

## NỒNG ĐỘ HBcRAG LIÊN QUAN ĐẾN NGUY CƠ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN MẠN

Nguyễn Hoàng Bắc<sup>1,2</sup>, Mai Thị Bích Chi<sup>1</sup>, Nguyễn Quang Duy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hữu Huy<sup>1</sup>, Lưu Nguyễn Trung Thông<sup>1</sup>, Trần Ngọc Diễm My<sup>1</sup>,  
Dương Hoài Nam<sup>1</sup>, Nguyễn Thục An<sup>1</sup>,  
Mai Thùy Giang<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Băng Sương<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nồng độ HBcRag (Hepatitis B core-related antigen) đã được chứng minh là có liên quan đến hoạt động sao chép của virus HBV ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Tuy nhiên mối liên quan giữa nồng độ HBcRag với nguy cơ biến chứng xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan vẫn đang được tìm hiểu

**Mục tiêu:** Xác định ngưỡng cắt của chẩn đoán tiên lượng: độ nhạy (Sp), độ đặc hiệu (Se), giá trị tiên đoán dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) của dấu ấn HBcRag giữa nhóm ung thư biểu mô tế bào gan so với các nhóm chứng

**Đối tượng-Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 127 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan, 127 bệnh nhân viêm gan mạn ổn định và 96 bệnh nhân xơ gan F4 làm nhóm chứng. Được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2023 đến 05/2024

**Kết quả:** Ba nhóm bệnh nhân viêm gan mạn ổn định, xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan có

độ tuổi trung bình lần lượt là  $45,8 \pm 13,4$ ;  $61,0 \pm 10,1$ ;  $57,0 \pm 11,3$  tuổi. So với nhóm chứng viêm gan mạn; giá trị chẩn đoán HBcRag có diện tích dưới đường cong (AUROC) là 0,67; ở ngưỡng cắt  $\geq 4,8$  logU/mL có độ nhạy Se = 59,8%; độ đặc hiệu Sp = 70,1%; PPV = 66,7%; NPV = 63,6%; OR = 3,4 (95%CI: 2,07-5,86). So với nhóm chứng xơ gan có diện tích dưới đường cong (AUROC) là 0,69; với ngưỡng cắt  $\geq 3,9$  logU/mL có độ nhạy Se = 83,3%; độ đặc hiệu Sp = 47,9%; PPV = 64,3%; NPV = 71,9%; OR = 4,6 (95%CI: 2,41-8,77)

**Kết luận:** HBcRag có thể được sử dụng như một công cụ hữu ích giúp phát hiện sớm các biến chứng ung thư biểu mô tế bào gan và xơ gan ở bệnh nhân viêm gan B mạn

**Từ khóa:** viêm gan B mạn; kháng nguyên liên quan đến lõi virus; ung thư biểu mô tế bào gan

### SUMMARY

#### HBcRag LEVELS ARE ASSOCIATED WITH THE RISK OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS

**Background:** The concentration of HBcRag (Hepatitis B core-related antigen) has been shown to be associated with HBV replication activity in patients with chronic hepatitis B.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

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

Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 24.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

However, the relationship between HBcrAg levels and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma is still being investigated

**Objectives:** Determine the diagnostic threshold, sensitivity (Sp), specificity (Se), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the HBcrAg marker between the hepatocellular carcinoma group and control groups

**Materials and methods:** The cross-sectional descriptive study was conducted on 127 patients with hepatocellular carcinoma, 127 patients with stable chronic hepatitis, and 96 patients with F4 cirrhosis as the control group. They were diagnosed and treated at the University Medical Center Ho Chi Minh City from 01/2023 to 05/2024

**Results:** Three groups of patients with stable chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma have mean ages were  $45,8 \pm 13,4$ ;  $61,0 \pm 10,1$ ;  $57,0 \pm 11,3$  years, respectively. Compared to the chronic hepatitis control group, the diagnostic value of HBcrAg had an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0,67; at a cutoff value of  $\geq 4,8$  logU/mL, the sensitivity (Se) was 59,8%; specificity (Sp) was 70,1%; positive predictive value (PPV) was 66,7%; negative predictive value (NPV) was 63,6%; and odds ratio (OR) was 3,4 (95%CI: 2,07-5,86). Compared to the cirrhosis control group, the area under the curve (AUROC) was 0,69; at a cutoff value of  $\geq 3,9$  logU/mL, the sensitivity (Se) was 83,3%; specificity (Sp) was 47,9%; positive predictive value (PPV) was 64,3%; negative predictive

value (NPV) was 71,9%; and odds ratio (OR) was 4,6 (95%CI: 2,41-8,77).

**Conclusion:** HBcrAg can be used as a useful tool for the early detection of hepatocellular carcinoma and cirrhosis complications in patients with chronic hepatitis B

**Keywords:** chronic B hepatitis; hepatitis B core-related antigen; hepatocellular carcinoma

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, hiện có hơn 2 tỷ người đã nhiễm bệnh với khoảng 400 triệu người trên thế giới mắc viêm gan B mãn tính, với 1,5 triệu ca nhiễm mới mỗi năm [1]. Viêm gan B mạn tính (Chronic hepatitis B: CHB) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra các bệnh lý gan nghiêm trọng như xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular Carcinoma: HCC). Các dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá nguy cơ này. Trong đó, nồng độ HBcrAg đã được đề xuất là một dấu ấn sinh học tiềm năng để dự đoán nguy cơ tiến triển HCC [4,5,6]. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá mối liên quan giữa nồng độ HBcrAg và nguy cơ phát triển HCC ở bệnh nhân CHB

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân trên 18 tuổi, đến khám và điều trị tại Phòng khám Viêm gan – Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2023 – 05/2024. Được chẩn đoán nhiễm HBV bằng xét nghiệm HBsAg dương tính và thỏa mãn các tiêu chí cụ thể theo từng phân nhóm

|                        | Nhóm ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát                                        | Nhóm viêm gan mạn ổn định                                         | Nhóm viêm gan xơ gan                                             |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Tiêu chuẩn chọn</b> | HCC được chẩn đoán bằng hình ảnh học CT và MRI                                     | ALT < 2 ULN<br>AST < 2 ULN<br>Không có tiền sử viêm gan bùng phát | Xơ gan F4 được chẩn đoán bởi xét nghiệm thường quy (APRI, FIB-4) |
| <b>Tiêu chuẩn loại</b> | Viêm gan chuyển hoá, viêm gan do rượu hoặc thuốc, đồng nhiễm HCV, phụ nữ mang thai |                                                                   |                                                                  |

ULN: upper limit of normal, ngưỡng cao trên bình thường của men gan.

#### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có phân tích

**Xử lý thống kê:** Nhập liệu bằng Excel Worksheet, phân tích thống kê y học bằng phần mềm SPSS version 27

**Phương pháp xét nghiệm định lượng HBcrAg (HBV core related Antigen):** Là dấu ấn sinh học tích hợp 3 loại kháng nguyên - HBcAg, HBeAg và p22cr. Thực hiện trên máy Lumipulse G với kỹ thuật CLIEA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) sử dụng chất phát quang hóa học AMPPD để

định lượng dựa trên liên kết kháng nguyên – kháng thể. Dãy đo: 3,0 – 7,0 logU/mL

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

127 bệnh nhân được chẩn đoán xác định HCC bằng hình ảnh CT hoặc MRI, vị trí các khối u ở thùy phải, thùy trái, cả hai thùy lần lượt theo tỷ lệ 59,8%; 12,6% và 27,6%. Đa số các bệnh nhân có 1 khối u với tỷ lệ 66,1% (84/127)

**Bảng 3.1: Đặc điểm chung các nhóm bệnh gan mạn**

| Đặc điểm (TV-KTPV)             | Nhóm CHB (n=127)        | Nhóm xơ gan (N = 96)    | Nhóm HCC (n=127)        | p*    |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Tuổi (Mean $\pm$ SD) (min-max) | 45,8 $\pm$ 13,4 (21-84) | 57,0 $\pm$ 11,3 (31-85) | 61,0 $\pm$ 10,1 (35-87) | <0,01 |
| Giới nam (n,%)                 | 79 (62,2)               | 46 (47,9)               | 106 (83,5)              | N/A   |
| Bilirubin TP (<1,02mg/dL)      | 1,1 (0,7-1,5)           | 1,2 (0,8-1,6)           | 1,3 (0,8-5,7)           | >0,05 |
| AST (< 31 U/L)                 | 38,0 (28,0-64,0)        | 42,0 (30,0-72,0)        | 47,0 (31,0-73,0)        | >0,05 |
| ALT (< 31 U/L)                 | 40,0 (23,0-72,0)        | 30,0 (19,0-54,0)        | 32,0 (22,0-54,0)        | <0,01 |
| HBV DNA (LogU/mL)              | 4,3 (3,1-5,9)           | 4,1 (2,8-5,0)           | 3,9 (3,0-5,6)           | >0,05 |

|                             |                        |                       |                        |       |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------|
| AFP<br>(6,72 IU/mL)         | 3,3<br>(2,0-8,5)       | 3,7<br>(1,9-7,3)      | 45,5<br>(4,5-324,0)    | <0,01 |
| HBcrAg<br>(3,0-7,0 LogU/mL) | 3,7<br>(2,7-5,3)       | 3,9<br>(3,2-5,2)      | 5,1<br>(3,9-6,5)       | <0,01 |
| PLT<br>(150-450 G/L)        | 219,0<br>(142,0-266,0) | 112,0<br>(81,2-144,0) | 170,0<br>(124,0-239,0) | <0,01 |

\*p: phép kiểm one way ANOVA

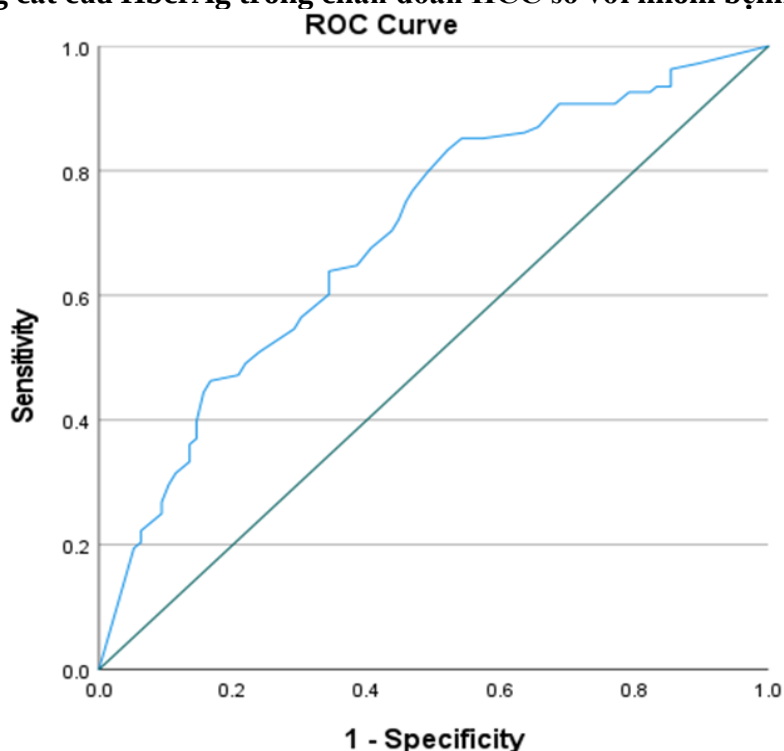
### 3.2. Tương quan giữa nồng độ HBcrAg với các chỉ số cận lâm sàng

**Bảng 3.2: Hệ số tương quan giữa nồng độ HbcrAg với các chỉ số cận lâm sàng**

| Đặc điểm     | Nhóm CHB (N = 127) |       | Nhóm xơ gan (N =96) |       | Nhóm HCC (N = 127) |       |
|--------------|--------------------|-------|---------------------|-------|--------------------|-------|
|              | r                  | p     | r                   | p     | r                  | p     |
| Bilirubin TP | 0,1                | >0,05 | 0,3*                | <0,05 | 0,5*               | <0,05 |
| AST          | 0,1                | >0,05 | 0,3*                | <0,05 | 0,1                | >0,05 |
| ALT          | 0,1                | >0,05 | 0,4*                | <0,05 | 0,1                | >0,05 |
| HBV DNA      | 0,8*               | <0,05 | 0,5*                | <0,05 | 0,6*               | <0,05 |
| AFP          | 0,0                | >0,05 | 0,0                 | >0,05 | 0,3*               | <0,05 |
| PLT          | 0,0                | >0,05 | -0,1                | >0,05 | 0,0                | >0,05 |

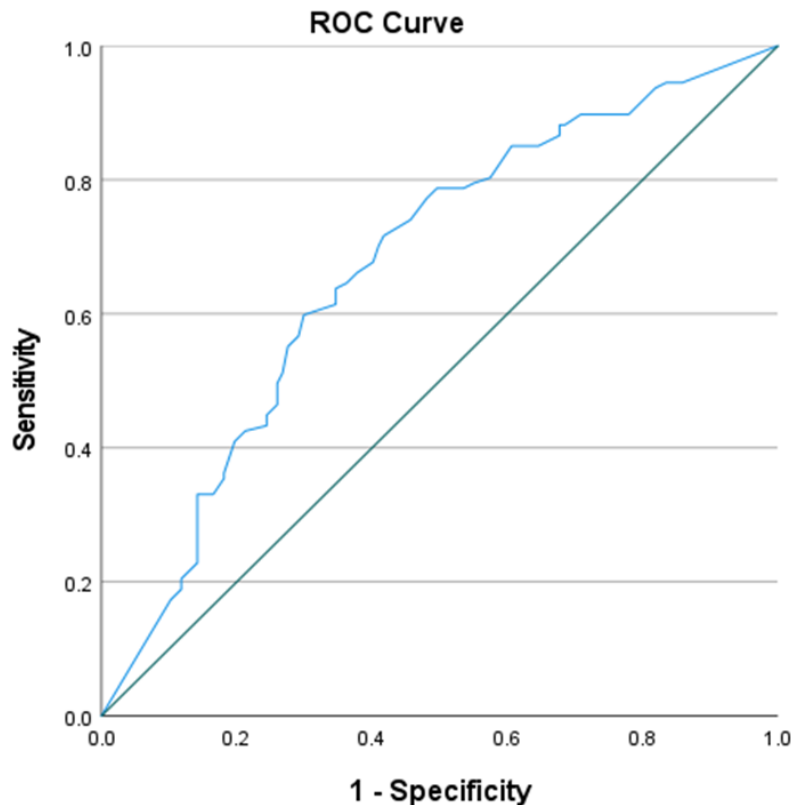
\*: tương quan pearson

### 3.3. Ngưỡng cắt của HbcrAg trong chẩn đoán HCC so với nhóm bệnh gan mạn



Diagonal segments are produced by ties.

**Hình 3.1: Đường cong AUROC = 0,67 (95%CI: 0,60-0,73) so với nhóm CHB**



**Hình 3.2:** Đường cong AUROC = 0,69 (95%CI: 0,62-0,77) so với nhóm bệnh xơ gan

**Bảng 3.3:** Giá trị chẩn đoán của ngưỡng cắt HBcrAg

|                  | So với nhóm CHB<br>(HBcrAg $\geq 4,8$ logU/mL)* | So với nhóm xơ gan<br>(HBcrAg $\geq 3,9$ logU/mL)* |
|------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Độ nhạy (Se)     | 59,8%                                           | 83,3%                                              |
| Độ đặc hiệu (Sp) | 70,1%                                           | 47,9%                                              |
| PPV              | 66,7%                                           | 64,3%                                              |
| NPV              | 63,6%                                           | 71,9%                                              |
| Tỉ số chênh OR   | 3,4 (95%CI:2,07-5,86)                           | 4,6 (95%CI:2,41-8,77)                              |

\*Ngưỡng cắt tối ưu được xác định dựa trên hệ số J của Youden (Youden Index) lớn nhất

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu thực hiện khảo sát trên ba nhóm bệnh nhân viêm gan mạn ổn định, xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan với độ tuổi trung bình lần lượt là  $45,8 \pm 13,4$ ;  $61,0 \pm 10,1$ ;  $57,0 \pm 11,3$  tuổi; giới nam chiếm ưu thế hơn trong cả ba nhóm bệnh với tỷ lệ trên 50%. Kết quả này tương tự với các tác giả

khác trên thế giới [2,3,6]. Chúng tôi nhận thấy có sự phù hợp về độ tuổi với diễn biến theo thời gian của bệnh lý từ viêm gan mạn tới xơ gan và cuối cùng là ung thư gan. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm bệnh về các chỉ số ALT, AFP, PLT, HBcrAg cũng được ghi nhận với  $p < 0,01$ . Kết quả này cho thấy các chỉ dấu này cho phép phân biệt

rõ ràng hơn giữa các giai đoạn bệnh và loại bệnh gan; như nồng độ AFP cao và số lượng tiểu cầu thấp thường liên quan đến tiên lượng xấu trong ung thư gan và xơ gan.

Về mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg với các chỉ số cận lâm sàng. Kết quả phân tích cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV DNA ở các nhóm bệnh gan mạn với hệ số tương quan lần lượt là 0,8; 0,5; 0,6 ( $p < 0,05$ ), tương tự với các nghiên cứu khác [2,4,7]. Hệ số tương quan chặt chẽ ở nhóm bệnh gan mạn cho thấy HBcrAg là một chỉ dấu sinh học tốt trong việc theo dõi hoạt động virus ở giai đoạn này, trong khi mối liên quan yếu hơn ở xơ gan và ung thư gan có thể phản ánh sự phức tạp của các giai đoạn tiến triển của bệnh. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận một số mối tương quan mức độ trung bình giữa nồng độ HBcrAg với nồng độ Bilirubin TP, AST, ALT, AFP ở nhóm xơ gan và HCC ( $p < 0,05$ ). Kết quả này cho thấy nồng độ HBcrAg có thể phản ánh một phần nhưng không toàn bộ các thay đổi sinh học liên quan đến xơ gan và ung thư gan trên lâm sàng.

Về ngưỡng cắt tối ưu trong chẩn đoán phân biệt giữa nhóm HCC và nhóm viêm gan mạn. Ngưỡng HBcrAg  $\geq 4,8$  logU/mL được xác định có AUROC = 0,67; cho thấy khả năng phân biệt giữa hai nhóm này là ở mức trung bình. Độ nhạy (Se) đạt 59,8%; cho thấy ngưỡng này có khả năng phát hiện khoảng 60% các trường hợp HCC, nhưng vẫn bỏ sót một tỷ lệ đáng kể. Độ đặc hiệu (Sp) đạt 70,1%; cho thấy khả năng loại trừ bệnh viêm gan mạn không có HCC là tốt. Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) và giá trị tiên đoán âm tính (NPV) lần lượt là 66,7% và 63,6%, cho thấy ngưỡng này có độ chính xác vừa phải trong việc dự đoán HCC. Tỷ số chênh

(OR) là 3,4 (95% CI: 2,07-5,86), cho thấy bệnh nhân có nồng độ HBcrAg  $\geq 4,8$  logU/mL có nguy cơ tiến triển HCC cao hơn gấp 3,4 lần so với những người có nồng độ thấp hơn ngưỡng này. Kết quả này tương tự với tác giả Cheung (2017) trên 76 bệnh nhân HCC với AUROC = 0,61; Se=57,9%; Sp=70,4%; OR=3,27 (95%CI:1,84-5,80) ở ngưỡng cắt 3,9 logU/mL [3]. Tác giả Tseng (2019) phân tích mức độ ảnh hưởng của HBcrAg trên 3067 bệnh nhân viêm gan B mạn cũng cho thấy ở ngưỡng cắt  $> 4$  logU/mL với HR = 4,55 (95%CI :2,37-8,75) [7]. Các tác giả này có ngưỡng cắt tương đối thấp hơn kết quả của chúng tôi, điều này có thể giải thích được do sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu, tiêu chuẩn chọn mẫu hay sự khác biệt về kỹ thuật giữa các phòng xét nghiệm

Khi so sánh với nhóm xơ gan, ngưỡng HBcrAg  $\geq 3,9$  logU/mL có AUROC = 0,69, cao hơn so với so sánh với nhóm viêm gan mạn, cho thấy khả năng phân biệt tốt hơn giữa HCC và xơ gan. Độ nhạy (Se) đạt 83,3%, cho thấy ngưỡng này có khả năng phát hiện phần lớn các trường hợp HCC. Tuy nhiên, độ đặc hiệu (Sp) chỉ đạt 47,9%, cho thấy khả năng loại trừ xơ gan không có HCC là hạn chế. Giá trị tiên đoán dương tính (PPV) và giá trị tiên đoán âm tính (NPV) lần lượt là 64,3% và 71,9%, cho thấy ngưỡng này có độ chính xác tương đối trong việc dự đoán HCC. Tỷ số khả năng chênh (OR) là 4,6 (95% CI: 2,41-8,77), cho thấy bệnh nhân có nồng độ HBcrAg  $\geq 3,9$  logU/mL có nguy cơ mắc HCC cao hơn gấp 4,6 lần so với những người có nồng độ thấp hơn ngưỡng này. Tác giả Chang (2022) cũng có kết quả tương tự trên 1108 bệnh nhân viêm gan mạn và xơ gan; ở ngưỡng cắt HBcrAg  $> 4,9$  logU/mL có thể dự đoán sự phát triển HCC

với adj.HR=2,14 (1,50-3,05) [2]. Tác giả này cũng nhấn mạnh rằng những bệnh nhân viêm gan mạn có mức độ xơ gan nặng và HBcrAg cao có nguy cơ phát triển HCC đáng kể, ngay cả khi dùng thuốc kháng virus lâu dài. Tác giả Tseng (2023) theo dõi trên 85 bệnh nhân viêm gan mạn cũng kết luận HBcrAg là một yếu tố dự báo độc lập sự phát triển HCC tốt hơn HBV DNA, đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân HBeAg âm tính, điều này giúp tối ưu hóa hơn việc quản lý bệnh nhân trên lâm sàng [8]

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ HBcrAg là một dấu ấn sinh học có tiềm năng trong việc phân biệt các bệnh nhân viêm gan B mạn tính có nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan và xơ gan. Ngưỡng HBcrAg  $\geq 4,8$  logU/mL có độ đặc hiệu cao trong việc xác định ung thư biểu mô tế bào gan, trong khi ngưỡng HBcrAg  $\geq 3,9$  logU/mL có độ nhạy cao trong việc xác định xơ gan.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Global hepatitis report.
2. Chang, K. C., Lin, M. T., Wang, J. H., Hung, C. H., Chen, C. H., Chiu, S. Y., & Hu, T. H. (2022). HBcrAg Predicts Hepatocellular Carcinoma Development in Chronic B Hepatitis Related Liver Cirrhosis Patients Undergoing Long-Term Effective Anti-Viral. *Viruses*, 14(12), 2671
3. Cheung, K. S., Seto, W. K., Wong, D. K., Lai, C. L., & Yuen, M. F. (2017). Relationship between HBsAg, HBcrAg and hepatocellular carcinoma in patients with undetectable HBV DNA under nucleos(t)ide therapy. *Journal of viral hepatitis*, 24(8), 654–661
4. Honda, M.; Shirasaki, T.; Terashima, T.; Kawaguchi, K.; Nakamura, M.; Oishi, N.; Wang, X.; Shimakami, T.; Okada, H.; Arai, K.; et al. Hepatitis B Virus (HBV) Core-Related Antigen During Nucleos(t)ide Analog Therapy Is Related to Intra-hepatic HBV Replication and Development of Hepatocellular Carcinoma. *J. Infect. Dis.* 2016, 213, 1096–1106
5. Hosaka, T., Suzuki, F., Kobayashi, M., Fujiyama, S., Kawamura, Y., Sezaki, H.,... & Kumada, H. (2019). Impact of hepatitis B core-related antigen on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients treated with nucleos (t) ide analogues. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 49(4), 457-471.
6. Tada, T., Kumada, T., Toyoda, H., Kiriya, S., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Kitabatake, S., Yama, T., & Tanaka, J. (2016). HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *Journal of hepatology*, 65(1), 48–56
7. Tseng, T.C.; Liu, C.J.; Hsu, C.Y.; Hong, C.M.; Su, T.H.; Yang, W.T.; Chen, C.L.; Yang, H.C.; Huang, Y.T.; Fang-Tzu Kuo, S.; et al. High Level of Hepatitis B Core-Related Antigen Associated With Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection of Intermediate Viral Load. *Gastroenterology* 2019, 157, 1518–1529
8. Tseng, T. C., Hosaka, T., Liu, C. J., Suzuki, F., Chiang, C., Hong, C. M., Kumada, H., Yang, W. T., Su, T. H., Yang, H. C., Liu, C. H., Chen, P. J., & Kao, J. H. (2023). HBcrAg-based risk score performs better than the HBV DNA-based scores for HCC prediction in grey zone patients who are HBeAg-negative. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 6(1), 100956.

## KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN CỦA BETA 2 MICROGLOBULIN VÀ CYSTATIN C HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI BỆNH THẬN MẠN

Nguyễn Thanh Vy<sup>1\*</sup>, Lê Thị Kim Cương<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Kim Tiên<sup>2</sup>,  
Phạm Hòa Bình<sup>1</sup>, Cao Thị Vân<sup>2</sup>, Nguyễn Bách<sup>2</sup>, Lê Đình Thanh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bệnh thận mạn hiện đang là vấn đề sức khỏe ngày càng được quan tâm do tần suất mắc bệnh ngày càng gia tăng và gánh nặng chi phí y tế cho quản lý bệnh nhân bệnh thận mạn rất lớn, đặc biệt là ở đối tượng bệnh nhân cao tuổi. Bệnh thận mạn diễn tiến âm thầm, triệu chứng nhận biết không rõ ràng cho đến khi phát hiện, bệnh đã tiến triển đến giai đoạn trễ. Bên cạnh các marker ure, creatinin, cystatin C huyết thanh, beta 2 microglobulin ( $\beta$ 2M) huyết thanh cũng là một trong những dấu ấn sinh học giúp đánh giá chức năng lọc của cầu thận, từ đó  $\beta$ 2M có giá trị tiên lượng chức năng thận ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn (BTM).

**Mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ cystatin C huyết thanh và nồng độ beta 2 microglobulin với độ lọc cầu thận ở bệnh nhân bệnh thận mạn cao tuổi.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên đối tượng bệnh nhân (BN) cao tuổi mắc bệnh thận mạn ( $eGFR < 60$  mL/phút theo công thức ước đoán MDRD) đến khám tại phòng khám nội tiết và nội thận tại bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh.

**Kết quả:** Trong thời gian từ tháng 5/2024 đến tháng 12/2024, nghiên cứu thu thập dữ liệu 120 bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn với tuổi trung vị là 73 (66,25-81) có độ lọc cầu thận trung vị là 32,1 (22,4-38,2). Bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn càng nặng (tức là độ lọc cầu thận  $eGFR$  càng thấp) thì nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh càng cao với giá trị trung bình ở các nhóm có  $eGFR \geq 45$ - $<60$  mL/phút,  $eGFR \geq 30$ - $<45$  mL/phút,  $eGFR < 30$  mL/phút lần lượt là  $3,56 \pm 0,77$  mg/L;  $5,23 \pm 1,8$  mg/L;  $8,23 \pm 3,98$  mg/L ( $p=0,000$ ). Nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh có mối tương quan chặt với nồng độ cystatin C huyết thanh ở BN cao tuổi BTM với hệ số tương quan  $R=0,879$ ;  $R^2=0,773$ ;  $p=0,000$  với phương trình hồi quy tuyến tính nồng độ beta 2 microglobulin huyết thanh (mg/L) =  $-2,284 + 3,5 \times$  nồng độ cystatin C huyết thanh (mg/L).

**Kết luận:** Beta 2 microglobulin huyết thanh và cystatin C huyết thanh có mối tương quan chặt chẽ ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn. Độ lọc cầu thận càng giảm, giá trị  $\beta$ 2M huyết thanh càng cao, điều này giúp tiên lượng độ nặng của bệnh thận mạn.

**Từ khóa:** beta 2 microglobulin huyết thanh, cystatin C huyết thanh, bệnh thận mạn, người cao tuổi

### SUMMARY

**SURVEY ON CORRELATION  
BETWEEN SERUM BETA 2  
MICROGLOBULIN AND CYSTATIN C  
IN ELDERLY PATIENTS WITH  
CHRONIC KIDNEY DISEASE**

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược – TP HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Thống Nhất

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Kim Cương

SĐT: 0935945788

Email: kimcuonglee1988@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 06.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Background:** Chronic kidney disease is currently a health issue of increasing concern due to the increasing incidence of the disease. The burden of medical costs for managing chronic kidney disease patients, especially in the elderly, is enormous. Chronic kidney disease progresses silently, the symptoms are not obvious until the disease has progressed to a late stage. In addition to the markers of urea, creatinine, and serum cystatin C, serum beta 2 microglobulin ( $\beta 2M$ ) is also one of the biological markers that helps assess the filtration function of the glomerulus, from which  $\beta 2M$  has a prognostic value for progression in patients with chronic kidney disease.

**Objectives:** To investigate the relationship between serum cystatin C and beta 2 microglobulin concentrations and glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease.

**Method:** A cross-sectional study was conducted on elderly patients with chronic kidney disease ( $eGFR < 60$  mL/min according to the MDRD equation) who visited the endocrinology and nephrology clinic at Thong Nhat Hospital, Ho Chi Minh City.

**Results:** During the period from May 2024 to December 2024, the study collected data from 120 elderly patients with chronic kidney disease with a median age of 73 (66,25-81) and a median glomerular filtration rate of 32,1 (22,4-38,2). Patients with more severe stages of chronic kidney disease (ie, lower  $eGFR$ ) had higher serum beta 2 microglobulin concentrations with mean values in the groups with  $eGFR \geq 45$ - $<60$  mL/min,  $eGFR \geq 30$ - $<45$  mL/min,  $eGFR < 30$  mL/min being  $3,56 \pm 0,77$  mg/L;  $5,23 \pm 1,8$  mg/L;  $8,23 \pm 3,98$  mg/L, respectively ( $p=0,000$ ). Serum beta 2 microglobulin concentrations were closely correlated with serum cystatin C concentrations in elderly

patients with chronic kidney disease with correlation coefficients  $R=0.879$ ;  $R^2=0,773$ ;  $p=0,000$  with linear regression equation serum  $\beta 2M$  concentration (mg/L) =  $-2,284 + 3,5 \times$  serum cystatin C concentration (mg/L).

**Conclusion:** Serum beta 2 microglobulin and serum cystatin C are closely correlated in elderly patients with chronic kidney disease. The lower the glomerular filtration rate, the higher the serum  $\beta 2M$ , which helps predict the severity of chronic kidney disease.

**Keywords:** beta 2 microglobulin, cystatin C, chronic kidney disease, elderly.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn là hậu quả của nhiều bệnh lí khác nhau theo nhiều con đường dẫn đến biến đổi không phục hồi về mặt cấu trúc và chức năng của thận diễn ra thời gian dài và ảnh hưởng chất lượng cuộc sống rất nhiều. Với tình trạng tổn thương thận kéo dài trên 3 tháng với các biểu hiện giảm độ lọc cầu thận và/hoặc có ít nhất một marker thể hiện tình trạng tổn thương thận kéo dài (ví dụ như tiểu đạm dai dẳng). Đánh giá chức năng thận ở BN cao tuổi là một thách thức do sự giảm độ lọc cầu thận hằng định theo quá trình lão hóa, đồng thời những marker sinh học thường sử dụng để tính độ lọc cầu thận ước đoán như creatinin máu có thể bị ảnh hưởng do sự giảm khối lượng cơ ở người cao tuổi. Beta 2 microglobulin là một dấu ấn sinh học được xem là có giá trị trong đánh giá chức năng lọc của cầu thận<sup>1</sup>. Đồng thời đây còn là một marker trong tiên lượng bệnh tim mạch ở bệnh nhân BTM.

Beta2 microglobulin là một acid amin có trọng lượng phân tử tương đối nhỏ 11.800 Dalton, hiện diện trên bề mặt của tất cả các tế bào có nhân<sup>2</sup>. Beta 2 microglobulin được sản xuất với tỷ lệ hằng định và được thanh thải

bởi thận. Do đó, những bệnh nhân có tình trạng viêm, bệnh lý huyết học, suy giảm miễn dịch và bệnh thận, nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh tăng<sup>2</sup>.

Việc khảo sát nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh trên đối tượng BN mắc BTM cho đến hiện nay vẫn còn rất ít dữ liệu kể cả trên thế giới lẫn trong nước. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát giá trị của  $\beta 2M$  huyết thanh ở những BN cao tuổi mắc bệnh thận mạn. Đồng thời tìm mối liên quan giữa nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh với các yếu tố liên quan đến bệnh thận mạn (BTM) như tình trạng tiểu albumin, nồng độ creatinin máu và cystatin C huyết thanh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 60$  tuổi) đến khám tại phòng khám nội thận và nội tiết Bệnh viện Thống Nhất Thành phố Hồ Chí Minh được chẩn đoán bệnh thận mạn có độ lọc cầu thận giảm  $< 60 \text{ mL/phút}$  trong thời gian từ 5//2024 đến 12/2024

### Tiêu chí loại trừ

Bệnh nhân mắc bệnh đa u tuyến, bệnh lý ung thư hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Cắt ngang mô tả

#### Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu

Các bệnh nhân được thăm khám và thực hiện các xét nghiệm đánh giá chức năng thận trong đó có creatinin máu, cystatin C huyết thanh, tỷ lệ albumin/creatinin niệu, đồng thời thực hiện các xét nghiệm đánh giá đường huyết, bilan lipid máu.

#### Các định nghĩa trong nghiên cứu

• **Bệnh thận mạn:** theo KDIGO<sup>3</sup> 2024 phân loại có 5 giai đoạn dựa vào eGFR

Bệnh thận mạn (BTM) mức độ trung bình: BTM giai đoạn 3, tức là khi bệnh nhân có  $\text{eGFR} \geq 30 - < 60 \text{ mL/phút}$  (theo công thức MDRD) kéo dài trên 3 tháng không hồi phục.

Bệnh thận mạn mức độ nặng: BTM giai đoạn 4 và 5 tức là khi BN có  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/phút}$  (theo công thức MDRD) kéo dài trên 3 tháng không hồi phục.

• **Các công thức ước đoán độ lọc cầu thận:**

1. Ước đoán dựa theo creatinin máu:

a. Công thức MDRD

$$\text{eGFR}_{\text{creatinin}} = 175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{tuổi})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (nếu là nữ)} \times 1,212 \text{ (nếu là người da đen)}$$

b. Công CKD-EPI (2021)

$$\text{eGFR}_{\text{creatinin}} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{tuổi}} \times 1,018 \text{ (nếu là nữ)} \times 1,159 \text{ (nếu da đen)}$$

2. Ước đoán dựa theo cystatin C huyết thanh (2012)

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (2012) = 133 \times \min(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{Scys}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{tuổi}} \times 0,932 \text{ (nếu là nữ)}.$$

3. Ước đoán dựa theo creatinin và cystatin C huyết thanh:

$$\text{eGFR}_{\text{crea-cys}} (2012) = 135 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{Scys}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{tuổi}} \times 0,969 \text{ (nếu là nữ)} \times 1,08 \text{ (nếu da đen)}$$

4. Ước đoán dựa theo nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh<sup>4</sup>:

$$\text{eGFR}_{\beta 2M} (2016) = 133 \times S \beta 2M^{-0,854}$$

Ghi chú: Scr: creatinin máu (mg/dL), Scys: cystatin C huyết thanh (mg/L);  $\kappa = 0,7$  (nữ),  $0,9$  (nam);  $\alpha = -0,329$  (nữ),  $-0,411$  (nam);  $\min(\text{Scr}/\kappa, 1)$ : giá trị nhỏ nhất của  $\text{Scr}/\kappa$  hay 1,  $\max(\text{Scr}/\kappa, 1)$ : giá trị lớn nhất

của Scr/ $\kappa$  hay 1,  $\min(\text{Scys}/0,8,1)$ : giá trị nhỏ nhất của Scys/0,8 hay 1;  $\max(\text{Scys}/0,8,1)$ : giá trị lớn nhất của Scys/0,8 hay 1.

- **Mức độ tiểu albumin:**

- Micro-albumin niệu (tiểu albumin vi lượng): khi uACR (urine albumin-creatinin ratio) 30-300 mg/g

- Macro-albumin niệu (tiểu albumin đại lượng): khi uACR >300mg/g

- Phương pháp đo  $\beta 2\text{M}$  huyết thanh trong nghiên cứu:  $\beta 2\text{M}$  huyết thanh được thực hiện trên máy AU 5800 của hệ thống Beckman Couter bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Xét nghiệm được nội kiểm tra và tham gia ngoại kiểm tại trung tâm kiểm chuẩn TP HCM.

- **Xử lý số liệu**

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Phép kiểm t để so sánh 2 biến định lượng, phép kiểm  $\chi^2$  khi so sánh 2 biến phân tầng,  $p < 0,05$ : có ý nghĩa thống kê

- **Y đức**

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường

Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng số 03/PCT-HĐĐĐ-SĐH ngày 5 tháng 8 năm 2023

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 5/2024 đến 12/2024, chúng tôi thu thập được 120 trường hợp bệnh nhân cao tuổi mắc BTM tại phòng khám nội thận và nội tiết của Bệnh viện Thống Nhất (sau khi bệnh nhân đã được thực hiện nhiều lần xét nghiệm creatinin máu để đánh giá eGFR có giá trị ổn định thấp < 60mL/phút trong hơn 3 tháng trước). Chúng tôi chia mẫu nghiên cứu thành 2 nhóm: (1) nhóm 1: bệnh nhân có eGFR (MDRD):  $\geq 30$  - <60mL/phút; (2) nhóm 2: bệnh nhân có eGFR (MDRD) <30mL/phút. Thông qua phép kiểm Kolmogorov-Smirnov, các biến số định lượng có phân phối không chuẩn nên được trình bày theo trung vị và tứ phân vị.

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn

Các BN trong nghiên cứu có tuổi trung vị là 73 (66,25-81) tuổi, với tỷ lệ BN nam chiếm 57,5% và có đến 33,6% người từ 80 tuổi trở lên.

**Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN cao tuổi BTM**

| Đặc điểm BN                         | Số TH làm XN | Chung (n=120)         | Nhóm 1 (n=70)  | Nhóm 2 (n=50)          | p     |
|-------------------------------------|--------------|-----------------------|----------------|------------------------|-------|
| Tuổi                                | 120          | 73 (66,25-81)         | 73 (66,75-81)  | 73 (65-81,25)          | 0,93  |
| Giới nam (n,%)                      | 120          | 69 (57,5)             | 44 (62,9)      | 25 (50)                | 0,16  |
| Tiền căn ĐTĐ (n,%)                  | 120          | 98 (81,7)             | 59 (84,3)      | 39 (78)                | 0,38  |
| $\beta 2\text{M}$ máu (mg/L)        | 120          | 5,68 (4,4-7,8)        | 4,75 (3,7-5,9) | 7,9 (5,7-9,1)          | 0,000 |
| Cystatin C máu (mg/L)               | 120          | 2,37 (1,9-2,9)        | 1,99 (1,8-2,4) | 2,93 (2,52-3,5)        | 0,000 |
| Creatinin máu ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 120          | 171<br>(140,25-236,5) | 148 (130-171)  | 247<br>(198,75-308,25) | 0,000 |
| eGFR (MDRD)                         | 120          | 32,1 (22,4-38,2)      | 37,6 (34-41,3) | 18,95<br>(16,59-25,38) | 0,000 |
| eGFR (CKD-EPI)                      | 120          | 32,5 (22-39)          | 37 (34-42)     | 20 (15,75-26)          | 0,000 |
| eGFR cys                            | 120          | 23 (17-31,5)          | 28 (22-33)     | 16,5 (14-20,25)        | 0,000 |

|                                   |     |                         |                       |                      |       |
|-----------------------------------|-----|-------------------------|-----------------------|----------------------|-------|
| eGFR crea-cys                     | 120 | 27 (19-35)              | 34 (27-38)            | 18 (15,75-22)        | 0,000 |
| eGFR $\beta$ 2M                   | 120 | 30,26<br>(23,07-37,33)  | 35,27<br>(29,1-43,25) | 22,8<br>(20,2-30,18) | 0,000 |
| Cholesterol toàn phần<br>(mmol/L) | 118 | 3,96 (3,2-4,97)         | 4,1 (3,1-4,85)        | 3,8 (3,3-5)          | 0,954 |
| Triglyceride (mmol/L)             | 118 | 1,8 (1,3-2,7)           | 1,8 (1,3-2,6)         | 1,8 (1,3-3,05)       | 0,72  |
| LDL-c (mmol/L)                    | 118 | 2,1 (1,3-2,8)           | 2,1 (1,4-2,8)         | 1,88 (1,3-2,8)       | 0,322 |
| HDL-c (mmol/L)                    | 118 | 1,1 (1-1,37)            | 1,1 (0,9-1,3)         | 1,2 (1-1,4)          | 0,096 |
| uACR (mg/g)                       | 113 | 318,1<br>(61,63-868,33) | 171,5 (49,5-746)      | 604 (63,5-1376,7)    | 0,024 |
| Albumin niệu (n,%)                | 113 | 100 (88,5%)             | 58 (86,6%)            | 42 (91,3%)           | 0,438 |

eGFR cyst: eGFR ước đoán theo cystatin C huyết thanh, eGFR crea-cyst: eGFR ước đoán theo creatinin và cystatin C huyết thanh, uACR: urine albumin creatinin ratio: tỷ lệ albumin creatinin niệu

**Nhận xét:** nhóm BN BTM giai đoạn 4 và 5 có nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh, nồng độ cystatin C huyết thanh cao hơn so với nhóm BN BTM giai đoạn 3 với  $p=0,000$ . Độ lọc cầu thận ước đoán theo công thức CKD-EPI dựa vào creatinin, cũng như eGFR dựa vào cystatin C hoặc eGFR dựa vào creatinin và cystatin C hoặc eGFR dựa vào  $\beta$ 2M huyết thanh trong nhóm có bệnh thận mạn giai đoạn nặng (giai đoạn 4 và 5) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BTM giai đoạn 3 với  $p=0,000$ . Ngoài ra, nghiên cứu ghi

nhận mức độ tiểu albumin trong nhóm BTM giai đoạn 4 và 5 cao hơn so với nhóm BTM giai đoạn 3 có ý nghĩa thống kê với  $p=0,024$ .

### 3.2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ $\beta$ 2M huyết thanh với các yếu tố liên quan đến bệnh thận mạn ở người cao tuổi

Nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh ở các nhóm bệnh nhân cao tuổi BTM giai đoạn 3a, 3b và giai đoạn 4, 5 lần lượt là  $3,56 \pm 0,77$  mg/L;  $5,23 \pm 1,8$  mg/L;  $8,23 \pm 3,98$  mg/L, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p=0,000$ . Như vậy, nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh càng tăng khi độ lọc cầu thận càng giảm.

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến giữa nồng độ  $\beta$ 2M huyết thanh và các yếu tố liên quan đến BTM ở người cao tuổi

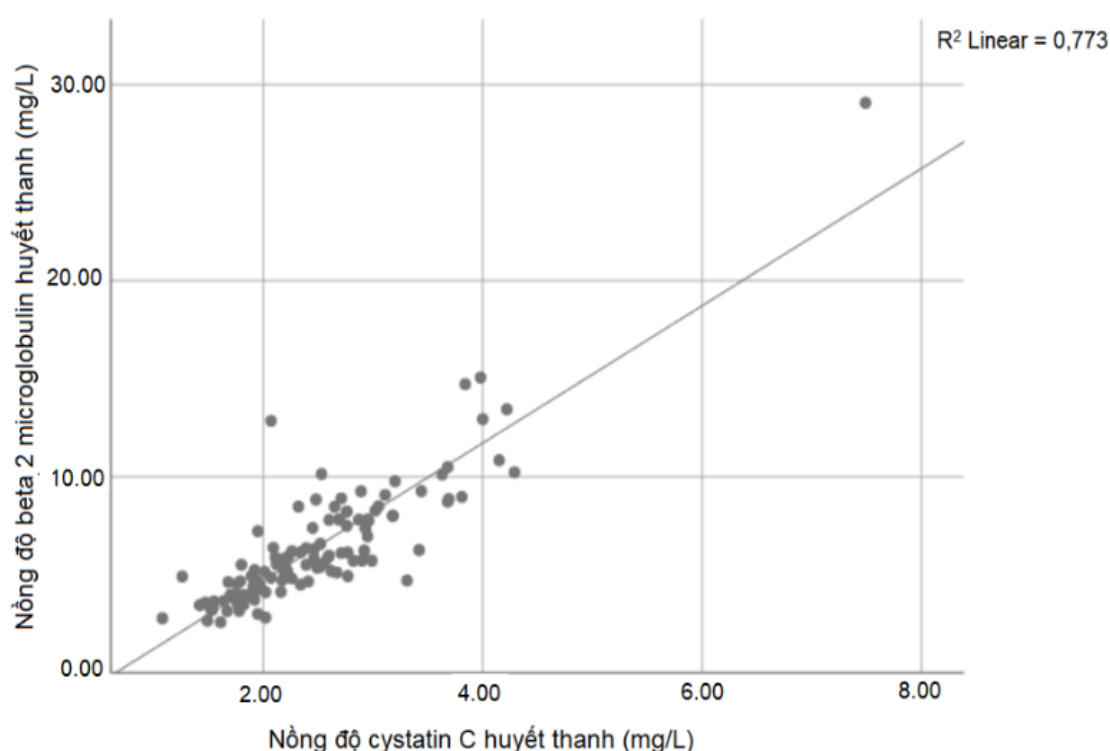
**Bảng 2: Hồi quy tuyến tính đa biến giữa  $\beta$ 2M huyết thanh và các yếu tố liên quan đến BTM**

| Các yếu tố liên quan BTM      | Hằng số B | t     | p     |
|-------------------------------|-----------|-------|-------|
| Tuổi                          | 0,016     | 0,903 | 0,368 |
| Creatinin máu ( $\mu$ mol/L)  | 0,003     | 0,689 | 0,492 |
| Cystatin C huyết thanh (mg/L) | 4,094     | 7,806 | 0,000 |
| eGFR theo CKD-EPI (mL/phút)   | 0,004     | 0,044 | 0,965 |
| eGFR cyst (mL/phút)           | 0,067     | 0,564 | 0,574 |
| eGFR crea-cys (mL/phút)       | 0,017     | 0,092 | 0,927 |

**Nhận xét:** Sau khi phân tích hồi quy đa biến, chỉ có cystatin C huyết thanh là yếu tố độc lập có khả năng dự báo giá trị  $\beta 2M$  huyết thanh có ý nghĩa thống kê với  $p=0,000$ .

Do đó, phương trình hồi quy được viết lại với 1 biến độc lập là cystatin C huyết thanh như sau:

Kết quả ghi nhận hệ số tương quan  $R=0,879$  và  $R^2=0,773$  tức là có sự tương quan thuận giữa nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh và cystatin C huyết thanh. Với  $|R| > 0,7$  nên mối tương quan này mạnh.



**Biểu đồ 1. Mối tương quan  $\beta 2M$  huyết thanh với Cystatin C**

Như vậy, phương trình hồi quy tuyến tính dự đoán nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh từ nồng độ cystatin C huyết thanh như sau:

Nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh (mg/L) =  $-2,284 + 3,5 \times$  nồng độ cystatin C huyết thanh (mg/L).

#### IV. BÀN LUẬN

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

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không có

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN BTM giai đoạn 3 và BTM giai đoạn 4 và 5 về tuổi, giới tính, tiền căn đái tháo đường, và bilan lipid máu (gồm cholesterol toàn phần, triglyceride máu, LDL-c, HDL-c). Các yếu tố như creatinin máu, cystatin C huyết thanh,  $\beta 2M$  huyết thanh, eGFR ước đoán theo cystatin C, eGFR ước đoán theo creatinin và cystatin C có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN có BTM

mức độ trung bình và BTM mức độ nặng. Trong đó BN có độ lọc cầu thận từ  $\geq 45$ - $<60$  mL/phút,  $\geq 30$ - $<45$  mL/phút và  $<30$  mL/phút có nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh lần lượt là  $3,56 \pm 0,77$  mg/L;  $5,23 \pm 1,8$  mg/L;  $8,23 \pm 3,98$  mg/L với  $p=0,000$ . Như vậy ở BN có độ lọc cầu thận càng thấp, nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh càng cao. Điều này giúp dự đoán mức độ nặng của bệnh thận mạn khi bệnh nhân có nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh cao. Nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh trong nghiên cứu chúng tôi có trung vị và tứ phân vị là 5,68 (4,4-7,8) mg/L thấp hơn so với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Omid Sedighi là  $7,6 \pm 3,7$  mg/L, được thực hiện trên 86 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn có độ tuổi trung bình  $62,17 \pm 16,52$  với eGFR (Cockcroft-Gault) trung bình là  $48,2 \pm 17,3$  mL/phút<sup>2</sup>. Sự khác biệt giá trị  $\beta 2$ M huyết thanh của chúng tôi có thể là do chúng tôi đánh giá bệnh thận mạn dựa vào eGFR (MDRD) trong khi tác giả Omid Sedighi sử dụng eGFR (Cockcroft-Gault), có yếu tố cân nặng ảnh hưởng. So với eGFR (MDRD), eGFR (Cockcroft-Gault) ước đoán độ lọc cầu thận có xu hướng thấp hơn.

#### **Mối liên quan giữa nồng độ $\beta 2$ M huyết thanh với các yếu tố liên quan đến bệnh thận mạn ở người cao tuổi**

$\beta 2$ M huyết thanh là một chất tan trong nước, là một trong những sản phẩm thải có độc tính urê. Đồng thời  $\beta 2$ M huyết thanh được xem là một marker đánh giá mức độ tiến triển của bệnh thận mạn. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không có sự tương quan giữa nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh với nồng độ creatinin máu, độ tuổi, cũng như bilan lipid máu. Nghiên cứu của tác giả Sergio Acchiardo vào năm 1989 trong một

phân tích dưới nhóm trên những bệnh nhân suy thận cho thấy nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh tăng song song với sự gia tăng của nồng độ creatinin máu<sup>5</sup>. Ở một nghiên cứu khác, tác giả Kim KM và cộng sự<sup>6</sup> cho thấy có sự tương quan thuận giữa nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh với creatinin máu, albumin máu và BMI. Tương tự, trong nghiên cứu của tác giả Omid Sedighi cũng cho thấy có sự tương quan giữa  $\beta 2$ M huyết thanh và creatinin máu ( $r=0,536$ ,  $p<0,001$ ).

Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có sự tương quan chặt giữa nồng độ  $\beta 2$ M huyết thanh và nồng độ cystatin C huyết thanh với  $r=0,879$ ,  $p=0,000$ . Cystatin C huyết thanh cũng được xem là một trong những marker đánh tin cậy để đánh giá độ lọc cầu thận đặc biệt trên những đối tượng khi sử dụng creatinin để đánh giá eGFR không chính xác như bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân thiếu cơ (sarcopenia).

Khi đánh giá độ lọc cầu thận của mẫu nghiên cứu theo các công thức ước đoán khác nhau, chúng tôi ghi nhận đều có sự tương quan với tình trạng bệnh thận mạn được đánh giá theo độ lọc cầu thận ước đoán theo MDRD hiện tại bệnh viện đang áp dụng. Theo KDIGO 2024 khuyến cáo sử dụng công thức ước đoán độ lọc cầu thận dựa vào creatinin và cystatin C huyết thanh để đạt độ chính xác hơn trong đánh giá độ lọc cầu thận và mức độ suy thận của bệnh nhân bệnh thận mạn<sup>3</sup>.

Từ phân tích hồi quy tuyến tính đa biến chúng tôi chỉ ghi nhận sự tương quan giữa  $\beta 2$ M huyết thanh và cystatin C huyết thanh. Từ đó, chúng tôi xử lý và ghi nhận phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến với một

biến độc lập là cystatin C huyết thanh như sau:

Nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh (mg/L) =  $-2,284 + 3,5 \times$  nồng độ cystatin C huyết thanh (mg/L).

Như vậy từ giá trị cystatin C huyết thanh, chúng tôi có thể ước đoán được giá trị  $\beta 2M$  huyết thanh, một trong những marker có giá trị trong đánh giá sự tiến triển của bệnh thận mạn và dự báo nguy cơ tim mạch và tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn<sup>2,7</sup>.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh thận mạn có độ lọc cầu thận càng thấp, nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh càng cao. Điều này cho thấy  $\beta 2M$  huyết thanh có giá trị tiên lượng tiến triển của bệnh thận mạn ở bệnh nhân cao tuổi. Có sự tương quan mạnh giữa nồng độ  $\beta 2M$  huyết thanh với nồng độ cystatin C huyết thanh, là 2 marker quan trọng trong đánh giá những biến cố của bệnh thận mạn đặc biệt là ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn trễ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, et al.** Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:73.
2. **Omid Sedighi, Saeid Abediankenari, Omranifar B.** Association Between Plasma Beta-2 Microglobulin Level and Cardiac Performance in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephro Urol* 2014;7.
3. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG.** KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105:S117-S314.
4. **Parikh CR, JL K.** Biomarkers in acute and chronic kidney diseases. *Brenner and Rector's The Kidney.* Elsevier 2015:926-55.
5. **Sergio Acchiardo, Alfred P. Kraus, Jennings BA.** b2-Microglobulin Levels in Patients With Renal Insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases* 1989;XIII:70-4.
6. **Kim KM, Kim SS, Kim H, Koo T, Im EY, Kim SB.** Higher serum beta2-microglobulin levels are associated with better survival in chronic hemodialysis patients: a reverse epidemiology. *Clin Nephrol* 2011;75:458-65.
7. **Zhang J, Lu X, Zu Y, Li H, Wang S.** Prognostic value of beta-2 microglobulin on mortality in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Ther Apher Dial* 2022;26:267-74.

# **ĐÁNH GIÁ TÍNH TƯƠNG ĐỒNG CỦA HAI PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO – TRAO ĐỔI ION VÀ PHƯƠNG PHÁP LIÊN KẾT ÁI LỰC BORONATE TRONG XÉT NGHIỆM HbA1c TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY NĂM 2023**

**Nguyễn Đình Thọ<sup>2,3</sup>, Phạm Thị Mai<sup>3</sup>, Lê Văn Thanh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Ngọc Mai<sup>1</sup>, Lâm Trần Nhã Uyên<sup>1</sup>**

## **TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Đánh giá sự tương đồng giữa hai phương pháp đo HbA1c trên hai thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thực nghiệm sử dụng 111 mẫu máu bệnh nhân được chỉ định làm HbA1c tại Bệnh Viện Chợ Rẫy từ tháng 07-2023 đến tháng 10-2023 theo hướng dẫn EP09-A3 của CLSI. **Kết quả:** So sánh phương pháp giữa thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c cho thấy hồi quy Pasing-Bablok  $y = 0,951x + 0,253$  với  $r = 0,981$ . Chênh lệch trung bình Bland-Altman là 0,13 và 95%CI (-0,83 : 1,09). **Kết luận:** Có mối tương quan chặt giữa giá trị HbA1c đo trên Tosoh G8 và giá trị HbA1c đo trên Clover A1c với hệ số tương quan là  $r = 0,981$  và phương trình hồi quy là  $y = 0,951x + 0,253$ .

**Từ khóa:** HbA1c, EP09-A3, so sánh phương pháp, Boronate, HPLC.

## **SUMMARY**

### **COMPARATIVE EVALUATION OF THE CONSISTENCY OF TWO HIGH- PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHODS – ION EXCHANGE AND BORONATE AFFINITY METHOD IN HbA1c TESTING AT CHO RAY HOSPITAL IN 2023**

**Objective:** To evaluate the similarity between two methods of measuring HbA1c on two devices Tosoh G8 and Clover A1c at Cho Ray Hospital. **Subjects and methods:** Experimental study using 111 blood samples of patients assigned to do HbA1c at Cho Ray Hospital from July 2023 to October 2023 according to CLSI's EP09-A3 guideline. **Results:** Comparison of methods between Tosoh G8 and Clover A1c devices showed Pasing-Bablok regression  $y = 0,951x + 0,253$  with  $r = 0,981$ . The Bland-Altman mean difference was 0,13 and 95%CI (-0,83: 1,09). **Conclusion:** There is a strong correlation between HbA1c values measured on Tosoh G8 and HbA1c values measured on Clover A1c with a correlation coefficient of  $r = 0,981$  and a regression equation of  $y = 0,951x + 0,253$ .

**Keywords:** HbA1c, EP09-A3, Method verification, Boronate, HPLC.

<sup>1</sup>Bệnh Viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Phòng Khám Đa Khoa Quốc Tế Yersin

<sup>3</sup>Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Thọ  
SĐT: 0985113002

Email: dinhtho32@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 01.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm Hemoglobin A1c (HbA1c) được sử dụng rộng rãi trong việc theo dõi và chẩn đoán bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). HbA1c là một phần chính của huyết sắc tố chiếm khoảng 5% tổng số hemoglobin (Hb) người trưởng thành khỏe mạnh. HbA1c phụ thuộc vào đời sống của hồng cầu thường dao động trong khoảng 90-120 ngày [7]. Hiện nay, có nhiều phương pháp định lượng HbA1c trên các thiết bị khác nhau dẫn đến sự khác biệt có thể gây ảnh hưởng đến chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh.

Tại Bệnh viện Chợ Rẫy do nhu cầu làm xét nghiệm HbA1c ngày càng tăng nên bệnh viện đã trang bị hai máy là Tosoh G8 theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High-Performance Liquid Chromatography = HPLC) và Clover A1c theo phương pháp liên kết ái lực Boronate để định lượng HbA1c. Cả hai máy trên đã được phòng xét nghiệm (PXN) xác nhận độ chụm, độ đúng và khoảng tuyến tính là phù hợp với công bố của nhà sản xuất. Tuy nhiên để sử dụng cả hai máy cho xét nghiệm HbA1c trong một PXN thì việc đánh giá sự tương đồng giữa hai phương pháp là một yêu cầu bức thiết. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích đánh giá việc sử dụng cả hai máy trên trong định lượng HbA1c có đảm bảo tính tin cậy và những yêu cầu sử dụng xét nghiệm HbA1c trong lâm sàng hay không.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 111 mẫu máu bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy, được chỉ định làm xét nghiệm HbA1c từ tháng 07/2023 đến 10/2023.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm dựa theo hướng dẫn EP09-A3 của CLSI [3]. Theo tài liệu này, để so

sánh sự tương đồng giữa hai thiết bị phân tích cỡ mẫu tối thiểu cho phương pháp định lượng được đặt ra là 40 mẫu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, cỡ mẫu đã được mở rộng lên 111 mẫu. Mỗi mẫu được chạy song song trên cả hai thiết bị. Tất cả các mẫu được thực hiện trong cùng một thời điểm bởi một kỹ thuật viên duy nhất, nhằm loại bỏ yếu tố biến đổi liên quan đến người thực hiện. Các bước thực hiện theo hướng dẫn như sau:

**Bước 1: Đánh giá dữ liệu trực quan và so sánh biểu đồ phân tán (scatter plot)**

- Xác định trục x (Tosoh G8) là quy trình đo so sánh và trục y (Clover A1c) là quy trình đo ứng viên.
- Vẽ biểu đồ phân tán (Scatter plot).
- Xác định đường thẳng hồi quy Passing-Bablok.

- Vẽ biểu đồ Bland-Altman

**Bước 2: So sánh bằng biểu đồ khác biệt (difference plot)**

- Vẽ biểu đồ so sánh tương đồng về kết quả xét nghiệm qua biểu đồ khác biệt dưới hai dạng là:

- Biểu đồ khác biệt tuyệt đối (Độ lệch chuẩn không đổi)

- Biểu đồ khác biệt phần trăm (Hệ số biến thiên không đổi)

**Bước 3: Ước tính độ lệch từ biểu đồ khác biệt**

- Tính khoảng tin cậy 95% (95%CI) của ước tính sai lệch

- Tính sai số chuẩn (SE)

$$SE(\bar{d}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (d_i - \bar{d})^2}{N(N-1)}} = SD/\sqrt{N},$$

Trong đó:

d<sub>i</sub>: Sự khác biệt giữa ứng viên và quy trình so sánh của mẫu i

d: Giá trị trung bình của sự khác biệt

N: Số mẫu

SD: Độ lệch chuẩn

o Tính khoảng tin cậy 95%

$$CI\% = X \pm k \cdot SE = X \pm 1,984 \cdot SE$$

Trong đó:

X: Giá trị trung bình

k: Hệ số khoảng tin cậy mong muốn (95%); (n=100, k=1,984)

SE: Sai số chuẩn

**Bước 4: Ước tính độ lệch từ mô hình hồi quy tuyến tính**

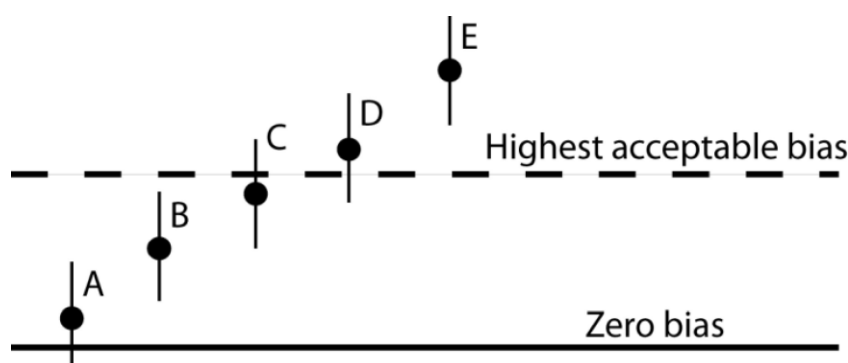
- Sử dụng hồi quy Passing-Bablok

- Xác định hệ số tương quan r, độ dốc, giao điểm và khoảng tin cậy 95% (95%CI).

- Xác định phương trình hồi quy  $y = ax + b$

**Bước 5: Diễn giải kết quả và kết luận**

- Đánh giá độ lệch ước tính theo hướng dẫn của CLSI EP09-A3 với 5 trường hợp như sau:



**Hình 1: Các kết quả độ lệch ước tính có thể xảy ra**

o Trường hợp A: Cho thấy CI 95% của độ lệch đo được bao gồm 0, cho phép khẳng định rằng không có sai lệch đáng kể giữa quy trình ứng viên và các quy trình đo so sánh.

o Trường hợp B: Các giới hạn sai lệch chấp nhận được, được xác định bao gồm khoảng tin cậy 95% cho sai lệch ước tính. Do đó, độ lệch của quy trình đo ứng viên so với quy trình so sánh đáp ứng tiêu chí chấp nhận với độ tin cậy 95%. Lưu ý rằng tuyên bố này cũng áp dụng cho trường hợp A.

o Trường hợp C: Nếu độ lệch ước tính nằm trong giới hạn chấp nhận nhưng khoảng tin cậy không nằm trong giới hạn đó thì không thể khẳng định tiêu chí đạt với độ tin cậy 95%. Tuy nhiên, với độ lệch thấp hơn giới hạn chấp nhận, nó có thể được coi là chấp nhận được, mặc dù một tỷ lệ mẫu có thể vượt quá giới hạn.

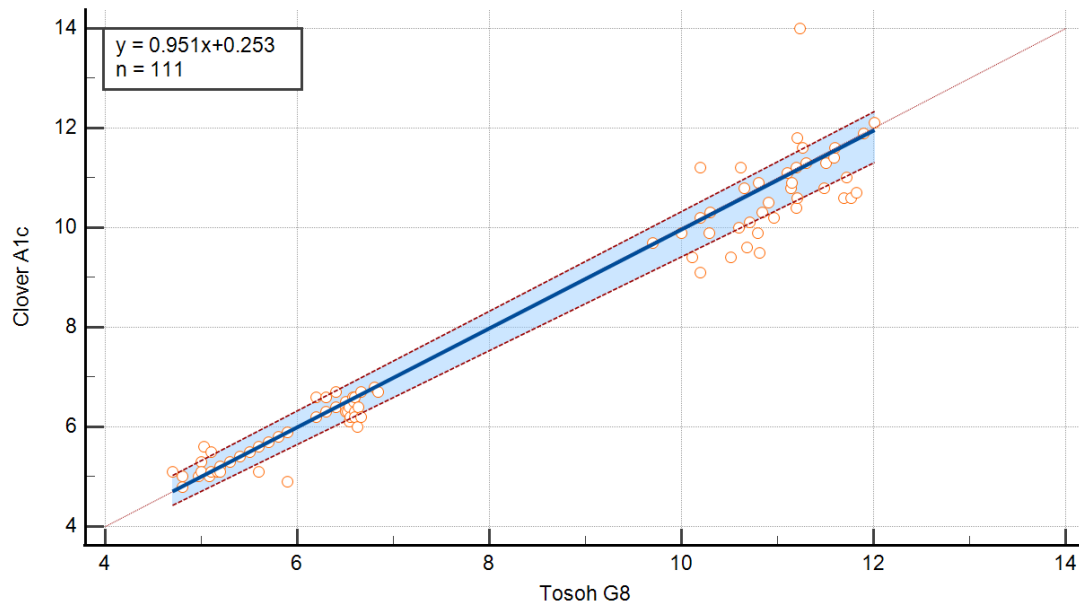
o Trường hợp D: Nếu độ lệch ước tính nằm ngoài giới hạn chấp nhận nhưng CI thì không, dữ liệu không cho thấy độ lệch vượt quá giới hạn với độ tin cậy 95%. Vì CI bao gồm giới hạn cao nhất, độ lệch vẫn có thể được coi là chấp nhận được, nhưng ít tin cậy hơn so với trường hợp C.

o Trường hợp E: Nếu cả độ lệch ước tính và CI đều vượt quá giới hạn chấp nhận, quy trình đo lường ứng viên sẽ không được chấp nhận. Thay vì từ chối quy trình này, có thể khuyến khích phòng xét nghiệm điều chỉnh khoảng tham chiếu theo nghiên cứu CLSI EP28, nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ y khoa đã được chấp nhận rộng rãi.

**2.3. Phân tích số liệu:** Dữ liệu thu thập được lưu và tổng hợp trên phần mềm Microsoft Excel và phân tích trên phần mềm Medcalc và Analise-it.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

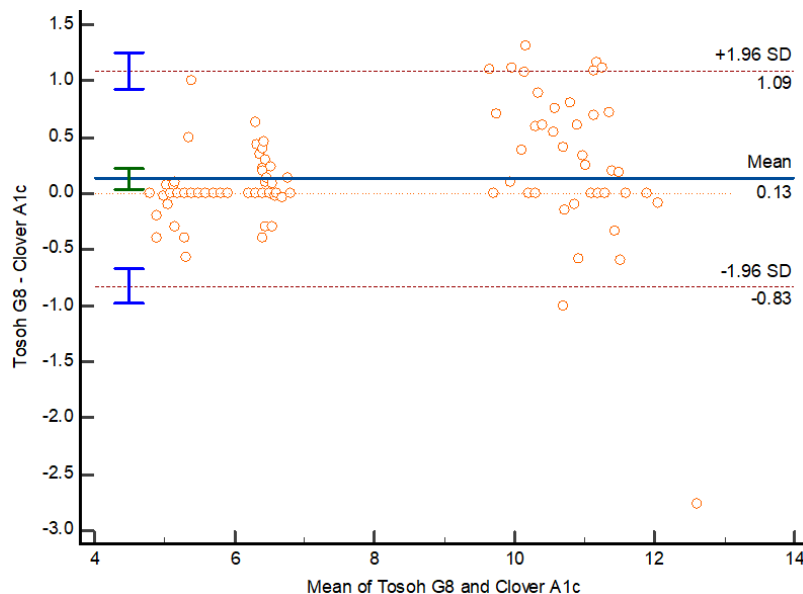
#### 3.1. Đánh giá dữ liệu trực quan và so sánh biểu đồ phân tán (scatter plot)



**Biểu đồ 1: Biểu đồ phân tán**

**Nhận xét:** 111 mẫu được thực hiện song song trên hai thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c cho thấy sự phân phối đồng đều ở các nồng độ đo, với kết quả nằm trong khoảng tin cậy 95%. Mặc dù một số giá trị vượt quá

khoảng tin cậy 95%, điều này không ảnh hưởng đến giá trị thực của bệnh nhân. Hệ số tương quan Pearson ( $r = 0,981$ ) giữa hai thiết bị chỉ ra mối quan hệ chặt chẽ, với  $p < 0,001$  cho thấy mối liên hệ tuyến tính đáng kể.



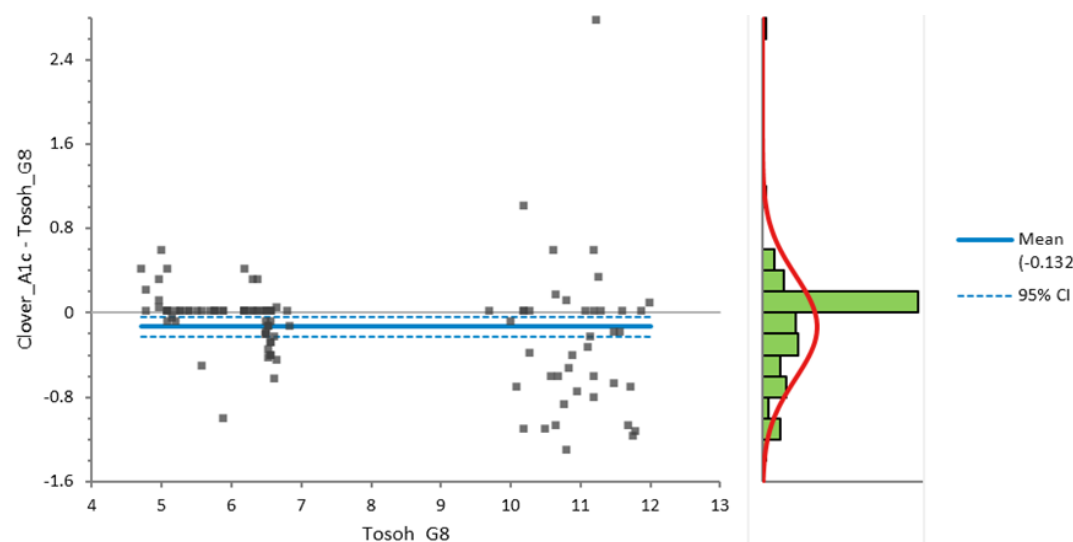
**Biểu đồ 2: Biểu đồ Bland – Altman**

**Nhận xét:** Biểu đồ Bland-Altman trong nghiên cứu thể hiện độ tập trung của các kết quả quanh đường trung bình, với hai giới hạn trong khoảng tin cậy 95% CI (-0,83 – 1,09). Một số điểm nằm ngoài khoảng tin cậy này

cho thấy có thể có yếu tố ngoại lai ảnh hưởng đến kết quả.

### 3.2. So sánh bằng biểu đồ khác biệt (difference plot)

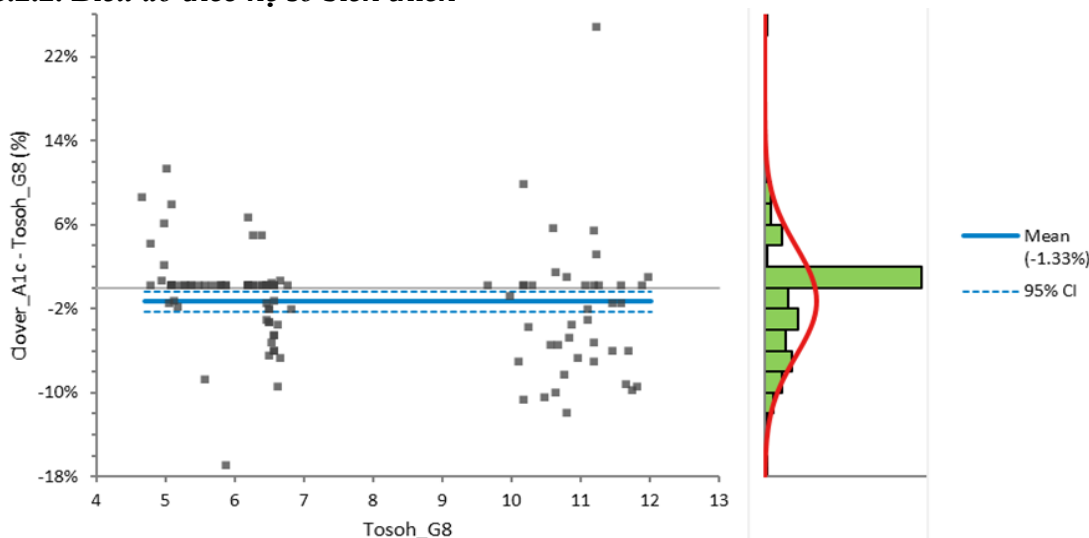
#### 3.2.1. Đồ thị khác biệt theo độ lệch chuẩn



**Biểu đồ 4: Biểu đồ khác biệt theo độ lệch chuẩn**

**Nhận xét:** Biểu đồ khác biệt được so sánh trên hai thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c được hiển thị với giá trị trung bình của độ lệch chuẩn và hệ số biến thiên.

#### 3.2.2. Biểu đồ theo hệ số biến thiên



**Biểu đồ 5: Biểu đồ khác biệt theo hệ số biến thiên**

**Nhận xét:** Biểu đồ khác biệt được so sánh trên hai thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c được hiển thị với giá trị trung bình của độ lệch chuẩn và hệ số biến thiên.

### 3.3. Ước tính độ lệch từ biểu đồ khác biệt

**Bảng 1: Kết quả độ lệch ước tính từ biểu đồ khác biệt**

|       | Độ lệch chuẩn (SD) | Sai số chuẩn của thiết bị (SE) | Độ lệch trung bình (Mean) | 95%CI Độ lệch trung vị (Mean) | Độ lệch cho phép (%B của CLIA) | Đánh giá |
|-------|--------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------|
| HbA1c | 0,489              | 0,0464                         | -0,132                    | -0,224 – 0,040                | 1,5                            | A        |

**Nhận xét:** Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy độ lệch trung bình bằng -0,132 và 95% CI (-0,224 – 0,040) nằm trong khoảng độ lệch cho phép %B = 1,5% của CLIA và độ lệch trung bình có chứa 0 thuộc trường hợp A.

### 3.4. Ước tính độ lệch từ mô hình hồi quy tuyến tính

**Bảng 2: Hệ số phương trình hồi quy**

|                       | Độ dốc | Khoảng tin cậy CI = 95% | Giao điểm | Tương quan |        |
|-----------------------|--------|-------------------------|-----------|------------|--------|
|                       |        |                         |           | r          | p      |
| Tosoh G8 - Clover A1c | 0.951  | 0,915 – 0,987           | 0.253     | 0.981      | <0,001 |

Phương trình hồi quy:  $y = ax + b$

Clover A1c = 0,951\*Tosoh G8 + 0,253

**Nhận xét:** Hệ số tương quan  $r = 0,981$  với  $p < 0,001$  cho thấy có sự tương quan chặt chẽ của hai phương pháp.

các yêu cầu của ISO hay QĐ 2429 của Bộ Y Tế.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá sự tương đồng của hai thiết bị với hai phương pháp định lượng HbA1c khác nhau là Tosoh G8 với phương pháp HPLC và Clover A1c với phương pháp liên kết ái lực Boronate.

