát tủy kết hợp với u mô mềm, da hoặc thần kinh trung ương. Không ghi nhận tái phát ngoài tủy đơn độc trong nghiên cứu.

Ở NB đạt CR sau tấn công bước đầu với phác đồ A7D3 hoặc ADE, ghép TBG có ảnh hưởng đến tình trạng tái phát. Tỷ lệ tái phát ở NB được điều trị với ghép TBG và không ghép lần lượt là 16,7% và 52,3% ($p=0,028$). Đối với những NB không ghép, có mối liên quan giữa nhóm nguy cơ di truyền lúc chẩn đoán đến tái phát. NB có đặc điểm di truyền nguy cơ thấp có tỷ lệ tái phát là 18,1%, thấp hơn so với nhóm nguy cơ trung bình - cao ($p=0,033$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa NB nguy cơ trung bình và nguy cơ

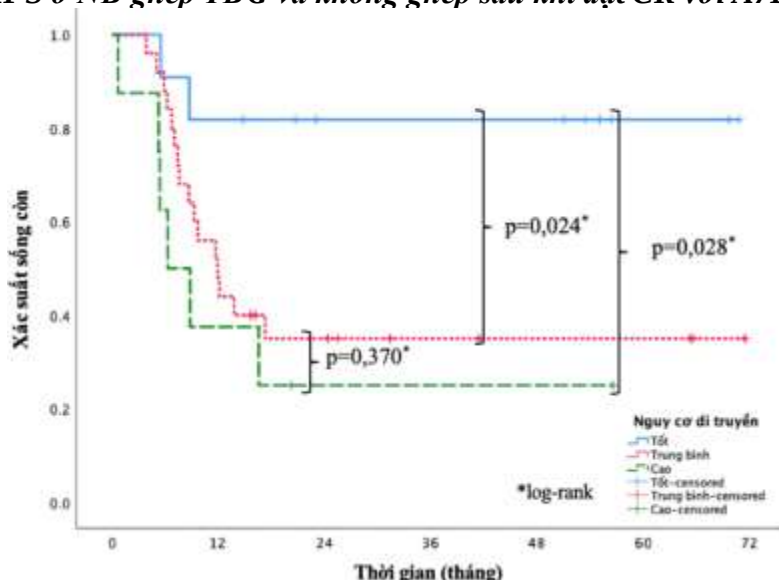
cao (66,7% và 62,5%, $p=0,939$) Tỷ lệ tái phát ở NB có MRD âm, MRD dương và không theo dõi được MRD lần lượt là 46,1%, 52,9% và 57,1%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,847$). Ngoài ra, không ghi nhận có mối liên quan giữa tuổi, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán, xâm lấn ngoài tủy, phân nhóm FAB đến tái phát. Sau khi lui bệnh với tấn công bước đầu, NB có RFS 36 tháng là $52,7 \pm 6,8\%$. NB ghép TBG có RFS tốt hơn so với nhóm còn lại với RFS 36 tháng lần lượt là $82,5 \pm 11,3\%$ và $47,7 \pm 7,6\%$ ($p=0,018$). Ở những NB không ghép, RFS 36 tháng ở nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là $81,8 \pm 11,6\%$, $35,0 \pm 9,8\%$ và $25,0 \pm 15,3\%$ ($p=0,028$). Không có sự khác biệt rõ rệt về RFS giữa nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao.

Bảng 2: Tỷ lệ tái phát và đặc điểm lúc chẩn đoán ở NB đạt CR với A7D3 hoặc ADE không ghép TBG

Đặc điểm (n=44)		Tái phát n (%)	p
Nhóm tuổi lúc chẩn đoán	< 1 tuổi (n=3)	1 (33,3)	0,648 (χ^2)
	1 - 10 tuổi (n=30)	17 (56,7)	
	> 10 tuổi (n=11)	5 (45,5)	
Xâm lấn ngoài tủy	Không (n=38)	21 (55,3)	0,318 (χ^2)
	Có (n=6)	2 (33,)	
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/L$)	< 100 (n=34)	18 (52,9)	0,870 (χ^2)
	≥ 100 (n=10)	5 (50)	
Phân nhóm FAB	M0 (n=4)	3 (75)	0,428 (χ^2)
	M2 (n=22)	10 (45,5)	
	M4 (n=10)	7 (70)	
	M5 (n=7)	3 (42,8)	
	M7 (n=1)	0 (0)	
Nhóm nguy cơ di truyền	Tốt (n=11)	2 (18,1)	0,033 (χ^2)
	Trung bình (n=25)	16 (66,7)	
	Cao (n=8)	5 (62,5)	



Biểu đồ 1: RFS ở NB ghép TBG và không ghép sau khi đạt CR với A7D3 hoặc ADE



Biểu đồ 2: RFS theo nhóm nguy cơ ở NB đạt CR với A7D3 hoặc ADE và không ghép TBG

Ở NB đạt CR sau anthracycline - FLAG, ghép TBG là yếu tố duy nhất liên quan đến tái phát và có ảnh hưởng mạnh. NB ghép TBG có tỉ lệ tái phát là 20%, thấp hơn rõ rệt so với nhóm không ghép là 100% ($p=0,006$).

3.3. Tái phát và thời gian sống còn

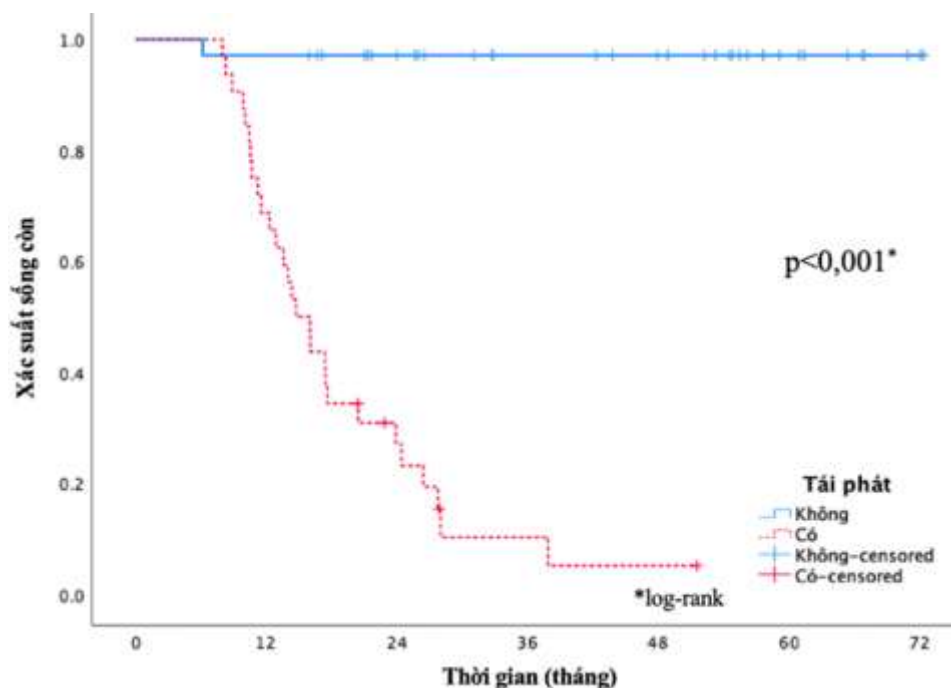
Tái phát là nguyên nhân chính ảnh hưởng đến sống còn của NB sau khi đạt CR. OS 36 tháng ở nhóm NB tái phát và không tái phát

lần lượt là $10,3 \pm 6,2\%$ so với $97,1 \pm 2,8\%$ ($p<0,001$).

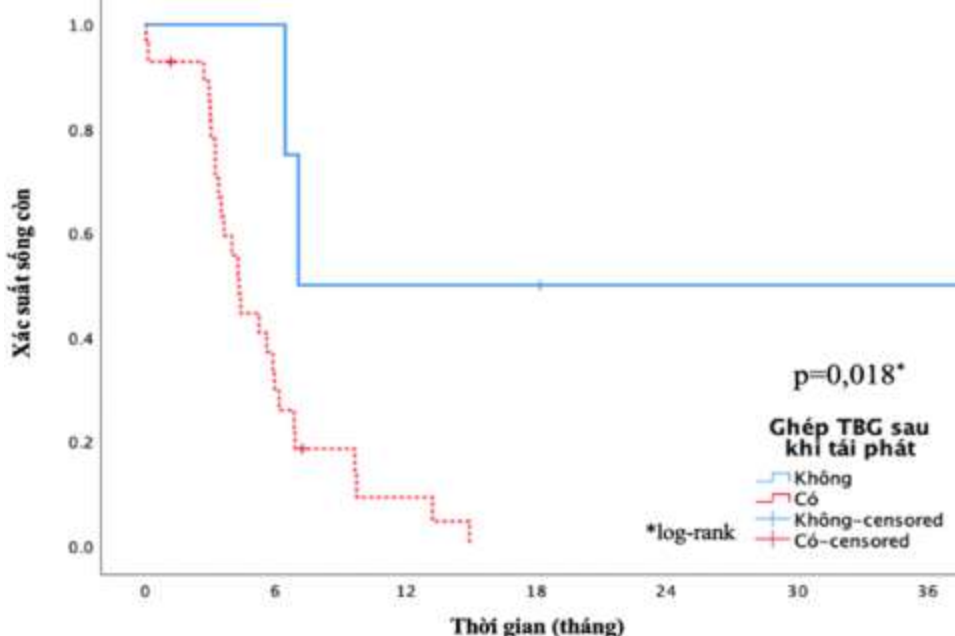
Sau tái phát, 78,1% NB lựa chọn điều trị giảm nhẹ ($n=25$). 21,9% NB được điều trị phác đồ anthracyclin-FLAG ($n=7$). Trong nhóm điều trị đặc hiệu, 71,4% NB ($n=5$) đạt CR. 4 NB tiến tới ghép TBG: 1 ca tử vong trong ghép, 1 ca tái phát sớm sau ghép, 2 ca ổn định đến ngày theo dõi cuối cùng.

Với thời gian theo dõi trung bình kể từ khi tái phát là $8,5 \pm 2,0$ tháng, chúng tôi ghi nhận OS 6 tháng là $38,8 \pm 8,8\%$. NB ghép tế bào gốc khi đạt CR có thời gian sống thêm

tốt hơn hẳn so với nhóm không ghép với OS 6 tháng là $75 \pm 21,7\%$ so với $29,7 \pm 8,8\%$ ($p=0,018$).



Biểu đồ 3: OS từ khi chẩn đoán ở NB tái phát và không tái phát



Biểu đồ 4: OS từ khi tái phát ở NB ghép và không ghép TBG

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ nam BCCDT cao hơn nữ, tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 6,98 tuổi, phân nhóm FAB thường gặp nhất là tuýp M2, tương đồng với các báo cáo trong nước và trên thế giới^{1,3,8}. Trong nghiên cứu, bất thường di truyền phổ biến nhất là t(8;21), chiếm 19%, sau đó đến tái sắp xếp 11q23, chiếm 12,7%. Các báo cáo tại Việt Nam cũng cho thấy đột biến t(8;21) là thường gặp nhất, chiếm 14,2 - 33,3%¹⁻³. Tỉ lệ tái sắp xếp 11q23 khác nhau ở các nghiên cứu, chiếm 4,2 - 8,6%¹⁻². Có 49 NB trong nghiên cứu được làm xét nghiệm giải trình tự gen và tỉ lệ phát hiện đột biến FLT3-ITD và CEBPA 2 alen lần lượt là 8,2% và 2%. Tỉ lệ này thấp hơn so với các báo cáo trong nước và thế giới (FLT3-ITD: 15 -20%, CEBPA 2 alen: 5 -10%)^{3,5}. Bất thường di truyền là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất lúc chẩn đoán. Phân tầng nguy cơ theo ELN là tiêu chuẩn được áp dụng phổ biến. Chúng tôi ghi nhận, tỉ lệ NB có đặc điểm di truyền nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 16,5%, 58,2% và 25,3% và có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các nhóm nguy cơ ($p=0,02$). Sau tấn công với 1-2 đợt hoá trị, 84,8% NB trong nghiên cứu đạt CR, kết quả này tương tự với y văn trong nước và thế giới^{1,3,6}. Tổng số NB có di truyền nguy cơ cao, không đạt CR sau tấn công bước đầu, MRD dương là 55 ca nhưng chỉ có 17 ca điều trị ghép TBG. Kết quả này cho thấy việc tiếp cận điều trị còn nhiều thách thức, dẫn đến kết quả điều trị của chúng tôi khác biệt với thế giới.

Kết quả từ những thử nghiệm lâm sàng ở trẻ BCCDT mới chẩn đoán tại các nước Âu - Mỹ ghi nhận 80 - 90% NB đạt CR sau 2 đợt tấn công nhưng 30 - 40% NB tái phát sau đó^{4,5,6}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tái

phát là 47,8%. Đa số NB tái phát tuýp đơn độc và xảy ra sớm trong vòng 12 tháng sau CR, tương tự với y văn thế giới⁴. Tái phát được xem là nguyên nhân quan trọng dẫn đến thất bại điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, NB tái phát có kết cục kém hơn hẳn so với NB không tái phát (OS 36 tháng $10,3 \pm 6,2\%$ so với $97,1 \pm 2,8\%$, $p<0,001$). Nhiều nỗ lực đã được thực hiện nhằm xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng tái phát. Một số đặc điểm liên quan đến tăng khả năng tái phát là tuổi trên 10 tuổi, có xâm lấn ngoài tuỷ, số lượng bạch cầu cao trên $100 \times 10^9/L$ lúc chẩn đoán, phân nhóm FAB không phải M5, đặc điểm di truyền nguy cơ xấu (như monosomy 7, monosomy 5, NST phức tạp, đột biến FLT3-ITD...), không đạt CR hoặc MRD dương sau tấn công^{4,7,8}. Ghép TBG đã được chứng minh có thể làm giảm nguy cơ tái phát và hiện nay được chỉ định cho NB có di truyền nguy cơ cao, không đạt CR hoặc MRD dương^{4,6,7}. Chúng tôi ghi nhận, sau khi đạt CR với phác đồ A7D3 hoặc ADE, NB được điều trị với ghép TBG có tỉ lệ tái phát thấp hơn (16,7% so với 52,3%, $p=0,028$) và RFS tốt hơn so với nhóm không ghép (RFS 36 tháng $82,5 \pm 11,3\%$ so với $47,7 \pm 7,6\%$, $p=0,018$). Ngoài ra, tất cả những NB không đạt CR sau tấn công bước đầu, nếu không ghép đều tái phát, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm ghép TBG (100% so với 20%, $p=0,006$). Để tránh bị tác động bởi giá trị có lợi của ghép TBG, chúng tôi phân tích trên những NB chỉ điều trị hoá trị sau khi đạt CR với A7D3 hoặc ADE và ghi nhận không có mối liên hệ giữa tình trạng tái phát và độ tuổi, tình trạng xâm lấn ngoài tuỷ, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán và phân nhóm FAB.

Đặc điểm di truyền lúc chẩn đoán có ảnh hưởng đến tình trạng tái phát. NB có đặc điểm di truyền nguy cơ thấp là 18,1%, thấp hơn so với nhóm nguy cơ trung bình - cao ($p=0,033$). Tương tự, RFS 36 tháng ở nhóm nguy cơ thấp là $81,8 \pm 11,6\%$, tốt hơn hẳn so với nhóm còn lại ($p=0,028$). Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về tỉ lệ tái phát và RFS giữa NB nguy cơ trung bình và nguy cơ cao. Kết quả này có thể bị ảnh hưởng bởi thực tế một số NB có bộ NST bình thường nhưng không có điều kiện để làm xét nghiệm khảo sát đột biến gen từ đó phân nhóm nguy cơ chưa tối ưu. Bên cạnh đó, nghiên cứu không ghi nhận mối liên hệ giữa MRD và tái phát, có thể do cỡ mẫu còn hạn chế và tỉ lệ NB không theo dõi được MRD khá cao (28,6%).

Không có điều trị chuẩn dành cho nhóm BCCDT trẻ em tái phát. Đây là một vấn đề thách thức do tình trạng kháng hoá trị liệu của các tế bào u và độc tính liên quan đến điều trị. Tái tấn công với phác đồ anthracycline - FLAG là lựa chọn phổ biến với tỉ lệ đạt CR là 70% - 80%⁴. Cho đến nay, ghép TBG là phương án duy nhất cho hiệu quả lâu dài và được chỉ định cho tất cả NB tái phát^{4,6}. Nhìn chung, các nghiên cứu trên trẻ BCCDT tái phát ghi nhận OS 5 năm là 21 - 42%⁴. Các hướng dẫn điều trị khuyến cáo NB nên được giới thiệu vào các thử nghiệm lâm sàng. Nhiều phương pháp nhắm trúng đích đang được nghiên cứu với hy vọng cải thiện kết quả điều trị như thuốc ức chế BLC2, ức chế IDH2, ức chế FLT3, kháng thể đơn dòng chống CD33⁴⁻⁶. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số NB lựa chọn điều trị giảm nhẹ khi tái phát (78,1%). Trong nhóm điều trị đặc hiệu, 71,4% NB đạt CR sau tái

tấn công với anthracycline - FLAG, tương đồng với y văn thế giới⁴. Kể từ khi tái phát, OS 6 tháng là $38,8 \pm 8,8\%$. Sau khi đạt CR với tái tấn công, NB ghép TBG có thời gian sống thêm tốt hơn hẳn so với nhóm không ghép (OS 6 tháng $75 \pm 21,7\%$ so với $29,7 \pm 8,8$, $p=0,018$). Kết quả này cho thấy tiên lượng của trẻ mắc BCCDT tái phát rất xấu và ghép TBG là phương án giúp cải thiện sống còn rõ rệt.

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, chọn mẫu thuận tiện và thực hiện hồi cứu, vì vậy phân tích số liệu còn hạn chế. Ảnh hưởng của các bất thường di truyền và MRD sau tấn công đến tình trạng tái phát chưa được thể hiện rõ. Để đánh giá chính xác hơn những yếu tố tiên lượng kết quả điều trị cho bệnh nhi, cần những nghiên cứu với thiết kế mạnh hơn như thiết kế bệnh chứng, thử nghiệm lâm sàng với thời gian theo dõi dài và cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tái phát BCCDT ở trẻ em là 47,8% và RFS 36 tháng là $41,8 \pm 5,7\%$. Đa số tái phát tuy đơn độc và xảy ra trong vòng 12 tháng sau khi đạt CR. Đặc điểm di truyền lúc chẩn đoán và ghép TBG có mối liên hệ với tình trạng tái phát. NB thuộc nhóm nguy cơ thấp có tỉ lệ tái phát thấp hơn nguy cơ trung bình - cao ($p=0,033$). Tái phát xảy ra ít hơn rõ rệt ở nhóm ghép TBG so với nhóm không ghép. NB tái phát có tiên lượng xấu với OS 6 tháng kể từ khi tái phát là $38,8 \pm 8,8\%$ và ghép TBG là phương án giúp cải thiện sống còn ở những NB này. Nghiên cứu cho thấy phân nhóm nguy cơ hiệu quả và mở rộng ghép tế bào gốc là cần thiết để giảm tái phát từ đó cải thiện kết cục điều trị trong BCCDT trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trần Hương Giang.** Đánh giá hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng tủy ở trẻ em với phác đồ ADE tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2010 đến năm 2019. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2020.
2. **Nguyễn Thị Kim Hoa.** Nghiên cứu biến đổi gen trong chẩn đoán và điều trị bệnh bạch cầu cấp trẻ em tại Bệnh viện Trung ương Huế. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y dược, Đại học Huế; 2022.
3. **Trần Thu Thủy, Hoàng Thị Hồng, Đặng Hoàng Hải và cộng sự.** Bất thường di truyền và mối liên quan với đáp ứng điều trị ở bệnh nhi lơ xê mi cấp dòng tủy điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 10/30 2023;170(9): 152-161. doi:10.52852/tcncyh.v170i9.1923
4. **Egan G, Tasian SK.** Relapsed pediatric acute myeloid leukaemia: state-of-the-art in 2023. *Haematologica*. 2023 Sep 1;108(9): 2275-2288. doi: 10.3324/haematol. 2022. 281106. PMID: 36861399; PMCID: PMC10483345.
5. **Elgarten CW, Aplenc R.** Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. Feb 2020;32(1): 57-66. doi:10.1097/mop.0000000000000855
6. **Reinhardt D, Antoniou E, Waack K.** Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. Jan 19 2022;11(3)doi:10.3390/jcm11030504
7. **Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al.** Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):543-52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5. Epub 2010 May 5. PMID: 20451454; PMCID: PMC3171799.
8. **Webb DK, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K.** MRC Childhood Leukemia Working Party. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6): 1714-20. doi: 10.1182/blood.v98.6.1714. PMID: 11535502.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA ELTROMBOPAG PHỐI HỢP VỚI ANTITHYMOCYTE GLOBULIN VÀ CYCLOSPORINE TRÊN BỆNH SUY TỬY XƯƠNG NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Thị Vũ My¹, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha¹,
Huỳnh Thiện Ngôn², Phù Chí Dũng²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Suy tủy xương (STX) mắc phải là hậu quả của việc phá hủy tủy xương thông qua trung gian miễn dịch. Liệu pháp ức chế miễn dịch (UCMD) với antithymocyte globuline (ATG) và cyclosporine chỉ cho đáp ứng ở khoảng 2/3 người bệnh (NB). Gần đây, các nghiên cứu phối hợp eltrombopag vào liệu pháp UCMD đã được chứng minh giúp cải thiện tỉ lệ, tốc độ và cường độ đáp ứng huyết học ở NB STX nặng chưa điều trị trước đó mà không gây thêm tác dụng bất lợi nào. **Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng, sinh học, hiệu quả điều trị của eltrombopag phối hợp với ATG và cyclosporine trên bệnh STX ở người lớn tại bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả loạt ca. NB ≥ 18 tuổi chẩn đoán STX mắc phải được điều trị với ATG, cyclosporine và eltrombopag tại BV TMHH từ 01/2019 đến 12/2023. **Kết quả:** Có tất cả 50 NB thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu với tuổi trung vị là 50, trong đó 6% NB suy tủy mức độ trung bình phụ thuộc truyền máu, 62% NB

suy tủy nặng và 32% NB suy tủy rất nặng. Tỉ lệ đáp ứng chung về huyết học tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 60% và 74%. Thời gian sống không biến cố tại thời điểm 2 năm là 62,9%. Các biến cố bất lợi thường gặp trong quá trình điều trị gồm xuất huyết, nhiễm trùng và tăng men gan.

Từ khóa: suy tủy xương, eltrombopag, ức chế miễn dịch, đáp ứng huyết học, thời gian sống không biến cố, xuất huyết, nhiễm trùng, tăng men gan.

SUMMARY

EVALUATION OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF ELTROMBOPAG COMBINED WITH ANTITHYMOCYTE GLOBULIN AND CYCLOSPORINE IN APLASTIC ANEMIA IN ADULTS AT A BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Acquired aplastic anemia (AA) results from immune-mediated destruction of bone marrow. Overall, only two-thirds of patients have a response to standard immunosuppressive treatment with antithymocyte globuline (ATG) plus cyclosporine. Many recent studies have proven that adding eltrombopag to standard immunosuppressive therapy improved the rate, rapidity, and strength of hematologic response among previously untreated patients with severe AA, without additional toxic effects. **Purpose:**

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thiện Ngôn
SĐT: 0909176169

Email: ngonht@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 24/9/2024

Evaluate the clinical characteristics, biology, and treatment effectiveness of eltrombopag in combination with ATG and cyclosporine on AA in adults at the Blood Transfusion and Hematology hospital (BTH). **Materials and method:** Retrospective, descriptive case series. Patients ≥ 18 years old diagnosed with acquired AA were treated with cyclosporine, ATG, and eltrombopag at BTH from January 2019 to December 2023. **Results:** A total of 50 patients met the research criteria with a median age of 50 years, of which 6% of patients with moderate AA were dependent on blood transfusions, 62% of patients with severe AA, and 32% of patients with very severe AA. Overall hematological response rates at 3 months and 6 months were 60% and 74%, respectively. Event-free survival at 2 years was 62,9%. Common adverse events during treatment include hemorrhage, infection, and increased liver enzymes.

Keywords: acquired aplastic anemia, eltrombopag, immunosuppression, overall hematological response, event-free survival, hemorrhage, infection, increased liver enzymes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

STX mắc phải là hậu quả của việc phá hủy tủy xương thông qua trung gian miễn dịch dẫn đến giảm sản xuất các tế bào máu trong tủy xương [1]. Trong các phương pháp điều trị, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ anh chị em ruột hòa hợp kháng nguyên bạch cầu người hoàn toàn được xem là phương pháp duy nhất có thể điều trị khỏi bệnh. Tuy nhiên, phương pháp này chỉ phù hợp với một số trường hợp như trẻ em, người lớn < 40 tuổi hoặc ở những NB từ 50 - 60 tuổi có tổng trạng tốt và không có bệnh kèm. Ở những NB không đủ điều kiện ghép tế bào gốc thì liệu pháp ÚCMD tiêu chuẩn gồm ATG và cyclosporine được coi là lựa chọn hàng đầu,

cho đáp ứng ở khoảng 50 - 70% NB [1]. Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh phối hợp eltrombopag, một chất chủ vận thụ thể thrombopoietin đường uống, vào liệu pháp ÚCMD tiêu chuẩn ở những NB STX chưa được điều trị giúp cải thiện tỉ lệ, tốc độ và cường độ đáp ứng huyết mà không gây thêm tác dụng bất lợi nào [2]. Tại Việt Nam, gần đây, eltrombopag đã được áp dụng trong điều trị STX mới chẩn đoán trên đối tượng người lớn. Tuy nhiên, vẫn chưa có bất kỳ một nghiên cứu nào trong nước được công bố về hiệu quả cũng như các biến cố bất lợi của phương pháp điều trị này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm đánh giá hiệu quả cũng như các biến cố bất lợi của phác đồ eltrombopag phối hợp với ATG và cyclosporine ở người lớn tại BV TMHH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: NB ≥ 18 tuổi chẩn đoán STX và được điều trị bằng ATG, cyclosporine và eltrombopag tại BV TMHH từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn loại trừ gồm: NB đã được điều trị hóa trị, xạ trị hoặc thuốc ÚCMD khác trước đó. NB đang xuất huyết hoặc nhiễm trùng nặng đe dọa tính mạng tại thời điểm bắt đầu điều trị đặc hiệu. Hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc NB mất theo dõi trước 6 tháng không rõ lý do.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Phác đồ điều trị: NB sử dụng ATG ngựa liều 40mg/kg/ngày từ ngày 1 đến ngày 4, trong trường hợp ATG ngựa không sẵn có, ATG thỏ được sử dụng thay thế với liều 3,5mg/kg/ngày từ ngày 1 đến ngày 5. Cyclosporine liều 6 - 12mg/kg/ngày từ ngày

1 đến 6 tháng, sau đó giảm dần liều và ngưng. Eltrombopag 75mg/ngày từ ngày 1 đến 6 tháng. Nếu tại thời điểm 3 tháng, NB đạt đáp ứng hoàn toàn, eltrombopag sẽ được giảm liều dần và ngưng; những trường hợp còn lại, NB được điều trị tiếp theo phác đồ và đánh giá lại tại thời điểm 6 tháng.