Độ lệch trung bình từ biểu đồ khác biệt là -0,132 với khoảng tin cậy 95% là (-0,224 – 0,040), nằm trong giới hạn cho phép %B = 1,5% của CLIA. Độ lệch trung bình HbA1c (-0,132) nằm trong khoảng chấp nhận, cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp đo.

Từ cặp dữ liệu kết quả đo HbA1c trên hai máy Clover A1c và Tosoh G8 cho thấy chúng có mức độ tương quan chặt chẽ với nhau ( $r = 0,981$ ;  $p < 0,001$ ). Điều này cũng phù hợp với nhiều công trình nghiên cứu khác. (Bảng 3)

## IV. BÀN LUẬN

Trong một PXN có thể có hai hay nhiều phương pháp và thiết bị được sử dụng để đo cùng một thông số sinh học. Việc đánh giá sự tương đồng của hai thiết bị thực chất là so sánh hai phương pháp định lượng cùng một chất có cho kết quả và giá trị sử dụng giống nhau không. Trên thực tế rất khó đạt được hai kết quả trên hai máy giống hệt nhau. Tuy nhiên yêu cầu chúng phải tương quan chặt chẽ với nhau và sự khác biệt về kết quả không gây nên sự nhầm lẫn trong chẩn đoán và theo dõi điều trị. Ngoài ra so sánh phương pháp được thực hiện nhằm mục đích hướng tới nâng cao chất lượng cũng như đáp ứng

**Bảng 3: So sánh sự tương đồng giữa các phương pháp và thiết bị khác nhau trong định lượng HbA1c**

| STT | Tác giả                                   | Năm  | Thiết bị và phương pháp |                                | Kết quả        |                                |
|-----|-------------------------------------------|------|-------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
|     |                                           |      | Phương pháp             | Thiết bị                       | Tương quan (r) | Phương trình hồi quy: $y=ax+b$ |
| 1   | Azadeh Karami và Azar Baradaran [5]       | 2014 | HPLC - Sắc ký Boronate  | Knauer-HPLC Germany - Nycocard | 0,76           | $y = 0,908x + 2,316$           |
| 2   | Tahereh Keramati và cộng sự [1]           | 2015 | HPLC - Sắc ký Boronate  | Tosoh G8 - CERA-STAR 2000      | 0,95           | $y = 0,94x - 0,56$             |
|     |                                           |      |                         | Tosoh G8 - Nycocard            | 0,97           | $y = 0,77x + 1,12$             |
| 3   | Krystyna Slowinska-Solnica và cộng sự [6] | 2018 | HPLC - Sắc ký Boronate  | Bio-Rad D-10 - Premier Hb9210  | 0,992          | $y = 1,0x + 0,10$              |
| 4   | Mohammad Taha Jalali và cộng sự [4]       | 2020 | HPLC - Miễn dịch độ đục | Tosoh G8 - Roche               | 0,992          | $y = 1,0x - 0,10$              |
|     |                                           |      | HPLC - Điện di mao quản | Tosoh G8 - Sebia               | 0,992          | $y = 1,0x + 0,10$              |
| 5   | Mehwish Gilani và cộng sự [2]             | 2020 | HPLC - Miễn dịch độ đục | Bio-Rad Variant I - ADVIA 1800 | 0,994          | $y = 1,02x + 0,11$             |
|     |                                           |      | HPLC - Điện di mao quản | Bio-Rad Variant I - Sebia      | 0,994          | $y = 1,01x + 0,06$             |
| 6   | Nghiên cứu của chúng tôi                  | 2024 | HPLC - Sắc ký Boronate  | Tosoh G8 - Clover A1c          | 0,981          | $y = 0,951x + 0,253$           |

Bảng 3 cho thấy hai phương pháp HPLC và sắc ký ái lực Boronate có mối tương quan tốt với nhau. Nghiên cứu của Krystyna Slowinska - Solnica và cộng sự ghi nhận hệ số tương quan  $r = 0,992$ , trong khi nghiên cứu của Tahereh Keramati và cộng sự cho hệ số  $r = 0,95$  và  $r = 0,97$ , cho thấy sự tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Azadeh Karami và Azar Baradaran chỉ có hệ số  $r = 0,76$ , cho thấy kết quả của chúng tôi tốt hơn. Ngoài ra, khi so sánh

HPLC với các phương pháp khác như miễn dịch độ đục và điện di mao quản, cho thấy mối tương quan chặt chẽ hơn với hệ số  $r = 0,99$ .

Phương pháp HPLC có sự tương quan chặt chẽ với các phương pháp như sắc ký ái lực Boronate, miễn dịch độ đục và điện di mao quản. Do đó, nếu PXN muốn sử dụng hai phương pháp để định lượng nồng độ HbA1c, nên chọn một thiết bị theo phương pháp HPLC còn thiết bị thứ hai có thể sử

dùng các phương pháp như điện di mao quản, miễn dịch độ đục hoặc sắc ký ái lực Boronate.

## V. KẾT LUẬN

Có mối tương quan chặt giữa giá trị HbA1c đo trên Tosoh G8 và giá trị HbA1c đo trên Clover A1c với hệ số tương quan là  $r = 0,981$  và phương trình hồi quy là  $y = 0,951x + 0,253$ .

## VI. KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi đề xuất rằng thiết bị Tosoh G8 và Clover A1c có thể được sử dụng song song hoặc thay thế cho nhau trong một phòng xét nghiệm vì chúng có mối tương quan chặt chẽ với nhau.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Keramati, T., et al.** (2015), "Evaluation of the Analytical Performance of Five Assays in Measurement of Hemoglobin A1c in Iran", *Thrita*. 4(2), p. e26549.
2. **Gilani, M., et al.** (2020), "Comparison of Turbidimetric Inhibition Immunoassay, High-Performance Liquid Chromatography, and Capillary Electrophoresis Methods for Glycated Hemoglobin Determination", *Lab Med*. 51(6), pp. 579-584.
3. **Institute, Clinical Laboratory Standards** (2013), "Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition (EP19A3)", CLSI document EP19A3. 30, p. 17.
4. **Jalali, M. T., et al.** (2020), "Assessing agreement between the three common clinical measurement methods of HbA1c", *J Diabetes Metab Disord*. 19(1), pp. 273-279.
5. **Karami Azadeh and Baradaran Azar** (2014), "Comparative evaluation of three different methods for HbA1c measurement with High-performance liquid chromatography in diabetic patients", *Adv Biomed Res*. 3, p. 94.
6. **Slowinska-Solnica, K., et al.** (2018), "Boronate Affinity Chromatography Accurately Measures HbA1c also in Patients with End-Stage Renal Disease - Performance Evaluation of the A1c HPLC Analyzer", *Clin Lab*. 64(9), pp. 1451-1455.
7. **Wu, X., et al.** (2016), "A comparative evaluation of the analytical performances of Capillarys 2 Flex Piercing, Tosoh HLC-723 G8, Premier Hb9210, and Roche Cobas c501 Tina-quant Gen 2 analyzers for HbA(1c) determination", *Biochem Med (Zagreb)*. 26(3), pp. 353-364.

## ĐẶC TÍNH GIAO HOÁN CỦA MẪU HUYẾT THANH ĐÔNG KHÔ VỚI MẪU LÂM SÀNG Ở MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH CƠ BẢN

Văn Hy Triết<sup>1</sup>, Hà Mạnh Tuấn<sup>1</sup>, Vũ Quang Huy<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá giao hoán giữa mẫu huyết thanh đông khô dùng cho chương trình ngoại kiểm với mẫu lâm sàng. **Phương pháp nghiên cứu:** Đánh giá giao hoán của năm mẫu huyết thanh đông khô với 25 mẫu lâm sàng theo CLSI EP14-A3 trên hệ thống kín Beckman Coulter AU480 và Teco Diagnostic TC3000. **Kết quả:** Kết quả xét nghiệm glucose, urea trên máy AU480 cao hơn trên máy TC3000 ở các dãy nồng độ, xét nghiệm creatinine ở nồng độ thấp dưới 100  $\mu\text{mol/L}$  lệch âm, khi kết quả cao hơn thì chuyển qua lệch dương, cholesterol, triglycerid, acid uric phân bố đều 2 bên, năm mẫu huyết thanh đông khô nằm trong khoảng dự đoán của 25 mẫu lâm sàng. **Kết luận:** Năm mẫu huyết thanh đông khô dùng cho chương trình ngoại kiểm hóa sinh giao hoán với mẫu lâm sàng đối với các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglyceride, ure, creatinine, acid uric giữa hai quy trình đo lường hệ thống tự động Beckman Coulter AU480 và hệ thống Teco Diagnostic TC3000.

**Từ khóa:** mẫu ngoại kiểm, giao hoán, EP14-A3

### SUMMARY

#### COMMUTABILITY CHARACTERISTICS OF LYOPHILIZED SERUM SAMPLES WITH CLINICAL SAMPLES IN SOME BASIC BIOCHEMISTRY ANALYTES

**Objective:** To assess the commutability of lyophilized serum samples used in external quality assurance programs with clinical samples. **Methods:** Five lyophilized serum samples were evaluated for commutability with 25 clinical samples according to the CLSI EP14-A3 guidelines, using the Beckman Coulter AU480 and Teco Diagnostic TC3000 systems. **Results:** Glucose and urea levels measured on the AU480 were higher than those on the TC3000 across tested ranges. For creatinine, results showed a negative bias at concentrations below 100  $\mu\text{mol/L}$ , shifting to a positive bias at higher concentrations. Cholesterol, triglycerides, and uric acid results were evenly distributed between the two systems. All five lyophilized serum samples fell within the predicted interval of the 25 clinical samples. **Conclusions:** The five lyophilized serum samples demonstrated commutability with clinical samples for glucose, cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, and uric acid tests across the Beckman Coulter AU480 and Teco Diagnostic TC3000 systems.

**Keywords:** Proefficiency testing sample, commutability, EP14-A3

<sup>1</sup>Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Medlatec

Chịu trách nhiệm chính: Văn Hy Triết

SĐT: 0984881440

Email: vanhytriet@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glucose, cholesterol, triglyceride, ure, creatinine, acid uric là các xét nghiệm được thực hiện thường quy nhất trong phòng xét nghiệm cũng như chương trình ngoại kiểm hóa sinh. Theo quyết định 316/QĐ- TTg của Thủ tướng chính phủ Việt Nam về tăng cường liên thông các xét nghiệm nhằm giảm chi phí xét nghiệm lại, các xét nghiệm tại các cơ sở phải so sánh được với nhau đặc biệt là các xét nghiệm thường quy. Ngoại kiểm là một trong sáu trụ cột để tiến hành liên thông các kết quả xét nghiệm, trong đó các phương pháp xét nghiệm phải được so sánh với nhau trên cùng một mẫu ngoại kiểm. Trong chương trình ngoại kiểm, nhiều trường hợp đánh giá hiệu suất phòng xét nghiệm tham gia sai sót mà nguyên nhân không đến từ phòng xét nghiệm, mà đến từ mẫu ngoại kiểm do không giống tính chất của mẫu lâm sàng, đặc biệt là những mẫu ngoại kiểm đã qua quá trình xử lý để tăng độ ổn định, dễ dàng vận chuyển, giảm chi phí. Những mẫu ngoại kiểm đã qua xử lý có thể thay đổi tính chất không còn giống với mẫu bệnh nhân nên kết quả xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi các quy trình đo lường khác nhau, do đó đánh giá hiệu suất phòng xét nghiệm có thể không chính xác.

Việt Nam là nước đang phát triển, hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm mới được quan tâm từ những năm 2000 đến nay, và tỷ lệ các phòng xét nghiệm tham gia ngoại kiểm ngày càng tăng. Bên cạnh các chương trình ngoại kiểm do các nhà cung cấp ngoại kiểm nước ngoài với giá thành đắt đỏ, so sánh đánh giá hiệu suất của các phòng xét nghiệm tham gia dựa trên nhóm tương đương đối với tất cả các xét nghiệm. Việc đánh giá hiệu suất phòng xét nghiệm dựa trên nhóm tương đương có thể khiến các phòng xét

nghiệm sử dụng thiết bị, phương pháp khác nhau của cùng một xét nghiệm không so sánh được với nhau và không có căn cứ để liên thông kết quả. Để so sánh chung nhóm xét nghiệm, mẫu ngoại kiểm phải được đánh giá tính giao hoán với mẫu bệnh nhân. Bên cạnh đó, tiêu chuẩn 17511:2003 của Tổ chức Tiêu chuẩn hóa Quốc tế (ISO) đề cập đến khả năng truy nguyên nguồn gốc đo lường của các giá trị được ấn định cho vật liệu hiệu chuẩn và vật liệu kiểm soát và quy định rằng các vật liệu hiệu chuẩn phải có thể giao hoán được ở mỗi bước trong chuỗi truy xuất nguồn gốc[1].

Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh triển khai chương trình ngoại kiểm hóa sinh với mẫu huyết thanh đã qua xử lý bằng hình thức đông khô nhằm tăng tính ổn định và dễ dàng vận chuyển. Liệu quá trình đông khô có ảnh hưởng gì đến việc xét nghiệm các chất liên quan có trong mẫu đông khô đối với các quy trình đo lường không? Tài liệu EP 14 A3 của tổ chức Viện tiêu chuẩn Phòng xét nghiệm và Lâm sàng (CLSI) hướng dẫn đánh giá mẫu đã qua xử lý với mẫu bệnh nhân giữa các quy trình nhằm đánh giá tính giao hoán được sử dụng trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu này đánh giá đặc tính giao hoán giữa mẫu lâm sàng với mẫu huyết thanh đông khô trên 2 quy trình đo trên máy Beckman Coulter AU480 và trên máy Teco Diagnostic TC3000 với thuốc thử, chất chuẩn của hãng Cormay.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thời gian và địa điểm:** Nghiên cứu thực nghiệm từ tháng 09/2021 đến tháng 12/2021 tại Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học - Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (QCC UMP).

**Đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn lựa chọn:** Theo hướng dẫn của CLSI EP14-A3, mỗi xét nghiệm liên quan thu thập 25 mẫu lâm sàng thừa lại sau xét nghiệm được bảo quản trong tủ lạnh lưu mẫu với thể tích trên 500 $\mu$ L. Các mẫu này đã được sàng lọc âm tính với HBsAg, HCV Ab, HIV và khoảng nồng độ bao phủ nồng độ mẫu ngoại kiểm đối với các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglyceride, acid uric, urea, creatinine. Các mẫu này được phân phối vào tuýp Eppendorf và lưu trữ ở tủ lạnh -80 $^{\circ}$ C cho đến đủ mẫu để tiến hành thực nghiệm, điều kiện bảo quản mẫu phù hợp với khuyến cáo bảo quản mẫu của nhà sản xuất thuốc thử.

Năm mẫu ngoại kiểm a, b, c, d, e được điều chế từ huyết thanh người hiến, mỗi mẫu được thu thập huyết thanh từ 1 đến 2 người hiến âm tính với các xét nghiệm HBsAg,

HCV Ab, HIV 1/2, malaria, syphilis. Các mẫu huyết thanh này được điều chỉnh nồng độ hoạt độ các chất cho phù hợp với bộ mẫu đã thiết kế từ trước như mẫu a, mẫu c thêm vào bột bovine albumin (Sigma), mẫu b thêm vào hóa chất tinh khiết urea, creatinine, acid uric (Sigma), mẫu d thêm vào dung dịch tinh khiết glycerol để điều chỉnh nồng độ triglyceride và acid uric (Sigma), mẫu e thêm vào dung dịch glucose 30% (Brawn) và acid uric (Sigma). Không có chất bảo quản nào được thêm vào, quá trình thao tác cân chỉnh nồng độ được thực hiện trong phòng sạch. Các mẫu huyết thanh sau đó được phân phối 2 ml vào lọ, bảo quản nhiệt độ -80 $^{\circ}$ C trước khi thực hiện quá trình đông khô. Sau quá trình đông khô, các mẫu trong các lô sẽ được đánh giá độ đồng nhất, độ ổn định được đánh giá theo ISO 13528:2012. Thông tin chi tiết được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1: Đặc điểm của hai quy trình xét nghiệm đánh giá mẫu ngoại kiểm**

|                          | <b>AU 480</b>                                                       | <b>TC3000</b>           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Loại thiết bị</b>     | Tự động                                                             | Bán tự động             |
| <b>Thương hiệu</b>       | Beckman Coulter                                                     | Cormay                  |
| <b>Phương pháp</b>       |                                                                     |                         |
| - Glucose                | Hexokinase                                                          | Glucose oxidase         |
| - Cholesterol            | Cholesterol oxidase                                                 | Cholesterol oxidase     |
| - Triglyceride           | GPO POD                                                             | GPO POD                 |
| - Acid uric              | Uricase reaction                                                    | Uricase reaction        |
| - Urea                   | Urea UV                                                             | Urea UV                 |
| - Creatinine             | Jafffe reaction                                                     | Jafffe reaction         |
| <b>Chất chuẩn</b>        | Beckman Coulter system calibrator                                   | Cormay Multicalibrator  |
| <b>Liên kết chuẩn</b>    |                                                                     |                         |
| - Glucose                | NIST SRM 965                                                        | NIST SRM 965a           |
| - Cholesterol            | NIST – SRM 909b                                                     | NIST – SRM 909b         |
| - Triglyceride           | IDMS Reference method                                               | NIST – SRM 909b         |
| - Acid uric              | IDMS Reference method                                               | ID-GC/MS                |
| - Urea                   | NIST – SRM 909b                                                     | NIST – SRM 909b         |
| - Creatinine             | NIST – SRM 909b level 2                                             | NIST – SRM 909b level 2 |
| <b>Vật liệu nội kiểm</b> | Randox Acusera Assayed Chemistry Premium Plus Control levels 1 và 2 |                         |

**Thiết bị và hóa chất:**

Quy trình 1 là hệ thống xét nghiệm kín nghĩa là thiết bị, hóa chất, chất chuẩn cùng hãng sản xuất bao gồm thiết bị máy hóa sinh tự động AU 480 của hãng Beckman Coulter được sản xuất tại Nhật Bản, hóa chất, chất chuẩn xét nghiệm sử dụng của chung hãng. Quy trình 2 là hệ thống xét nghiệm mở nghĩa là thiết bị, hóa chất, chất chuẩn không cùng hãng sản xuất bao gồm máy hóa sinh bán tự động TC 3000 của hãng Teco Diagnostic sản xuất tại Mỹ, hóa chất, chất chuẩn sử dụng cho TC3000 của hãng Cormay Diagnostic xuất xứ Ba Lan.

**Quy trình cụ thể được tiến hành như sau:**

- Mẫu lâm sàng để ở nhiệt độ phòng xét nghiệm trong 30 phút, sau đó lắc đều tránh tạo bọt, chia ra 2 phần, 1 phần thực hiện trên máy AU 480, phần còn lại thực hiện trên máy TC3000.

- 5 lọ mẫu ngoại kiểm được hoàn nguyên với 2 ml nước cất, để yên 15 phút ở nhiệt độ phòng xét nghiệm, sau đó lắc nhẹ tránh tạo bọt trong 2 phút, chia ra 2 phần, phần 1 chạy

trên máy AU480, phần còn lại thực hiện trên máy TC3000.

- Thực hiện quy trình thực hành tốt của phòng xét nghiệm như chuẩn bị máy, thuốc thử, chạy chuẩn, chạy nội kiểm đạt, sau đó tiến hành phân tích mẫu, mỗi mẫu lặp lại 3 lần.

- Kết quả sau đó được phân tích theo hướng dẫn của CLSI EP14-A3 để đánh giá tính giao hoán của mẫu ngoại kiểm với mẫu lâm sàng, nếu các mẫu ngoại kiểm nằm trong khoảng dự đoán (PI) thì các mẫu đó được xem là có tính giao hoán với mẫu lâm sàng.

**Phần mềm tính toán:** các dữ liệu sẽ được nhập vào phần mềm Microsoft Excel 365 và dùng add in Analyse-it<sup>®</sup> vào trong Microsoft Excel để tính toán Deming regression và vẽ các đồ thị giao hoán giữa 2 quy trình đo lường.

**Y đức nghiên cứu:** nghiên cứu này đã được chấp thuận thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh số 222/HĐĐĐ-ĐHYD.

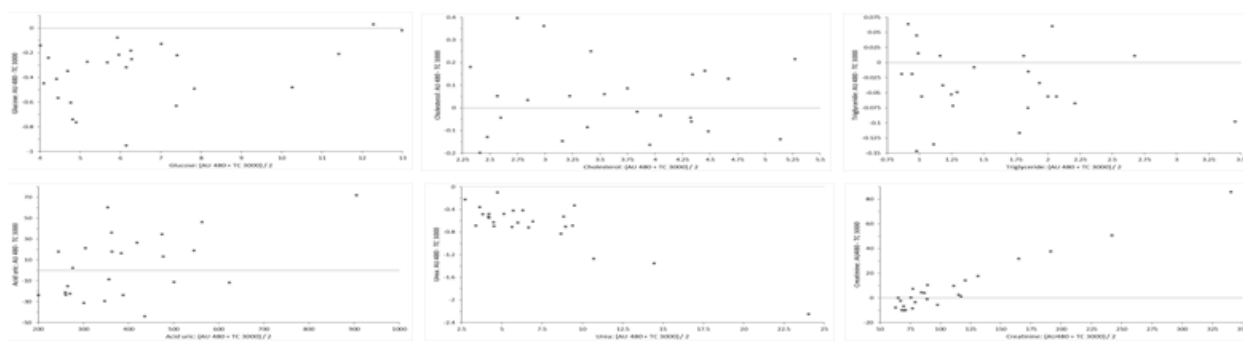
**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

|                          | Glucose<br>(mmol/L) |                | Cholesterol<br>(mmol/L) |               | Triglyceride<br>(mmol/L) |               | Acid uric<br>( $\mu$ mol/L) |                   | Urea<br>(mmol/L) |                | Creatinine<br>( $\mu$ mol/L) |                  |
|--------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|---------------|--------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------|------------------|----------------|------------------------------|------------------|
|                          | AU<br>480           | TC<br>3000     | AU<br>480               | TC<br>3000    | AU<br>480                | TC<br>3000    | AU 480                      | TC<br>3000        | AU<br>480        | TC<br>3000     | AU<br>480                    | TC<br>3000       |
| <b>MLS<br/>(n=25)</b>    | 3,87–<br>12,98      | 4,09–<br>13,00 | 2,31–<br>5,38           | 2,23–<br>5,21 | 0,85–<br>3,41            | 0,87–<br>3,50 | 188,16–<br>940,82           | 211,93–<br>868,92 | 2,61–<br>22,92   | 2,83–<br>25,17 | 58,80–<br>383,18             | 64,99–<br>297,37 |
| <b>Mẫu EQA<br/>(n=5)</b> |                     |                |                         |               |                          |               |                             |                   |                  |                |                              |                  |
| a                        | 5,28                | 5,77           | 2,81                    | 2,82          | 1,32                     | 1,39          | 225,80                      | 247,58            | 2,48             | 2,88           | 59,08                        | 62,74            |
| b                        | 9,41                | 9,84           | 3,80                    | 3,77          | 1,13                     | 1,16          | 287,20                      | 314,93            | 15,18            | 16,61          | 355,32                       | 282,74           |
| c                        | 4,24                | 4,63           | 3,24                    | 3,26          | 3,24                     | 3,30          | 328,79                      | 336,91            | 2,82             | 3,20           | 57,39                        | 65,83            |
| d                        | 8,78                | 9,15           | 4,63                    | 4,53          | 1,18                     | 1,24          | 604,10                      | 613,41            | 4,01             | 4,40           | 76,52                        | 81,87            |
| e                        | 11,37               | 11,65          | 2,13                    | 2,25          | 0,93                     | 0,96          | 425,84                      | 429,80            | 5,22             | 5,50           | 130,26                       | 120,41           |

Hầu hết các khoảng nồng độ mẫu bệnh nhân bao phủ các nồng độ quyết định lâm sàng. Nồng độ của các mẫu ngoại kiểm trừ mẫu ngoại kiểm e với xét nghiệm cholesterol thấp hơn khoảng nồng độ của bệnh nhân khảo sát được thể hiện trong bảng 2.

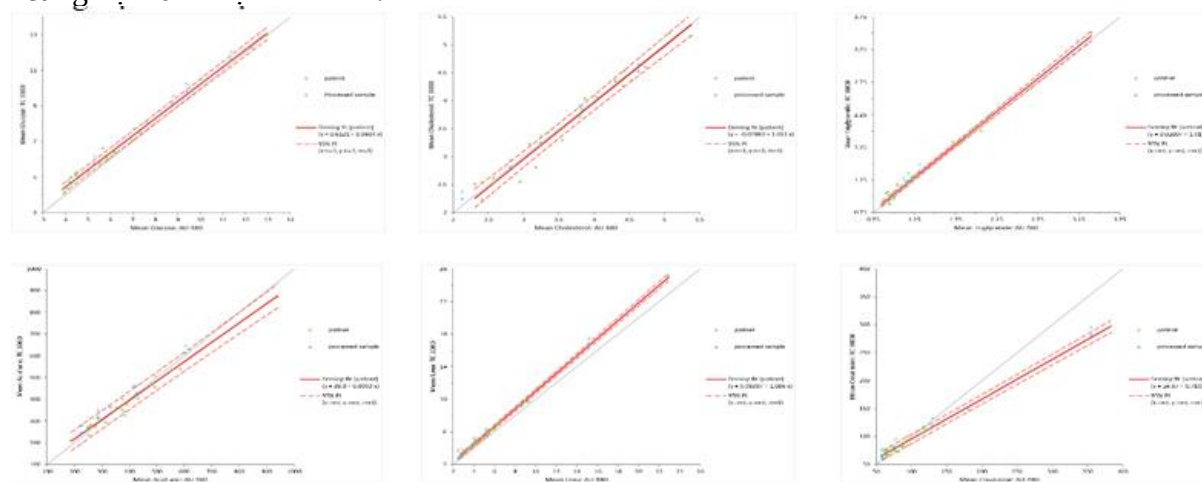
Bảng 2: Khoảng nồng độ mẫu lâm sàng (MLS) và mẫu ngoại kiểm (MEQA) khảo sát

Biểu đồ khác biệt cho thấy xét nghiệm glucose, urea trên máy AU480 cao hơn trên máy TC3000 ở các dãy nồng độ, xét nghiệm creatinine ở nồng độ thấp dưới 100  $\mu\text{mol/L}$  lệch âm, khi kết quả cao hơn thì chuyển qua lệch dương. Xét nghiệm cholesterol, triglycerid, acid uric phân bố đều 2 bên được thể hiện trong hình 1.



**Hình 1: Biểu đồ thể hiện sự khác biệt các kết quả xét nghiệm giữa hai quy trình đo AU480 và TC3000**

Cả sáu xét nghiệm ở năm mẫu ngoại kiểm đều cho kết quả giao hoán với mẫu bệnh nhân. Biểu đồ phân tán thể hiện 5 mẫu ngoại kiểm a, b, c, d, e đều nằm trong PI cho phép và ở cả 6 xét nghiệm thể hiện ở hình 2.



**Hình 2: Biểu đồ phân tán các kết quả xét nghiệm của mẫu ngoại kiểm trong khoảng dự đoán của mẫu lâm sàng**

#### IV. BÀN LUẬN

Máy tự động hệ thống kín và máy bán tự động hệ thống mở, đại diện cho đặc tính các phòng xét nghiệm tham gia chương trình ngoại kiểm của QCC UMP. Cả hai quy trình

đối với từng xét nghiệm đều sử dụng mẫu chuẩn cùng hãng với hóa chất sử dụng, liên kết chuẩn của các xét nghiệm glucose, cholesterol, urea, creatinine có vật liệu tham chiếu giống nhau, xét nghiệm triglyceride

của AU 480 có liên kết chuẩn với quy trình tham chiếu trong khi đó chuẩn của Cormay lại có liên kết chuẩn với vật liệu tham chiếu. Xét nghiệm acid uric cả hai chuẩn đều có liên kết chuẩn với các quy trình tham chiếu khác nhau nhưng đều nằm trong danh sách của Ủy ban chung về truy xuất nguồn gốc trong y học xét nghiệm (JCTLM). Các chất chuẩn của cả hai hãng đều có liên kết chuẩn theo tiêu chuẩn quốc tế. Khoảng nồng độ các chất khảo sát của các mẫu trong nghiên cứu bao phủ các nồng độ của năm mẫu ngoại kiểm như cách tiếp cận trong hướng dẫn của CLSI EP14-A3[2]. Trong hướng dẫn này, tôi thiếu mỗi quy trình đo cần thực hiện 20 mẫu bệnh nhân, nghiên cứu này đã tiến hành trên 25 mẫu bệnh nhân đối với mẫu xét nghiệm. Trong quá trình thu thập các mẫu lâm sàng, không tăng nồng độ các mẫu bằng cách thêm vào các hóa chất tinh khiết tương ứng nhằm tránh thay đổi đặc tính chất nền trong mẫu lâm sàng ảnh hưởng đến việc đánh giá tính giao hoán.

Các kết quả khảo sát đối với năm mẫu ngoại kiểm được đánh giá tính giao hoán đều nằm trong khoảng cho phép của khoảng dự đoán từ mẫu lâm sàng. Các chương trình ngoại kiểm cũng có đánh giá tính giao hoán với mẫu lâm sàng, theo công bố trên website của một chương trình ngoại kiểm hóa sinh tổng quát ở Anh quốc về mẫu đông khô có tính giao hoán, tuy nhiên không đề cập đến khả năng giao hoán đối với tất cả các xét nghiệm và tất cả các quy trình đo lường[3]. Một nghiên cứu tương tự dùng mẫu huyết thanh đông khô cho mục đích cung cấp các giá trị tham chiếu creatinine được chứng nhận, xác định bằng phương pháp ID-MS (Isotope Dilution Mass Spectrometry), do Viện Tham chiếu về Phân tích Sinh học thuộc Hiệp hội Thống nhất về Hóa sinh Lâm

sàng và Y học Phòng thí nghiệm của Đức thực hiện, Rustad đã cho thấy tính giao hoán hầu như giống huyết thanh người trộn[4]. Theo tác giả Graham, đối với các phòng xét nghiệm không tiếp cận được hệ sinh thái của nhà sản xuất sinh phẩm tin cậy, ngay cả với các phương pháp tự phát triển, điều chỉnh hệ thống đo lường của nhà sản xuất, hoặc thiếu dữ liệu so sánh dựa trên các hệ thống đo lường của nhà sản xuất, việc sử dụng các vật liệu ngoại kiểm có tính giao hoán trở nên rất quan trọng. Thật vậy, các vật liệu ngoại kiểm không mang tính giao hoán làm mất khả năng so sánh kết quả giữa các nhóm tương đương với nhau, và đặc biệt là phòng xét nghiệm riêng lẻ với các giá trị ấn định từ phòng xét nghiệm tham chiếu nếu có thể[5]. Một nghiên cứu của tác giả Carlo so sánh đặc tính của huyết thanh kiểm tra và huyết thanh đông khô tại vùng Lombardy của Ý, cho thấy huyết thanh đông khô có vấn đề về tính giao hoán đối với xét nghiệm glucose, creatinine, cholesterol, natri, kali và GGT chủ yếu là đối với kỹ thuật hóa sinh khô, nếu loại bỏ phương pháp hóa sinh khô thì mẫu huyết thanh đông khô có đặc tính tương tự như mẫu huyết thanh đông lạnh[6]. Do đó đối với các xét nghiệm glucose, urea, creatinine, cholesterol, triglyceride, acid uric trong mẫu đông khô vẫn thể hiện được đặc tính giao hoán như mẫu huyết thanh bệnh nhân.

Có nhiều cách tiếp cận trong đánh giá đặc tính giao hoán của mẫu. Ban đầu nghiên cứu đơn giản là so sánh hệ số biến thiên (CV%) từ các kết quả của mẫu huyết thanh trộn đông lạnh của bệnh nhân và mẫu huyết thanh đông khô trong các thực nghiệm ở các nồng độ xét nghiệm khác nhau, nếu CV% trong mẫu huyết thanh đông khô cao hơn mẫu huyết thanh trộn được xem là không có tính giao hoán[6]. Trong nghiên cứu này,

dựa trên guideline CLSI EP14-A3 tiến hành đánh giá tính giao hoán dựa vào độ chênh so với mẫu bệnh nhân có thể tương quan với sự khác biệt về điều kiện bao gồm toàn bộ hệ thống đo lường hoặc cụ thể như lô thuốc thử đo lường đơn lẻ[2]. Các quy trình đo lường tham gia trong chương trình ngoại kiểm nên được đánh giá tính giao hoán với nhau để đảm bảo tất cả đều giao hoán với nhau nhưng điều này rất tốn kém và phức tạp. Theo khuyến nghị của nhóm công tác IFCC về đánh giá tính giao hoán chỉ ra rằng độ lệch tương đối là không đổi trong phạm vi nồng độ của các mẫu lâm sàng. Do đó, mỗi nồng độ của vật liệu tham chiếu (RMs) đã được kiểm tra dựa trên độ lệch trung bình của các mẫu lâm sàng để tiến hành đánh giá [7].

## V. KẾT LUẬN

Năm mẫu huyết thanh đông khô dùng cho chương trình ngoại kiểm hóa sinh do Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh giao hoán với mẫu lâm sàng các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglyceride, ure, creatinine, acic uric trên quy trình đo lường hệ thống kín gồm hệ thống tự động Beckman Coulter AU480 và hệ thống mở Teco Diagnostic TC3000 với thuốc thử, chuẩn của hãng Cormay.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Ban điều hành, Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh cơ sở 2, Ban Giám đốc Trung tâm Kiểm chuẩn Chất lượng Xét nghiệm Y học – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã tạo điều kiện hoàn thành nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Organization; TIS. ISO 17511.** In vitro diagnostic medical devices – measurement of quantities in biological samples – metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. Geneva, Switzerland: ISO; 2003.
2. **CLSI.** Evaluation of Commutability of processed samples: Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
3. **RIQAS.** RIQAS- the largest international EQA scheme with over 50.000 laboratory participants 2022 [Truy cập ngày 01/3/2022]. Available from: tại trang web <https://www.randox.com/riqas-external-quality-assessment/>.
4. **Friedecky B, Kratochvila J, Budina M, Jabor A.** Quality of serum creatinine measurement in light of EQA programs. 2007;45(5): 685-8. doi: doi:10.1515/CCLM.2007.126.
5. **Jones GRD, Delatour V, Badrick T.** Metrological traceability and clinical traceability of laboratory results - the role of commutability in External Quality Assurance. Clin Chem Lab Med. 2022;60(5):669-74. Epub 2022/02/19. doi: 10.1515/cclm-2022-0038. PubMed PMID: 35179002.
6. **Ferrero CA, Carobene A, Ceriotti F, Modenese A, Arcelloni C.** Behavior of frozen serum pools and lyophilized sera in an external quality-assessment scheme. Clin Chem. 1995;41(4):575-80. Epub 1995/04/01. PubMed PMID: 7720249.
7. **Miller WG, Schimmel H, Rej R, Greenberg N, Ceriotti F, Burns C, et al.** IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design. Clin Chem. 2018;64(3):447-54. Epub 2018/01/20. doi: 10.1373/clinchem.2017.277525. PubMed PMID: 29348163; PubMed Central PMCID: PMC5832613.

# NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN TĂNG HUYẾT ÁP DO CƯỜNG ALDOSTERONE NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Thị Băng Sương<sup>1,2</sup>, Mai Thị Bích Chi<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Huy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thục An<sup>1</sup>, Mai Thùy Giang<sup>1</sup>, Nguyễn Di Linh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thành Trí<sup>1</sup>, Phạm Thị Tươi<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Bắc<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Cường aldosterone nguyên phát (primary aldosteronism - PA) là một trong những rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở bệnh nhân tăng huyết áp (THA) thứ phát nhưng thường bị bỏ sót do các triệu chứng không đặc hiệu và chẩn đoán dựa vào các xét nghiệm chuyên sâu. Việc hiểu rõ đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ của PA sẽ giúp nâng cao khả năng chẩn đoán và quản lý bệnh nhân hiệu quả hơn.

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân tăng huyết áp do cường aldosterone nguyên phát (PA) tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

**Đối tượng – phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng 444 bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp do nguyên nhân thứ phát trong thời gian từ 01/2023 đến 12/2023 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

**Kết quả:** Trong số 444 bệnh nhân tăng huyết áp thứ phát, tỷ lệ nguyên nhân do cường

aldosterone nguyên phát là 11,5% (51/444) với độ tuổi trung bình là  $51,1 \pm 14,9$ ; tỷ lệ nữ là 60%. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu bao gồm đau đầu 70%, mệt mỏi 65% và chóng mặt 40%. Nồng độ aldosterone tăng đáng kể ( $>20$  ng/dL) có tỷ lệ 58,8%; tỷ số ARR tăng  $> 20$  có tỷ lệ 62,7%; hạ kali máu ( $<3,5$ mmol/L) có 47,1% bệnh nhân. Về hình ảnh học tổn thương thận bằng CT scan bụng chậu, trong đó chủ yếu là u tuyến thượng thận lành tính (myelolipoma) chiếm 64,7%

**Kết luận:** Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và đánh giá toàn diện bệnh nhân tăng huyết áp, đặc biệt ở nhóm có triệu chứng hạ kali huyết và các bất thường nội tiết

**Từ khóa:** tăng huyết áp thứ phát, cường aldosterone nguyên phát

## SUMMARY

### STUDY OF CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION DUE TO PRIMARY ALDOSTERONISM AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

**Background:** Primary aldosteronism (PA) is one of the most common endocrine disorders in patients with secondary hypertension but is often overlooked due to its nonspecific symptoms and reliance on advanced diagnostic tests. Understanding the clinical and laboratory

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

<sup>2</sup>Đại học Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thị Bích Chi  
SĐT: 0913822203

Email: chi.mtb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 24.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

characteristics and risk factors of PA can improve diagnostic accuracy and patient management.

**Objective:** To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with hypertension caused by primary aldosteronism (PA) at the University Medical Center Ho Chi Minh City.

**Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study investigating the clinical and laboratory characteristics of 444 patients diagnosed with secondary hypertension between January 2023 and December 2023 at the University Medical Center Ho Chi Minh City.

**Results:** Among 444 patients with secondary hypertension, the prevalence of primary aldosteronism (PA) was 11,5% (51/444), with a mean age of  $51,1 \pm 14,9$  years and 60% being female. The main clinical symptoms included headache (70%), fatigue (65%), and dizziness (40%). Elevated aldosterone levels ( $> 20\text{ng/dL}$ ) were observed in 58,8% of cases, aldosterone-to-renin ratio (ARR)  $> 20$  in 62,7%, and hypokalemia ( $< 3,5 \text{ mmol/L}$ ) in 47,1% of patients. Regarding imaging of adrenal lesions by CT scan of the pelvic abdomen, of which mainly benign adrenal adenomas (myelolipoma) accounted for 64,7%

**Conclusion:** The findings emphasize the importance of early detection and comprehensive evaluation of hypertensive patients, particularly those with hypokalemia and endocrine abnormalities.

**Keywords:** secondary hypertension, primary aldosteronism

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) là một trong những bệnh lý phổ biến nhất và có tỷ lệ tử vong cao trên toàn thế giới [7]. Trong đó, cường aldosterone nguyên phát (primary

aldosteronism - PA) được ghi nhận là nguyên nhân nội tiết hàng đầu gây THA thứ phát [1,2]. Tuy nhiên, PA thường bị bỏ sót trong lâm sàng do các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, mệt mỏi hoặc chóng mặt, cũng như cần các xét nghiệm chuyên sâu để chẩn đoán xác định [2]

Tại Việt Nam, số liệu nghiên cứu về PA trên bệnh nhân THA thứ phát còn hạn chế. Do đó, việc hiểu rõ đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, cùng các yếu tố nguy cơ của PA, sẽ góp phần quan trọng trong việc chẩn đoán sớm và quản lý hiệu quả bệnh nhân.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân có chẩn đoán THA do nguyên nhân thứ phát từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023 tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

### Tiêu chí chọn mẫu:

- ✓ Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên
- ✓ Chẩn đoán tăng huyết áp theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Việt Nam.
- ✓ Có kết quả xác định cường aldosterone nguyên phát bao gồm định lượng renin-aldosterone, kali máu, CT-scan bụng chậu

**Tiêu chí loại trừ:** Bệnh nhân thiếu dữ liệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng cần thiết

**Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu để ước lượng một tỷ lệ với độ chính xác tuyệt đối

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2(1-p)p}{d^2}$$

Sai lầm loại 1 ( $\alpha$ ) = 0,05

Tỷ lệ ước tính ( $p$ ) = 13,9% theo nghiên cứu của Trần Việt Thắng [1]

Sai số ước tính tương đối ( $\epsilon$ ) = 0,05

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu là 184. Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện khảo sát là 444 người bệnh

**Phương pháp nghiên cứu**

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

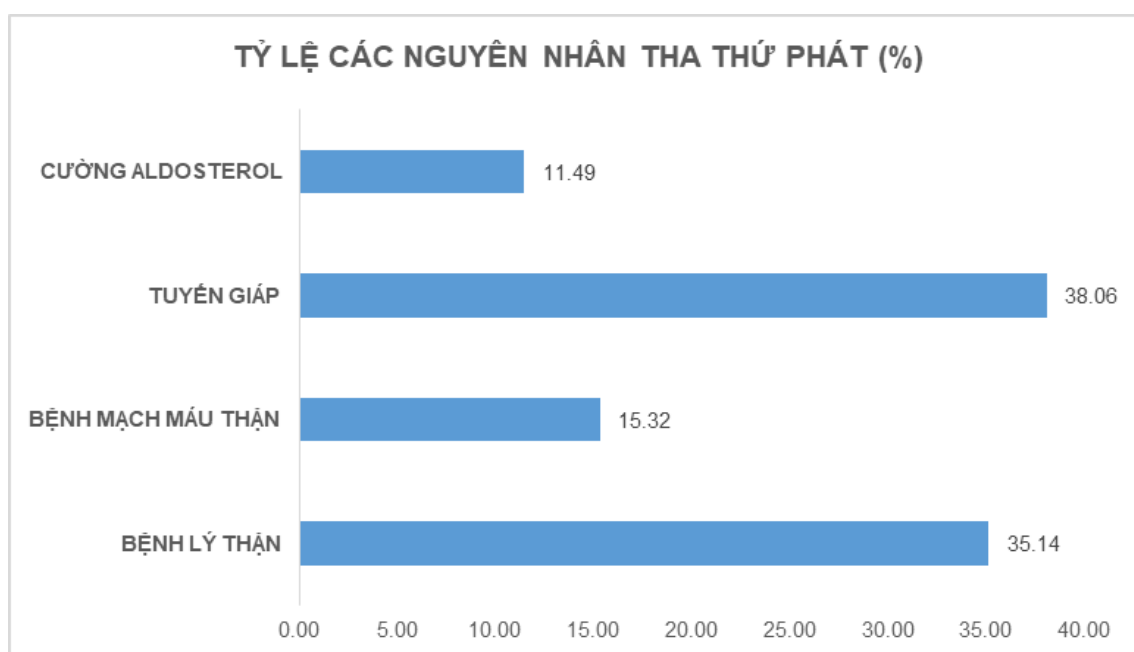
**Các bước tiến hành:** Tất cả bệnh nhân được thu thập dữ liệu theo bộ số liệu soạn sẵn, được chẩn đoán cường aldosterol nguyên phát bằng định lượng nồng độ aldosterone và renin huyết tương, từ đó tính tỉ số aldosterone:renin (ARR)

**Xử lý thống kê:** Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch

chuẩn (SD); các biến định tính biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%).

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu**

Tỷ lệ các nguyên nhân THA thứ phát trình bày trong biểu đồ 3.1. Trong tổng số 444 bệnh nhân, có 51 trường hợp (11,5%) được chẩn đoán cường aldosterone nguyên phát. Độ tuổi trung bình  $51,1 \pm 14,9$  tuổi; tỷ lệ nữ chiếm 60%



**Biểu đồ 3.1: Nguyên nhân gây tăng huyết áp (%)**

**3.2. Đặc điểm lâm sàng:** nhóm bệnh nhân tăng huyết áp do cường aldosterone nguyên phát được trình bày qua bảng 3.1

**Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân THA (n = 51)**

| Triệu chứng chung (%) |      | Triệu chứng liên quan đến hạ kali máu (%) |     |
|-----------------------|------|-------------------------------------------|-----|
| Đau đầu               | 70,0 | Yếu cơ, chuột rút                         | 2,3 |
| Mệt mỏi               | 65,0 | Loạn nhịp tim                             | 1,8 |
| Hồi hộp, trống ngực   | 40,0 | Tiểu nhiều, khát nước                     | 1,6 |

**3.3. Đặc điểm cận lâm sàng:** nhóm bệnh nhân tăng huyết áp do cường aldosterone nguyên phát được trình bày qua bảng 3.2

**Bảng 3.2: Đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân THA (n = 51)**

|                             | <b>Tăng*</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> | <b>Giảm**</b> | <b>Tỷ lệ (%)</b> |
|-----------------------------|--------------|------------------|---------------|------------------|
| Renin (4,66 – 31,9 pg/mL)   | -            | -                | 39            | 76,7             |
| Aldosterone (< 16 ng/dL)    | 30           | 58,8             | -             | -                |
| Tỷ số ARR > 20              | 32           | 62,7             | -             | -                |
| Kali máu (3,4 – 5,1 mmol/L) | -            | -                | 24            | 47,1             |

\*: &gt; 20 ng/dL; \*\*: &lt; 1,5pg/mL

Khảo sát bằng chứng có tổn thương tuyến thượng thận trên 51 bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát bằng CT-scan bụng chậu, ghi nhận phần lớn là khối u lành tính (myelolipoma) với tỷ lệ 64,7% (33/51); u ác tính chiếm tỷ lệ nhỏ 15,7% (8/51) và u tủy thượng thận (Pheochromocytoma) chiếm tỷ lệ hiếm gặp 0,2% (1/51)

#### IV. BÀN LUẬN

Về tỷ lệ bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát (PA) trong tăng huyết áp thứ phát, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ PA trong nhóm bệnh nhân tăng huyết áp (THA) thứ phát là 11,5%. Nghiên cứu của Trần Viết Thắng năm 2021 cũng báo cáo tỷ lệ này là 13,9% [1]. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng báo cáo tỷ lệ này nằm trong khoảng 5-15%, cho thấy tính phổ biến của PA như một nguyên nhân nội tiết quan trọng gây tăng huyết áp thứ phát [2,3]. Sự khác biệt nhỏ về tỷ lệ có thể liên quan đến cách chọn mẫu, phương pháp chẩn đoán, và điều kiện y tế tại từng địa phương. Tại Việt Nam, mặc dù nghiên cứu về PA còn hạn chế, nhưng kết quả này gợi ý rằng PA là một yếu tố không thể bỏ qua trong quá trình đánh giá bệnh nhân THA. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc áp dụng sàng lọc PA trên nhóm bệnh nhân phù hợp để phát hiện và điều trị sớm, giúp cải thiện tiên lượng. Về đặc điểm nhân khẩu học: tuổi trung bình của bệnh nhân PA trong nghiên cứu là  $51,1 \pm 14,9$ , với 60% bệnh nhân là nữ. Kết quả này

tương đồng với một số nghiên cứu trước đây, trong đó PA thường được chẩn đoán ở nhóm bệnh nhân trung niên [1,4]. Phụ nữ chiếm tỷ lệ cao hơn trong nhóm bệnh nhân PA. Điều này có thể phản ánh sự khác biệt sinh lý và nội tiết giữa hai giới, hoặc xu hướng tiếp cận chăm sóc y tế nhiều hơn ở nữ giới. Một số nghiên cứu cũng cho rằng sự thay đổi nội tiết tố trong các giai đoạn như mãn kinh có thể ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), góp phần vào sự phát triển của PA [1,8]

Về đặc điểm lâm sàng: đau đầu, mệt mỏi, chóng mặt là một triệu chứng thường gặp trong cả tăng huyết áp nguyên phát và thứ phát, làm tăng nguy cơ bỏ sót chẩn đoán PA nếu không kết hợp các yếu tố lâm sàng khác. Mặt khác, các triệu chứng này có thể liên quan đến cơ chế tăng aldosterone, gây tăng huyết áp và mất cân bằng điện giải (đặc biệt là hạ kali) [4]. Mệt mỏi và chóng mặt thường gặp ở bệnh nhân hạ kali máu, phản ánh sự giảm kali nội bào dẫn đến suy giảm chức năng cơ và thần kinh. Hạ kali máu là một đặc điểm sinh lý quan trọng của PA, nhưng tỷ lệ triệu chứng điển hình liên quan đến hạ kali máu trong nghiên cứu này tương đối thấp, có thể giải thích vì mức độ hạ kali máu ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu ở mức nhẹ đến trung bình.

Về đặc điểm cận lâm sàng: 58,8% bệnh nhân có nồng độ aldosterone tăng đáng kể (> 20ng/dL) và 62,7% có tỷ số aldosterone/renin (ARR) >20. ARR là chỉ số sàng lọc

quan trọng, với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phát hiện PA [6]. Tỷ lệ ARR tăng trong nghiên cứu tương đồng với các báo cáo khác, khẳng định giá trị của ARR trong chẩn đoán PA. Tuy nhiên, sự dao động giữa các nghiên cứu có thể phụ thuộc vào tiêu chuẩn tham chiếu, phương pháp đo và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Hạ kali máu (<3,5 mmol/L) được ghi nhận ở 47,1% bệnh nhân, phản ánh đặc điểm sinh lý bệnh chính của PA. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân PA đều có hạ kali máu, và tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước (dao động 40-50%) [1,4]. Điều này cho thấy, hạ kali máu là dấu hiệu quan trọng nhưng không bắt buộc để nghi ngờ PA.

Hình ảnh học tuyến thượng thận bằng CT-scan, chủ yếu là u myelolipoma lành tính chiếm tỷ lệ 64,7%. Myelolipoma thường không có triệu chứng rõ rệt, nhưng sự hiện diện của nó có thể là nguồn tăng tiết aldosterone, dẫn đến tăng huyết áp và các rối loạn điện giải. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó myelolipoma lành tính được ghi nhận là nguyên nhân phổ biến nhất gây PA, chiếm khoảng 65-70% trường hợp [5,8]. 15,7% u ác tính, tỷ lệ này tương tự các nghiên cứu khác, phát hiện sớm qua CT-scan giúp xác định cần can thiệp phẫu thuật và điều trị chuyên biệt, cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Một trường hợp u tủy thượng thận hiếm gặp được ghi nhận. Pheochromocytoma có thể gây ra cơn tăng huyết áp kịch phát và nguy hiểm, nhưng cần phân biệt rõ với các dạng u tiết aldosterone để tránh điều trị nhầm lẫn [5]

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và đánh giá toàn diện bệnh nhân tăng huyết áp, đặc biệt ở nhóm có hạ kali máu và các bất thường nội tiết. Việc áp dụng các xét nghiệm chuyên sâu như đo nồng độ aldosterone, ARR, cùng với

chẩn đoán hình ảnh, là cần thiết để cải thiện hiệu quả quản lý bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Việt Thắng, Nguyễn Thy Khê** (2021). Tần suất và đặc điểm cường aldosterone nguyên phát ở bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 25(3), 163-170
2. **Faconti, L., Kulkarni, S., et al** (2024). Diagnosis and management of primary hyperaldosteronism in patients with hypertension: a practical approach endorsed by the British and Irish Hypertension Society. *Journal of Human Hypertension*, 38(1), 8-18.
3. **Funder, J. W., Carey, R. M., et al** (2016). The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(5), 1889-1916.
4. **Gruber, S., & Beuschlein, F.** (2020). Hypokalemia and the Prevalence of Primary Aldosteronism. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 52(6), 347-356
5. **Nazari, M. A., Hasan, R., Haigney, M., et al** (2023). Catecholamine-induced hypertensive crises: current insights and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11(12), 942-954.
6. **Rossi, G. P.** (2019). Primary aldosteronism. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*, Third Edition, 511-522.
7. **WHO**, World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2023.
8. **Yang, Y., Reincke, M., & Williams, T. A.** (2020). Prevalence, diagnosis and outcomes of treatment for primary aldosteronism. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 34(2), 101365.

## KHẢO SÁT TỶ LỆ KHÁNG INSULIN BẰNG CHỈ SỐ TYG Ở BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NÃO TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Nguyễn Phương Quyên<sup>1</sup>, Phạm Thị Mai<sup>2</sup>, Cao Thị Vân<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát giá trị của chỉ số TyG và tỷ lệ kháng insulin theo chỉ số TyG ở bệnh nhân đột quy não. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang trên 214 bệnh nhân đột quy não được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 8 đến tháng 11 năm 2023. **Kết quả:** Giá trị trung bình của chỉ số TyG là  $9,22 \pm 0,71$ . Chỉ số TyG ở nhóm tuổi  $<60$  là  $9,44 \pm 0,77$  cao hơn so với nhóm  $\geq 60$  là  $9,14 \pm 0,66$ . Chỉ số TyG nhóm có tiền sử ĐTD là  $9,61 \pm 0,73$  cao hơn không ĐTD là  $9,05 \pm 0,63$ . Chỉ số TyG có tương quan thuận với nồng độ HbA1c ( $r = 0,573$ ) và tương quan nghịch với nồng độ HDL-C ( $r = -0,304$ ). Tỷ lệ đề kháng insulin ở bệnh nhân đột quy não là 76,6%. HbA1c, Glucose, Triglyceride có liên quan đến đề kháng insulin ( $P < 0,05$ ). **Kết luận:** Tỷ lệ đề kháng insulin trên bệnh nhân đột quy là khá cao. Chỉ số TyG có thể là chỉ dấu sinh học tiềm năng nhằm sàng lọc đề kháng insulin trên những bệnh nhân đột quy.

**Từ khóa:** Đột quy; chỉ số triglyceride-glucose; đề kháng insulin.

### SUMMARY

#### INVESTIGATE THE PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE USING THE TYG INDEX ON CEREBRAL STROKE PATIENTS AT THONG NHAT HOSPITAL

**Objective:** To investigate the value of TyG index and the proportion of insulin resistance according to TyG index in cerebral stroke patients. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was performed among 214 cerebral stroke patients who diagnosed and treated at Thong Nhat Hospital from August to November of 2023. **Results:** The mean of the TyG index was  $9.22 \pm 0.71$ . The TyG index in the  $<60$  age group was  $9.44 \pm 0.77$ , higher than that of the  $\geq 60$  group of  $9.14 \pm 0.66$ . The TyG index of the group with the history of diabetes is  $9.61 \pm 0.73$  higher than non-diabetes GROUP, which is  $9.05 \pm 0.63$ . The TyG index has a positive correlation with HbA1c levels ( $r = 0.573$ ) and negative correlation with HDL-C levels ( $r = -0.304$ ). The proportion of insulin resistance with cerebral stroke was 76,6%. HbA1c, Glucose, Triglycerides are associated with insulin resistance ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The proportion of insulin resistance on cerebral stroke patients is quite high. The TyG index may be a potential biomarker for screening the insulin resistance situation on cerebral stroke patients.

**Keywords:** Stroke; triglycerides-glucose index; insulin resistance.

<sup>1</sup>TTYT Huyện Cái Bè

<sup>2</sup>Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng

<sup>3</sup>Bệnh viện Thống Nhất

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Quyên

Email: npquyenbctg@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy não là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế trên toàn thế giới. Việc phát hiện và kiểm soát các yếu tố nguy cơ của đột quy là vô cùng quan trọng trong việc giảm thiểu tỷ lệ mắc bệnh và tử vong. Đề kháng insulin được định nghĩa là khi mất/giảm tác động của insulin ở mô ngoại biên. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa kháng insulin và đột quy não. Kháng insulin là tình trạng cơ thể giảm khả năng đáp ứng với insulin, hormone điều chỉnh lượng đường trong máu. Khi kháng insulin xảy ra, lượng đường trong máu có thể tăng cao, dẫn đến nhiều biến chứng, bao gồm đột quy não. Do đó việc kiểm soát kháng insulin có thể giúp giảm nguy cơ đột quy não tiên phát cũng như phòng thứ phát.

Chỉ số TyG đã được chứng minh là một công cụ đơn giản và hữu ích để đánh giá kháng insulin qua nhiều nghiên cứu [1]. Mục đích nghiên cứu của chúng tôi là xác định giá trị của chỉ số TyG và tỷ lệ kháng insulin dựa theo chỉ số TyG ở bệnh nhân đột quy não, qua đó góp phần với các bác sỹ lâm sàng trong công tác phòng ngừa và điều trị bệnh đột quy não hiệu quả hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu gồm 214 bệnh nhân đột quy trong đó thiếu máu não thoáng qua (TMNTQ) có 84 người, xuất huyết não (XHN) có 12 người và nhồi máu não (NMN) là 118 người. Tất cả được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Thống Nhất và được chia làm hai nhóm: Nhóm bệnh nhân có kháng insulin (n= 164). Nhóm bệnh nhân không có kháng insulin (n= 50)

- **Tiêu chuẩn chọn vào:** bệnh nhân được chẩn đoán đột quy não lần đầu,  $\geq 18$  tuổi,

bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân có tiền sử đột quy, bệnh nhân có bất thường về tâm thần, bệnh nhân và người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán:** Chẩn đoán đột quy não cũng như các thể lâm sàng của nó dựa vào tiêu chuẩn của Bộ Y tế (BYT) năm 2020: Triệu chứng về lâm sàng: Bất thường về dáng đi, ngôn ngữ và ý thức, dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc lan toả xuất hiện đột ngột, triệu chứng của bệnh lý nền gây đột quy. Đặc điểm hình ảnh học: Chụp cắt lớp vi tính (computed topography-CT): (Giảm tỉ trọng nhân xám, Xoá mờ ranh giới chất trắng- chất xám, hình ảnh tăng đậm của huyết khối tại vị trí động mạch tắc. Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging-MRI): Hình ảnh khuếch tán DWI.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Thời gian thực hiện: từ tháng 8/2023 đến tháng 11/2023

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội thần kinh, Khoa Hoá Sinh Bệnh viện Thống Nhất.

- Cỡ mẫu:

a. Khảo sát giá trị chỉ số TyG (ước tính theo một số trung bình):

$$n \geq \left( \frac{\sigma \cdot Z_{1-\frac{\alpha}{2}}}{d} \right)^2$$

Trong đó:  $\alpha = 0,05$ : sai lầm loại 1

$\sigma = 0,68$ : độ lệch chuẩn của chỉ số TyG, theo kết quả nghiên cứu của Xu. W và cs. (2023).

$d = 0,1$ : sai số ước tính

Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho mục tiêu này là 178 bệnh nhân.

b. Tỷ lệ đề kháng insulin (ước tính theo một tỷ lệ):

$$n \geq \frac{z^2 \cdot \frac{\alpha \cdot (1-p)}{2} \cdot p}{d^2}$$

Trong đó:

$\alpha = 0,05$ : sai lầm loại 1

$p = 0,5$ : Do chưa có NC cụ thể về tỷ lệ đề kháng insulin theo TyG trên bệnh nhân đột quỵ não

$d = 0,1$ : sai số ước tính

Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho mục tiêu này là 96 bệnh nhân.

Từ đó, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu này là 178 bệnh nhân.

### 2.3. Biến số nghiên cứu

**2.3.1. Thông tin lâm sàng:** Các đặc điểm dân số - xã hội và dịch tễ (Tuổi, Giới tính, Hút thuốc lá, Tiền sử nội khoa) được ghi nhận bởi bảng thu thập thông tin. Các đặc điểm lâm sàng được đánh giá vào thời điểm bệnh nhân nhập viện, bao gồm: giờ nhập viện, sinh hiệu và tình trạng tri giác. Tăng huyết áp cấp cứu được xác định khi huyết áp tâm thu (HATT)  $\geq 180$  mmHg hoặc huyết áp tâm trương (HATTR)  $\geq 120$  mmHg. Huyết áp trung bình (TB) được tính toán dựa vào trị số huyết áp tâm thu (TT) và tâm trương (TTr):  $HATB = (HATT + 2 \cdot HATTR) / 3$ . Tri giác bệnh nhân lúc nhập viện được đánh giá bằng thang điểm Glasgow (GCS) với điểm cắt là 13 điểm thể hiện phân độ GCS cao.

#### 2.3.2. Thông tin cận lâm sàng:

- Các xét nghiệm hóa sinh được định lượng trong huyết tương của mẫu máu được lấy vào lúc đói (cách bữa ăn cuối cùng ít nhất 8 giờ và trong 24 giờ đầu nhập viện). Bệnh phẩm máu tĩnh mạch được sử dụng để khảo sát các giá trị: đường máu tĩnh mạch và bộ

xét nghiệm lipid máu. Hệ thống máy sử dụng là máy AU5800 và thuốc thử của hãng Beckman Coulter. Khoảng tham chiếu Glucose: 4,1- 5,9 mmol/L; Triglyceide: 0,46 – 1,88 mmol/L; Cholesterol: 3,9 -5,2 mmol/L; HDL-C:  $\geq 0,9$  mmol/L; LDL-C:  $\leq 3,4$  mmol/L. HbA1c: 4-6%.

Kết quả các xét nghiệm được chấp nhận khi nội và ngoại kiểm tra ở trong phạm vi cho phép.

- Chỉ số TyG được tính theo công thức sau:

$$TyG = \ln(\text{triglyceride} \times \text{glucose} / 2)$$

Trong đó Triglyceride và Glucose được đo theo đơn vị mg/dL.

- Kháng insulin được đánh giá khi chỉ số TyG  $> 8,7$  (sử dụng điểm cắt từ nghiên cứu của tác giả Li và các cộng sự trên dân số người Trung Quốc [2])

**2.4. Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25. Biến số định tính được trình bày dạng tần số (n) và tỷ lệ (%); biến số định lượng được mô tả dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Xác định mối liên quan giữa hai biến định tính bằng kiểm định Chi bình phương (hoặc kiểm định chính xác Fisher). Kiểm tra mối liên quan giữa biến định tính và biến liên tục bằng kiểm định t hai mẫu độc lập. Ý nghĩa thống kê được xác lập khi  $p < 0.05$ .

**2.5. Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu này đã được thông qua Hội đồng khoa học trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng và Hội đồng Đạo đức Y sinh của Bệnh viện Thống Nhất.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Chỉ số TyG theo thể đột quy não**

|                       | <b>Tổng<br/>(N = 214)</b> | <b>NMN<br/>(N = 118)</b> | <b>XHN<br/>(N = 12)</b> | <b>TMNTQ<br/>(N = 84)</b> | <b>p<sup>†</sup></b> |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|
| Glucose (mmol/L)      | 8,3 ± 4,4                 | 8,5 ± 4,4                | 7,6 ± 2,4               | 8 ± 4,5                   | 0,695                |
| Triglyceride (mmol/L) | 1,9 ± 1,1                 | 1,9 ± 1                  | 2,1 ± 1,7               | 2 ± 1,2                   | 0,644                |
| Chỉ số TyG            | 9,22 ± 0,71               | 9,23 ± 0,72              | 9,21 ± 0,69             | 9,22 ± 0,71               | 0,991                |

<sup>†</sup> Kiểm định phương sai ANOVA

**Nhận xét:** Chỉ số TyG ở bệnh nhân đột quy có giá trị khá cao và không có sự khác biệt giữa các thể đột quy ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 2. Chỉ số TyG theo tuổi, giới tính và các đặc điểm tiền sử bệnh của đối tượng nghiên cứu**

|                       |           | <b>Chỉ số TyG</b> | <b>p<sup>‡</sup></b> |
|-----------------------|-----------|-------------------|----------------------|
| Nhóm tuổi             | ≥ 60 tuổi | 9,14 ± 0,66       | 0,005                |
|                       | < 60 tuổi | 9,44 ± 0,77       |                      |
| Giới tính             | Nam       | 9,2 ± 0,72        | 0,675                |
|                       | Nữ        | 9,24 ± 0,7        |                      |
| Hút thuốc             | Có        | 9,32 ± 0,67       | 0,637                |
|                       | Không     | 9,22 ± 0,71       |                      |
| THA                   | Có        | 9,28 ± 0,72       | 0,062                |
|                       | Không     | 9,08 ± 0,66       |                      |
| Rối loạn lipid (RLLP) | Có        | 9,22 ± 0,85       | 0,966                |
|                       | Không     | 9,22 ± 0,67       |                      |
| Đái tháo đường (ĐTĐ)  | Có        | 9,61 ± 0,73       | p < 0,001            |
|                       | Không     | 9,05 ± 0,63       |                      |
| Bệnh tim              | Có        | 8,83 ± 0,39       | 0,055                |
|                       | Không     | 9,25 ± 0,71       |                      |

<sup>‡</sup> Kiểm định t hai mẫu độc lập

**Nhận xét:** Nhóm tuổi < 60 có giá trị chỉ số TyG cao hơn đáng kể so với nhóm người cao tuổi ( $p = 0,005$ ). Không có sự khác biệt về chỉ số TyG theo giới tính ( $p > 0,05$ ). Ở bệnh nhân có tiền sử ĐTĐ, chỉ số TyG cao hơn đáng kể so với bệnh nhân không có tiền sử ĐTĐ ( $p < 0,001$ ). Trong khi đó, không có sự khác biệt về chỉ số TyG ở các bệnh nền khác ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Mối tương quan giữa chỉ số TyG với thông số lâm sàng và cận lâm sàng**

|                      | <b>TyG</b>         |           |
|----------------------|--------------------|-----------|
|                      | <b>Pearson's r</b> | <b>p</b>  |
| HA tâm thu (mmHg)    | 0,152              | 0,22      |
| HA tâm trương (mmHg) | -0,018             | 0,887     |
| HA trung bình (mmHg) | 0,072              | 0,562     |
| Nhịp tim (lần/phút)  | 0,023              | 0,852     |
| HbA1c (%)            | 0,573              | p < 0,001 |

|                                |        |       |
|--------------------------------|--------|-------|
| HDL-C(mmol/L)                  | -0,304 | 0,012 |
| LDL-C (mmol/L)                 | 0,045  | 0,717 |
| Cholesterol toàn phần (mmol/L) | 0,114  | 0,358 |

**Nhận xét:** HbA1c có tương quan thuận với chỉ số TyG ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ), trong khi chỉ số HDL-C lại tương quan nghịch với chỉ số TyG ( $r = -0,304$ ,  $P = 0,012$ ).

**Bảng 4. Tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG theo thể đột quy não.**

|                      | Tổng<br>N= 214 | NMN<br>N= 118 | XHN<br>N=12 | TMNTQ<br>N= 84 | P*    |
|----------------------|----------------|---------------|-------------|----------------|-------|
| Đề kháng insulin (n) | 164            | 89            | 9           | 66             | 0,865 |
| Tỷ lệ (%)            | 76,6           | 75,4          | 75,0        | 78,6           |       |

\*Phép kiểm định Chi bình phương

**Nhận xét:** Tỷ lệ đề kháng insulin ở nhóm chung bệnh nhân đột quy não là (76,6%) và sự khác biệt về tỷ lệ đề kháng insulin giữa các thể đột quy não là không có ý nghĩa thống kê ( $P=0,865$ )

**Bảng 5. Mối liên quan giữa đề kháng insulin bằng chỉ số TyG với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

|                      |           | Đề kháng insulin; n (%) |           | P*     | OR            |
|----------------------|-----------|-------------------------|-----------|--------|---------------|
|                      |           | Có                      | Không     |        | KTC 95%       |
| Tuổi                 | ≥ 60 tuổi | 112(73,2%)              | 41(26,8%) | 0,060  | 0,47          |
|                      | <60 tuổi  | 52(85,2%)               | 9(14,8%)  |        | (0,21 – 1,05) |
| Giới tính            | Nam       | 73(75,3%)               | 24(24,7%) | 0,665  | 1,15          |
|                      | Nữ        | 91(77,8%)               | 26(22,2%) |        | (0,61 – 2,17) |
| HA trung bình (mmHg) | Có        | 107(80,5%)              | 26(19,5%) | 0,091  | 1,733         |
|                      | Không     | 57(70,4%)               | 24(29,6%) |        | (0,91 – 3,29) |
| Nhịp tim (lần/phút)  | Có        | 8(51,7%)                | 6(42,9%)  | 0,075  | 0,376         |
|                      | Không     | 156(78,0%)              | 44(22,0%) |        | (0,12 – 1,14) |
| GCS                  | Có        | 11(%)                   | 6(%)      | 0,226  | 0,527         |
|                      | Không     | 153(%)                  | 44(%)     |        | (0,19 – 1,51) |
| HbA1c (%) 6.5%       | Có        | 60(98,4%)               | 1(1,6%)   | <0,001 | 28,27         |
|                      | Không     | 104(68,0%)              | 49(32%)   |        | (3,81 – 210)  |
| Glucose              | Có        | 122(91,0%)              | 12(9,0%)  | <0,001 | 28,27         |
|                      | Không     | 42(52,5%)               | 38(47,5%) |        | (3,81 – 210)  |
| Triglyceride         | Có        | 92(97,9%)               | 2(2,1%)   | <0,001 | 30,67         |
|                      | Không     | 72(60,0%)               | 48(40,0%) |        | (7,21 – 130)  |
| Cholesterol          | Có        | 73(80,2%)               | 18(19,8%) | 0,287  | 1,43          |
|                      | Không     | 91(74,0%)               | 32(26,0%) |        | (0,74 – 2,74) |
| LDL-C                | Có        | 52(75,4%)               | 17(24,6%) | 0,761  | 0,9           |
|                      | Không     | 112(77,2%)              | 33(22,8%) |        | (0,46 – 1,76) |
| HDL-C                | Có        | 40(%)                   | 13(%)     | 0,817  | 0,92          |
|                      | Không     | 124(%)                  | 37(%)     |        | (0,44 – 1,89) |

\* Kiểm định Chi bình phương

**Nhận xét:** HbA1c, Glucose, Triglyceride có liên quan đến đề kháng insulin ( $P<0,05$ ). Các yếu tố khác không liên quan đến đề kháng insulin ( $P>0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số TyG ở nhóm chung các bệnh nhân đột quy có giá trị trung bình là  $9,22 \pm 0,71$ , cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Xu W. và cs. (2023) trên bệnh nhân đột quy là  $8,48 \pm 0,68$  [8], Sự khác biệt này có thể do đặc điểm nhân trắc và dịch tễ của nhóm dân số nghiên cứu của chúng tôi và nhóm dân số nghiên cứu của các tác giả.

Khi khảo sát chỉ số TyG ở các thể đột quy NMN, XHN và TMNTQ chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình của TyG ở 3 nhóm bệnh nhân trên tương tự nhau và lần lượt là  $9,22 \pm 0,72$ ;  $9,21 \pm 0,69$  và  $9,22 \pm 0,71$  với ( $p > 0,05$ ).

Khi khảo sát mối liên quan giữa chỉ số TyG với tuổi chúng tôi ghi nhận chỉ số này ở nhóm tuổi  $< 60$  là  $9,44 \pm 0,77$  cao hơn đáng kể so với nhóm tuổi  $> 60$  là  $9,14 \pm 0,66$  với ( $p = 0,005$ ). Kết quả này của chúng tôi phù hợp với một nghiên cứu ở bệnh nhân đột quy dưới 60 tuổi, chỉ số TyG được xem là yếu tố nguy cơ chủ yếu của nhóm bệnh nhân này [8]. Về phương diện sinh lý, độ tuổi càng cao sẽ gia tăng nguy cơ đề kháng insulin do hình thành các cơ chế làm giảm dung nạp glucose ở mô ngoại biên, như là thụ thể ở mô mỡ hoặc phản ứng viêm mức độ thấp [6]. Tuy nhiên do sự thay đổi về lối sống nên nhóm dân số trẻ đang có xu hướng mắc phải các bệnh lý chuyển hoá ngày càng nhiều: theo Wang G. và cs. (2010), nhóm tuổi vị thành niên là giai đoạn tiến triển tình trạng đề kháng insulin và tiền ĐTĐ nhiều nhất, các tác giả lý giải đặc điểm này dựa vào đặc

điểm dinh dưỡng và thói quen vận động của nhóm dân số này [7]. Mặt khác, chúng tôi cho rằng, với một cỡ mẫu lớn hơn, nghiên cứu trong tương lai có thể xác định được chính xác hơn vai trò của tuổi trong tiến triển của tình trạng đề kháng insulin.

Khác với nhóm tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số TyG lại không khác biệt giữa nhóm nam ( $9,20 \pm 0,72$ ) với nhóm nữ ( $9,24 \pm 0,70$ ). Trong kết quả nghiên cứu của Gayoso-Diz P. và cs. (2011), các tác giả đã kết luận trị số HOMA-IR biểu thị đề kháng insulin cao đáng kể trên nam giới so với nữ giới (2,06 so với 1,95) [3]. Sự khác biệt có thể do đối tượng nghiên cứu của các tác giả trên là người bình thường và đánh giá kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR. Do đó mối liên quan giữa chỉ số TyG với giới tính ở bệnh nhân đột quy cần được tiếp tục xem xét qua các nghiên cứu bệnh chứng chuyên biệt hơn.

Ở những bệnh nhân có tiền sử ĐTĐ, chỉ số TyG ( $9,61 \pm 0,73$ ) cao hơn rất nhiều so với bệnh nhân không ĐTĐ ( $9,05 \pm 0,63$ ) với ( $p < 0,001$ ). Mối liên quan chặt chẽ giữa TyG và ĐTĐ có thể giải thích bởi 2 lý do sau : TyG được tính trực tiếp từ nồng độ Glucose và Triglyceride trong máu. TyG có liên quan chặt chẽ với đề kháng insulin mà kháng insulin là cơ chế bệnh sinh của bệnh ĐTĐ type 2 [4,5]. Trên các nhóm bệnh nhân có bệnh nền khác như THA, RLLP, bệnh tim, chúng tôi cũng nhận thấy chỉ số TyG cao hơn nhóm không bệnh, dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cho rằng, lý do tạo nên sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê của chỉ số này chính là do các bệnh nhân có bệnh nền được khảo sát trong nghiên cứu đều đã được điều trị (biến số được khảo sát dựa vào hồ sơ bệnh án hoặc toa thuốc của bệnh nhân), các thuốc điều trị đã ít nhiều ảnh hưởng đến vòng xoắn bệnh lý, ảnh hưởng tích cực đến tình trạng đề kháng insulin máu, do đó đã khiến chỉ số TyG trở nên đồng đều giữa hai nhóm. Khi đánh giá tương quan giữa chỉ số TyG với huyết áp của bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận không có mối tương quan có ý nghĩa giữa TyG và huyết áp tâm thu cũng như huyết áp tâm trương. Đối với một số xét nghiệm hóa sinh như HbA1c, Cholesterol TP, LDL-C, HDL-C, chúng tôi không ghi nhận mối tương quan giữa TyG với cholesterol và LDL-C. Nhưng chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa TyG và HbA1c ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ). Chỉ số TyG và HbA1c tương quan thuận với nhau dựa trên cơ sở lượng glucose máu tồn tại dai dẳng trong huyết thanh, vừa làm tăng trị số TyG và vừa tăng số lượng hồng cầu glycat hoá. Trong khi đó, nồng độ HDL-C lại tương quan nghịch với chỉ số TyG ( $r = 0,304$ ;  $p < 0,001$ ) minh chứng cho tác động trái ngược nhau của HDL-C và triglyceride trong các hoạt động chuyển hoá lipid.

Tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG ở nhóm chung của bệnh nhân đột quỵ não là (76,6%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chí Thanh và cộng sự (2023) [1], các tác giả đã ghi nhận tỉ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là (54%). Sự khác biệt này có thể là

do đối tượng nghiên cứu khác nhau. Tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG ở các thể lâm sàng NMN, XHN và TMNTQ lần lượt là 75,4%, 75,0% và 78,6%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Khi khảo sát mối liên quan giữa đề kháng insulin bằng chỉ số TyG với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng thì chúng tôi ghi nhận được chỉ có HbA1C, Triglyceride, Glucose có liên quan đến đề kháng insulin với ( $p < 0,01$ ), còn các yếu tố còn lại không liên quan đến đề kháng insulin với ( $P > 0,05$ )

## V. KẾT LUẬN

- Chỉ số TyG ở nhóm chung bệnh nhân đột quỵ là  $9,22 \pm 0,71$ . Không có sự khác biệt về giá trị trung bình của TyG giữa các thể đột quỵ khác nhau.

- Chỉ số TyG ở BN  $< 60$  t là  $9,44 \pm 0,77$  cao hơn BN  $\geq 60$  t là  $9,14 \pm 0,66$  với  $P < 0,05$ .

- Chỉ số TyG ở nam và nữ lần lượt là  $9,2 \pm 0,72$  và  $9,24 \pm 0,7$ ,  $P > 0,05$

- TyG tương quan thuận với HbA1c(%)  $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$

- TyG tương quan nghịch với HDL-C  $r = -0,304$ ,  $p = 0,012$

- Tỷ lệ đề kháng insulin được đánh giá bằng chỉ số TyG trên bệnh nhân đột quỵ là khá cao 75,6%. Tỷ lệ đề kháng insulin theo TyG ở các thể NMN, XHN và TMNTQ lần lượt là 75,4%, 75,0% và 78,6% ( $P > 0,05$ )

- Chỉ số TyG là một chỉ dấu sinh học đơn giản dễ thực hiện nhưng có tiềm năng trong sàng lọc đề kháng insulin trên những bệnh nhân đột quỵ.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Nguyễn Chí Thanh, Nguyễn Đình Thanh Nhân, Trần Thành Vinh, và cs.** (2023). Đặc điểm đề kháng insulin bằng chỉ số triglyceride - glucose (TyG) trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Nhân dân 115. VMJ. 2023;532(Chuyên đề): tr 58-64.
2. **Dicky Levenus Tahapary, Livy Bonita Pratisthita, Nissha Audina Fitri et al.** Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2022; 16(8), 102581.
3. **Gayoso-Diz Pilar, Otero-Gonzalez Alfonso, Rodriguez-Alvarez María Xosé, et al.** (2010) Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general adult population: Curves percentile by gender and age. The EPIRCE study. Diabetes Research and Clinical Practice. 2011;94(1):146-155.
4. **G. Unger, S. F. Benozzi, F. Perruzza, G. L. Pennacchiotti.** (2014) Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. Endocrinol Nutr. 2014;61(10): 533-540.
5. **Mahajan Rajiv.** (2017) Insulin Resistance: Quest for Surrogate Markers. Int J Appl Basic Med Res. 2017;7(3):149.
6. **Romeo Giulio R., Lee Jongsoon, Shoelson Steven E.** Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Roles of Inflammation – Mechanisms and Therapeutic Targets. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2012;32(8):1771-1776.
7. **Wang Guoying, Wang Binyan, Ouyang Fengxiu, et al.** (2010). The patterns of glucose tolerance and insulin resistance among rural Chinese twin children, adolescents, and young adults. Metabolism. 2010;59(12):1752-1759.
8. **Xu Wenqi, Zhao Haiyan, Han Xu, et al.** (2023). Relationship between early-onset stroke and triglyceride-glucose index among young Chinese adults. Lipids Health Dis. 2023;22:3.

## KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN (A) Ở ĐỐI TƯỢNG NHÂN VIÊN KHÁM SỨC KHỎE TỔNG QUÁT TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Ngô Kiến Đức<sup>1,2</sup>, Đỗ Thị Thanh Đông<sup>1</sup>, Trần Thị Hồng Hạnh<sup>3</sup>,  
Lê Đình Thanh<sup>1</sup>, Nguyễn Anh Vũ<sup>2</sup>, Bùi Diệu Minh<sup>1</sup>,  
Đỗ Thị Tâm Trường<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Công<sup>4</sup>

### TÓM TẮT

Lipoprotein (a) – Lp (a) được biết đến là tác nhân gây xơ vữa có cấu trúc giống LDL và là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành (ĐMV) do xơ vữa. Ở Việt Nam, dữ liệu về nồng độ Lp (a) trong cộng đồng chưa được công bố. Mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát nồng độ lipoprotein (a) ở đối tượng nhân viên khám sức khỏe tổng quát tại bệnh viện Thống Nhất. Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang trên 206 nhân viên từ tháng 04 - 05/2024. Tỷ lệ tăng huyết áp, BMI cao, và rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu lần lượt là 20,4%, 50,5%, và 48,1%. Giá trị trung vị nồng độ Lp (a) là 16,95 (7,7 – 46) nmol/L với tỷ lệ tăng Lp (a) (> 75 nmol/L) là 16,5%. Nữ giới chiếm 65,1% dân số nghiên cứu và có nồng độ Lp (a) cao hơn so với nam giới. Nồng độ Lp (a) ở nhóm BMI bình thường là 19,8 (8,88 – 60,0) nmol/L cao hơn nhóm BMI cao là 14,25 (7,17 – 31,43) nmol/L,  $p = 0,046$ . Không có sự khác biệt về nồng độ và tỷ lệ Lp (a) cao ở các phân nhóm bilan lipid và

huyết áp. Có 6,3% đối tượng ghi nhận có xơ vữa động mạch cảnh qua kết quả siêu âm động mạch cảnh, và không có sự khác biệt về các mức Lp (a) ở nhóm có và không có xơ vữa ( $p = 0,988$ ). **Kết luận**, nồng độ Lp (a) của nhân viên bệnh viện Thống Nhất là 16,95 nmol/L, và nữ giới có nồng độ Lp (a) cao hơn nam giới. Có mối liên quan giữa nồng độ Lp (a) và BMI.

**Từ khoá:** Lipoprotein (a), xơ vữa động mạch, BMI.

### SUMMARY

#### LIPOPROTEIN (a) CONCENTRATION OF HEALTH CHECK-UP EMPLOYEES AT THONG NHAT HOSPITAL

Lipoprotein - Lp (a) is known to be an atherosclerotic agent with a similar structure to LDL and is an independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). In Vietnam, there have not been data on Lp (a) concentrations in the population. The objective is to investigate the lipoprotein (a) concentration of health check-up employees at Thong Nhat Hospital. A cross-sectional descriptive study on 206 staff was performed during the period from April to May 2024. The rates of hypertension, high BMI, and dyslipidemia in the study subjects were 20.4%, 50.5%, and 48.1%, respectively. The Lp (a) concentration median was 16.95 (7.7–46) nmol/L, and the rate of Lp (a) high level (> 75 nmol/L) was 16.5%. Females account for 65.1% of the study population and had higher increased Lp (a) concentration than that of males.

<sup>1</sup>Bệnh viện Thống Nhất

<sup>2</sup>Đại học Y Dược Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

<sup>4</sup>Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Thanh Đông

SĐT: 0987086280

Email: dongdtt@bvtvn.org.vn

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 28.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

Lp (a) concentration in the normal BMI group was 19.8 (8.88 – 60.0) nmol/L, significantly higher than that in the high BMI group, which was 14.25 (7.17 – 31.43) nmol/L,  $p = 0.046$ . There were no differences in high Lp(a) concentrations and rates across lipid profile and blood pressure subgroups. There were 6.3% of subjects with carotid atherosclerosis recorded via carotid ultrasound, and there was no difference in Lp(a) levels between the non-atherosclerosis and atherosclerosis groups ( $p = 0.988$ ). **In summary**, the Lp (a) concentration median of Thong Nhat hospital staff was 16.95 nmol/L, and females had higher Lp(a) concentrations than males. There is the relationship between Lp (a) concentration and BMI.

**Keywords:** Lipoprotein (a), atherosclerosis, BMI

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lipoprotein (a) – Lp (a) là một lipoprotein có nguồn gốc từ gan có kích thước giống LDL có trọng lượng phân tử thấp có cấu trúc apoB liên kết cộng hóa trị với gốc glycoprotein duy nhất là apo(a)<sup>1</sup>. Lp (a) là tác nhân gây xơ vữa hơn LDL vì nó chứa tất cả các thành phần của LDL (apo B) và có thành phần tương đồng plasminogen (apo A) ngay cả statin là thuốc hạ cholesterol máu nền tảng nhưng không giúp hạ Lp (a) và hiện chưa có thuốc đặc trị cho tình trạng này được chính thức chỉ định trong thực hành lâm sàng<sup>2</sup>.

Vào năm 2016, Hội Tim mạch Châu Âu đã bắt đầu khuyến nghị về sàng lọc tăng Lp (a) ở những người có nguy cơ cao, bao gồm cả những người mắc bệnh tim mạch sớm, để phân tầng nguy cơ và mô tả đặc điểm của rối loạn lipid máu<sup>3</sup>. Khuyến cáo quản lý cholesterol máu 2018 của Hội Tim mạch Hoa Kỳ chỉ định xét nghiệm Lp (a) khi có tiền sử

gia đình mắc bệnh tim mạch do xơ vữa sớm hoặc tiền sử bản thân mắc bệnh tim mạch do xơ vữa mà không được giải thích bởi các yếu tố nguy cơ chính và những người tăng Lp (a) cao nên được coi là yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng<sup>4</sup>. Theo đồng thuận Hiệp hội xơ vữa động mạch châu Âu 2022, Lp (a) nên được cân nhắc xét nghiệm ít nhất 1 lần trong đời ở tất cả người lớn để xác định người có nguy cơ tim mạch cao, hoặc trong phả hệ được khuyến cáo khi có tăng cholesterol máu gia đình, có bệnh tim mạch do xơ vữa, tiền căn gia đình có Lp (a) cao hoặc tiền xơ vữa do tim mạch (ASCVD) mà không xác định được yếu tố nguy cơ khác<sup>5</sup>.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới hiện nay cho thấy Lp (a) là một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh động mạch vành (ĐMV) do xơ vữa<sup>6,7</sup>. Lp (a) chủ yếu được xác định về mặt di truyền bởi gen apo A và không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác hoặc chế độ ăn uống. Nồng độ có thể khác nhau giữa các cá thể và giữa các nhóm có chủng tộc khác nhau<sup>8</sup>. Ở Việt Nam còn chưa nhiều các nghiên cứu về Lp (a) và thông tin về nồng độ Lp (a) trong cộng đồng dân cư chưa có dữ liệu, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Khảo sát nồng độ lipoprotein (a) ở đối tượng nhân viên khám sức khỏe tổng quát tại BV Thống Nhất và mối liên quan giữa nồng độ lipoprotein (a) với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng khảo sát:** Nhân viên bệnh viện Thống Nhất khám sức khỏe định kỳ năm 2024 với độ tuổi từ 22 đến 60 tuổi.

- **Tiêu chuẩn chọn vào:** Nhân viên đồng ý tham gia vào nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Nhân viên bị suy thận giai đoạn cuối (eGFR < 29 mL/phút)

theo quyết định 2388/QĐ-BYT về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh thận mạn và 1 số bệnh lý thận hoặc đang mắc hoặc điều trị các bệnh lý ung thư

## 2.2. Địa điểm và thời gian khảo sát:

Thực hiện tại bệnh viện Thống Nhất từ tháng 04/2024 đến tháng 05/2024.

## 2.3. Thiết kế khảo sát: Mô tả cắt ngang

2.4. **Cỡ mẫu:** Sử dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một trung bình

$$n \geq \left( \frac{Z_{1-\alpha/2} \sigma}{d} \right)^2$$

Với  $z_{1-\alpha/2} = 1.96$  với mức ý nghĩa thống kê bằng 5%. Độ lệch chuẩn theo nghiên cứu của Thái Thị Phương Thảo (2022) là 32,25 nmol/L. Sai số ước tính 5%. Tính ra cỡ mẫu tối thiểu cho khảo sát này là 160.

Trong khoảng thời gian từ tháng 03 đến tháng 05/2024. Chúng tôi cắt ngang và thống kê được 352 nhân viên tham gia khám sức khỏe tổng quát nhưng chỉ có 220 nhân viên ký đồng thuận tham gia nghiên cứu, trong số đó chỉ 206 nhân viên tham gia đủ các kỹ thuật cận lâm sàng dùng trong nghiên cứu. Không có nhân viên nào bị loại ra khỏi nghiên cứu bởi tiêu chuẩn chọn mẫu. Cỡ mẫu cuối cùng chúng tôi thu thập được là 206.

## 2.5. Biến số

### - **Biến số định tính:**

+ Giới tính: Biến số nhị giá gồm 2 giá trị “nam” hoặc “nữ”.

+ Tăng huyết áp (THA): Biến nhị giá, “có” khi huyết áp tâm thu  $\geq 140$  mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90$  mmHg, “không” khi không thỏa tiêu chí trên.

+ Xơ vữa động mạch cảnh: Biến nhị giá, “có” khi qua siêu âm động mạch cảnh 02 bên trái và phải được bác sĩ siêu âm nhận định có mảng xơ vữa và “không” khi không thỏa tiêu chí trên.

- **Biến số định lượng:** Tuổi, BMI, nồng độ Lp (a), cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL - cholesterol. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng khoảng tham chiếu theo quyết định số 79/QĐ-BVTN tháng 01/2022 của Giám đốc bệnh viện Thống Nhất về “Công bố khoảng tham chiếu sinh học và ngưỡng báo động lâm sàng của khoa Hoá Sinh – Bệnh viện Thống Nhất”

+ Tuổi (năm): Biến số định lượng liên tục được tính từ năm sinh cho đến năm được nhận vào nghiên cứu.

+ Chỉ số khối cơ thể (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): Biến định lượng liên tục được tính theo công thức  $\text{BMI} = \text{cân nặng (kg)}/\text{chiều cao (m)}^2$ .

+ Lp (a) (nmol/L): Biến định lượng, nồng độ Lp (a) một người được xem là “tăng” khi  $\text{Lp (a)} \geq 75$  nmol/L và “bình thường” khi nồng độ  $\text{Lp (a)} < 75$  nmol/L.

+ Cholesterol (mmol/L): Biến định lượng, “tăng” khi nồng độ cholesterol  $> 5,2$  mmol/L và “bình thường” khi nồng độ cholesterol  $< 5,2$  mmol/L.

+ Triglycerid (mmol/L): Biến định lượng, “tăng” khi nồng độ triglycerid  $> 1,7$  mmol/L và “bình thường” khi nồng độ triglycerid  $< 1,7$  mmol/L.

+ HDL-cholesterol (mmol/L): Biến định lượng, “bình thường” khi nồng độ HDL- cholesterol  $> 1,03$  mmol/L và “giảm” khi nồng độ HDL- cholesterol  $< 1,03$  mmol/L.

+ LDL-cholesterol (mmol/L): Biến định lượng, “cao” khi nồng độ LDL- cholesterol  $> 2,6$  mmol/L và “bình thường” khi nồng độ LDL- cholesterol  $< 2,6$  mmol/L.

## 2.6. Kỹ thuật, công cụ, thu thập số liệu

- **Thu thập số liệu:** Nhân viên đồng thuận tham gia nghiên cứu ký giấy đồng thuận và được xét nghiệm thêm xét nghiệm Lp (a), siêu âm động mạch cảnh (ĐMC). Các

dữ liệu về huyết áp, cân nặng, tuổi, các bệnh lý kèm theo, các xét nghiệm được thu thập, đo bởi nghiên cứu viên trước khi nhân viên thực hiện siêu âm ĐMC.

- Số liệu được ghi nhận lưu trữ và nhập liệu bằng phần mềm Excel

- **Kỹ thuật:** Các xét nghiệm sinh hoá: cholesterol, triglycerid, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol được phân tích trên hệ thống máy AU5800 (Beckman Coulter) được thực hiện nội kiểm theo quy định và tham gia ngoại kiểm tại trung tâm kiểm chuẩn Đại học Y Dược HCM, Lp (a) được phân tích trên hệ thống Cobas c503 (Roche) được thực hiện nội kiểm trước mỗi lần phân tích mẫu nghiên

cứu, hiện chưa có chương trình ngoại kiểm cho xét nghiệm này.

- **Xử lý và phân tích số liệu:** Số liệu được nhập bằng Excel, phân tích bằng Stata 14.0. Biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ %, so sánh bằng phép kiểm  $\chi^2$  hoặc Fisher nếu 1 ô trong bảng có giá trị  $<5$ . Biến số định lượng có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, kiểm bằng phép kiểm t – test, phân phối không chuẩn dùng Man Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**2.7. Ý đức:** Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức bệnh viện Thống Nhất thông qua số 44/2024/BVTN-HĐYĐ ngày 06 tháng 05 năm 2024

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

| Biến số                       | Nhóm nghiên cứu (n = 206)           |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Tuổi (năm)</b>             | <b>40,75 ± 9,05<sup>b</sup></b>     |
| 20 - ≤ 30 tuổi, n (%)         | 29 (14,1) <sup>a</sup>              |
| 30 - ≤ 40 tuổi, n (%)         | 69 (33,5) <sup>a</sup>              |
| 40 - ≤ 50 tuổi, n (%)         | 79 (38,3) <sup>a</sup>              |
| 50 - ≥ 60 tuổi, n (%)         | 29 (14,1) <sup>a</sup>              |
| <b>Giới tính</b>              |                                     |
| Nam, n (%)                    | 72 (34,9) <sup>a</sup>              |
| Nữ, n (%)                     | 134 (65,1) <sup>a</sup>             |
| <b>Huyết áp (mmHg)</b>        |                                     |
| <b>HA tâm thu</b>             | <b>123,6 ± 17,4<sup>b</sup></b>     |
| Bình thường, n (%)            | 164 (79,6) <sup>a</sup>             |
| THA, n (%)                    | 42 (20,4) <sup>a</sup>              |
| <b>HA tâm trương</b>          | <b>80,9 (12,1)<sup>b</sup></b>      |
| Bình thường, n (%)            | 154 (74,8) <sup>a</sup>             |
| THA, n (%)                    | 52 (25,2) <sup>a</sup>              |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>23,2 ± 3,18<sup>b</sup></b>      |
| Bình thường, n = 102 (49,5)   | 20,59 ± 2,36                        |
| Cao, n = 104 (50,5)           | 25,58 ± 2,56                        |
| <b>Lipoprotein a (nmol/L)</b> | <b>16,95 (7,7 – 46)<sup>c</sup></b> |
| Bình thường, n = 172 (83,5 %) | 13,7 (6,6 – 25,0)                   |

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Tăng, n = 34 (16,5 %)           | 133,5 (95,3 – 185)             |
| <b>Cholesterol (mmol/L)</b>     | <b>5,15 ± 1,00<sup>b</sup></b> |
| Bình thường, n = 107 (51,9 %)   | 4,42 ± 0,51                    |
| Tăng, n = 99 (48,1 %)           | 5,95 ± 0,78                    |
| <b>Triglycerid (mmol/L)</b>     | <b>1,64 ± 1,04<sup>b</sup></b> |
| Bình thường, n = 132 (64,1 %)   | 1,05±0,32                      |
| Tăng, n = 74 (35,9 %)           | 2,70 ± 1,03                    |
| <b>HDL-cholesterol (mmol/L)</b> | <b>1,27 ± 0,27<sup>b</sup></b> |
| Bình thường, n = 165 (80,1 %)   | 1,36 ± 0,24                    |
| Giảm, n = 41 (19,9 %)           | 0,93 ± 0,09                    |
| <b>LDL-Cholesterol (mmol/L)</b> | <b>3,15 ± 0,84<sup>b</sup></b> |
| Bình thường, n = 47 (22,8 %)    | 2,11 ± 0,42                    |
| Tăng, n = 159 (77,2 %)          | 3,45± 0,66                     |

<sup>a</sup> Phép kiểm  $\chi^2$ , biểu diễn bằng tần số (tỷ lệ phần trăm).

<sup>b</sup> Phép kiểm t-test, biểu diễn bằng trung bình ± độ lệch chuẩn.

<sup>c</sup> Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

**Nhận xét:** Độ tuổi TB của nghiên cứu là 40,75 trong đó nữ 65,1% cao hơn nam giới chiếm 34,9%. HA tâm thu và tâm trương của nghiên cứu lần lượt là 123,6 và 80,9. Tỷ lệ tăng LDL-cho chiếm 77,2%, cholesterol

chiếm 48,1%, triglycerid chiếm 35,9%, giảm HDL-cho chiếm 19,9%. Nồng độ Lp (a) trung vị là 16,95 nmol/L trong đó tỷ lệ Lp (a) cao trên 75 nmol/L là 16,5% dân số nghiên cứu.

**Bảng 2: Mối liên quan giữa lipoprotein a với nhóm tuổi, giới tính và BMI**

| Biến số                         | Nồng độ lipoprotein a (nmol/L) n = 206 | p                  |
|---------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| Tuổi (năm)                      |                                        |                    |
| 20 - ≤ 30 tuổi, n = 29 (14,1 %) | 22,00 (9,68 – 54,80)                   | 0,697 <sup>d</sup> |
| 30 - ≤ 40 tuổi, n = 69 (33,5 %) | 14,10 (7,97 – 39,30)                   |                    |
| 40 - ≤ 50 tuổi, n = 79 (38,3 %) | 22,00 (7,53 – 49,80)                   |                    |
| 50 - ≥ 60 tuổi, n = 29 (14,1 %) | 13,70 (7,93-28,80)                     |                    |
| Giới tính                       |                                        |                    |
| Nam, n = 72 (34,9 %)            | 12,65 (5,74- 38,15)                    | 0,017 <sup>c</sup> |
| Nữ, n = 134 (65,1 %)            | 19,70 (9,40-51,85)                     |                    |
| BMI                             |                                        |                    |
| Bình thường, n = 102 (49,5%)    | 19,80 (8,88 – 60,00)                   | 0,046 <sup>c</sup> |
| Cao, n = 104 (50,5%)            | 14,25 (7,17 – 31,43)                   |                    |

<sup>d</sup>Kiểm định Kruskal-Wallis test,

<sup>c</sup>Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

**Nhận xét:** Nồng độ Lp (a) ở nữ giới cao hơn nam giới khác biệt có YNTK<sup>9</sup> p = 0,017. Nồng độ Lp (a) giữa các nhóm tuổi không có sự khác biệt. Ở nhóm có BMI bình thường nồng độ Lp (a) cao hơn nhóm BMI cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,046

**Bảng 3. Mối liên quan giữa lipoprotein a với bilan lipid**

| Biến số                         | Nồng độ lipoprotein a (nmol/L) |                   |                       |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
|                                 | Chung                          | < 75 nmol/L       | ≥ 75 nmol/L           |
|                                 | n = 189                        | n = 157           | n = 32                |
| <b>Cholesterol (mmo/L)</b>      |                                |                   |                       |
| Bình thường, n = 94             | 15,5 (6,8 – 53,5)              | 12,6 (6,3 – 25,5) | 136 (103,1 – 157,5)   |
| Tăng, n = 95                    | 17,6 (8,7 – 42,6)              | 14,1 (7,8 – 23,0) | 144 (95,3 – 197)      |
| p                               | 0,491                          | 0,553             | 0,682                 |
| <b>Triglycerid (mmol/L)</b>     |                                |                   |                       |
| Bình thường, n = 124            | 19,2 (8,8 – 54,8)              | 14,8 (7,6 – 26,2) | 133,5 (86,7 – 193,5)  |
| Tăng, n = 65                    | 13,7 (6,8 – 31,4)              | 10,2 (5,9 – 22,6) | 146,5 (106,8 – 178,3) |
| p                               | 0,120                          | 0,082             | 0,655                 |
| <b>HDL-cholesterol (mmol/L)</b> |                                |                   |                       |
| Bình thường, n = 154            | 16,7 (7,6 – 41,8)              | 12,7 (6,7 – 25,1) | 144 (93,4 – 187)      |
| Tăng, n = 35                    | 18,6 (8,8 – 71,5)              | 12,0 (7,9 – 23,7) | 131 (109 – 158)       |
| p                               | 0,438                          | 0,781             | 0,968                 |
| <b>LDL-cholesterol (mmol/L)</b> |                                |                   |                       |
| Bình thường, n = 37             | 19,3 (7,1 – 91,4)              | 9,7 (5,9 – 22,4)  | 152,5 (138,7 – 184,5) |
| Tăng, n = 152                   | 16,8 (8,2 – 42,3)              | 14,1 (7,4 – 25,2) | 111 (87,2 – 181,3)    |
| p                               | 0,729                          | 0,186             | 0,149                 |

<sup>c</sup> Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

**Nhận xét:** Nồng độ Lp (a) ở những người có cholesterol, triglycerid, HDL-cho, LDL-cho mức bình thường không khác biệt so với những người có Cholesterol, triglycerid, HDL-cho, LDL-cho mức cao. Sự không khác biệt cũng được thấy ở các mức nồng độ Lp (a).

**Bảng 4. Mối tương quan giữa Lp (a) với BMI, huyết áp, tuổi và bilan lipid**

| Biến số                         | Nồng độ lipoprotein a (n=206) nmol/L |       |        |       |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------|--------|-------|
|                                 | r                                    | p     | rho    | P     |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | -0,051                               | 0,464 | -0,054 | 0,441 |
| <b>Huyết áp (mmHg)</b>          |                                      |       |        |       |
| Huyết áp tâm thu                | 0,059                                | 0,416 | -0,035 | 0,634 |
| Huyết áp tâm trương             | 0,028                                | 0,706 | -0,112 | 0,123 |
| <b>Tuổi trung bình (năm)</b>    | -0,111                               | 0,113 | -0,079 | 0,259 |
| <b>Cholesterol (mmo/L)</b>      | 0,006                                | 0,930 | 0,089  | 0,222 |
| <b>Triglycerid (mmol/L)</b>     | -0,019                               | 0,795 | 0,015  | 0,837 |
| <b>HDL-cholesterol (mmol/L)</b> | 0,021                                | 0,777 | -0,055 | 0,449 |
| <b>LDL-cholesterol (mmol/L)</b> | 0,002                                | 0,976 | 0,117  | 0,108 |

Tương quan spearman

**Nhận xét:** Không có mối tương quan giữa Lp (a) với các chỉ số BMI, tuổi, huyết áp, bilan lipid trên nhóm đối tượng nhân viên bệnh viện.

**Bảng 5. Mối liên quan giữa lipoprotein (a) với xơ vữa động mạch cảnh**

| Biến số               | Xơ vữa động mạch cảnh              |                                      |       |
|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------|
|                       | Có xơ vữa (n = 13)                 | Không xơ vữa (n = 193)               | p     |
| Lipoprotein a         | 12,8 (7,48 – 51,3)                 | 17,0 (7,93 – 42,0)                   | 0,988 |
| ≤75 , n = 172 (83,5%) | 12,2 (5,47 – 43,3)<br>n = 11 (5,3) | 13,8 (6,67 – 24,8)<br>n = 161 (78,1) | 0,886 |
| >75, n = 34 (16,5%)   | 130,5 (114 – 147)<br>n = 2 (1)     | 133 (93,3 – 187)<br>n = 32 (15,5)    | 0,913 |

<sup>c</sup> Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa Lp (a) với chỉ số xơ vữa động mạch cảnh, trong đó tỷ lệ xơ vữa trên đối tượng nhân viên là 6,3%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nồng độ Lp (a) không thay đổi theo tuổi hay chế độ ăn mà phụ thuộc vào yếu tố di truyền và các chủng tộc người khác nhau sẽ có mức Lp (a) khác nhau<sup>5, 6, 8</sup>. Do đó giá trị Lp (a) sẽ đặc trưng cho mỗi cá thể. Vì vậy người khỏe mạnh hay các bệnh nhân đều sẽ có 1 giá trị Lp (a) nhất định.

Kết quả nồng độ trung vị Lp (a) của nhân viên bệnh viện Thống Nhất là 16,95 nmol/L (7,7 – 46) thấp hơn kết quả công bố của tác giả Hoàng Văn Sỹ (2022)<sup>10</sup> trên đối tượng bệnh nhân nhồi máu cơ tim có nồng độ trung vị tương đương 35 nmol/L và Kim Ngọc Thanh (2023) trên nhóm bệnh động mạch chi dưới, có nồng độ trung vị là 38,5 nmol/L. Trong khi đó, nghiên cứu của Thái Thị Phương Thảo và cs (2022)<sup>11</sup> trên bệnh nhân có hội chứng mạch vành mạn cho thấy nồng độ trung vị Lp (a) ở các nhóm hẹp động mạch vành nhỏ hơn hơn 50% và lớn hơn 50% lần lượt là 8,5 và 12,3 nmol/L, đều thấp hơn giá trị Lp (a) trong nghiên cứu của chúng tôi. Một công bố khác ở Brazil của tác giả Victor Franca<sup>12</sup> lại cho thấy nồng độ trung vị Lp (a) của các đối tượng khỏe mạnh là 22,3 nmol/L. Các kết quả khác nhau giữa

các công bố trên do nghiên cứu ở các đối tượng khác nhau, mặc dù chưa cho thấy giá trị cao bất thường của Lp (a) (> 75nmol/L) ở các nhóm đối tượng có bệnh lý tim mạch, nhưng cũng là thông tin tham khảo có giá trị khi nghiên cứu ý nghĩa chẩn đoán của Lp (a) ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ dân số nghiên cứu có nồng độ Lp (a) cao (> 75 nmol/L) là 16,5 %. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ chung của dân số toàn cầu có Lp (a) cao là 20% trong công bố của tác giả Tsimikas và Wilson (2022)<sup>13</sup>, và tỷ lệ của các đối tượng nghiên cứu là người khỏe mạnh có Lp (a) cao là 21,1% của tác giả Victor Franca (2022). Các nghiên cứu của Hoàng Văn Sỹ (2022) và Kim Ngọc Thanh (2023) trên các đối tượng có bệnh lý nhồi máu cơ tim và bệnh lý động mạch chi dưới cho thấy tỷ lệ có Lp (a) > 75 nmol/L cao hơn hẳn lần lượt là 29,1% và 36,11%. Nên có thể thấy phần nào đó vai trò của Lp (a) trong bệnh lý tim mạch khi so sánh với nhóm đối tượng khác. Dù có rất nhiều nghiên cứu và hướng dẫn của các hiệp hội tim mạch trên thế giới khẳng định vai trò chẩn đoán và tiên lượng của Lp (a) đối với bệnh lý tim mạch, tuy nhiên vẫn cần có thêm nhiều nghiên cứu trên các nhóm đối tượng khác nhau để củng cố các dữ liệu về vai trò của Lp (a). Thật vậy, nghiên cứu của Thái Thị Phương Thảo (2022) trên 450 bệnh nhân

có hội chứng mạch vành mạn lại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có Lp (a) cao chỉ là 13,3%, thấp hơn cả nghiên cứu của Victor Franca trên nhóm người khỏe mạnh.

Liên quan đến các yếu tố tuổi và giới tính, kết quả của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ Lp (a) ở các độ tuổi khác nhau, và ở nữ giới có nồng độ Lp (a) cao hơn nam giới, 19,7 nmol/L so với 12,65 nmol/L. Kết quả này tương đồng với công bố của tác giả Varvel và cộng sự (2016)<sup>14</sup> với nồng độ Lp (a) ở nữ là 19 nmol/L, cao hơn nam giới là 15 nmol/L. Một kết quả khác của Kim Ngọc Thanh (2023) cũng cho kết quả tương tự khi cho thấy nồng độ Lp (a) ở nữ cao hơn nam (61,7 so với 34,9 nmol/L). Các kết quả này cung cấp dữ liệu đáng tin cậy về nguy cơ có Lp (a) cao ở nữ so với nam dù có bệnh hay không có bệnh lý tim mạch.

Về mối liên hệ của nồng độ Lp (a) với chỉ số BMI, kết quả của chúng tôi cho thấy nhóm đối tượng có BMI bình thường có tỷ lệ Lp (a) cao (>75 nmol/L) lớn hơn nhóm đối tượng có BMI cao. Trong các nghiên cứu về Lp (a) đã công bố, chúng tôi chưa ghi nhận được sự liên quan nào tương tự như vậy. Công bố của Hoàng văn Sỹ (2022) lại ghi nhận BMI tương quan thuận với Lp (a) ở BN NMCT. Bên cạnh đó, các kết quả về sự liên quan của các chỉ số lipid máu như cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C, LDL-C, hay các chỉ số xơ vữa với tỷ lệ cao Lp (a) không cho thấy có ý nghĩa thống kê. Dù các kết quả này có thể cho thấy Lp (a) là yếu tố nguy cơ độc lập trong bệnh lý tim mạch, không liên quan đến yếu tố cân nặng, rối loạn lipid máu, tuy nhiên cũng cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để có được các dữ liệu thuyết phục hơn.

Trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện siêu âm động mạch cảnh cho tất cả đối

tượng tham gia nghiên cứu để tìm xem có mối liên hệ nào giữa những nhân viên có nồng độ Lp (a) cao với các dữ liệu về siêu âm ĐMC hay không, qua dữ liệu thu được chúng tôi chưa tìm thấy có mối liên quan nào giữa nồng độ Lp (a) với dữ liệu về xơ vữa động mạch trên đối tượng nhân viên tại BVTN.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ trung vị Lp (a) của nhân viên bệnh viện Thống Nhất là 16,95 nmol/L trong đó tăng trên 75 nmol/L là 16,5% và nữ giới có tỷ lệ tăng Lp (a) cao hơn nam giới. Có mối liên quan giữa nồng độ Lp (a) và BMI, không có mối liên quan và tương quan giữa Lp (a) với bilan lipid, huyết áp và chỉ số xơ vữa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Utermann G.** Lipoprotein (a) In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001 ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006.
2. **Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al.** Baseline and on-statin treatment lipoprotein (a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. 2018;392(10155): 1311-1320.
3. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.** 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. 2016;74(11): 1234-1318.
4. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al.** 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCN A guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019;139(25):e1082-e1143.
5. **Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al.** Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement European Heart Journal. 2022; 43(39): 3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361 %J European Heart Journal
  6. **Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al.** Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. 2019;13(3):374-392.
  7. **Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2020;41(1): 111-188.
  8. **Tsimikas SJJotACoC.** A test in context: lipoprotein (a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. 2017; 69(6):692-711.
  9. **WHO.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series In Geneva. 1992:843.
  10. **Van Hoang S, Pham QDD, Nguyen KM, et al.** Association between Lipoprotein (a) Concentration and Adverse Cardiovascular Events in Vietnamese Patients with Acute Myocardial Infarction: An observational cohort study. 2022;9(1):4873-4883.
  11. **Thái Thị Phương Thảo TTH, Trần Huy Thịnh.** Khảo sát nồng độ LIPOPROTEIN [A] Ở BỆNH NHÂN CÓ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH DO XỞ VỮA. Tạp chí Y học Việt Nam 523 - tháng 02 số 01/2023. 2023; (120 -124)
  12. **França V, Gomes ÉIL, Campos EVSd, Zago VHdS, Nunes VS, Faria ECdJC.** Relationship between lipoprotein (a) and subclinical carotid atherosclerosis in asymptomatic individuals. 2022;77:100107.
  13. **Tsimikas S, Marcovina SMJJotACoC.** Ancestry, lipoprotein (a), and cardiovascular risk thresholds: JACC review topic of the week. 2022;80(9):934-946.
  14. **Varvel S, McConnell JP, Tsimikas SJA, Thrombosis,, Biology V.** Prevalence of elevated Lp (a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States. 2016;36(11):2239-2245.

## NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI SUY TIM TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Nguyễn Thị Ngọc Sương<sup>1</sup>, Lê Minh Khoa<sup>2</sup>,  
Nguyễn Chí Thanh<sup>2</sup>, Cao Thị Vân<sup>1</sup>, Lê Thị Kim Cương<sup>1</sup>,  
Lê Hoàng Lâm<sup>1</sup>, Hà Thị Anh<sup>2</sup>, Lê Thị Thúy<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định nồng độ  $\beta$ -CTx và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTx với phân suất tống máu (EF) và chỉ số NT-proBNP ở bệnh nhân cao tuổi suy tim tại bệnh viện Thống Nhất.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 185 bệnh nhân cao tuổi suy tim đến khám và điều trị từ tháng 11/2023 – 07/2024 tại bệnh viện Thống Nhất

**Kết quả:** Nồng độ  $\beta$ -CTx có trung vị là 446,1 pg/mL (312,1 – 635,6 pg/mL). Tỷ lệ bệnh nhân mắc một số bệnh lý đi kèm như bệnh lý tăng huyết áp (THA) chiếm 77,8%, đái tháo đường (ĐTĐ) chiếm 66,7%, có sự khác biệt về tỷ lệ giữa các bệnh lý đi kèm của đối tượng nghiên cứu ( $p < 0,0001$ ). Tỷ lệ bệnh nhân có EF bảo tồn chiếm 58,9% cao hơn bệnh nhân có EF giảm chiếm 41,1%. Nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân có EF giảm có trung vị là 672,1 pg/mL (388,9 – 805,8 pg/mL) cao hơn nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân EF bảo tồn có trung vị là 375,6 pg/mL (218,3 – 508,3 pg/mL), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Nồng độ  $\beta$ -CTx có mối

tương quan nghịch mạnh với EF ( $r = -0,6155$ ,  $p < 0,001$ ). Nồng độ NT-proBNP có trung vị là 985 pg/mL (309,9 – 4148,7 pg/mL), nồng độ  $\beta$ -CTx có mối tương quan thuận vừa với nồng độ NT-proBNP ( $r = 0,5181$ ,  $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** Nồng độ  $\beta$ -CTx tăng ở bệnh nhân cao tuổi suy tim, có mối tương quan nghịch mức độ mạnh với EF và có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ NT-proBNP.

**Từ khóa:**  $\beta$ -CTx, suy tim, NT-proBNP, EF.

### SUMMARY

#### STUDY ON PLASMA BETA-CROSSLAPS LEVELS IN ELDERLY HEART FAILURE PATIENTS AT THONG NHAT HOSPITAL

**Objective:** Determine the concentration of  $\beta$ -CTx and investigate the correlation between  $\beta$ -CTx levels with ejection fraction (EF) and NT-proBNP index in elderly heart failure patients at Thong Nhat Hospital.

**Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study on 185 elderly heart failure patients who visited and were treated from November 2023 to July 2024 at Thong Nhat Hospital.

**Results:** The median concentration of  $\beta$ -CTx was 446.1 pg/mL (312.1 – 635.6 pg/mL). The proportion of patients with certain comorbidities such as hypertension was 77.8%, and diabetes mellitus was 66.7%. There was a significant difference in the proportion of comorbidities among the study subjects ( $p < 0.0001$ ). The

<sup>1</sup>Bệnh viện Thống Nhất

<sup>2</sup>Trường ĐH Quốc Tế Hồng Bàng

<sup>3</sup>Trường ĐH Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Sương  
SĐT: 0938113352

Email: nguyensuong.pr@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 28.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

proportion of patients with preserved EF was 58.9%, higher than those with reduced EF at 41.1%. The median  $\beta$ -CTX concentration in patients with reduced EF was 672.1 pg/mL (388.9 – 805.8 pg/mL), higher than the median  $\beta$ -CTX concentration in patients with preserved EF at 375.6 pg/mL (218.3 – 508.3 pg/mL), with a statistically significant difference ( $p < 0.001$ ).  $\beta$ -CTX concentration had a strong negative correlation with EF ( $r = -0.6155$ ,  $p < 0.001$ ). The median concentration of NT-proBNP was 985 pg/mL (309.9 – 4148.7 pg/mL), and  $\beta$ -CTX concentration had a moderate positive correlation with NT-proBNP concentration ( $r = 0.5181$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The concentration of  $\beta$ -CTX increases in elderly heart failure patients, showing a strong negative correlation with EF and a moderate positive correlation with NT-proBNP levels.

**Keywords:**  $\beta$ -CTX, heart failure, NT-proBNP, EF

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim mạn tính (HF) được cho là có liên quan đến tình trạng mất khối lượng xương quá mức [8]. Hiện nay, bệnh nhân cao tuổi suy tim ngày càng gia tăng, tỉ lệ mắc bệnh khoảng 80% ở những bệnh nhân từ 65 tuổi. Trong một nghiên cứu ở Canada bao gồm hơn 16.000 nam và nữ từ 65 tuổi trở lên, so sánh những bệnh nhân suy tim với những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nhưng không suy tim, những bệnh nhân bị suy tim có nguy cơ gãy xương cao gấp 4 lần và nguy cơ gãy xương hông cao gấp 6 lần [13].

Xương là một mô sống trải qua quá trình tu sửa liên tục, là một sự tương tác phối hợp lâu giữa quá trình tiêu hủy cốt bào của xương cũ và hình thành nguyên bào xương của xương mới. Hai quá trình kết hợp chặt chẽ

này làm mới và bảo tồn các tính chất cơ học của bộ xương. Bệnh xương xảy ra khi sự hình thành và tái hấp thu được tách rời, những dấu hiệu này bao gồm các sản phẩm phân hủy collagen và các mol-ecules khác được giải phóng từ nguyên bào xương và nguyên bào xương trong quá trình tái hấp thu và hình thành xương. Osteocalcin và N-terminal propeptide của procollagen loại I là những dấu hiệu đặc trưng cho sự hình thành xương,  $\beta$ -CTX là dấu hiệu đặc hiệu cho sự tái hấp thu xương [11].  $\beta$ -CTX đã được Tổ chức loãng xương quốc tế (IOF) và Liên đoàn quốc tế của hóa học lâm sàng và phòng thí nghiệm y học (IFCC) đã xác định là dấu hiệu tham chiếu của quá trình chuyển hóa xương để dự đoán nguy cơ gãy xương và theo dõi điều trị loãng xương [12]. Hơn nữa,  $\beta$ -CTX huyết tương có thể dễ dàng đo lường là một bổ sung thú vị cho đánh giá tổng thể về quá trình hủy xương, một công cụ tiên lượng và để xác định sớm nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân cao tuổi HF.

**Mục tiêu:** Xác định nồng độ  $\beta$ -CTX và tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTX với EF, chỉ số NT-proBNP ở bệnh nhân cao tuổi suy tim tại bệnh viện Thống Nhất.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

**Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** nghiên cứu được tiến hành tại bệnh viện Thống Nhất - TP Hồ Chí Minh từ tháng 11/2023- 07/2024.

**Đối tượng nghiên cứu:** bệnh nhân cao tuổi theo quy định luật người cao tuổi là công dân Việt Nam từ đủ 60 tuổi trở lên [1], được xác định mắc bệnh suy tim theo tiêu chuẩn khuyến cáo của Hội tim mạch học Quốc Gia Việt Nam (VNHA) năm 2022 [3],

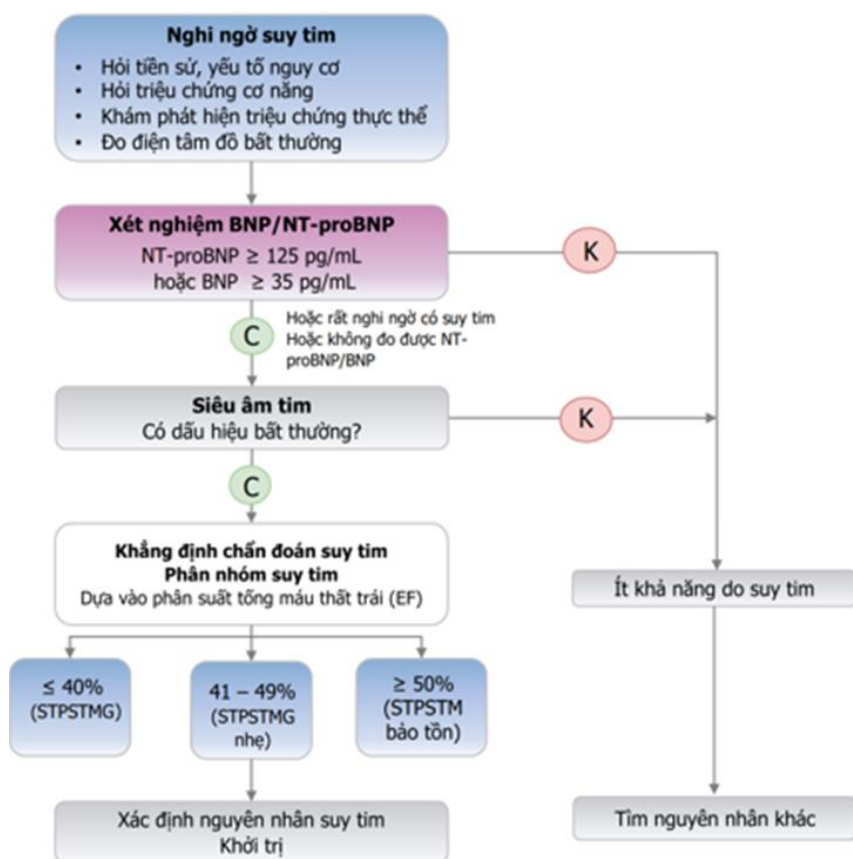
đang điều trị tại khoa Tim mạch bệnh viện Thống Nhất.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên được xác định mắc bệnh suy tim, có thể trả lời câu hỏi phỏng vấn, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân đang sử dụng bất kì chế phẩm thuốc có ảnh hưởng đến chu chuyển xương như: canxi, vitamin D, các thuốc điều trị loãng xương (bisphosphonate, raloxifene...) [6], bệnh nhân mắc một số bệnh lý làm tăng  $\beta$ -CTX như bệnh về thận, cường tuyến cận giáp, ung thư giai đoạn tiến triển [9], hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

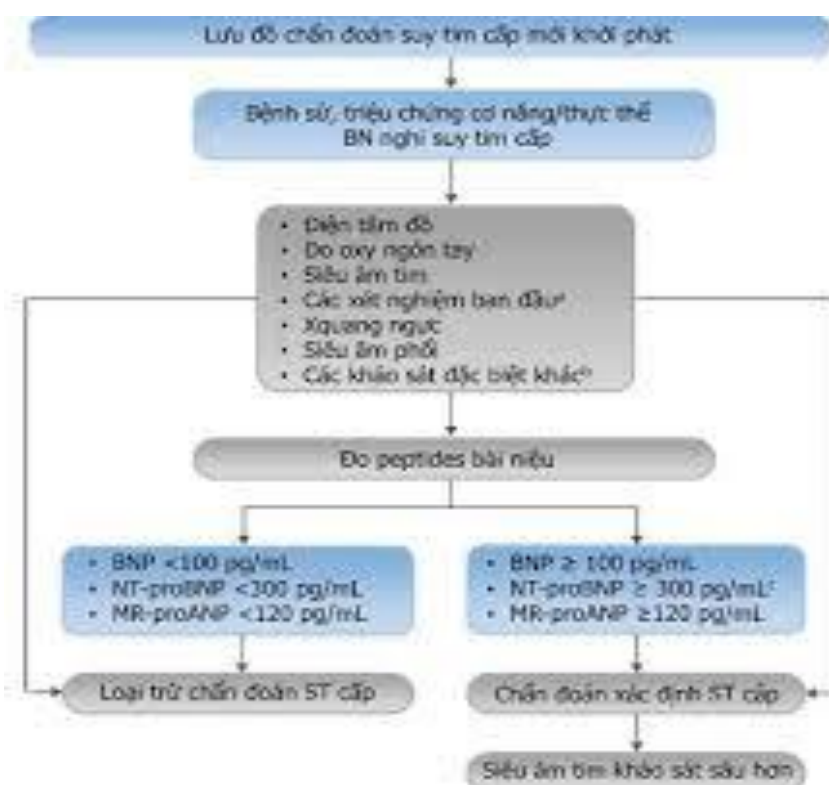
Chẩn đoán suy tim: Bệnh nhân đã được chẩn đoán suy tim bởi bác sĩ chuyên khoa (ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, tiền sử bản thân), hoặc chẩn đoán theo tiêu chuẩn khuyến cáo của Hội tim mạch học Quốc Gia Việt Nam (VNHA) năm 2022: Suy tim được chia thành hai thể là suy tim mạn và suy tim cấp

Chẩn đoán suy tim mạn: Người bệnh được chẩn đoán suy tim khi có triệu chứng cơ năng của suy tim và/hoặc triệu chứng thực thể của suy tim kèm theo bằng chứng khách quan của rối loạn chức năng tim. Phác đồ chẩn đoán suy tim được thể hiện ở hình 1 dưới đây



**Hình 1: Quy trình chẩn đoán suy tim**

Chẩn đoán suy tim cấp: dựa vào kết hợp lâm sàng và cận lâm sàng. Lưu đồ chẩn đoán suy tim cấp được thể hiện ở hình 2 dưới đây



**Hình 2: Lưu đồ chẩn đoán xác định suy tim cấp**

Phân loại suy tim dựa trên phân suất tống máu (EF): Suy tim phân suất tống máu giảm khi EF < 50%, suy tim phân suất tống máu bảo tồn khi EF ≥ 50% [3].

**Tăng huyết áp:** Bệnh nhân đã được chẩn đoán THA bởi bác sĩ chuyên khoa (ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, tiền sử bản thân), bệnh nhân đang sử dụng thuốc điều trị THA, bệnh nhân được chẩn đoán THA dựa theo tiêu chuẩn của Ủy ban liên quốc gia lần thứ VIII [7] khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

**Đái tháo đường:** Bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ bởi bác sĩ chuyên khoa (ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, tiền sử bản thân), bệnh nhân đang sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ, bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ dựa theo tiêu chuẩn của hiệp hội ĐTĐ Mỹ ADA năm 2021 [5] như sau:

+ Nồng độ glucose huyết tương lúc đói ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dl), xét nghiệm khi bệnh nhân nhịn đói ≥ 8 giờ

+ Nồng độ glucose huyết tương trong 2 giờ ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dl), khi làm nghiệm pháp OGTT bằng đường uống

+ HbA1C ≥ 6,5%. Xét nghiệm này phải được thực hiện ở phòng thí nghiệm được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế

+ Nồng độ glucose máu ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dl) ở bất kỳ thời điểm nào có kèm theo triệu chứng của ĐTĐ: tiểu nhiều, khát nhiều, và giảm cân không rõ nguyên nhân.

Khoảng tham chiếu của nồng độ β-CTx: nồng độ β-CTx biến đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: hoạt động sinh học hàng ngày, trạng thái dinh dưỡng, tình trạng kinh nguyệt, tình trạng loãng xương, sự khác biệt về khối lượng cơ. Do đó trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng khoảng tham chiếu

mức nồng độ  $\beta$ -CTx ở nam giới và nữ giới theo một nghiên cứu tại Trung Quốc với nồng độ  $\beta$ -CTx là 370 (pg/mL) [10].

**Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một số trung bình trong quần thể nghiên cứu.

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2}{c^2}$$

Trong đó:

+ n: cỡ mẫu nhỏ nhất cần đưa vào nghiên cứu

+ Z : giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị được chọn. Với độ tin cậy mong muốn 95%, giá trị Z tương ứng là 1,96.

+ c: là mức sai số chấp nhận của nghiên cứu, chọn mức sai số lớn nhất 5%.

+  $\sigma$ : độ lệch chuẩn của quần thể. Dựa trên nghiên cứu của Panagiotis Zotos và cộng sự thấy ở nhóm bệnh nhân cao tuổi suy tim có nồng độ  $\beta$ -CTx là 0,499 (ng/ml), độ lệch chuẩn 0,333 [16]

Cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 170 mẫu, thực tế 185 mẫu.

**Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu:**

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên đã xác định mắc bệnh suy tim đang điều trị tại khoa Tim mạch bệnh viện Thống Nhất thỏa các tiêu chí chọn mẫu sẽ được tiếp cận và nêu rõ mục đích nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được ghi nhận các thông tin: tuổi, giới, cân nặng, BMI, EF, NT-proBNP, tiền sử mắc bệnh THA, ĐTD vào bảng thu thập dữ liệu. Sau đó thu thập mẫu máu vào buổi sáng khi đang đói để loại bỏ tình trạng tăng cao nồng độ các dấu ấn một cách giả tạo, loại bỏ mẫu máu bị tán

huyết (Hb > 0,5 g/dL) vì có thể làm giảm nồng độ  $\beta$ -CTx. Ở bệnh nhân dùng liều cao biotin (nghĩa là > 5 mg/ngày) không lấy mẫu cho đến ít nhất 8 giờ sau khi dùng liều biotin cuối. Mẫu máu được phân tích ngay trong vòng 2 giờ hoặc bảo quản theo quy định: lưu trữ trong 24 giờ ở 20-25 °C, 8 ngày ở 2-8 °C, ổn định trong 3 tháng ở -20 °C ( $\pm 5$  °C), chỉ rã đông 1 lần và phải để bệnh phẩm đạt nhiệt độ phòng trước khi phân tích, kết quả được ghi nhận vào phiếu thu thập kết quả do nghiên cứu viên lập. Để kiểm soát tốt kết quả trong nghiên cứu, xét nghiệm  $\beta$ -CTx và NT-proBNP được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang trên máy xét nghiệm tự động Cobas e602 (Roche – Đức), tại khoa Hóa sinh bệnh viện Thống Nhất, được thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm theo quy định, riêng xét nghiệm  $\beta$ -CTx chưa có chương trình ngoại kiểm, tuy nhiên trong nghiên cứu có thực hiện việc xác nhận giá trị sử dụng của xét nghiệm đạt yêu cầu.

**Xử lý và phân tích số liệu:**

Kết quả nghiên cứu được xử lý bằng các phương pháp thống kê toán học Medcalc. Biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm, biến số định lượng không có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Tìm mối tương quan giữa 2 biến bằng tương quan PEARSON ( $-1 \leq r \leq 1$ )

**Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức của Trường đại học Quốc Tế Hồng Bàng quyết định số 1189/QĐ-HIU ngày 03/11/2023 và bệnh viện Thống Nhất theo quyết định số 114/2023/BVTN-HĐYĐ ngày 30/11/2023.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Qua nghiên cứu 185 bệnh nhân cao tuổi suy tim, chúng tôi thu được các kết quả như sau:

**Bảng 1. Đặc điểm về nhân khẩu học**

|                      | Nhóm nghiên cứu (n = 185) | Tỷ lệ (%) | p        |
|----------------------|---------------------------|-----------|----------|
| Tuổi (năm)           |                           |           |          |
| Trung bình           | 72,7 ± 7,8                |           |          |
| Phân nhóm tuổi (năm) |                           |           |          |
| 60 - 70 tuổi         | 86                        | 46,5%     | 0,3392   |
| >70 tuổi             | 99                        | 53,5%     |          |
| Tăng huyết áp        |                           |           |          |
| Có                   | 144                       | 77,8%     | < 0,0001 |
| Không                | 41                        | 22,2%     |          |
| Đái tháo đường       |                           |           |          |
| Có                   | 122                       | 66,7%     | < 0,0001 |
| Không                | 61                        | 33,3%     |          |
| EF(%)                |                           |           |          |
| EF giảm, (< 50%)     | 76                        | 41,1%     | 0,0153   |
| EF bảo tồn, (> 50%)  | 109                       | 58,9%     |          |

*Phép kiểm Chi bình phương*

**Nhận xét:** Trong nhóm nghiên cứu, độ tuổi trung bình là 72,7 ± 7,8 tuổi. Nhóm bệnh nhân có độ tuổi từ 60 – 70 tuổi chiếm tỉ lệ 46,5%, nhóm bệnh nhân từ 70 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ 53,5%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ hai nhóm tuổi của nhóm nghiên cứu (p = 0,3392). tỉ lệ bệnh nhân mắc một số bệnh lý đi kèm như bệnh lý tăng huyết áp chiếm 77,8%, bệnh lý đái tháo

đường chiếm 66,7%, có sự khác biệt về tỉ lệ giữa các bệnh lý đi kèm của đối tượng nghiên cứu (p < 0,0001). Tỉ lệ bệnh nhân có EF bảo tồn chiếm 58,9% cao hơn bệnh nhân có EF giảm chiếm 41,1%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ bệnh nhân có EF giảm và bệnh nhân có EF bảo tồn (p = 0,0153)

**Bảng 2. Nồng độ β-CTx ở đối tượng nghiên cứu**

|                      | β-CTx, (pg/mL) (n = 185)<br>Trung vị - Tứ phân vị | Tỷ lệ (%) | p       |
|----------------------|---------------------------------------------------|-----------|---------|
|                      | 446,1 (312,1 – 635,6)                             |           |         |
| Bình thường (n = 68) | 227,8 (190,4 – 317,7)                             | 36,8      | < 0,001 |
| Tăng, (n = 117)      | 594,6 (460,8 – 718,8)                             | 63,2      |         |

*Phép kiểm Chi bình phương*

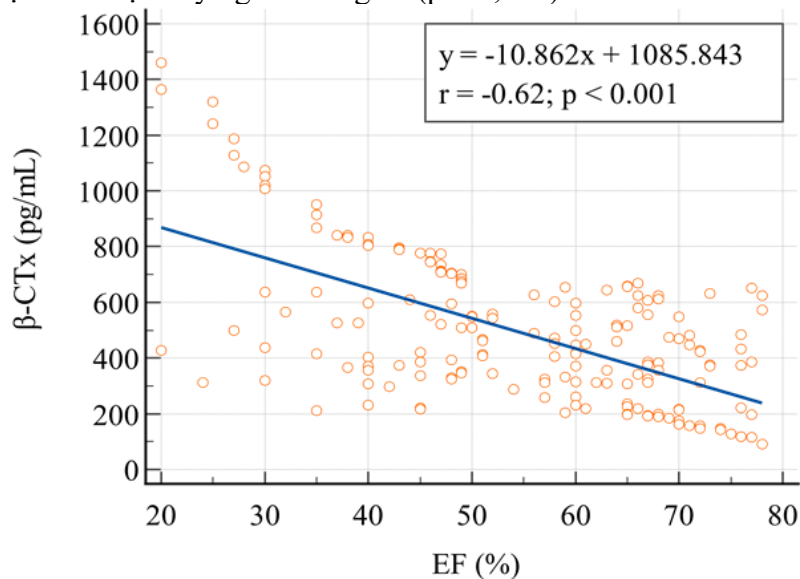
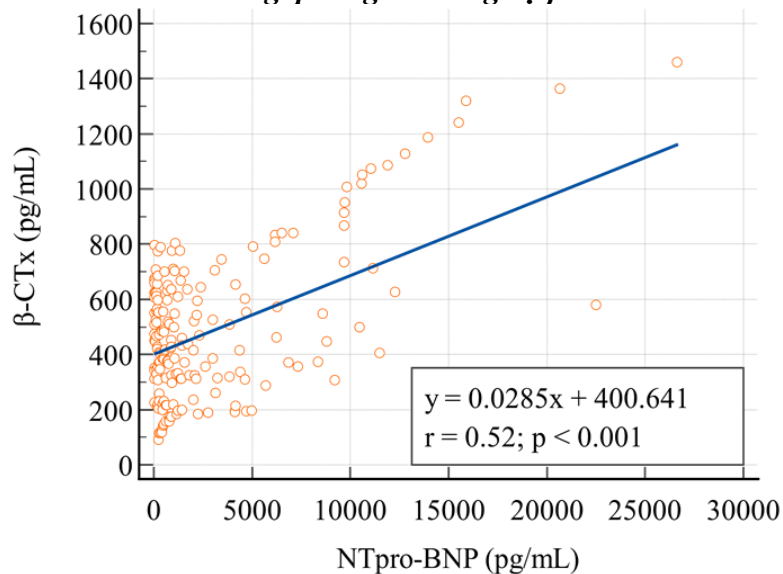
**Nhận xét:** Nồng độ β-CTx của nhóm nghiên cứu có trung vị là 446,1 pg/mL (312,1 – 635,6 pg/mL). Ở nhóm bệnh nhân tăng nồng độ β-CTx chiếm tỉ lệ 78,9% cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ β-CTx bình thường chiếm tỉ lệ 21,1% (p < 0,001). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ nồng độ β-CTx ở 2 nhóm.

**Bảng 3. Nồng độ  $\beta$ -CTx theo chỉ số EF**

| Biến số    | β-CTx, (pg/mL) (n = 185) |                       | p       |
|------------|--------------------------|-----------------------|---------|
|            | n (%)                    | Trung vị - Tứ phân vị |         |
| EF(%)      |                          |                       |         |
| EF giảm    | 76 (41,1)                | 672,1 (388,9 – 805,8) | < 0,001 |
| EF bảo tồn | 109 (58,9)               | 375,6 (218,3 – 508,3) |         |

*Kiểm định Kruskal-Wallis*

**Nhận xét:** Nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân có EF giảm là 672,1 pg/mL (388,9 – 805,8 pg/mL) cao hơn nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân có EF bảo tồn 375,6 pg/mL (218,3 – 508,3 pg/mL), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTx với EF****Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTx với NT-proBNP**

#### IV. BÀN LUẬN

Trong kết quả nghiên cứu, chúng tôi thu thập được một số bệnh lý đi kèm như bệnh lý THA, bệnh lý ĐTĐ chiếm tỉ lệ rất cao, có sự khác biệt về tỉ lệ giữa các bệnh lý đi kèm của đối tượng nghiên cứu ( $p < 0,0001$ ). Điều này có thể lý giải rằng đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân suy tim cao tuổi, bệnh lý THA và bệnh lý ĐTĐ là những nguy cơ hàng đầu dẫn đến suy tim. Trong nghiên cứu của Bùi Thị Hậu “Theo nghiên cứu của Framingham có tới 90% tổng số bệnh nhân suy tim mới được chẩn đoán trong thời gian theo dõi lên đến 20 năm có liên qua đến THA” [2]. ĐTĐ là một bệnh lý nội tiết, bệnh tiến triển mạn tính dẫn đến rối loạn và suy yếu chức năng nhiều cơ quan đặc biệt là tim mạch trong đó có suy tim.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm nghiên cứu tăng có nồng độ  $490 \pm 264,4$  (pg/mL), trung vị là 446,1 pg/mL ( $312,1 - 635,6$  pg/mL), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Panagiotis Zotos (2014) có nồng độ  $\beta$ -CTx là  $499 \pm 333$  (pg/mL) [16]. Vậy tại sao nồng độ  $\beta$ -CTx lại tăng trên bệnh nhân cao tuổi suy tim. Bộ xương ở người bình thường, xương liên tục được tu sửa, đầu tiên bị phá vỡ (tái hấp thu xương) và sau đó được xây dựng lại (hình thành xương). Trên bệnh nhân cao tuổi suy tim, tim không thể cung cấp đủ máu cho các nhu cầu chuyển hóa, và sự gia tăng áp lực động mạch phổi hoặc tăng áp lực trên hệ thống tĩnh mạch sẽ dẫn đến ứ đọng dịch ở ngoại biên. Tình trạng này có thể do những bất thường trong chức năng tâm thu hay tâm trương hoặc thông thường là do cả hai, kích thích các con đường viêm có khả năng liên

quan đến mô xương và chu chuyển xương tăng lên làm tăng số lượng hóc trong xương, tăng khoảng trống và làm mỏng các bề xương, giảm độ cứng chắc của xương và mất chất khoáng trong xương dẫn đến loãng xương và gãy xương với một số lý do như: Bệnh nhân bị HF tiến triển đã giảm khả năng vận động và giảm hoạt động thể chất ngoài trời, điều này có thể ảnh hưởng đến mức vitamin D và chuyển hóa xương. Trong nghiên cứu của Youn JC và cộng sự đã báo cáo rằng khả năng tập thể dục dự đoán độc lập mật độ khoáng xương vùng thắt lưng, hông và độ dày vỏ của cổ xương đùi ngay cả sau khi điều chỉnh các biến gây nhiễu [15]. Một số loại thuốc được sử dụng để điều trị HF có thể ảnh hưởng đến nguy cơ loãng xương như sử dụng thuốc lợi tiểu quai vì chúng thúc đẩy bài tiết canxi qua thận nhiều hơn, có liên quan đến việc tăng mất BMD ở hông ở nam giới, và việc sử dụng thuốc lợi tiểu quai kéo dài có liên quan trực tiếp đến gãy xương toàn phần ở phụ nữ sau mãn kinh. Vitamin K là cần thiết cho quá trình carboxyl hóa osteocalcin, và nó đã được chứng minh rằng những người được bổ sung vitamin K đã làm tăng nồng độ carboxyl hóa osteocalcin trong huyết thanh và giảm osteocalcin undercarboxylated. Do đó, chất đối kháng vitamin K có thể đã ảnh hưởng đến các phép đo của osteocalcin. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy sự tắc mạch vitamin K bất thường này có thể làm tăng nguy cơ gãy xương do loãng xương. Tác dụng của thuốc hạ huyết áp, bao gồm một số loại thuốc tiêu chuẩn để điều trị HF (thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc thuốc chẹn beta-

adrenergic) được sử dụng trong liệu pháp điều trị HF cũng có thể làm trầm trọng thêm nguy cơ té ngã và gãy xương, đặc biệt là ở bệnh nhân cao tuổi [11]. Cytokine gây viêm cũng có thể làm thay đổi quá trình trao đổi chất của xương, chẳng hạn như yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ) và interleukin-6 (IL-6), tăng cao ở những bệnh nhân bị HF, góp phần kích hoạt đại thực bào, rối loạn chức năng vi mạch, thay đổi co bóp và xơ hóa [14]. Giảm tưới máu mô ở bệnh nhân HF có thể ngăn chặn sự tăng sinh và biệt hóa của các nguyên bào xương, đồng thời kích thích mạnh các nguyên bào xương. Các nghiên cứu cho thấy tình trạng thiếu oxy ngăn chặn sự phát triển và biệt hóa của tế bào tạo xương, trong khi kích thích mạnh mẽ sự hình thành tế bào hủy xương. Trong cơ thể sống, tình trạng thiếu oxy mô thường đi kèm với nhiễm toan do giảm tưới máu mạch máu và tăng chuyển hóa đường phân. Do đó, sự gián đoạn cung cấp máu có thể gây ra nhiều tác động tiêu cực lên xương thông qua các tác động trực tiếp của việc giảm pO(2) và pH lên các tế bào xương [4]. Những quan sát này có thể góp phần giúp chúng ta hiểu được ở bệnh nhân cao tuổi suy tim có các rối loạn xương xảy ra trong nhiều hoàn cảnh. Khi sự mất cân bằng chu chuyển xương kéo dài sẽ làm tăng dấu ấn chu chuyển xương  $\beta$ -CTx. Tuy nhiên tại Việt Nam, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào đánh giá nồng độ  $\beta$ -CTx trên bệnh nhân cao tuổi suy tim.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ  $\beta$ -CTx có mối tương quan với EF và nồng độ NT-proBNP, nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân có EF giảm cao hơn nồng độ  $\beta$ -CTx ở nhóm bệnh nhân có EF bảo tồn, sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Có mối tương quan thuận với NT-proBNP ( $r = 0,5181$ ,  $p < 0,001$ ) và có mối tương quan nghịch với EF ( $r = -0,6155$ ,  $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, hiện chúng tôi chưa tìm thấy thiết kế nghiên cứu nào về mối tương quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTx với NT-proBNP. Nhưng trong nghiên cứu của Panagiotis Zotos và cộng sự (2014) [16] cho thấy có mối tương quan giữa việc tăng nồng độ  $\beta$ -CTx với các chỉ số về mức độ nghiêm trọng của HF mãn tính, bao gồm tăng nồng độ BNP trong huyết thanh ( $r^2 = 0,29$ ,  $p = 0,0001$ ) và giảm phân suất tống máu LV ( $r^2 = 0,10$ ,  $p = 0,01$ ).

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi tiến hành đánh giá nồng độ  $\beta$ -CTx, đồng thời tìm mối liên quan giữa nồng độ  $\beta$ -CTx với EF và chỉ số NT-proBNP ở bệnh nhân cao tuổi suy tim. Dựa trên kết quả phân tích cho thấy nồng độ  $\beta$ -CTx tăng ở nhóm nghiên cứu, đồng thời nồng độ  $\beta$ -CTx có mối tương quan nghịch với EF và có mối tương quan thuận với nồng độ NT-proBNP.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chính phủ** (2009), Luật số 39/2009/QH12 của Quốc hội: Luật người cao tuổi, Chính phủ.
2. **Bùi Thị Hậu** (2021), Mô tả hành vi tự chăm sóc của người bệnh suy tim do tăng huyết áp tại trung tâm tim mạch bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương, Tạp chí Y học Việt Nam. 506(1).
3. **Phạm Nguyễn Vinh và Phạm Mạnh Hùng** (2022), Khuyến cáo của Hội Tim mạch quốc gia về chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và

- suy tim mạn, Hội tim mạch Quốc gia Việt Nam, ed, Vol. 2023.
4. **Arnett T. R.** (2010), Acidosis, hypoxia and bone, *Arch Biochem Biophys.* 503(1), tr. 103-9.
  5. **Committee American Diabetes Association Professional Practice** (2022), 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022, *Diabetes Care.* 45(Suppl 1), tr. S17-s38.
  6. **Erviti J. et al** (2013), Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study, *BMJ Open.* 3(1).
  7. **James P. A. et al** (2014), 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), *Jama.* 311(5), tr. 507-20.
  8. **Jankowska E. A. et al** (2009), Bone mineral status and bone loss over time in men with chronic systolic heart failure and their clinical and hormonal determinants, *Eur J Heart Fail.* 11(1), tr. 28-38.
  9. **Jean G. et al** (2018), Severe secondary hyperparathyroidism in patients on haemodialysis is associated with a high initial serum parathyroid hormone and beta-CrossLaps level: Results from an incident cohort, *PLoS One.* 13(6), tr. e0199140.
  10. **Li M. et al** (2014), Chinese bone turnover marker study: reference ranges for C-terminal telopeptide of type I collagen and procollagen I N-terminal peptide by age and gender, *PLoS One.* 9(8), tr. e103841.
  11. **Loncar G. et al** (2020), Bone in heart failure, *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 11(2), tr. 381-393.
  12. **Szulc P. et al** (2018), Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability, *Ann Biol Clin (Paris).* 76(4), tr. 373-391.
  13. **Van Diepen S. et al** (2008), Heart failure is a risk factor for orthopedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients, *Circulation.* 118(19), tr. 1946-52.
  14. **Yang N. and Liu Y.** (2021), The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration, *Int J Med Sci.* 18(16), tr. 3697-3707.
  15. **Youn J. C. et al** (2015), Exercise capacity independently predicts bone mineral density and proximal femoral geometry in patients with acute decompensated heart failure, *Osteoporos Int.* 26(8), tr. 2121-9.
  16. **Zotos P. et al** (2014), Bone Metabolism in Chronic Heart Failure, *J Osteopor Phys Ac(2)*, tr. 2-6.

## NGHIÊN CỨU SẢN XUẤT SINH PHẨM ỨNG DỤNG TRONG CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH

Võ Ngọc Nguyên<sup>1</sup>, Trần Hữu Tâm<sup>1</sup>, Lê Thị Thùy Như<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Hồng Phương<sup>1</sup>, Vũ Đình Dũng<sup>1</sup>,  
Thái Mỹ Trân<sup>1</sup>, Khang Bảo Khánh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm (EQA) là công cụ quan trọng trong quản lý chất lượng, giúp phòng xét nghiệm (PXN) đáp ứng yêu cầu pháp lý và các tiêu chuẩn chất lượng. Việc triển khai chương trình EQA cần có vật liệu là mẫu sinh phẩm đáp ứng yêu cầu kỹ thuật cũng như yêu cầu chất lượng đối với hệ thống sản xuất, cung cấp mẫu. Nghiên cứu thực hiện chế tạo mẫu ngoại kiểm miễn dịch chứa 8 thông số: TSH, FT3, FT4, AFP, CEA, CA15-3, CA125, PSA ở nồng độ bình thường (MD01) và nồng độ bệnh lý (MD02). Mẫu sau sản xuất đạt độ đồng nhất và độ ổn định trong thời gian 5 tháng ở điều kiện bảo quản 2-8°C và trong điều kiện vận chuyển. Xác định được giá trị ấn định của 8 thông số miễn dịch trên 3 dòng máy: Roche cobas e411 (đại diện cho phương pháp điện hóa phát quang), Mindray CL-1000i (đại diện cho phương pháp hóa phát quang), Human Reader HS (đại diện cho phương pháp miễn dịch enzyme). Nghiên cứu tiến hành ở quy mô pilot đến 15 PXN trong năm 2023 và ứng dụng triển khai chương trình

EQA trong năm 2024. Quy trình sản xuất và cung cấp mẫu được chứng nhận đạt tiêu chuẩn chất lượng ISO 13485:2016.

**Từ khóa:** xét nghiệm, miễn dịch, mẫu ngoại kiểm, ngoại kiểm, ISO 13485:2016.

### SUMMARY

#### RESEARCH ON PRODUCING BIOPRODUCTS FOR APPLICATION IN EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT PROGRAMS FOR IMMUNOASSAY

External Quality Assessment (EQA) is an essential tool in quality management, assisting laboratories in meeting legal requirements and quality standards. The implementation of an EQA program requires biomaterials that meet both technical specifications and quality standards for the production and supply system. This study focused on the development of immunoassay-based EQA samples containing eight parameters: TSH, FT3, FT4, AFP, CEA, CA15-3, CA125, and PSA at both normal (MD01) and abnormal (MD02) concentrations. The produced samples demonstrated homogeneity and stability for five months when stored at 2-8°C and during transportation. The assigned values for these eight immunoassay parameters were determined using three different analyzers: Roche cobas e411 (representing electrochemiluminescence), Mindray CL-1000i (representing chemiluminescence), and Human

<sup>1</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh (TTKCXN TP.HCM)

Chịu trách nhiệm chính: Võ Ngọc Nguyên

SĐT: 094 227 6879

Email: vnnguyen.csqhlhcm@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 01.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

Reader HS (representing enzyme-linked immunosorbent assay). A pilot study involving 15 laboratories was conducted in 2023, and the EQA program was successfully implemented nationwide in 2024. The production and supply processes have been certified according to ISO 13485:2016 quality standards.