Quy trình thu thập số liệu: Các trường hợp STX thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được hồi cứu từ hồ sơ gồm các thông tin hành chính, đặc điểm lâm sàng, sinh học tại thời điểm chẩn đoán, thông tin trong và sau điều trị.

Một số định nghĩa biến số: Mức độ suy tủy trung bình, nặng và rất nặng theo tiêu chuẩn của Camitta và Bacigalupo [1]. Đánh giá đáp ứng điều trị: Đáp ứng hoàn toàn (CR: complete response) khi hemoglobin (Hb) ≥ 10 g/dL, số lượng bạch cầu trung tính (BCTT) $\geq 1 \times 10^9/L$, số lượng tiểu cầu (TC) $\geq 100 \times 10^9/L$ và không phụ thuộc truyền máu; Đáp ứng một phần (PR: partial response) khi số lượng các tế bào máu không còn thỏa các tiêu chuẩn STX độ nặng nhưng không đủ tiêu chuẩn tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn và không phụ thuộc truyền máu; Đáp ứng chung (OR: overall response) bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần; Không đáp ứng (NR: no response) khi số lượng các tế bào máu còn thỏa tiêu chuẩn STX nặng. Ngoài ra, tại thời điểm đánh giá 3 tháng và 6 tháng, những NB tử vong hoặc tái phát được tính là NR [2]. Thời gian đạt đáp ứng lần đầu được tính từ thời điểm NB bắt đầu điều trị đến khi đạt đáp ứng một phần. Thời gian sống không biến cố (Event-free survival: EFS) được tính từ thời điểm NB bắt đầu điều trị đến khi xảy ra các biến cố tử vong, không đạt OR, tái phát hoặc tiến triển đơn dòng thành hội chứng loạn sinh tủy (Myelodysplastic syndromes: MDS), bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myeloid leukemia:

AML) hay đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH). Các biến cố trong 6 tháng đầu điều trị được ghi nhận và phân loại theo Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá Các biến cố bất lợi (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events) phiên bản 5.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Nghiên cứu sử dụng phần mềm Microsoft Excel 365 để nhập số liệu, phần mềm SPSS 27 để phân tích. Biến định tính được trình bày bằng tần số và tỉ lệ. Biến định lượng không phân phối chuẩn được trình bày bằng trung vị, khoảng giới hạn và khoảng tứ phân vị. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để phân tích thời gian đạt đáp ứng lần đầu và EFS.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở BVTMHH số 10/CN-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học của NB

Từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2023, tại BV TMHH, chúng tôi ghi nhận 50 trường hợp NB STX điều trị với ATG, cyclosporine và eltrombopag thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Đặc điểm chung lúc chẩn đoán của nhóm nghiên cứu được ghi nhận trong bảng 1. Nhóm nghiên cứu có tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 50 tuổi, trong đó nữ nhiều hơn nam. Triệu chứng lâm sàng thường lần lượt là xuất huyết (90%), thiếu máu (78%) và sốt (38%). Phân loại mức độ STX trung bình phụ thuộc truyền máu, nặng và rất nặng trong nhóm nghiên cứu lần lượt là 6%, 62% và 32%. Có 44% NB có kích thước quần thể PNH $\geq 1\%$. Hầu hết NB được nhận ATG có nguồn gốc từ ngựa và sử dụng eltrombopag trong vòng 6 tháng.

Bảng 1: Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	N = 50
Tuổi - năm	
Trung vị	50
Khoảng giới hạn	18 - 82
Giới tính - N (%)	
Nam	19 (38)
Nữ	31 (62)
Thời gian từ khi nhập viện đến khi điều trị - ngày	
Thời gian trung vị	30
Khoảng tứ phân vị	(12 - 49)
Lâm sàng - N (%)	
Thiếu máu	39 (78)
Xuất huyết	45 (90)
Sốt	19 (38)
Mức độ suy tủy - N (%)	
Trung bình phụ thuộc truyền máu	3 (6)
Nặng	31 (62)
Rất nặng	16 (32)
Huyết đồ máu ngoại vi - trung vị (khoảng tứ phân vị)	
Hb (g/dL)	7 (5,4 - 7,6)
Hồng cầu lưới ($10^9/L$)	25,8 (12,2 - 40,6)
TC ($10^9/L$)	7 (3 - 11)
BCTT ($10^9/L$)	0,4 (0,2 - 0,7)
Kích thước quần thể PNH - N (%)	
$\geq 1\%$	22 (44)
$< 1\%$	28 (56)
Nguồn gốc ATG - N (%)	
Ngựa	47 (94)
Thỏ	3 (6)
Thời gian điều trị eltrombopag - tháng	
Trung vị	6
Khoảng tứ phân vị	(5,8 - 8)

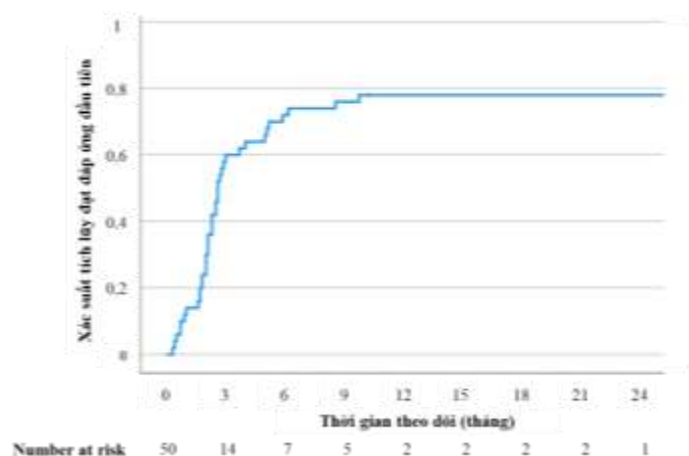
3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Tại thời điểm 3 tháng, có 60% NB đạt OR, trong đó 18% đạt CR và 42% đạt PR. Sau 6 tháng điều trị, số lượng NB đạt OR tăng lên 74%, trong đó tỉ lệ CR là 38% và PR là 36%.

Bảng 2: Đáp ứng huyết học tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng

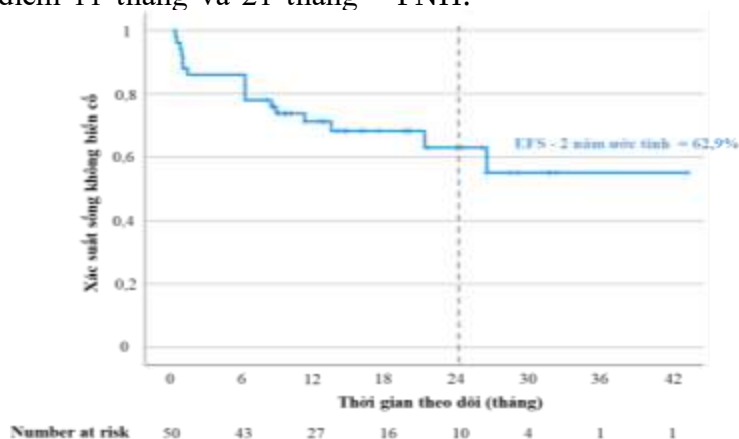
Đáp ứng điều trị	3 tháng (N = 50)		6 tháng (N = 50)	
	N	%	N	%
Đáp ứng hoàn toàn	9	18	19	38
Đáp ứng một phần	21	42	18	36
Không đáp ứng	20	40	13	26
Đáp ứng chung	28	60	37	74

Thời gian trung vị NB bắt đầu có đáp ứng đầu tiên là 2,5 tháng (95% KTC: 2,1 - 2,9 tháng).

**Biểu đồ 3: Xác suất tích lũy đạt đáp ứng đầu tiên theo thời gian**

Thời gian theo dõi trung vị là 19,3 tháng. Trong quá trình theo dõi, ghi nhận 9 NB (18%) tử vong. Trong đó, 7 NB, gồm 5 NB suy tủy độ rất nặng và 2 NB suy tủy độ nặng, tử vong sớm trong khoảng 1 tháng đầu điều trị do biến chứng nhiễm trùng nặng. Ngoài ra, có 2 NB không đáp ứng điều trị lần lượt tử vong tại thời điểm 11 tháng và 21 tháng

do biến chứng nhiễm trùng nặng và xuất huyết não. Tại thời điểm 2 năm, EFS ước tính là 62,9 %. Có 37,1% NB xảy ra các biến cố như tử vong, không đáp ứng điều trị hoặc tái phát tại thời điểm 2 năm. Trong thời gian theo dõi, chưa ghi nhận NB xảy ra các biến cố như tiến triển thành MDS, AML hoặc PNH.

**Biểu đồ 2: Thời gian sống không biến cố**

3.3. Các biến cố bất lợi trong quá trình điều trị

Bảng 3 mô tả các biến cố bất lợi $\geq$ độ 3 trong quá trình điều trị. Xuất huyết nặng và nhiễm trùng nặng là những biến chứng lâm

sàng thường gặp với tỉ lệ lần lượt là 46% và 44%. Các độc tính trên gan phổ biến với tăng ALT, tăng AST và bilirubin $\geq$ độ 3 chiếm tỉ lệ lần lượt là 28%, 10% và 16%.

Bảng 3: Các biến cố bất lợi $\geq$ độ 3 trong 6 tháng đầu điều trị

Đặc điểm	N = 50
	N (%)
Xuất huyết	23 (46)
Xuất huyết niêm mạc mũi, miệng, kết mạc	14 (28)
Xuất huyết tiết niệu - sinh dục	11 (22)
Xuất huyết não - màng não	1 (2)
Xuất huyết tiêu hóa	1 (2)
Xuất huyết cơ, khớp	1 (2)
Sốt giảm bạch cầu hạt	9 (18)
Nhiễm trùng	22 (44)
Nhiễm trùng huyết	12 (24)
Viêm phổi	11 (22)
Nhiễm trùng tiêu hóa	6 (12)
Nhiễm trùng da - mô mềm	2 (4)
Nhiễm trùng tiết niệu - sinh dục	1 (2)
Tăng huyết áp	9 (18)
Xét nghiệm gan	
Tăng ALT	14 (28)
Tăng AST	5 (10)
Tăng bilirubin	8 (16)
Tăng Creatinin	2 (4)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung lúc chẩn đoán

Độ tuổi trung vị của các NB tham gia nghiên cứu là 50 tuổi, dao động từ 18 đến 82 tuổi, thấp hơn nghiên cứu của tác giả R. Peffault de Latour là 55 tuổi và cao hơn so với nghiên cứu của Li-fang Huang là 46 tuổi [2,3]. NB nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam, khác với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế

giới khi tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 1/1. Triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán thường gặp nhất là thiếu máu, xuất huyết và sốt tương tự các nghiên cứu trên thế giới [4].

Về mức độ suy tủy, phân nhóm suy tủy trung bình, nặng và rất nặng trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ lần lượt là 6%, 62% và 32%, tương đồng với nghiên cứu gần

đây của tác giả Miao Chen với tỉ lệ tương ứng là 7,8%, 56,9% và 35,3% [5].

4.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ NB đạt OR là 60%, trong đó 18% đạt CR và 42% đạt PR. Tỉ lệ này tương tự trong nghiên cứu của R. Peffault de Latour (OR:59%, CR: 22%, PR: 38%) và của tác giả Miao Chen (OR: 54,9%, CR: 5,9%, PR: 49%). Tại thời điểm 6 tháng, tỉ lệ NB đạt OR của chúng tôi tăng lên 74%, trong đó CR là 38% và PR là 36%. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của tác giả R. Peffault de Latour (OR:68%, CR: 32%, PR: 37%) và khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Miao Chen (OR:73,3%, CR: 24,4%, PR: 48,9%). Thời gian trung vị NB bắt đầu có đáp ứng đầu tiên là 2,5 tháng, sớm hơn so với nghiên cứu của R. Peffault de Latour là 3 tháng [2,5]. Điều này có thể giải thích do nghiên cứu của tác giả R. Peffault de Latour chỉ thực hiện trên nhóm STX nặng và rất nặng với thời gian sử dụng eltrombopag từ ngày 14 đến 6 tháng, còn nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Miao Chen có thêm nhóm STX trung bình phụ thuộc truyền máu và sử dụng eltrombopag liên tục trong 6 tháng đầu. Đồng thời, đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn khi so sánh với các nghiên cứu trong nước và ngoài nước điều trị STX bằng liệu pháp UCMD đơn thuần. Như trong nghiên cứu của tác giả Võ Thị Kim Hoa trên đối tượng STX điều trị với ATG và cyclosporine cho tỉ lệ OR tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 46% và 50% hay nghiên cứu của tác giả R. Peffault de Latour cho OR 3 tháng và 6 tháng lần lượt là 31% và 41% [6,7].