**Keywords:** laboratory, immunology, EQA samples, EQA, ISO 13485:2016.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm miễn dịch là một trong những chỉ định cận lâm sàng thường quy. Để đảm bảo chất lượng kết quả xét nghiệm, các chương trình EQA miễn dịch đã được triển khai rộng rãi trên thế giới từ những năm 1990. Các nghiên cứu trước đây, như nghiên cứu của Đại học Chulalongkorn (Thái Lan) năm 1997 và Đại học Yonsei (Hàn Quốc) năm 2015, đã cho thấy sự quan trọng của các chương trình EQA trong việc nâng cao chất lượng xét nghiệm. Tại Việt Nam, theo thống kê của Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP.HCM, số lượng PXN tham gia EQA miễn dịch tăng đáng kể, đạt 199 PXN vào năm 2023 với tần suất cao nhất ở nhóm xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp và các chỉ dấu ung thư. Tuy nhiên, chi phí mua mẫu ngoại kiểm nhập khẩu khá cao, gây khó khăn cho các PXN quy mô nhỏ, đặc biệt là khi PXN chỉ triển khai một số thông số nhất định nhưng mẫu thương mại hiện nay chứa số lượng từ 55-59 thông số. Nghiên cứu này nhằm chế tạo mẫu ngoại kiểm miễn dịch đông khô chứa các thông số thường quy (TSH, FT3, FT4, AFP, CEA, CA15-3, CA125, PSA), giúp giảm chi phí và nâng cao tính chủ động khi triển khai hoạt động đảm bảo chất lượng xét nghiệm.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu huyết tương/huyết thanh có các chỉ số xét nghiệm TSH, FT3, FT4, AFP, CEA, CA15-3, CA125, PSA ở ngưỡng giá trị bệnh lý, được thu thập từ các PXN, bệnh viện và mẫu huyết tương ngưỡng giá trị bình thường từ Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM. Việc thu thập mẫu tuân thủ theo quy định về y đức và theo thông tư 40/2018/TT-BYT ban hành ngày 7 tháng 12 năm 2018 quy định về quản lý mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Cỡ mẫu

Nhằm đảm bảo các tiêu chí đánh giá đồng nhất và ổn định, cỡ mẫu được ước tính là 184 mẫu nhằm thực hiện các nội dung sau:

- Đánh giá độ đồng nhất mẫu (MD01 và MD02): 40 mẫu
- Đánh giá độ ổn định theo thời gian (5 tháng) với tần suất kiểm tra mẫu mỗi tuần, 2 mẫu (MD01 và MD02)/lần: 48 mẫu.
- Đánh giá độ ổn định mẫu trong điều kiện vận chuyển: gửi 2 đơn vị ở thành phố và 1 đơn vị ở tỉnh, mỗi đơn vị 2 mẫu (MD01 và MD02): 6 mẫu.
- Xác định giá trị ấn định: gửi mẫu đến 6 PXN tham chiếu để xác định giá trị ấn định, 5 bộ mẫu/PXN (mỗi bộ mẫu bao gồm mẫu MD01 và MD02): 60 mẫu.
- Gửi 1 bộ mẫu kiểm tra (gồm MD01 và MD02) đến 15 PXN thực hiện trên 3 phương pháp miễn dịch enzyme, hóa phát quang và điện hóa phát quang (5 PXN với mỗi phương pháp): 30 mẫu.

#### 2.2.2. Phương pháp sản xuất mẫu

Bước 1: Chuẩn bị nguyên vật liệu sản xuất

Mẫu huyết tương ở ngưỡng giá trị bệnh lý được thu thập sau thời gian lưu ở PXN tối

đa 7 ngày, bảo quản ở 2-8°C. Các mẫu huyết tương tiếp tục chuyển thành huyết thanh bằng cách loại các sợi fibrin. Tiêu chí chọn mẫu: Mẫu không bị tán huyết, không đục, không lẫn cặn khi quan sát bằng mắt thường.

Bước 2: Chọn hệ số pha loãng

Dựa vào kết quả ban đầu được cung cấp từ PXN, mẫu được phân lô và phối trộn theo nhóm bệnh lý. Mẫu gốc sau khi phối trộn được phân tích trên máy Roche cobas e411 để kiểm tra nồng độ mẫu (đo lặp lại 3 lần). Tiến hành pha loãng các mẫu bằng huyết thanh được chuyển từ huyết tương tươi đông lạnh mua ở bệnh viện Truyền máu Huyết học theo hệ số 2, 5, 10 và 20 đến khi tìm ngưỡng pha loãng mà tại đó các thông số trong mẫu vẫn đạt nồng độ mong muốn (TSH và AFP có nồng độ cao). Hệ số pha loãng cao nhất mà tại đó các thông số trong mẫu đạt nồng độ mong muốn được chọn làm tỉ lệ pha loãng cho đợt sản xuất mẫu. Kiểm tra nồng độ của mẫu sau khi pha trên máy Roche cobas e411 (đo lặp lại 3 lần).

Bước 3: Sản xuất mẫu

Sản xuất 2 lô mẫu: (1) Mẫu MD01 có nồng độ 8 thông số miễn dịch ở ngưỡng bình thường; (2) Mẫu MD02 có nồng độ TSH, AFP ở ngưỡng cao, 6 thông số còn lại ở ngưỡng bình thường.

### 2.2.3. Phương pháp đông khô mẫu

Bổ sung D-Sorbitol nồng độ 8-10% vào 2 lô mẫu MD01, MD02 và phân phối 3 ml dung dịch các lọ thủy tinh tối màu. Tiễn đông mẫu ở nhiệt độ -30°C trong 24 giờ sau đó đông khô mẫu trên máy đông khô Alpha 2-4 LD plus (Christ-Đức) ở nhiệt độ -40°C, áp suất 0,025 mBar, thời gian 24 giờ. Nồng độ sau khi đông được đo lặp lại 3 lần và đánh giá tỉ lệ hao hụt của các thông số sau khi đông khô bằng công thức:

Tỉ lệ hao hụt =  $(1 - \text{nồng độ sau đông khô} / \text{nồng độ trước đông khô}) \times 100$

### 2.2.4. Phương pháp đánh giá độ đồng nhất và độ ổn định

Thực hiện đánh giá theo hướng dẫn của CLSI C53-A (2010): "Characterization and Qualification of Natural Reference Materials for Laboratory Medicine".

#### ❖ Đánh giá cảm quan

Mẫu đông khô: bánh đông khô nguyên khối, màu trắng, không bị đứt đoạn, mẫu không bị trào khỏi miệng lọ.

Mẫu sau khi hoàn nguyên: phải tan hoàn toàn, không có cặn và tỉ lệ hao hụt của các thông số trong mẫu không quá 3%.

#### ❖ Đánh giá độ đồng nhất

Nhằm xác định độ biến thiên giữa các mẫu của cùng lô sản xuất. Lấy ngẫu nhiên 20 lọ mẫu MD01 và 20 lọ mẫu MD02 chia thành 2 lô (mỗi lô 10 lọ) để đánh giá độ đồng nhất. Mẫu đồng nhất khi đạt các tiêu chí về cảm quan và kiểm định F-test:

- Nếu  $F_{\text{thực nghiệm}}, F_{\text{lý thuyết}} < 1$ :  $F_{\text{thực nghiệm}} > F_{\text{lý thuyết}}$  thì mẫu đồng nhất và ngược lại  $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$  thì mẫu không đồng nhất.

- Nếu  $F_{\text{thực nghiệm}}, F_{\text{lý thuyết}} > 1$ :  $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$  thì mẫu đồng nhất và ngược lại  $F_{\text{thực nghiệm}} > F_{\text{lý thuyết}}$  thì mẫu không đồng nhất.

#### ❖ Đánh giá độ ổn định theo thời gian

Lấy ngẫu nhiên 48 mẫu MD01 và 48 mẫu MD02 trong lô mẫu sau đông khô, chia thành 2 lô (mỗi lô 24 mẫu). Sau đó, định kỳ lấy mỗi lô 1 lọ mẫu và kiểm tra 1 tuần/ lần trong 5 tháng. Phân tích mẫu trên máy Roche Cobas e411. Dùng kiểm định t-test để kiểm tra độ ổn định của mẫu:

- Nếu  $|t_{\text{thực nghiệm}}| \leq t_{\text{lý thuyết}}$ : mẫu ổn định
- Nếu  $|t_{\text{thực nghiệm}}| > t_{\text{lý thuyết}}$ : mẫu không ổn định.

❖ *Đánh giá độ ổn định theo điều kiện vận chuyển*

Gửi 1 bộ mẫu (MD01 và MD02) cho 2 PXN ở thành phố và 1 PXN ở tỉnh phân tích trên dòng máy Roche Cobas e411 để đánh giá sự tác động của nhiệt độ, tác động vật lý, ảnh hưởng của ánh sáng, độ ẩm trong thời gian ngắn hạn đến chất lượng mẫu. Thời gian vận chuyển đến PXN ở thành phố là 1 ngày, PXN ở tỉnh là 2-3 ngày. Mỗi mẫu đo lặp lại 3 lần. Sử dụng kiểm định ANOVA: Single factor ( $\alpha = 0,05$ ) để đánh giá sự thay đổi về nồng độ của 8 thông số miễn dịch. Nếu  $F_{\text{thực nghiệm}} < F_{\text{lý thuyết}}$  thì kết quả giữa các PXN có sự tương đồng.

#### 2.2.5. Phương pháp xác định giá trị ấn định

Nghiên cứu gửi mẫu đến 6 PXN (máy Roche Cobas e411 đại diện cho phương pháp điện hóa phát quang; máy Human Reader HS đại diện cho phương pháp ELISA; máy Mindray CL-1000i đại diện cho phương pháp CLIA) để xác định giá trị ấn định (giá trị trung bình  $\pm 2SD$ ). Mỗi PXN nhận 5 bộ mẫu (mỗi bộ mẫu bao gồm mẫu MD01 và

MD02). Tiêu chí lựa chọn PXN tham chiếu là có kết quả ngoại kiểm miễn dịch tốt liên tục trong 2 năm gần nhất, đạt các tiêu chuẩn chất lượng ISO 15189.

#### 2.2.6. Phương pháp đánh giá kết quả của các PXN tham gia

Lựa chọn các PXN tình nguyện tham gia: PXN có thực hiện xét nghiệm miễn dịch với các thông số mà TTKCXN TP.HCM triển khai. Đánh giá kết quả bằng chỉ số độ biến thiên CV% và chỉ số z-score.

- Nếu  $|z\text{-score}| < 2$  là kết quả chấp nhận
- Nếu  $2 \leq |z\text{-score}| < 3$  là kết quả cảnh báo

• Nếu  $|z\text{-score}| \geq 3$  là kết quả không đạt  
Do đó, trong đánh giá kết quả ngoại kiểm thì PXN có điểm  $|z\text{-score}| < 2$  được xem là đạt, điểm z-score càng nhỏ chứng tỏ kết quả của PXN càng chính xác.

#### 2.2.7. Phương pháp thu thập và đánh giá dữ liệu

- Thu thập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Microsoft Excel.
- Đánh giá kết quả bằng kiểm định t-test, F-test, ANOVA: Single factor.

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

Kết quả phân tích các thông số xét nghiệm của mẫu sau khi tinh sạch và đồng nhất được thể hiện tại Bảng 1.

**Bảng 1. Kết quả phân tích 8 thông số của mẫu trước đông khô**

| Lô mẫu        | Thông số                 | Nồng độ            | Khoảng giá trị bình thường |
|---------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|
| Suy giáp (SG) | TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) | $22,50 \pm 0,89$   | 0,4 - 4,5                  |
|               | FT3 (pmol/l)             | $4,73 \pm 0,75$    | 2,4 - 6,4                  |
|               | FT4 (pmol/l)             | $20,00 \pm 0,52$   | 10,4 - 24,6                |
| Ung thư (UT)  | AFP (ng/ml)              | $1144,15 \pm 0,22$ | 0 - 10                     |
|               | CEA (ng/ml)              | $28,41 \pm 0,11$   | 0 - 2,5                    |
|               | PSA (ng/ml)              | $19,71 \pm 0,32$   | 0 - 4                      |
|               | CA125 (U/ml)             | $125,88 \pm 0,15$  | 0 - 35                     |
|               | CA15-3 (U/ml)            | $115,22 \pm 0,18$  | 0 - 25                     |

|                 |                          |                  |             |
|-----------------|--------------------------|------------------|-------------|
| Huyết thanh nền | TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) | $2,30 \pm 0,51$  | 0,4 - 4,5   |
|                 | FT3 ( $\text{pmol/l}$ )  | $3,35 \pm 0,82$  | 2,4 - 6,4   |
|                 | FT4 ( $\text{pmol/l}$ )  | $13,90 \pm 0,22$ | 10,4 - 24,6 |
|                 | AFP ( $\text{ng/ml}$ )   | $2,35 \pm 0,12$  | 0 - 10      |
|                 | CEA ( $\text{ng/ml}$ )   | $1,41 \pm 0,08$  | 0 - 2,5     |
|                 | PSA ( $\text{ng/ml}$ )   | $0,21 \pm 0,12$  | 0 - 4       |
|                 | CA125 ( $\text{U/ml}$ )  | $3,78 \pm 0,16$  | 0 - 35      |
|                 | CA15-3 ( $\text{U/ml}$ ) | $7,32 \pm 0,20$  | 0 - 25      |

**Bảng 2. Kết quả phân tích 8 thông số miễn dịch ở các ngưỡng pha loãng**

| Tên xét nghiệm           | Độ pha loãng (lần) |        |        |       |
|--------------------------|--------------------|--------|--------|-------|
|                          | 2                  | 5      | 10     | 20    |
| TSH ( $\mu\text{U/ml}$ ) | 20,60              | 12,72  | 6,30   | 5,20  |
| FT3 ( $\text{pmol/l}$ )  | 4,67               | 4,55   | 4,13   | 4,03  |
| FT4 ( $\text{pmol/l}$ )  | 12,98              | 12,25  | 12,60  | 11,11 |
| AFP ( $\text{ng/ml}$ )   | 250,77             | 215,62 | 115,51 | 48,91 |
| CEA ( $\text{ng/ml}$ )   | 3,25               | 2,66   | 2,12   | 1,25  |
| PSA ( $\text{ng/ml}$ )   | 0,61               | 0,61   | 0,52   | 0,51  |
| CA125 ( $\text{U/ml}$ )  | 12,43              | 12,76  | 12,55  | 12,05 |
| CA15-3 ( $\text{U/ml}$ ) | 9,63               | 9,56   | 9,43   | 9,12  |

Kết quả Bảng 2 cho thấy ở 2 độ pha loãng là 10 lần và 20 lần vẫn giữ được nồng độ của các thông số miễn dịch nằm trong ngưỡng theo mong muốn. Do các thông số phân tích đo lường hoạt độ (khả năng xúc tác cơ chất) nên các giá trị sau khi pha loãng được ghi nhận bằng thực nghiệm cho thấy giá trị thay đổi không tương ứng với tỉ lệ pha

loãng. Tuy nhiên, trong quá trình đông khô các thông số sẽ bị hao hụt nên nghiên cứu chọn độ pha loãng 10 lần để thực hiện sản xuất mẫu SG, UT. Về chỉ tiêu cảm quan, toàn bộ 100% các lọ đông khô được đông khô hoàn toàn, bánh đông khô không bị đứt đoạn.

**Hình 1. Cảm quan của mẫu sau khi đông khô**

**Bảng 3. Kết quả phân tích 8 thông số miễn dịch trước và sau khi đông khô**

| Tên xét nghiệm | Mẫu MD01 (n=3) |                  |                   | Mẫu MD02 (n=3) |                  |                   |
|----------------|----------------|------------------|-------------------|----------------|------------------|-------------------|
|                | Trước đông khô | Sau khi đông khô | Tỉ lệ hao hụt (%) | Trước đông khô | Sau khi đông khô | Tỉ lệ hao hụt (%) |
| TSH            | 2,30 ± 0,11    | 2,24 ± 0,21      | 2,61              | 6,30 ± 0,22    | 6,13 ± 0,32      | 2,70              |
| FT3            | 3,35 ± 0,23    | 3,29 ± 0,15      | 1,79              | 4,13 ± 0,15    | 4,02 ± 0,25      | 2,66              |
| FT4            | 13,90 ± 0,26   | 13,67 ± 0,51     | 1,65              | 12,60 ± 0,34   | 12,32 ± 0,44     | 2,22              |
| AFP            | 2,35 ± 0,35    | 2,30 ± 0,26      | 2,13              | 115,51 ± 0,46  | 114,31 ± 0,36    | 1,04              |
| CEA            | 1,41 ± 0,09    | 1,39 ± 0,35      | 1,42              | 2,12 ± 0,22    | 2,06 ± 0,12      | 2,83              |
| PSA            | 0,21 ± 0,12    | 0,21 ± 0,10      | 0,00              | 0,52 ± 0,11    | 0,51 ± 0,33      | 1,92              |
| CA125          | 3,78 ± 0,35    | 3,67 ± 0,26      | 2,91              | 12,55 ± 0,26   | 12,45 ± 0,16     | 0,80              |
| CA15-3         | 7,32 ± 0,16    | 7,11 ± 0,32      | 2,87              | 9,43 ± 0,35    | 9,38 ± 0,23      | 0,67              |

Nồng độ của các thông số miễn dịch có độ hao hụt < 3%. Như vậy, mẫu đạt độ đồng nhất về cảm quan và chất lượng mẫu sau khi đông khô.

**Bảng 4. Kết quả phân tích độ đồng nhất và ổn định của mẫu sau đông khô**

| Tên xét nghiệm | Độ đồng nhất             |                        |                          |                        | Độ ổn định theo thời gian |                        |                          |                        | Độ ổn định vận chuyển    |                        |                          |                        |
|----------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
|                | MD01                     |                        | MD02                     |                        | MD01                      |                        | MD02                     |                        | MD01                     |                        | MD02                     |                        |
|                | F <sub>thực nghiệm</sub> | F <sub>lý thuyết</sub> | F <sub>thực nghiệm</sub> | F <sub>lý thuyết</sub> | t <sub>thực nghiệm</sub>  | t <sub>lý thuyết</sub> | t <sub>thực nghiệm</sub> | t <sub>lý thuyết</sub> | F <sub>thực nghiệm</sub> | F <sub>lý thuyết</sub> | F <sub>thực nghiệm</sub> | F <sub>lý thuyết</sub> |
| TSH            | 1,06                     | 3,18                   | 0,81                     | 0,31                   | 1,23                      | 2,07                   | 0,22                     | 2,08                   | 0,11                     | 5,14                   | 0,04                     | 5,14                   |
| FT3            | 0,96                     | 0,31                   | 0,35                     | 0,31                   | 0,48                      | 2,09                   | 0,49                     | 2,08                   | 0,12                     | 5,14                   | 0,30                     | 5,14                   |
| FT4            | 1,21                     | 3,18                   | 0,77                     | 0,31                   | 0,58                      | 2,07                   | 1,53                     | 2,08                   | 0,12                     | 5,14                   | 0,08                     | 5,14                   |
| AFP            | 0,60                     | 0,31                   | 2,39                     | 3,18                   | 0,97                      | 2,07                   | 1,11                     | 2,07                   | 0,06                     | 5,14                   | 0,01                     | 5,14                   |
| CEA            | 2,06                     | 3,18                   | 2,56                     | 3,18                   | 0,48                      | 2,07                   | 0,35                     | 2,07                   | 0,15                     | 5,14                   | 0,06                     | 5,14                   |
| PSA            | 1,31                     | 3,18                   | 0,83                     | 0,31                   | 0,67                      | 2,07                   | 0,34                     | 2,08                   | 0,24                     | 5,14                   | 0,87                     | 5,14                   |
| CA125          | 0,82                     | 0,31                   | 2,38                     | 3,18                   | 0,55                      | 2,11                   | 1,71                     | 2,10                   | 0,08                     | 5,14                   | 0,03                     | 5,14                   |
| CA15-3         | 1,09                     | 3,18                   | 1,87                     | 3,18                   | 0,02                      | 2,08                   | 0,14                     | 2,07                   | 2,47                     | 5,14                   | 0,09                     | 5,14                   |

Kết quả kiểm định F-test của 8 thông số miễn dịch trong mẫu MD01 cho thấy thông số FT3, AFP, CA125 thì giá trị F<sub>thực nghiệm</sub> > F<sub>lý thuyết</sub> (giá trị F < 1), đối với các thông số TSH, FT4, CEA, PSA, CA15-3 thì giá trị F<sub>thực nghiệm</sub> < F<sub>lý thuyết</sub> (giá trị F > 1). Tương tự đối với mẫu MD02, các thông số TSH, FT3, FT4, PSA có giá trị F<sub>thực nghiệm</sub> > F<sub>lý thuyết</sub> (giá trị F < 1), còn các thông số AFP, CEA, CA125, CA15-3 thì giá trị F<sub>thực nghiệm</sub> < F<sub>lý thuyết</sub> (giá trị F > 1). Như vậy, hai mẫu MD01

và MD02 đồng nhất về hai tiêu chí là cảm quan và nồng độ các thông số trong mẫu.

Kết quả kiểm định t-test cho thấy cả 8 thông số miễn dịch ở 2 lô MD01 và MD02 đều có giá trị |t<sub>thực nghiệm</sub>| < t<sub>lý thuyết</sub> nên mẫu ổn định trong thời gian theo dõi là 5 tháng.

Kết quả phân tích ANOVA: single factor ( $\alpha = 0,05$ ) thấy cả 8 thông số miễn dịch trong mẫu MD01 và MD02 đều ổn định dưới các tác động như nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm và các tác động cơ học trong quá trình vận chuyển.

**Bảng 5. Kết quả giá trị ấn định 8 thông số miễn dịch**

| Tên xét nghiệm | Mindray CL-1000i |             | Roche cobas e411 |            | Human Reader HS |            |
|----------------|------------------|-------------|------------------|------------|-----------------|------------|
|                | MD01             | MD02        | MD01             | MD02       | MD01            | MD02       |
| TSH            | 2,24±0,26        | 6,16±0,44   | 2,10±0,12        | 6,23±0,30  | 2,08±0,68       | 5,33±0,34  |
| FT3            | 3,99±0,24        | 4,17±0,30   | 3,86±0,68        | 4,21±0,18  | 4,42±1,68       | 3,19±0,12  |
| FT4            | 17,00±1,20       | 13,35±0,58  | 15,71±1,72       | 13,64±1,68 | 16,50±3,72      | 12,44±0,32 |
| AFP            | 1,14±0,16        | 102,35±0,94 | 1,66±0,26        | 90,03±0,82 | 1,44±0,46       | 97,61±0,86 |
| CEA            | 1,28±0,38        | 1,33±0,26   | 0,93±0,26        | 1,30±0,14  | 1,65±1,30       | 2,48±0,16  |
| PSA            | 8,11±1,34        | 8,12±1,08   | 8,24±0,16        | 7,77±1,06  | 9,78±1,16       | 9,48±0,58  |
| CA125          | 4,93±0,40        | 21,37±2,70  | 4,50±0,74        | 14,93±2,26 | 2,15±0,22       | 12,11±0,34 |
| CA15-3         | 0,22±0,06        | 0,60±0,10   | 0,20±0,06        | 0,64±0,10  | 0,24±0,06       | 0,88±0,08  |

Dựa trên kết quả giá trị ấn định tại Bảng 5, phân tích kết quả từ các PXN tình nguyện tham gia về chỉ số z-score cho thấy:

- Với mẫu MD01: (1) Phương pháp hóa phát quang có điểm z-score nhỏ hơn so phương pháp điện hóa phát quang và miễn dịch enzyme; (2) Điểm z-score của thông số TSH, CA125, PSA đạt nhiều nhất ở cả 3 phương pháp; (3) FT3 và FT4 là hai thông số có điểm z-score không đạt nhiều nhất; (4) Với AFP và CEA thì các PXN sử dụng phương pháp hóa phát quang có điểm z-score đạt nhiều hơn so với phương pháp điện hóa phát quang. Như vậy trong 3 phương pháp thực hiện đánh giá thì kết quả của các PXN sử dụng phương pháp hóa phát quang tốt nhất.

- Với mẫu MD02: (1) Điểm z-score của thông số TSH, CA15-3, CA125, PSA đạt nhiều nhất ở cả 3 phương pháp; (2) FT3 và FT4 là hai thông số có điểm z-score không đạt nhiều nhất; (3) PXN có điểm z-score đạt ở phương pháp hóa phát quang và miễn dịch enzyme, phương pháp điện hóa phát quang có 2 PXN có điểm z-score không đạt.

#### IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu thành công xây dựng quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm miễn dịch đạt độ đồng nhất và độ ổn định sau 5 tháng về mặt thống kê với 8 thông số xét nghiệm TSH, FT3, FT4, AFP, CEA, CA15-3, CA125, PSA ở nồng độ bình thường (MD01) và nồng độ bệnh lý (MD02). Quy trình cung cấp được đánh giá đạt theo tiêu chuẩn quốc tế ISO 13485:2016 về Hệ thống quản lý chất lượng cho lĩnh vực trang thiết bị y tế để sử dụng trong chương trình EQA.

#### V. KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả, nghiên cứu có khuyến nghị như sau: (1) Thực hiện nghiên cứu theo dõi trong thời gian dài hoặc lão hóa cấp tốc để xác định được tuổi thọ chính xác của mẫu; (2) Ứng dụng quy trình tạo mẫu để sản xuất ở quy mô lớn trong thực tế nhằm phục vụ chương trình EQA miễn dịch.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định số 2429/QĐ-BYT về việc Ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng PXN y học, Hà Nội.
2. **Bộ Y tế** (2016), Quyết định số 6858/QĐ-BYT việc Ban hành Bộ Tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam, Hà Nội.
3. **International standard** (2012), Medical laboratories – Requirements for quality and competence (ISO 15189:2012), Geneva.
4. **International standard** (2016), A Complete Guide to Quality Management in the Medical Device Industry, Second Edition. United Kingdom: CRC Press, 2018.
5. **World Health Organization** (2016). Manual for organizing a national external quality assessment programme for health laboratories and other testing sites.
6. **Poshyachinda.M, Prichagas. P, and Chaiwatanarat. T**, "External quality assessment scheme for radioimmunoassay of thyroid related hormones. Report from the Bangkok Centre," International Atomic Energy Agency (IAEA), 1992.
7. **E. Canki et al.**, "Preanalytical stability of the CEA, CYFRA 21.1, NSE, CA125 and HE4 tumor markers," Tumor biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, vol. 10.3233/TUB-220013, 2023.
8. **Kim Hyon-Suk, Kim Young Lan**, Subcommittee as Immunoassay, and Service Korean Association of External Quality Assessment, "Annual Report on External Quality Assessment Scheme for Immunoassay Tests in Korea (2014)," (in eng), Laboratory Medicine and Quality Assurance, vol. 37, no. 4, pp. 190-208, 2015.

## CƠ CHẾ PHÂN TỬ QUÁ TRÌNH XÂM NHẬP CỦA HPV VÀO TẾ BÀO

Nguyễn Hữu Huy<sup>1,3</sup>, Phạm Quốc An<sup>3</sup>, Nguyễn Thụy Vy<sup>3</sup>,  
Nguyễn Thị Băng Sương<sup>1,2</sup>, Lê Minh Khôi<sup>1,2</sup>,  
Trần Nhật Thăng<sup>1,2</sup>, Nguyễn Hoàng Bắc<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

Virus HPV (Human Papillomavirus) xâm nhập và nhân bản bên trong lớp biểu mô nơi các tế bào liên tục phân chia. Trong khi hầu hết các ca nhiễm HPV không có triệu chứng hoặc lành tính, một số chủng HPV nguy cơ cao có thể tồn tại dai dẳng và cuối cùng dẫn đến ung thư. Quá trình xâm nhập của HPV khởi đầu khi Protein L1 (protein chính trong vỏ virus) gắn với các phân tử heparan sulfate trên bề mặt tế bào người. Virus bị biến đổi bởi các enzyme của cơ thể, kích hoạt quá trình xâm nhập vào tế bào. Virus đi theo các đường nội bào. Protein L2 (protein phụ trong vỏ virus) giúp phức hợp vDNA di chuyển vào bộ máy Golgi của tế bào, và từ đó vào nhân tế bào – trung tâm điều khiển của tế bào. Quá trình nhân đôi của vDNA gắn chặt với quá trình phân chia tế bào (chu kỳ nguyên phân) của vật chủ. Virus HPV "tận dụng" quá trình này để gắn vDNA của nó vào nhiễm sắc thể, đảm bảo vDNA được nhân bản cùng với DNA của tế bào con. Hai thập kỷ nghiên cứu đã giúp hiểu rõ hơn về quá trình xâm nhiễm của HPV vào tế bào. Bài viết này tổng hợp các thông tin mô tả chi tiết quá trình HPV xâm

nhập và chuyển DNA virus vào nhân tế bào chủ ở mức độ phân tử. Phân tích những mảnh ghép còn thiếu, bài viết đề xuất các hướng nghiên cứu tiềm năng về quá trình xâm nhiễm của HPV góp phần quan trọng vào việc phát triển các phương pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả hơn cho các bệnh do HPV gây ra.

**Từ khóa:** human papillomavirus; virus xâm nhập; L1; L2

### SUMMARY

#### MOLECULAR MECHANISM OF HPV ENTRY TO THE HOST CELL

Human papillomaviruses (HPVs) infect and replicate in differentiating epithelium, where cells undergo continuous division. While most HPV infections are asymptomatic or benign, persistent infection with high-risk HPV types can lead to cancer. The HPV entry process begins with the binding of the major capsid protein L1 to heparan sulfate molecules on the surface of human cells. The virus is then modified by host enzymes, triggering its internalization. The virus traffics through the endosomal pathway, and the minor capsid protein L2 helps the vDNA complex to travel to the Golgi apparatus and subsequently to the nucleus, the cell's control center. The replication of vDNA is tightly coupled to the host cell's division cycle (mitosis). HPV exploits this process by tethering its vDNA to mitotic chromosomes, ensuring that it is replicated along with the host cell's DNA. Two decades of research have shed light on the process of HPV invasion into cells. This article synthesizes information that describes in detail

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Trường ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐHQG.HCM-VN

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

Email: suong.ntb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 29.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

the process of HPV invasion and transfer of viral DNA into the host cell nucleus at the molecular level. By analyzing the missing pieces, the article proposes potential research directions on HPV invasion that significantly contribute to the development of more effective prevention and treatment methods for HPV-related diseases.

**Keywords:** human papillomavirus; virus entry; L1; L2

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo dữ liệu GLOBOCAN cập nhật năm 2020, ung thư cổ tử cung (UTCTC) là loại ung thư phổ biến thứ 4 ở phụ nữ trên toàn thế giới, ước tính có khoảng 604.000 trường hợp mắc mới và 342.000 ca tử vong; tại Việt Nam, thì có khoảng 4.132 trường hợp mắc mới và khoảng 2.223 ca tử vong [1]. Virus Human papillomavirus (HPV) là một nhóm lớn bao gồm 200 loại virus liên quan. Mỗi loại virus trong nhóm đều được đặt tên theo một chữ số, được gọi là một type HPV. Trong đó, HPV type 16 và 18 chiếm 70% đến 75% các trường hợp UTCTC. Nhóm HPV nguy cơ cao (HR-HPV) gồm những type HPV có khả năng gắn kết DNA vào gen người, gây rối loạn sinh lý tế bào và có khả năng dẫn tới ung thư. Chu trình sao chép của HPV bao gồm 3 bước chính liên tiếp: (1) Sự xâm nhập của HPV vào nhân tế bào; (2) Biểu hiện các gen của virus và quá trình sao chép bộ gen; (3) Quá trình lắp ráp và giải phóng virus. Trong bài viết này, chúng tôi tập trung vào quá trình đầu tiên của chu trình sao chép virus bao gồm các quá trình ngoại bào và nội bào phức tạp của virus xâm nhập vào tế bào biểu mô và các chiến lược của virus để vượt qua cơ chế phòng vệ của tế bào. Nghiên cứu quá trình xâm nhập và di chuyển của HPV có thể giúp tăng cường hiểu biết về virus HPV, bao gồm cấu trúc, chức năng và cách thức

hoạt động của virus. Hiểu rõ cơ chế xâm nhập và di chuyển của HPV có thể giúp phát triển các phương pháp phòng ngừa và điều trị hiệu quả hơn.

## II. ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC CỦA HPV

HPV là virus thuộc họ Papovaviridae, không có màng bọc ngoài, DNA sợi đôi dạng vòng và nucleocapsid đối xứng đa diện, có đường kính khoảng từ 52- 55nm. Virus HPV có bộ gen gồm 8000 cặp base. Bộ gen của tất cả các type HPV đều chứa 8 khung đọc mở (Open Reading Frame - ORF). ORF có thể được chia thành 3 vùng chức năng: vùng gen sớm (Early region) mã hóa các protein E1-E7 cần cho sự nhân lên của virus; vùng gen muộn (Late region) mã hóa các protein cấu trúc (L1- L2) cần thiết cho sự tổ hợp hạt virion và một phần không mã hóa, được gọi là vùng điều hòa dài (Long Control Region), chứa DNA không mã hóa, có chức năng điều hòa quá trình sao chép DNA và quá trình phiên mã. Cấu trúc vỏ capsid của HPV bao gồm 72 capsomer hình ngôi sao gồm 60 capsomer hóa trị sáu và 12 capsomer hóa trị năm. Capsomer hóa trị 5 có 5 capsomer khác liền kề trong khi đó capsomer hóa trị 6 có 6 capsomer khác xung quanh. Mỗi capsomere chứa 5 monomer của protein Capsid chính L1 có trọng lượng 55-kDa và 1 protein Capsid nhỏ L2 có trọng lượng 74-kDa [2].

## III. SỰ KIẾN NGOẠI BÀO

**Bước 1:** Đầu tiên, virus phải vượt qua lớp dịch nhón của niêm mạc, chứa các enzyme và peptide kháng khuẩn, cũng như các lớp tế bào không phân chia. Lớp màng này ngăn virus tiếp xúc với các tế bào đáy biểu bì đang hoạt động phân chia. HPV

không thể bám vào bề mặt đỉnh của các tế bào biểu mô trong mô nguyên vẹn. Thay vào đó, nó cần tiếp cận và bám vào màng đáy (basement membrane - BM) vô bào nằm bên dưới lớp biểu mô đáy, đây là bước khởi đầu đặc biệt trong quá trình lây nhiễm của nó. Vết thương sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho virus xâm nhập, phơi bày các yếu tố gắn virus trên màng đáy hoặc bề mặt tế bào đáy để bắt đầu quá trình lây nhiễm. Các thụ thể được xác định đối với HPV16 bao gồm heparan sulfate proteoglycans (HSPG) và laminin-332 trên ma trận ngoại bào. Sự xâm nhập của HPV vào tế bào chủ bắt đầu bằng sự tương tác giữa amino acid lysine tích điện dương của protein Capsid L1 với HSPG tích điện âm. Sự tương tác này gây ra những thay đổi về cấu trúc của protein L1 virus làm suy yếu liên kết giữa virus và HSPG do làm lộ ra vị trí liên kết của thụ thể tế bào thứ cấp hoặc làm giảm ái lực với thụ thể chính, dẫn đến việc chuyển giao cho thụ thể thứ cấp. Syndecan-1 (snd-1) là HSPG có nhiều nhất trong tế bào keratinocytes, đóng vai trò như một thụ thể mà HPV gắn vào. Serine protease kallikrein-8 (KLK8) phân cắt yếu tố L1, tạo điều kiện thuận lợi cho việc lộ diện L2. Sau khi L1 được cắt, khoảng 40 axit amin đầu N của L2 (chứa vùng epitope RG-1) được lộ diện. Epitope RG-1 này cho phép L2 được phân cắt bởi enzyme furin. Sau khi L2 được cắt bởi furin, chaperon peptidyl-prolyl cis/trans isomerase cyclophilin B (CyPB) hỗ trợ làm lộ ra đầu N của L2. Sau đó enzyme furin xử lý phân cắt đầu N của L2. Sự phân cắt L2 bởi furin tế bào cần thiết cho quá trình xâm nhiễm [2].

#### IV. QUÁ TRÌNH NHẬP BÀO ĐỘC LẬP CLATHRIN (TETRASPANIN)

##### Bước 2a: Hình thành bến đỗ

HPV sử dụng một số thụ thể thứ cấp không phải HSPG để xâm nhập vì những thay đổi về hình dạng và sự phân cắt khác nhau trên protein L1 và L2 làm giảm ái lực của HPV đối với HSPG. Các ứng viên thụ thể thứ cấp để nhập bào bao gồm integrins  $\alpha 6 \beta 4$ , annexin A2, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) và tetraspanin CD9, CD63, và CD151. Quá trình nhập bào của HPV16 được thúc đẩy bởi tín hiệu tế bào chủ thông qua thụ thể EGFR. Protein kinase Abl (Abelson tyrosine-protein kinase) hoạt động hạ nguồn của EGFR, điều hòa sự tái cấu trúc actin. Abl tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhập bào của HPV và củng cố quan điểm rằng HPV16 được nhập bào hóa cùng với EGFR theo cách phụ thuộc actin. Con đường tín hiệu này dẫn đến sự di chuyển của protein bề mặt tế bào, như annexin A2/S100A10, đến màng plasma. Tetraspanin là một họ protein màng được tìm thấy trong tất cả các sinh vật nhân chuẩn đa bào. Tetraspanin thường được cho là hoạt động như các protein giàn giáo, neo nhiều protein vào một vùng của màng tế bào. Một đặc điểm quan trọng của tetraspanin là khả năng tương tác ngang với nhau và với các protein xuyên màng khác để tạo thành các microdomain giàu tetraspanin (TEM), còn được gọi là mạng tetraspanin. Tetraspanin đa dạng phối hợp sự phối hợp không gian và thời gian của các thành phần thụ thể xâm nhập của virus. Các miền vi mô này cho phép phân cắt hiệu quả các protein, phân tử tín hiệu và động lực của màng, dẫn đến nhập bào virus [3].

##### Bước 2b: Lỗ bến đỗ

Sau khi các protein virus liên kết với các thụ thể trên tế bào chủ, các "bến đỗ" bắt đầu

lỗ vào trong, tạo thành các túi nhỏ. Các túi này có đường kính khoảng 100 nm và không được bọc bởi các protein clathrin, caveolin hay dynamin - những yếu tố thường thấy trong quá trình nội bào hóa. Quá trình này độc lập với các yếu tố chính cổ điển như clathrin, caveolin và dynamin. Do sự khác biệt trong protein bọc, người ta tin rằng HPV16 sử dụng một con đường nội bào mới, độc lập với các con đường truyền thống. Con đường này có liên quan đến tetraspanin và khung cytoskeleton actin, mang đặc điểm của quá trình macropinocytosis - một quá trình "hấp thu" các hạt lớn vào tế bào. Một số protein đã được chứng minh là có mặt tại các

hố nhập bào HPV16, bao gồm: Obscurin-Like 1 (Obscurin Like Cytoskeletal Adaptor 1- OBSL1); Tiểu đơn vị 8 phức hợp hạt protein vận chuyển (Trafficking Protein Particle Complex Subunit 8-TRAPPC8); Protein hội chứng Wiskott-Aldrich và chất ức chế tương đồng thụ thể cAMP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein and SCAR Homolog - WASH); SNX2 (Sorting Nexin 2) chứa domain BAR. Các protein này có thể hoạt động bằng cách tạo phức hợp với nhau và với tetraspanin, OBSL1 và actin. Phức hợp này có thể kích hoạt actin, độ cong màng, nhập bào virus và phân tách túi [3].

**Bảng 1: Các protein liên quan đến quá trình nhập bào của HPV [4]**

| Protein                                   | Vị trí              | Vai trò khi virus xâm nhiễm                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Integrins $\alpha 6 \beta 4$              | Màng tế bào         | Giúp HPV xâm nhập vào tế bào bằng cách tương tác với HSPG, Biểu hiện giới hạn ở biểu mô đáy ở hemidesmosome; tương tác với LN332 trong ECM; Biểu hiện tăng cường trong vết thương             |
| Annexin A2                                | Nội bào & Ngoại bào | Tương tác L2 với tiểu đơn vị S100A10 của A2t thúc đẩy sự hấp thu của tế bào, vận chuyển đến các thể nội bào muộn và thể đa túi (LE/MVB) và bảo vệ virus khỏi sự phân hủy lysosome             |
| Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) | Màng tế bào         | Có thể được virus sử dụng để điều hòa các con đường tín hiệu tế bào, tăng cường biểu hiện ở mép vết thương biểu mô                                                                            |
| Tetraspanin CD9, CD63, và CD151           | Màng tế bào         | Tetraspanin tương tác với protein L2 của HPV, giúp virus gắn vào các thụ thể trên bề mặt tế bào chủ. Tetraspanin liên quan đến quá trình nội bào hóa HPV, giúp virus xâm nhập vào tế bào chủ. |
| Protease kallikrein-8                     | Ngoại bào           | Phân cắt yếu tố L1, tạo điều kiện thuận lợi cho việc lộ diện L2                                                                                                                               |
| Syndecan-1                                | Màng tế bào         | Đóng vai trò như một thụ thể mà HPV gắn vào                                                                                                                                                   |
| Cyclophilin B                             | Nội bào             | Cyclophilin B đóng góp vào những thay đổi cấu hình ban đầu của L2 và sự phân ly của L1 và L2.                                                                                                 |
| Laminin 332                               | Ngoại bào           | Laminin 332 tương tác với protein L1 của HPV, giúp virus gắn vào các thụ thể trên bề mặt tế bào chủ.                                                                                          |
| HPV L1                                    | Vỏ virus            | Giúp virus xâm nhập vào tế bào                                                                                                                                                                |
| HPV L2                                    | Vỏ virus            | Giúp virus xâm nhập vào tế bào, vận chuyển nội bào.                                                                                                                                           |

## V. QUÁ TRÌNH VẬN CHUYỂN NỘI BÀO

**Bước 3:** Sau khi xâm nhập tế bào, HPV di chuyển đến thể nội bào sớm (Early endosome - EE). Tại đây, dưới tác động của protein Rab5, virus trải qua quá trình trưởng thành, chuyển từ EE sang thể nội bào muộn (Late Endosome - LE). Trong LE, HPV được đóng gói vào các túi vận chuyển gọi là thể đa nang (MVB). Ở MVB, với sự hỗ trợ của các phức hợp protein như CD63-syntenin-1-ALIX và VPS4, vỏ capsid của virus bị tháo rời, giải phóng protein L2/vDNA. Phần lớn protein L1 bị phân hủy, một phần nhỏ L1 kết hợp với L2/vDNA được vận chuyển ngược trở lại bộ máy Golgi (TGN) và cuối cùng đến nhân tế bào. Quá trình này được hỗ trợ bởi sự acid hóa trong nội bào và sự tương tác của các protein khác nhau [5].

**Bước 4:** Quá trình chèn protein Capsid L2 qua màng giúp thu hút protein retromer của tế bào chủ để phân loại virus vào trans-Golgi. Trong giai đoạn đầu xâm nhập khi HPV ở trong bóng, HPV gắn với  $\gamma$ -secretase, một phức hợp protein bao gồm bốn tiểu đơn vị (nicastrin (NCT), presenilin 1 (PS1), presenilin enhancer 2 (PEN2) và anterior pharynx defective-1 (APH1)). Protein tế bào p120 catenin cần thiết cho sự tương tác giữa HPV- $\gamma$ -secretase đồng thời  $\gamma$ -secretase thúc đẩy việc đưa protein vỏ L2 của virus vào màng endosome. Sự nhô ra ngoài màng qua peptide thâm nhập tế bào (Cell-penetrating peptides (CPP)) trên đầu C của L2 làm lộ ra vị trí liên kết retromer, định hướng virus đi theo con đường lây nhiễm thông qua bộ máy Golgi và đến nhân. Quá trình di chuyển của retromer cần sự hỗ trợ của protein Sorting nexin (SNX) như SNX17 và SNX27 và các protein Rab như Rab7b và Rab9a. Phức hợp L2/vDNA của HPV dường như xâm nhập vào transgolgi theo ít nhất hai con đường, một con đường phụ thuộc Rab7b và một con đường phụ thuộc Rab9a [6].

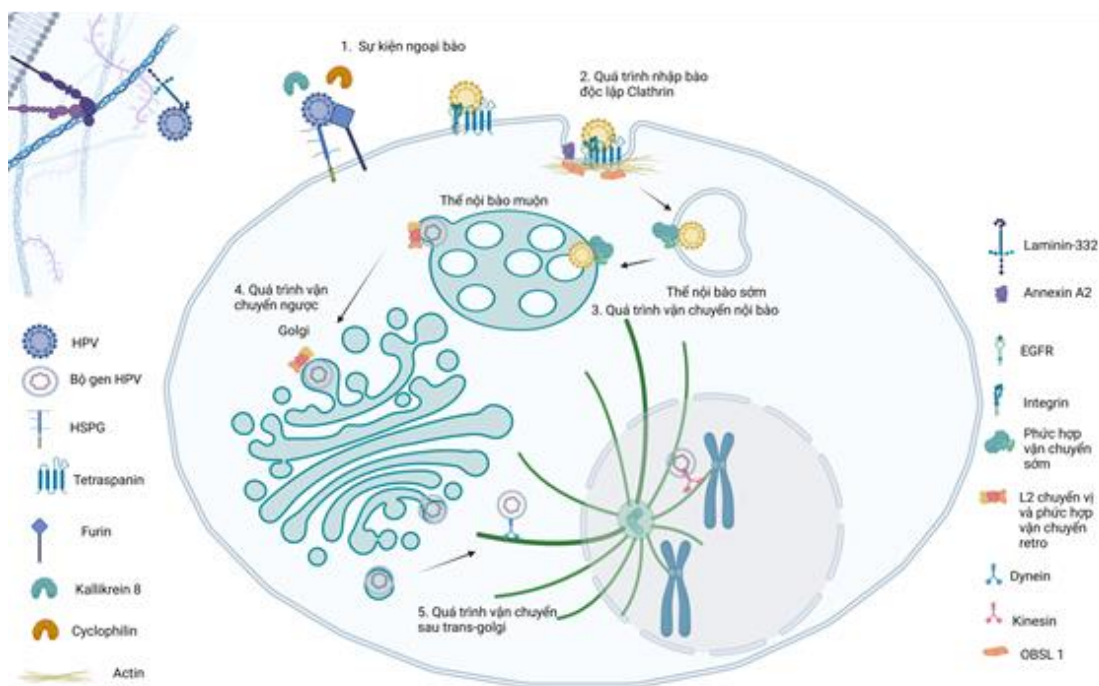
## VI. VẬN CHUYỂN SAU TGN

**Bước 5:** Sự phân mảnh của golgi trong quá trình nguyên phân giải phóng các virion trong túi, tạo điều kiện cho virus di chuyển và trốn tránh cơ chế phòng vệ miễn dịch tế bào. Không giống với các virus giải phóng bộ gen của chúng vào tế bào chất, HPV16 vẫn nằm trong các túi có nguồn gốc từ Golgi cho đến khi quá trình nguyên phân hoàn tất. Sau khi tách khỏi golgi, túi chứa virus liên kết với các vi ống thông qua tương tác L2 với phức hợp vận động dynein đi về trung thể (microtubule organizing center-MTOC). Dynein làm trung gian vận chuyển theo kiểu ngược dòng, di chuyển hàng hóa về phía đầu âm của vi ống, thường thấy kết tụ lại ở trung thể. L2 tạo thành một phức hợp với chuỗi nhẹ dynein và protein liên kết Ran10 (RanBP10) và karyopherin alpha 2 (KPNA2) để thúc đẩy quá trình vận chuyển virus vào nhân đến trung thể MTOC. MTOC trong kỳ trung gian thường nằm gần nhân và thường liên kết chặt chẽ với bộ máy Golgi. Tế bào sử dụng hai nhóm protein vận chuyển chính hoạt động trên các vi ống: kinesin và dynein. Dynein vận chuyển các vật thể về phía đầu âm (-) của vi ống (thường nằm ở các trung thể - centrosome), trong khi kinesin vận chuyển vật thể về phía đầu dương (+) [7].

**Bước 6:** Sau khi đi vào nhân, túi chứa của HPV vẫn còn nguyên vẹn cho đến khi quá trình nguyên phân hoàn tất và lớp vỏ nhân được tái tạo lại. Tuy nhiên túi chứa virus đang ở trung thể, muốn đi đến nhiễm sắc thể cần thay đổi protein vận chuyển từ dynein sang kinesin. Hiện tại, không có bằng chứng nào cho thấy protein L2 là hàng hóa cho kinesin. Tuy nhiên, thật thú vị khi lưu ý rằng một số kinesin phân bào được xác định thông qua sàng lọc siRNA trước đây được cho là cần thiết cho nhiễm trùng HPV. Giả thuyết cho rằng các virion di chuyển đến các đầu của vi ống trục chính có thể liên kết tạm thời với hoặc trở thành gắn với kinetochores.

Điều này sẽ đưa các virion đến gần các nhiễm sắc thể cô đặc, đủ gần để có thể liên kết. HPV16 L2 có vùng liên kết nhiễm sắc thể (chromosome binding region - CBR) từ các gốc 188–334 liên kết với các nhiễm sắc thể. CBR cho phép phức hợp L2/vDNA gắn vào nhiễm sắc thể ở dạng các túi nhỏ (vesicle) trong suốt quá trình nguyên phân mở (open mitosis). Sự kết nối L2 với nhiễm sắc thể giúp đưa các túi L2/vDNA chứa bộ gen virus xâm nhập vào nhân tế bào con. Các màng túi này dường như vẫn còn nguyên vẹn trong suốt nguyên phân và đến cả pha G1 tiếp theo. Ở giai đoạn tiếp theo của vòng đời HPV, bộ gen của HPV tương tác với PML NB (promyelocytic leukemia nuclear bodies). Sau khi hoàn thành quá trình nguyên

phân và tái cấu trúc lớp vỏ nhân, các protein PML sẽ liên kết với các túi chứa HPV [8]. Sau khi tái cấu trúc màng nhân, protein L2 có thể tương tác với protein PML thông qua tương tác SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) và thu nhận protein PML. SUMO là một loại protein nhỏ gắn vào các protein khác trong quá trình gọi là SUMOylation. Tương tự như quá trình ubiquitination, SUMOylation cũng liên quan đến việc gắn kết SUMO vào các protein mục tiêu và có thể ảnh hưởng đến chức năng của chúng. Khi pha G1 tiếp tục diễn ra, protein PML sẽ tập hợp xung quanh các túi chứa HPV. Sau đó các túi màng bị mất đi theo một cơ chế chưa xác định cho phép bắt đầu phiên mã [7].



**Hình 1. Biểu đồ mô tả quá trình xâm nhập của HPV vào tế bào sừng (keratinocyte)**

Bước 1: Virus HPV bám vào ma trận ngoại bào (ECM)

Bước 2: HPV xâm nhập vào tế bào biểu mô thông qua con đường nội bào hóa không phụ thuộc Clathrin

Bước 3: Trong quá trình vận chuyển nội bào các protein trung gian vận chuyển tạo thành phức hợp vận chuyển sớm để thúc đẩy sự trưởng thành của nội bào sớm (EE) và vận chuyển virus đến nội bào muộn/thể đa túi (LE/MVB).

Bước 4: HPV vận chuyển ngược về golgi nhờ sự tương tác của protein L2 với các phức hợp protein liên quan đến vận chuyển ngược dòng

Bước 5: HPV vận chuyển từ Golgi về nhân. Hình ảnh này được tạo ra với BioRender.com ((truy cập ngày 01 tháng 4 năm 2024)).

## VII. CÁC THÁCH THỨC VÀ TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

Vẫn còn nhiều thách thức và triển vọng nghiên cứu quá trình xâm nhập của HPV bao gồm:

- Xác định thêm thụ thể phụ mà HPV sử dụng để xâm nhập tế bào.
- Xác định phương thức HPV di chuyển từ MTOC vào nhiễm sắc thể
- Xác định phương thức HPV phá vỡ túi chứa trong nhân.

Các hướng nghiên cứu tương lai có thể xác định các thụ thể, các kinesin hoặc các lipase mục tiêu bằng các phương pháp sàng lọc siRNA sử dụng các phân tử siRNA (small interfering RNA) để ức chế sự biểu hiện của gen mã hóa các protein cần thiết cho HPV xâm nhập vào tế bào hoặc phương pháp Proximity Ligation Assay (PLA) là một kỹ thuật sinh học phân tử được sử dụng để phát hiện sự tương tác giữa các protein trong tế bào.

## VIII. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về quá trình xâm nhập của HPV là một lĩnh vực quan trọng và đang phát triển nhanh chóng. Mở rộng nghiên cứu về HPV vào các mạng lưới sinh học tế bào sẽ giúp ta hiểu rõ hơn về cách virus thích ứng với các quá trình tế bào để mang lại lợi ích cho chu kỳ sao chép của chúng và phương thức chúng lẩn tránh hệ miễn dịch. Nghiên

cứ này có thể dẫn đến phát triển các phương pháp điều trị và phòng ngừa mới cho nhiễm HPV, cũng như hiểu biết mới về sinh học tế bào và virus.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Singh, D., et al.,** Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*, 2023. 11(2): p. e197-e206.
2. **Ozbun, M.A. and S.K. Campos,** The long and winding road: human papillomavirus entry and subcellular trafficking. *Current opinion in virology*, 2021. 50: p. 76-86.
3. **Mikuličić, S., J. Strunk, and L. Florin,** HPV16 entry into epithelial cells: running a gauntlet. *Viruses*, 2021. 13(12): p. 2460.
4. **Ozbun, M.A.,** Extracellular events impacting human papillomavirus infections: Epithelial wounding to cell signaling involved in virus entry. *Papillomavirus research*, 2019. 7: p. 188-192.
5. **Siddiq, A., J. Broniarczyk, and L. Banks,** Papillomaviruses and endocytic trafficking. *International journal of molecular sciences*, 2018. 19(9): p. 2619.
6. **Young, J.M., et al.,** The known and potential intersections of rab-GTPases in human papillomavirus infections. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2019. 7: p. 139.
7. **DiGiuseppe, S., et al.,** Cruising the cellular highways: How human papillomavirus travels from the surface to the nucleus. *Virus research*, 2017. 231: p. 1-9.
8. **Guion, L.G. and M. Sapp,** The role of promyelocytic leukemia nuclear bodies during HPV infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020. 10: p. 35.

## NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO SINH PHẨM ỨNG DỤNG TRONG CHƯƠNG TRÌNH NGOẠI KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM ĐỊNH NHÓM MÁU VÀ AN TOÀN TRUYỀN MÁU

Võ Ngọc Nguyên<sup>1</sup>, Trần Hữu Tâm<sup>1</sup>, Lê Thị Thùy Như<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Hồng Phương<sup>1</sup>, Vũ Đình Dũng<sup>1</sup>,  
Thái Mỹ Trân<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Phụng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm tạo ra mẫu sinh phẩm là vật liệu để sử dụng trong chương trình ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm (EQA) định nhóm máu và an toàn truyền máu. Các tế bào hồng cầu và huyết thanh người được sử dụng để tạo mẫu sinh phẩm cho xét nghiệm định nhóm máu, nghiệm pháp coombs và thử nghiệm hòa hợp. Nghiên cứu đã đánh giá theo hướng dẫn của CLSI C53-A (2010), ISO13485:2016 và kết luận rằng mẫu đáp ứng tiêu chuẩn để sử dụng trong chương trình EQA. Nghiên cứu hỗ trợ việc triển khai các chương trình EQA mới, nâng cao chất lượng phòng xét nghiệm và đảm bảo an toàn cho hoạt động truyền máu.

**Từ khóa:** xét nghiệm định nhóm máu, an toàn truyền máu, ngoại kiểm tra chất lượng, độ đồng nhất, độ ổn định.

### SUMMARY

This study aims to develop biomaterials for the implementation of external quality assessment (EQA) programs in blood group

determination and transfusion safety. Human RBCs and serum were utilized to create samples for the ABO and RhD blood group systems determination, Coombs test and compatibility testing. The research evaluated the homogeneity and stability of these samples according to CLSI C53-A guidelines (2010) and ISO13485:2016, finding that they meet the required standards for EQA programs. This research supports the implementation of new EQA programs, enhancing laboratory quality and ensuring transfusion safety.

**Keywords:** Blood group determination, blood transfusion safety, external quality assessment, homogeneity, stability.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

An toàn truyền máu đóng vai trò quan trọng trong bảo vệ sức khỏe cộng đồng, yêu cầu độ chính xác cao trong xét nghiệm định nhóm máu và thử nghiệm hòa hợp (WHO, 2022). Các chương trình EQA là công cụ thiết yếu nhằm giám sát, cải thiện độ tin cậy của xét nghiệm, đảm bảo kết quả chính xác và đồng nhất giữa các phòng xét nghiệm (WHO, 2016). Việc phát triển mẫu sinh phẩm sử dụng trong ngoại kiểm tra giúp duy trì kiểm soát chất lượng của các xét nghiệm truyền máu (Brecher, 2005). Dựa trên nghiên cứu năm 2013 của Trần Hữu Tâm và cộng sự về tạo mẫu ngoại kiểm định nhóm máu, nghiên cứu này tiếp tục phát triển quy trình

<sup>1</sup>Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh (TTKCCXN TP.HCM)

Chịu trách nhiệm chính: Võ Ngọc Nguyên  
SĐT: 0942276879

Email: vnnguyen.csqhlhcm@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

sản xuất mẫu sinh phẩm, đảm bảo độ đồng nhất và độ ổn định để ứng dụng trong chương trình EQA về an toàn truyền máu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Máu và chế phẩm máu do Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM cung cấp; đã được xét nghiệm âm tính HIV, HBsAg, HCV, HTLV, kháng thể bất thường, giang mai và sốt rét. Mẫu nghiên cứu bao gồm:

- 1000 mL khối hồng cầu từ 4 túi máu thuộc các nhóm máu O+, A+, B+, AB+.
- 800 mL huyết tương đông lạnh từ 4 túi máu thuộc các nhóm O, A, B, AB.

Hóa chất: Bộ hồng cầu mẫu từ Viện Truyền máu Huyết học TW, Anti A, Anti B, Anti AB, Thrombin, CaCl<sub>2</sub>, NaCl, sodium azide, dung dịch Alsever, dung dịch liss, AHG của Merck (Đức).

### Cỡ mẫu

Nhằm đảm bảo các tiêu chí đánh giá đồng nhất và ổn định, cỡ mẫu được ước tính là 600 ống, chia theo 4 nhóm máu để thực hiện các xét nghiệm sau: (1) Đánh giá độ đồng nhất của mẫu hồng cầu và huyết thanh; (2) Đánh giá độ ổn định theo thời gian của mẫu hồng cầu và huyết thanh đối với xét nghiệm định nhóm máu, thử nghiệm coombs và nghiệm pháp hòa hợp (ISO, 2016). Kết quả nhóm máu của mẫu được trình bày tại Bảng 1.

**Bảng 1. Kết quả định nhóm máu của lô mẫu nghiên cứu**

| Hồng cầu |          | Huyết thanh |          |
|----------|----------|-------------|----------|
| Nhóm máu | Số lượng | Nhóm máu    | Số lượng |
| O+       | 100      | O           | 50       |
| A+       | 100      | A           | 50       |
| B+       | 100      | B           | 50       |
| AB+      | 100      | AB          | 50       |

### Phương pháp sản xuất mẫu

#### ❖ Bước 1: Tách thành phần máu

- Phân loại máu thành 4 nhóm theo nhóm máu A, B, AB hoặc O, bảo quản trong túi chống đông CPDA-1 ở nhiệt độ 2-8°C.
- Máu toàn phần ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong 5 phút để tách hồng cầu và huyết tương.
- Huyết tương được chuyển đổi thành huyết thanh bằng cách sử dụng thrombin và canxi clorua. Mẫu hồng cầu và huyết thanh sau đó được bảo quản ở 2-8°C.

#### ❖ Bước 2: Tinh sạch, đồng nhất mẫu

- Mẫu hồng cầu được rửa bằng dung dịch đệm PBS ở pH 7.3 ba lần. Hồng cầu đã rửa

sau đó được đặt trong dung dịch Alsever ở nồng độ 5-15%.

- Mẫu huyết thanh được lọc qua giấy lọc (lọc thô) và màng lọc xốp 0,45 µm (lọc thô) để tinh sạch.

– Các mẫu được đồng nhất bằng máy khuấy từ và bảo quản ở 2-8°C nếu không sử dụng ngay.

#### ❖ Bước 3: Tạo mẫu mẫu dương tính với nghiệm pháp coomb

Mẫu hồng cầu dương tính với nghiệm pháp coombs: Kháng thể IgG được trộn với dung dịch hồng cầu theo tỉ lệ thể tích 1:29. Hỗn hợp được ủ ở 37°C trong 15 phút.

Mẫu huyết thanh dương tính với nghiệm pháp coombs: Kháng thể IgG được trộn với

dung dịch huyết thanh theo tỉ lệ thể tích 1:19 và natri azide được thêm vào dung dịch theo tỉ lệ thể tích 1:9.

#### ❖ **Bước 4: Phân phối mẫu**

Phân phối 2 ml mẫu vào ống vô trùng dung tích 5 ml, bảo quản ở 2-8°C.

#### **Phương pháp hiệu giá kháng thể**

Hiệu giá kháng thể là một phương pháp bán định lượng được sử dụng để xác định nồng độ kháng thể trong mẫu, theo các bước sau:

- Đánh dấu 10 ống theo nồng độ pha loãng (1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512).
- Thêm 250 µl dung dịch nước muối sinh lý vào tất cả các ống ngoại trừ ống 1/1.
- Thêm 250 µl mẫu cần kiểm tra vào ống 1/1 và 1/2.
- Sử dụng pipet để trộn dung dịch trong

ống 1/2 nhiều lần, sau đó chuyển 250 µl từ ống 1/2 sang ống tiếp theo (1/4).

- Lặp lại quá trình pha loãng với các ống tiếp theo. Ống cuối cùng (1/512) loại bỏ 250µl.

- Hút 2 giọt hồng cầu/huyết thanh pha loãng từ mỗi ống vào các ống sạch được đánh dấu tương ứng để thực hiện xét nghiệm định nhóm máu bằng phương pháp trong ống nghiệm.

- Đọc kết quả theo ví dụ trong Bảng 2.

Nồng độ pha loãng mà tại đó quan sát được sự ngưng kết sẽ ghi nhận là 1+. Nếu kết quả 1+ được quan sát ở ít hơn 3 lần pha loãng liên tiếp, kết luận là không có sự khác biệt đáng kể. Các mẫu có tỉ lệ pha loãng lớn hơn 1/64, trong đó quan sát được sự ngưng kết 1+, được coi là có nồng độ kháng thể cao (Brecher, 2005).

**Bảng 2. Ví dụ về đọc kết quả ngưng kết ở các nồng độ pha loãng**

|                      |       | Tỉ lệ pha loãng |    |    |    |    |    |    |     |     |     | Kết quả hiệu giá kháng thể |
|----------------------|-------|-----------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|----------------------------|
|                      |       | 1               | 2  | 4  | 8  | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | 512 |                            |
| <b>Mức ngưng kết</b> | Mẫu A | 3+              | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 2+ | 1+ | 0   | 0   | 0   | 64                         |
|                      | Mẫu B | 4+              | 4+ | 4+ | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 1+  | 0   | 0   | 128                        |

**Thông số Hemoglobin toàn phần (Hb) và Hematocrit (HCT):** Đo bằng máy ABX Micro60 automatic analyzer.

**Nồng độ dịch nổi Hemoglobin:** Máu được ly tâm ở tốc độ 4200 vòng/phút trong 10 phút để thu được dịch nổi. Dịch nổi sau đó được chuyển sang ống và ly tâm lại ở tốc độ 11500 vòng/phút trong 15 phút. Dịch nổi được thu thập và pha loãng 1/10 trong nước cất. Sử dụng phương pháp Harboe để đo

nồng độ hemoglobin trong dịch nổi.

**Phương pháp đánh giá độ đồng nhất và độ ổn định (CLSI, 2010)**

#### ❖ **Đánh giá độ đồng nhất**

Lấy 10% trong mỗi lô mẫu để kiểm tra bằng phương pháp lấy ngẫu nhiên.

#### *Mẫu hồng cầu*

Tính toán tỉ lệ tiêu huyết, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, hệ số biến thiên như sau:

$$\text{Tỉ lệ tiêu huyết(\%)} = \frac{\text{Nồng độ dịch nổi Hemoglobin (g/l)} \times [100 - \text{HCT (\%)}]}{\text{Hemoglobin toàn phần (g/l)}}$$

Giá trị trung bình:  $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$  với  $x_i$  là số lượng hồng cầu,  $n$  là số mẫu kiểm tra.

Chỉ tiêu kỹ thuật đánh giá độ đồng nhất đối với mẫu hồng cầu là tỉ lệ tiêu huyết trung bình và kết quả định nhóm máu, trong đó: Tỉ lệ tiêu huyết trung bình  $\leq 1\%$ : chấp nhận (đạt). Tỉ lệ tiêu huyết  $> 1\%$ : không chấp nhận. Kết quả định nhóm máu đạt khi 100% tương đồng kết quả ban đầu.

#### *Mẫu huyết thanh*

Sử dụng Bộ hồng cầu mẫu kiểm tra nồng độ pha loãng có độ tiêu huyết 1+ trong phương pháp hiệu giá kháng thể để đánh giá mẫu huyết thanh. Các mẫu kiểm tra không có sự sai biệt từ 3 nồng độ pha loãng được đánh giá là chấp nhận (đạt). Các mẫu kiểm tra có sự sai biệt từ 3 nồng độ pha loãng: không chấp nhận (không đạt).

#### *❖ Đánh giá độ ổn định*

Lấy 10% trong mỗi lô mẫu được chọn ngẫu nhiên để kiểm tra độ ổn định, bảo quản mẫu ở nhiệt độ 2-8°C. Tiêu chí đánh giá gồm:

– Tỉ lệ tiêu huyết  $\leq 1\%$  và 100% kết quả định nhóm máu tương đồng kết quả ban đầu đối với mẫu hồng cầu;

– Kết quả hiệu giá kháng thể của mẫu huyết thanh: Các mẫu kiểm tra không có sự sai biệt từ 3 nồng độ pha loãng được đánh

giá là chấp nhận (đạt). Các mẫu kiểm tra có sự sai biệt từ 3 nồng độ pha loãng: không chấp nhận (không đạt);

– Kết quả nghiệm pháp coombs trực tiếp: 100% hồng cầu O dương tính và hồng cầu A, B, AB âm tính được chấp nhận là đạt;

– Kết quả nghiệm pháp coombs gián tiếp: 100% huyết thanh A dương tính và huyết thanh O, B, AB âm tính được chấp nhận là đạt;

– Kết quả phản ứng hòa hợp của mẫu hồng cầu A và huyết thanh AB: 100% hòa hợp được chấp nhận là đạt.

**Thu thập, đánh giá dữ liệu:** thực hiện thống kê mô tả, sử dụng phần mềm Microsoft Excel.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### **Đánh giá độ đồng nhất**

Kết quả đánh giá độ đồng nhất được trình bày tại Bảng 3. cho thấy tỉ lệ tiêu huyết trung bình cao nhất gặp ở nhóm máu AB (0,183%) và thấp nhất ở nhóm máu O (0,137%). Kết quả này thấp hơn tiêu chuẩn Châu Âu (0,8%) và tiêu chuẩn FDA (1%), đạt yêu cầu đề ra là  $\leq 1\%$ . Phân tích định nhóm máu của các mẫu 100% tương đồng với kết quả nhóm máu của nguyên vật liệu, đạt độ đồng nhất.

**Bảng 3. Kết quả tỉ lệ tiêu huyết và định nhóm máu của mẫu hồng cầu sau sản xuất theo nhóm máu**

| Hồng cầu | Thông số                        | Kết quả |
|----------|---------------------------------|---------|
| <b>O</b> | HCT (%)                         | 7,16    |
|          | Hb (g/l)                        | 26,36   |
|          | Nồng độ dịch nổi Hb (g/l)       | 0,04    |
|          | Tỉ lệ tiêu huyết trung bình (%) | 0,137   |
|          | Định nhóm máu                   | O       |

|           |                                 |       |
|-----------|---------------------------------|-------|
| <b>B</b>  | HCT (%)                         | 7,42  |
|           | Hb (g/l)                        | 25,40 |
|           | Nồng độ dịch nổi Hb (g/l)       | 0,04  |
|           | Tỉ lệ tiêu huyết trung bình (%) | 0,136 |
|           | Định nhóm máu                   | B     |
| <b>A</b>  | HCT (%)                         | 6,64  |
|           | Hb (g/l)                        | 20,00 |
|           | Nồng độ dịch nổi Hb (g/l)       | 0,04  |
|           | Tỉ lệ tiêu huyết trung bình (%) | 0,168 |
|           | Định nhóm máu                   | A     |
| <b>AB</b> | HCT (%)                         | 7,44  |
|           | Hb (g/l)                        | 18,20 |
|           | Nồng độ dịch nổi Hb (g/l)       | 0,04  |
|           | Tỉ lệ tiêu huyết trung bình (%) | 0,183 |
|           | Định nhóm máu                   | AB    |

Mẫu huyết thanh sau sản xuất được đánh giá độ đồng nhất bằng phương pháp hiệu giá kháng thể với kết quả tại Bảng 4. Kết quả cho thấy huyết thanh O và AB không có sự khác biệt giữa các ống nghiệm, tạo ngưng kết 1+ tại tỉ lệ pha loãng 1/128, hiệu giá kháng thể 100% ở mức 128. Huyết thanh B có kết

quả hiệu giá kháng thể của 80% mẫu ở mức 128, 20% ở mức 64. Huyết thanh A có kết quả hiệu giá kháng thể của 40% mẫu ở mức 128, 60% ở mức 64. Không có mẫu huyết thanh nào có sai biệt hiệu giá kháng thể quá 3 mức nồng độ 3 loãng, do đó các mẫu huyết thanh sau sản xuất đạt độ đồng nhất.

**Bảng 4. Kết quả hiệu giá kháng thể của mẫu huyết thanh sau sản xuất theo nhóm máu**

| Huyết thanh | Kết quả hiệu giá kháng thể |       |       |       |       |
|-------------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
|             | Ống 1                      | Ống 2 | Ống 3 | Ống 4 | Ống 5 |
| AB          | 128                        | 128   | 128   | 128   | 128   |
| O           | 128                        | 128   | 128   | 128   | 128   |
| B           | 128                        | 128   | 64    | 128   | 128   |
| A           | 64                         | 64    | 128   | 64    | 128   |

#### **Đánh giá độ ổn định**

Dựa trên khảo cứu tài liệu, thời gian bảo quản hồng cầu trong dung dịch Alsever là 28 ngày do đó nghiên cứu chọn thời gian theo dõi là 30 ngày nhằm khảo sát hạn sử dụng tối đa của mẫu.

**Bảng 5. Độ ổn định của hồng cầu trong 30 ngày bảo quản**

| Hồng cầu | Ngày | Tỉ lệ tiêu huyết trung bình (%) | Định nhóm máu |
|----------|------|---------------------------------|---------------|
| <b>O</b> | 0    | 0,137                           | O             |
|          | 10   | 0,252                           | O             |
|          | 20   | 0,429                           | O             |
|          | 30   | 0,762                           | O             |

|           |    |       |    |
|-----------|----|-------|----|
| <b>A</b>  | 0  | 0,168 | A  |
|           | 10 | 0,278 | A  |
|           | 20 | 0,454 | A  |
|           | 30 | 0,728 | A  |
| <b>B</b>  | 0  | 0,136 | B  |
|           | 10 | 0,241 | B  |
|           | 20 | 0,351 | B  |
|           | 30 | 0,656 | B  |
| <b>AB</b> | 0  | 0,183 | AB |
|           | 10 | 0,294 | AB |
|           | 20 | 0,464 | AB |
|           | 30 | 0,769 | AB |

Theo Bảng 5, tỉ lệ tiêu huyết trung bình của hồng cầu trong quá trình bảo quản 30 ngày thấp nhất ở Nhóm máu B và cao nhất ở Nhóm máu AB. Tất cả các mẫu hồng cầu sau 30 ngày bảo quản đều đáp ứng tiêu chí ổn

định (tỉ lệ tiêu huyết  $\leq 1\%$ , kết quả định nhóm máu tương đồng kết quả sau sản xuất). Kết quả của 10% mẫu lấy ngẫu nhiên để đánh giá ổn định của huyết thanh trong 30 ngày bảo quản được trình bày tại Bảng 6.

**Bảng 6. Độ ổn định của huyết thanh trong 30 ngày bảo quản**

| Huyết thanh | Kết quả hiệu giá kháng thể |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |     |     |    |    |
|-------------|----------------------------|-----|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|----|----|-----|-----|----|----|
|             | AB                         |     |    |    | O   |     |    |    | B   |     |    |    | A   |     |    |    |
| Ngày        | 0                          | 10  | 20 | 30 | 0   | 10  | 20 | 30 | 0   | 10  | 20 | 30 | 0   | 10  | 20 | 30 |
| Ống 1       | 128                        | 128 | 64 | 32 | 128 | 128 | 64 | 32 | 128 | 128 | 64 | 32 | 64  | 64  | 32 | 16 |
| Ống 2       | 128                        | 128 | 64 | 32 | 128 | 128 | 64 | 32 | 64  | 64  | 64 | 32 | 64  | 64  | 64 | 32 |
| Ống 3       | 128                        | 128 | 64 | 32 | 128 | 128 | 64 | 32 | 64  | 64  | 64 | 32 | 64  | 64  | 32 | 16 |
| Ống 4       | 128                        | 64  | 32 | 32 | 128 | 64  | 32 | 32 | 64  | 64  | 32 | 32 | 64  | 64  | 64 | 32 |
| Ống 5       | 128                        | 128 | 64 | 32 | 128 | 128 | 64 | 32 | 64  | 64  | 32 | 16 | 128 | 128 | 64 | 32 |

Theo Bảng 6, nồng độ pha loãng sau 30 ngày thấp nhất ở Huyết thanh A (40% mẫu có kết quả hiệu giá kháng thể ở tỉ lệ 16) và cao nhất ở Huyết thanh AB và Huyết thanh O (100% mẫu có kết quả hiệu giá kháng thể ở tỉ lệ 32). Tất cả các kết quả tại cùng một thời điểm ở các mẫu không lệch khỏi 3 mức pha loãng, do đó tất cả các mẫu huyết thanh

sau 30 ngày bảo quản đáp ứng tiêu chí ổn định. Kết quả thử nghiệm hòa hợp và nghiệm pháp coombs cũng được thực hiện với tần suất mỗi 10 ngày trong vòng 30 ngày, kết quả được trình bày trong Bảng 7. Tất cả các mẫu thử nghiệm đều tương đồng với kết quả ban đầu.

**Bảng 7. Kết quả nghiệm pháp coombs và thử nghiệm hòa hợp**

| Thời gian | Kết quả coombs trực tiếp của mẫu hồng cầu (số lượng ống) |   |   |    | Kết quả coombs gián tiếp của mẫu huyết thanh (số lượng ống) |   |   |    | Kết quả thử nghiệm hòa hợp (số lượng ống) |
|-----------|----------------------------------------------------------|---|---|----|-------------------------------------------------------------|---|---|----|-------------------------------------------|
|           | O                                                        | A | B | AB | O                                                           | A | B | AB |                                           |
| Ngày 0    | +                                                        | - | - | -  | -                                                           | + | - | -  | Hòa hợp                                   |
| Ngày 10   | +                                                        | - | - | -  | -                                                           | + | - | -  | Hòa hợp                                   |
| Ngày 20   | +                                                        | - | - | -  | -                                                           | + | - | -  | Hòa hợp                                   |
| Ngày 30   | +                                                        | - | - | -  | -                                                           | + | - | -  | Hòa hợp                                   |

**IV. BÀN LUẬN**

Kết quả đánh giá độ đồng nhất và độ ổn định cho thấy tỉ lệ tiêu huyết trung bình của hồng cầu trên các nhóm máu khác nhau (O, A, B, AB) thấp hơn so với tiêu chuẩn Châu Âu và FDA; Kết quả định nhóm máu tương đồng với kết quả ban đầu. Tỉ lệ tiêu huyết trung bình thấp nhất ở Nhóm máu B, cao nhất ở Nhóm máu AB. Những kết quả này xác nhận sự ổn định của mẫu trong điều kiện bảo quản sau 30 ngày. Ngoài ra, các mẫu huyết thanh thể hiện tính đồng nhất và ổn định trong suốt thời gian bảo quản thông qua kết quả định nhóm máu tương đồng với kết quả ban đầu và đạt về hiệu giá kháng thể. Như vậy, nghiên cứu thành công xây dựng quy trình sản xuất mẫu ngoại kiểm định nhóm máu và an toàn truyền máu đạt độ đồng nhất và độ ổn định về mặt thống kê, quy trình cung cấp được đánh giá đạt theo tiêu chuẩn quốc tế ISO 13485:2016 để sử dụng trong chương trình ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Trần Hữu Tâm và cộng sự.** (2013). Nghiên cứu sản xuất mẫu ngoại kiểm sử dụng trong chương trình ngoại kiểm tra chất lượng xét nghiệm định nhóm máu. Báo cáo nghiên cứu
2. **Brecher, M. E.** (2005). AABB technical manual. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks.
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** (2010). Characterization and qualification of natural reference materials for laboratory medicine (CLSI C53-A). Wayne, PA: CLSI.
4. **International Organization for Standardization.** (2015). Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons (ISO 13528: 2015). Geneva, Switzerland: ISO.
5. **International Organization for Standardization.** (2016). Medical devices —Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (ISO 13485:2016). Geneva, Switzerland: ISO.
6. **World Health Organization.** (2016). Manual for organizing a national external quality assessment programme for health laboratories and other testing sites. Geneva, Switzerland: WHO.
7. **World Health Organization.** (2022). Global status report on blood safety and availability 2021. World Health Organization.

cấp cơ sở, Trung tâm Kiểm chuẩn Xét nghiệm TP. Hồ Chí Minh.

## KHẢO SÁT TỶ LỆ BIẾN THỂ HEMOGLOBIN QUA CỜ BÁO TRÊN PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN DI MAO QUẢN HbA1C

Nguyễn Chiêu Thục Đoàn<sup>1</sup>, Ngô Quốc Đạt<sup>2</sup>,  
Nguyễn Hoàng Tuyết Minh<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

HbA1C là một chỉ số quan trọng giúp chẩn đoán, theo dõi điều trị ở các bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên độ chính xác chỉ số này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố trong đó có các biến thể hemoglobin, chiếm một phần không nhỏ trong dân số. Việc chọn lựa phương pháp định lượng HbA1C phù hợp để không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu và có thể gợi ý sàng lọc thêm các bệnh hemoglobin là một việc cần quan tâm tại các phòng xét nghiệm. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ phát hiện các Hemoglobin bất thường bằng kỹ thuật điện di mao quản HbA1c trên thiết bị Sebia Capillarys 3 Octa; so sánh khả năng phát hiện biến thể hemoglobin của hai phương pháp điện di mao quản (CE) và sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (HPLC). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang phân tích 3951 mẫu bệnh nhân được thu thập từ tháng 12/2022- 10/2023 tại Bệnh viện đa khoa Xuyên Á thực hiện xét nghiệm HbA1C bằng phương pháp CE trên thiết bị Sebia Capillarys 3 Octa . **Kết quả:** Trong 205/3951 ca gắn cờ báo “Atypical profile”- nghi ngờ có biến thể hemoglobin được tiếp tục phân tích bằng xét

nghiệm điện di mao quản hemoglobin để xác định thành phần bất thường, chiếm tỷ lệ 5,2%. Trong đó, tỷ lệ các loại biến thể Hb trong nhóm có cờ báo là HbE 70,24%, HbA2 tăng 37,5%, HbF tăng 26,8%, HbD 11,7%, HbC 4%, Hb Bart và HbH 1,5%. Trong số 59 mẫu có gắn cờ báo biến thể hemoglobin bất thường trên phương pháp CE có 2 kết quả trên phương pháp HPLC không có cảnh báo mặc dù kết quả điện di cho thấy HbF, HbA2 tăng. Trên phương pháp HPLC có 14 kết quả không phân tách được HbA1c với các thành phần Hb bất thường khác nên gắn cảnh báo “Không trả kết quả HbA1c”, phương pháp CE chỉ có 2 kết quả không phân tách được. Kết quả trung bình HbA1C ở những mẫu có hemoglobin bất thường có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp HPLC và CE. **Kết luận:** Xét nghiệm HbA1c bằng phương pháp CE có khả năng phát hiện biến thể hemoglobin tốt hơn so với HPLC và ít bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của các hemoglobin bất thường. Việc sử dụng phương pháp CE có thể giúp các phòng xét nghiệm đảm bảo kết quả HbA1c chính xác hơn ở bệnh nhân ĐTĐ có mang biến thể hemoglobin đồng thời hỗ trợ sàng lọc các trường hợp có hiện diện biến thể hemoglobin trong cộng đồng.

**Từ khóa:** HbA1C, điện di mao quản, biến thể hemoglobin

### SUMMARY

#### THE RATE OF HEMOGLOBIN VARIANTS THROUGH FLAGGING IN

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Xuyên Á

<sup>2</sup>Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính Nguyễn Chiêu Thục Đoàn  
Email: nguyenchieuthucdoan@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 25.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## THE CAPILLARY ELECTROPHORESIS HbA1C METHOD

**Introduction:** HbA1C is an important criteria for diagnosing and monitoring treatment in diabetic patients. However, its accuracy can be affected by various factors, including hemoglobin variants, which are present in a significant portion of the population. Selecting an appropriate HbA1C quantification method that minimizes interference and can also help screen for hemoglobinopathies is a crucial consideration for laboratories. **Objective:** To determine the detection rate of abnormal hemoglobins using capillary electrophoresis (CE) for HbA1C on the Sebia Capillarys 3 Octa and compare the ability of CE and ion-exchange high-performance liquid chromatography (HPLC) in detecting hemoglobin variants. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study analyzing 3,951 patient samples collected between December 2022 and October 2023 at Xuyen A General Hospital. HbA1C testing was performed using CE on the Sebia Capillarys 3 Octa system. **Results:** Among 205 out of 3,951 cases flagged as having an “Atypical profile”—suspected hemoglobin variants—further analysis using capillary electrophoresis for hemoglobin composition was conducted, 5.2% of total cases. The distribution of hemoglobin variants in flagged cases included HbE (70.24%), increased HbA2 (37.5%), increased HbF (26.8%), HbD (11.7%), HbC (4%), and Hb Bart’s/HbH (1.5%). Among 59 samples flagged for hemoglobin variants by CE, two cases showed no warning on HPLC despite electrophoresis results indicating increased HbF and HbA2. Additionally, 14 cases on HPLC could not distinguish HbA1C from abnormal hemoglobin components and were flagged as “Unable to report HbA1C,” whereas only two cases faced this issue with CE. The mean HbA1C

levels in samples with hemoglobin abnormalities showed a statistically significant difference between the two methods (HPLC vs. CE).

**Conclusion:** HbA1C testing using the CE method demonstrates superior detection of hemoglobin variants compared to HPLC and is less affected by abnormal hemoglobin presence. Utilizing CE can help laboratories ensure more accurate HbA1C results in diabetic patients carrying hemoglobin variants while also facilitating the screening of hemoglobinopathies in the community.

**Keywords:** HbA1C, capillary electrophoresis, hemoglobin variants.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê mới nhất của Hiệp hội Đái tháo đường thế giới (International Diabetes Federation – IDF) năm 2021, thế giới có khoảng 537 triệu người trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường (ĐTĐ). Con số này ước tính sẽ tăng lên 643 triệu người vào năm 2030.<sup>1</sup>

HbA1c là một sản phẩm của quá trình glycosyl hóa không enzyme, trong đó phân tử glucose liên kết bền vững với phần N-terminal của chuỗi  $\beta$ -globin trong phân tử hemoglobin. Ở người trưởng thành khỏe mạnh, HbA1c chiếm khoảng 4-6% tổng lượng hemoglobin.<sup>2</sup> Tuổi thọ trung bình của hồng cầu là 120 ngày, nên mức HbA1c phản ánh mức đường huyết trung bình trong khoảng 2-3 tháng trước đó.<sup>3,15</sup> Trong điều kiện tăng đường huyết mạn tính như đái tháo đường, tỷ lệ glycosyl hóa hemoglobin tăng lên, dẫn đến tăng nồng độ HbA1c.

Có nhiều yếu tố khác nhau có thể ảnh hưởng đến kết quả HbA1c, trong đó có hai yếu tố quan trọng là nồng độ glucose huyết

tương trung bình và tuổi thọ của hồng cầu. Nếu tuổi thọ hồng cầu bị rút ngắn do bất kỳ tình trạng bệnh lý nào như bệnh hemoglobin, tan máu,... hemoglobin trưởng thành sẽ có ít thời gian để bị glycosyl hóa và mức HbA1c sẽ thấp hơn.<sup>5</sup> Thực tế cho thấy, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính rằng khoảng 5% dân số thế giới đang mang mầm bệnh di truyền rối loạn hemoglobin (Hb). Ở Việt Nam, tần suất xuất hiện các biến thể hemoglobin chiếm tỉ lệ thay đổi từ 1,5 - 25%, tùy theo nhóm dân tộc.<sup>6</sup> Điều này làm cho bệnh lý hemoglobin trở thành một vấn đề sức khỏe đáng quan tâm, không chỉ ở quy mô bệnh lý huyết học mà cả ở quy mô sức khỏe cộng đồng. Các chuyên gia cũng khuyến cáo các phòng xét nghiệm cần ước tính tỉ lệ mang biến thể hemoglobin trong quần thể bệnh nhân khi lựa chọn phương pháp xét nghiệm HbA1c.<sup>5</sup>

Hiện nay, có nhiều phương pháp định lượng HbA1c như sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (HPLC), miễn dịch độ đục, enzyme, sắc ký ái lực boronat và điện di mao quản (CE); mỗi phương pháp đều có những lợi thế và hạn chế riêng<sup>34,35</sup>. Trong đó, định lượng HbA1c bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion được Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) công bố là một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường<sup>36</sup>. Điện di mao quản là phương pháp định lượng HbA1c hiện đại phân tích được các thành phần của hemoglobin. Vì thế, bên cạnh xét nghiệm HbA1c thì điện di mao quản còn có ưu điểm là định lượng được một số biến thể hemoglobin qua đó tầm soát được bệnh lý hemoglobin trong mẫu máu.

Hiện tại Bệnh viện đa khoa Xuyên Á được trang bị hai hệ thống định lượng HbA1C với hai phương pháp khác biệt là điện di mao quản (CE) và sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (HPLC), vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài để có cơ sở ứng dụng phương pháp định lượng HbA1C phù hợp hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi điều trị bệnh đái tháo đường ở những bệnh nhân có biến thể hemoglobin. Nghiên cứu tiến hành với hai mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ phát hiện các Hemoglobin bất thường bằng kỹ thuật điện di mao quản HbA1c trên thiết bị Sebia Capillarys 3 Octa.
2. So sánh khả năng phát hiện biến thể hemoglobin của hai phương pháp điện di mao quản (CE) và sắc ký lỏng hiệu năng cao trao đổi ion (HPLC).

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu từ tháng 12/2022 - 10/2023 tại Bệnh viện đa khoa Xuyên Á với tổng số mẫu thực hiện xét nghiệm HbA1C bằng phương pháp CE trên thiết bị Sebia là 3951 ca. Trong đó có 205 ca gắn cờ báo “Atypical profile”- nghi ngờ có biến thể hemoglobin được tiếp tục phân tích bằng xét nghiệm điện di mao quản hemoglobin để xác định thành phần bất thường. Tiêu chuẩn loại trừ: những mẫu máu có thể tích ít hơn 1mL, mẫu máu bị đông.

### Phương pháp nghiên cứu

Cắt ngang phân tích.

### Cỡ mẫu nghiên cứu

Ước lượng cỡ mẫu nghiên cứu tổng quát dựa trên tỉ lệ lưu hành:

$$n \geq (1,96/m)^2 p'(1-p')$$

Trong đó: n là cỡ mẫu, p' là tỷ lệ người có xuất hiện biến thể hemoglobin (tùy loại) trong cộng đồng từ các nghiên cứu trước đó và m là độ sai số lấy giá trị = 0,02 với khoảng tin cậy 95%.

- Tỷ lệ người mang gen thalassemia = 14% (Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương 2017).

$$\Rightarrow n \geq 1156$$

- Tỷ lệ Hemoglobin HbC = 4,55% (Tạp chí y học Việt Nam số 420 tháng 11/2020).

$$\Rightarrow n \geq 456$$

- Tỷ lệ Hemoglobin HbD = 1,52% (Tạp chí y học Việt Nam số 420 tháng 11/2020).

$$\Rightarrow n \geq 142$$

- Tỷ lệ HbE = 4,5% (Tạp chí y học Việt Nam số 518 - số 1 - tháng 9/2022).

$$\Rightarrow n \geq 450$$

$$\Rightarrow \text{Cỡ mẫu nghiên cứu } n \geq 2204$$

#### **Các bước tiến hành nghiên cứu**

Bệnh nhân được bác sĩ chỉ định xét nghiệm HbA1c sẽ được thu thập 1,5- 2 mL máu toàn phần vào ống EDTA. Quy trình lấy, bảo quản và vận chuyển mẫu bệnh phẩm tuân thủ quy trình thao tác chuẩn được Khoa Xét nghiệm quy định theo tiêu chuẩn chất lượng ISO 15189:2012. Mẫu bệnh phẩm được phân tích càng sớm càng tốt, hoặc có thể bảo quản mẫu tối đa 7 ngày ở điều kiện nhiệt độ 2 - 8 °C hoặc trong vòng 24 giờ ở điều kiện nhiệt độ phòng (15 đến 30°C). Thực hiện xét nghiệm HbA1c trên máy Sebia Capillarys 3 Octa. Mẫu bệnh phẩm có cờ báo nghi ngờ xuất hiện đỉnh hemoglobin bất thường sẽ được dùng để chạy xác định lại

bằng phương pháp điện di hemoglobin trên máy Capillarys. Bệnh nhân không cần lấy mẫu thêm. Một số mẫu có cờ báo hemoglobin bất thường sẽ được chọn ngẫu nhiên để chạy đồng thời trên máy Tosohs G11 HbA1c theo phương pháp HPLC để so sánh, đánh giá khả năng phát hiện hemoglobin bất thường

#### **Cách thu thập số liệu**

Tất cả thông tin về bệnh nhân được thu thập từ phần mềm quản lý thông tin xét nghiệm Labconn của Khoa Xét nghiệm Bệnh viện đa khoa Xuyên Á. Các số liệu được thu thập phù hợp với mục tiêu nghiên cứu gồm: thông tin trên mẫu, thông tin cờ báo biến thể trên máy điện di mao quản Sebia Capillarys 3 Octa, kết quả điện di hemoglobin của những mẫu có gắn cờ báo “Atypical profile”, kết quả định lượng HbA1C trên hai thiết bị Sebia Capillarys 3 Octa (phương pháp CE) và Tosoh G11 (phương pháp HPLC).

#### **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu**

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 14. Sử dụng tần số và tỷ lệ % để mô tả cho các biến định tính như giới tính, nhóm tuổi và tỷ lệ biến thể hemoglobin, kiểm định t-test để so sánh kết quả xét nghiệm định lượng HbA1c giữa hai phương pháp với ngưỡng bác bỏ là  $p < 0.05$ .

#### **Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu này được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 767/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24 tháng 10 năm 2022.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm nhân trắc học của nhóm nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học của nhóm có gắn cờ báo biến thể hemoglobin**

| Đặc điểm         | Tần số (ca) | Tỷ lệ % |
|------------------|-------------|---------|
| <b>Giới tính</b> |             |         |
| Nam              | 74          | 36,1    |
| Nữ               | 131         | 63,9    |
| <b>Nhóm tuổi</b> |             |         |
| $\leq 45$        | 37          | 18,0    |
| 46-60            | 81          | 39,5    |
| $\geq 61$        | 87          | 42,5    |
| <b>Tổng</b>      | 205         | 100     |

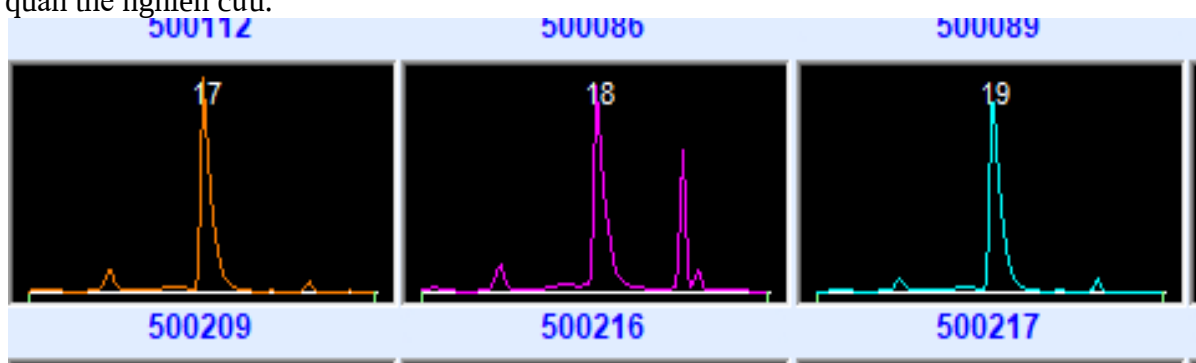
**Nhận xét:** Kết quả cho thấy đối tượng nghiên cứu có tỷ lệ nữ gấp 1,7 lần nam. Các đối tượng trong nhóm có gắn cờ báo nghi ngờ xuất hiện biến thể hemoglobin có độ tuổi trung bình là  $58 \pm 14$  (22 - 97). Đa số là người cao tuổi, trên 61 tuổi, chiếm tỷ lệ 42,5%.

#### 3.2. Tỷ lệ phát hiện các biến thể hemoglobin bằng kỹ thuật điện di mao quản HbA1c

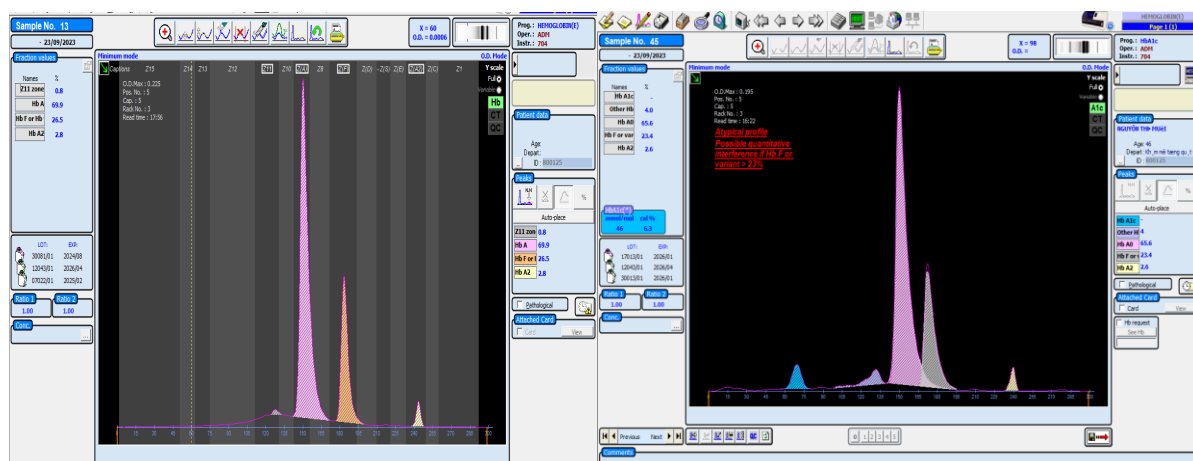
**Bảng 2. Tỷ lệ mẫu có cờ báo biến thể hemoglobin trên máy Sebia Capillarys 3 Octa**

|               | Thực hiện xét nghiệm HbA1c | Có cờ báo bất thường hemoglobin |
|---------------|----------------------------|---------------------------------|
| Số lượng (ca) | 3951                       | 205                             |
| Tỷ lệ (%)     | 100                        | 5,2                             |

**Nhận xét:** Theo bảng 2 cho thấy, trong số 3951 bệnh nhân thực hiện xét nghiệm HbA1c từ 12/2022 đến 10/2023 trên máy Sebia Capillarys 3 Octa bằng phương pháp điện di mao quản, phát hiện có 205 trường hợp có bất thường hemoglobin, chiếm tỷ lệ 5,2% trong tổng số quần thể nghiên cứu.



**Hình 1. Biểu đồ điện di trên chương trình HbA1C với màu cam biểu thị các kết quả HbA1C cao, màu xanh - kết quả HbA1C bình thường, màu tím - kết quả nghi ngờ có biến thể hemoglobin**



Hình 2. Kết quả HbA1C có cờ báo biến thể hemoglobin HbF và HbA2 tăng (hình trái) và kết quả điện di hemoglobin tương ứng (hình phải)

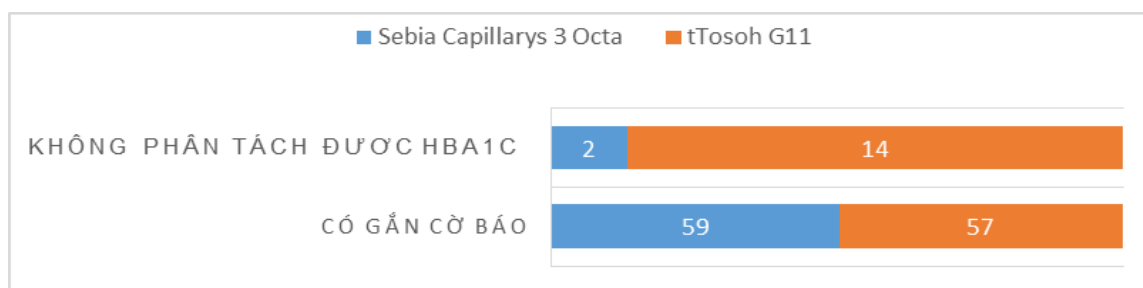
Bảng 3. Tỷ lệ các loại biến thể hemoglobin phát hiện bằng máy Sebia Cap 3 Octa (n=205)

| Các loại biến thể hemoglobin                 | HbF tăng (>1%) | Hb A2 tăng (>3,5%) | HbE zone | HbC zone | HbD zone | Hb Bart zone | Hb H zone | Hb khác |
|----------------------------------------------|----------------|--------------------|----------|----------|----------|--------------|-----------|---------|
| Số lượng (ca)                                | 55             | 77                 | 144      | 8        | 24       | 3            | 3         | 12      |
| Tỷ lệ trong nhóm có gần cờ báo ( n= 205) (%) | 26,8           | 37,5               | 70,24    | 4        | 11,7     | 1,5          | 1,5       | 5,8     |
| Tỷ lệ trong quần thể nghiên cứu (n=3951) (%) | 1,4            | 1,9                | 3,6      | 0,2      | 0,6      | 0,075        | 0,075     | 0,3     |

**Nhận xét:** Bảng 3 thể hiện tỷ lệ HbE có tỷ lệ nhiều nhất với 70,24% trong số các trường hợp có gần cờ báo biến thể hemoglobin và chiếm 3,6 % trong quần thể nghiên cứu. Tỷ lệ phổ biến thứ hai là những bệnh nhân nghi ngờ  $\beta$ -Thalassemia với thành phần Hb A2 >3,5%, chiếm 37,5% trong nhóm có gần cờ báo và 1,9% trong quần thể

nghiên cứu. Ngoài ra, nghiên cứu cũng phát hiện được một số biến thể Hb có ý nghĩa trên lâm sàng như HbD 11,7%, HbC 4%, Hb Bart, HbH 1,5% trong nhóm bệnh nhân có gần cờ báo.

### 3.2. So sánh khả năng phân tách với phương pháp HPLC

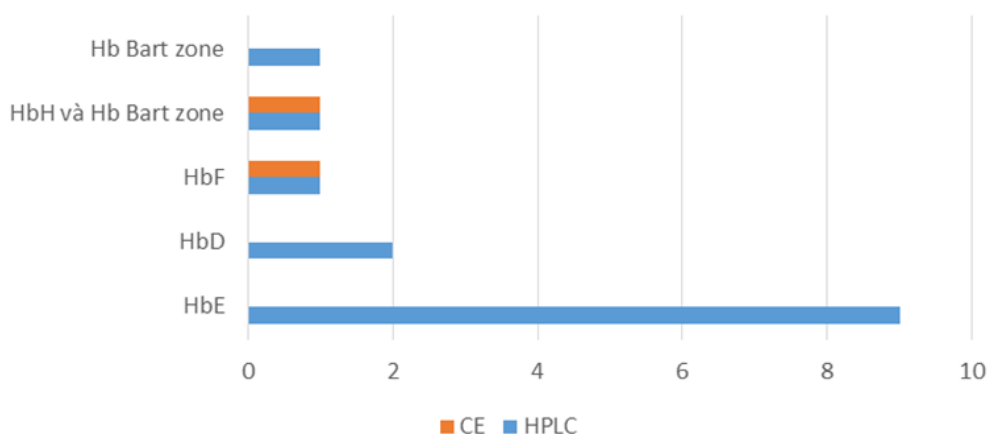


Hình 3. So sánh khả năng phân tách Hb giữa HPLC và CE (n=59)

**Nhận xét:** Trong 59 mẫu chạy trên thiết bị Tosoh G11 được lấy ngẫu nhiên từ nhóm có cờ báo trên Sebia Capillarys 3 Octa, có 2 kết quả Tosoh G11 không có cảnh báo mặc dù kết quả điện di cho thấy HbF > 1%, HbA2 > 3,5%. Có đến 14 kết quả (23,7%) trên

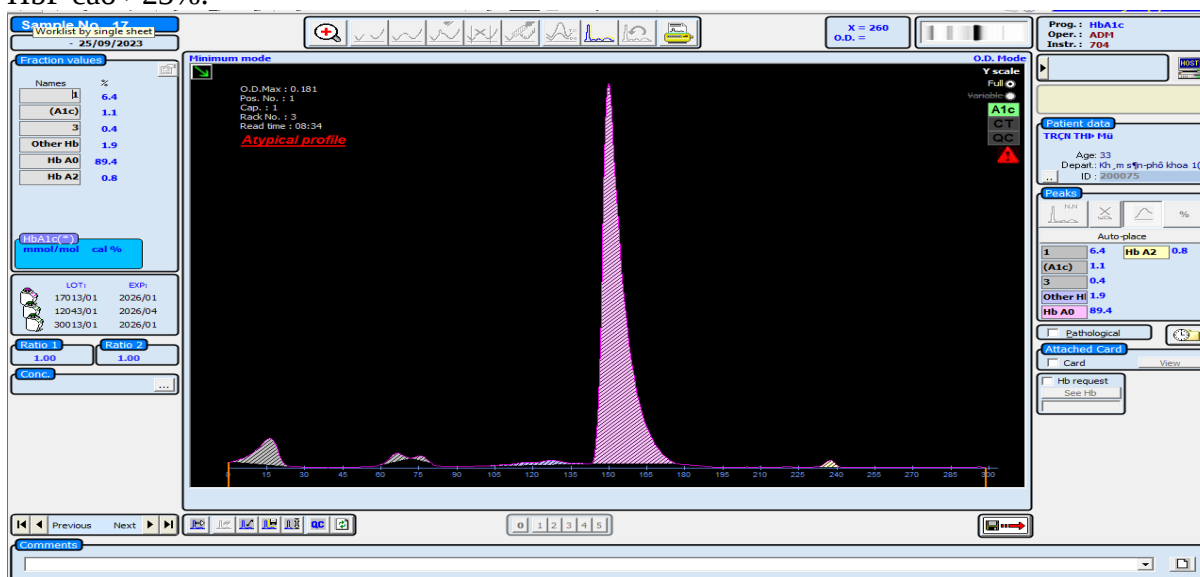
Tosoh G11 không phân tách được HbA1c với các thành phần Hb bất thường khác nên gắn cảnh báo “Không trả kết quả HbA1c” trong khi bên Sebia Capillarys 3 Octa chỉ có 2 kết quả (3,4%) không phân tách được.

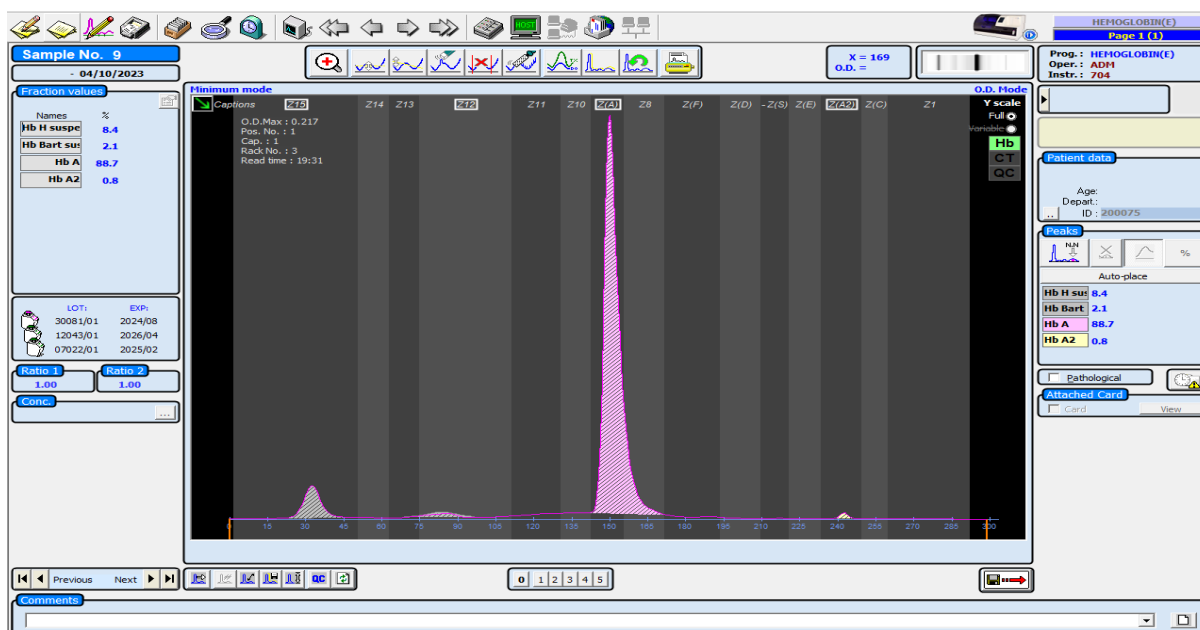
Biến thể Hemoglobin ảnh hưởng đến phân tách HbA1C



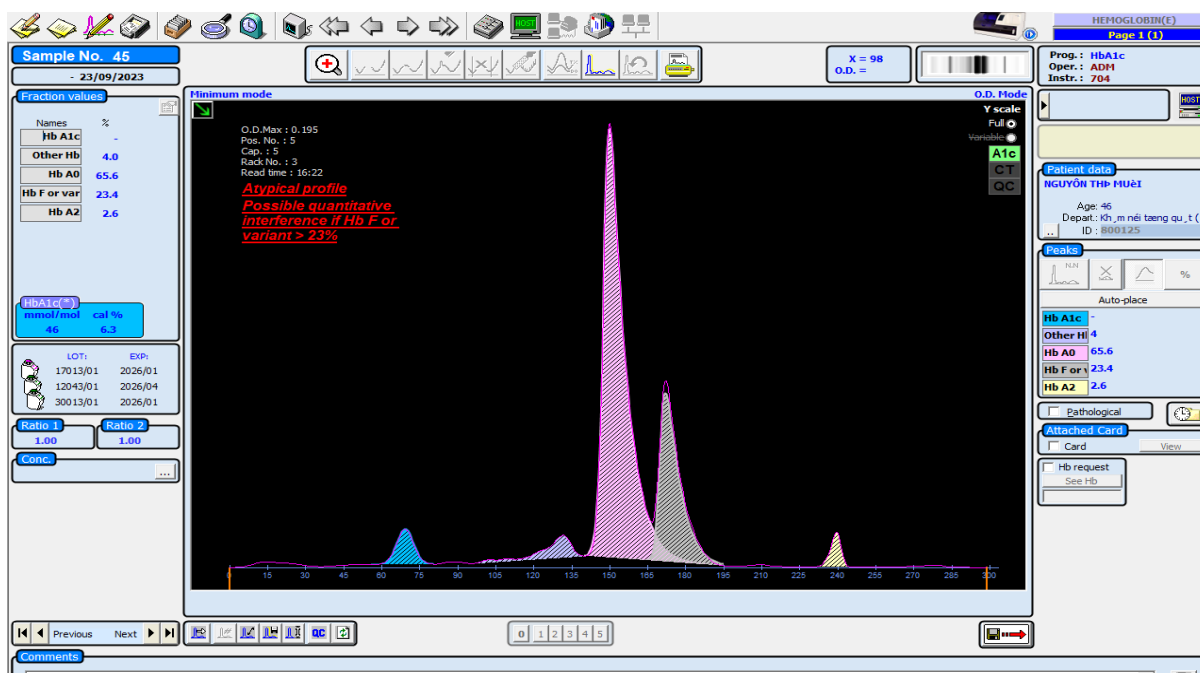
Hình 4. Các biến thể ảnh hưởng đến khả năng phân tách HbA1C

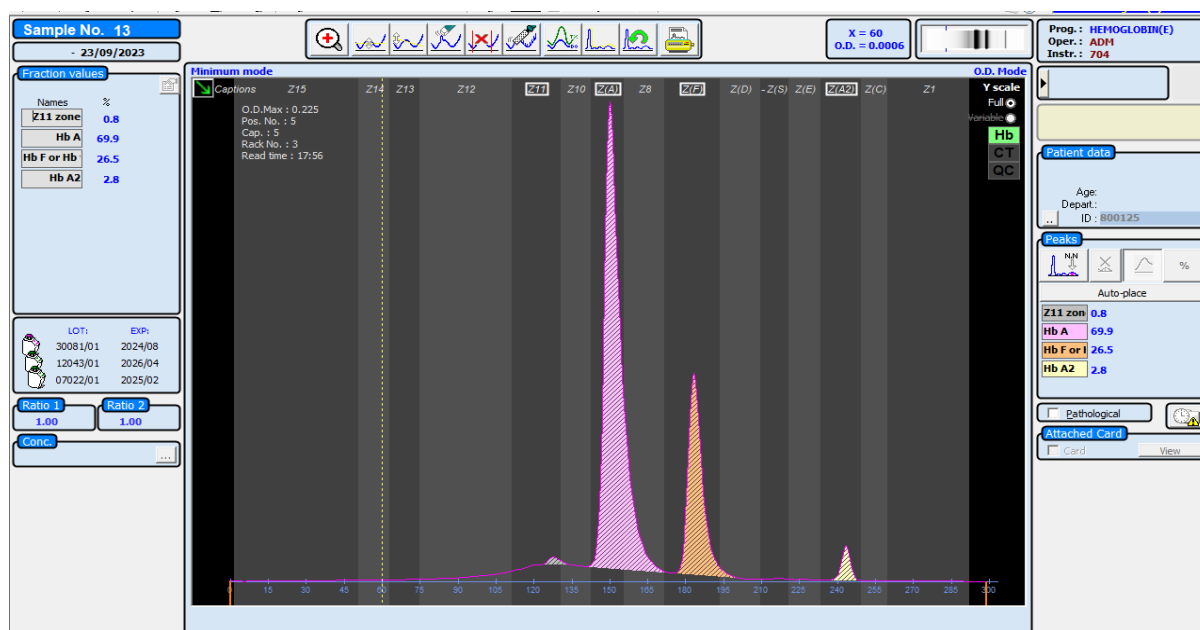
**Nhận xét:** Trong số 14 mẫu phương pháp HPLC không trả kết quả HbA1C có 9 mẫu HbE cao, 2 mẫu HbD, 1 mẫu HbF cao >23%, 1 mẫu HbH và Hb Bart, 1 mẫu Hb Bart và 2 mẫu phương pháp CE không phân tích được kết quả HbA1C có 1 mẫu HbH và Hb Bart, 1 mẫu HbF cao >23%.





Hình 5. Mẫu phân tích có biến thể HbH và Hb Bart mà cả hai phương pháp HPLC và CE đều không phân tách được HbA1C (hình trên là cảnh báo của phương pháp CE khi ở chương trình HbA1C, hình dưới là kết quả khi điện di hemoglobin)





**Hình 5. Mẫu phân tích có biến thể HbF cao mà cả hai phương pháp HPLC và CE đều không phân tách được HbA1C (hình trên là cảnh báo của phương pháp CE khi ở chương trình HbA1C, hình dưới là kết quả khi điện di hemoglobin)**

**Bảng 4. So sánh trung bình HbA1C giữa hai phương pháp**

| Nhóm                        | HbA1c HPLC(%) | HbA1C CE (%) | p       |
|-----------------------------|---------------|--------------|---------|
| HbF, HbA2 cao (n=5)         | 9,14 ± 4,42   | 8,84 ± 4,36  | 0,03    |
| HbE (n=35)                  | 6,88 ± 1,3    | 6,64 ± 1,53  | 0,0001  |
| HbD và HbE/HbC và HbE (n=5) | 7,8 ± 1,95    | 7,52 ± 2,13  | 0,07    |
| Tổng mẫu so sánh (n=45)     | 7,24 ± 2      | 7 ± 2,1      | 0,00001 |

**Nhận xét:** Trong số 59 mẫu có kết quả điện di bất thường được lấy ngẫu nhiên chạy so sánh, có 45 mẫu cả hai phương pháp đều định lượng được HbA1C. Trung bình HbA1C của phương pháp HPLC và CE có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

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

###### 4.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là  $57 \pm 14$  (bảng 1). Điều này cũng phù hợp với thực tế tình hình bệnh nhân đến khám tại các khoa nội tiết tại Bệnh viện đa khoa Xuyên Á. Mặt khác, hầu hết người

bệnh đái tháo đường ở Việt Nam là từ trung niên trở lên và nhiều nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường tăng theo tuổi tác.<sup>7</sup> Nguyên nhân có thể do tế bào Beta tụy bị suy giảm chức năng theo thời gian. Vì vậy cùng một cơ chế đề kháng insulin như nhau, người cao tuổi sẽ biểu lộ ĐTĐ dễ dàng hơn người trẻ tuổi.

###### 4.1.2. Giới

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ngoài đặc điểm về tuổi tác, giới tính cũng là một vấn đề đáng quan tâm. Đối tượng tham gia nghiên cứu này là những bệnh nhân đến khám ngoại trú tại bệnh viện đa khoa Xuyên Á và được sàng lọc, tầm soát đái tháo đường bằng xét nghiệm HbA1c, số lượng nữ gần

gấp đôi nam giới (bảng 1). Nguyên nhân khiến tỷ lệ nữ cao hơn nam có thể là các yếu tố xuất phát từ hoạt động trong đời sống, các thuốc sử dụng như thuốc ngừa thai, chế độ dinh dưỡng và cả nội tiết tố tiết ra trong quá trình mang thai v.v., làm cho phụ nữ có nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường cao hơn nam. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu của Nguyễn Thy Khuê ở bệnh viện Chợ Rẫy<sup>10</sup>: bệnh nhân nữ chiếm 75,7% hay trong nghiên cứu của Lê Tuyết Hoa ở cùng địa điểm, bệnh nhân nữ chiếm 77%.<sup>11</sup>

Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi chọn mẫu dựa trên các kết quả xét nghiệm nên tỷ lệ nam và nữ là ngẫu nhiên, có thể không phản ánh cho tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường trên thực sự ở cả hai giới. Bên cạnh đó, đây chỉ là một nghiên cứu cắt ngang nên chưa thể khái quát cho cộng đồng rằng tỷ lệ mắc của nữ hơn nam ở các bệnh nhân đái tháo đường.

#### **4.2. Tần suất biến thể hemoglobin trên kết quả điện di mao quản của máy Sebia Capillarys 3 Octa**

Trong số 3951 bệnh nhân thực hiện xét nghiệm HbA1c từ 17/12/2022 đến 04/10/2023 thực hiện bằng phương pháp CE, phát hiện có 205 trường hợp có bất thường hemoglobin, chiếm tỷ lệ 5,2% trong tổng số quần thể nghiên cứu. Kết quả trong nghiên cứu này có tỷ lệ cao hơn tỷ lệ nghiên cứu của Jayashree (0,7%) tại Ấn Độ (2022) và Sharon Saw (2,3%) tại Singapore (2013) sử dụng phương pháp HPLC.

Kết quả điện di hemoglobin trong nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có HbE thể dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (3,6%), tiếp đến là nhóm bệnh nhân nghi ngờ Beta-Thalassemia với HbF và HbA2 tăng chiếm tỷ lệ (1,4%), thấp nhất là tỷ lệ bệnh nhân nghi ngờ Alpha-Thalassemia với sự hiện diện của

HbH/ Hb Bart/ HbC chiếm khoảng 0,3% trong quần thể nghiên cứu. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Bùi Thị Thu Hương và cộng sự khảo sát về tỷ lệ lưu hành gen bệnh Thalassemia tại Cao Bằng năm 2023<sup>12</sup> cho thấy tỷ lệ chung mang gen thalassemia và huyết sắc tố khá cao, chiếm 23,9%; mang gen  $\alpha$ -thalassemia là 17,7%;  $\beta$ -thalassemia là 5,6%, tỷ lệ mang đồng thời gen  $\alpha$ -và  $\beta$ -thalassemia là 0,6%". Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chính, Lê Văn Chương và cộng sự về khảo sát tỷ lệ bệnh lý huyết sắc tố trên người trưởng thành có thay đổi chỉ số máu ngoại vi tại bệnh viện 30-4 thành phố Hồ Chí Minh năm 2022<sup>13</sup> cho biết tỷ lệ bệnh lý huyết sắc tố và mang gen bệnh thalassemia được phát hiện bằng kỹ thuật điện di hemoglobin là 39,5%. Trong đó  $\alpha$  thalassemia là 1,0%;  $\beta$  thalassemia 19,0%, HbE 4,5%;  $\beta$  thalassemia + HbE 14,5% và HbC 0,5%. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu các tác giả trên là những bệnh nhân có sự thay đổi trong chỉ số huyết học như HGB giảm, MCV nhỏ, MCH và MCHC giảm, RDW tăng và/hoặc chỉ số xét nghiệm sinh hoá như Ferritin, sắt khác với đối tượng nghiên cứu của tôi vì thế tỷ lệ phát hiện biến thể hemoglobin ở hai nghiên cứu trên cho thấy kết quả cao hơn. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ HbE cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Công Khanh (2003)<sup>13</sup> cho thấy tỷ lệ HbE chiếm khoảng 1-9% ở người Kinh và kết quả cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Băng Thương (2020)<sup>14</sup> với đối tượng và phương pháp định lượng HbA1C tương tự.

#### **4.3. Đánh giá khả năng phân tách các thành phần hemoglobin của hai phương pháp CE và HPLC**

Trong nghiên cứu của tôi, khoảng thời gian thu thập mẫu từ tháng 12/2022 đến tháng 10/2023 với số lượng 3951 mẫu và phát hiện 205 bệnh nhân có huyết sắc tố bất thường thông qua cờ cảnh báo trên phương pháp xét nghiệm HbA1c. Tất cả mẫu có gắn cờ báo nghi ngờ biến thể hemoglobin trong quá trình định lượng HbA1c trên thiết bị Sebia Capillarys 3 Octa đều được thực hiện điện di mao quản hemoglobin để xác nhận biến thể huyết sắc tố. Trong quá trình thu thập mẫu ghi nhận 2/3951 trường hợp phương pháp CE không định lượng được HbA1C do hệ thống phát hiện có nhiều phân tích (hình 4.1). Một trường hợp ghi nhận có xuất hiện HbH kèm Hb Bart và một trường hợp HbF > 23%. Trong khi có 14/59 mẫu được ghi nhận phương pháp HPLC không báo cáo được kết quả HbA1C, 2 mẫu HbD cao (chiếm tỷ lệ 14,3%), 2 mẫu Hb Bart (14,3%), 1 mẫu HbF lớn hơn 23% (7,1%), 9 mẫu có HbE (64,3 %) (hình 4.1). Điều này có thể dễ dàng được giải thích dựa trên cơ chế phân tách rõ ràng các biến thể trên phương pháp điện di mao quản.<sup>28-30</sup> Tương tự như nghiên cứu của tác giả Xiobin và các cộng sự<sup>31</sup> khi tiến hành phân tích HbA1c trên các mẫu bệnh phẩm có sự hiện diện của HbE, cho thấy: phương pháp CE phân tách hoàn toàn HbE, trong khi kết quả đo từ thiết bị với phương pháp HPLC xuất hiện một đỉnh phụ giữa hai đỉnh HbA1c và HbA0. Biến thể Hb E hình thành do sự thay thế lysine cho axit glutamic ở vị trí 26 của chuỗi beta-globin. Đây là bệnh hemoglobin phổ biến trên toàn thế giới và chiếm tần suất nhiều ở Đông Nam Á. Vì vậy, khả năng phân tách đa số các đỉnh rõ ràng và một số các biến thể hemoglobin trong mẫu máu, trong đó có HbE là một ưu điểm vượt trội của

phương pháp CE trong định lượng kết quả HbA1C.

Ngoài ra, trong nghiên cứu này cũng ghi nhận 2 trường hợp có HbF và HbA2 cao hơn giá trị bình thường (HbF >1%, HbA2 > 3,2%) được gắn cảnh báo “Atypical profile” nhưng phương pháp HPLC không đưa ra cảnh báo biến thể. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trước đó khi đánh giá về độ tái lập (là yêu cầu thiết yếu đối với phép đo HbA2) giữa phương pháp CE và HPLC, CV% của HPLC trong các lần chạy mẫu khoảng 0,7%-6,0%. Trong khi, CV% của CE là 2,5%<sup>26</sup>, hoàn toàn phù hợp như một công cụ đáng tin cậy trong sàng lọc ban đầu các biến thể hemoglobin.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp CE và HPLC khi định lượng HbA1C ở những trường hợp có hiện diện biến thể hemoglobin (bảng 4.1). Do đó việc chọn lựa phương pháp xét nghiệm HbA1C phù hợp với quần thể dân số là việc các phòng xét nghiệm cần quan tâm. Xét nghiệm đo HbA1c bằng phương pháp CE sử dụng công thức tính toán IFCC mà không bị ảnh hưởng bởi các biến thể HbA1c không ổn định (Labie HbA1c), HbF, HbA acetylated hoặc carbamyl hóa và/hoặc các biến thể Hb thông thường<sup>22,32</sup> cũng phù hợp với khuyến cáo của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ(ADA)<sup>33</sup> trong việc chọn lựa phương pháp xét nghiệm HbA1c.

## V. KẾT LUẬN

1. Xác định tỷ lệ phát hiện hemoglobin bất thường bằng kỹ thuật điện di mao quản HbA1c.

Bằng phương pháp điện di mao quản HbA1c đã phát hiện 205 mẫu có cờ báo biến thể Hb, chiếm tỷ lệ 5,2%. Trong đó, tỷ lệ các

loại biến thể Hb trong nhóm có cờ báo là HbE 70,24%, HbA2 tăng 37,5%, HbF tăng 26,8%, HbD 11,7%, HbC 4%, Hb Bart và HbH 1,5%.

2. So sánh khả năng phân tách giữa HPLC và CE

Kết quả trung bình HbA1C ở những mẫu có hemoglobin bất thường có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp HPLC và CE. Trong số 59 mẫu có gắn cờ báo biến thể hemoglobin bất thường trên phương pháp CE có 2 kết quả trên phương pháp HPLC không có cảnh báo mặc dù kết quả điện di cho thấy HbF, HbA2 tăng. Trên phương pháp HPLC có 14 kết quả không phân tách được HbA1c với các thành phần Hb bất thường khác nên gắn cảnh báo “Không trả kết quả HbA1c”, phương pháp CE chỉ có 2 kết quả không phân tách được, ít trường hợp không phân tách được HbA1C hơn HPLC. Xét nghiệm HbA1c bằng phương pháp CE có khả năng phát hiện biến thể hemoglobin tốt hơn so với HPLC và ít bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của các hemoglobin bất thường đặc biệt là HbE. Do đó chúng tôi kết luận kỹ thuật điện di mao quản có thể là một công cụ hữu ích hơn cho các trường hợp có hiện diện của các biến thể hemoglobin.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **IDF Diabetes Atlas.** Diabetes around the world in 2021. 2021; <https://diabetesatlas.org/>.
2. **Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK.** Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights.* 2016;11: BMI-S38440.
3. **Jiménez-Maldonado A, García-Suárez PC, Rentería I, Moncada-Jiménez J, Plaisance EP.** Impact of high-intensity interval training and sprint interval training on peripheral markers of glycemic control in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(8): 165820. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165820
4. **National Institute for Health and Care Excellence.** Type 2 diabetes in adults: management 2 December 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>.
5. **NGSP.** "Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm HbA1c". 2022; [http://www.ngsp.org/factors.asp#:~:text=Factors%20that%20interfere%20with%20HbA1c%20Measurement%3A%20Genetic%20variants%20\(e.g.%20HbS,the%20accuracy%20of%20HbA1c%20measurements](http://www.ngsp.org/factors.asp#:~:text=Factors%20that%20interfere%20with%20HbA1c%20Measurement%3A%20Genetic%20variants%20(e.g.%20HbS,the%20accuracy%20of%20HbA1c%20measurements). Accessed August 17th, 2022.
6. **BTH.** Xét nghiệm điện di huyết sắc tố hemoglobin. <https://bthh.org.vn/69/xet-nghiem-dien-di-huyet-sac-to-hemoglobin-50681.html>.
7. **Miriam Longo.** Diabetes and Aging: From Treatment Goals to Pharmacologic Therapy. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10.
8. **Dubowitz N, Xue W, Long Q, et al.** Aging is associated with increased HbA1c levels, independently of glucose levels and insulin resistance, and also with decreased HbA1c diagnostic specificity. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2014;31(8):927-935.
9. **Ko GT, Wai HP, Tang JS.** Effects of age on plasma glucose levels in non-diabetic Hong Kong Chinese. *Croatian medical journal.* 2006;47(5):709-713.
10. **Nguyễn Thy Khuê.** Nhận xét về một số trường hợp nhiễm trùng trên bệnh nhân đái tháo đường tại khoa nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy. *Y học thành phố Hồ Chí Minh.* 1998;12-20.

11. **Lê Tuyết Hoa.** Những thay đổi về dân số loét bàn chân đái tháo đường tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh. 2015;Phụ bản 18 (6):87-90.
12. **Bùi Thị Thu Hương LTH.** "Đặc điểm huyết học và tỷ lệ lưu hành gen bệnh tan máu bẩm sinh (thalassemia) của người dân từ 15 –20 tuổi tại tỉnh Cao Bằng". Tạp Y học Việt Nam. 2023;tập 528, Tháng 7- số 1/2023.
13. **Nguyễn Văn Chính, Lê Văn Chương.** Khảo sát tỷ lệ bệnh lý huyết sắc tố trên người trưởng thành có thay đổi chỉ số máu ngoại vi. Tạp chí y học Việt Nam. 2022;tập 518-tháng 9-số 1 -2022:317-319.
14. **Nguyễn Thị Băng Sương.** "Tỷ lệ phát hiện biến thể hemoglobin trên kỹ thuật điện di mao quản HbA1c". Tạp chí Y học Việt Nam. 2020;Tập 496, tháng 1.
15. **IFCC Standardization of HbA1c.** Available from: <http://www.ngsp.org/prog/IFCCstd.pdf> [last accessed on 2008 Dec 22]
16. **HbVar: A database of human hemoglobin variants and thalassemias.** <https://globin.bx.psu.edu/cgi-bin/hbvar/counter>. Accessed 20/10, 2023
17. **Nguyễn Khắc Hân Hoan.** Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh Alpha và Beta thalassemia. Luận án tiến sĩ y học 2013-<https://phucvu.thuvientphcm.gov.vn/Viewer/EBook/481235>
18. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. In. Hà Nội 2022:10
19. **Phạm Ngọc Dũng, Nguyễn Ngọc Rạng.** Tàn suất bệnh lý hemoglobin trên các bệnh nhân đến khám bệnh tại bệnh viện An Giang. Kỷ yếu Hội Nghị Khoa học Bệnh viện An Giang 2010;Tháng 10:144-153
20. **Little RR, La'ulu SL, Hanson SE, Rohlfing CL, Schmidt RL.** Effects of 49 Different Rare Hb Variants on HbA1c Measurement in Eight Methods. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(4):849-856
21. **Rollborn N NG, Aleksandra MH, Lohmander M, Elmgren A and et al.** Good Agreement Between HbA1c Analyzed Using CE, HPLC, Immunological and Enzymatic Methods. Journal of Diabetes, Metabolism and its Complications. 2019;1:1-7
22. **Sebia.** Capillary 3 Operator's Manual. 12-2020
23. **Kar R, Sharma CB.** Bilirubin peak can be mistaken as Hb Bart's or Hb H on High-performance liquid chromatography. Hemoglobin. 2011;35(2):171- 174
24. **Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R.** Comparison of Sebia Capillary capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. American journal of clinical pathology. 2008;130(5):824-831
25. **Poventud-Fuentes I, Garnett E, Vispo B, Elghetany MT, Devaraj S.** Hemoglobin fractionation by Sebia Capillary 2 Flex Piercing System as primary method for evaluation of hemoglobinopathies. Clin Chim Acta. 2021;519:193–197. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.023.
26. **Çakır Madenci Ö, Hürmeýdan Ö, Orçun A, Erdoğmuş F.** Comparison of Capillary Zone Electrophoresis with High-pressure Liquid Chromatography in the Evaluation of Hemoglobinopathies. Turk J Haematol. 2023;40(4):258-265. doi:10.4274/tjh.galenos.2023.2023.0114
27. **Little RR, La'ulu SL, Hanson SE, Rohlfing CL, Schmidt RL.** Effects of 49 Different Rare Hb Variants on HbA1c

- Measurement in Eight Methods. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(4):849-856
28. **Greene DN, Pyle AL, Chang JS, Hoke C, Lorey T.** Comparison of Sebia Capillarys Flex capillary electrophoresis with the BioRad Variant II high pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2012;413(15- 16):1232-1238
  29. **Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R.** Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(5):824-831
  30. **Agouti I, Merono F, Bonello-Palot N, Badens C.** Analytical evaluation of the Capillarys 2 Flex piercing for routine haemoglobinopathies diagnosis. *International journal of laboratory hematology*. 2013; 35(2):217-221
  31. **Wu X, Chao Y, Wan Z, et al.** A comparative evaluation of the analytical performances of Capillarys 2 Flex Piercing, Tosoh HLC-723 G8, Premier Hb9210, and Roche Cobas c501 Tina-quant Gen 2 analyzers for HbA(1c) determination. *Biochemia medica*. 2016;26(3):353-364
  32. **Jaisson S, Leroy N, Meurice J, Guillard E, Gillery P.** First evaluation of Capillarys 2 Flex Piercing® (Sebia) as a new analyzer for HbA1c assay by capillary electrophoresis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(10):1769-1775
  33. **American Diabetes Association (ADA).** Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association*. 2022;40(1): 10-38
  34. **Vũ Đình Trung, Lê Thị Hoàng Mỹ, Trương Công Khanh** (2022), “Tổng quan về các phương pháp định lượng HbA1c”, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, số 45, tr.222-232
  35. **Weykamp C.** (2013), “HbA1c: a review of analytical and clinical aspects”, *Annals of laboratory medicine*, 33(6), pp.393-400
  36. **American Diabetes Association** (2011), “Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes care*, 34(1), pp.62-69

# TỶ LỆ ALBUMIN/CREATININ (ACR) DƯƠNG TÍNH TRONG MẪU NƯỚC TIỂU NGẪU NHIÊN VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE II TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HỒNG ĐỨC III - 2024

Nguyễn Minh Hùng<sup>1</sup>, Lê Văn Hoài<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Biến chứng thận do đái tháo đường (ĐTĐ) là rất phổ biến ở người mắc ĐTĐ nhiều năm. Chỉ số ACR (Albumin/Creatinin Ratio) trong mẫu nước tiểu ngẫu nhiên được xem là dấu ấn sinh học có giá trị phát hiện biến chứng thận sớm ở bệnh nhân ĐTĐ type II.

**Mục tiêu:** Khảo sát tỷ lệ ACR (+) và mối liên quan giữa chỉ số ACR với các yếu tố tuổi, thời gian mắc bệnh, BMI, glucose, HbA1C và mức lọc cầu thận ước tính ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức III.

**Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 211 bệnh nhân ĐTĐ type 2 từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2024. Xét nghiệm nước tiểu ngẫu nhiên để xác định chỉ số ACR. Các số liệu về tuổi, thời gian mắc ĐTĐ, xét nghiệm đường huyết đói, HbA1C, creatinin máu được thu thập vào nghiên cứu.

**Kết quả:** Tỷ lệ ACR (+) là 34,6%, trong đó tỷ lệ MAU (+) chiếm 26,5% và MAC (+) chiếm 8,1%. ACR (+) liên quan có ý nghĩa thống kê với các chỉ số BMI ( $p=0,034$ ), glucose đói ( $p=0,001$ ), HbA1C ( $p=0,007$ ) and eGFR ( $p=0,039$ ). ACR (+) không liên quan có ý nghĩa thống kê với độ tuổi và thời gian mắc bệnh ( $p>0,05$ ).

**Kết luận:** Tỷ lệ ACR (+) ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 là 34,6%. Có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa ACR với các chỉ số BMI, glucose và HbA1c, mức lọc cầu thận. Các yếu tố về độ tuổi và thời gian mắc bệnh chưa phát hiện làm tăng nguy cơ ACR (+) có ý nghĩa thống kê.

## SUMMARY

### PREVALENCE OF THE POSTIVE ALBUMIN/ CREATININ RATIO (ACR) IN RANDOM URINE SAMPLES AND ITS RELATED FACTORS AMONG TYPE II DIABETES PATIENS AT HONG DUC III HOSPITAL - 2024

**Introduction:** Diabetic nephropathy is a common consequence of long-standing diabetes mellitus. The Albumin/Creatinine Ratio (ACR) in random urine samples is considered a valuable biomarker for early detection of kidney complications in diabetetic mellitus patients.

**Objectives:** Survey of the ACR (+) rate and the correlation between ACR with some factors such as age, durations of diabetes, BMI, glucose, HbA1C, and estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes patients at Hong Duc III General Hospital.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted in 211 patients with type 2 diabetes mellitus from June to December 2024. ACR was defined from random urine samples. Data on age, duration of disease, fasting plasma glucose, HbA1C, eGFR were collected.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức III

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hùng

Email: bacsminhhung@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 01.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Results:** The ACR (+) rate was 34.6%, with 26.5% of patients having MAU (+) and 8.1% having MAC (+). ACR (+) was positively related to BMI ( $p=0.034$ ), fasting plasma glucose ( $p=0.001$ ), HbA1C ( $p=0.007$ ) and eGFR ( $p=0.039$ ). No statistically significant correlation was found between ACR (+) and age, duration of diabetes.

**Conclusion:** The rate of ACR (+) in type 2 diabetes patients is 34.6. The statistically significant correlation was found between ACR and BMI, glucose, HbA1c levels, and eGFR ( $p<0.05$ ). ACR was negative related to age and duration of disease mellitus ( $p>0.05$ )

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2021, Hiệp hội đái tháo đường (ĐTĐ) Quốc tế (International Diabetes Federal) công bố số người mắc ĐTĐ trên thế giới tăng từ 366 triệu năm 2011 lên 536,6 triệu năm 2021 và dự báo tới 783,7 triệu người vào năm 2045. Tương tự như trên thế giới, số người mắc ĐTĐ tại Việt nam tăng từ 1,702 triệu người năm 2011 lên 3,994 triệu năm 2021 và dự kiến sẽ có 6,015 triệu người mắc năm 2045.

Biến chứng thận do ĐTĐ type 2 hay gặp vào khoảng 5 – 10 năm sau khi được chẩn đoán ĐTĐ [7], đặc trưng bởi sự xuất hiện của albumin niệu và giảm mức lọc cầu thận [9]. Trong các nghiên cứu gần đây, tỷ lệ bệnh thận do ĐTĐ type 2 lên tới trên 25% và có khoảng 40% sẽ mắc bệnh thận mãn tính ở những người mắc bệnh lâu ngày và không kiểm soát tốt đường huyết [7], [9].

Sàng lọc bệnh thận bằng chỉ số Albumin/Creatinin (ACR) là phương pháp quan trọng để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, trước khi có triệu chứng rõ ràng [6]. Các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và thế giới cho thấy tỷ lệ ACR khá khác nhau

như của Trần Thị Thu Hương [4], Lê Quang Toàn [5] và Eun Suk Bae [9] hay như của Hoàng Thu Hà [2] và Lê Công Trứ [6], Lê Xuân Trường [7] khi so sánh về tỷ lệ Microalbumin/Creatinin. Ngoài ra, tương quan giữa ACR (+) với các chỉ số liên quan tới bệnh thận đái tháo đường của các nghiên cứu trên cũng cho kết quả khác nhau.

Để góp thêm bằng chứng khoa học về vai trò của chỉ số ACR trong mẫu nước tiểu ngẫu nhiên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tỷ lệ ACR dương tính và tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số ACR (+) với các yếu tố như độ tuổi, thời gian mắc bệnh, BMI, Glucose, HbA1C và mức lọc cầu thận (MLCT) ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức III.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ type 2 đang điều trị tại khoa khám, Bệnh viện Hồng Đức III.

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán ĐTĐ type 2 trước đây.

- Với bệnh nhân mới được chẩn đoán ĐTĐ type 2.

- + Có ít nhất 1 trong 2 XN sau: Glucose huyết lúc đói  $\geq 7$  mmol/L (hay  $\geq 126$  mg/dL) hoặc mức glucose huyết ở thời điểm bất kỳ  $\geq 11,1$  mmol/L (hay  $\geq 200$  mg/dL).

- + Có 1 trong các triệu chứng như: tuổi  $> 40$ ; Triệu chứng lâm sàng rầm rộ; Thường có cơ địa béo phì; Đáp ứng lâu dài với thuốc viên hạ glucose máu và cải thiện chế độ ăn.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** các tình trạng sinh lý hay bệnh lý ảnh hưởng đến tình trạng albumin niệu như đái máu vi thể hoặc đại thể; viêm thận, nhiễm trùng đường tiểu, có thai, suy gan, suy thận...

**Tiêu chuẩn xác định:** Chỉ số ACR = Albumin (mg/L)/creatinin (g/L) niệu. Kết quả được tính ACR <30mg/g: âm tính; từ 30-300mg/g: MAU (+); trên 300mg/g: MAC (+).

## 2.2 Phương pháp nghiên cứu

**Thời gian – địa điểm:** từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2024.

**Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang

**Cỡ mẫu:** Được tính theo công thức  $N = 1,962 \times p(1-p) / \varepsilon^2$ , với khoảng tin cậy 95% ( $\alpha = 0,05$ )

Với p ước lượng 30%; sai số  $\varepsilon$  so với xác suất thực tế là 5%. Cỡ mẫu tính toán là 164. Nghiên cứu của chúng tôi thu được 211 mẫu bệnh nhân ĐTĐ type II phù hợp với tiêu chí cỡ mẫu.

### Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

+ Tuổi, giới tính.

+ Thời gian mắc: chia 3 nhóm < 5 năm; 5 – 10 năm và > 10 năm

+ BMI: được tính theo công thức cân nặng (kg)/chiều cao<sup>2</sup> (m). Phân loại BMI theo WHO (2013) gồm 4 nhóm: nhẹ cân (<18,5); bình thường (18,5–<23); thừa cân (23–24,9) và béo phì ( $\geq 25$ )

- Xét nghiệm sinh hóa glucose đói, creatinin trên máy Cobas Roche C601; mẫu nước tiểu lấy ngẫu nhiên và thực hiện trên máy Sysmex 3500

- Định lượng HbA1C bằng sắc ký lỏng cao áp trên Tosoh 723 X. Kết quả được chia làm 3 nhóm: < 7,0; từ 7 – 10 và trên 10%.

- Mức lọc cầu thận (eGFR) ước tính theo công thức  $= 186 \times (\text{SCr (mg/dl)})^{-1,154} \times (\text{tuổi(năm)})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nếu là nữ})$ . Kết quả chia làm 3 nhóm: dưới 60 ml/ph; từ 60 – 90 ml/ph và  $\geq 90$  ml/phút.

**Xử lý và phân tích số liệu:** Các phân tích được thực hiện bằng phần mềm SPSS statistics 26.0: Test Pearson Chi-square được sử dụng cho so sánh tỷ lệ phần trăm tùy thuộc là so sánh hai hay nhiều tỷ lệ với nhau. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sử dụng theo  $p < 0,05$  hoặc tính theo khoảng tin cậy 95%.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 6 – 12/2024 với tổng cộng 211 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia vào nghiên cứu. Số bệnh nhân nam là 93 (44,1%) và nữ là 118 (55,9%).

### 3.1. Tỷ lệ ACR dương tính trong nghiên cứu

**Bảng 1. Kết quả xét nghiệm của ACR của đối tượng nghiên cứu**

| ACR            |         | Số lượng | Tỷ lệ % |
|----------------|---------|----------|---------|
| Âm tính        |         | 138      | 65,4    |
| Dương tính     |         | 73       | 34,6    |
| <b>Tổng</b>    |         | 211      | 100     |
| ACR dương tính | MAU (+) | 56       | 26,5    |
|                | MAC (+) | 17       | 8,1     |

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ có ACR dương là 34,6% trong đó MAU (+) chiếm đa số với 26,5% các trường hợp; MAC (+) chiếm 8,1%.

### 3.2. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ

**Bảng 2. Đặc điểm các yếu tố độ tuổi, thời gian mắc và BMI ở bệnh nhân ĐTĐ**

| Yếu tố nguy cơ           |           | Số ca | Tỷ lệ (%) | Trung bình      |
|--------------------------|-----------|-------|-----------|-----------------|
| Độ tuổi (năm)            | $\leq 50$ | 56    | 26,5      | 58,1 $\pm$ 11,5 |
|                          | 51 – 69   | 117   | 55,5      |                 |
|                          | $\geq 70$ | 38    | 18,0      |                 |
| Thời gian mắc (năm)      | 1 - < 5   | 106   | 50,2      | 6,7 $\pm$ 5,9   |
|                          | 5 – 10    | 51    | 24,2      |                 |
|                          | > 10      | 54    | 25,6      |                 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | < 23      | 59    | 28,0      | 24,6 $\pm$ 3,1  |
|                          | 23 - < 25 | 68    | 32,2      |                 |
|                          | $\geq 25$ | 84    | 39,8      |                 |

**Nhận xét:** Độ tuổi mắc trung bình là 58,1  $\pm$  11,5, trong đó nhóm tuổi mắc cao nhất là từ 51 – 69 chiếm tới 55,5%. Thời gian mắc bệnh trung bình 6,7  $\pm$  5,9 năm, chủ yếu là mắc < 5 năm với tỷ lệ 50,2%. Chỉ số BMI trung bình 24,6  $\pm$  3,1 tăng dần từ bình thường tới tiền béo phì và béo phì.

**Bảng 3. Các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng**

| Chỉ số               |             | Số lượng | Tỷ lệ | Trung bình      | Khoảng giá trị |
|----------------------|-------------|----------|-------|-----------------|----------------|
| Glucose đói (mmol/L) | < 7,0       | 69       | 32,7  | 9,0 $\pm$ 4,1   | 4,37 – 49,4    |
|                      | 7 - < 10    | 86       | 40,8  |                 |                |
|                      | $\geq 10,0$ | 56       | 26,5  |                 |                |
| HbA1C (%)            | < 7,0       | 50       | 23,7  | 8,1 $\pm$ 1,7   | 6 – 17,7       |
|                      | 7 - < 10    | 97       | 46,0  |                 |                |
|                      | $\geq 10,0$ | 64       | 30,3  |                 |                |
| eGFR (mml/phút)      | < 60        | 21       | 10,0  | 94,5 $\pm$ 24,8 | 20 – 164       |
|                      | 60 - < 90   | 137      | 64,9  |                 |                |
|                      | $\geq 90$   | 53       | 25,1  |                 |                |

**Nhận xét:** Mức đường huyết đói trung bình là 9,0  $\pm$  4,1, số bệnh nhân có Glu từ 7 - < 10 mmol/L là cao nhất (40,8%). HbA1c trung bình là 8,1  $\pm$  1,7, số bệnh nhân từ 7 - < 10% là chủ yếu (46,0%). eGFR trung bình là 94,5  $\pm$  24,8, nhóm có mức lọc cầu thận từ 60 - < 90 ml/phút là cao nhất (64,9%).

### 3.3. Kết quả xét nghiệm ACR và mối liên quan với các chỉ số nghiên cứu

**Bảng 4. Mối liên quan giữa ACR với các chỉ số tuổi, thời gian mắc bệnh, BMI**

| Chỉ số                     |           | Tổng | ACR (+) |      | ACR (-) |      | p.value |
|----------------------------|-----------|------|---------|------|---------|------|---------|
|                            |           |      | (n)     | (%)  | (n)     | (%)  |         |
| <b>Tuổi (năm)</b>          | ≤ 50      | 56   | 26      | 46,4 | 30      | 53,6 | 0,37    |
|                            | 51 – 69   | 117  | 32      | 27,4 | 85      | 72,6 |         |
|                            | ≥ 70      | 38   | 15      | 39,5 | 23      | 60,5 |         |
| <b>Thời gian mắc (năm)</b> | 1 - < 5   | 106  | 33      | 31,1 | 73      | 68,9 | 0,56    |
|                            | 5 - < 10  | 51   | 19      | 37,2 | 32      | 62,8 |         |
|                            | ≥ 10      | 54   | 21      | 38,9 | 33      | 61,2 |         |
| <b>BMI</b>                 | 18,5-<23  | 59   | 18      | 30,5 | 41      | 69,5 | 0,034   |
|                            | 23 - < 25 | 68   | 23      | 33,8 | 45      | 66,2 |         |
|                            | ≥ 25,0    | 84   | 32      | 38,1 | 52      | 61,9 |         |

**Nhận xét:** Nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi dần, tuy nhiên khác biệt về tỷ lệ ACR (+) có tỷ lệ ACR (+) cao nhất, tuy nhiên khác biệt ở các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

BMI càng tăng thì tỷ lệ ACR (+) càng

Biến số thời gian mắc bệnh: thời gian cao, khác biệt có ý nghĩa thống kê với mắc nhiều năm hơn thì tỷ lệ ACR (+) tăng p<0,05 ở các nhóm BMI.

**Bảng 5. Mối liên quan giữa chỉ số ACR và các xét nghiệm**

| Chỉ số                      |           | Tổng | ACR (+) |      | ACR (-) |      | p.value |
|-----------------------------|-----------|------|---------|------|---------|------|---------|
|                             |           |      | (n)     | (%)  | (n)     | (%)  |         |
| <b>Glucose đói (mmol/L)</b> | < 7,0     | 69   | 16      | 23,2 | 53      | 76,8 | 0,001   |
|                             | 7 - <10   | 86   | 25      | 29,1 | 61      | 70,9 |         |
|                             | ≥ 10,0    | 56   | 32      | 57,1 | 24      | 42,9 |         |
| <b>HbA1C (%)</b>            | < 7,0     | 50   | 14      | 28,0 | 36      | 72,0 | 0,007   |
|                             | 7 - <10   | 97   | 28      | 28,9 | 69      | 71,1 |         |
|                             | ≥ 10,0    | 64   | 31      | 48,4 | 33      | 51,6 |         |
| <b>eGFR (ml/phút)</b>       | ≥ 90      | 53   | 16      | 30,2 | 37      | 69,8 | 0,039   |
|                             | 60 - < 90 | 137  | 45      | 32,8 | 92      | 67,2 |         |
|                             | < 60      | 21   | 12      | 57,1 | 9       | 42,9 |         |

**Nhận xét:** Có sự tương quan tỷ lệ thuận ở các biến số Glucose đói và HbA1C với tỷ lệ ACR (+), khi nồng độ đường của các nhóm tăng dần thì tỷ lệ ACR (+) nhiều hơn. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Mức lọc cầu thận (eGFR) càng giảm thì tỷ lệ ACR (+) càng cao, khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 6 đến tháng 12 năm 2024 tại Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức III. Tổng cộng 211 bệnh nhân ĐTĐ type 2 đồng ý tham gia và thu thập đủ các dữ liệu cần thiết cho nghiên cứu.

Xét nghiệm nước tiểu ngẫu nhiên, 73/211 ca có ACR (+), chiếm tỷ lệ 34,6%. Trong đó số ca MAU (+) là 56 (26,5%) và MAC (+) là 17 (8,1%). Số liệu này tương đương với nghiên cứu của Trần Thị Thu Hương [4], với tỷ lệ ACR (+) là 39,6%, trong đó MAU (+) là 25,4% (75/295) và MAC (+) là 14,2% (42/295). Một nghiên cứu khác của Lê Quang Toàn [5] cho kết quả ACR (+) là 35,0% trong đó MAU (+) là 32,2% và MAC (+) là 2,8%. Với các nghiên cứu chỉ xem xét chỉ số MAU (+) thì tỷ lệ cũng khác nhau như của MAU (+) là 19,7%; Phạm Văn Hùng [3] là 64,9%; Lê Xuân Trường [7] là 60,2%. Sự khác biệt về tỷ lệ có thể được giải thích bởi các yếu tố như độ tuổi và thời gian mắc bệnh khác nhau, cũng như các phương pháp thực hiện xét nghiệm, phương pháp điều trị và sự tuân thủ điều trị nên dẫn đến kết quả không giống nhau.

Độ tuổi trung bình mắc bệnh là  $58,0 \pm 11,5$ . Nhóm tuổi từ 51-69 chiếm tỷ lệ 55,5 % cao nhất trong nghiên cứu. So với các nghiên cứu trước đây, độ tuổi trung bình của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu Lê Xuân Trường [7] ở mức 60,9 tuổi và thấp hơn so

với nghiên cứu của Hoàng Thu Hà [2]; Lê Công Trứ [6] lần lượt là 65,9; 66,7 và 67,8 tuổi. Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ ACR (+) trong các nhóm tuổi không phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Thu Hương [4]. Aneesah [8].