EFS - 2 năm ước tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 62,9%, cao hơn 46% trong nghiên cứu của tác giả R. Peffault de Latour [2]. Điều này có thể do tỉ lệ NB gặp biến cố không đáp ứng tại thời điểm 6 tháng trong nghiên cứu của R. Peffault de Latour cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, với thời gian theo dõi trung vị là 19,3 tháng, nghiên cứu của chúng tôi cần thời gian theo dõi dài để đánh giá chính xác hơn EFS của NB.

4.3. Các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị trong 6 tháng đầu

Các biến cố bất lợi trên lâm sàng thường gặp nhất là xuất huyết nặng và nhiễm trùng nặng, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới [5] [8]. Biến cố tăng men gan và bilirubin từ độ 3 trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới như của tác giả R. Peffault de Latour ghi nhận tỉ lệ tăng ALT, AST và bilirubin từ độ 3 lần lượt là 10%, 3% và 13% [6]. Điều này có thể giải thích do các nghiên cứu trên thế giới có liều và thời gian sử dụng eltrombopag khác với nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời, dân số nghiên cứu của chúng tôi là chủng tộc Đông Nam Á, có sự khác biệt trong chuyển hóa dược động học của eltrombopag dẫn tới NB tăng nhạy cảm với thuốc, đây có thể là nguyên nhân gây tăng độc tính gan do thuốc. Hiện tại, theo FDA khuyến cáo, eltrombopag giảm 50% liều còn 75 mg khi sử dụng trên chủng tộc Đông Nam Á thay vì 150 mg ở các chủng tộc khác trên thế giới. Do đó, cần lưu ý các độc tính trên gan của thuốc cũng như các bệnh nền gan sẵn có để điều chỉnh liều phù hợp trong quá trình điều trị [6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy hiệu quả của eltrombopag phối hợp với ATG và cyclosporine trên bệnh STX người lớn mới chẩn đoán. Việc thêm eltrombopag vào liệu pháp ƯCMD tiêu chuẩn giúp làm tăng tỉ lệ và tốc độ đáp ứng tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng, tuy nhiên tử vong trong quá trình điều trị còn cao, chủ yếu là nhiễm trùng nặng trên NB suy tủy độ rất nặng. Do đó, cần chăm sóc tích cực, đặc biệt là NB suy tủy độ rất nặng trong đợt điều trị đầu tiên. Tiếp tục tiến hành nghiên cứu trong thời gian theo dõi dài hơn là cần thiết để xác định các kết cục lâu dài của NB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Young NS.** Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* Oct 25 2018;379(17):1643-1656. doi:10.1056/NEJMra1413485
2. **Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al.** Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* Jan 6 2022;386(1): 11-23. doi:10.1056/NEJMoa2109965
3. **Huang LF, Li L, Jia JS, et al.** Frontline Therapy Options for Adults With Newly Diagnosed Severe Aplastic Anemia: Intensive immunosuppressive Therapy Plus Eltrombopag or Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Transplant Cell Ther.* Sep 2022;28(9):586 e1-586 e7. doi:10.1016/j.jtct.2022.05.027
4. **Ahmed P, Chaudhry QUN, Satti TM, et al.** Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology.* Dec 2020;25(1):48-54. doi:10.1080/16078454.2019.1711344
5. **Chen M, Liu Q, Gao Y, et al.** Cyclosporine plus eltrombopag in the treatment of aplastic anemia with or without antithymocyte immunoglobulin: A multicenter real-world retrospective study. *Eur J Haematol.* Sep 2023;111(3):407-413. doi:10.1111/ejh.14021
6. **Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al.** Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* Apr 20 2017;376(16):1540-1550. doi:10.1056/NEJMoa1613878
7. **Võ Thị Kim Hoa.** Đánh giá hiệu quả điều trị suy tủy xương với antithymocyte globulin kết hợp cyclosporine trong 10 năm (2005 - 2015). *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2016:748-759.
8. **Shah S, Jain P, Shah K, et al.** Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: a single-center experience from western India. *Ann Hematol.* Jan 2019;98(1): 41-46. doi:10.1007/s00277-018-3487-2

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO ÁO NANG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TW

Nguyễn Thùy Dương¹, Vũ Đức Bình¹, Lê Thị Thu¹,
Nguyễn Thị Thảo¹, Lê Quang Chiêm¹, Phạm Văn Anh¹,
Khúc Thị Mỹ Hạnh¹, Nguyễn Ngọc Ban¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào áo nang.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 57 bệnh nhân u lympho tế bào áo nang mới chẩn đoán trong giai đoạn 2021-2024, từ đủ 16 tuổi trở lên, chưa điều trị hóa chất trước đó.

Kết quả: Đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình chẩn đoán là 61,64 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 3,01/1. Triệu chứng lâm sàng đa dạng hạch to là triệu chứng hay gặp nhất 92,9%, lách to 54,4%, triệu chứng B 45,6, thiếu máu 43,9%. 50,1% có bệnh nền kèm theo tại thời điểm chẩn đoán. **Đặc điểm cận lâm sàng:** BC máu ngoại vi tăng 49,1%, trong đó tăng BC lympho 42,1%. Tồn thương ngoài hạch 73,7% (xâm lấn tủy xương và đường tiêu hoá với tỷ lệ 61,4% và 14%). MCL cổ điển 96,5%, trong đó biến thể Blastoid/ đa hình thái 15,8%. Giai đoạn muộn (III/IV) 91,2%, Chỉ số LDH tăng ở 33,3%. Ki-67 $\geq 30\%$ (68,4%). Tỷ lệ bất thường NST 10,5% (trong đó 7% đa tổn thương NST). Có 1 BN phát hiện đột biến TP53 và 3 BN có sự sắp xếp lại gen IGHV. 59,6% BN

thuộc nhóm nguy cơ cao theo MIPI và 47,3% theo MIPI-c

Từ khóa: U lympho tế bào áo nang.

SUMMARY

THE CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF MANTLE CELL LYMPHOMA AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: To describe the clinical and paraclinical characteristics of patients with mantle cell lymphoma.

Subjects and Methods: A total of 57 newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma from 2021 to 2024, aged 16 and older, who had not received prior chemotherapy.

Results: Clinical characteristics: The average age at diagnosis was 61.64 years, with a male to female ratio of 3.01:1. The most common clinical symptom is lymphadenopathy (92.9%), followed by splenomegaly (54.4%), B symptoms (45.6%), and anemia (43.9%). At diagnosis, 50.1% had concurrent underlying conditions.

Paraclinical characteristics: Included peripheral blood leukocytosis in 49.1%, with lymphocytosis in 42.1%. Extranodal involvement was present in 73.7% (with bone marrow infiltration at 61.4% and gastrointestinal tract involvement at 14%). Classic MCL accounted for 96.5%, with the blastoid/morphologic variant at 15.8%. Late-

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thùy Dương
SĐT: 0972325850

Email: thuyduongnihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2024

Ngày duyệt bài: 01/10/2024

stage (III/IV) was found in 91.2%, and LDH levels were elevated in 33.3%. Ki-67 $\geq 30\%$ was observed in 68.4%. The rate of chromosomal abnormalities was 10.5% (of which 7% were multiple chromosomal lesions). One patient had a TP53 mutation, and three patients had IGHV gene rearrangements. 59.6% of patients were classified as high-risk according to MIPI, and 47.3% according to MIPI-c.

Keywords: Mantle cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin tế bào áo nang là một dạng u lympho không Hodgkin tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh có độ ác tính cao, hiếm gặp, phát sinh từ các tế bào có nguồn gốc trong “vùng vỏ”, chiếm khoảng 3% -10% tất cả các trường hợp u lympho không Hodgkin¹. Giai đoạn đầu của bệnh thường tiến triển âm thầm, do vậy hầu hết các trường hợp mắc MCL đều được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (III/ IV) có nhiều biến chứng như xâm lấn các cơ quan khác và xâm lấn tủy xương². Do vậy điều trị thường gặp nhiều khó khăn dẫn đến đáp ứng điều trị kém, thời gian sống thêm ngắn. Để góp phần nâng cao chẩn đoán MCL chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu mô tả: *Đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng và các yếu tố tiên lượng trong u lympho tế bào áo nang.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh, có hồi cứu và tiến cứu

2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

- Đối tượng nghiên cứu: 57 BN MCL mới được chẩn đoán tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương Theo tiêu chuẩn

của WHO 2016, chưa điều trị hóa chất trước đó, tuổi ≥ 16 .

- Tiêu chuẩn loại trừ: đang điều trị bệnh ác tính khác

- Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Một số tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định MCL theo WHO 2016.

- Đánh giá giai đoạn bệnh theo Ann Arbor.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Từ tháng 01/2021 đến tháng 09/2024 tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2.5. Xử lý số liệu: Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

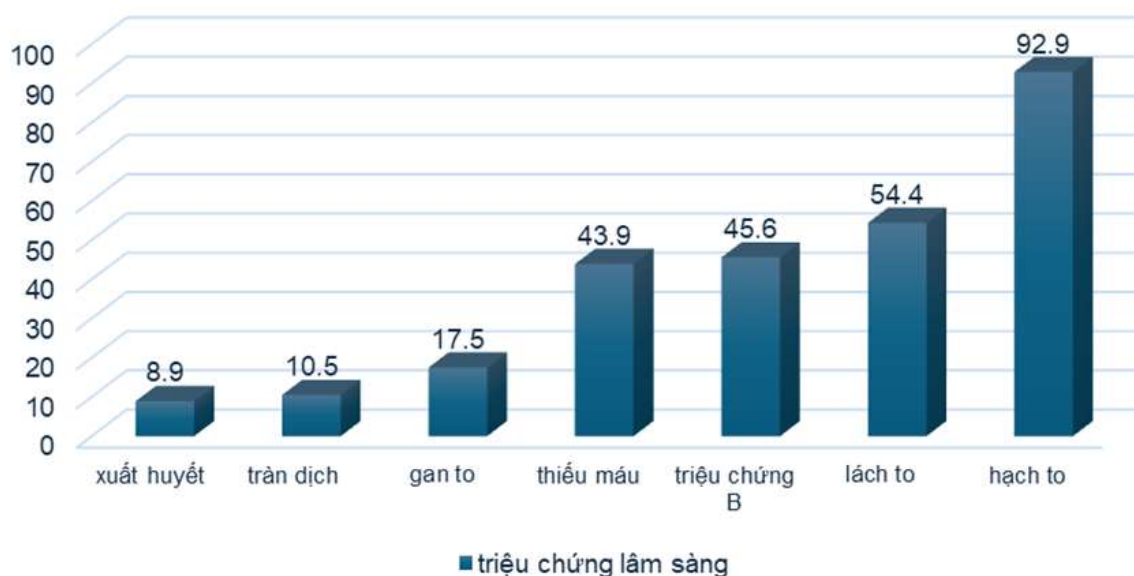
3.1. Đặc điểm của chung của nhóm nghiên cứu

Trong 57 bệnh MCL được chẩn đoán mới gặp đa số BN nam với tỷ lệ nam: nữ $\approx 3,07$: 1. Tuổi trung bình $61,64 \pm 9,38$ tuổi. Tuổi thấp nhất là 44 tuổi, cao nhất là 88 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất là từ 60-70 tuổi chiếm tỷ lệ 52,6%.

Tại thời điểm chẩn đoán có 50,1% có các bệnh lý nền, trong đó có 10 BN có từ 2 bệnh lý trở lên, hay cao nhất tăng huyết áp (10 BN), tiếp theo là các bệnh rối loạn chuyển hoá (đái tháo đường, rối loạn lipid máu) 6 BN. Viêm gan do virus B, C 5 BN. Tồn thương đường tiêu hoá (viêm, loét dạ dày, đại tràng) 6 BN.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 3.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng hạch to là biểu hiện phổ biến nhất có 53/57 BN chiếm tỷ lệ 92,9%, tiếp đến là biểu hiện lách to, triệu chứng B, thiếu máu lần lượt là 54,4%, 45,6% và 43,9%.