Số năm mắc ĐTĐ trung bình của bệnh nhân là  $6,7 \pm 5,9$  năm, nhóm có thời gian mắc ĐTĐ từ 1 - < 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất với 50,2%. Nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Hùng [3], Lê Xuân Trường [7] cũng chỉ ra rằng nhóm mới mắc bệnh ĐTĐ < 5 năm chiếm đa số. Thống kê trên cho thấy ĐTĐ đang có xu hướng trẻ hóa, với độ tuổi mắc mới thấp hơn và tỷ lệ mắc bệnh trong khoảng 1 - < 5 năm cao hơn so với các nhóm mắc bệnh lâu năm. Nghiên cứu của Hoàng Thu Hà [2], Phạm Văn Hùng [3], Lê Xuân Trường [7] và Aneesah [8] cho kết quả thời gian mắc bệnh càng lâu thì tỷ lệ MAU (+) càng cao. Mặc dù tỷ lệ ACR (+) trong nghiên cứu này tăng dần từ nhóm 1 - < 5 năm; tới nhóm 5 - 10 năm và  $\geq 10$  năm nhưng khi tiến hành so sánh chúng tôi chưa phát hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

BMI trung bình trong nghiên cứu là  $24,6 \pm 3,1$  ở mức cao so với người bình thường. Các nghiên cứu trước đây đã cho rằng BMI có mối liên hệ chặt chẽ với tỷ lệ ACR dương tính, tức là BMI càng cao thì tỷ lệ ACR (+) càng cao. Tương tự, nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ACR (+) tăng dần trong các nhóm BMI trung bình, nhóm tiền béo phì và nhóm béo phì, sẽ khác biệt là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với các

nghiên cứu của Phạm Văn Hùng [3], khi cho rằng chỉ số BMI tăng làm nguy cơ albumin niệu tăng lên từ 4 đến 5 lần ( $p < 0,01$ ). Nghiên cứu của Aneesah [8] cũng chỉ ra rằng MAC (+) có liên quan đến chỉ số BMI với  $p < 0,02$ .

Trung bình nồng độ Glu là  $9,0 \pm 4$ . Số bệnh nhân ĐTĐ trong nhóm 7 - < 10,0 mmol/L chiếm tỷ lệ cao nhất (40,8%). Xét nghiệm nước tiểu ngẫu nhiên cho thấy số ca ACR (+) tăng dần từ nhóm đường huyết Glu dưới < 7,0 mmol/L tới nhóm 7- < 10 và cao nhất ở mức > 10 mmol/L với tỷ lệ lần lượt 23,2%; 29,1% và 57,1%. So sánh tỷ lệ ACR (+) trong 3 nhóm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Nồng độ Glu cao có mối liên quan với nguy cơ ACR dương tính đã được công bố trong nghiên cứu của Phạm Văn Hùng [3], Aneesah [8], Eun Sook Bae [9]. Trong khi nghiên cứu của Hoàng Thu Hà [2] và Lê Xuân Trường [7] không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa MAU và chỉ số nồng độ glucose.

Nồng độ HbA1C trung bình là  $8,1 \pm 1,7$ ; với nhóm 7 - < 10,0% có bệnh nhân nhiều nhất. Tỷ lệ ACR dương tính cũng tăng dần theo mức HbA1C, lần lượt trong các nhóm là 28,0%; 28,9% và 48,4%. Nồng độ HbA1C cao có mối liên quan với nguy cơ ACR (+) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tăng đường huyết làm tăng lọc cầu thận và gây tổn thương thận. Sau khi mắc bệnh ĐTĐ, áp lực lọc ở cầu thận và lưu lượng máu đến thận đều tăng. Để thích nghi, thận buộc phải tăng cả về trọng lượng và kích thước. Do hiện tượng tăng lọc và có thể gây tổn thương màng cầu thận, dẫn đến

albumin niệu. Khi bệnh nhân ĐTĐ được kiểm soát tốt đường huyết (Glu đói, HbA1C), chỉ số ACR sẽ dần được cải thiện. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mối tương quan thuận chiều giữa tăng HbA1C làm tăng tỷ lệ ACR (+) giống như nhiều nghiên cứu đã công bố trong và ngoài nước như của Hà Thị Hồng Cẩm [1], Phạm Văn Hùng [3], Lê Quang Toàn [5], Lê Xuân Trường [7] và Aneesah [8]. Tuy nhiên nghiên cứu của Hoàng Thu Hà [2] cho thấy nồng độ Glu và HbA1C tăng ở nhóm có MAU dương tính, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Phân tích mối tương quan giữa mức lọc cầu thận và chỉ số ACR cho thấy khi mức lọc cầu thận giảm thì tỷ lệ ACR (+) tăng cao. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu của Hà Thị Hồng Cẩm [1], Hoàng Thị Hà [2] và Trần Thị Thu Hương [4].

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ ACR (+) ở bệnh nhân ĐTĐ là 34,6%, trong đó tỷ lệ MAU (+) là 25,1% và MAC (+) là 9,5%. Sự liên quan giữa ACR với các chỉ số BMI, glucose và HbA1c, mức lọc cầu thận có ý nghĩa thống kê. Các yếu tố về độ tuổi và thời gian mắc bệnh chưa phát hiện làm tăng nguy cơ ACR (+) có ý nghĩa thống kê.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Thị Hồng Cẩm (2015). Nghiên cứu giá trị của chỉ số albumin/creatinin nước tiểu

- trong chẩn đoán biến chứng thận ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
2. **Hoàng Thu Hà** (2017). Nghiên cứu tỷ lệ Microalbumin niệu dương tính ở bệnh nhân đái tháo đường. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. Tập 21, số 3, trang 62 – 66.
  3. **Phạm Văn Hùng** (2022). Đặc điểm Microalbumin niệu của bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Tạp chí Y học Việt Nam. Tập 515, số 1, trang 103 – 107.
  4. **Trần Thị Thu Hương** (2017). Nghiên cứu mối liên quan giữa tuổi, giới, mức lọc cầu thận ước tính và nồng độ ACR ở bệnh nhân đái tháo đường. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. Tập 22, số 3, trang 56 – 61.
  5. **Lê Quang Toàn** (2021). Khảo sát biến chứng thận sớm bằng chỉ số Albumin/ Creatinin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chưa đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu. Tạp chí Nội tiết – Đái tháo đường. Số 50, trang 171-177.
  6. **Lê Công Trứ** (2022). Khảo sát nồng độ Microalbumin, Creatin và chỉ số Microalbumin/Creatinin ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tạp chí Y học Việt nam. Tập 533, trang 93 – 98.
  7. **Lê Xuân Trường** (2018). Khảo sát tỷ lệ Microalbumin-niêu dương tính trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Quận 2. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. Tập 22, số 2, trang 139 – 143.
  8. **Aneesah AlFehaid** (2017). Prevalence of microalbuminuria and its correlates among diabetic patients attending diabetic clinic at National Guard Hospital in Alhasa. Journal of Family and Community Medicine, 24 (1).
  9. **Eun Sook Bae** (2023). “Risk Factors of Microalbuminuria among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea: A Cross-Sectional Study Based on 2019–2020 Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data” Int. J. Environ. Res. Public Health. Vol 20(5), 4169

# KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG MICROALBUMIN NIỆU, NỒNG ĐỘ PROTEIN PHẢN ỨNG C ĐỘ NHẠY CAO HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN 115

Trần Thành Vinh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Yến Minh<sup>2</sup>,  
Võ Thị Kim Anh<sup>3</sup>, Trần Quốc Khánh<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ bệnh nhân (BN) có microalbumin niệu (MAU) dương tính dựa vào tỷ số albumin/creatinin niệu (A/C) và nồng độ hs-CRP huyết tương ở BN Đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng MAU với các yếu tố cận lâm sàng (glucose đói huyết tương, HbA1c, bilan lipid, hs-CRP) ở BN ĐTĐ type 2.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có phân tích trên 172 BN ĐTĐ type 2 tại bệnh viện Nhân dân 115. Tất cả BN được định lượng nồng độ glucose huyết tương lúc đói, HbA1c, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, albumin niệu, creatinine niệu sau đó tính ra tỷ số A/C. BN được xác định là tiểu vi đạm niệu dương tính khi tỷ số A/C từ 30 mg/g đến 300 mg/g.

**Kết quả:** Tỷ lệ BN ĐTĐ type 2 có MAU dương tính là 53,49%. Trung vị hs-CRP của nhóm đối tượng nghiên cứu là 1,15 mg/L (0,54 – 2,32), giá trị thấp nhất là 0,07 mg/L, giá trị cao nhất là 9,99 mg/L. Tình trạng MAU ở BN ĐTĐ

type 2 có liên quan với glucose đói, HbA1c, cholesterol, triglycerid, LDL-C ( $p < 0,05$ ). Không tìm thấy mối liên quan giữa MAU với HDL-C ( $p > 0,05$ ). Tỷ số A/C (mg/g) có liên quan và tăng theo mức độ nguy cơ của hs-CRP ( $p < 0,01$ ). Tỷ số A/C (mg/g) có mối tương quan thuận với hs-CRP ( $r = 0,211$ ,  $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Tỷ lệ MAU dương tính ở BN ĐTĐ type 2 là khá phổ biến. BN ĐTĐ type 2 có ngưỡng nguy cơ tim mạch trung bình. Tình trạng không kiểm soát tốt đường huyết, rối loạn lipid máu và nồng độ hs-CRP cao là các yếu tố nguy cơ độc lập dự báo biến chứng tim mạch và biến chứng thận sớm ở bệnh nhân ĐTĐ type 2.

**Từ khóa:** đái tháo đường type 2, microalbumin niệu, hs-CRP, tỷ số A/C

## SUMMARY

### SURVEY ON MICROALBUMINURIA STATUS AND PLASMA HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT 115 PEOPLE'S HOSPITAL

**Objective:** Determine the proportion of patients with positive microalbuminuria (MAU) based on the urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) and plasma hs-CRP levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Evaluate the relationship between MAU status and laboratory parameters (fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, and hs-CRP) in patients with T2DM.

<sup>1</sup>Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Phòng Khám Đa khoa Quốc tế Sài Gòn

<sup>3</sup>Bệnh viện Nhân dân 115

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quốc Khánh

SĐT: 0904619744

Email: khanhlab115@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 14.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study with analysis was conducted on 172 patients with T2DM at 115 People's Hospital. All patients had their fasting plasma glucose, HbA1C, cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, hs-CRP, urinary albumin and urinary creatinine levels measured, followed by the calculation of the A/C ratio. Patients were classified as having positive microalbuminuria if the A/C ratio ranged from 30mg/g to 300mg/g.

**Results:** The prevalence of positive MAU in patients with T2DM is 53.49%. The median hs-CRP level in the study population is 1.15 mg/L (0.54 - 2.32), with a minimum value of 0.07 mg/L and a maximum value of 9.99 mg/L. MAU in T2DM patients is associated with fasting glucose, HbA1c, cholesterol, triglyceride, and LDL-C ( $p < 0.05$ ). No association was found between MAU and HDL-C ( $p > 0.05$ ). The A/C ratio (mg/g) is related to and increases with the risk level of hs-CRP ( $p < 0.01$ ). The A/C ratio (mg/g) shows a positive correlation with hs-CRP ( $r = 0.211$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The prevalence of positive MAU in patients with T2DM is quite common. Patients with T2DM have a moderate cardiovascular risk threshold. Poor glycemic control, dyslipidemia and elevated hs-CRP levels are independent risk factors predicting cardiovascular complications and early renal complications in patients with T2DM.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, microalbuminuria, hs-CRP, ACR, A/C ratio.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ĐTĐ là bệnh rối loạn chuyển hóa với tốc độ gia tăng nhanh chóng trên toàn cầu. ĐTĐ gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng lên thận, mắt, tim mạch, hệ thần kinh trung ương, bệnh lý thần kinh tự động,... Khi đã xuất hiện biến chứng ở các cơ quan đích thì

gần như không có biện pháp điều trị nào có thể phục hồi lại chức năng sinh lý ban đầu vì những tổn thương này là vĩnh viễn, do đó cần có một chiến lược quản lý điều trị hiệu quả nhằm ngăn ngừa các biến chứng trước khi chúng xuất hiện.

Microalbumin niệu (MAU) hay albumin niệu vi lượng là một chỉ dấu dự báo sớm tổn thương vi mạch cầu thận hay tổn thương nội mạc mạch máu. Sự hiện diện của lượng albumin thấp trong nước tiểu cho thấy tổn thương thận và được công nhận là một yếu tố nguy cơ cho sự tiến triển của bệnh thận và tim mạch<sup>1</sup>. Protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP) là một dấu ấn sinh học viêm, phản ánh tình trạng viêm mạn tính liên quan đến ĐTĐ và các biến chứng của nó. hs-CRP là xét nghiệm có nhiều ưu điểm hơn so với các dấu ấn viêm khác bởi sự ổn định, phổ biến và đã được chuẩn hóa quốc tế. Phản ứng viêm tại lớp nội mạc mạch máu không những tham gia vào cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ mà còn là yếu tố làm duy trì, phát triển quá trình biến chứng và làm tăng tỷ lệ tử vong ở BN ĐTĐ<sup>2</sup>.

Việc xác định được mối liên quan giữa tình trạng MAU với các yếu tố cận lâm sàng như glucose đói huyết tương, HbA1c, bilan lipid và hs-CRP có thể giúp bác sĩ kiểm soát các yếu tố nguy cơ này nhằm tránh biến chứng tim mạch, biến chứng thận sớm ở BN ĐTĐ type 2. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài “*Khảo sát tình trạng microalbumin niệu, nồng độ protein phản ứng C độ nhạy cao huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Nhân dân 115*”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 172 BN ĐTĐ type 2 được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của hiệp hội ĐTĐ Mỹ

ADA 2023.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- BN đang dùng các thuốc kháng viêm NSAID, Corticoid,
- BN có các bệnh hệ cơ xương khớp và bệnh hệ thống như: viêm khớp, gout, viêm da cơ, lupus ban đỏ hệ thống, vẩy nến, người bệnh đang có vết thương, sốt,
- BN suy thận mạn, tiểu máu đại thể, BN đang có bệnh lý tại tim, bệnh mạch vành cấp, thiếu máu cơ tim.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Nội tiết – Bệnh viện Nhân dân 115.

- **Thời gian nghiên cứu:** tháng 02/2024 đến 07/2024

- **Các bước tiến hành:**

+ Người bệnh đến khám và điều trị ngoại trú tại khoa Nội tiết bệnh viện Nhân dân 115

+ Các xét nghiệm máu lúc đói gồm glucose, HbA1c, cholesterol toàn phần (TC), triglyceride (TG), HDL- C, LDL- C, hs – CRP. Sử dụng mẫu nước tiểu ngẫu nhiên để định lượng albumin niệu, creatinin niệu và tính tỷ số albumin/creatinin (ACR). Xác định MAU dương tính khi ACR nằm trong khoảng 30mg/g đến 300mg/g.

+ Các thông tin về chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI), bệnh lý kèm theo, năm phát hiện ĐTĐ,...được thu thập qua hồ sơ bệnh án và phỏng vấn trực tiếp người bệnh hoặc thân nhân.

- **Xử lý dữ liệu:** Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 25.0.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi và giới**

| Đặc điểm                      | Tổng (n,%)   | Nam (n,%)      | Nữ (n,%)       | p         |
|-------------------------------|--------------|----------------|----------------|-----------|
| Giới                          | 172 (100)    | 40 (23,26)     | 132 (76,74)    | < 0,0001* |
| Tuổi (năm)<br>Trung vị (KTPV) | 61 (51 – 70) | 58,5 (46 – 68) | 62,5 (54 – 71) | 0,1328**  |

KTPV: Khoảng tứ phân vị

\*: Phép kiểm Chi bình phương, biểu diễn số liệu bằng tần số (tỷ lệ phần trăm)

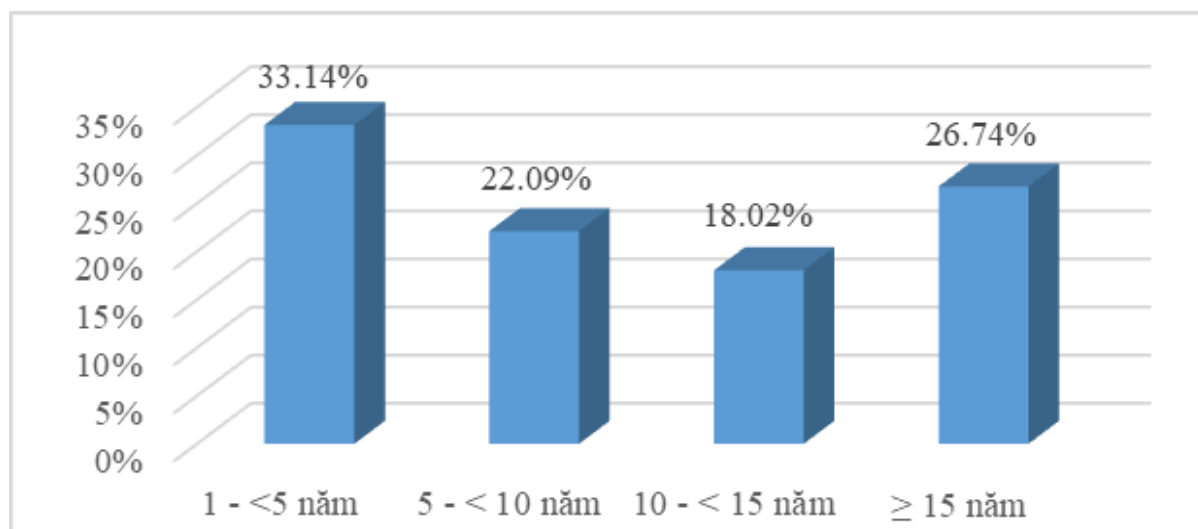
\*\*: kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:**

Phần lớn đối tượng BN tham gia nghiên cứu là nữ giới, chiếm tỷ lệ 76,74%, nam giới chiếm 23,26%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ).

Độ tuổi chung của các đối tượng tham gia nghiên cứu thể hiện theo trung vị (KTPV) là 61 (51 - 70) tuổi.

Trung vị tuổi ở nhóm nam ĐTĐ type 2 là 58,5 tuổi và ở nữ ĐTĐ type 2 là 62,5 tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo thời gian phát hiện bệnh**

**Nhận xét:** Nhóm BN có thời gian phát hiện bệnh từ 1 – dưới 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 33,14 %, thấp nhất là nhóm BN có thời gian phát hiện bệnh từ 10 – dưới 15 năm chiếm tỷ lệ 18,02%, từ 5 đến dưới 10 năm là 22,09% và từ 15 năm trở lên là 26,74%.

**Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu**

| Biến số               | Trung vị (KTPV)    | Giá trị thấp nhất | Giá trị cao nhất |
|-----------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Glucose (mmol/L)      | 7,33 (6,15 – 9,87) | 2,77              | 23,64            |
| HbA1c (%)             | 7,55 (6,65 – 9,50) | 5,00              | 15,70            |
| Cholesterol (mmol/L)  | 4,29 (3,52 – 5,50) | 2,17              | 10,05            |
| Triglyceride (mmol/L) | 1,75 (1,22 – 2,91) | 0,61              | 12,59            |
| HDL-C (mmol/L)        | 1,11 (0,98 – 1,32) | 0,66              | 1,90             |
| LDL -C (mmol/L)       | 2,51 (1,86 – 3,23) | 0,76              | 5,97             |

**Nhận xét:** Nồng độ glucose, cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C của các đối tượng tham gia nghiên cứu thể hiện theo trung vị (KTPV) lần lượt là 7,33 (6,15 – 9,87), 4,29 (3,52 – 5,50), 1,75 (1,22 – 2,91), 1,11 (0,98 – 1,32), 2,51 (1,86 – 3,23) mmol/L. Nồng độ HbA1c của các đối tượng tham gia nghiên cứu thể hiện theo trung vị (KTPV) là 7,55% (6,65% – 9,50%), thấp nhất là 5% và cao nhất là 15,7%.

**Bảng 3. Kết quả MAU (ACR) ở BN ĐTĐ type 2**

| ACR (mg/g)      | n                                                                                   | Tỷ lệ (%) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Trung vị (KTPV) | 27,7 (10,55 – 62,55)<br>Giá trị thấp nhất là 3,4 mg/g, giá trị cao nhất là 299 mg/g |           |
| < 30 (-)        | 80                                                                                  | 46,51     |
| ≥30 (+)         | 92                                                                                  | 53,49     |

$p^*: 0,36$

\*: kiểm định Chi bình phương; KTPV: Khoảng tứ phân vị

**Nhận xét:** Có 53,49% BN có MAU (+). Trung vị (KTPV) ACR là 27,7 (10,55 – 62,55) mg/g.

**Bảng 4. Kết quả nồng độ hs-CRP của nhóm đối tượng nghiên cứu**

| hs-CRP (mg/L)       | N                                                                               | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Trung vị (KTPV)     | 1,15 (0,54 – 2,32), giá trị thấp nhất là 0,07mg/L, giá trị cao nhất là 9,99mg/L |           |
| Trung bình $\pm$ SD | 1,89 $\pm$ 2,09                                                                 |           |

**Nhận xét:** Trung vị (KTPV) hs-CRP của nhóm đối tượng nghiên cứu là 1,15 (0,54 – 2,32), giá trị thấp nhất là 0,07 mg/L, giá trị cao nhất là 9,99 mg/L.

**Bảng 5. Mối liên quan giữa MAU(ACR) với kiểm soát nồng độ glucose máu và HbA1c**

| Biến số                         | MAU (+) (n=92)       | MAU (-) (n=80)      | p       |
|---------------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| <b>Glucose lúc đói (mmol/L)</b> |                      |                     |         |
| Trung vị (KTPV)                 | 7,975 (6,33 – 10,92) | 6,775 (5,97 – 8,72) | 0,02*   |
| < 7, n (%)                      | 35 (43,75)           | 45 (56,25)          | 0,017** |
| $\geq$ 7, n (%)                 | 57 (61,96)           | 35 (38,04)          |         |
| <b>HbA1c (%)</b>                |                      |                     |         |
| Trung vị (KTPV)                 | 7,95 (7,1 – 9,8)     | 7,0 (6,35 – 8,5)    | 0,0013* |
| < 7, n (%)                      | 21 (36,21)           | 37 (63,79)          | 0,001** |
| $\geq$ 7, n (%)                 | 71 (62,28)           | 43 (37,72)          |         |

\*: kiểm định Mann-Whitney

\*\* : kiểm định Chi bình phương, biểu diễn số liệu bằng tần số (tỷ lệ phần trăm)

**Nhận xét:** nhóm không kiểm soát tốt HbA1c (HbA1c  $\geq$  7%) chiếm tỷ lệ 66,28 %. Tỷ lệ không kiểm soát được HbA1c ở nhóm ĐTĐ type 2 MAU giữa nhóm MAU (+) và MAU (-) ( $p < 0,05$ ). Phần lớn đối tượng nghiên cứu thuộc (+) cao hơn nhóm MAU (-), ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 6. Mối liên quan giữa MAU với rối loạn lipid**

| Biến số                     | MAU (+) (n=92)      | MAU (-) (n=80)      | p      |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| <b>Cholesterol (mmol/L)</b> |                     |                     |        |
| Trung vị (KTPV)             | 4,63 (3,64 – 5,52)  | 3,97 (3,39 -5,41)   | 0,047* |
| <b>Triglycerid (mmol/L)</b> |                     |                     |        |
| Trung vị (KTPV)             | 1,95 (1,43 – 3,33)  | 1,605 (1,16 – 2,53) | 0,029* |
| <b>HDL-C (mmol/L)</b>       |                     |                     |        |
| Trung vị (KTPV)             | 1,13 (0,99 – 1,30)  | 1,1 (0,96 – 1,34)   | 0,47*  |
| <b>LDL-C (mmol/L)</b>       |                     |                     |        |
| Trung vị (KTPV)             | 2,675 (1,97 – 3,47) | 2,25 (1,65 – 2,95)  | 0,016* |

\*: kiểm định Mann-Whitney

**Nhận xét:** Trung vị nồng độ cholesterol, triglycerid, LDL-C ở nhóm MAU (+) cao hơn nhóm MAU (-), ( $p < 0,05$ ). Không tìm thấy mối liên quan giữa MAU với HDL-C, ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 7. Tương quan ACR với hs-CRP**

| Đặc điểm   | hs-CRP (mg/L) |       |
|------------|---------------|-------|
|            | r             | p*    |
| ACR (mg/g) | 0,211         | 0,021 |

\*tương quan Spearman

**Nhận xét:** ACR (mg/g) có tương quan thuận mức độ yếu với hs-CRP ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Nhóm BN ĐTĐ type 2 có MAU (+) chiếm tỷ lệ 53,49%, tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Công Trứ (2023)<sup>3</sup> (55,5%), cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Đức Minh (2023)<sup>4</sup> (24,3%), Kumar<sup>5</sup> tổng hợp các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu và chỉ ra rằng tỷ lệ MAU dương tính ở BN ĐTĐ type 2 dao động khoảng 20-40%, tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau như mức độ kiểm soát đường huyết và sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi thấp hơn của tác giả Lê Xuân Trường (60,2%)<sup>6</sup>.

Kết quả trung vị hs-CRP của nghiên cứu chúng tôi là 1,15 mg/L (0,54 – 2,32) có sự tương đồng với tác giả Trần Thanh Sang và cộng sự (2014)<sup>7</sup> với giá trị trung vị hs-CRP ở những BN ĐTĐ type 2 không bệnh lý tim mạch là 1mg/L (0,41-2,6). Điều này cho thấy: BN ĐTĐ có nồng độ hs-CRP thuộc ngưỡng nguy cơ tim mạch trung bình, bác sĩ cần lưu ý nguy cơ tim mạch ở BN ĐTĐ nhiều hơn so với người bình thường. Mặt khác theo nghiên cứu của chúng tôi giá trị trung bình hs-CRP là  $1,89 \pm 2,09$  mg/L thấp hơn kết quả nghiên cứu của Huỳnh Thị Anh Đào (2020)<sup>8</sup> giá trị trung bình là  $7,66 \pm 18,98$  mg/dL. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm dân số nghiên cứu (việc tuân thủ điều trị, thời gian mắc bệnh) và phương pháp định lượng

hs-CRP khác nhau (thiết bị, hóa chất...). Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho kết quả một tỷ lệ đáng kể BN ĐTĐ type 2 có nồng độ hs-CRP thuộc nhóm nguy cơ trung bình, cao.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy MAU(+) có liên quan với tình trạng tăng glucose máu lúc đói, những trường hợp glucose máu lúc đói  $\geq 7,0$  mmol/L có nguy cơ MAU(+) cao gấp 1,6 lần những trường hợp glucose máu lúc đói  $< 7,0$  mmol/L ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với tác giả Bùi Thị Minh Phượng (2022)<sup>9</sup> nghiên cứu trên 210 BN ĐTĐ type 2 tại Bệnh viện Đại học Y Thái Bình với tỷ lệ BN ĐTĐ type 2 có MAU (+) với mức glucose máu  $\geq 7$  mmol/L là 76,3 % cao hơn so với tỷ lệ BN kiểm soát tốt glucose máu  $< 7$  mmol/L.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN có mức HbA1c  $\geq 7\%$  với MAU (+) chiếm tỷ lệ là 77,17%, những trường hợp BN có HbA1c  $< 7\%$  với MAU (+) chiếm tỷ lệ là 22,83% ( $p < 0,05$ ). Tương đồng nghiên cứu của Bùi Thị Minh Phượng (2022)<sup>9</sup> tỷ lệ BN ĐTĐ type 2 có MAU (+) với HbA1c  $\geq 7\%$  chiếm 60,5% cao hơn so với tỷ lệ BN kiểm soát HbA1c  $< 7\%$ .

Sự tăng đường huyết tác động lên các tế bào cầu thận và tế bào trung mô. Tăng đường huyết có liên quan đến tăng sinh sản phi đại tế bào mesangial, cũng như tăng sản xuất ma trận và làm dày màng đáy<sup>10</sup>. Do đó, cần kiểm soát chặt chẽ đường huyết và theo dõi thường xuyên để ngăn ngừa biến chứng đối với bất kỳ BN ĐTĐ nào.

Nhiều nghiên cứu cho thấy việc kiểm soát lipid tối ưu có thể làm chậm tiến triển của bệnh thận do ĐTD. Chúng tôi nhận thấy trung vị nồng độ LDL-C ở nhóm MAU (+) cao hơn nhóm MAU (-) ( $p < 0,05$ ). Kết quả tương đồng với tác giả Phạm Văn Hùng (2022)<sup>11</sup> cho thấy có sự liên quan giữa LDL-C với MAU. LDL-C gây tích tụ mảng xơ vữa ở thành mạch máu, góp phần kích hoạt phản ứng vi viêm, gây tổn thương nội mạc mao mạch, dẫn đến tình trạng thoát albumin thông qua tổn thương thành mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị nồng độ cholesterol, triglyceride ở nhóm MAU (+) cao hơn nhóm MAU (-) ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa MAU và HDL-C ( $p > 0,05$ ). Các kết quả này của chúng tôi tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Bích Huyền (2021)<sup>12</sup> nghiên cứu trên 77 BN ĐTD type 2 (khảo sát 66.2% nam và 33.8 % nữ) cho thấy cholesterol và triglyceride tăng cao có ý nghĩa thống kê ở BN ĐTD có albumin niệu so với BN không có albumin niệu, không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa MAU và HDL-C.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có một mối tương quan mạnh giữa mức ACR và hs-CRP trong cơ thể. Khi mức độ viêm trong cơ thể tăng cao (nồng độ hs-CRP tăng), thường có sự gia tăng lượng MAU, báo hiệu sự xuất hiện của tổn thương cầu thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ tìm thấy ACR có mối tương quan thuận mức độ yếu với hs-CRP ( $r = 0,211$ ,  $p < 0,05$ ) (bảng 7). ACR có mối tương quan thuận mức độ vừa với hs-CRP ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,02$ ) có thể là do dân số nghiên cứu của chúng tôi gồm nhóm BN ĐTD type 2 có thời gian phát hiện bệnh dưới 10 năm chiếm tỷ lệ là 55,23% cao hơn so với nhóm

BN ĐTD type 2 có thời gian phát hiện bệnh trên 10 năm là 44,76%, khác biệt hoàn toàn so với nghiên cứu của Sujesh Kumar N, Sajitha Krishnan (2018)<sup>13</sup> là 100% BN ĐTD type 2 có thời gian phát hiện bệnh trên 10 năm. Thời gian phát hiện bệnh ĐTD type 2 ở dân số nghiên cứu của chúng tôi ngắn, nên nồng độ hs-CRP ở nhóm MAU (+) có thể chưa cao hơn rõ rệt so với nhóm BN MAU (-), dẫn đến chưa thấy rõ mối tương quan chặt chẽ giữa ACR và nồng độ hs-CRP. Chúng tôi nhận thấy ở giai đoạn sớm của bệnh ĐTD (<5 năm) nồng độ hs-CRP dường như chưa có sự thay đổi khác biệt lớn giữa 2 nhóm có và không có biến chứng.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ MAU dương tính ở BN ĐTD type 2 là khá phổ biến. BN ĐTD type 2 có ngưỡng nguy cơ tim mạch trung bình. Tình trạng không kiểm soát tốt đường huyết, rối loạn lipid máu và nồng độ hs-CRP cao là các yếu tố nguy cơ độc lập dự báo biến chứng tim mạch và biến chứng thận sớm ở bệnh nhân ĐTD type 2.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. MM Lloyd, J Kuyl, H Van Jaarsveld (2011). "Evaluation of point-of-care tests for detecting microalbuminuria in diabetic patients". South African Family Practice, 53 (3), pp. 281 – 286.
2. M. S. Roopakala, H. R. Pawan, U. Krishnamurthy, C. R. Wilma Delphine Silvia, M. Eshwarappa, K. M. Prasanna Kumar (2012). "Evaluation of high sensitivity C-reactive protein and glycated hemoglobin levels in diabetic nephropathy". Saudi J Kidney Dis Transpl, 23 (2), 286-9.
3. Lê Công Trứ, Trần Thị Thu Thảo, Trần Thị Nga (2023). "Tỷ lệ microalbumin niệu

- đương tính và mối liên quan giữa microalbumin niệu đương tính, chỉ số microalbumin/ creatinin ở mẫu nước tiểu ngẫu nhiên với mức lọc cầu thận của bệnh nhân đái tháo đường type 2". Tạp chí Y học Việt Nam, 529 (1), Tháng Tám 2023, doi:10.51298/vmj.v529i1.6320.
4. **Phạm Đức Minh (2023).** "Nồng độ microalbumin niệu và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 điều trị ngoại trú". Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm, 18, 55-61.
  5. **Amit Kumar, Rakesh Rao (2021).** "Association between microalbuminuria and high-sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis". Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 15 (1), p. 65-72.
  6. **Lê Xuân Trường, Nguyễn Duy Tài, Trần Quý Phương Linh, Nguyễn Thị Nhung (2018).** "Khảo sát tỷ lệ microalbumin-niêu đương tính trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện Quận 2". Y Học TP. Hồ Chí Minh, 22 (2), TR.139 – 143.
  7. **Trần Thanh Sang, Nguyễn Thị Bích Đào (2014).** "hs-CRP và Fibrinogen ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 không bệnh lý tim mạch". Tạp chí nghiên cứu y học, Y học TP Hồ Chí Minh, 18 (4/2014), tr.53-59.
  8. **Huỳnh Thị Anh Đào, Vũ Thị Chúc Quỳnh (2020).** "Nghiên cứu nồng độ hsCRP huyết tương và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân Đái tháo đường typ 2". Y Dược Thực hành 175, 23.
  9. **Bùi Thị Minh Phượng, Nguyễn Thế Diệp, Trần Như Quỳnh, Hoàng Thị Thúy Diệu (2022).** "Nhận xét mối liên quan giữa chỉ số hóa sinh máu với microalbumin nước tiểu ở bệnh nhân đái tháo đường type II tại bệnh viện Đại học Y Thái Bình". Tạp chí Y học Việt Nam, 519 - Tháng 10 (2), tr. 214 - 218.
  10. **G. L. Kovács (2009).** "6. Diabetic Nephropathy". Ejifcc, 20 (1), 41-53.
  11. **Phạm Văn Hùng, Nguyễn Thị Kiều (2022).** "Đặc điểm albumin niệu và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội". Tạp chí Y học Thảm họa và Bông, (2), 31-36.
  12. **Nguyễn Thị Bích Huyền, Tạ Văn Trâm (2021).** "Khảo sát sự tương quan giữa albumin niệu và lipid máu ở bệnh nhân tiểu đường týp 2 tại Bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang". Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology, (46), 156-160.
  13. **Sujesh Kumar N, Sajitha Krishnan (2018).** "Association between urine albumin creatinine ratio and high sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus". International Journal of Clinical Biochemistry and Research, 5 (3), p. 386-391.

# XÂY DỰNG QUY TRÌNH XÁC ĐỊNH TYPE TRÌNH TỰ (ST) CỦA VI KHUẨN KLEBSIELLA PNEUMONIAE BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ SANGER ĐA ĐIỂM

Nguyễn Minh Hà<sup>1,2</sup>, Nguyễn Quang Huy<sup>1</sup>, Hồ Thị Hồng Thắm<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Phương Linh<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** *Klebsiella pneumoniae* là tác nhân đa kháng thuốc, gây nhiễm trùng bệnh viện phức tạp. Việc xác định ST bằng MLST giúp kiểm soát dịch tễ và quản lý kháng sinh, đặc biệt tại các nước có nguồn lực hạn chế như Việt Nam.

**Mục tiêu:** Tối ưu công cụ để phân biệt các típ trình tự (ST) của *K.pneumoniae* bằng phương pháp giải trình tự Sanger đa điểm.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Xây dựng quy trình giải trình tự Sanger trên 7 gen giữ nhà của *K.pneumoniae* với các trình tự môi được công bố trong nghiên cứu của Laure Diancourt và cộng sự (2005). Xác định nhiệt độ bắt cặp tối ưu cho phản ứng PCR đơn môi và lượng sản phẩm PCR đầu vào thích hợp cho phản ứng giải trình tự Sanger. Trình tự gen giải được sẽ đối chiếu với cơ sở dữ liệu của INSTITUT PASTEUR để xác định típ trình tự (ST) của *K.pneumoniae*. Quy trình đã tối ưu được áp dụng trên 9 mẫu *K.pneumoniae* khác nhau nhằm đánh giá hiệu quả của quy trình.

**Kết quả:** Xây dựng thành công quy trình xác định típ trình tự (ST) của *K.pneumoniae* thông

qua tối ưu nhiệt độ bắt cặp của phản ứng PCR cho các cặp môi của gen *mdh*, *pgi* ở 63 °C và *tonB* ở 59°C. Đã xác định được lượng sản phẩm PCR đầu vào ~30ng/phản ứng là tối ưu cho giải trình tự toàn bộ 7 gen. Khi đối chiếu với cơ sở dữ liệu, trình tự gen giải được có thể sử dụng để xác định chính xác kiểu ST. Kết quả áp dụng quy trình lên 9 mẫu *K.pneumoniae* cho thấy tất cả các mẫu đều đạt các thông số kỹ thuật đặt ra và dễ dàng sử dụng để xác định kiểu ST của *K.pneumoniae*.

**Kết luận:** Đã xây dựng thành công quy trình xác định típ trình tự của *K.pneumoniae* bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger đa điểm với kết quả tốt, đáng tin cậy, phù hợp với các phòng thí nghiệm có nguồn lực hạn chế.

**Từ khóa:** Giải trình tự đa điểm, *K.pneumoniae*, típ trình tự

## SUMMARY

### ESTABLISHING A PROTOCOL FOR SEQUENCE TYPE DETERMINATION OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE USING MULTILOCUS SANGER SEQUENCING

**Introduction:** *Klebsiella pneumoniae* is a multidrug-resistant pathogen that causes complex hospital-acquired infections. Determining sequence types (STs) through multilocus sequence typing (MLST) is crucial for epidemiological surveillance and antibiotic management, especially in developing-countries like Vietnam.

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

<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn  
SĐT: 0932646234

Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 20.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 13.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Objective:** Optimizing a tool to identify the Sequence Types (ST) of *Klebsiella pneumoniae* Using Multilocus Sanger Sequencing.

**Subjects and methods:** Developing a Sanger sequencing protocol for 7 housekeeping genes in *Klebsiella pneumoniae* DNA samples using primer sequences published in the study by Laure Diancourt et al. (2005). The process involves determining the optimal annealing temperature and the input concentration of PCR products for Sanger sequencing. The sequenced gene fragments are then cross-referenced with the INSTITUT PASTEUR database to identify the sequence type (ST) of *K. pneumoniae*. The optimized protocol was applied to nine different *K. pneumoniae* isolates to evaluate its effectiveness.

**Results:** The protocol for determining the sequence type (ST) of *Klebsiella pneumoniae* was successfully developed by optimizing the annealing temperatures for PCR reactions with primer pairs targeting the *mdh* and *pgi* genes at 63°C and the *tonB* gene at 59°C. Additionally, the optimal input concentration of PCR products for Sanger sequencing was determined to be approximately 30 ng/reaction for all seven genes. The resulting gene sequences cross-referenced with the database can be accurately used to determine the ST. Applying the protocol to nine *K. pneumoniae* samples demonstrated that all samples reached the technical requirements for Sanger sequencing, and the sequences could be easily utilized to identify the ST of *K. pneumoniae*.

**Conclusions:** A MLST protocol for *K.pneumoniae* has been successfully established, yielding reliable and accurate results suitable for laboratories with limited resources.

**Keywords:** Multilocus sequencing, *K.pneumoniae*, sequence type.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Klebsiella pneumoniae* là nguyên nhân hàng đầu gây ra các bệnh nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc sức khỏe, đặc biệt ảnh hưởng đến những người có hệ miễn dịch suy yếu. Sự xuất hiện của các chủng siêu độc lực và các chủng kháng đa thuốc đã tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, bao gồm nhiễm trùng huyết sơ sinh, đặc biệt là ở các nước có thu nhập thấp và trung bình. Thực tế này đặt ra nhu cầu cải thiện các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn, quản lý kháng sinh và phát triển các liệu pháp điều trị mới, bao gồm cả vắc-xin [1].

Xác định tít trình tự (Sequence Typing - ST) là một phương pháp hiệu quả để phân biệt các dòng vi khuẩn trong cùng loài dựa trên khác biệt về trình tự gen [2]. Mặc dù các kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS) ngày càng phổ biến với giá thành giảm, nhưng phương pháp giải trình tự Sanger đa điểm (MLST) vẫn được ứng dụng phổ biến nhờ độ chính xác cao trên từng đoạn DNA, chi phí hợp lý và khả năng triển khai trong các phòng thí nghiệm với trang thiết bị hạn chế [3]. MLST cho phép phân loại các dòng *K.pneumoniae* theo kiểu ST, cung cấp dữ liệu quan trọng để theo dõi sự lây lan và truy xuất nguồn gốc dịch tễ của vi khuẩn. Nghiên cứu “Xây dựng quy trình xác định tít trình tự gen (ST) của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger đa điểm (MLST)” được thực hiện nhằm nâng cao năng lực phân tích tại chỗ, phục vụ công tác giám sát và kiểm soát dịch tễ tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực nghiệm trên các mẫu DNA *K.pneumoniae* phân lập từ các bệnh nhân khác nhau tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương. Mẫu DNA được ly trích từ một khuẩn lạc thuần khiết và đạt độ tinh sạch với tỷ số A260/A280 1.8-2.0.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

1. Tối ưu hóa phản ứng PCR đơn môi: 5 mẫu DNA *K.pneumoniae* được thử nghiệm với các cặp Primer được mô tả trong nghiên cứu của Laure Diancourt và cộng sự năm 2005. Khuếch đại 7 đoạn gen giữ nhà có mức độ bảo tồn cao nhưng vẫn đủ biến dị để phân biệt giữa các dòng vi khuẩn và có chỉ số phân biệt là 96%, giúp nhận diện hiệu quả các kiểu ST mà không cần thêm hoặc bớt gen [4]. Phản ứng PCR được thực hiện trong thể tích tổng là 25  $\mu$ L với các thành phần sau: 12,5  $\mu$ L Q5 High-Fidelity 2X Master Mix (New England Biolabs), 1  $\mu$ L đoạn môi xuôi, 1  $\mu$ L đoạn môi ngược (nồng độ cuối là 500nM), 5  $\mu$ L DNA *K.pneumoniae* (2 ng/ $\mu$ L) và 5,5  $\mu$ L ddH<sub>2</sub>O. Chu trình nhiệt bao gồm 94 °C trong 2 phút, với 30 chu kỳ (94 °C trong 20 giây, nhiệt độ bắt cặp (Bảng 1) trong 20 giây, 72 °C trong 30 giây) và 72°C trong 2 phút. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% với chất nhuộm huỳnh quang EtBr. Kết quả được xem là đạt khi (1) chỉ có sản phẩm điện di rõ nét với kích thước được mô tả (2) không có sản phẩm phụ hoặc tín hiệu nhiễu (smear). Trường hợp không đạt, nhiệt độ bắt cặp được xác định lại bằng công cụ NEB Tm Calculator dựa trên trình tự

nucleotide của đoạn môi và chọn một mẫu để lặp lại thí nghiệm.

2. Tối ưu hóa lượng sản phẩm PCR đầu vào cho giải trình tự: Sản phẩm PCR được xử lý với EXOSAP-IT PCR Product Cleanup (ThermoFisher, Mỹ) để tinh sạch sản phẩm. Sau đó pha loãng xuống với lượng đầu vào là ~15ng/phản ứng (tỷ lệ pha loãng là 1/20) và ~30ng/phản ứng (tỷ lệ pha loãng là 1/10). Cả hai lượng sản phẩm PCR đầu vào được khảo sát để đánh giá kết quả với sinh phẩm Bigdye Terminator V3.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher, Mỹ) theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất với mẫu chứng dương pGEM™-32f để kiểm tra chất lượng giải trình tự. Kết quả được đánh giá qua chỉ số QVB% (Quality value of Base) (chỉ số ước tính độ chính xác của mỗi nucleotide được gọi ra) và LOR% (Length of Read) (khoảng chiều dài dài nhất đọc được không bị gián đoạn so với kích thước trình tự tham chiếu). Kết quả được xem là đạt khi QVB%  $\geq$  80% và LOR%  $\geq$  80%.

3. Xác định kiểu ST của *K.pneumoniae* trên cơ sở dữ liệu: Trình tự hoàn chỉnh sẽ được so sánh với cơ sở dữ liệu MLST của *K.pneumoniae* trên website Institut Pasteur (<https://bigsdbs.pasteur.fr>) để xác định kiểu alen của mỗi gen. Mỗi alen sẽ được xác định bằng một mã số, tổng hợp các chuỗi mã số alen của bảy gen sẽ xác định được kiểu ST của *K.pneumoniae*. Mẫu được xem là thành công khi chỉ có một kiểu ST duy nhất được xác định và trùng khớp hoàn toàn với cơ sở dữ liệu.

4. Đánh giá lại toàn bộ quy trình với các điều kiện đã tối ưu trên 9 mẫu DNA *K.pneumoniae* khác nhau. Quy trình được xác nhận là thành công khi tất cả các mẫu thử nghiệm đều dễ dàng xác định được chính xác một kiểu ST của *K.pneumoniae*.

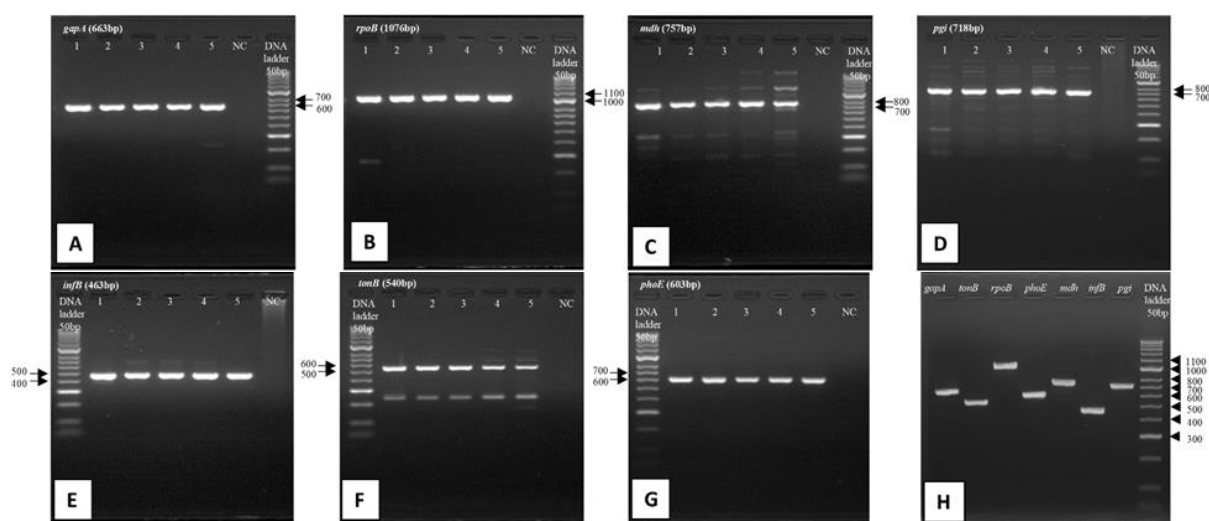
Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức của bệnh viện Nguyễn Tri Phương số 59/NTP-HĐĐĐ ngày 10 tháng 01 năm 2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Tối ưu hóa phản ứng PCR đơn môi cho 7 gen giữ nhà của *K.pneumoniae*

Với nhiệt độ bắt cặp đã công bố [4], các gen *gapA*, *rpoB*, *infB* và *phoE* đạt các tiêu

chuẩn đặt ra cho phản ứng PCR (Hình 1A, 1B, 1E, 1G). Các gen *mdh*, *pgi* và *tonB* không đạt vì có thêm các vạch sản phẩm phụ. Do đó, nhiệt độ bắt cặp của các gen này được nâng lên thử nghiệm ở 3 nhiệt độ là 55°C, 59°C và 63°C. Kết quả cho thấy các vạch sản phẩm phụ có bị giảm dần khi tăng nhiệt độ bắt cặp, trong đó primer của các gen *mdh* và *infB* có thể tăng nhiệt độ bắt cặp lên đến 63°C mà vẫn không ảnh hưởng tới sản phẩm đặc hiệu. Đối với primer của gen *tonB* nhiệt độ bắt cặp tốt nhất là 59°C, khi tăng lên cao hơn thì hiệu suất khuếch đại sản phẩm đặc hiệu bị giảm. Kết quả sau khi tối ưu phản ứng PCR được trình bày ở hình 1H.



**Hình 1. Kết quả PCR của 7 gen giữ nhà theo nhiệt độ bắt cặp đã công bố (1A-1G) [4] và kết quả sau khi đã tối ưu lại nhiệt độ bắt cặp các primer của gen *pgi*, *mdh* và *tonB* (1H)**

**Chú thích:** 1-5 là các mẫu thí nghiệm, NC là chứng nước, DNA ladder 50bp là thang DNA 50bp.

#### 3.2. Tối ưu hóa lượng sản phẩm PCR đầu vào cho phản ứng giải trình tự Sanger

Khi thực hiện giải trình tự ở lượng đầu vào ~15ng/phản ứng, đầu đọc không xác

định được các đỉnh sóng tín hiệu. Khi tăng lên ~30ng/phản ứng, các đỉnh tín hiệu của các nucleotide đã trở nên rõ nét (Hình 2) và đạt các chỉ số chất lượng đặt ra (Bảng 2). Như vậy, lượng sản phẩm PCR đầu vào ~30ng/phản ứng là tối ưu cho giải trình tự Sanger của toàn bộ 7 gen.

**Bảng 2. So sánh chất lượng sản phẩm giải trình tự ở hai lượng sản phẩm PCR đầu vào thử nghiệm**

| Tên gen | Mạch DNA | Lượng đầu vào ~15ng/phản ứng |      | Lượng đầu vào ~30ng/phản ứng |      |
|---------|----------|------------------------------|------|------------------------------|------|
|         |          | LOR %                        | QVB% | LOR %                        | QVB% |
| gapA    | Forward  | 88%                          | 87%  | 95%                          | 94%  |
|         | Reverse  | N/A                          | N/A  | 95%                          | 94%  |
| infB    | Forward  | N/A                          | N/A  | 86%                          | 96%  |
|         | Reverse  | 77%                          | 76%  | 94%                          | 93%  |
| rpoB    | Forward  | 74%                          | 93%  | 98%                          | 88%  |
|         | Reverse  | N/A                          | N/A  | 99%                          | 86%  |
| phoE    | Forward  | N/A                          | N/A  | 96%                          | 85%  |
|         | Reverse  | N/A                          | N/A  | 96%                          | 93%  |
| mdh     | Forward  | N/A                          | N/A  | 96%                          | 91%  |
|         | Reverse  | N/A                          | N/A  | 95%                          | 87%  |
| tonB    | Forward  | 30%                          | 46%  | 93%                          | 94%  |
|         | Reverse  | N/A                          | N/A  | 95%                          | 93%  |
| pgi     | Forward  | 71%                          | 51%  | 93%                          | 96%  |
|         | Reverse  | 72%                          | 68%  | 96%                          | 96%  |

N/A: Không đọc được nucleotide để tính toán

### 3.3. Xác định kiểu ST của *K.pneumoniae* trên cơ sở dữ liệu

Tất cả các trình tự của 7 gen giải được khi đối chiếu với cơ sở dữ liệu đều dễ dàng xác định được chính xác các kiểu alen với kết quả trùng khớp hoàn toàn (exact match). Tập hợp các mã số alen này xác định được chính xác một ST duy nhất trùng khớp (Hình 3). Điều này cho thấy trình tự gen giải được có thể sử dụng để xác định kiểu ST của *K.pneumoniae*.

### 3.4. Đánh giá quy trình trên 9 mẫu *K.pneumoniae*

Kết quả thử nghiệm quy trình cho thấy 100% (9/9) mẫu đều đạt các chỉ số chất lượng đặt ra. Các trình tự gen thu được của 9 mẫu đều dễ dàng kết luận được kiểu alen và xác định chính xác một ST duy nhất (Bảng 3). Như vậy, quy trình được xác nhận là đã thành công trên toàn bộ mẫu thực nghiệm.

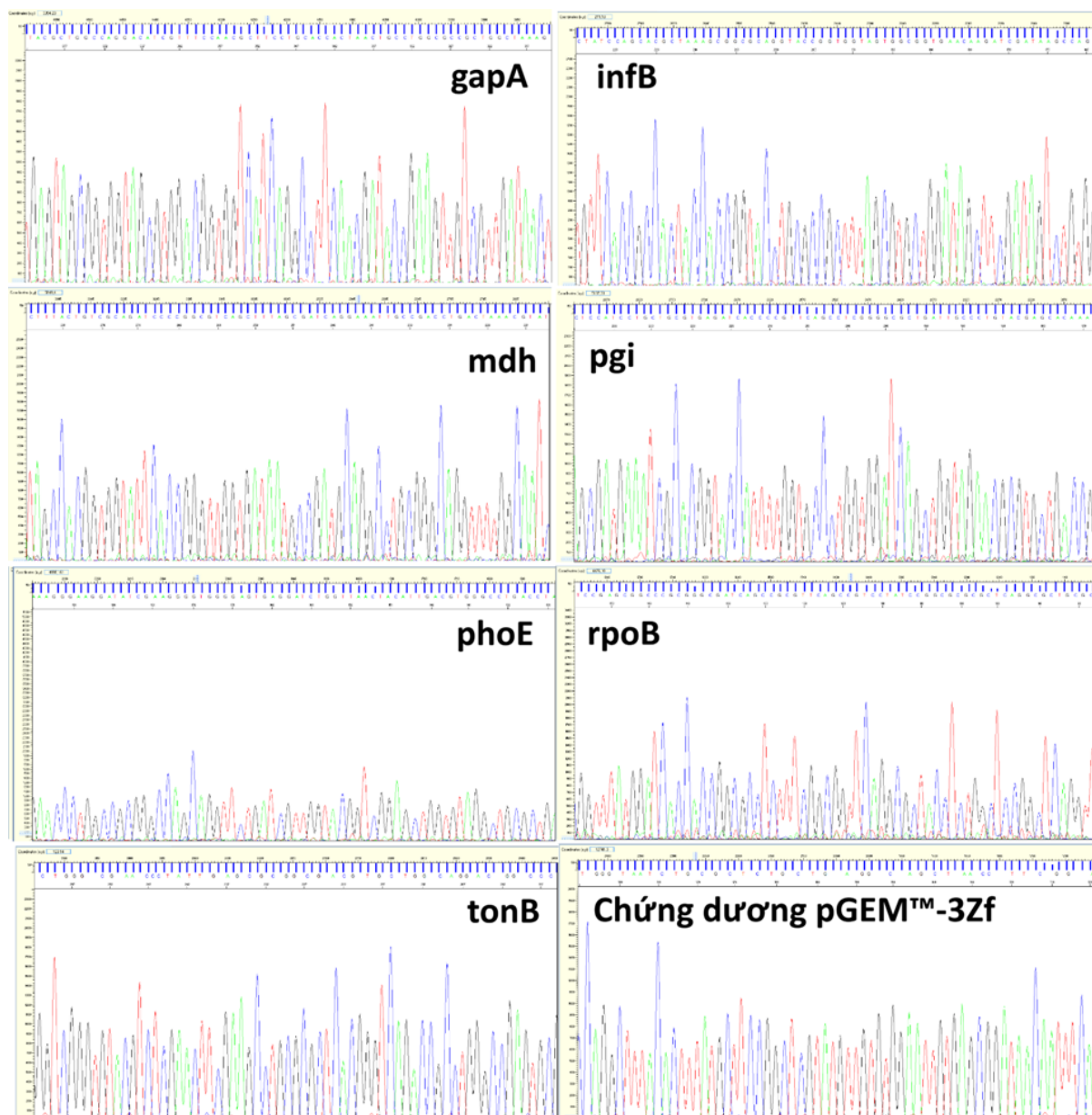
## IV. BÀN LUẬN

Quy trình xác định ST của *K. pneumoniae* bằng giải trình tự Sanger mang lại giá trị thực tiễn trong bối cảnh Việt Nam. Mặc dù NGS có khả năng phân tích hệ gen toàn diện, nhưng yêu cầu phòng thí nghiệm hiện đại và chuyên môn xử lý dữ liệu cao. Trong khi đó, xác định ST chỉ cần dựa trên khác biệt trình tự tại một số đoạn DNA nhất định nhưng cần độ chính xác cao. Với yêu cầu này, giải trình tự Sanger là lựa chọn tốt hơn nhờ độ chính xác cao khi giải trình tự các đoạn gen ngắn, phù hợp với các phòng xét nghiệm còn hạn chế về nguồn lực [5].

Khi áp dụng công bố ban đầu [4] trên điều kiện tại chỗ thì kết quả cho thấy có sự khác biệt. Với nhiệt độ bắt cặp ban đầu có 3/7 cặp mẫu có thêm các sản phẩm phụ cần được loại bỏ vì sự hiện diện của chúng có thể gây nhiễu tín hiệu nucleotide của sản phẩm đặc hiệu khi giải trình tự Sanger. Điều này có

thể khắc phục bằng việc tăng nhiệt độ bắt cặp do làm giảm khả năng gắn kết của primer lên các vị trí không đặc hiệu trên chuỗi DNA [6]. Bằng chứng là các sản phẩm phụ có xu hướng mờ dần khi tăng nhiệt độ bắt cặp ở các gen *mdh* và *pgi*. Tuy nhiên, nhiệt độ bắt cặp không nên tăng quá cao vì sẽ ảnh hưởng

đến cả khả năng gắn của primer lên vị trí đặc hiệu, tiêu biểu là gen *tonB* khi tăng nhiệt độ lên 63°C thì vạch DNA của sản phẩm quan tâm bị mờ dần đến giảm hiệu suất PCR. Việc nâng cao chất lượng của sản phẩm PCR sẽ giúp kỹ thuật giải trình tự Sanger ở bước tiếp theo dễ dàng đạt chất lượng.



**Hình 2. Hình ảnh giải trình tự Sanger ở lượng sản phẩm PCR đầu vào ~30ng/phản ứng ở 7 gen giữ nhà của *K.pneumoniae***

A

Uploaded file: K.pneumoniae K220 .fasta

| Contig    | Match | Locus | Allele | Differences |
|-----------|-------|-------|--------|-------------|
| K220_gapA | exact | gapA  | 2      |             |
| K220_infB | exact | infB  | 1      |             |
| K220_mdh  | exact | mdh   | 2      |             |
| K220_pgi  | exact | pgi   | 1      |             |
| K220_phoE | exact | phoE  | 4      |             |
| K220_rpoB | exact | rpoB  | 4      |             |
| K220_tonB | exact | tonB  | 4      |             |

B

Schemes

Please select the scheme you would like to query:

MLST

Select

Please enter your allelic profile below. Blank loci will be ignored.

|      |      |     |     |      |      |      |
|------|------|-----|-----|------|------|------|
| gapA | infB | mdh | pgi | phoE | rpoB | tonB |
| 2    | 1    | 2   | 1   | 4    | 4    | 4    |

Options

Display/sort options

Search: Exact or nearest match

Order by: ST

ascending

Display: 25

records per page

Exact matches found (7 loci).

1 record returned. Click the hyperlink for detailed information.

|    |      |      |     |     |      |      |      |
|----|------|------|-----|-----|------|------|------|
| ST | gapA | infB | mdh | pgi | phoE | rpoB | tonB |
| 16 | 2    | 1    | 2   | 1   | 4    | 4    | 4    |

**Hình 3. Kết quả xác định kiểu alen của 7 gen giữ nhà với cơ sở dữ liệu Institute Paster**

Kết quả trong hình 3 cho thấy các mã số alen lần lượt là 2, 1, 2, 1, 4, 4, 4 cho các gen gapA, infB, mdh, pgi, phoE, rpoB, tonB (3A) và kết quả này trùng khớp hoàn toàn với duy nhất ST 16 (3B).

**Bảng 3. Kết quả đánh giá quy trình trên 9 mẫu K.pneumoniae thực nghiệm**

| Tên mẫu       |      | Chất lượng giải trình tự Sanger |         |         |         | Kết quả đối chiếu với cơ sở dữ liệu | Kiểu ST          | Đánh giá kết quả |
|---------------|------|---------------------------------|---------|---------|---------|-------------------------------------|------------------|------------------|
|               |      | LOR%                            |         | QVB%    |         |                                     |                  |                  |
|               |      | Forward                         | Reverse | Forward | Reverse |                                     |                  |                  |
| Mẫu 01 (K120) | rpoB | 99%                             | 101%    | 88%     | 87%     | Khớp hoàn toàn                      | Duy nhất ST 6092 | Thành công       |
|               | gapA | 95%                             | 89%     | 92%     | 87%     |                                     |                  |                  |
|               | mdh  | 98%                             | 96%     | 88%     | 81%     |                                     |                  |                  |
|               | pgi  | 94%                             | 95%     | 98%     | 94%     |                                     |                  |                  |
|               | phoE | 96%                             | 90%     | 87%     | 90%     |                                     |                  |                  |
|               | infB | 90%                             | 94%     | 93%     | 89%     |                                     |                  |                  |
|               | tonB | 85%                             | 95%     | 89%     | 94%     |                                     |                  |                  |
| Mẫu 02 (K155) | rpoB | 99%                             | 90%     | 99%     | 90%     | Khớp hoàn toàn                      | Duy nhất ST 1715 | Thành công       |
|               | gapA | 96%                             | 96%     | 94%     | 93%     |                                     |                  |                  |
|               | mdh  | 96%                             | 97%     | 94%     | 90%     |                                     |                  |                  |
|               | pgi  | 94%                             | 97%     | 96%     | 95%     |                                     |                  |                  |
|               | phoE | 90%                             | 96%     | 91%     | 92%     |                                     |                  |                  |
|               | infB | 90%                             | 95%     | 92%     | 91%     |                                     |                  |                  |
|               | tonB | 94%                             | 95%     | 95%     | 92%     |                                     |                  |                  |
| Mẫu 03 (K163) | rpoB | 99%                             | 101%    | 88%     | 88%     | Khớp hoàn toàn                      | Duy nhất ST 399  | Thành công       |
|               | gapA | 87%                             | 96%     | 90%     | 96%     |                                     |                  |                  |
|               | mdh  | 97%                             | 97%     | 93%     | 90%     |                                     |                  |                  |
|               | pgi  | 93%                             | 96%     | 96%     | 92%     |                                     |                  |                  |
|               | phoE | 96%                             | 89%     | 91%     | 82%     |                                     |                  |                  |
|               | infB | 89%                             | 83%     | 93%     | 90%     |                                     |                  |                  |
|               | tonB | 93%                             | 94%     | 92%     | 92%     |                                     |                  |                  |

|                          |      |      |      |     |     |                   |                       |               |
|--------------------------|------|------|------|-----|-----|-------------------|-----------------------|---------------|
| <b>Mẫu 04<br/>(K213)</b> | rpoB | 98%  | 99%  | 88% | 86% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>16  | Thành<br>công |
|                          | gapA | 95%  | 95%  | 94% | 94% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 96%  | 95%  | 91% | 87% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 93%  | 96%  | 96% | 96% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 96%  | 96%  | 85% | 93% |                   |                       |               |
|                          | infB | 86%  | 94%  | 96% | 93% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 93%  | 95%  | 94% | 93% |                   |                       |               |
| <b>Mẫu 05<br/>(K215)</b> | rpoB | 100% | 102% | 87% | 85% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>16  | Thành<br>công |
|                          | gapA | 94%  | 95%  | 95% | 92% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 95%  | 96%  | 93% | 85% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 96%  | 96%  | 94% | 96% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 97%  | 96%  | 88% | 91% |                   |                       |               |
|                          | infB | 86%  | 93%  | 96% | 92% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 95%  | 94%  | 93% | 93% |                   |                       |               |
| <b>Mẫu 06<br/>(K218)</b> | rpoB | 103% | 105% | 83% | 80% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>16  | Thành<br>công |
|                          | gapA | 97%  | 97%  | 87% | 90% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 97%  | 98%  | 92% | 87% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 94%  | 90%  | 94% | 92% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 96%  | 87%  | 87% | 89% |                   |                       |               |
|                          | infB | 90%  | 95%  | 92% | 89% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 95%  | 95%  | 90% | 91% |                   |                       |               |
| <b>Mẫu 07<br/>(K220)</b> | rpoB | 101% | 103% | 83% | 83% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>16  | Thành<br>công |
|                          | gapA | 96%  | 97%  | 95% | 89% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 93%  | 96%  | 91% | 86% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 94%  | 98%  | 95% | 91% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 89%  | 96%  | 80% | 80% |                   |                       |               |
|                          | infB | 88%  | 95%  | 90% | 90% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 90%  | 96%  | 82% | 92% |                   |                       |               |
| <b>Mẫu 08<br/>(K232)</b> | rpoB | 99%  | 101% | 87% | 84% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>16  | Thành<br>công |
|                          | gapA | 96%  | 97%  | 94% | 89% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 97%  | 97%  | 92% | 86% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 94%  | 96%  | 96% | 94% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 97%  | 96%  | 97% | 90% |                   |                       |               |
|                          | infB | 91%  | 94%  | 92% | 90% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 94%  | 95%  | 93% | 91% |                   |                       |               |
| <b>Mẫu 09<br/>(K234)</b> | rpoB | 99%  | 101% | 97% | 84% | Khớp hoàn<br>toàn | Duy<br>nhất ST<br>147 | Thành<br>công |
|                          | gapA | 96%  | 97%  | 93% | 92% |                   |                       |               |
|                          | mdh  | 94%  | 97%  | 89% | 87% |                   |                       |               |
|                          | pgi  | 94%  | 96%  | 95% | 93% |                   |                       |               |
|                          | phoE | 96%  | 96%  | 87% | 90% |                   |                       |               |
|                          | infB | 88%  | 95%  | 92% | 91% |                   |                       |               |
|                          | tonB | 94%  | 95%  | 93% | 90% |                   |                       |               |

Để phản ứng giải trình tự Sanger diễn ra tốt thì lượng DNA đầu vào cần phù hợp với kích thước của sản phẩm PCR [7]. Tuy nhiên, kích thước các sản phẩm PCR của 7 gen có sự khác biệt lớn nên cần phải được pha loãng biệt với các lượng DNA đầu vào khác nhau. Điều này sẽ gây ra khó khăn khi áp dụng quy trình vào thực tế trên nhiều mẫu và tăng nguy cơ sai số kỹ thuật do phải pha loãng mẫu thành nhiều tỷ lệ khác nhau. Để tạo sự thuận tiện và hạn chế sai sót thì lượng DNA đầu vào chung cho 7 gen cần được xác định và kết quả cho thấy lượng DNA đầu vào ~30ng/phản ứng là phù hợp. Nếu lượng DNA cho vào thấp hơn các tín hiệu nucleotide sẽ khó đọc được và ảnh hưởng đến chỉ số QVB% và LOR% của sản phẩm. Do kích thước tối đa của sản phẩm PCR là 1076 bp nên theo khuyến cáo từ hãng thì lượng DNA đầu vào không nên vượt quá 30ng/phản ứng vì sẽ làm nhiễu tín hiệu của đầu đọc [7]. Nhờ xác định được lượng sản phẩm PCR đầu vào chung sẽ làm giảm sai số kỹ thuật nhưng vẫn đảm bảo chất lượng đầu ra và dễ dàng so sánh với cơ sở dữ liệu. Kết quả cho thấy, các trình tự đạt tiêu chuẩn chất lượng đều xác định chính xác kiểu alen của từng gen và cho phép kết luận một ST duy nhất trùng khớp.

Mặc dù quy trình MLST được xây dựng đã cho kết quả khả quan, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế cần khắc phục. Trước tiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của quy trình chưa được đánh giá, do đó chưa thể xác định chính xác mức độ tin cậy trong việc phân biệt các kiểu ST. Bên cạnh đó, cỡ mẫu nhỏ và sự phân bố ST chưa đa dạng (4/9 mẫu thuộc ST16) nên chưa kiểm tra được khả năng phát hiện các ST mới chưa có trong cơ sở dữ liệu, điều này làm giảm tính tổng quát của nghiên cứu. Việc mở rộng phân tích trên các kiểu ST khác nhau và nghiên cứu phát triển các mẫu chứng đã biết kiểu ST là cần thiết để xác

nhận khả năng phân biệt và kiểm soát chất lượng của quy trình chặt chẽ hơn.

## V. KẾT LUẬN

Đã xây dựng thành công quy trình xác định ST của *K.pneumoniae* bằng giải trình tự Sanger đa điểm phù hợp với điều kiện thực nghiệm tại Việt Nam. Quy trình này hỗ trợ xác định nguồn gốc nhiễm khuẩn và theo dõi dịch tễ học di truyền, cung cấp giải pháp khả thi cho các phòng thí nghiệm nơi điều kiện trang thiết bị, hóa chất, nhân lực còn hạn chế.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arato, V., et al.,** Prophylaxis and Treatment against *Klebsiella pneumoniae*: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(8).
2. **Dong, N., et al.,** *Klebsiella* species: Taxonomy, hypervirulence and multidrug resistance. *eBioMedicine*, 2022. 79: p. 103998-103998.
3. **Dinda, V., et al.,** Whole genome sequencing and genotyping *Klebsiella pneumoniae* multi-drug resistant hospital isolates from Western Kenya. *Access Microbiol*, 2024. 6(1).
4. **Diancourt, L., et al.,** Multilocus sequence typing of *Klebsiella pneumoniae* nosocomial isolates. *J Clin Microbiol*, 2005. 43(8): p. 4178-82.
5. **Cheng, C., Z. Fei, and P. Xiao,** Methods to improve the accuracy of next-generation sequencing. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023. 11: p. 982111.
6. **Ishii, K. and M. Fukui,** Optimization of annealing temperature to reduce bias caused by a primer mismatch in multitemplate PCR. *Appl Environ Microbiol*, 2001. 67(8): p. 3753-5.
7. **Crossley, B.M., et al.,** Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2020. 32(6): p. 767-775.

## GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA CÁC CHỈ SỐ TIỂU CẦU Ở BỆNH NHÂN HỒI SỨC TÍCH CỰC

Tô Nhuận Thủ<sup>1</sup>, Tạ Chí Công<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả mối liên quan giữa các chỉ số tiểu cầu (CSTC) và nguy cơ tử vong nội viện của bệnh nhân (BN) tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu (NC) hồi cứu được thực hiện tại 04 cơ sở trực thuộc Hệ thống Bệnh viện Xuyên Á, các BN nhập khoa HSTC từ ngày 01 tháng 01 năm 2023 đến ngày 31 tháng 12 năm 2023. Các chỉ số tiểu cầu gồm số lượng tiểu cầu (SLTC), thể tích trung bình và độ rộng phân bố của tiểu cầu (MPV, PDW). Các kết quả xét nghiệm được ghi nhận tại thời điểm nhập khoa HSTC. Bệnh nhân được chia làm 02 nhóm: sống và tử vong. So sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 02 nhóm để tìm các yếu tố có thể liên quan đến tử vong. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được thực hiện để tìm các yếu tố nguy cơ tử vong độc lập.

**Kết quả:** Có 1067 BN được chọn vào nghiên cứu, BN chấn thương chiếm 13,3%. Thời gian điều trị trung vị là 11 ngày, 60,8% BN cần thở máy xâm lấn, tỉ lệ tử vong chung 26,6%. Tỉ lệ BN có giảm SLTC, tăng MPV và tăng PDW lần lượt là 18,5%, 12,8% và 16,4%. So với nhóm BN sống, nhóm tử vong có SLTC thấp hơn, MPV và

PDW cao hơn có ý nghĩa thống kê (YNTK). Giảm SLTC, MPV > 10,6 fL và PDW > 17% là các yếu tố nguy cơ tử vong độc lập, với OR lần lượt là 2,38; 1,82 và 1,75.

**Kết luận:** Giảm SLTC, tăng MPV và tăng PDW có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong của BN tại khoa Hồi sức tích cực.

**Từ khóa:** chỉ số tiểu cầu, hồi sức tích cực, giá trị tiên lượng.

### SUMMARY

#### PROGNOSTIC VALUE OF PLATELET INDICES IN INTENSIVE CARE PATIENTS

**Objective:** This study aimed to describe the relationship between platelet indices and in-hospital mortality risk of patients in the Intensive Care Unit (ICU).

**Method:** This was a retrospective study conducted in four general intensive care units, Xuyen A Hospital Corporation, the studied patients hospitalized from 01st January 2023 to 31st December 2023. Platelets indices including platelet count, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW), measured on ICU admission. Patients were group into: (1) survivors' group and (2) non-survivors' group. Characteristics of the two groups were compared to find factors that may be associated with mortality. The effect of potential factors on mortality was evaluated by using univariate and multiple logistic regression analysis.

**Results:** The study recruited 1067 patients, trauma patients accounted for 13,3%. The median time of hospital stay was of 11 days, the

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Xuyên Á – TP.Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Xuyên Á – Vĩnh Long

Chịu trách nhiệm chính: Tô Nhuận Thủ

Email: thunhuanto@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

rate of invasive mechanical ventilation was 60,8%, the overall mortality rate was 26,6%. The rate of patients with decreased platelet count, increased MPV and increased PDW was 18,5%, 12,8% and 16,4%, respectively. Platelet count was significantly lower, MPV and PDW were significantly higher in nonsurvivors than in survivors. Platelet count lower than 150.000/ $\mu$ l, MPV higher than 10,6 fL and PDW higher than 17% were independent risk factors for mortality (OR: 2,38; 1,82 and 1,75, respectively).

**Conclusions:** Thrombocytopenia, higher MPV and PDW are associated with increased mortality risk of patients in the ICU.

**Keywords:** platelet indices, intensive care, prognostic value.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau phát hiện ban đầu của Max Schultze vào năm 1865, phải mất gần hai thập kỷ để Giulio Bizzozero xác định được vai trò của tiểu cầu là chất trung gian cầm máu. Với nhiều bằng chứng tích lũy qua một thời gian dài, các nhà khoa học đã xác định được vai trò của tiểu cầu không chỉ trong đông cầm máu mà còn trong một loạt các hoạt động miễn dịch khác để bảo vệ cơ thể[5].

Các chỉ số tiểu cầu là dấu hiệu của hoạt hóa tiểu cầu, có liên quan đến sự thay đổi hình thái và động học tăng sinh của chúng. Những chỉ số này có sẵn trong kết quả xét nghiệm công thức máu thường quy, dễ tiếp cận ở hầu hết các cơ sở y tế và ít tốn kém. Gần đây, chúng được xem là các dấu ấn sinh học mới đầy tiềm năng trong nhiều bệnh lý cấp và mạn tính[7]. Ngoài số lượng tiểu cầu, hiện nay có nhiều chỉ số xét nghiệm khác ở dòng tiểu cầu đã được giới thiệu như: thể tích trung bình (MPV), độ rộng phân bố (PDW), tỉ lệ tiểu cầu có kích thước lớn (P-LCR) hay dung tích tiểu cầu (PCT)... Trong đó, MPV,

PDW là phổ biến và được nghiên cứu nhiều nhất[7]. MPV thường có mối tương quan nghịch không tuyến tính với SLTC. Ở những người trưởng thành khỏe mạnh, MPV gần như không thay đổi trong suốt cuộc đời nhưng có thể thay đổi giữa các nhóm dân tộc khác nhau[4].