3.2.2. Vị trí tổn thương

Bảng 3.1. Vị trí tổn thương

Vị trí tổn thương	Tần suất	Tỷ lệ %
Tại hạch	53	92,9
Hạch đầu cổ	45	78,9
Hạch nách	39	68,4
Hạch trung thất	37	64,9
Hạch ổ bụng	46	80,7
Hạch bẹn	40	70,2
Tổn thương ngoài hạch	42	73,7%
amydal	3	5,3
Đường tiêu hoá	8	14
Tủy xương	35	61,4
xương	2	3,5
não	1	1,8
Mi mắt	1	1,8
Thận	1	1,8
Phổi	1	1,8
lách	1	1,8
Tổn thương hạch và ngoài hạch	40	70,2

Tổn thương tại hạch 92,9%, tổn thương hạch có thể ở nhiều vị. Tổn thương ngoài hạch có chiếm lệ cao chiếm 73,7%, trong đó xâm lấn tủy xương và đường tiêu hoá nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 61,4% và 14%. Tổn thương hạch kết hợp với tổn thương ngoài hạch 70,2%

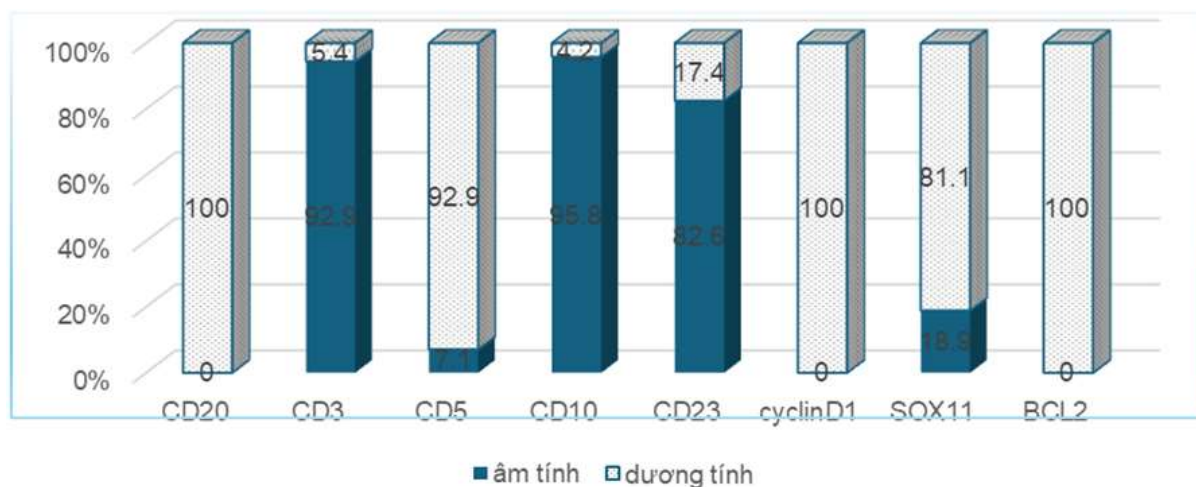
3.2.3. Đặc điểm giai đoạn bệnh với triệu chứng B**Bảng 3.2. Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh và triệu chứng B**

Giai đoạn	Triệu chứng B				Tổng (n /%)
	Có		Không		
	n	%	n	%	
GĐ khu trú (I/II)	0	0%	5	100%	5 (8,8%)
GĐ lan tràn (III/IV)	31	59,6%	21	40,4%	52 (91,2%)
Tổng	31	54,4%	26	45,6%	57 100%)

Có 5 BN (8,8%) bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn sớm (I/II). 92,2% BN chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (III/IV), trong đó giai đoạn IV chiếm 64,9%. Triệu chứng B chỉ gặp ở giai đoạn muộn

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng**Bảng 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng**

Đặc điểm	n=57	Tỷ lệ %
Thể bệnh		
MCL cổ điển	46	80,7%
Blastoid/đa hình thái	9	15,8
MCL tăng BC- không hạch	2	3,5
Tổng phân tích máu ngoại vi		
BC Tăng >10G/L	28	49,1
BC lympho ≥5G/L	24	42,1
Hb giảm < 120g/L	25	43,9
Số lượng tiểu cầu <150G/L	24	42,1
Ngoài hạch		
Xâm lấn tuỷ	35	61,4
Đường tiêu hoá	8	14
Amydal	3	5,3
Xương/ não/mắt/thận/phổi	2/1/1/1/1	3,5/1,8/1,8/1,8/1,8
Ki-67		
Ki-67 ≥ 30%	39	68,4
Ki 68 <30%	18	31,6
LDH		
LDH <460 U/L	38	66,7
LDH > 460UI/L	19	33,3
NST		
Đa tổn thương NST	4	7,0
Mất Y	2	3,5
Bình thường	40	70,2



Biểu đồ 3.2. Dấu ấn miễn dịch

MCL thể cổ điển chiếm 96,5%, trong đó các biến thể có độ ác tính cao như blastoid hay đa hình thái chiếm tỷ lệ lần lượt là 7,0% và 8,8%. Thể MCL không hạch chiếm tỷ lệ thấp 3,5%. Tế bào u dương 100% với CD20, cyclin D1, BCL2. Tỷ lệ dương tính với CD5 (92,9%), SOX11 (81,1%). Tỷ lệ âm tính với CD3 (93,9%), CD10 (95,8%), CD23 (82,6%).

Số lượng BC trung bình $32,08 \pm 61,95$ (2,18G/L- 379G/L). 49,1% BN có số lượng BC tăng >10G/L, 3,5% BN xuất hiện blast ở máu ngoại vi, và 42,1% tăng BC lympho ở máu ngoại vi ≥ 5 G/L. Thiếu máu 43,9%, giảm số lượng TC 24/25 BN

Các BN có bất thường BC máu ngoại vi: 100% BN biểu hiện tăng tỷ lệ lympho trưởng thành trong tuỷ xương với kiểu hình miễn dịch CD5+/FMC7+/CD22+/CD23-, không nghĩ đến Lơ xê mi kinh dòng lympho.

61,4% BN MCL trong nghiên cứu có biểu hiện xâm lấn tuỷ. 68,4% biểu hiện dương tính với Ki-67 $\geq 30\%$ và 33,3% BN có chỉ số LDH tăng. Đa tổn thương NST gặp ở 7% BN, 3,5% BN có mất NST Y.

1/17 BN có đột biến TP53 chiếm tỷ lệ 5,9% và 3/12 BN có đột biến IGHV chiếm tỷ lệ 25%, 3 BN này đều có biểu tái sắp xếp gen IGHV tương đồng là 89,24%, 85,35% và 81,94% so với dòng mầm

3.4. Đặc điểm về nhóm nguy cơ

Bảng 3.4. Thang điểm nguy cơ theo MIPI, MIPI-c

MIPI	n	Tỷ lệ %
Thấp	0	0
Trung bình	23	40,4
Cao	34	59,6
MIPI-c		
Thấp	0	0
Trung bình - thấp	7	12,3
Trung bình - cao	27	47,3
Cao	23	40,4

Thang điểm MIPI: Không có BN nhóm nguy cơ thấp. 59,6% BN thuộc nhóm nguy cơ cao. 40,4% BN thuộc nhóm nguy cơ trung bình.

Thang điểm MIPI kết hợp với chỉ số Ki-67 với điểm cut-off là 30%. Không có BN nhóm nguy cơ thấp. BN chủ yếu thuộc 2 nhóm là nhóm nguy cơ trung bình- cao, và nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 47,3% và 40,4%.

IV. BÀN LUẬN

Từ tháng 01/2021 đến T6/2024 có 57 BN được chẩn đoán MCL theo tiêu chuẩn của WHO 2016. Tuổi trung là $61,64 \pm 9,38$ tuổi (44 - 88 tuổi). Tỷ lệ nam: nữ $\approx 3,07$: 1. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả với tuổi trung bình chẩn đoán từ 60-65 tuổi và đều gặp ở nam giới nhiều hơn nữ giới như Yang và cộng sự (2021)³ với tỷ lệ nam: nữ là 3,36:1, tác giả Ingrid Glimelius (2019)⁴ Nam: nữ ≈ 3 :1.

Các nghiên cứu đều cho thấy MCL là bệnh lý hay gặp ở người lớn tuổi, tuổi là một yếu tố tiên lượng độc lập. Với điểm cut-off là 60 tuổi để phân biệt nhóm lớn tuổi và trẻ tuổi, tuổi là một trong những yếu tố quan trọng trong việc đưa ra các lựa chọn điều trị thích hợp, tại Việt Nam ghép tế bào gốc tạo máu tự nhân với bệnh nhân MCL được thực hiện ở những BN dưới 60 tuổi. Tuổi cao làm giảm khả năng chịu đựng với hóa trị liệu liều cao, tăng các bệnh lý đồng mắc từ đó giảm khả năng sống sót.

Tại thời điểm chẩn đoán có 29/57 BN (50,1%) có các bệnh lý đi kèm tại thời điểm chẩn đoán. Các bệnh lý mắc kèm tại thời điểm chẩn đoán thường gặp nhất là các bệnh lý liên quan đến tim mạch (25,6%), các bệnh rối loạn chuyển hoá (15,4%), bệnh lý đường

tiêu hoá (15,4%), gặp tỷ lệ viêm gan do virus (B, C) khá cao (12,8%).

Tự sờ thấy u, hạch to là biểu hiện khởi phát bệnh phổ biến nhất của MCL (42,1%). Các triệu chứng gián tiếp do khối u tác động 57,9%. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự tác giả Nguyễn Thị Phụng (2023) với tỷ lệ lần lượt là 44,3%, và 42,6%. Tuy nhiên thấp hơn tác giả Võ Thị Hồng Hà, Nguyễn Tấn Bình trên nhóm U lympho không Hodgkin nói chung thì có đến 79,1% có triệu chứng khởi phát là sờ thấy hạch ngoại vi to. Điều này có thể do đặc trưng của MCL khối u thường có biểu hiện tiến triển nhanh xâm lấn nhiều cơ quan nên đôi khi nhập viện là do hậu quả của bệnh gây ra.

Đặc điểm lâm sàng của MCL khá đa dạng với nhiều triệu chứng khác nhau, hạch to là biểu hiện phổ biến nhất chiếm 92,9%, lách to 54,4%, triệu chứng B 45,6%, và thiếu máu 43,9%. Tuy nhiên có sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng giữa dưới nhóm MCL. Thể cổ điển hoặc các biến thể Blastoid/ đa hình thái biểu hiện lâm sàng thường rầm rộ, BN có biểu hiện hạch to nhiều nơi, lách to, triệu chứng B và có triệu chứng do xâm lấn các cơ quan khác như xâm lấn tủy, BN có biểu hiện thiếu máu, giảm tiểu cầu, gan to... Với thể tiến triển chậm triệu chứng thường mờ nhạt, hoặc không có triệu chứng, thể tăng bạch cầu không hạch thì triệu chứng lại chủ yếu gặp lách to, mà không có hạch to trên lâm sàng¹.

U lympho là bệnh lý xuất phát từ hệ thống lympho, có thể tại hạch hoặc ngoài hạch trong đó hệ thống hạch bạch huyết chiếm phần lớn. Theo các nghiên cứu của Samaha và cộng sự (1998), Nguyễn Thị Phụng (2023), thì tỷ lệ tổn thương tại hạch bạch huyết dao động trong khoảng 83-87%^{5,6}. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của

chúng tôi gặp 92,9%, cao hơn so với các nghiên cứu trước đó, nhóm hạch đầu cổ, và hạch ổ bụng chiếm tỷ lệ cao nhất 78,9% và 80,7%.

Tổn thương ngoài hạch cũng là đặc trưng trong MCL, đặc biệt ở thể MCL cổ điển và hai biến thể Blastoid/ đa hình thái, nghiên cứu của Yang và cộng sự (2021) tổn thương cơ quan ngoài hạch chiếm 83,4% và các cơ quan ngoài hạch thường xuyên bị ảnh hưởng nhất là tủy xương (46,2%), lách (36,1%), đường tiêu hóa (24,8%) và hạch bạch huyết (17,7%), tác giả Kang và cộng sự (2014) cũng cho thấy tỷ lệ tổn thương ngoài hạch chiếm 69,5% và hay gặp nhất cũng là tủy xương và đường tiêu hóa lần lượt là 41,2% và 35,1%. Nghiên cứu này cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ tổn thương ngoài hạch gặp 73,7%, trong đó xâm lấn tủy xương và đường tiêu hóa gặp nhiều nhất với tỷ lệ lần lượt là 61,4% và 14%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 92,2% BN ở giai đoạn bệnh tiến triển lan tràn (III/IV), trong đó giai đoạn IV chiếm 64,9%, giai đoạn bệnh khu trú (I/II) chỉ có 8,8%. Và triệu chứng B chỉ gặp trong giai đoạn muộn. Trong MCL bệnh thường chẩn đoán ở giai đoạn muộn do các triệu chứng ban đầu thường không đặc hiệu như mệt mỏi, sụt cân hoặc khó chịu nhẹ dễ bị quy vào các bệnh lý ít nghiêm trọng hơn. Một số trường hợp MCL có thể không có triệu chứng hoặc tiến triển chậm ở giai đoạn đầu, mặt khác MCL có thể biểu hiện theo nhiều cách khác nhau, bao gồm cả tổn thương tại hạch hoặc các triệu chứng ngoài hạch như đường tiêu hóa, lách, tủy xương... khiến việc xác định chẩn đoán chính xác sớm trở nên khó khăn. Kết quả này nghiên cứu tương đồng với một số nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu Yang (2021) giai đoạn III/IV là 90%³,

Karmali (2021) là 93,2% ở nhóm >65 tuổi và 94,7% ở nhóm <65 tuổi⁷.

MCL cổ điển chiếm tỷ lệ cao nhất (96,5%) trong đó các biến thể có độ ác tính cao như blastoid hay đa hình thái chiếm tỷ lệ lần lượt 7,0% và 8,8%. Thể MCL không hạch chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,5%. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với các tác giả khác như Yang (2021) MCL dạng Blastoid/ đa hình chiếm 12,8% và MCL không hạch chiếm 3,3%, nghiên cứu của Karmali (2021) chiếm từ 12,2%-15,5%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tế bào u dương tính 100% với CD20, cyclin D1, BCL2 hầu hết dương tính với CD5 (92,9%), SOX11 (81,1%) và âm tính với CD3 (93,9%), CD10 (95,8%), CD23 (82,6%). Kết quả nghiên cứu tương đồng với tác giả Mishra và cộng sự (2021) CD20, cyclin D1 dương tính 100%⁸.

68,4% biểu hiện dương tính với Ki-67 $\geq$ 30%. Chỉ số Ki-67 cao chứng tỏ sự tăng sinh của tế bào lớn, phản ánh mức độ phát triển nhanh chóng và tính chất ác tính của khối u, với những BN có chỉ số Ki-67 tăng thì tiên lượng càng xấu. Từ đó có thể giúp lập kế hoạch điều trị tích cực hơn bao gồm hoá trị liều cao, ghép tế bào gốc ... với những BN có chỉ số Ki-67 cao¹.

49,1% BN có lượng BC tăng >10G/L, trong đó có 42,1% tăng BC lympho ở máu ngoại vi $\geq$ 5 G/L. 43,9% BN có biểu hiện thiếu máu với nồng độ Hemoglobin giảm <120g/l. Tiểu cầu giảm gặp 42,1%. MCL có pha tăng BC đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào u trong máu ngoại vi mà biểu. MCL có pha tăng bạch cầu thường liên quan đến quá trình bệnh tiến triển nhanh hơn và tiên lượng kém hơn so với MCL biểu hiện chủ yếu dưới dạng bệnh hạch hoặc ngoài hạch. Tình trạng tăng BC, thiếu máu, giảm

tiểu cầu cũng có thể là biểu hiện của việc các tế bào MCL đã xâm lấn vào tủy xương, trong nghiên cứu này thấy có 61,4% có biểu hiện xâm lấn tủy xương. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự với các tác giả như Samaha (1998), Yang (2021), Kang (2021), Nguyễn Thị Phụng (2023) tỷ lệ xâm lấn tủy dao động từ 42% đến 79%^{3,6,9}.

Có 26/57 BN có bất thường về số lượng và thành phần BC đều được làm XN phân loại miễn dịch bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy 100% tăng tỷ lệ lympho trưởng thành trong tủy xương với kiểu hình miễn dịch CD5+/FMC7+/CD22+/CD23-.

Nồng độ LDH được xác định như một yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa quan trọng trong u lympho không Hodgkin nói chung và MCL nói riêng. Với những BN có chỉ số LDH tăng cao dự đoán tiên lượng xấu và kết cục kém hơn so với nhóm LDH trong giới hạn bình thường. Trong nghiên cứu này 33,3% có chỉ số LDH tăng cao > 460 U/L. Kết quả thu được cũng tương tự các nghiên cứu khác như Samaha (1998) là 40%, Yang (2021) là 35,9%^{3,5}.

Bằng xét nghiệm công thức NST phát hiện được 10,5% BN có bất thường NST, trong đó đa tổn thương NST gặp ở 7% và mất NST Y là 3,5

Trong nghiên cứu này có 17 BN được khảo sát XN đột biến gen TP53 và có 12 BN được khảo sát XN đột biến gen IGHV bằng XN giải trình tự gen. Chỉ có một BN có đột biến TP53 chiếm tỷ lệ 5,9%, và 3 BN có đột biến IGHV chiếm tỷ lệ 25%, cả 3 BN có đột biến IGHV đều có biểu tái sắp xếp gen IGHV ở mức độ cao, tỷ lệ tương đồng là 89,24%, 87,35% và 81,94% so với dòng mầm.

Đột biến thể xác ở TP53 xảy ra ở khoảng 10-20% BN MCL khi chẩn đoán, và có thể xuất hiện khi bệnh tiến triển. Sự hiện diện của đột biến TP53 liên quan đến quá trình bệnh diễn biến nhanh hơn và tiên lượng xấu hơn. So với TP53 thì IGHV là một đột biến mang ý nghĩa tiên lượng tốt với BN MCL. Bằng cách xác định sự tái sắp xếp lại gen IGHV so với dòng mầm để xác định mức độ đột biến cao hay thấp. BN có mức độ đột biến cao và thấp có kết quả khác biệt đáng kể với tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm lần lượt là 59% và 40% ($p = 0,004$)¹⁰.

Có 59,6% BN thuộc nhóm nguy cơ cao theo MIPI và 40,4% theo MIPI-c; 40,4%, không có BN thuộc nhóm nguy cơ thấp. Kết quả nghiên cứu có sự khác với nghiên cứu của Yang (2021) nhóm nguy cơ cao chỉ có 18,2%, nhóm nguy cơ trung bình là 31,6%, nguy cơ thấp là 50,2%; Nghiên cứu của Kang (2021) nguy cơ cao là 13%, nguy cơ trung bình là 31,3%, nguy cơ thấp là 38,9%. Điều này có thể do BN của chúng tôi nhập viện ở giai đoạn muộn, có nhiều biến chứng^{3,9}.

V. KẾT LUẬN

MCL là một thể bệnh có triệu chứng lâm sàng đa dạng, trong đó hạch to là triệu chứng hay gặp nhất. Gần 50% BN có tăng BC tại thời điểm chẩn đoán, 100% BN có biểu hiện tăng lympho trưởng thành trong tủy xương. Phần lớn là thể MCL cổ điển. Bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn III, IV, xâm lấn nhiều cơ quan trong đó nhiều nhất là xâm lấn tủy xương và đường tiêu hoá, với một số chỉ số tiên lượng xấu như LDH tăng, Ki-67 $\geq 30\%$, đột biến TP53, IGHV. 59,6% BN thuộc nhóm nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jain P, Wang ML.** Mantle cell lymphoma in 2022—A comprehensive update on molecular pathogenesis, risk stratification, clinical approach, and current and novel treatments. *American Journal of Hematology.* 2022;97(5): 638-656. doi:10.1002/ajh.26523
2. **Maddocks K.** Update on mantle cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(16):1647-1656. doi:10.1182/blood-2018-03-791392
3. **Yang P, Liu S, Wang J, et al.** Clinical Characteristics, Treatment and Outcome of Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Large, Multicenter Retrospective Analysis in China. *Blood.* 2021;138:4522. doi:10.1182/blood-2021-149042
4. **Glimelius I, Smedby KE, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE.** Comorbidities and sex differences in causes of death among mantle cell lymphoma patients - A nationwide population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2020;189(1):106-116. doi:10.1111/bjh.16317
5. **Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, et al.** Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia.* 1998;12(8):1281-1287. doi:10.1038/sj.leu.2401121
6. **Nguyễn Thị Phụng.** Kết Quả Điều Trị Một Số Thể Thường Gặp Của u Lympho Ác Tính Không Hodgkin Tế Bào Nhỏ Tại Bệnh Viện Bạch Mai Giai Đoạn 2019-2023. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II. Đại Học Y Hà Nội; 2023.
7. **Karmali R, Switchenko JM, Goyal S, et al.** Multi-center analysis of practice patterns and outcomes of younger and older patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol.* 2021;96(11):1374-1384. doi:10.1002/ajh.26306
8. **Mishra P, Padhi S, Ayyanar P, et al.** Clinicopathological and Immunohistochemical Profile of Mantle Cell Lymphoma: An Institutional Experience. *Cureus.* 13(7): e16534. doi:10.7759/cureus.16534
9. **Kang BW, Sohn SK, Moon JH, et al.** Clinical features and treatment outcomes in patients with mantle cell lymphoma in Korea: Study by the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Blood Res.* 2014;49(1):15-21. doi:10.5045/br.2014.49.1.15
10. **Navarro A, Clot G, Royo C, et al.** Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biological and clinical features. *Cancer research.* 2012;72(20): 5307. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1615

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TẤN CÔNG BỆNH BẠCH CẦU CẤP Ở TRẺ NHỮ NHỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Mai Hoàng Việt Linh¹, Cai Thị Thu Ngân², Võ Thị Thanh Trúc²
Đặng Quốc Nhì², Phù Chí Dũng², Huỳnh Nghĩa^{1,2}

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá hiệu quả, biến chứng điều trị trong giai đoạn tấn công bệnh bạch cầu cấp nhũ nhi tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH).

Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu - mô tả hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: 43 bệnh nhi ≤ 12 tháng tuổi mới được chẩn đoán Bạch cầu cấp tại BV TMHH từ năm 2015 đến 2023.

Kết quả: Bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDL – B) chiếm tỷ lệ 76,74%, không ghi nhận trường hợp nào bạch cầu cấp dòng lympho T (BCCDL – T). Đặc điểm lâm sàng chủ yếu tại thời điểm chẩn đoán là thiếu máu, sốt, lách to. Có n=13 ca (39,39%) mang đột biến KMT2A trong nghiên cứu, t(4;11)(q21;q23) tạo tổ hợp gen KMT2A – AFF1 chủ yếu gặp ở nhóm BCCDL – B, t(9;11)(p22;q23) và t(10;11)(p12;q23) tạo 2 tổ hợp gen tương ứng là KMT2A – MLLT3 và KMT2A – MLLT10 chủ yếu gặp ở nhóm bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT). Ở nhóm BCCDT, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (CR) sau tấn công là 60%,

lui bệnh một phần (PR) là 20%, trong đó 1 trường hợp (TH) mang đột biến t(10;11); tỷ lệ tái phát sau 2 năm là 37,5%; EFS sau 2 năm là 50%. Ở nhóm BCCDL – B, phác đồ điều trị đặc hiệu FRALLE 2000 B (B) có hiệu quả rõ rệt so với nhóm điều trị giảm nhẹ Vincristin và Corticoid (VC), với CR cao (100% so với 70%, $p = 0,03$), tỷ lệ tái phát sau 2 năm thấp hơn (43% so với 78,1%, $p = 0,161$) và EFS 2 năm tốt hơn (51% so với 15%, $p = 0,022$). Đánh giá bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) dương sau tấn công là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến kết cục ($p = 0,019$). Biến chứng nhiễm trùng và tăng men gan gặp ở tất cả các phác đồ điều trị. Giảm Fibrinogen và sốc phản vệ do L – Asparaginase là 2 biến chứng cần phải lưu ý khi sử dụng phác đồ (B).

Kết luận: Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh BCC ở lứa tuổi nhũ nhi có kết quả tiên lượng xấu, dù đã được sử dụng phác đồ hóa trị liệu mạnh, đạt tỷ lệ CR cao sau tấn công, nhưng đa số đều tái phát sớm sau đó. Cần phải có chiến lược quản lý và điều trị tích cực hơn trên nhóm đối tượng này.

Từ khóa: Bạch cầu cấp nhũ nhi, đột biến KMT2A

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Nghĩa

SĐT: 0918449119

Email: nghiahoathuphuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 28/9/2024

SUMMARY

CLINICAL FEATURES AND THE EFFICIENCY OF INDUCTION TREATMENT FOR ACUTE LEUKEMIA IN INFANTS AT BTH

Aims: Describe the clinical features, subclinical features, efficacy evaluation, and

treatment complications during the induction of acute leukemia in infants at the Hematology and Blood Transfusion Hospital.

Methods: Retrospective study design - description of a series of cases

Study population: 43 pediatric patients ≤ 12 months old newly diagnosed with acute leukemia at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from 2015 to 2023.

Results: B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) accounts for 76.74%, with no cases of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) recorded. The main clinical features at the time of diagnosis are anemia, fever, splenomegaly. In the study, 13 cases (39.39%) had KMT2A mutations. The t(4;11)(q21;q23) mutation, which creates the KMT2A-AFF1 gene fusion, was mainly found in the B-ALL group, while the t(9;11)(p22;q23) and t(10;11)(p12;q23) mutation, creating the KMT2A-MLLT3 and KMT2A-MLLT10 gene fusions respectively, were predominantly found in the acute myeloid leukemia (AML) group. In the AML group, the complete remission (CR) rate after induction was 60%, with a partial remission (PR) rate of 20%, including one case with the t(10;11) mutation; the relapse rate after 2 years was 37.5%, and the event-free survival (EFS) after 2 years was 50%. In the B-ALL group, the specific FRALLE 2000 B (B) treatment protocol was significantly more effective compared to the Vincristine and Corticosteroid (VC) treatment group, with a higher CR rate (100% vs. 70%, $p = 0.03$), a lower relapse rate after 2 years (43% vs. 78.1%, $p = 0.161$), and better 2-year EFS (51% vs. 15%, $p = 0.022$). Positive minimal residual disease (MRD) evaluation after induction was a poor prognostic factor affecting outcomes ($p = 0.019$). Infection complications and elevated liver enzymes were observed in all treatment protocols. Decreased fibrinogen and anaphylaxis due to L-

Asparaginase are two complications to be mindful of when using the (B) protocol.

Conclusion: The research findings indicate that infants with acute leukemia have a poor prognosis. Despite receiving intensive chemotherapy regimens and achieving high rates of complete remission (CR) after induction, most cases experience early relapse. There is a need for more aggressive management and treatment strategies for this patient group.