Đã có nhiều nghiên cứu về giá trị tiên lượng của các chỉ số tiểu cầu trên một số nhóm bệnh lý hiểm nghèo như nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi, nhồi máu cơ tim cấp, đột quy, ung thư... [3], [7] Tuy nhiên, hiện chỉ có một vài nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về vấn đề này trên bệnh nhân tại khoa HSTC hỗn hợp[8]. Vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định mối liên quan giữa các chỉ số tiểu cầu và nguy cơ tử vong ở bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân từ đủ 18 tuổi trở lên, nhập viện điều trị tại khoa HSTC trong khoảng thời gian từ ngày 01 tháng 01 năm 2023 đến 31 tháng 12 năm 2023 ở 04 cơ sở trực thuộc Hệ thống Bệnh viện Xuyên Á (Thành phố Hồ Chí Minh, Vĩnh Long, Tây Ninh và Long An).

### Tiêu chuẩn loại trừ:

- ❖ Bệnh nhân dưới 18 tuổi
- ❖ Bệnh nhân có thai hoặc hậu sản
- ❖ Thời gian điều trị tại khoa HSTC dưới 24 giờ
- ❖ BN là người nước ngoài
- ❖ Bệnh ung thư vừa hóa xạ trị trong vòng 01 tháng
- ❖ Bệnh lý huyết học hoặc rối loạn đông máu
- ❖ Bệnh nhân có truyền tiểu cầu trước khi nhập HSTC
- ❖ Bệnh chuyển viện

- ❖ Thiếu các xét nghiệm cần thiết
- ❖ Thân nhân xin về tại khoa HSTC trong tình trạng đỡ giảm hoặc không thay đổi.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu hồi cứu mô tả có phân tích.

**Cỡ mẫu nghiên cứu:** Chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu cho một tỉ lệ.

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

Theo tác giả Marcel Levi, tỉ lệ BN tại khoa HSTC có SLTC < 150.000/ $\mu$ L khoảng 35-40%[6]. Chọn  $p = 40\%$ , chúng tôi tính được cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 369 BN.

### Tiến hành nghiên cứu:

Thu thập thông tin:

Hồi cứu thông tin trên hồ sơ bệnh án điện tử ghi nhận:

Thông tin BN: tuổi, giới, tiền sử bệnh lý.

Trình trạng nhập khoa HSTC: tri giác, mạch, huyết áp, nhiệt độ, nhịp thở

Cận lâm sàng: công thức máu, glucose, AST, ALT, creatinin, điện giải đồ, khí máu. Chọn kết quả xét nghiệm được thực hiện gần thời điểm nhập khoa HSTC nhất có thể để đưa vào nghiên cứu.

Quá trình điều trị: thời gian điều trị tại Bệnh viện và tại khoa HSTC, thời gian thở máy xâm lấn, kết cục điều trị.

Kết cục điều trị: là “tử vong” khi BN tử vong tại bệnh viện hoặc khi thân nhân yêu cầu cho BN về trong tình trạng nguy kịch để được tử vong tại nhà và “sống”.

Xử lý số liệu:

Số liệu được thu thập bằng Excel và xử lý số liệu bằng SPSS 27.0. Các kết quả được trình bày dưới dạng tỉ lệ, trung bình và độ

lệch chuẩn hay trung vị và khoảng tứ phân vị.

So sánh các tỉ lệ bằng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher, so sánh 02 trung vị bằng kiểm định Mann Whitney U. Thực hiện hồi quy Logistic để xem xét mối liên hệ giữa biến kết cục với các biến độc lập. Khác biệt được xem là có YNTK khi  $p < 0,05$ .

Các chỉ số nghiên cứu:

- Giảm tiểu cầu: khi SLTC < 150.000/ $\mu$ L, giảm tiểu cầu mức độ nặng khi SLTC < 50.000/ $\mu$ L[6].

- Tăng MPV: khi MPV > 10,6 fL[1].

- Tăng PDW: khi PDW > 17%[8].

- Điểm Charlson: thang điểm đánh giá bệnh đồng mắc.

- Điểm APACHE II: thang điểm đánh giá sinh lý cấp tính và sức khỏe mạn tính.

## 2.3. Vấn đề đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu không ảnh hưởng đến quá trình và kết quả điều trị. Chỉ thu thập tuổi, giới, không thu thập họ tên và địa chỉ của bệnh nhân, các thông tin đều được giữ kín.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 1924 lượt BN nhập viện tại các khoa HSTC, chúng tôi chọn được 1067 BN để đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung vị của bệnh nhân NC là 65; 54,3% là nam giới; 76,6% BN có ít nhất 01 bệnh nền. Các BN trong nghiên cứu có thời gian điều trị trung vị là 11,0 ngày, với trung vị số ngày điều trị tại HSTC là 2,5; 60,8% BN cần thở máy xâm lấn với trung vị số ngày thở máy là 2,0. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu**

| <b>Đặc điểm</b>             |                              | <b>Kết quả</b>     |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------|
| <b>Bệnh nhập từ cấp cứu</b> |                              | 78,8%              |
| <b>Chẩn đoán chính</b>      | Nhiễm khuẩn                  | 19,4%              |
|                             | Hô hấp                       | 17,9%              |
|                             | Tim mạch                     | 15,0%              |
|                             | Chấn thương                  | 13,3%              |
|                             | Đột quỵ                      | 11,3%              |
|                             | Hậu phẫu (không chấn thương) | 5,0%               |
|                             | Các vấn đề khác              | 18,1%              |
| <b>Tuổi</b>                 |                              | 65,0 (51,0 – 76,0) |
| <b>Giới nữ</b>              |                              | 45,7%              |
| <b>Bệnh nền</b>             | Tăng huyết áp                | 59,6%              |
|                             | Đái tháo đường               | 32,4%              |
|                             | Nhồi máu cơ tim              | 23,9%              |
|                             | Suy tim                      | 30,3%              |
|                             | Nhồi máu cơ tim              | 23,9%              |
|                             | Suy thượng thận              | 14,2%              |
|                             | Hen phế quản/COPD            | 12,8%              |
|                             | Tai biến mạch máu não        | 9,7%               |
|                             | Bệnh thận mạn                | 8,8%               |
|                             | Ung thư                      | 6,8%               |
|                             | Bệnh gan mạn                 | 6,3%               |
| <b>Tử vong</b>              |                              | 26,6%              |

**Nhận xét:** Gần 80% BN được nhập từ khoa Cấp cứu, các nhóm bệnh lý thường gặp nhất là nhiễm khuẩn, hô hấp, tim mạch. Bệnh nền thường gặp là đái tháo đường và các bệnh lý tim mạch. Tỷ lệ tử vong chung là 26,6%.

**Bảng 2. So sánh đặc điểm hai nhóm bệnh nhân sống và tử vong**

| <b>Yếu tố</b>                      | <b>Tổng (N=1067)</b>  | <b>Sống (n=783)</b>   | <b>Tử vong (n=284)</b> | <b>p</b> |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Giới nữ                            | 45,7%                 | 45,0%                 | 47,9%                  | 0,45     |
| Tuổi                               | 65,0 (51,0 – 76,0)    | 64,0 (49,0 – 74,0)    | 68,5 (55,0 – 81,0)     | <0,001   |
| Điểm Charlson                      | 1,0 (00 – 3,0)        | 1,0 (00 – 2,0)        | 2,0 (00 – 3,0)         | <0,001   |
| Điểm APACHE II                     | 14,0 (10,0 – 19,0)    | 13,0 (9,0 – 17,0)     | 19,0 (15,0 – 23,0)     | <0,001   |
| SLTC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) | 232,0 (172,0 – 304,0) | 242,0 (186,0 – 316,0) | 205,5 (124,3 – 274,5)  | <0,001   |
| SLTC <150.000/ $\mu\text{l}$       | 18,5%                 | 13,8%                 | 31,7%                  | <0,001   |
| SLTC < 50.000/ $\mu\text{l}$       | 2,5%                  | 1,4%                  | 2,5%                   | <0,001   |
| MPV (fL)                           | 9,1 (8,2 – 10,9)      | 9,0 (8,2 – 9,9)       | 9,5 (8,4 – 10,4)       | <0,001   |
| MPV >10,6 fL                       | 12,8%                 | 10,1%                 | 20,4%                  | <0,001   |
| PDW (%)                            | 15,3 (10,9 – 16,7)    | 14,9 (10,7 – 16,6)    | 15,8 (11,4 – 17,1)     | 0,001    |
| PDW >17%                           | 16,4%                 | 13,3%                 | 25,0%                  | <0,001   |

|                  |                    |                    |                    |        |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Glucose (mmol/l) | 9,6 (6,7 – 12,0)   | 9,2 (6,6 – 11,9)   | 11,0 (7,1 – 12,1)  | 0,021  |
| AST (UI/l)       | 39,9 (26,8 – 75,0) | 38,0 (25,2 – 71,0) | 47,4 (29,0 – 89,1) | <0,001 |
| ALT (UI/l)       | 28,0 (16,4 – 54,6) | 26,7 (16,0 – 50,9) | 32,7 (19,2 – 67,4) | 0,004  |

**Nhận xét:** Tỷ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,5%, giảm tiểu cầu mức độ nặng là 2,5%. Sự khác biệt về giới giữa hai nhóm không có YNTK. Nhóm tử vong có tuổi, điểm APACHE II, glucose,

AST, ALT cao hơn nhóm sống, với sự khác biệt có YNTK. Những BN tử vong có SLTC thấp hơn và MPV, PDW cao hơn có YNTK so với nhóm còn lại.

**Bảng 3. Tỷ lệ giảm tiểu cầu theo các nhóm bệnh lý**

| Nhóm bệnh                      | Tỷ lệ giảm tiểu cầu |
|--------------------------------|---------------------|
| Nhiễm khuẩn                    | 29,0%               |
| Hô hấp                         | 18,4%               |
| Chấn thương                    | 16,6%               |
| Đột quỵ                        | 13,2%               |
| Phẫu thuật (không chấn thương) | 13,2%               |
| Tim mạch                       | 9,4%                |
| Các bệnh lý khác               | 18,6%               |

**Nhận xét:** Giảm tiểu cầu thường gặp nhất ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn. Tần suất giảm tiểu cầu thấp nhất ở nhóm bệnh tim mạch.

**Bảng 4. Các yếu tố liên quan tử vong ở bệnh nhân nghiên cứu**

| Yếu tố                  | Phân tích đơn biến |        | Phân tích đa biến  |        |
|-------------------------|--------------------|--------|--------------------|--------|
|                         | OR (KTC 95%)       | p      | OR (KTC 95%)       | p      |
| Tuổi (với mỗi 10 tuổi)  | 1,16 (1,08 – 1,26) | <0,001 | 0,99 (0,90 – 1,08) | 0,83   |
| Charlson score          | 1,22 (1,13 – 1,32) | <0,001 | 1,13 (1,03 – 1,23) | 0,004  |
| APACHE II               | 1,14 (1,11 – 1,16) | <0,001 | 1,14 (1,11 – 1,16) | <0,001 |
| PLT <150.000/ $\mu$ L   | 2,89 (2,10 – 4,00) | <0,001 | 2,38 (1,64 – 3,45) | <0,001 |
| MPV > 10,6 fL           | 2,28 (1,57 – 3,31) | <0,001 | 1,82 (1,19 – 2,77) | 0,005  |
| PDW > 17%               | 2,18 (1,55 – 3,05) | <0,001 | 1,75 (1,18 – 2,58) | 0,005  |
| Glucose (mỗi 100 mg/dl) | 1,01 (0,92 – 1,11) | 0,81   |                    |        |
| AST (với mỗi 10 UI/L)   | 1,01 (1,00 – 1,02) | <0,001 |                    |        |
| ALT (với mỗi 10 UI/l)   | 1,02 (1,00 – 1,04) | 0,04   |                    |        |

**Nhận xét:** Ngoài mức độ nặng của bệnh (thể hiện bằng các thang điểm Charlson, APACHE II) thì các chỉ số tiểu cầu tại thời điểm nhập khoa HSTC có liên quan nguy cơ tử vong của BN. Cụ thể, giảm tiểu cầu, tăng MPV, tăng PDW có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong của người bệnh với sự khác biệt

có YNTK, với  $p < 0,05$  và OR lần lượt là 2,38, 1,82 và 1,75.

#### IV. BÀN LUẬN

Giảm tiểu cầu là một trong những bất thường xét nghiệm hay gặp ở các khoa Hồi sức tích cực. Tỷ lệ giảm tiểu cầu rất thay đổi qua các báo cáo tùy thuộc vào định nghĩa

được sử dụng, dân số nghiên cứu và thời điểm lấy mẫu[6]. Chúng tôi chọn ngưỡng dưới 150.000/ $\mu$ l để chẩn đoán giảm tiểu cầu, ghi nhận tỉ lệ giảm tiểu cầu là 18,5% tại thời điểm nhập khoa, giảm tiểu cầu mức độ nặng chiếm 2.5%. Tác giả Crowther và cs[2] đã tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 261 BN hồi sức nội và ngoại khoa, với độ tuổi trung bình là 66,9 và điểm APACHE II trung bình 25,5, cao hơn so với NC của chúng tôi, đã ghi nhận 23% BN có SLTC <150.000/ $\mu$ l tại thời điểm nhập HSTC và 22,6% giảm tiểu cầu mới mắc trong thời gian điều trị.

Có rất nhiều nguyên nhân gây giảm tiểu cầu trên những bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo. Nguyên nhân phổ biến nhất là nhiễm khuẩn nặng và /hoặc viêm[6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tần suất giảm tiểu cầu ở BN nhiễm khuẩn là 29,0%, cao nhất trong các nhóm bệnh lý của dân số nghiên cứu. Bất kể do nguyên nhân gì, giảm tiểu cầu vẫn là một yếu tố dự báo độc lập về tỉ lệ tử vong tại khoa HSTC. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm tiểu cầu có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong của người bệnh với OR = 2,38;  $p < 0,001$ , tương tự kết quả của nhiều NC khác đã được báo cáo, với RR từ 1,9 đến 4,2. Số lượng tiểu cầu còn được chứng minh là một yếu tố dự báo độc lập mạnh hơn đối với tỉ lệ tử vong tại HSTC so với các thang điểm tổng hợp như APACHE II hay SOFA[6].

Cách nay một thập kỷ, Zhang và cs[8] đã tiến hành một nghiên cứu hồi với chủ đề tương tự trên 1556 BN ghi nhận MPV > 11,3 fL và PDW > 17% là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập với OR lần lượt là 1,92 và 1,84. Trong nghiên cứu này, khi so sánh giữa hai nhóm, chúng tôi thu được kết quả là nhóm BN tử vong có SLTC thấp hơn và MPV,

PDW cao hơn nhóm còn lại. Dựa trên kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Phạm Thanh Thăng và cs[1], chúng tôi chọn khoảng giá trị MPV tham chiếu là 6,2 – 10,6 fL. Hiện tại chưa tìm thấy NC trong nước về khoảng tham chiếu PDW nên chọn điểm cắt 17%, tương tự tác giả Zhang[8]. Kết quả cho thấy tăng MPV và tăng PDW có liên quan tăng nguy cơ tử vong với OR là 1,82 và 1,75,  $p = 0,005$ .

Kết quả này một lần nữa cho thấy vai trò của các chỉ số tiểu cầu trong tiên lượng các bệnh lý hiểm nghèo tại khoa HSTC. Trước đó, những kết quả tương tự đã được báo cáo qua nhiều nghiên cứu trên những nhóm bệnh lý cấp và mạn tính hay gặp tại các khoa Hồi sức tích cực:

Hiện nay, nhiễm khuẩn huyết vẫn là một vấn đề thường gặp và đặt ra nhiều thách thức cho các bác sĩ HSTC. Mới đây, một nghiên cứu trên 177 BN nhiễm khuẩn huyết cho thấy MPV và PDW có mối tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh với các giá trị  $p$  lần lượt là 0,004 và 0,009. Hơn thế nữa, tất cả các chỉ số tiểu cầu đều có khả năng dự báo tỉ lệ tử vong ở mức chấp nhận được[3].

Ở nhóm bệnh lý tim mạch và chuyển hóa, một phân tích tiến cứu trên 38.200 người cho thấy nguy cơ mắc đái tháo đường tăng cao ở những người có MPV cao. MPV tăng cũng được quan sát thấy ở các bệnh lý tim mạch, đột quỵ não, bệnh hô hấp hay bệnh thận mạn tính. Ở các bệnh nhân bệnh mạch vành cấp, Kowara và cs đã chứng minh PDW là yếu tố tiên lượng suy thất trái ở những BN mắc hội chứng mạch vành cấp được can thiệp mạch vành; PDW >17,0% có liên quan tỉ lệ tử vong cao hơn trong NC của Rechsinski[7].

Ngoài ra, mối liên quan giữa các chỉ số tiểu cầu với trình trạng bệnh nặng còn được nghiên cứu trên các bệnh lý khác. Nhiều

ngiên cứu cho thấy MPV tăng cao ở những bệnh nhân COPD nặng và đợt cấp mặc dù một khảo sát của Ball và cs trên 17000 bệnh nhân COPD ngoại trú lại không cho thấy sự liên quan đến MPV[4]. Aydogan A và cs đã lưu ý rằng MPV và PDW có thể được xem là dấu hiệu của nguy cơ thủng trong viêm ruột thừa cấp khi MPV và PDW của nhóm BN này cao hơn có YNTK so với nhóm viêm ruột thừa chưa có biến chứng[7].

Tóm lại, các chỉ số tiểu cầu có ý nghĩa tiên lượng trên nhiều bệnh lý khác nhau tại khoa Hồi sức tích cực. Điều này có thể được lý giải bằng vai trò trung tâm của tiểu cầu trong quá trình đông cầm máu, viêm và miễn dịch, vốn là những con đường sinh bệnh học luôn có ở những bệnh nhân nặng cho dù họ mắc các bệnh lý khác nhau, thậm chí đôi khi tưởng chừng không liên quan nhau[5].

## V. KẾT LUẬN

Giảm tiểu cầu, tăng MPV, tăng PDW có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong nội viện của bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực. Với đặc tính sẵn có và ít tốn kém, đây có thể là công cụ hữu ích giúp cho các bác sĩ lâm sàng sớm nhận diện và tiên lượng tình trạng bất lợi của người bệnh.

## VI. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu, chưa theo dõi được kết cục của nhóm bệnh nhân chuyển viện và các trường hợp xin về tại khoa HSTC trong tình trạng chưa nguy kịch.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thanh Thắng, Hồ Trọng Toàn, Lê Hùng Phong, Nguyễn Tự, Trần Thị Diễm, Lê Trung Nhân, Nguyễn Trường Sơn,** (2015), "Cập nhật giá trị tham chiếu huyết học cho phòng xét nghiệm Bệnh viện Chợ Rẫy", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 19 (4), pp. 344.
2. **Crowther M A, Cook D J, Meade M O, Griffith L E, Guyatt G H, Arnold D M, Rabbat C G, Geerts W H, Warkentin T E,** (2005), "Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors", Journal of Critical Care, 20 (4), pp. 348-353.
3. **Gupta A, Kumar S, Acharya S, Sarode R, Agrawal S, Gemnani R, Saboo K, Reddy N J C,** (2024), "Utility of Platelet Indices as Prognostic Markers of Sepsis: A Medical Intensive Care Unit-Based Cross-Sectional Study at a Rural Setup", Cureus Journal of Medical Science, 16 (2), pp.
4. **Handtke S, Thiele T,** (2020), "Large and small platelets—(When) do they differ?", Journal of Thrombosis and Haemostasis, 18 (6), pp. 1256-1267.
5. **Herter J M, Rossaint J, Zarbock A,** (2014), "Platelets in inflammation and immunity", Journal of Thrombosis and Haemostasis, 12 (11), pp. 1764-1775.
6. **Levi M,** (2016), "Platelets in critical illness", Seminars in thrombosis and hemostasis, 42 (03), pp. 252-257.
7. **Pogorzelska K, Krętońska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Żukowska M,** (2020), "Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review", Advances in Medical Sciences, 65 (2), pp. 310-315.
8. **Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H,** (2014), "Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients", Journal of critical care, 29 (5), pp. 885. e881-885. e886.

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE RS1805010 TRÊN GEN IL-4RA VỚI TUỔI KHỞI PHÁT VÀ ĐỘ NẶNG CỦA VIÊM DA CƠ ĐỊA Ở BỆNH NHÂN VIỆT NAM

Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Mai Thi<sup>2</sup>,  
Lê Dương Hoàng Huy<sup>1</sup>, Châu Văn Trữ<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Giới thiệu:** Viêm da cơ địa (VDCĐ) là bệnh da mãn tính phổ biến, tăng nhanh ở Việt Nam và toàn cầu, ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống. Bệnh liên quan đến di truyền và môi trường, với gen IL-4R $\alpha$  (mã hóa IL-4R $\alpha$ ) đóng vai trò chính trong phản ứng miễn dịch Th2. Biến thể gen rs1805010 có thể tăng nguy cơ VDCĐ qua việc điều chỉnh phản ứng viêm và sản xuất IgE.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm xác định tần suất alen và vai trò di truyền của biến thể rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$  trong mối liên hệ với các đặc điểm lâm sàng, đặc biệt là tuổi khởi phát và mức độ nghiêm trọng của VDCĐ ở bệnh nhân Việt Nam.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện trên 113 bệnh nhân VDCĐ tại Bệnh viện Da Liễu TP.HCM từ tháng 12/2020 đến tháng 3/2021, dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán Hanifin và Rajka (1980). Dữ liệu lâm sàng bao gồm tuổi, giới tính, tiền sử bệnh, tuổi khởi phát, và độ nặng theo thang điểm SCORAD được thu thập. Phân tích di truyền sử dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger để

xác định kiểu gen và tần suất alen của rs1805010. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Stata 15.1, với phép kiểm Chi-squared, mức ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

**Kết quả:** Trong 113 bệnh nhân, hơn 50% là trẻ dưới 12 tuổi, tỷ lệ nữ:nam là 1,26:1. Tần suất kiểu gen rs1805010 lần lượt là AA: 20,35%, AG: 52,21%, GG: 27,44%, tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg ( $p = 0,94$ ). Biến thể rs1805010 liên quan đáng kể đến tuổi khởi phát bệnh theo mô hình đồng trội ( $p = 0,037$ ) và mô hình trội ( $p = 0,019$ ), với kiểu gen GG chiếm ưu thế ở nhóm khởi phát dưới 2 tuổi và AG ở nhóm trên 12 tuổi. Mức độ nghiêm trọng theo SCORAD cũng cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,018$ ) khi so sánh nhóm nhẹ-trung bình với nhóm nặng, đặc biệt ở kiểu gen AG.

**Kết luận:** Biến thể rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$  có tần suất kiểu gen đặc trưng trong quần thể Việt Nam và liên quan đến tuổi khởi phát cũng như mức độ nghiêm trọng của VDCĐ. Kết quả này củng cố vai trò di truyền trong cơ chế bệnh sinh và tiềm năng ứng dụng trong y học cá nhân hóa, đặc biệt liên quan đến điều trị bằng Dupilumab.

**Từ khóa:** Viêm da cơ địa, IL-4 receptor alpha, IL-4R $\alpha$ , biến thể di truyền, rs1805010.

## SUMMARY

**ASSOCIATION OF rs1805010  
POLYMORPHISM IN THE IL-4R $\alpha$   
GENE WITH AGE OF ONSET AND  
SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS  
IN VIETNAMESE PATIENTS**

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

<sup>2</sup>Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn  
SĐT: 0932646234

Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 28.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Introduction:** Atopic dermatitis (AD) is a prevalent chronic inflammatory skin disease with a rapidly increasing incidence in Vietnam and globally, significantly impacting quality of life. The pathogenesis of AD involves complex interactions between genetic and environmental factors, with the IL-4R $\alpha$  gene, encoding interleukin-4 receptor alpha (IL-4R $\alpha$ ), playing a central role in the Th2 immune response, a key pathway in AD. The rs1805010 single nucleotide polymorphism (SNP) in the IL-4R $\alpha$  gene, involving an A to G nucleotide substitution, may influence cytokine binding affinity and increase AD susceptibility through modulation of inflammatory responses and IgE production.

**Objectives:** This study aimed to determine the allele frequency and genetic role of the rs1805010 variant in the IL-4R $\alpha$  gene in relation to clinical characteristics, particularly age of onset and severity of AD, in Vietnamese patients.

**Materials and Methods:** A descriptive case series study was conducted on 113 AD patients at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology from December 2020 to March 2021, based on Hanifin and Rajka diagnostic criteria (1980). Clinical data including age, gender, medical history, age of onset, and disease severity as assessed by the SCORAD index were collected. Genetic analysis using Sanger sequencing was performed to determine the genotype and allele frequency of rs1805010. Data was analyzed using Stata 15.1 software, with Chi-squared tests, and statistical significance set at  $p < 0.05$ .

**Results:** Among the 113 patients, over 50% were children under 12 years old, with a female-to-male ratio of 1.26:1. The genotype frequencies of rs1805010 were 20.35% for AA, 52.21% for AG, and 27.44% for GG, adhering to Hardy-Weinberg equilibrium ( $p = 0.94$ ). The rs1805010 variant was significantly associated with the age

of onset in an additive model ( $p = 0.037$ ) and a dominant model ( $p = 0.019$ ), with the GG genotype predominant in the onset group under 2 years old, and AG in the group over 12 years old. Disease severity according to SCORAD also showed statistically significant differences ( $p = 0.018$ ) when comparing mild-to-moderate and severe groups, particularly in the AG genotype.

**Conclusions:** The rs1805010 variant in the IL-4R $\alpha$  gene exhibits a characteristic genotype frequency in the Vietnamese population and is significantly associated with age of onset and severity of AD. These results underscore the genetic contribution to the pathogenesis of AD and its potential for application in personalized medicine, particularly concerning Dupilumab therapy.

**Keywords:** Atopic dermatitis, IL-4 receptor alpha, genetic variation, rs1805010.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ địa (VDCĐ) là một bệnh viêm da mạn tính phổ biến, có xu hướng gia tăng trên toàn cầu cũng như tại Việt Nam, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của cả trẻ em và người lớn[1]. Cơ chế bệnh sinh của VDCĐ phức tạp, phụ thuộc vào sự tương tác giữa yếu tố di truyền và môi trường, với các biểu hiện lâm sàng đa dạng và tái phát thường xuyên. Điều trị VDCĐ, đặc biệt ở mức độ trung bình đến nặng, vẫn là một thách thức lớn. Trong đó, yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng, nổi bật là các gen liên quan đến hệ miễn dịch như gen mã hóa thụ thể alpha của Interleukin-4 (IL-4R $\alpha$ ). Gen này giữ vai trò trung tâm trong đáp ứng miễn dịch Th2 – con đường chính trong cơ chế bệnh sinh của VDCĐ[2, 3]. Biến thể đa hình đơn nucleotide (SNP) rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$ , với sự thay thế nucleotide A thành G, dẫn đến thay đổi axit amin từ

isoleucine sang valine tại vị trí 75, ảnh hưởng đến khả năng gắn kết cytokine IL-4 và IL-13 với thụ thể[4]. Điều này tác động đến sản xuất IgE và phản ứng viêm, làm tăng nguy cơ phát triển VDCĐ thông qua điều chỉnh đáp ứng miễn dịch[5, 6].

Tại Việt Nam, với tỷ lệ mắc VDCĐ ngày càng cao, việc nghiên cứu biến thể rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$  trở nên cấp thiết để hiểu rõ hơn về nguy cơ di truyền liên quan đến bệnh. Nghiên cứu này nhằm xác định tần suất alen và vai trò di truyền của biến thể rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$  trong mối liên hệ với các đặc điểm lâm sàng, đặc biệt là tuổi khởi phát và mức độ nghiêm trọng của VDCĐ ở bệnh nhân Việt Nam. Kết quả không chỉ góp phần xây dựng cơ sở dữ liệu di truyền đặc trưng cho dân số Việt Nam, mà còn đặt nền tảng cho các chiến lược can thiệp sớm, điều trị cá nhân hóa hiệu quả hơn, chẳng hạn như sử dụng Dupilumab – một thuốc ức chế IL-4 và IL-13, đã được FDA chấp thuận cho VDCĐ trung bình đến nặng[7]. Qua đó, nghiên cứu này hứa hẹn cải thiện chất lượng chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân VDCĐ tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện trên 113 bệnh nhân VDCĐ tại Bệnh viện Da Liễu TP.HCM từ tháng 12/2020 đến tháng 3/2021, dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của Hanifin và Rajka (1980), ngoại trừ phụ nữ có thai hay cho con bú. Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện và tiến hành thu thập các biến số quan trọng bao gồm tuổi, giới tính, tiền căn bản thân và gia đình mắc VDCĐ, hen, viêm mũi dị ứng (VMDU), tuổi khởi phát, độ nặng theo thang điểm SCORAD, tần số alen và kiểu gen của biến thể rs1805010 trên gen IL-4R $\alpha$ . Các

biến số này được ghi nhận thông qua bảng thu thập số liệu chi tiết.

Xét nghiệm di truyền được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Y sinh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. Quy trình phân tích biến thể gen IL-4R $\alpha$  rs1805010 bao gồm các bước sau: tách chiết DNA từ bạch cầu bằng bộ kit TopPure của ABT Việt Nam, kiểm tra chất lượng DNA bằng tỷ lệ OD260/OD280 (>1,8 là tinh sạch), pha loãng DNA về nồng độ 50ng/ $\mu$ L cho các bước phân tích kế tiếp, khuếch đại đoạn gen mục tiêu bằng phản ứng PCR sử dụng bộ kit AmpliTaq Gold™ 360 Master Mix của ThermoFisher và cặp mồi đặc hiệu (mồi xuôi IL4R-1F: 5'-GGAAGAAATCATAGAGAAGCCG-3', mồi ngược IL4R-1R: 5'-TGTGAACTGTCAGGTTTCC-3'), kiểm tra kích thước sản phẩm PCR trên gel agarose, tinh sạch sản phẩm PCR bằng ExoSAP-IT™, tiến hành phản ứng giải trình tự Sanger với bộ kit BigDye® Terminator v3.1 của ThermoFisher, và cuối cùng là phân tích sản phẩm giải trình tự trên hệ thống ABI3500 của Applied Biosystems để xác định trình tự nucleotide và phát hiện biến thể rs1805010 theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát một đa hình đơn nucleotide rs1805010 (trên DNA mạch gốc nucleotide A biến đổi thành G), và chúng tôi qui định alen tương ứng là A và G. Độ cân bằng Hardy-Weinberg cũng được xem xét để đánh giá sự phân bố alen trong quần thể nghiên cứu, so sánh tần số kiểu gen giữa quần thể nghiên cứu và quần thể cân bằng kỳ vọng,  $p > 0,05$  được xem là cân bằng.

Dữ liệu thu thập được phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 15.1. Sử dụng phép kiểm thống kê Chi-squared để so sánh các

biến định tính với  $p < 0,05$  được xem có ý nghĩa thống kê. Đề tài được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch phê duyệt, giấy chứng nhận số 440/HĐĐĐ-TĐHYKPNT ngày 11/12/2020.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong tổng số 113 đối tượng nghiên cứu đạt tiêu chuẩn tuyển chọn, phần lớn là bệnh nhân nhi, chiếm trên 50% tổng số mẫu và có độ tuổi dưới 12. Về phương diện giới tính, phân tích cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ vượt trội hơn so với bệnh nhân nam, với tỷ số nữ trên nam là 1,26:1. Các thông tin chi tiết về độ tuổi, phân bố giới tính, tiền sử bệnh lý và các đặc điểm lâm sàng của quần thể nghiên cứu được trình bày cụ thể trong Bảng 1.

Phân tích đặc điểm kiểu gen và alen của biến thể rs1805010 đã được thực hiện. Kết quả cho thấy, sự phân bố kiểu gen của biến

thể này trong quần thể nghiên cứu tuân theo định luật cân bằng Hardy-Weinberg, với giá trị  $p = 0,94$ , ủng hộ tính không thiên lệch trong phân bố alen biến thể này của mẫu nghiên cứu. Chi tiết về sự phân bố kiểu gen được thể hiện trong Bảng 2 và Hình 1.

Tiến hành phân tích mối tương quan giữa sự hiện diện của biến thể rs1805010 và các đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu, thông qua các mô hình di truyền nhằm lượng giá tác động của kiểu gen lên kiểu hình. Nghiên cứu đã ghi nhận biến thể rs1805010 có liên quan đáng kể đến tuổi khởi phát bệnh, đặc biệt theo mô hình đồng trội và mô hình trội. Đồng thời, phân tích cũng chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ nghiêm trọng của bệnh, được đánh giá bằng thang điểm SCORAD, giữa ba nhóm bệnh nhân và giữa nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nhẹ-trung bình so với nhóm bệnh nhân có mức độ bệnh nặng (Bảng 3).

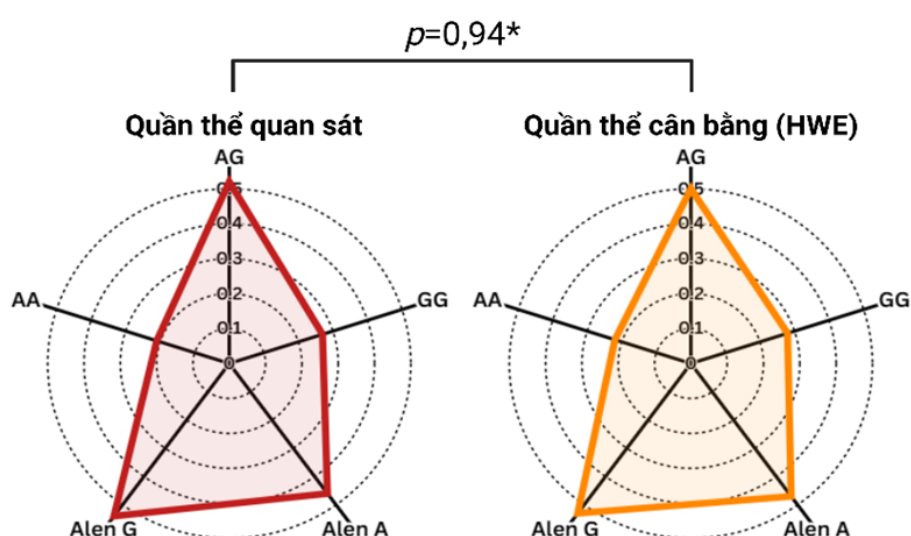
**Bảng 1. Đặc điểm dân số học của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm                 |                  | Số lượng (N=113), N (%) |
|--------------------------|------------------|-------------------------|
| Tuổi (Trung vị, KTPV)    |                  | 11,00 (6-28) tuổi       |
| Nhóm tuổi                | Dưới 2 tuổi      | 5 (4,42)                |
|                          | Từ 2 đến 12 tuổi | 54 (47,79)              |
|                          | Trên 12 tuổi     | 54 (47,79)              |
| Giới tính                | Nam              | 50 (44,25)              |
|                          | Nữ               | 63 (55,75)              |
| Tiền căn bản thân        | VDCĐ             | 98 (86,73)              |
|                          | Hen              | 14 (12,39)              |
|                          | VMDÚ             | 18 (15,93)              |
| Tiền căn gia đình        | VDCĐ             | 57 (50,44)              |
|                          | Hen              | 9 (7,96)                |
|                          | VMDÚ             | 19 (16,81)              |
| Nhóm tuổi khởi phát bệnh | Dưới 2 tuổi      | 37 (32,74)              |
|                          | Từ 2 đến 12 tuổi | 41 (36,28)              |
|                          | Trên 12 tuổi     | 35 (30,97)              |

|                                     |                              |            |
|-------------------------------------|------------------------------|------------|
| <b>Giai đoạn bệnh</b>               | Cấp                          | 44 (38,94) |
|                                     | Bán cấp                      | 44 (38,94) |
|                                     | Mạn                          | 25 (22,12) |
| <b>Độ nặng của bệnh theo SCORAD</b> | Nhẹ (SCORAD <25)             | 35 (30,97) |
|                                     | Trung bình (SCORAD từ 25-50) | 60 (53,10) |
|                                     | Nặng (SCORAD >50)            | 18 (15,93) |

**Bảng 2. Đặc điểm kiểu gen, alen của quần thể nghiên cứu**

| Tên biến thể | Kiểu gen N (%) |            |            | Kiểu alen N (%) |             |
|--------------|----------------|------------|------------|-----------------|-------------|
| rs1805010    | AA             | AG         | GG         | A               | G           |
|              | 23 (20,35)     | 59 (52,21) | 31 (27,44) | 105 (46,46)     | 121 (53,54) |



HWE: Hardy-Weinberg equilibrium, \*: phép kiểm Chi-squared

**Hình 1. Đặc điểm kiểu gen, alen giữa quần thể quan sát và quần thể cân bằng theo Hardy-Weinberg****Bảng 3. Mối liên quan của rs1805010 và các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

| Đặc điểm  |          | rs1805010 |    |    |       |         |         |         |     |    |       |       |    |           |       |    |      |
|-----------|----------|-----------|----|----|-------|---------|---------|---------|-----|----|-------|-------|----|-----------|-------|----|------|
|           |          | Đồng trội |    |    |       |         |         | Trội    |     |    | Lặn   |       |    | Siêu trội |       |    |      |
|           |          | A         | A  | G  | p     | p       | p       | A       | AG- | p  | AA-   | G     | p  | AA-       | A     | p  |      |
|           |          | A         | G  | G  |       | (AA-AG) | (AG-GG) | (AA-GG) | A   |    | AG-GG | AA-AG |    | G         | AA-GG |    | A    |
| Giới      | Nữ       | 13        | 32 | 18 | 0,938 | 0,852   | 0,728   | 0,91    | 13  | 50 | 0,93  | 45    | 18 | 0,76      | 31    | 32 | 0,73 |
|           | Nam      | 10        | 27 | 13 |       |         |         |         | 10  | 40 |       | 4     | 37 |           | 13    | 1  |      |
| Nhóm tuổi | < 2      | 1         | 3  | 1  | 0,882 | 0,595   | 0,875   | 0,791   | 1   | 4  | 0,63  | 4     | 1  | 0,93      | 2     | 3  | 0,69 |
|           | 2 đến 12 | 13        | 26 | 15 |       |         |         |         | 13  | 41 |       | 39    | 15 |           | 28    | 26 |      |
|           | > 12     | 9         | 30 | 15 |       |         |         |         | 9   | 45 |       | 39    | 15 |           | 24    | 30 |      |

HỘI HÓA SINH Y HỌC TP HCM VÀ CÁC TỈNH PHÍA NAM - LIÊN CHI HỘI HÓA SINH Y HỌC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

|                              |          |    |    |    |       |       |       |       |    |    |      |    |    |      |    |    |      |
|------------------------------|----------|----|----|----|-------|-------|-------|-------|----|----|------|----|----|------|----|----|------|
| Tiền căn<br>VDCĐ<br>bản thân | Có       | 20 | 53 | 25 | 0,475 | 0,708 | 0,223 | 0,538 | 20 | 78 | 0,97 | 73 | 25 | 0,24 | 45 | 53 | 0,30 |
|                              | Không    | 3  | 6  | 6  |       |       |       |       | 3  | 12 |      | 9  | 6  |      | 9  | 6  |      |
| Tiền căn<br>Hen bản<br>thân  | Có       | 1  | 10 | 3  | 0,258 | 0,133 | 0,351 | 0,46  | 1  | 13 | 0,19 | 11 | 3  | 0,59 | 4  | 10 | 0,83 |
|                              | Không    | 22 | 49 | 28 |       |       |       |       | 22 | 77 |      | 71 | 28 |      | 50 | 49 |      |
| Tiền căn<br>VMDÚ<br>bản thân | Có       | 4  | 9  | 5  | 0,972 | 0,812 | 0,913 | 0,902 | 4  | 14 | 0,83 | 13 | 5  | 0,97 | 9  | 9  | 0,83 |
|                              | Không    | 19 | 50 | 26 |       |       |       |       | 19 | 76 |      | 69 | 26 |      | 45 | 50 |      |
| Tiền căn<br>VDCĐ<br>gia đình | Có       | 13 | 30 | 14 | 0,708 | 0,644 | 0,193 | 0,409 | 13 | 44 | 0,51 | 43 | 14 | 0,49 | 27 | 30 | 0,92 |
|                              | Không    | 10 | 29 | 17 |       |       |       |       | 10 | 46 |      | 39 | 17 |      | 27 | 29 |      |
| Tiền căn<br>Hen gia<br>đình  | Có       | 2  | 4  | 3  | 0,881 | 0,765 | 0,626 | 0,902 | 2  | 7  | 0,88 | 6  | 3  | 0,67 | 5  | 4  | 0,62 |
|                              | Không    | 21 | 55 | 28 |       |       |       |       | 21 | 83 |      | 76 | 28 |      | 49 | 55 |      |
| Tiền căn<br>VMDÚ<br>gia đình | Có       | 6  | 9  | 4  | 0,395 | 0,254 | 0,763 | 0,217 | 6  | 13 | 0,18 | 15 | 4  | 0,49 | 10 | 9  | 0,64 |
|                              | Không    | 17 | 50 | 27 |       |       |       |       | 17 | 77 |      | 67 | 27 |      | 44 | 50 |      |
| Tuổi<br>khởi<br>phát         | <2       | 8  | 16 | 13 | 0,037 | 0,017 | 0,332 | 0,071 | 8  | 29 | 0,01 | 24 | 13 | 0,41 | 21 | 16 | 0,06 |
|                              | 2 đến 12 | 13 | 19 | 9  |       |       |       |       | 13 | 28 |      | 32 | 9  |      | 22 | 19 |      |
|                              | >12      | 2  | 24 | 9  |       |       |       |       | 2  | 33 |      | 26 | 9  |      | 11 | 24 |      |
| Giai<br>đoạn<br>bệnh         | Cấp      | 9  | 23 | 12 | 0,99  | 0,979 | 0,866 | 0,969 | 9  | 35 | 0,99 | 32 | 12 | 0,88 | 21 | 23 | 0,89 |
|                              | Bán cấp  | 9  | 22 | 13 |       |       |       |       | 9  | 35 |      | 31 | 13 |      | 22 | 22 |      |
|                              | Mạn      | 5  | 14 | 6  |       |       |       |       | 5  | 20 |      | 19 | 6  |      | 11 | 14 |      |
| SCORA<br>D                   | Nhe      | 5  | 20 | 10 | 0,078 | 0,076 | 0,086 | 0,686 | 5  | 30 | 0,2  | 25 | 10 | 0,22 | 15 | 20 | 0,02 |
|                              | Tb       | 16 | 25 | 19 |       |       |       |       | 16 | 44 |      | 41 | 19 |      | 35 | 25 |      |
|                              | Nặng     | 2  | 14 | 2  |       |       |       |       | 2  | 16 |      | 16 | 2  |      | 4  | 14 |      |
| SCORA<br>D (1)               | Nhe-Tb   | 21 | 45 | 29 | 0,059 | 0,123 | 0,042 | 0,756 | 21 | 74 | 0,28 | 66 | 29 | 0,09 | 50 | 45 | 0,01 |
|                              | Nặng     | 2  | 14 | 2  |       |       |       |       | 2  | 16 |      | 16 | 2  |      | 4  | 14 |      |
| SCORA<br>D (2)               | Nhe      | 5  | 20 | 10 | 0,555 | 0,283 | 0,875 | 0,393 | 5  | 30 | 0,28 | 25 | 10 | 0,85 | 15 | 20 | 0,85 |
|                              | Tb-Nặng  | 18 | 39 | 21 |       |       |       |       | 18 | 60 |      | 57 | 21 |      | 39 | 39 |      |

Tb: trung bình, \*: phép kiểm Chi-squared

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này đã tập trung phân tích biến thể đa hình đơn nucleotide rs1805010 trên gen IL-4Rα và mối liên quan của nó với

các đặc điểm lâm sàng của bệnh VDCĐ trong quần thể người Việt Nam. Một trong những phát hiện nổi bật là sự liên quan đáng kể của biến thể rs1805010 với tuổi khởi phát

bệnh, đặc biệt khi phân tích theo mô hình đồng trội và mô hình trội. Đồng thời, nghiên cứu cũng chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ nghiêm trọng của bệnh, dựa trên thang điểm SCORAD, giữa các nhóm kiểu gen. Những kết quả này không chỉ củng cố vai trò di truyền trong cơ chế bệnh sinh của VDCĐ mà còn mở ra khả năng áp dụng trong chẩn đoán và điều trị cá nhân hóa.

Kết quả nghiên cứu cho thấy biến thể rs1805010 có ảnh hưởng đến tuổi khởi phát bệnh với giá trị  $p = 0,037$  trong mô hình đồng trội và  $p = 0,019$  trong mô hình trội, cho thấy kiểu gen AG và GG có khả năng liên quan đến sự khởi phát bệnh ở các độ tuổi khác nhau so với kiểu gen AA. Cụ thể, trong nhóm tuổi khởi phát dưới 2 tuổi, tỷ lệ kiểu gen GG cao hơn đáng kể so với nhóm trên 12 tuổi, nơi kiểu gen AG chiếm ưu thế. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Narožna và cộng sự (2016), trong đó các biến thể trên gen IL-4Rα được ghi nhận ảnh hưởng đến sự biểu hiện phenotype dị ứng, bao gồm cả thời điểm khởi phát [6, 8]. Sự thay thế nucleotide A thành G tại rs1805010 dẫn đến thay đổi axit amin isoleucine thành valine, có thể làm tăng ái lực gắn kết của IL-4 và IL-13 với thụ thể IL-4Rα, từ đó thúc đẩy phản ứng viêm Th2 sớm hơn trong đời sống, đặc biệt ở trẻ nhỏ [2]. Điều này cũng giải thích tại sao VDCĐ thường xuất hiện sớm ở trẻ em, như báo cáo của Drucker và cộng sự (2017) về gánh nặng bệnh lý ở trẻ [1].

Bên cạnh đó, phân tích mức độ nghiêm trọng của bệnh theo thang điểm SCORAD cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong mô hình siêu trội ( $p = 0,021$  giữa các nhóm mức độ, và  $p = 0,018$  khi so sánh

nhóm nhẹ-trung bình với nhóm nặng). Kiểu gen AG dường như liên quan đến mức độ bệnh nặng hơn so với AA, trong khi GG có xu hướng tập trung ở nhóm trung bình đến nặng. Phát hiện này hỗ trợ giả thuyết rằng rs1805010 có thể điều chỉnh cường độ phản ứng miễn dịch Th2, ảnh hưởng đến mức độ viêm và tổn thương da [4]. Renert-Yuval và Guttman-Yassky (2020) đã chỉ ra rằng IL-4Rα là mục tiêu quan trọng trong điều trị VDCĐ, đặc biệt với Dupilumab – một thuốc ức chế IL-4/IL-13 – cho thấy hiệu quả cao ở bệnh nhân nặng [4, 7]. Kết quả của nghiên cứu này củng cố tiềm năng của rs1805010 như một dấu ấn di truyền để dự đoán mức độ nghiêm trọng và đáp ứng điều trị.

Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Quy mô mẫu 113 bệnh nhân có thể chưa đủ lớn để khẳng định mối liên hệ nhân quả, và sự phân bố kiểu gen cần được xác nhận trong các quần thể lớn hơn. Nghiên cứu cũng chưa xem xét các yếu tố nhiễu tiềm ẩn như các bệnh da và bệnh mạn tính đồng mắc khác. Ngoài ra, yếu tố môi trường – vốn đóng vai trò quan trọng trong VDCĐ – chưa được đánh giá đầy đủ trong nghiên cứu này.

## V. KẾT LUẬN

Biến thể rs1805010 trên gen IL-4Rα có tỷ lệ kiểu gen AA, AG, GG lần lượt là 20,35%; 52,21%; 27,44% và có liên quan có ý nghĩa thống kê đến tuổi khởi phát bệnh VDCĐ, đặc biệt theo mô hình đồng trội và trội, đồng thời ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng theo thang điểm SCORAD. Những phát hiện này nhấn mạnh vai trò của yếu tố di truyền trong VDCĐ và tiềm năng ứng dụng trong y học cá nhân hóa tại Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Drucker, A.M., et al.**, The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017. 137(1): p. 26-30.
2. **Scibiorek, M.**, Investigating role of IL-4 receptor alpha (IL-4Ra) in murine models of atopic dermatitis. 2021.
3. **Pontikas, A., C. Antonatos, E. Evangelou, and Y. Vasilopoulos**, Candidate gene association studies in atopic dermatitis in participants of european and asian ancestry: a systematic review and meta-analysis. *Genes*, 2023. 14(7): p. 1456.
4. **Renert-Yuval, Y. and E. Guttman-Yassky**, New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2020. 124(1): p. 28-35.
5. **Sroka-Tomaszewska, J., et al.**, Dupilumab for the Treatment of Moderate and Severe Atopic Dermatitis: Real-Life Experience. *Advances in Dermatology and Allergology*, 2023. 40(6): p. 747-752.
6. **Narożna, B., et al.**, Polymorphisms in the interleukin 4, interleukin 4 receptor and interleukin 13 genes and allergic phenotype: A case control study. *Advances in medical sciences*, 2016. 61(1): p. 40-45.
7. **Gooderham, M.J., H.C.-h. Hong, P. Eshtiaghi, and K.A. Papp**, Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018. 78(3): p. S28-S36.
8. **Hesselmar, B., et al.**, Research Article The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults. 2012.

## TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC: CƠ CHẾ PHÂN TỬ, CÁC DẤU ẤN SINH HỌC VÀ CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Nghiêm Luật<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

1) Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ. Nguyên nhân: Có hơn 1200 loại thuốc có thể gây tổn thương gan. Các loại thuốc phổ biến nhất gây tổn thương gan gồm thuốc chống lao, chống ung thư, điều hòa miễn dịch, kháng sinh, NSAID và thảo dược. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến thuốc có thể gồm liều thuốc, tính ưa mỡ, chất chuyển hóa, tương tác thuốc và chất ức chế vận chuyển mật. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến vật chủ có thể gồm các yếu tố không di truyền (tuổi, giới tính, rượu, thai kỳ, bệnh đi kèm) và các yếu tố di truyền.

2) Triệu chứng. Các triệu chứng của DILI có thể gồm đau bụng, nước tiểu sẫm màu, tiêu chảy, mệt mỏi, sốt, nhức đầu, vàng da, chán ăn, buồn nôn và nôn, phát ban và phân màu đất sét.

3) Cơ chế phân tử của DILI có thể gồm: (1) sự hình thành chất chuyển hóa phản ứng thông qua quá trình chuyển hóa; (2) liên kết cộng hóa trị giữa các thành phần tế bào với thuốc; (3) tạo ra các loài oxy hoạt động; (4) kích hoạt các con đường truyền tín hiệu điều hòa quá trình chết hoặc sống sót của tế bào; và (5) tổn thương ty thể tế bào. Các dạng chết tế bào gan phổ biến nhất bao gồm apoptosis, hoại tử, hoại tử chết tế bào theo chương trình và tự thực bào.

4) Các dấu ấn sinh học phân tử của DILI có thể gồm các xét nghiệm chức năng gan theo phương pháp truyền thống dựa trên các dấu ấn sinh học huyết thanh như ALT, AST, ALP, GGT, TBil, bilirubin trực tiếp, INR, và tỷ lệ R. Các dấu ấn sinh học mới đầy hứa hẹn có thể gồm GLDH, keratin 18, SDH, glutathione S-transferase, acid mật, cytochrome P450, osteopontin, protein nhóm hộp-1 có tính di động cao, protein liên kết acid béo 1, cadherin 5, miR-122, xét nghiệm di truyền và công nghệ omics, cùng nhiều công nghệ khác.

5) Các chiến lược điều trị DILI. Ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ là bước đầu tiên, nhưng cần phải có các biện pháp điều trị, gồm thuốc và các phương pháp hỗ trợ. Các chiến lược điều trị DILI gồm thuốc bảo vệ gan (N-acetylcysteine, glutathione, chế phẩm acid glycyrrhizin, polyene phosphatidylcholine, bicyclol, silymarin), thuốc chống ứ mật (acid ursodeoxycholic, S-adenosylmethionine, cholestyramine), thuốc ức chế miễn dịch (glucocorticoid) và các thuốc điều trị đặc hiệu (L-carnitine, thuốc chống đông máu).

### SUMMARY

#### DRUG-INDUCED LIVER INJURY: MOLECULAR MECHANISMS, BIOMARKERS, AND THERAPEUTIC STRATEGIES

1) Causes and risk factors. Causes: There are more than 1200 drugs that can cause liver damage. The most common drugs that cause liver injury include anti-TB drugs, antineoplastic agents, immunomodulators, antibiotics, NSAIDs and herbal medicines. Drug-related risk factors

<sup>1</sup>Hội Hóa sinh Y học Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật

Email: luat.nn@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.02.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

may include daily dose, lipophilicity, reactive metabolites, drug interactions, and hepatobiliary transport inhibition. Host-related risk factors may include non-genetic factors (age, gender, alcohol, pregnancy, comorbidity) and genetic factors.

2) Symptoms. Symptoms of DILI can include abdominal pain, dark urine, diarrhea, fatigue, fever, headache, jaundice, loss of appetite, nausea and vomiting, rash, and clay-colored stools.

3) Molecular mechanisms of DILI can include (1) reactive metabolite formation via metabolism; (2) covalent binding between cellular components with drugs; (3) reactive oxygen species generation in the cells; (4) the activation of signal transduction pathways that modulate cell death or survival; and (5) cellular mitochondrial damage. The most common forms of hepatocyte death include apoptosis, necrosis, necroptosis, and autophagy.

4) Molecular biomarkers of DILI can include traditional testing of liver function that relies on serum biomarkers such as ALT, AST, ALP, GGT, TBil, direct bilirubin, INR, and R ratio. Novel promising biomarkers include GLDH, keratin 18, SDH, glutathione S-transferase, bile acids, cytochrome P450, osteopontin, high mobility group box-1 protein, fatty acid binding protein 1, cadherin 5, miR-122, genetic testing, and omics technologies, among others.

5) Therapeutic strategies for DILI. Discontinuation of the suspicious drug is the first step, but the treatments, including drugs and supporting approaches, are needed. Therapeutic strategies for DILI include hepatoprotective drugs (N-acetylcysteine, glutathione, glycyrrhizin acid preparation, polyene phosphatidylcholine, bicyclol, silymarin), anticholestatic drugs (ursodeoxycholic acid, S-adenosylmethionine, cholestyramine), immunosuppressants (glucocorticoids), and

specific treatment agents (L-carnitine, anticoagulants).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương gan do thuốc (drug-induced liver injury: DILI) là phản ứng có hại của thuốc xảy ra trong các ứng dụng lâm sàng. Đến nay, hơn 1200 loại thuốc được phát hiện có thể gây tổn thương gan [4].

Tỷ lệ bị DILI (‰) theo dân số ở Pháp là 0,139, ở Iceland là 0,191, ở Hàn Quốc là 0,12, ở Tây Ban Nha là 0,03, ở Anh quốc là 0,007-0,013, ở Hoa Kỳ là 0,1-1,50 và ở Thụy Điển là 0,023 [8].

DILI là một trong những phản ứng phụ của thuốc (adverse drug reactions: ADR) phổ biến, nghiêm trọng, có thể dẫn đến tử vong [9]. DILI có thể được kích hoạt bởi chính thuốc hoặc các chất chuyển hóa của nó, hoặc bởi phản ứng quá mẫn với thuốc. Nhiều loại thuốc có thể gây ra DILI, chẳng hạn như thuốc chống lao, thuốc chống ung thư, thuốc hạ sốt, giảm đau, ức chế miễn dịch, hạ đường huyết, thuốc kháng sinh, kháng nấm và kháng virus [1, 5].

DILI được chia thành hai phân nhóm (subtypes) theo cách gây nhiễm độc gan của thuốc gồm DILI nội tại (intrinsic) và DILI đặc ứng (idiosyncratic). DILI nội tại phụ thuộc vào liều lượng và có thể dự đoán được, trong khi DILI đặc ứng (iDILI) không thể dự đoán được [1, 2].

Để ngăn ngừa, chẩn đoán và điều trị DILI hiệu quả, việc nâng cao hiểu biết về cơ chế phân tử, các dấu ấn sinh học và chiến lược điều trị của DILI là điều đặc biệt quan trọng và cần thiết.

## II. NGUYÊN NHÂN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

### 2.1. Nguyên nhân

Đến nay, hơn 1200 loại thuốc được phát hiện có thể gây tổn thương gan. Những loại thuốc này gồm thuốc không kê đơn, thuốc kê đơn, kể cả thảo dược và thực phẩm chức năng [4]. Các thuốc gây tổn thương gan có thể gồm:

1) Thuốc kháng sinh: Các loại thuốc như amoxicillin - clavulanate, ciprofloxacin, isoniazid (INH), erythromycin và ciprofloxacin là một số loại kháng sinh được biết là gây tổn thương gan do thuốc. Thuốc kháng sinh gây ra 45,4% các trường hợp tổn thương gan do thuốc đặc ứng.

2) Thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs): 7 loại NSAID có thể gây DILI nặng gồm diclofenac, ibuprofen, sulindac, aspirin, naproxen, piroxicam và nimesulide. Acetaminophen (APAP) cũng là một NSAID có độc tính rõ rệt đối với gan [9].

3) Thuốc tim mạch: Statin hoặc amiodarone có thể gây tổn thương gan.

4) Thuốc chống động kinh (valproate, phenytoin) cũng gây tổn thương gan.

5) Các thuốc chống ung thư như methotrexate, các thuốc ức chế tyrosine kinase (erlotinib, gefitinib), các thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u (infliximab, adalimumab), cũng có thể gây tổn thương gan.

6) Các thảo dược (herbal medicines) gây ra khoảng 16,1% tình trạng độc với gan hoặc tổn thương gan [1, 3, 9].

### 2.2. Các yếu tố nguy cơ

1) Các yếu tố nguy cơ liên quan đến thuốc (drug-related risk factors) làm tăng nguy cơ tổn thương gan do thuốc bao gồm: Liều lượng thuốc hàng ngày (daily dose), đường dùng thuốc và thời gian dùng thuốc [5].

2) Các yếu tố nguy cơ liên quan đến vật chủ (host-related risk factors). Những người có nguy cơ cao bị tổn thương gan do thuốc bao gồm: Nữ giới, trẻ em, người già, các yếu tố di truyền (genetic factors), người có hệ miễn dịch suy yếu, người đang bị tổn thương gan cấp, người bị tổn thương gan do thuốc trước đó, người bị gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) [5].

3) Các yếu tố nguy cơ liên quan đến môi trường làm tăng nguy cơ bị tổn thương gan do thuốc (DILI) có thể gồm béo phì, sử dụng rượu, hút thuốc lá, đang dùng nhiều loại thuốc,... [2,5].

## III. CÁC TRIỆU CHỨNG

Các triệu chứng lâm sàng của DILI thường không đặc hiệu, cũng tương tự như các bệnh gan cấp tính và mạn tính khác.

- Bệnh nhân bị tổn thương tế bào gan cấp tính có thể biểu hiện các triệu chứng từ không triệu chứng đến vàng da và nước tiểu sẫm màu.

- Các triệu chứng đường tiêu hóa không đặc hiệu như mệt mỏi, chán ăn, từ chối thức ăn nhiều dầu mỡ, đau gan và khó chịu ở bụng trên cũng có thể xảy ra.

- Bệnh nhân bị ứ mật có thể vàng da, phân nhạt màu và ngứa.

- Bệnh nhân tiến triển thành suy gan cấp (acute hepatic failure: ALF), suy gan bán cấp (subacute liver failure: SALF) có thể có vàng da, rối loạn đông máu (coagulopathy), cổ trướng (ascites) hoặc bệnh não (encephalopathy).

- Bệnh nhân cũng có thể có tăng bạch cầu ái toan, sốt, phát ban hoặc các triệu chứng ngoài gan khác [5].

#### IV. CƠ CHẾ PHÂN TỬ

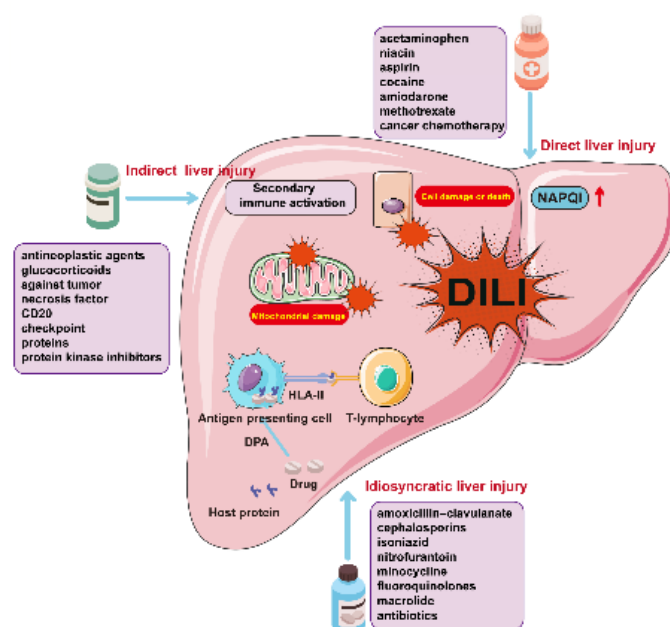
Cơ chế phân tử (molecular mechanisms) chung của tổn thương gan do thuốc có thể gồm: (1) sự hình thành các chất chuyển hóa phản ứng trong quá trình chuyển hóa, (2) liên kết cộng hóa trị giữa các thành phần tế bào với thuốc, (3) tạo ra các thể oxy hoạt động (reactive oxygen species: ROS) trong tế bào, (4) kích hoạt các con đường truyền tín hiệu điều chỉnh quá trình chết hoặc sống sót của tế bào và (5) tổn thương ty thể [1]. Các dạng chết tế bào gan phổ biến nhất gồm sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis), hoại tử (necrosis), hoại tử tế bào chết theo chương trình (necroptosis) và tự thực bào (autophagy) [8].

Sự xuất hiện của DILI là kết quả của sự kết hợp của đa yếu tố (multiple factors). Cơ chế phân tử của DILI liên quan đến các tổn thương gan trực tiếp, đặc ứng và gián tiếp, mỗi cơ chế đều có các đặc điểm lâm sàng riêng biệt.

Tổn thương gan do thuốc trực tiếp (direct DILI) do bản thân thuốc hoặc các sản phẩm chuyển hóa của thuốc gây ra, ví dụ độc tính với gan của acetaminophen (paracetamol) là do chính nó và chất chuyển hóa của nó là N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) gây ra [4, 9].

Tổn thương gan đặc ứng (idiosyncratic DILI) khó dự đoán và không phụ thuộc vào liều lượng. Độc tính với gan đặc ứng do miễn dịch trung gian xuất hiện khi thuốc hoặc các sản phẩm phụ chuyển hóa (metabolic byproducts) của thuốc kết hợp với protein vật chủ tạo nên các chất cộng hợp thuốc-protein (drug-protein adducts: DPA), cung cấp các epitope kháng nguyên phù hợp với vật chủ nhờ con đường đáp ứng miễn dịch bị hạn chế bởi hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen: HLA) [4, 9].

Tổn thương gan gián tiếp (indirect DILI) tạo nên một dạng suy gan do tác động của thuốc, khác với độc tính với gan nội tại hoặc các phản ứng cụ thể liên quan đến thuốc. Tình trạng này thường chủ yếu liên quan đến sự hoạt hóa miễn dịch thứ phát sau khi dùng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitors: ICI). Các tổn thương gan trực tiếp, đặc ứng hay gián tiếp, đều có thể dẫn đến tổn thương ty thể và rối loạn chức năng tế bào gan ở các mức độ khác nhau và có thể làm tế bào gan chết [4] (Hình 1).

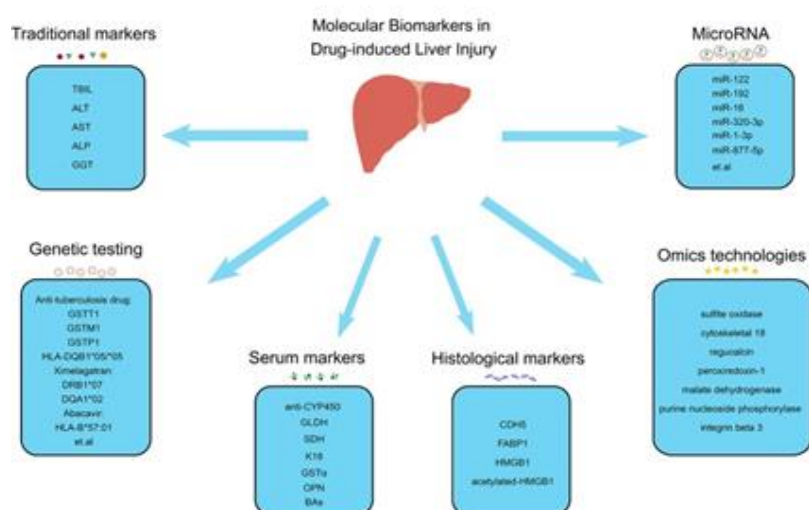


Hình 1. Cơ chế phân tử của DILI (Huang Y, 2024 [4])

## V. CÁC DẤU ẮN SINH HỌC TRONG TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

Các dấu ấn sinh học truyền thống (traditional biomarkers) để chẩn đoán DILI gồm alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin toàn phần (TBil), bilirubin

trực tiếp, tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (international normalized ratio: INR) và tỷ lệ R (R ratio). Tỷ lệ R (R ratio) được tính toán từ giá trị ALT và ALP, với  $R = [ALT]/[ULN]/[ALP]/[ULN]$ , sử dụng phần mềm “R factor for Liver Injury” [3, 5] (Hình 2).



Hình 2. Các dấu ấn sinh học phân tử trong DILI (Fu S, 2020 [3])

- Khi gan thích nghi với thuốc (liver adaptation) ALT  $\leq 5$  lần ULN và/hoặc ALP  $\leq 2$  lần ULN.

- Khi gan tổn thương đặc ứng (idiosyncratic liver injury) hoặc nội tại (intrinsic liver injury), ALT  $\geq 5$  lần ULN và/hoặc ALP  $\geq 2$  lần ULN [7].

DILI có thể được chia thành ba kiểu hình lâm sàng gồm DILI tế bào gan, DILI ứ mật và DILI hỗn hợp.

- Khi DILI do tổn thương tế bào gan, ALT  $\geq 3$  lần giới hạn trên bình thường (ULN) và tỷ lệ R  $\geq 5$ .

- Khi DILI do ứ mật, ALP  $\geq 2$  lần ULN và tỷ lệ R  $\leq 2$ .

- Khi DILI tổn thương hỗn hợp, ALT  $\geq 3$  lần ULN, ALP  $\geq 2$  lần ULN và tỷ lệ R nằm giữa 2 và 5 [1, 2, 5, 7].

Cách đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng DILI:

- Độ 1 (nhẹ): ALT  $\geq 5$  lần ULN hoặc ALP  $\geq 2$  lần ULN và TBil  $< 2$  lần ULN.

- Độ 2 (vừa): ALT  $\geq 5$  lần ULN hoặc ALP  $\geq 2$  lần ULN và TBil  $\geq 2$  lần ULN.

- Độ 3 (nặng): ALT  $\geq 5$  lần ULN hoặc ALP  $\geq 2$  lần ULN và TBil  $\geq 2$  lần ULN, có triệu chứng viêm gan và có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: INR  $\geq 1,5$ , cổ trướng hoặc bệnh não, thời gian mắc bệnh  $< 26$  tuần, không có xơ gan tiềm ẩn và có suy các cơ quan khác được xem là do DILI.

- Độ 4 (nguy cơ tử vong): Cần ghép gan do DILI [5].

Các dấu ấn sinh học mới đầy hứa hẹn có thể gồm glutamate dehydrogenase, keratin 18, sorbitol dehydrogenase, glutathione S-transferase, acid mật, cytochrome P450, osteopontin, protein nhóm họp-1 có tính di

động cao, protein liên kết acid béo 1, cadherin 5, miR-122, xét nghiệm di truyền và công nghệ omics, cùng nhiều công nghệ khác [2, 3] (Hình 2).

Các chẩn đoán hình ảnh như siêu âm ổ bụng hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) có thể sử dụng để phân biệt DILI với các bệnh gan mật khác.

Sinh thiết gan thường không cần thiết để chẩn đoán nhưng có thể hữu ích trong việc loại trừ các nguyên nhân khác gây bệnh gan.

Chẩn đoán phân biệt: DILI có các triệu chứng giống với các bệnh gan mật khác nên cần được chẩn đoán phân biệt với các bệnh gan khác như viêm gan do virus A, B, C, E, viêm gan tự miễn, hemochromatosis,..., với bệnh đường mật như viêm đường mật, sỏi mật, xơ gan mật nguyên phát,..., hoặc với các ung thư gan, mật hoặc tụy [5].

## VI. CÁC CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ

Cần ngừng thuốc ngay khi nghi ngờ có tổn thương gan do thuốc (DILI).

Một số lượng lớn thuốc, gồm các thuốc thông thường, thảo dược hoặc các hóa chất khác, hiện được sử dụng để điều trị DILI, gồm:

1) Các thuốc chống đông máu (anticoagulants). Thuốc chống đông máu có thể sử dụng ở bệnh nhân bị hội chứng ứ nghẽn xoang gan do thuốc (drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: HSOS) có nguy cơ rối loạn đông máu sau khi dùng các thuốc sirolimus, gemtuzumab, cyclophosphamide,...

2) Các thuốc chống oxy hóa (antioxidants). Các thuốc này có khả năng

bảo vệ tế bào gan khỏi tổn thương oxy hóa do các thể oxy hoạt động (ROS) gây ra.

3) Bicyclol. Bicyclol là thuốc tổng hợp làm giảm stress oxy hóa và nội độc tố, qua sự điều chỉnh của các cytokine.

4) Cholestyramine. Thuốc này làm gián đoạn chu trình ruột gan của acid mật.

5) Clausenamide (CLA). CLA làm tăng hàm lượng GSH trong tế bào gan bằng cách kích thích hoạt động của enzyme  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase, chất ức chế tiềm năng gây tổn thương gan do ferroptosis trong DILI.

6) Các glucocorticoid (GCs). Các glucocorticoid ức chế sự viêm và đáp ứng miễn dịch quá mức.

7) Thuốc ức chế miễn dịch (immunosuppressants). Thuốc này có khả năng ức chế miễn dịch đối với viêm gan tiểu thùy và hoại tử tế bào T CD8+.

8) Thuốc tạo phức sắt (iron chelator). Deferoxamine và ferrostatin-1 làm giảm ferroptosis trong tổn thương gan do paracetamol bằng cách bảo vệ ty thể qua sự ức chế oligomer hóa kênh anion.

9) L-carnitine. L-carnitine có khả năng chống sự peroxy hóa lipid, làm tăng mức độ GSH ở gan, làm giảm stress oxy hóa do ngộ độc paracetamol.

10) Magie isoglycyrrhizinat (MgIG). MgIG được chiết từ rễ cam thảo, có khả năng chống oxy hóa, chống viêm và chống apoptosis bằng cách ức chế stress oxy hóa, làm giảm hoạt động của superoxide dismutase và catalase, làm giảm mức độ cytokine tiền viêm và giúp cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột.

11) N-acetylcysteine (NAC). NAC có tính chống oxy hóa mạnh, làm tăng nồng độ glutathione ở gan, làm giảm tổn thương gan do nhiễm độc paracetamol.

12) Polyene phosphatidylcholine (PPC). PPC là thành phần chính của phospholipid màng, chiết xuất từ đậu nành và giàu các acid béo đa liên kết không bão hòa (PUFA), như acid linoleic, linolenic và oleic, giúp sửa chữa màng tế bào gan bị tổn thương và làm giảm tình trạng viêm hoại tử.

13) Các probiotic. Các probiotic như *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *B. adolescens*, *B. cereus*, *L. Casei*, ... có thể giúp cân bằng lại hệ vi khuẩn đường ruột, làm giảm các cytokine và tình trạng viêm gan.

14) S-Adenosyl-methionine (SAM). SAM tham gia vào sự vận chuyển methyl nhờ sự xúc tác của methyltransferase, là tiền chất để tổng hợp glutathione.

15) Silymarin. Silymarin được chiết từ cây kế sữa. Silymarin ức chế sự hình thành ROS, làm tăng mức độ glutathione trong gan, làm giảm sự peroxy hóa lipid, kích thích tổng hợp protein và phospholipid trong tế bào gan [4, 6, 7].

16) Acid ursodeoxycholic (UDCA). Acid ursodeoxycholic là một acid mật tự nhiên có trong mật người, có thể có tác dụng ở bệnh nhân bị DILI ứ mật [4].

## VII. KẾT LUẬN

1) Cơ chế phân tử của DILI có thể gồm: (1) sự hình thành chất chuyển hóa hoạt động qua quá trình chuyển hóa, (2) liên kết cộng hóa trị giữa các thành phần tế bào với thuốc, (3) tạo các thể oxy hoạt động, (4) kích hoạt các con đường truyền tín hiệu điều hòa sự

chết hoặc sống của tế bào và (5) gây tổn thương ty thể.

2) Các dấu ấn sinh học truyền thống của DILI có thể gồm ALT, AST, ALP, GGT, TBil, bilirubin trực tiếp, INR, và tỷ lệ R. Các dấu ấn sinh học mới của DILI có thể gồm GLDH, keratin 18, SDH, glutathione S-transferase, acid mật, Cyt-P450, osteopontin, cadherin 5, miR-122, dấu ấn di truyền và omics.

5) Các chiến lược điều trị DILI. Cần ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ ngay lập tức. Chiến lược điều trị DILI gồm bảo vệ gan (NAC, glutathione, silymarin,...), chống ứ mật (acid ursodeoxycholic, cholestyramine), ức chế miễn dịch (glucocorticoid) và các thuốc đặc hiệu (L-carnitine, thuốc chống đông máu).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allison R, Guraka A, Shawa IT, et al. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2023; 26(8): 442-467.
2. Brennan PN, Cartlidge P, Manship T, Dillon JF. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontl Gastroenterol* 2022; 13: 332-336.
3. Fu S, Wu D, Jiang W, et al. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol* 2020; 10: 1667.
4. Huang Y, Zhang Y, Wu K, et al. Role of Gut Microecology in the Pathogenesis of Drug-Induced Liver Injury and Emerging Therapeutic Strategies. *Molecules* 2024; 29(11): 2663.
5. Mao Y, Ma S, Liu C, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatol Int* 2024; 18(2): 384-419.
6. Robles-Díaz M, Sanabria-Cabrera J, Björnsson ES. Editorial: Therapeutic strategies for drug-induced liver injury: Review of the current literature. *Front Pharmacol* 2022; 13:1094732.
7. Teschke R. Treatment of Drug-Induced Liver Injury. *Biomed* 2023; 11(1): 15.
8. Ye H, Nelson LJ, del Moral MG, Martínez-Naves E, and Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2018; 24(13): 1373-1385.
9. Zhou Y, Wang J, Zhang D, et al. Mechanism of drug-induced liver injury and hepatoprotective effects of natural drugs. *Chinese Medicine* 2021; 16 (135).