Keywords: Acute leukemia in infants, KMT2A mutations.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp (BCC) ở lứa tuổi nhi (≤ 12 tháng tuổi lúc chẩn đoán) là một bệnh lý vô cùng hiếm gặp, chiếm dưới 5% trong tổng số các ca bệnh BCC ở trẻ em (1). Bệnh thường liên quan đến nhiều đột biến gen, đặc biệt trong đó là sự tái sắp xếp của gen KMT2A, hay thường được biết đến với cái tên gen dòng bạch cầu hỗn hợp (MLL: mixed lineage leukemia) do có sự chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể 11q23 và một nhiễm sắc thể khác (r-11q23), chiếm tỷ lệ khoảng 75% ở các ca bệnh, trong đó gặp nhiều ở nhóm bệnh nhi bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) hơn là nhóm bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) (2). Bệnh được xếp loại vào nhóm nguy cơ cao nên phác đồ ưu tiên là hóa trị liệu mạnh. Cho đến nay, việc quản lý và điều trị nhóm bệnh lý này vẫn còn nhiều vấn đề thách thức. Ở nhóm bệnh lớn hơn (> 12 tháng tuổi), BCCDL sử dụng phác đồ FRALLE 2000 có EFS 5 năm là 80% (3), BCCDT sử dụng phác đồ MASPORE 2006 có EFS 10 năm là 72,1% (4). Trong khi đó ở tuổi nhi, nhóm BCCDL cho kết cục lâm sàng xấu hơn với EFS sau 4 năm đạt 30% (23 – 39%) với tỷ lệ tái phát là 62%; so với nhóm BCCDT có EFS 4 năm là 60% (47 –

72%) và 27% tái phát (5). Tại Việt Nam, có rất ít các nghiên cứu cũng như bài báo cáo liên quan trên nhóm đối tượng này. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với trọng tâm đánh giá hiệu quả điều trị tấn công trên BCC nhũ nhi, từ đó giúp đánh giá tiên lượng xa hơn ở nhóm bệnh này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 43 bệnh nhi ≤ 12 tháng tuổi được chẩn đoán BCC tại BV TMHH từ năm 2015 đến 2023.

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu hồi cứu - mô tả hàng loạt ca.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu hồ sơ bệnh án những bệnh nhân có đặc điểm:

1. Bệnh nhi ≤ 12 tháng tuổi mới được chẩn đoán xác định BCC.

2. Bệnh chưa được hóa trị liệu trước đó.

3. Không thuộc phân nhóm M3 hoặc L3 theo French – American – British (FAB).

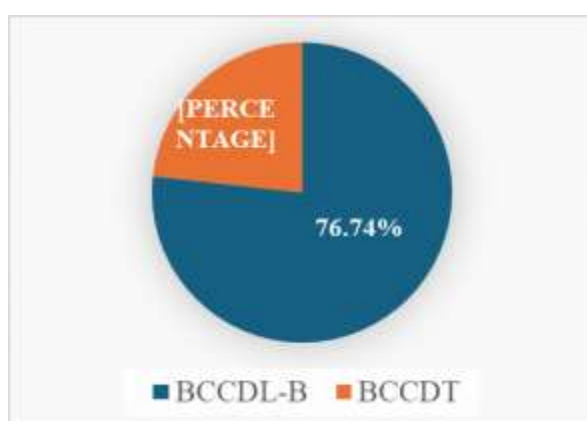
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân trước điều trị

Đặc điểm dịch tễ:

Có 43 bệnh nhi (BN) thỏa tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, trong đó có 21 nam và 22 nữ, với số tháng tuổi trung bình $7,2 \pm 2,94$ (1 - 12).

Trong tổng số 43 BN, có 33 BN được chẩn đoán là BCCDL tế bào B (BCCDL – B), và 10 BN được chẩn đoán là BCCDT.



Hình 2: Tỷ lệ bệnh BCC trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng:

Bảng 1: Mối liên quan về các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm BCCDL và BCCDT

Đặc điểm	BCCDL - B (n=33)	BCCDT (n=10)	Giá trị P
< 6 tháng	12	1	0,113
≥ 6 tháng	21	9	
Giới tính			0,328
Nam	15	6	
Nữ	18	4	
WBC ($\times 10^9/L$)			0,159
> 100	18	3	
> 200	13	0	0,016

Phần lớn các trường hợp (TH) nhập viện đều trên 6 tháng tuổi ở cả 2 nhóm bệnh. Tỷ lệ nam:nữ xấp xỉ bằng nhau. Ở nhóm BCCDL-B có xu hướng bạch cầu cao hơn tại thời điểm nhập viện với số lượng bạch cầu trên $200 \times 10^9/L$ ($p = 0,016$). So sánh các đặc điểm lâm sàng khác giữa 2 nhóm bệnh cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

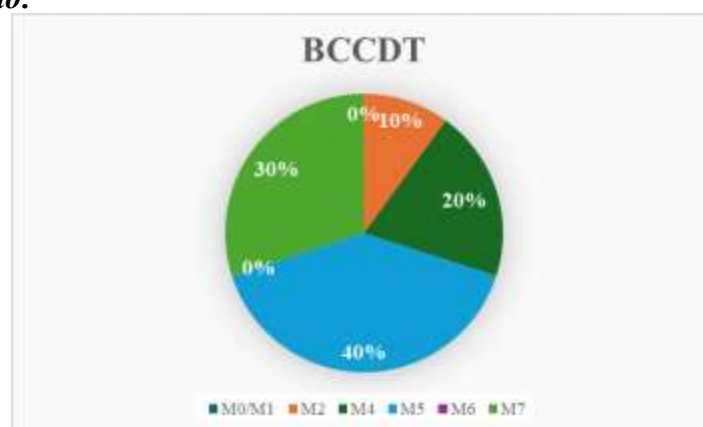
Bảng 2: Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước lúc nhập viện

Triệu chứng	Nhóm bệnh		BCCDL-B		BCCDT	
	Số ca	Tỷ lệ	Số ca	Tỷ lệ	Số ca	Tỷ lệ
Thiếu máu	32	96,97%	8	80%	8	80%
Lách to	24	72,73%	9	90%	9	90%
Sốt	17	51,52%	5	50%	5	50%
Gan to	13	39,39%	4	40%	4	40%
Xuất huyết	9	27,27%	4	40%	4	40%
Bỏ bú	9	27,27%	0	0%	0	0%
Tiêu lỏng	4	12,12%	3	30%	3	30%

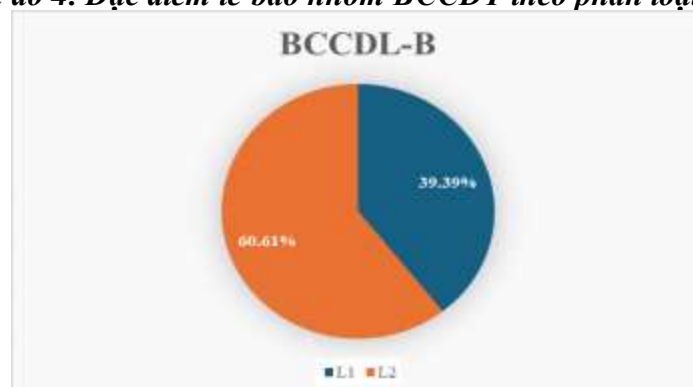
Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở cả 2 nhóm tại thời điểm nhập viện đều là thiếu máu, lách to, sốt với tần suất xuất hiện đều trên 50%.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm tế bào:



Biểu đồ 4: Đặc điểm tế bào nhóm BCCDT theo phân loại FAB



Biểu đồ 5: Đặc điểm phân loại tế bào nhóm BCCDL theo FAB

Hình thái tế bào chủ yếu ở nhóm BCCDT là M5 (40%), không ghi nhận hình thái tế bào dạng M0, M1 và M6. Ở nhóm BCCDL, ghi nhận hình thái chủ yếu là L2 (60,61%).

Đặc điểm sinh học phân tử:

Chúng tôi thực hiện các kỹ thuật xét nghiệm bao gồm: nhuộm sắc thể (NST) đồ, lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH), phản ứng sao chép chuỗi polymerase ngược (RT-PCR) để phát hiện các bất thường gen.

Bảng 3: Đặc điểm sinh học phân tử của các ca trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số người bệnh	
	BCCDL (n=33)	BCCDT (n=10)
NST		
Số lượng bình thường	6	3
Có tái sắp xếp gen KMT2A	8	3
Đa bội	3	0
Bất thường khác	4	4
Không thực hiện	11	0
FISH	BCCDL	BCCDT
r-KMT2A	10	3
del(13q)	0	1
19p13	0	1
21q22	4	1
12p13	3	0
Không phát hiện bất thường	5	5
Không thực hiện	15	0
RQ - PCR	BCCDL	BCCDT
MLL/AFF1	6	0
Không phát hiện bất thường	17	10
Không thực hiện	10	0

Trong tổng số 43 BN, có 33 TH được thực hiện các xét nghiệm khảo sát đột biến gen, chúng tôi ghi nhận 13 TH (39,39%) có đột biến tái sắp xếp của 11q23 với một NST khác, trong đó 3 ca là BCCDT và 10 ca là BCCDL - B.



Biểu đồ 3: Tỷ lệ đột biến trong BCCDL - B

Tỷ lệ đột biến tái sắp xếp 11q23 trong nhóm BCCDL-B chiếm tỷ lệ 30,30%, trong đó chủ yếu là t(4;11) tạo thành tổ hợp gen KMT2A:AFF1. Không ghi nhận có t(9;11) hay t(10;11) trong nhóm BCCDL-B, các đột biến r-11q23 khác là do chuyển đoạn giữa 11q23 với các NST khác. Có 11 TH không đồng ý thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử đều là BCCDL-B.



Biểu đồ 6: Tỷ lệ đột biến trong BCCDT

Tỷ lệ đột biến tái sắp xếp 11q23 trong nhóm BCCDT là 30%, ghi nhận được 2 TH là t(9;11) tạo thành tổ hợp gen KMT2A-MLLT3, 1 TH là t(10;11) tạo thành tổ hợp gen KMT2A-MLLT10. Không ghi nhận chuyển đoạn giữa 11q23 và các NST khác.

3.3. Kết quả điều trị

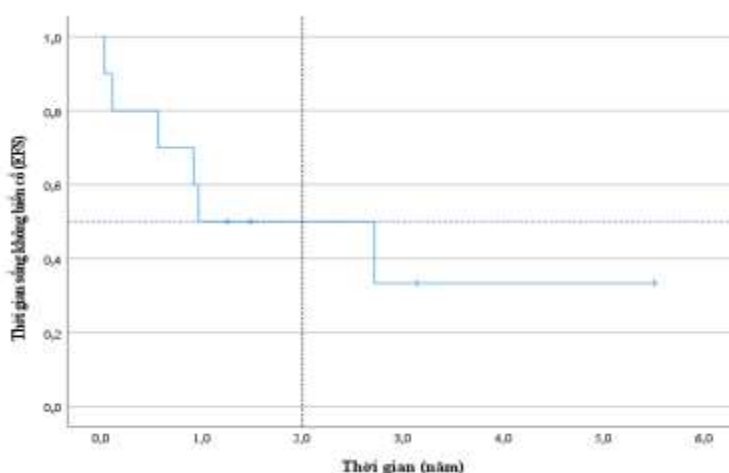
3.3.1. Nhóm BCCDT:

a. Tỷ lệ lui bệnh sau tấn công

Có 10 BN, tất cả đều được điều trị đặc hiệu với phác đồ A7D3 (theo MASPORE

2006), tỷ lệ CR sau 1 đợt tấn công là 60% (n=6), n=2 TH tử vong trong giai đoạn tấn công do nhiễm trùng nặng, n=2 TH đạt PR sau 1 đợt tấn công, trong đó n = 1 TH không vào đủ thuốc trong giai đoạn tấn công 1 do viêm gan cấp, nhiễm trùng, n = 1 TH còn lại mang đột biến gen KMT2A – MLLT10. Cả 2 TH này đều CR2 sau tái tấn công.

b. Thời gian sống còn

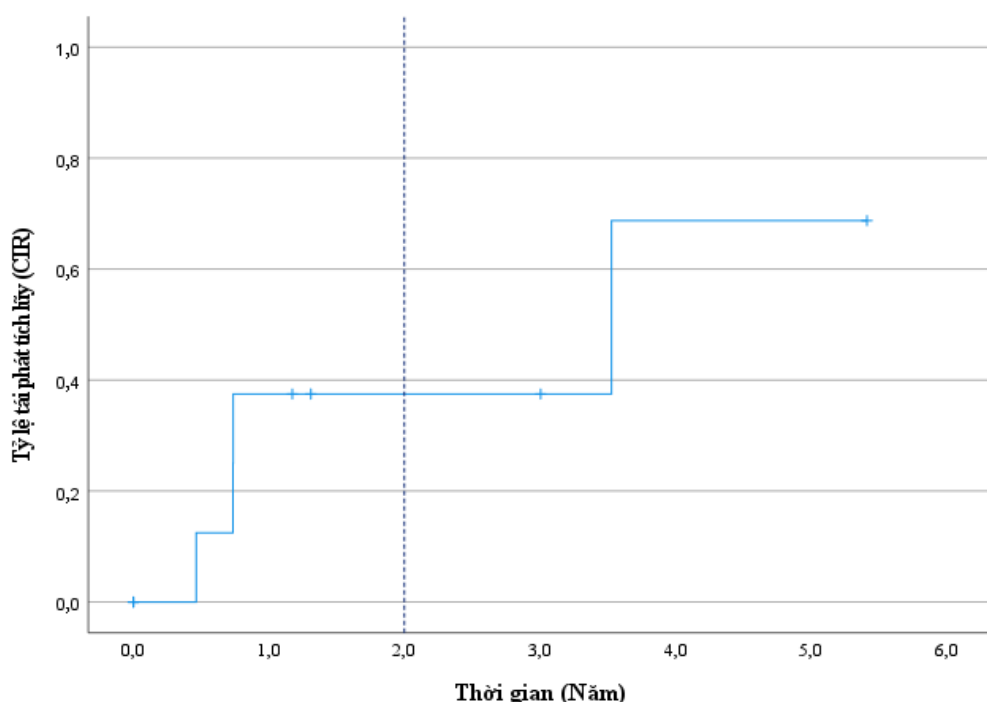


Biểu đồ 7: EFS của nhóm BCCDT

Với thời gian theo dõi trung vị là 3,1 năm, nhóm BCCDT có thời gian sống trung bình là 2,5 năm (KTC 95%: 1,08 – 4,02), thời gian sống trung vị là 1 năm (KTC 95%: 0 – 3,06). EFS 2 năm là 50%.

c. Tái phát

Tiếp tục theo dõi 8 BN, có 4 TH tái phát, trong đó 3 TH tái phát sớm trong vòng 1 năm đầu tiên kể từ lúc chẩn đoán, 1 TH tái phát muộn (3,5 năm).



Biểu đồ 6: Tỷ lệ tái phát tích lũy (CIR) của nhóm BCCDT

Tỷ lệ tái phát tích lũy (CIR) sau 2 năm là 37,5%.

3.3.2. Nhóm BCCDL – B:

a. Tỷ lệ lui bệnh sau tấn công

Trong 33 BN BCCDL – B, có 1 TH không đồng ý điều trị, 10 TH chọn điều trị

giảm nhẹ (Vincristine + Corticoid: VC), 2 TH tử vong trong quá trình test corticoid do nhiễm trùng nặng trước đó, 20 TH còn lại được điều trị đặc hiệu với phác đồ FRALLE

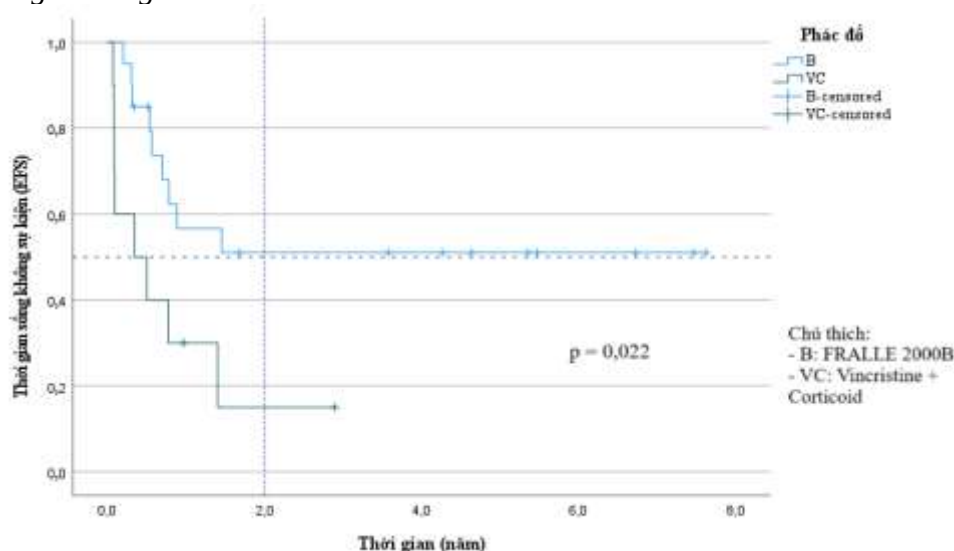
2000 B (B).

Bảng 4: So sánh hiệu quả của 2 phương pháp điều trị

Phác đồ \ Số ca	Lui bệnh hoàn toàn	Kháng trị	Giá trị P
VC (n = 10)	7	3	0,03
B (n = 20)	20	0	

Phác đồ (B) đạt được CR sau điều trị tấn công cao (100%), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm (VC) ($p = 0,03$).

b. Thời gian sống còn

**Biểu đồ 7: EFS của nhóm BCCDL**

Với thời gian theo dõi trung vị chung là 4,64 năm (KTC 95%: 2,9 – 6,36), thời gian sống trung bình của nhóm (B) là 4,21 năm (KTC 95%: 2,6 – 5,82), của nhóm (VC) là 0,84 năm (KTC 95%: 0,21 – 1,47). EFS 2 năm của nhóm (B) là 51%, của nhóm (VC) là 15%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,022$).

c. Tái phát

Biểu đồ 8: CIR của BCCDL - B

Có 12 TH tái phát, trong đó $n = 7$ (35%) TH điều trị (B), $n = 5$ TH (50%) điều trị (VC), tất cả các TH đều tái phát sớm trong vòng 2 năm đầu tiên từ lúc chẩn đoán bệnh. CIR 2 năm của nhóm (B) là 43%, của nhóm (VC) là 78,1%, sự khác biệt này hiện chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,161$).

Bảng 5: Hồi quy Cox phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng lên RFS ở nhóm điều trị (B)

Đặc điểm	Thời gian sống không tái phát (RFS)		
	Hệ số hồi quy	Giá trị P	Hazard Ratio
Nhảy Corticoid N8	1,17	0,30	3,23
MRD dương sau tấn công	-2,88	0,02	0,06

MRD dương sau tấn công là yếu tố ảnh hưởng xấu đến kết cục, làm giảm thời gian sống không tái phát ($p = 0,02$) ở nhóm điều trị phác đồ (B).

3.3.3. Biến chứng trong điều trị tấn công:

Bảng 6: Biến chứng của các phác đồ trong giai đoạn tấn công

Phác đồ		A7D3 (n = 10)	FRALLE 2000 B (n = 20)	Giảm nhẹ (n = 10)
Biến chứng	Tỷ lệ	90%	90%	30%
	Vị trí thường gặp	Phổi	Máu	Không xác định
	Xác định tác nhân	2 TH	8 TH	0
	Tử vong	2 TH	0	0
Tăng men gan		80% Chủ yếu độ I - II	80% Chủ yếu độ I - II	80% Chủ yếu độ I - II
Giảm Fibrinogen		-	80% (do L – Asparginase) 50% độ III – IV	-
Sốc phản vệ		-	1 TH do L - asparginase	-

Biến chứng nhiễm trùng và tăng men gan gặp ở tất cả các phác đồ điều trị, chiếm tỷ lệ cao (80 – 90%). Phác đồ (B) ghi nhận nhiều tác dụng phụ hơn 2 phác đồ còn lại.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập số liệu trong 9 năm (từ 2015 đến 2023) ghi nhận được 43 TH, trong đó BCCDL – B chiếm đa số, không ghi nhận ca BCCDL – T nào. Theo thống kê của SEER từ năm 1975 đến 2010, kết quả chỉ ra rằng có một chút ưu thế của dòng lympho so với các trường hợp dòng tủy trong bệnh bạch cầu nhũ nhi, và trong số các

trường hợp dòng lympho, gần như tất cả đều là dòng B với ít hơn 5% dòng T (6).

So sánh về đặc điểm lâm sàng, chúng tôi ghi nhận tại thời điểm nhập viện, cả 2 nhóm bệnh đều có biểu hiện lâm sàng tương tự như các triệu chứng thường gặp là thiếu máu, lách to, sốt. Không có sự khác biệt về tuổi, giới, tuy nhiên nhóm BCCDL – B có xu hướng bạch cầu cao hơn tại thời điểm nhập viện. Và nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chessells và cộng sự trên 180 trẻ nhũ nhi mắc bệnh BCC (5).

Hầu hết các nghiên cứu cũng đã chỉ ra rằng đột biến tái sắp xếp KMT2A xuất hiện

với tần suất cao ở trẻ nữ nhi, có thể lên tới 75 – 80%, chủ yếu ở BCCDL (2). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đó chỉ đạt 39,39%, lý giải cho kết quả này có thể do trong mẫu nghiên cứu có 11 TH không có điều kiện thực hiện các xét nghiệm sinh học phân tử, nên tỷ lệ ca bệnh mang đột biến này có thể chưa chính xác. Tổ hợp gen KMT2A – AFF1 chiếm tỷ lệ cao nhất, và chủ yếu gặp ở BCCDL. Trong khi đó tổ hợp gen KMT2A – MLLT3 và KMT2A – MLLT10 chủ yếu gặp ở nhóm BCCDT. Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tần suất của các đột biến trong nghiên cứu của Oliver Britten trên nhóm BCC nữ nhi (7).

Nhóm BCCDT có CR sau 1 đợt tấn công là 60%, PR là 20%. Tuy nhiên, trong 2 TH đạt PR, 1 TH trong chu kì đầu tiên không được vào đủ thuốc theo phác đồ hóa trị liệu do nguyên nhân viêm gan cấp, nhiễm trùng, dẫn đến hiệu quả điều trị không như mong đợi. 1 TH còn lại mang đột biến tái sắp xếp KMT2A, có t(10;11)(p12;q23) tạo thành tổ hợp gen KMT2A – MLLT10, và đây là 1 đột biến gen mang tiên lượng xấu, kém đáp ứng với hóa trị (8). Tuy đạt được đáp ứng tốt sau điều trị tấn công, nhóm BCCDT vẫn có tỷ lệ tái phát cao (37,5%), đặc biệt là trong năm đầu tiên kể từ lúc chẩn đoán (3 TH tái phát sớm, 1 TH tái phát muộn) và EFS sau 2 năm là 50%, với thời gian theo dõi trung vị là 3,1 năm.

Ở nhóm BCCDL-B, dễ dàng nhận thấy hiệu quả ở nhóm điều trị đặc hiệu hơn so với nhóm điều trị giảm nhẹ, với CR sau tấn công lần lượt là 100% và 70% ($p = 0,03$). Và đặc biệt, nhóm bệnh điều trị (VC) có EFS trung bình ngắn hơn (15% so với 51%, $p = 0,022$),

tỷ lệ tái phát tích lũy cao hơn (78,1% so với 43%, $p = 0,161$), thời gian theo dõi trung vị là 4,64 năm. Riêng nhóm điều trị đặc hiệu, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến RFS cho kết quả MRD dương sau điều trị tấn công là một yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng xấu đến kết cục (9).

Các nghiên cứu thấy rằng BCCDL ở tuổi nữ nhi lại có tiên lượng xấu và tỷ lệ tái phát cao hơn. Nhóm BCCDT có EFS sau 4 năm đạt tỷ lệ 60% (47 – 72%) và tỷ lệ tái phát là 27%; nhóm BCCDL có EFS sau 4 năm là 30% (23 – 39%) với tỷ lệ tái phát là 62% (5). Nghiên cứu của chúng tôi lại cho ra kết quả với EFS 2 năm tương đương nhau ở 2 nhóm bệnh (50% so với 51%). Để có thể lý giải cho điều này, chúng tôi nghĩ rằng do cỡ mẫu về BCCDT trong nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, mỗi một ca có sự kiện cũng gây nên sự sai số lớn trong thống kê.

Biến chứng hay gặp và là nguyên nhân gây tử vong chính cho bệnh nhi trong quá trình điều trị là tình trạng nhiễm trùng, gặp ở tất cả các phác đồ điều trị. Biến chứng hay gặp khác là tăng men gan, chủ yếu độ I – II. Phác đồ (B) cho nhóm BCCDL – B tuy đạt được CR cao, nhưng biến chứng ghi nhận cũng nhiều bao gồm giảm Fibrinogen và đặc biệt có 1 TH sốc phản vệ do L-asparaginase.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh BCC ở lứa tuổi nữ nhi có kết quả tiên lượng xấu, dù đã được sử dụng phác đồ hóa trị liệu mạnh, đạt tỷ lệ CR cao sau tấn công, nhưng đa số đều tái phát sớm sau đó. Cần phải có chiến lược quản lý và điều trị tích cực hơn trên nhóm đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brethon B, Cave H, Fahd M, Baruchel A.** Infant acute leukemia. *Bulletin du Cancer.* 2016;103(3):299-311.
2. **Ibrahimova A, Pommert L, Breese EH.** Acute Leukemia in Infants. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(3):27.
3. **Trúc VTT.** Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000: Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Dược TP. HCM; 2010.
4. **Sutiman N, Nwe MS, Ni Lai EE, Lee DK, Chan MY, Eng-Juh Yeoh A, et al.** Excellent Survival Outcomes of Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia Treated With the MASPORE 2006 Protocol. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021;21(3):e290-e300.
5. **Chessells J, Harrison C, Kempinski H, Webb D, Wheatley K, Hann I, et al.** Clinical features, cytogenetics and outcome in acute lymphoblastic and myeloid leukaemia of infancy: report from the MRC Childhood Leukaemia working party. *Leukemia.* 2002;16(5):776-84.
6. **Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al.** SEER cancer statistics review, 1975–2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2013;21:12.
7. **Britten O, Ragusa D, Tosi S, Mostafa Kamel Y.** MLL-Rearranged Acute Leukemia with t (4; 11)(q21; q23)—Current Treatment Options. Is There a Role for CAR-T Cell Therapy? *Cells.* 2019;8(11):1341.
8. **Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, Zimmermann M, Alonzo TA, Auvrignon A, et al.** Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2009;114(12):2489-96.
9. **Van der Velden V, Corral L, Valsecchi MG, Jansen M, De Lorenzo P, Cazzaniga G, et al.** Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia.* 2009;23(6):1073-9.