## XÂY DỰNG QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG MỘT SỐ AXIT BÉO CHUỖI DÀI TRONG HUYẾT TƯƠNG NGƯỜI BẰNG KỸ THUẬT SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO KẾT HỢP ĐẦU DÒ KHỐI PHỔ (HPLC-MS)

Nguyễn Hưng Thịnh<sup>1</sup>, Đỗ Nguyễn Hoàng Nga<sup>1</sup>,  
Phan Nguyễn Thanh Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Hà<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nồng độ các axit béo chuỗi dài (LCFA) trong huyết tương được ghi nhận ảnh hưởng đến chức năng tế bào Th17 và là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy trong việc chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh liên quan, trong đó có bệnh vẩy nến. Để ứng dụng được nồng độ các LCFA trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng, cần phát triển kỹ thuật tương ứng, có độ tin cậy tốt. Tại Việt Nam hiện nay, chưa có quy trình để xác định các axit béo này trong huyết tương.

**Mục tiêu:** Xây dựng quy trình định lượng một số axit béo chuỗi dài trong huyết tương người bằng kỹ thuật HPLC-MS.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Xác định các thông số kỹ thuật tối ưu của điều kiện khối phổ và sắc ký, nhằm định lượng axit palmitic, axit palmitoleic, axit arachidonic và axit eicosanoic trên mẫu chuẩn bằng kỹ thuật HPLC-MS trên hệ thống HPLC-MS API 3200 (Sciex, Mỹ). Áp dụng thử nghiệm trên 30 mẫu huyết tương người tình nguyện.

**Kết quả:** Giá trị ion phân tử mẹ và ion phân mảnh lần lượt như sau axit arachidonic

(303,1→303,1), axit palmitoleic (253,2→253,2); axit palmitic (255,4→255,4); và axit eicosanoic (311,2→311,2). Điều kiện khối phổ: nhiệt độ nguồn 500°C, điện thế nguồn -4500V; áp suất khí mang GS1 và GS2 lần lượt là 70 và 55 psi; khí màng chắn là 35 psi; điện thế phân nhóm(V) từ -56,77 đến -28,89; điện thế đầu vào(V) từ -10,26 đến -3,4; điện thế phân mảnh(V) -23,95 đến -15,92; điện thế tập trung (V) từ -5,97 đến -1,25. Điều kiện sắc ký: cột sắc ký C18 (130Å, 3,5µm, 4,6mmX100mm), pha động methanol chạy đẳng dòng, nhiệt độ cột 40°C, tốc độ dòng 0,45 mL/phút và thể tích bơm mẫu 10µL. Quy trình đạt độ tuyến tính có hệ số tương quan 0,99; giới hạn phát hiện 0,05-0,1ng/µl; giới hạn định lượng 0,25ng/µl; độ đúng và độ chính xác đạt yêu cầu với RSD ≤15%. Áp dụng trên 30 mẫu huyết tương người tình nguyện được nồng độ axit palmitic  $447,69 \pm 127,23 \mu\text{mol/l}$ ; axit palmitoleic  $43,53 \pm 35,80 \mu\text{mol/l}$ ; axit arachidonic  $6,52 \pm 4,20 \mu\text{mol/l}$  và axit eicosanoic  $7,20 \pm 1,47 \mu\text{mol/l}$ .

**Kết luận:** Đã xây dựng được quy trình định lượng axit palmitic, axit palmitoleic, axit arachidonic và axit eicosanoic trong huyết tương người bằng kỹ thuật HPLC-MS/MS.

**Từ khóa:** huyết tương, LCFA, HPLC-MS.

### SUMMARY

**DEVELOPMENT OF A PROCEDURE FOR QUANTIFYING SEVERAL LONG-CHAIN FATTY ACIDS IN THE PLASMA USING HIGH-**

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

<sup>2</sup>Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hà

SĐT: 0989212382

Email: nguyenminhha@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 10.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY COUPLED WITH MASS SPECTROMETRY DETECTION (HPLC-MS)

**Introduction:** The concentration of long-chain fatty acids (LCFAs) in plasma has been reported to affect Th17 cell function and serves as a reliable biomarker for the diagnosis and monitoring of related diseases, including psoriasis. To apply LCFA concentrations in research and clinical practice, it is necessary to develop a corresponding analytical technique with high reliability. Currently, in Vietnam, there is no established procedure for determining these fatty acids in plasma.

**Objective:** To develop a quantitative method for determining specific long-chain fatty acids in human plasma using HPLC-MS.

**Subjects and methods:** Optimization of mass spectrometry and chromatography conditions to quantify palmitic acid, palmitoleic acid, arachidonic acid, and eicosanoic acid in standard samples using HPLC-MS on the HPLC-MS API 3200 system (Sciex, USA). The method was then tested on plasma samples from 30 healthy volunteers.

**Results:** The molecular ion and fragment ion values were as follows: arachidonic acid (303,1→303,1), palmitoleic acid (253,2→253,2), palmitic acid (255,4→255,4), and eicosanoic acid (311,2→311,2). Mass spectrometry conditions: source temperature of 500°C, source voltage of -4500V, carrier gas pressures GS1 and GS2 at 70 and 55 psi, curtain gas at 35 psi, declustering potential (V) ranging from -56,77 to -28,89, entrance potential (V) from -10,26 to -3,4, collision energy (V) from -23,95 to -15,92, and focusing potential (V) from -5,97 to -1,25. Chromatography conditions: C18 column (130Å, 3,5µm, 4,6mm × 100mm), isocratic mobile phase of methanol, column temperature of 40°C, flow

rate of 0,45 mL/min, and injection volume of 10 µL. The method achieved linearity with a correlation coefficient of 0,99, a detection limit of 0,05-0,1 ng/µL, a quantification limit of 0,25 ng/µL, and accuracy and precision meeting the requirements with RSD ≤15%. Applied to 30 plasma samples from human volunteers, the concentrations were as follows: palmitic acid  $447.69 \pm 127.23$  µmol/L, palmitoleic acid  $43.53 \pm 35.80$  µmol/L, arachidonic acid  $6.52 \pm 4.20$  µmol/L, and eicosanoic acid  $7.20 \pm 1.47$  µmol/L.

**Conclusion:** A quantitative method for determining palmitic acid, palmitoleic acid, arachidonic acid, and eicosanoic acid in human plasma using HPLC-MS/MS was successfully developed.

**Keywords:** plasma, LCFA, HPLC-MS.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các axit béo chuỗi dài (LCFA) như axit palmitic, palmitoleic, arachidonic và eicosanoic đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipid, phản ứng viêm và điều hòa miễn dịch. Sự thay đổi nồng độ LCFA trong huyết tương liên quan đến chức năng tế bào miễn dịch, như tế bào Th17 – yếu tố trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh mạn tính <sup>[1]</sup>. Vì vậy, LCFA có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học đáng tin cậy để khảo sát, chẩn đoán và theo dõi các bệnh lý liên quan đến rối loạn chuyển hóa và miễn dịch, trong đó có bệnh vẩy nến <sup>[2]</sup>. Tuy nhiên, để khai thác hiệu quả tiềm năng này, cần một quy trình định lượng LCFA chính xác, nhạy và dễ áp dụng. Hiện nay, phương pháp chuẩn độ hóa học (titration) thường được dùng để xác định nồng độ axit béo tự do, nhưng tốn kém, phức tạp và có nguy cơ biến đổi cấu trúc hóa học của chất phân tích. Kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp đầu dò khối phổ (HPLC-MS) nổi bật với độ nhạy cao,

thời gian phân tích nhanh và khả năng bảo toàn đặc tính mẫu. Tại Việt Nam, dù HPLC-MS đã phổ biến trong nghiên cứu y sinh, chưa có quy trình chuẩn hóa nào định lượng LCFA trong huyết tương, tạo ra khoảng trống kỹ thuật trong việc khảo sát vai trò của các dấu ấn này.

Nghiên cứu này hướng đến xây dựng quy trình định lượng LCFA trong huyết tương bằng HPLC-MS nhằm đáp ứng nhu cầu về một công cụ kỹ thuật đáng tin cậy. Đề tài “Xây dựng quy trình định lượng một số axit béo chuỗi dài trong huyết tương người bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp đầu dò khối phổ (HPLC-MS)” kỳ vọng hỗ trợ khảo sát vai trò LCFA trong các bệnh lý liên quan, bao gồm bệnh vảy nến, đồng thời đặt nền tảng cho các nghiên cứu sâu hơn về mối liên hệ giữa LCFA và rối loạn miễn dịch, mở ra cơ hội ứng dụng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực nghiệm, thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Y sinh, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, từ tháng 03-10/2024, với hai nội dung là hoàn thiện các yếu tố kỹ thuật của qui trình định lượng 4 axit béo (axit palmitic, axit palmitoleic, axit arachidonic và axit eicosanoic) trong huyết tương người, bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao kết hợp đầu dò khối phổ (HPLC-MS), sau đó thử nghiệm quy trình trên 30 mẫu người tình nguyện.

Đề tài được thực hiện trên hệ thống HPLC-MS API 3200 (Sciex, Mỹ), cột sắc ký XBridge BEH C18 (130Å, 3,5µm, 4,6mm X 100mm) (Walter, Mỹ). Các chất chuẩn của LCFA đạt độ tinh khiết 100% (HPC, Đức), acetonitrile, methanol và axit formic 100% (Merck, Đức).

Xây dựng quy trình HPLC-MS định lượng LCFA bao gồm các bước sau:

**2.1. Tối ưu điều kiện khối phổ:** Sử dụng các dung dịch chuẩn của từng LCFA có nồng độ 10ng/µl phun trực tiếp lên hệ thống khối phổ API 3200, sử dụng chế độ Manual Tuning trên phần mềm Analyst software để tối ưu hóa điều kiện khối phổ nhằm thu được ion mẹ và các phân mảnh con ở chế độ MRM (multi-reaction monitoring) có cường độ tín hiệu cao nhất, sử dụng thông số mặc định nhiệt độ nguồn, điện thế nguồn; áp suất khí mang, khí màng chắn. Từ đó xác định các thông số: điện thế phân nhóm (DP), điện thế đầu vào (EP), điện thế phân mảnh (CE) và điện thế tập trung (CXP).

**2.2. Tối ưu điều kiện sắc ký:** Sử dụng các dung dịch chuẩn của từng LCFA có nồng độ 10ng/µl chạy trực tiếp lên hệ thống sắc ký lỏng – khối phổ. Với pha động A (dung môi nước) sẽ chứa 0,1% axit formic trong nước cất siêu sạch; pha động B (dung môi hữu cơ) được thực hiện một trong hai loại acetonitrile (ACN) hoặc methanol (MeOH). Khảo sát trên nhiều điều kiện khác nhau bao gồm: (i) Chạy đẳng dòng (isocratic): chỉ sử dụng duy nhất một loại dung môi B duy nhất; (ii) Chạy thay đổi nồng độ (gradient). Lựa chọn điều kiện có khả năng phân tách tốt và đặc hiệu các pic tín hiệu ghi nhận thời gian lưu (được trình bày dưới dạng trị số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn) từng LCFA dựa trên kết quả sắc ký đồ-khối phổ.

**2.3. Các tiêu chí thẩm định quy trình kỹ thuật:** Quy trình được thẩm định theo khuyến cáo của hiệp hội Hoa Kỳ và Châu Âu<sup>[1, 2]</sup> với một số tiêu chí như sau. Độ đặc hiệu xác định khi sắc ký đồ đơn chất axit béo chỉ có 1 đỉnh tín hiệu duy nhất với thời gian lưu có RSD  $\leq$  15%. Phương trình khoảng tuyến tính có hệ số tương quan ( $R^2$ ) đạt  $\geq 0,99$ . Giới

hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ) của từng chất được xác định khi thỏa mãn điều kiện đỉnh tín hiệu chất phân tích/tín hiệu nền ( $S/N$ )  $\geq 3$  ghi nhận LOD và  $\geq 10$  ghi nhận LOQ. Đối với trường hợp mẫu trắng có đỉnh tín hiệu của chất phân tích, LOD của mẫu đó sẽ không được xác định và LOQ sẽ được xác định khi nồng độ chất phân tích có chiều cao đỉnh tín hiệu khoảng gấp đôi so với mẫu trắng. Độ đúng: thực hiện tiến hành tiêm chất chuẩn của từng loại axit béo vào mẫu trắng ở 3 mức nồng độ khác nhau (0,35; 1,67 và 4,5 ng/ $\mu$ l), mỗi mẫu lặp lại  $\geq 5$  lần trong cùng 1 ngày. Đánh giá dựa trên độ chệch của thời gian lưu và diện tích tín hiệu, đạt khi độ chệch  $\leq 15\%$ . Độ chính xác được đánh giá qua độ lặp lại và độ tái lập. Dùng mẫu chuẩn của từng loại axit béo ở 3 mức nồng độ khác nhau tiến hành phân tích lặp lại tối thiểu 5 lần trong cùng 1 ngày xác định độ lặp lại; và trong 3 ngày khác nhau xác định độ tái lập với tiêu chí đạt khi  $RSD \leq 15\%$ .

**2.4. Áp dụng thử quy trình lên mẫu thật:** Huyết tương 30 người tình nguyện được tách trong vòng 2 giờ sau lấy máu và được bảo quản ở  $-20^{\circ}\text{C}$  tối đa 3 tháng trước khi thử nghiệm. Xử lý mẫu huyết tương theo phương pháp Folch. Áp dụng quy trình vừa xây dựng. Các giá trị nồng độ LCFA được trình bày dưới dạng trị số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn.

Đề tài đã được giấy chứng nhận bởi Hội Đồng Đạo Đức Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, số 1110/TĐHYKPNT-HĐĐĐ ngày 05/06/2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

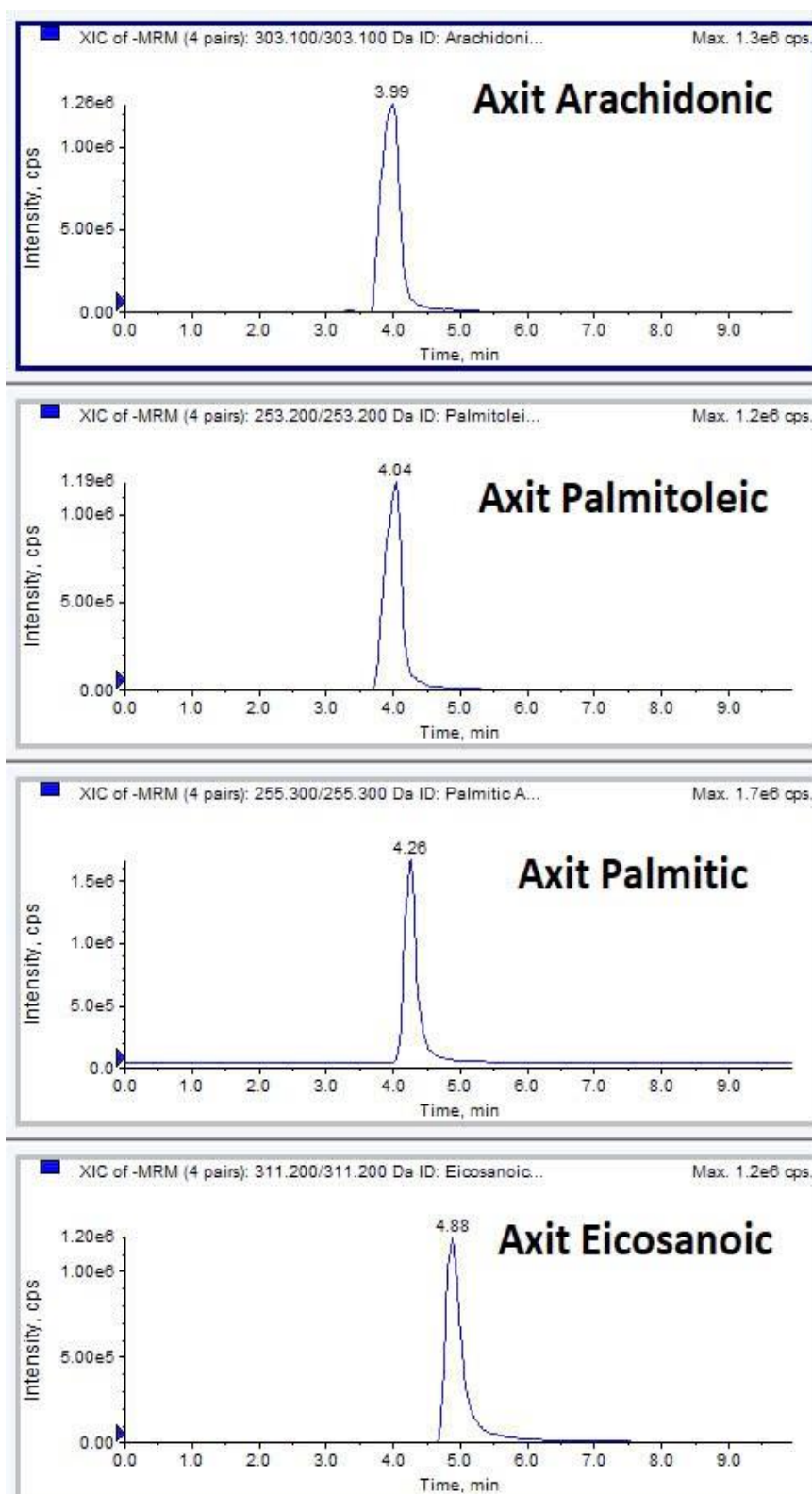
Bảng 1, bảng 2 và hình 1, hình 2 lần lượt trình bày các thông số tối ưu của điều kiện khối phổ và sắc ký. Chế độ MRM xác định các điều kiện về số ion mẹ, ion con và điều kiện các điện thế để có tín hiệu cao nhất ghi nhận. Trong đó, số khối mảnh mẹ và con là giống hệt nhau cho tất cả các LCFA khảo sát (bảng 1).

**Bảng 1. Các thông số khối phổ tối ưu**

| Tên axit béo     | Số khối mảnh mẹ | Số khối mảnh con | DP (V) | EP (V) | CE (V) | CXP (V) |
|------------------|-----------------|------------------|--------|--------|--------|---------|
| Axit arachidonic | 303,1           | 303,1            | -56,77 | -3,4   | -17,36 | -4,82   |
| Axit palmitoleic | 253,2           | 253,2            | -48,71 | -10,26 | -17,83 | -3,4    |
| Axit palmitic    | 255,4           | 255,4            | -34,1  | -7,92  | -15,92 | -1,25   |
| Axit eicosanoic  | 311,2           | 311,2            | -28,89 | -5,14  | -23,95 | -5,97   |

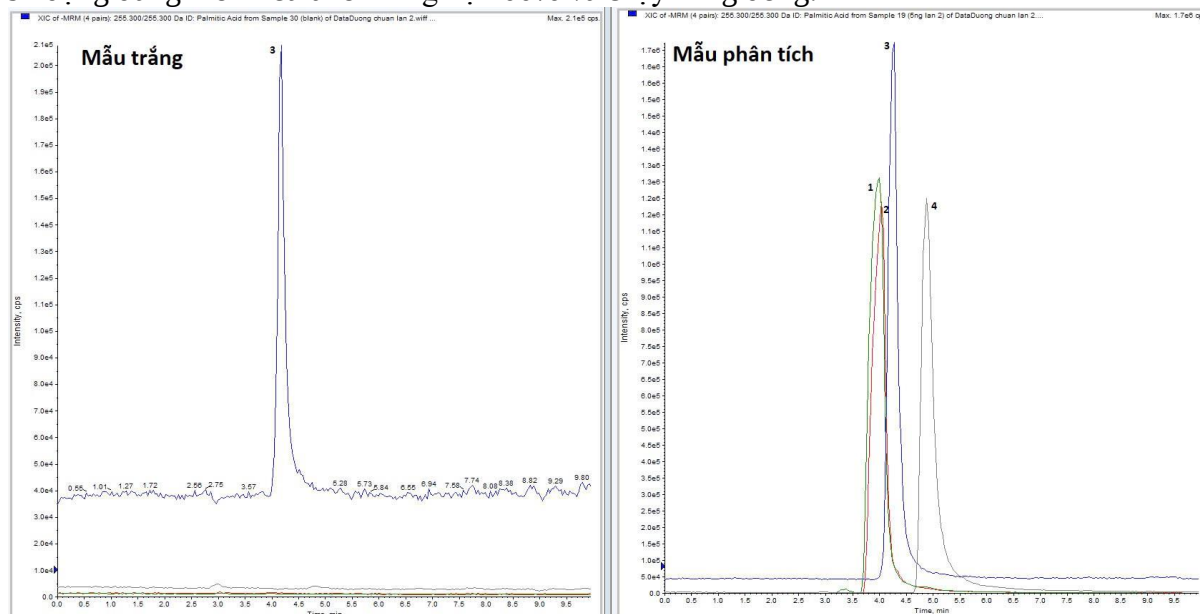
**Bảng 2. Thông số sắc ký tối ưu**

|                      |                                                        |                                    |                                 |                                   |
|----------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Pha tĩnh             | Cột XBridge BEH C18 (130Å, 3,5 $\mu$ m, 4,6mm X 100mm) |                                    |                                 |                                   |
| Pha động             | Methanol (100%)                                        |                                    |                                 |                                   |
| Nhiệt độ cột         | 40 $^{\circ}\text{C}$                                  |                                    |                                 |                                   |
| Tốc độ dòng          | 0,45 mL/phút                                           |                                    |                                 |                                   |
| Thể tích tiêm mẫu    | 10 $\mu$ L                                             |                                    |                                 |                                   |
| Điều kiện sắc ký     | Đẳng dòng                                              |                                    |                                 |                                   |
| Thời gian lưu (phút) | Axit arachidonic<br>3,95 $\pm$ 0,1                     | Axit palmitoleic<br>4,00 $\pm$ 0,1 | Axit palmitic<br>4,25 $\pm$ 0,1 | Axit eicosanoic<br>4,89 $\pm$ 0,1 |



Hình 1. Kết quả HPLC-MS ở điều kiện sắc ký tối ưu

Hình ảnh trên ghi nhận sắc ký đồ kết hợp với tín hiệu phổ của bốn loại axit béo chuỗi dài với trục tung là cường độ tín hiệu ion và trục hoành thời gian lưu của các chất phân tích. Hình 1 cho thấy các LCFA được phân tách tốt và có độ đặc hiệu cao ở duy nhất một điều kiện đó là sử dụng dung môi methanol nồng độ 100% và chạy đẳng dòng.



**Hình 2. Sắc ký đồ khối phổ của mẫu trắng và mẫu phân tích**

Hình ảnh trên ghi nhận sắc ký đồ kết hợp với tín hiệu phổ với trục tung là cường độ tín hiệu ion và trục hoành thời gian lưu của các chất phân tích. Các chất phân tích theo thứ tự 1,2,3 và 4 lần lượt là axit arachidonic, axit palmitoleic, axit palmitic và axit eicosanoic. Mẫu trắng chỉ có tín hiệu trùng vị trí của axit palmitic, với thời gian lưu tương đồng với mẫu phân tích. Chiều cao đỉnh tín hiệu khoảng  $2,2 \times 10^5$ . Qua đó, sẽ không tiến hành xác định LOD đối với axit palmitic, và điều kiện thực hiện LOQ của palmitic sẽ là nồng độ chất phân tích có chiều cao đỉnh tín hiệu

khoảng gấp đôi so với mẫu trắng. Đối với ba axit béo còn lại, LOD được xác định khi  $S/N \geq 3$  và LOQ khi  $S/N \geq 10$ .

Kết quả từ Bảng 3 cho thấy tất cả các axit béo đều có phương trình tuyến tính đạt với  $R^2 > 0,99$ , LOQ là  $0,25 \text{ ng/}\mu\text{l}$  có độ nhạy cao. Các LCFA có độ đúng đạt theo yêu cầu ở tất cả các mức nồng độ khảo sát với độ chệch  $< 15\%$  (Bảng 4). Bảng 5 ghi nhận quy trình đạt độ chính xác cao thông qua đạt về độ lặp lại và độ tái lặp tốt. Từ những kết quả trên chứng minh được quy trình có độ tin cậy và ổn định để áp dụng vào thực tế.

**Bảng 3. Phương trình tuyến tính,  $R^2$ , LOD, LOQ, và khoảng tuyến tính**

| Chất phân tích   | Phương trình tuyến tính | Hệ số tương quan $R^2$ | LOD (ng/ $\mu\text{l}$ ) | LOQ (ng/ $\mu\text{l}$ ) | Khoảng tuyến tính (ng/ $\mu\text{l}$ ) |
|------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------------|
| Axit arachidonic | $y = 4,10^6x + 2, 10^6$ | 0,9901                 | 0,05                     | 0,25                     | 0,5 - 7,5                              |
| Axit palmitoleic | $y = 233768x + 3,10^6$  | 0,9953                 | 0,05                     | 0,25                     | 0,5 - 12,5                             |
| Axit palmitic    | $y = 3,10^6x + 3,10^6$  | 0,9966                 | Không xác định           | 0,25                     | 0,25 - 7,5                             |
| Axit eicosanoic  | $y = 4,10^6x + 3,10^6$  | 0,9938                 | 0,1                      | 0,25                     | 0,5 - 7,5                              |

**Bảng 4. Kết quả độ đúng của 4 axit béo chuỗi dài**

| Chất phân tích   | Nồng độ 0,35 ng/μl | Nồng độ 1,67 ng/μl | Nồng độ 4,5 ng/μl |
|------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|                  | Độ chệch (%)       | Độ chệch (%)       | Độ chệch (%)      |
| Axit arachidonic | 0,65               | 4,00               | 5,55              |
| Axit palmitoleic | 1,26               | 4,71               | 6,74              |
| Axit palmitic    | 0,81               | 4,31               | 4,07              |
| Axit eicosanoic  | 2,43               | 4,52               | 3,70              |

**Bảng 5. Kết quả độ lặp lại và độ tái lập**

| Chất phân tích   | Nồng độ (ng/μl) | RSD% 1 ngày | RSD% 3 ngày |
|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| Axit Arachidonic | 0,35            | 1,58        | 3,84        |
|                  | 1,67            | 2,89        | 4,10        |
|                  | 4,5             | 2,89        | 7,09        |
| Axit Palmitoleic | 0,35            | 1,17        | 4,07        |
|                  | 1,67            | 2,66        | 4,19        |
|                  | 4,5             | 3,76        | 7,48        |
| Axit Palmitic    | 0,35            | 1,1         | 4,45        |
|                  | 1,67            | 2,71        | 3,24        |
|                  | 4,5             | 2,43        | 6,5         |
| Axit Eicosanoic  | 0,35            | 2,05        | 4,12        |
|                  | 1,67            | 3,70        | 3,88        |
|                  | 4,5             | 2,07        | 7,65        |

Bước đầu áp dụng qui trình với các điều kiện kỹ thuật đã xác định ở trên cho 30 mẫu huyết tương người tình nguyện, các số liệu ở bảng 6 cho thấy khả năng định lượng được các LCFA quan tâm trên mẫu thực tế.

**Bảng 6. Nồng độ các LCFA ở 30 mẫu huyết tương người tình nguyện**

| Chất phân tích   | Nồng độ trung bình (μmol/l) | Độ lệch chuẩn (μmol/l) |
|------------------|-----------------------------|------------------------|
| Axit Palmitic    | 447,69                      | 127,23                 |
| Axit Palmitoleic | 43,53                       | 35,80                  |
| Axit Arachidonic | 6,52                        | 4,20                   |
| Axit Eicosanoic  | 7,20                        | 1,47                   |

#### IV. BÀN LUẬN

Sự thay đổi nồng độ một số LCFA được ghi nhận không chỉ có khả năng phân loại đối tượng bệnh nhân vảy nến mà còn được sử

dụng như một chỉ số đánh giá mức độ đáp ứng điều trị <sup>[3]</sup>. Cụ thể, axit béo palmitic và palmitoleic có vai trò hỗ trợ chẩn đoán, trong khi đó, axit arachidonic và axit eicosanoic

được xem như một chỉ dấu sinh học đáng tin cậy trong theo dõi đáp ứng điều trị trúng đích ở bệnh nhân <sup>[3]</sup>. Hiệp hội hóa phân tích Châu Âu và Tổ chức phân tích chất béo Hoa Kỳ đưa ra khuyến cáo sử dụng chuẩn độ để định lượng nồng độ axit béo tự do. Tuy nhiên, phương pháp này rất tốn kém, đòi hỏi yêu cầu kỹ thuật phức tạp, và có nguy cơ làm biến đổi bản chất hóa học của chất phân tích <sup>[4]</sup>. Nhằm khắc phục các nhược điểm trên, kỹ thuật HPLC-MS được khuyến cáo sử dụng với ưu điểm vượt trội về khả năng định lượng chính xác cao, thời gian phân tích nhanh, dễ dàng áp dụng và đặc biệt không làm ảnh hưởng đến bản chất hóa học của chất phân tích <sup>[5]</sup>.

Khi tối ưu điều kiện năng lượng phân mảnh từ ion mẹ, không quan sát thấy sự hình thành bất kỳ ion con đặc hiệu nào cho bốn loại LCFA quan tâm trong đề tài này. Hiện tượng trên đã được mô tả và lý giải cơ chế khá đầy đủ từ dữ liệu y văn <sup>[6]</sup>. Một số ít mảnh ion con có thể được tạo thành từ sự mất đi phân tử 1 gốc H<sub>2</sub>O hay 1 gốc CO<sub>2</sub>, nhưng sự xuất hiện không đặc hiệu ở tất cả các loại axit béo và đôi khi cần phải có sự thay đổi đặc biệt về mặt cấu trúc phân tử ion mẹ trước khi tiến hành phân mảnh với hiệu suất không ổn định <sup>[6]</sup>.

Kết quả ghi nhận hiện tượng ngoại nhiễm palmitic trong mẫu trắng và đây là một tình huống đã được báo cáo trước đây. Lý do có thể đến từ những vật liệu nhựa hay từ chính hệ thống với nhiều mức độ từ các nhà cung cấp khác nhau <sup>[7]</sup>. Vì vậy, đối với axit palmitic, chúng tôi không tiến hành ghi nhận

LOD mà chỉ thực hiện xác định LOQ dựa trên tiêu chí khác. Trong khi đó, các LCFA còn lại vẫn sử dụng các tiêu chí được khuyến cáo chung của hiệp hội Hoa Kỳ và Châu Âu <sup>[1, 2]</sup>. Từ đó, nhóm nghiên cứu đề xuất sử dụng vật tư tiêu hao hay dụng cụ bằng thủy tinh khi phân tích axit palmitic, đồng thời xác định mức độ ảnh hưởng từ hệ thống từ đó hạn chế mức độ sai lệch khi định lượng.

Với tiêu chí đặt ra là phương trình khoảng tuyến tính được xác định phải có ít nhất 6 điểm, thì axit palmitic có khoảng tuyến tính từ 0,25 đến 7,5ng/μl; axit eicosanoic và arachidonic chung khoảng tuyến tính từ 0,5 đến 7,5ng/μl; trong khi đó axit palmitoleic là từ 0,5 đến 12,5ng/μl. Đồng thời, bốn đường chuẩn tuyến tính của các axit béo trên đều có hệ số tương quan  $R^2 \geq 0,99$  thỏa theo tiêu chí <sup>[1, 2]</sup>. Tương tự, các tiêu chí về độ đúng và độ chính xác đều thỏa theo các độ tin cậy là rất cao với độ chệch và độ biến thiên đều nhỏ hơn 15% so với khuyến cáo đề ra. Bước đầu áp dụng quy trình lên 30 mẫu huyết tương người ghi nhận được nồng độ các LCFA cho thấy khả năng áp dụng thực tiễn trong mẫu lâm sàng. Cần có các nghiên cứu chuyên sâu hơn, với cỡ mẫu bệnh lớn để xác định vị trí và vai trò của các dấu ấn sinh học này trong quản lý bệnh vảy nến trong tương lai.

## V. KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng thành công quy trình kỹ thuật HPLC-MS để định lượng axit palmitic, axit palmitoleic, axit arachidonic và axit eicosanoic trong huyết tương người có

độ tin cậy cao theo các hướng dẫn của các tổ chức uy tín trên thế giới. Theo sự hiểu biết của nhóm nghiên cứu, đây là đề tài đầu tiên tại Việt Nam xây dựng công cụ khảo sát LCFA, qua đó tạo tiền đề cho các nghiên cứu chuyên sâu về lipidomics trong tương lai.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **FDA**, Bioanalytical method validation guidance for industry. US Department of Health Human Services Food Drug Administration Center for Drug Evaluation Research Center for Veterinary Medicine, 2018.
2. **Agency, E.M.**, Guideline on bioanalytical method validation. 2011, London, UK.
3. **Guo, X., et al.**, Serum lipidomic study of long-chain fatty acids in psoriasis patients prior to and after anti-IL-17A monoclonal antibody treatment by quantitative GC–MS analysis with in situ extraction. *Lipids in Health Disease*, 2024. 23(1): p. 6.
4. **Mahekar, S., et al.**, Analytical approaches for the assessment of free fatty acids in oils and fats. *Analytical Methods*, 2014. 6(14): p. 4956-4963.
5. **Wu, Z., et al.**, Comparison of critical methods developed for fatty acid analysis: A review. *Journal of separation science*, 2017. 40(1): p. 288-298.
6. **Murphy, R.C.**, Fatty Acids, in *Tandem Mass Spectrometry of Lipids*. 2014, Robert C Murphy. p. 0.
7. **Yao, C.-H., et al.**, Inaccurate quantitation of palmitate in metabolomics and isotope tracer studies due to plastics. *Metabolomics*, 2016. 12: p. 1-7.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ NON-HDL-C HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH NĂM 2024

Nguyễn Văn Thống<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thuý Duy<sup>1</sup>, Dương Thị Vân Tuyền<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Chỉ số non-HDL-C đã được chứng minh phản ánh tốt nguy cơ xơ vữa động mạch và hiệu quả điều trị các bệnh lý rối loạn lipid máu. Với tính ổn định, ít bị ảnh hưởng bởi triglyceride và được thực hiện từ phương pháp tính toán đơn giản, chỉ số này phù hợp với điều kiện kinh tế trong xét nghiệm lâm sàng. Việc áp dụng chỉ số này có thể giúp cải thiện hiệu quả quản lý bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) type 2, đặc biệt trong bối cảnh nguy cơ tim mạch ngày càng gia tăng.

**Mục tiêu:** Khảo sát kết quả nồng độ non-HDL-C huyết tương và một số yếu tố liên quan đến chỉ số non-HDL-C ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả kết hợp hồi cứu trên 390 bệnh nhân Đái tháo đường Type 2 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh năm 2024.

**Kết quả:** Nồng độ non-HDL-C trung bình ở bệnh nhân Đái tháo đường type 2 là  $3,81 \pm 1,78$  mmol/L, tỷ lệ tăng non-HDL-C là 62,8%. Các yếu tố liên quan đến tăng nồng độ non-HDL-C huyết tương ở bệnh nhân ĐTĐ type 2: nồng độ

LDL-C (OR= 0,003), nồng độ HDL-C (OR= 0,48) đều có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Kết luận:** Tỷ lệ tăng non-HDL-C ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 là 62,8% và mức nồng độ trung bình là  $3,81 \pm 1,78$  mmol/L. Một số yếu tố liên quan đến sự gia tăng nồng độ non-HDL-C là nồng độ LDL-C tăng.

**Từ khóa:** chỉ số non-HDL-C, đái tháo đường type 2.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF PLASMA NON-HDL-C RESULTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT TRA VINH UNIVERSITY HOSPITAL IN 2024

**Background:** The non-HDL-C index has been proven to be a good indicator of atherosclerosis risk and the effectiveness of treating lipid disorders. With its stability, minimal impact from triglycerides, and simple calculation method, this index is suitable for economic conditions in clinical testing. Applying this index can improve the effectiveness of managing cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes, especially in the context of increasing cardiovascular risk.

**Objective:** To investigate the results of serum non-HDL-C levels and some factors related to non-HDL-C index in patients with type 2 diabetes treated at Tra Vinh University Hospital.

**Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study combined with retrospective analysis of 390 patients with type 2 diabetes who

<sup>1</sup>Trường Y Dược, Trường Đại học Trà Vinh  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Thống  
Ngày nhận bài: 30.12.2024  
Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025  
Ngày duyệt bài: 17.03.2025

visited and were treated at Tra Vinh University Hospital in 2024.

**Results:** The average non-HDL-C level in patients with type 2 diabetes was  $3.81 \pm 1.78$  mmol/L, with a non-HDL-C increase rate of 62.8%. Factors related to increased serum non-HDL-C levels in patients with type 2 diabetes: LDL-C level (OR= 0.003) and HDL-C level (OR= 0.48) were both statistically significant with  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** The non-HDL-C increase rate in patients with type 2 diabetes is 62.8% and the average level is  $3.81 \pm 1.78$  mmol/L. Some factors related to the increase in non-HDL-C levels are elevated LDL-C levels.

**Keywords:** non-HDL-C index, type 2 diabetes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch, đặc biệt là xơ vữa động mạch, do sự thiếu kiểm soát đường huyết và các rối loạn lipid máu đi kèm. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tuấn (2022) và cộng sự có đến 75,8% bệnh nhân ĐTĐ type 2 bị rối loạn lipid máu [6].

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng chỉ số non-HDL-C là yếu tố dự báo nguy cơ tim mạch có giá trị tốt hơn so với các chỉ số lipid khác do ít bị ảnh hưởng bởi các yếu tố như triglyceride hay HDL-C. Non-HDL-C được tính bằng cách lấy Cholesterol toàn phần (TC) trừ đi chỉ số HDL-C (lipoprotein tỷ trọng cao) và được cho là đại diện cho tất cả các loại cholesterol "xấu" có liên quan đến xơ vữa động mạch và các bệnh lý tim mạch. Với cách tính toán đơn giản non-HDL-C đang trở thành một công cụ hữu ích trong việc đánh giá và quản lý nguy cơ tim mạch ở

bệnh nhân ĐTĐ phù hợp với các điều kiện xét nghiệm hiện nay.

Vì vậy, để góp phần thấy rõ hơn được tiềm năng của chỉ số non-HDL-C trong việc hỗ trợ điều trị bệnh tim mạch ở các bệnh nhân đái tháo đường type 2 nên nhóm nghiên cứu chúng tôi thực hiện nghiên cứu: **Đánh giá kết quả non-HDL-C huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh năm 2024.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh năm 2024.

**2.2. Tiêu chuẩn chọn vào:** Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường type 2 theo tiêu chuẩn ADA (Hiệp hội Đái tháo đường Mỹ - 2020) và có ít nhất các chỉ định xét nghiệm sinh hoá bộ mỡ gồm: TC, TG, LDL-C và HDL-C.

**2.3. Tiêu chuẩn loại ra:** Bệnh nhân không được chỉ định các chỉ số sinh hoá cần thiết cho nghiên cứu và mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến hấp thu và chuyển hoá lipid.

**2.4. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả kèm hồi cứu số liệu.

**2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu:** Áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu ước lượng cho một tỷ lệ:

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

Trong đó: n là cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu,  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  với độ tin cậy 95%. Chọn  $\alpha = 0,05$  ứng với độ tin cậy là 95%, p là tỷ lệ nồng độ non-HDL-C trong một nghiên cứu trước (lấy trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Hoa và cộng sự (2021) với tỷ lệ tăng nồng độ non-HDL-C là 46,3%)

vậy  $p = 0,463$ . d: khoảng sai lệch mong muốn (chọn  $d = 0,05$ ).

Từ công thức trên, thay các giá trị tương ứng ta có cỡ mẫu tính toán là 383.

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

**2.7. Biến số nghiên cứu:** Tên, tuổi, giới tính, BMI, huyết áp, bệnh lý kèm theo, TC, HDL-C, LDL-C, TG, glucose, non-HDL-C.

Trong đó: Công thức tính non-HDL-C:  $\text{non-HDL-C} = \text{TC (mmol/L)} - \text{HDL-C (mmol/L)}$

**2.8. Thiết bị nghiên cứu:** Máy sinh hoá

miễn dịch tự động Beckman Coulter AU 480 tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh.

**2.9. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:** Thu thập các đặc điểm chung và các kết quả xét nghiệm của bệnh nhân trên hồ sơ bệnh án. Toàn bộ thông tin mã hóa, nhập vào phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm Stata 14.0

**2.10. Y đức:** Nghiên cứu được chấp nhận bởi Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Trà Vinh số 252/GCT-HĐĐĐ xét duyệt chấp thuận ngày 15/05/2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu ( $n = 390$ )**

| Đặc điểm                    |                         | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) | TB ± ĐLC<br>[GTNN – GTLN]        |
|-----------------------------|-------------------------|------------|-----------|----------------------------------|
| Giới                        | Nam                     | 139        | 35,6      |                                  |
|                             | Nữ                      | 251        | 64,4      |                                  |
| Dân tộc                     | Kinh                    | 340        | 87,2      |                                  |
|                             | Khmer                   | 49         | 12,5      |                                  |
|                             | Khác                    | 1          | 0,3       |                                  |
| Tuổi                        | 58,64 ± 11,04 [19 – 89] |            |           |                                  |
| Nhóm tuổi                   | < 60 tuổi               | 199        | 51,0      |                                  |
|                             | ≥ 60 tuổi               | 191        | 49,0      |                                  |
| BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Gầy                     | 31         | 8,0       | 22,5 ± 2,46 (17 – 28)            |
|                             | Bình thường             | 126        | 32,3      |                                  |
|                             | Thừa cân - béo phì      | 233        | 59,7      |                                  |
| Huyết áp<br>(mmHg)          | Không tăng huyết áp     | 117        | 30,0      | HATT: 137,75 ± 14,74 [180 – 100] |
|                             | Tăng huyết áp           | 273        | 70,0      | HATTr: 80,91 ± 6,45 [100 – 50]   |

**Nhận xét:** Trong tổng số 390 người tham gia nghiên cứu, có đến 64,4% người tham gia là nữ giới cao hơn nhiều so với nam giới. Độ tuổi trung bình là 58,64  $\pm$  11,04 tuổi, tương ứng với nhóm dân số trên 60 tuổi chiếm gần nửa quần thể nghiên cứu khoảng 49%. Tỷ lệ

dân tộc Kinh chiếm 87,2% cao hơn nhiều so với nhóm dân tộc Khmer. Về chỉ số BMI, nhóm người có tỷ lệ thừa cân – béo phì chiếm 59,7%. Có 70% bệnh nhân đái tháo đường type 2 không kiểm soát tốt huyết áp.

**Bảng 3.2. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu (n = 390)**

| Chỉ số             |               | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) | TB ± ĐLC<br>[GTNN – GTLN]     |
|--------------------|---------------|------------|-----------|-------------------------------|
| TC (mmol/L)        | Bình thường   | 224        | 57,4      | 5,06 ± 1,51<br>[2,10 – 14,72] |
|                    | Tăng          | 166        | 42,6      |                               |
| TG (mmol/L)        | Bình thường   | 171        | 43,9      | 2,72 ± 2,67<br>[0,52 – 20,71] |
|                    | Tăng          | 219        | 56,1      |                               |
| HDL-C (mmol/L)     | Bình thường   | 310        | 79,5      | 1,25 ± 0,72<br>[0,02 – 10,91] |
|                    | Giảm          | 80         | 20,5      |                               |
| LDL-C (mmol/L)     | Bình thường   | 221        | 56,7      | 3,25 ± 1,01<br>[0,66 – 6,74]  |
|                    | Tăng          | 169        | 43,3      |                               |
| non-HDL-C (mmol/L) | Bình thường   | 145        | 37,2      | 3,81 ± 1,78<br>[1,41 – 7,77]  |
|                    | Tăng          | 245        | 62,8      |                               |
| Glucose (mmol/L)   | Kiểm soát tốt | 204        | 52,3      | 7,33 ± 3,65<br>[1,09 – 39,43] |
|                    | Kiểm soát kém | 186        | 47,7      |                               |

**Nhận xét:** Trong 390 bệnh nhân, số bệnh nhân có mức TC trong khoảng bình thường 57,4%. Phần lớn bệnh nhân nghiên cứu có mức TG tăng 56,1%. Bệnh nhân có mức HDL-C bình thường chiếm tỷ lệ khá cao 79,5%, một số thì có mức HDL-C giảm. Mức LDL-C của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

phần lớn nằm trong khoảng giới hạn bình thường 56,7%. Và nồng độ non-HDL-C tăng cao chiếm phần lớn nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu 63,3%. Về mức đường huyết của bệnh nhân có thể thấy phần lớn được kiểm soát tốt có đến 52,3%.

**Bảng 3.3. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ non-HDL huyết tương (n = 390)**

| Yếu tố liên quan                  |                    | non-HDL-C             |                | OR<br>(95% KTC)       | p              |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
|                                   |                    | Bình thường<br>(n, %) | Tăng<br>(n, %) |                       |                |
| <b>Giới</b>                       | Nam                | 55 (39,6)             | 84 (60,4)      | 1,17<br>(0,75 – 1,83) | 0,47<br>p>0,05 |
|                                   | Nữ                 | 90 (35,9)             | 161 (64,1)     |                       |                |
| <b>Dân tộc</b>                    | Kinh               | 130 (38,2)            | 210 (61,8)     | 1,46<br>(0,78 – 2,75) | 0,23<br>p>0,05 |
|                                   | Khmer              | 15 (30,6)             | 34 (69,4)      |                       |                |
|                                   | Khác               | 0                     | 1 (100)        |                       |                |
| <b>Nhóm tuổi</b>                  | < 60 tuổi          | 60 (34,1)             | 131 (65,8)     | 0,77<br>(0,50 – 1,18) | 0,21<br>p>0,05 |
|                                   | ≥ 60 tuổi          | 77 (40,3)             | 114 (59,7)     |                       |                |
| <b>BMI<br/>(kg/m<sup>2</sup>)</b> | Gầy                | 14 (45,2)             | 17 (54,8)      | 1,09<br>(0,73 – 1,63) | 0,66<br>p>0,05 |
|                                   | Bình thường        | 50 (39,7)             | 76 (60,3)      |                       |                |
|                                   | Thừa cân - béo phì | 81 (34,8)             | 152 (65,2)     |                       |                |
| <b>Huyết áp<br/>(mmHg)</b>        | Không tăng         | 42 (35,9)             | 75 (64,1)      | 0,92<br>(0,58 – 1,44) | 0,73<br>p>0,05 |
|                                   | Tăng               | 103 (37,7)            | 170 (62,3)     |                       |                |

|                             |                                |                         |                          |                        |                 |
|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------|
| <b>LDL-C<br/>(mmol/L)</b>   | Bình thường<br>Tăng            | 87 (60,0)<br>58 (40,0)  | 134 (54,7)<br>111 (45,3) | 0,003<br>(0,00 – 0,02) | 0,00<br>p<0,05  |
| <b>HDL-C<br/>(mmol/L)</b>   | Bình thường<br>Giảm            | 104 (71,7)<br>41 (28,3) | 206 (84,1)<br>39 (15,9)  | 0,48<br>(0,28 – 0,82)  | 0,004<br>p<0,05 |
| <b>Glucose<br/>(mmol/L)</b> | Kiểm soát tốt<br>Kiểm soát kém | 69 (47,6)<br>76 (52,4)  | 135 (55,1)<br>110 (44,9) | 0,73<br>(0,48 – 1,14)  | 0,15<br>p>0,05  |

**Nhận xét:** Kết quả của bảng 3 cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ non-HDL-C với hai yếu tố là nồng độ LDL-C và HDL-C. Đối tượng có nồng độ LDL-C trong khoảng bình thường có tỷ lệ tăng non-HDL-C so với đối tượng có nồng độ LDL-C tăng với OR là 0,003 KTC (0,00 – 0,02). Bên cạnh đó, đối tượng giữ mức nồng độ HDL-C tối ưu lại có tỷ lệ tăng non-HDL-C so với đối tượng có nồng độ HDL-C giảm với OR là 0,48 KTC (0,28 – 1,14) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p<0,05.

#### IV. BÀN LUẬN

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 390 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ nam chiếm 35,6%, nữ chiếm 64,4%, tỷ lệ nữ giới cao khoảng 1,8 lần so với nam giới. Nhiều nghiên cứu cho thấy phụ nữ tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường cao hơn nam giới vì có sự thay đổi nồng độ hormone gây rối loạn chuyển hóa trong gian đoạn mãn kinh. Đặc điểm về nhóm tuổi của nhóm nghiên cứu ở độ tuổi  $\geq 60$  tuổi chiếm tỷ lệ với 49,0% so với nhóm tuổi trẻ và trung niên, độ tuổi trung bình là  $58,64 \pm 11,04$  tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng huyết áp chiếm 70%, cao hơn so với các nghiên cứu trước đó.

##### 4.2. Tỷ lệ tăng non-HDL-C và các yếu tố liên quan đến tăng non-HDL-C

Nồng độ non-HDL-C huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi là  $3,81 \pm 1,78$

(mmol/L), tỷ lệ tăng nồng độ non-HDL-C là 62,8%. Nồng độ non-HDL-C trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự (2021) tại Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên  $4,00 \pm 1,09$  (mmol/L) [2]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có mức nồng độ non-HDL-C tăng như nghiên cứu của Safo (2018)  $3,9 \pm 1,05$  mmol/L [13], nghiên cứu của Vũ Thị Thanh Huyền và cộng sự (2015)  $3,66 \pm 1,12$  mmol/L (13) [4]. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ non-HDL-C tăng cao nhấn mạnh vai trò của chỉ số này trong đánh giá nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTD type 2.

Qua sự ghi nhận kết quả của chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa non-HDL-C với LDL-C (OR=0,003, p<0,05) và HDL-C (OR=0,48, p<0,05). Điều này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự (2021) [2] đã ghi nhận yếu tố LDL-C gây gia tăng nồng độ non-HDL-C và có ý nghĩa thống kê p<0,001. Và theo nghiên cứu của Nanik Ram và cộng sự (2014) tỷ lệ gia tăng cao hơn so với bài của chúng tôi 86,2% [10]. Trong nhóm HDL-C bình thường, tỷ lệ người có mức non-HDL-C cao, cao hơn so với nhóm HDL-C giảm. Điều này cho thấy nồng độ HDL-C bình thường không đảm bảo mức non-HDL-C an toàn. Có thể có những yếu tố khác ảnh hưởng đến mức non-HDL-C, ngay cả khi mức HDL-C bình thường. Mức nồng độ HDL-C thấp là một yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng. Do đó, những người có nồng độ HDL-C thấp cần đặc biệt chú ý kiểm soát

nồng độ non-HDL-C để giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch.

Rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 không chỉ đơn thuần là tăng LDL-C mà còn liên quan đến nhiều yếu tố khác như tăng triglyceride, giảm HDL-C, thay đổi kích thước và thành phần của các hạt lipoprotein. Do đó, việc đánh giá nguy cơ tim mạch không nên chỉ dựa trên LDL-C mà cần quan tâm đến non-HDL-C. Kết quả nghiên cứu cho thấy non-HDL-C có thể là một chỉ số thay thế hữu ích trong kiểm soát lipid máu, đặc biệt đối với bệnh nhân ĐTĐ type 2 có nguy cơ tim mạch cao. Các hướng dẫn điều trị hiện nay khuyến cáo nên đặt mục tiêu giảm cả non-HDL-C để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu [1], [3]. Bên cạnh đó cũng có nhiều nghiên cứu cho rằng nên kiểm soát nồng độ non-HDL-C kể cả khi LDL-C ổn định như nghiên cứu của Nguyễn Văn Sĩ và cộng sự (2024) [5], nghiên cứu của Malene Kærslund Hansen và cộng sự (2023) [9].

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 390 bệnh nhân Đái tháo đường type 2 được chẩn đoán và điều trị đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh năm 2024: Nồng độ non-HDL-C trung bình ở bệnh nhân Đái tháo đường type 2 là  $3,81 \pm 1,78$  mmol/L, tỷ lệ tăng non-HDL-C là 62,8%.

Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ gia tăng non-HDL-C ở bệnh nhân Đái tháo đường type 2: Ở nhóm bệnh nhân có nồng độ LDL-C bình thường có tỷ lệ gia tăng nồng độ non-HDL-C là 54,7% với  $p < 0,05$  và KTC là (0,00 – 0,02) so với nhóm tăng LDL-C. Bệnh nhân mắc ĐTĐ type 2 có nồng độ HDL-C bình thường có tỷ lệ gia tăng non-HDL-C là 84,1% với  $p = 0,004$  và KTC là (0,28 – 0,82)

so với nhóm bệnh nhân có nồng độ HDL-C giảm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2020), "Hướng dẫn chuẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2."
2. Nguyễn Thị Hồng Hoa và cộng sự (2021), "Một số yếu tố liên quan đến nồng độ non HDL-C huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện trường đại học y khoa Thái Nguyên."
3. Hội Tim Mạch học Quốc Gia Việt Nam (2015), "Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid máu của Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam 2015."
4. Vũ Thị Thanh Huyền và cộng sự (2015), "Nghiên cứu đặc điểm các chỉ số lipid máu và non-hdl cholesterol ở bệnh nhân đái tháo đường cao tuổi có yếu tố nguy cơ tim mạch," Tạp chí Y - Dược học quân sự.
5. Nguyễn Văn Sĩ và cộng sự (2024), "Kiểm soát non HDL-C sau khi đạt mục tiêu ldl-c trên người bệnh đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú."
6. Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự (2022), "Rối loạn lipid máu và nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2."
7. Malene Kærslund Hansen and et al (2024), "Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study," (in English), The Lancet regional health. Europe, vol. 36, p. 100774, Jan, doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100774.
8. Safo and et al (2018). "Correlation between Non-high-Density Lipoprotein-Cholesterol and the Degree of Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus."

## ƯỚC TÍNH ĐỘ KHÔNG ĐẢM BẢO ĐO CỦA XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG HSCRP TRÊN HỆ THỐNG ARCHITECT C8000

Vạn Huỳnh Thu Thảo<sup>1,2</sup>, Phạm Thị Mai<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục đích:** Ước tính độ không đảm bảo đo của xét nghiệm hsCRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục, trên hệ thống Architect c8000. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu áp dụng phương pháp top-down theo hướng dẫn SAC. **Kết quả:** Độ không đảm bảo đo kết hợp  $U_c$  là 9.37%. Độ không đảm bảo đo mở rộng là  $U_e$  là 18,74%. **Kết luận:** Độ không đảm bảo đo của xét nghiệm hsCRP đã được xác nhận trong nghiên cứu này có thể được sử dụng trong biện luận kết quả xét nghiệm.

**Từ khóa:** độ không đảm bảo đo, SAC, hsCRP.

### SUMMARY

#### ESTIMATE OF MEASUREMENT UNCERTAINTY OF hsCRP QUANTITATIVE TEST ON ARCHITECT c8000 SYSTEM

**Objective:** To estimate the measurement uncertainty of hsCRP assay quantified by turbidimetric immunoassay, on the Architect c8000 system. **Methods:** The study applied the top-down method according to SAC guidelines. **Results:** The combined measurement uncertainty

$U_c$  was 9.37%. The expanded measurement uncertainty  $U_e$  was 18.74%. **Conclusion:** The measurement uncertainty of hsCRP assay confirmed in this study can be used in the interpretation of test results.

**Keywords:** measurement uncertainty, SAC, hsCRP.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm có vai trò đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh. Vì vậy theo yêu cầu của Bộ Y tế [1] cần phải tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng các phòng xét nghiệm và tiến tới có thể liên thông các kết quả xét nghiệm. Tại Việt Nam, hầu hết các phòng xét nghiệm đều thực hiện theo tiêu chuẩn ISO 15189. Một trong những yêu cầu của ISO 15189:2022 [2] là phải xác định độ không đảm bảo đo và sẵn sàng công bố độ không đảm bảo đo cho người sử dụng. Mặt khác xác định độ không đảm bảo đo còn là một nội dung của quá trình xác nhận một phương pháp phân tích trước khi được áp dụng tại phòng xét nghiệm.

Tại bệnh viện Nhân dân 115 xét nghiệm Protein phản ứng C độ nhạy cao (hsCRP) là xét nghiệm mới được triển khai trên hệ thống Architect c8000. Do đó, việc ước tính độ không đảm bảo đo (Measurement Uncertainty - MU) là cần thiết nhằm đánh giá độ tin cậy của xét nghiệm và giúp các bác sỹ lâm sàng trong biện luận kết quả.

<sup>1</sup>Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhân dân 115

Chịu trách nhiệm chính: Vạn Huỳnh Thu Thảo

SĐT: 0906550193

Email: vanhuynhthuthao@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 12.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU****2.1. Vật liệu nghiên cứu:**

Kết quả nội kiểm ở hai mức nồng độ và kết quả ngoại kiểm của hsCRP.

**2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:**

Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Nhân dân 115 từ 01/2024 đến 07/2024.

**2.3. Cỡ mẫu và tiêu chuẩn chọn mẫu:**

- 289 kết quả nội kiểm và 6 kết quả ngoại kiểm.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Kết quả nội kiểm và ngoại kiểm có nồng độ nằm trong khoảng  $\pm 2SD$ .

**2.4. Thiết bị, control và thuốc thử sử dụng:**

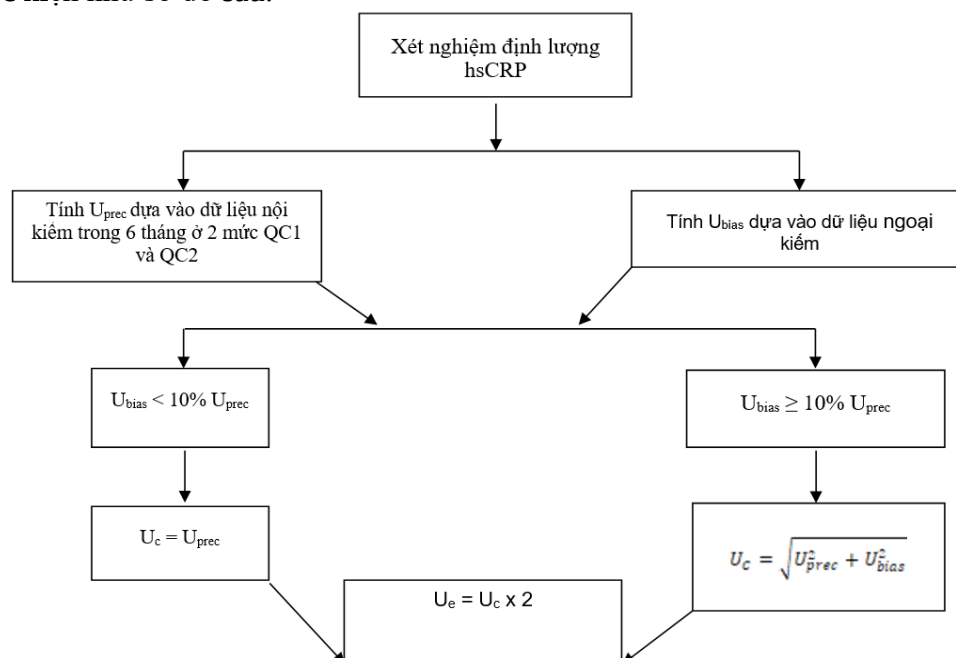
hsCRP được định lượng theo nguyên lý miễn dịch đo độ đục trên hệ thống Architect c8000. Control và thuốc thử sử dụng trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1. Control và thuốc thử sử dụng trong nghiên cứu**

| STT | Control và thuốc thử       | Nồng độ control | Số lot                 | Hạn sử dụng              | Hãng sản xuất |
|-----|----------------------------|-----------------|------------------------|--------------------------|---------------|
| 1   | Multigent CRP Control HS   | QC1             | 30036Y600              | 31/01/2025               | Abbott        |
| 2   | Technopath Mutichem S Plus | QC2             | 12505222<br>12911222   | 31/10/2024<br>31/05/2025 | Technopath    |
| 3   | CRP Vario                  |                 | 30840Y600<br>31114Y600 | 30/06/2024<br>30/11/2024 | Abbott        |

**2.5. Thiết kế nghiên cứu:**

- Áp dụng phương pháp top-down cho xét nghiệm hsCRP theo hướng dẫn của SAC [3] được thực hiện như sơ đồ sau:



**Sơ đồ 1. Các bước nghiên cứu**

### - Cách thực hiện:

**Bước 1: Thu thập dữ liệu:** thu thập kết quả nội kiểm và ngoại kiểm của xét nghiệm hsCRP có đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong vòng 6 tháng từ 01/2024 đến 07/2024.

### **Bước 2: Ước tính độ không chính xác của phép đo**

Dựa trên dữ liệu kết quả nội kiểm trong vòng 6 tháng của QC1 và QC2 để tính độ không đảm bảo do sai số ngẫu nhiên của quá trình xét nghiệm là  $U_{prec}$ . Thông số này được ước tính từ CV của các mức vật liệu nội kiểm theo phương trình sau:

$$U_{prec} = \sqrt{\frac{CV_1^2 * (n_1 - 1) + CV_2^2 * (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Trong đó:  $CV_1$  là hệ số biến thiên dài hạn của vật liệu kiểm tra mức 1.

$CV_2$  là hệ số biến thiên dài hạn của vật liệu kiểm tra mức 2.

### **Bước 3: Ước tính độ lệch của phép đo**

Dựa trên dữ liệu của trung tâm ngoại kiểm. Độ lệch tương đối của phép đo được ký hiệu là  $U_{bias}$ .

- Tính RMS (Root mean square):

$$RMS = \sqrt{\frac{B_1^2 + B_2^2 + \dots + B_6^2}{6}}$$

Với  $B_i$  : Độ lệch (tính từ EQA) cho từng tháng

- Tính CV/SqrtN nhóm

Với CV là hệ số biến thiên của từng tháng.

SqrtN là căn bậc 2 của các nhóm tham gia ngoại kiểm từng tháng.

$$- \text{Tính } U_{bias}: U_{bias} = \sqrt{RMS^2 + CV/SqrtN^2}$$

### **Bước 4: Tính độ không đảm bảo đo kết hợp**

Trường hợp 1: Nếu  $U_{bias} < 10\% U_{prec}$ , độ lệch sẽ được loại bỏ và độ không đảm bảo đo ước tính chỉ dựa trên  $U_{prec}$ , nghĩa là:  $U_c = U_{prec}$

Trường hợp 2: Nếu  $U_{bias} \geq 10\% U_{prec}$ , độ không đảm bảo đo phối hợp sẽ được tính theo công thức sau:

$$U_c = \sqrt{U_{prec}^2 + U_{bias}^2}$$

### **Bước 5: Tính độ không đảm bảo đo mở rộng**

Độ không đảm bảo đo mở rộng  $U_e$  được tính bằng nhân độ không đảm bảo đo phối hợp  $U_c$  với hệ số bao phủ  $k$ . Nghiên cứu lựa chọn hệ số bao phủ là 2 cho độ tin cậy là 95%.

$$U_e = U_c \times 2$$

### **Bước 6: Công bố và sử dụng độ không đảm bảo đo**

#### **2.6. Xử lý số liệu:**

Số liệu được thu thập xử lý bằng phần mềm Labconn QC, ANOVA trên Microsoft Excel 2016 và các công thức tính toán trên Microsoft Excel 2016.

## **III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1. Giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, hệ số biến thiên dài hạn và độ không chính xác của PXN**

| Chất phân tích | Đơn vị | Mức QC | N   | Trung bình | SD   | CV (%) | $U_{prec}$ (%) |
|----------------|--------|--------|-----|------------|------|--------|----------------|
| hsCRP          | mg/L   | QC1    | 124 | 0,53       | 0,03 | 5,17   | 4,76           |
|                |        | QC2    | 165 | 8,92       | 0,4  | 4,43   |                |

$U_{prec}$ : độ không chính xác của PXN

**Nhận xét:**

- Hệ số biến thiên dài hạn của QC1 là 5,17%.
- Hệ số biến thiên dài hạn của QC2 là 4,43%.
- Độ không chính xác của PXN  $U_{prec}$  là 4,76 %.

**Bảng 2. So sánh CV dài hạn,  $U_{prec}$  với các tiêu chuẩn chấp nhận**

| Chất phân tích | Mức QC | CV (%) | $U_{prec}$ (%) | $CV_{intra}$ (%) | Tối ưu ( $\leq 0,25CV_{intra}$ ) | Mong muốn ( $\leq 0,50CV_{intra}$ ) | Tối thiểu ( $\leq 0,75 CV_{intra}$ ) |
|----------------|--------|--------|----------------|------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| hsCRP          | QC1    | 5,17   | 4,76           | 49,70            | 12,43                            | 24,85                               | 37,28                                |
|                | QC2    | 4,43   |                |                  |                                  |                                     |                                      |

$CV_{intra}$ : Biến thiên sinh học cá thể [4]

- Hệ số biến thiên dài hạn ở mức QC2 là

**Nhận xét:**

4,43%.

- Hệ số biến thiên dài hạn ở mức QC1 là 5,17%.

- Độ không chính xác của PXN  $U_{prec}$  là 4,76%. Tất cả đều nhỏ hơn mức tối ưu là 12,43%.

**Bảng 3. So sánh độ đúng của PXN với các tiêu chuẩn chấp nhận**

| Chất phân tích | $U_{bias}$ (%) | $CV_{intra}$ (%) | $CV_{inter}$ (%) | Tối ưu $\leq 0,125$<br>$\sqrt{CV_{intra}^2 + CV_{inter}^2}$ | Mong muốn $\leq 0,25$<br>$\sqrt{CV_{intra}^2 + CV_{inter}^2}$ | Tối thiểu $\leq 0,375$<br>$\sqrt{CV_{intra}^2 + CV_{inter}^2}$ |
|----------------|----------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| hsCRP          | 8,07           | 49,70            | 89,23            | 12,77                                                       | 25,53                                                         | 38,30                                                          |

$CV_{intra}$ : Biến thiên sinh học trong một cá thể,  $CV_{inter}$ : Biến thiên sinh học giữa các cá thể [4],  $U_{bias}$ : Độ đúng của PXN.

**Nhận xét:** Độ đúng của PXN là  $U_{bias} = 8,07$  nhỏ hơn mức tối ưu theo biến thiên sinh học là 12,77%.

**Bảng 4. Ước tính độ không đảm bảo đo**

| Chất phân tích | $U_{bias}$ (%) | $U_{prec}$ (%) | $U_c$ (%) | $U_e$ (%) |
|----------------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| hsCRP          | 8,07           | 4,76           | 9,37      | 18,74     |

$U_c$ : Độ không đảm bảo đo kết hợp,  $U_e$ :

Độ không đảm bảo đo mở rộng.

**Nhận xét:**

- Độ không đảm bảo đo kết hợp của xét nghiệm hsCRP  $U_e$  là 9,37%.

- Độ không đảm bảo đo mở rộng là 18,74%.

**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng phương pháp top-down để tính độ không đảm bảo đo của xét nghiệm hsCRP theo hướng dẫn của SAC. Việc chúng tôi chọn ước tính độ không đảm bảo đo theo hướng dẫn của SAC vì phù hợp với điều kiện thực tế của PXN như: Các vật liệu kiểm tra chất

lượng (QC) có đặc tính tương tự như mẫu bệnh phẩm, kết quả nội kiểm và ngoại kiểm được thu thập trong thời gian tối thiểu 6 tháng với tần suất thực hiện chạy QC theo thực tế của Bệnh viện. Điều này cho phép đảm bảo rằng các biến thiên do thay đổi nhân viên vận hành máy, thay đổi lô thuốc thử hay lô chất chuẩn, việc vẽ đường chuẩn lại và việc bảo dưỡng thường quy máy móc đều được thể hiện trong kết quả đánh giá độ không đảm bảo đo của xét nghiệm hsCRP.

Từ dữ liệu nội kiểm của QC1 và QC2 trong vòng 6 tháng, chúng tôi tính được hệ số biến thiên dài hạn của QC1 và QC2 lần lượt là 5,17% và 4,43% và độ không chính xác của PXN ( $U_{prec}$ ) là 4,76% (bảng 2). Theo tài liệu [4] có ba mức độ chấp nhận cho độ không chính xác của xét nghiệm hsCRP là: Mức tối ưu (12,43%), mức mong muốn (24,85%) và mức tối thiểu (37,28%). So với các tiêu chuẩn trên thì hệ số biến thiên dài hạn của QC1(5,17%), QC2 (4,43%) và độ không chính xác của PXN ( $U_{prec}$ = 4,76%) trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi đều nhỏ hơn mức tối ưu (12,43%).

Tại Việt Nam đã có vài nghiên cứu [5], [6], [7] về đánh giá độ không đảm bảo đo của một số xét nghiệm Hoá sinh bằng phương pháp top-down theo hướng dẫn của SAC nhưng chưa có nghiên cứu nào về độ không đảm bảo đo của xét nghiệm định lượng hsCRP. Chỉ có nghiên cứu của tác giả Đỗ Văn Sơn và cộng sự [5] trên xét nghiệm CRP được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Các tác giả nghiên cứu ba mức QC khác nhau là QC1, QC2 và QC3.

Kết quả cho thấy CV ở mức QC1 và QC3 đều nhỏ hơn 10%, riêng mức QC2 nhỏ hơn 15%. Hệ số biến thiên của CRP mức QC1 và QC3 đạt mức tối ưu theo tiêu chuẩn biến thiên sinh học trong một cá thể, tuy nhiên hệ số biến thiên của mức QC2 thì đạt mức mong muốn. Mặc dù tác giả nghiên cứu CRP nhưng kết quả khá tương đồng với kết quả nghiên cứu hsCRP của chúng tôi.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính độ đúng dựa vào dữ liệu ngoại kiểm 6 tháng của PXN. Kết quả cho thấy độ đúng của PXN ( $U_{bias}$ ) là 8,07%. Theo tài liệu [4] có ba mức độ chấp nhận cho độ đúng của xét nghiệm hsCRP dựa trên biến thiên sinh học trong một cá thể và giữa các cá thể là: Mức tối ưu (12,77 %), mức mong muốn (25,53 %) và mức tối thiểu (38,30%) (bảng 3). So sánh với các mức tiêu chuẩn chấp nhận cho độ đúng như trên thì độ đúng của xét nghiệm hsCRP của chúng tôi ( $U_{bias}$ = 8,07%) đạt mức tối ưu. Do  $U_{bias}$  là 8,07% lớn hơn 10%  $U_{prec}$  nên chúng tôi cần tính độ không đảm bảo đo kết hợp  $U_C$ . Kết quả cho thấy  $U_C$  là 9,37%. Từ  $U_C$  chúng tôi tính độ không đảm bảo đo mở rộng  $U_e$  bằng cách nhân với hệ số  $k=2$ , tức là với mức tin cậy là 95% và kết quả tính được  $U_e$  là 18,74%. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Đỗ Văn Sơn và cộng sự [5] với  $U_e$  của CRP là 19,32%. Ngoài ra nếu so sánh với độ không đảm bảo đo của một số xét nghiệm hóa sinh khác như AST, ALT, Urea đã được công bố trong các nghiên cứu khác [6, 7] thì độ không đảm bảo đo của hsCRP cao hơn.

## V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm định lượng hsCRP trên hệ thống Architect c8000 có độ không đảm bảo đo kết hợp  $U_C$  là 9.37% và độ không đảm bảo đo mở rộng  $U_E$  là 18,74%.

Độ không đảm bảo đo của xét nghiệm hsCRP có thể được sử dụng trong việc biện luận kết quả xét nghiệm, hỗ trợ lâm sàng trong công tác chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Các tác giả xin cảm ơn Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Nhân dân 115 đã hỗ trợ kỹ thuật cho nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quyết định 3148/QĐ-BYT**, "Ban hành danh mục xét nghiệm áp dụng để liên thông, công nhận kết quả xét nghiệm," (in V), Thư viện pháp luật, 2017.
2. **Tiêu chuẩn quốc tế ISO 15189:2022**, "Phòng xét nghiệm y tế- Yêu cầu về chất lượng và năng lực," (in V), Reference number ISO/ FDIS 2022, pp. 24-26, 2023.
3. **Accreditation Scheme For Laboratories**, "Technical Guide 4 A Guide on Measurement Uncertainty in Medical Testing " (in E), Singapore Accreditation Council, vol. Second Edition, 2021.
4. **Ricos C. et al.**, "Desirable Biological Variation Database Specifications " (in E), Westgard QC, I, p. 3, 2014.
5. **Đỗ Văn Sơn**, "Đánh giá độ không đảm bảo đo của một số xét nghiệm hoá sinh," Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2015.
6. **Đặng Thị Nga, Nguyễn Đình Đoàn, Lưu Thị Chính, Phạm Thị Yến Thư, and Nguyễn Thị Linh Chi**, "Đánh giá độ không đảm bảo đo và sai số tổng phân tích của một số xét nghiệm Hoá sinh tại Bệnh viện Tim Hà Nội năm 2022," (in V), Tạp chí Y học Việt Nam, vol. 529, no. 2, 2023.
7. **Lê Trung Hiếu, Châu Thùy Linh, Trần Như Quỳnh, and Nguyễn Hồng Hật**, "Xác định độ không đảm bảo đo một số chỉ số hoá sinh trên máy Architect CI4100 tại bệnh viện đa khoa Hoàn Mỹ Minh Hải năm 2022," (in V), Tạp Chí Y Học Việt Nam, vol. 529, no. 8, 2023.

## TỈ LỆ NHIỄM VI KHUẨN GRAM DƯƠNG TRÊN MÁY TÍNH XÁCH TAY CỦA SINH VIÊN TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH

Huỳnh Phương Duy<sup>1</sup>, Quách Hoàng Nhân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhiễm khuẩn bề mặt máy tính ngày càng tăng và trở thành nguồn nguy cơ truyền nhiễm trong môi trường Đại học.

**Mục tiêu:** Khảo sát tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh.

**Phương pháp:** Cắt ngang phân tích.

**Kết quả:** 100% tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên bề mặt máy tính xách tay với 75,6% *Bacillus* sp, 87,8% Coagulase-negative Staphylococci (CoNS), 43,3% Staphylococcus aureus và 5,6% Streptococcus sp.

**Kết luận:** Tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính của sinh Trường Đại học Trà Vinh là 100%. Trong đó *Bacillus* sp và nhóm CoNS chiếm tỉ lệ cao nhất trên bề mặt máy tính.

**Từ khóa:** Nhiễm khuẩn bề mặt, vi khuẩn Gram dương, máy tính.

**Background:** Computer surface infections are increasing and becoming a source of infection risk in the university environment.

**Objective:** To survey the rate of Gram-positive bacteria infection on laptops of students at Tra Vinh University.

**Methods:** Cross-sectional analyzed.

**Results:** 100% of Gram-positive bacteria infection rate on laptop surfaces with 75.6% *Bacillus* sp, 87.8% Coagulase-negative Staphylococci (CoNS), 43.3% Staphylococcus aureus and 5.6% Streptococcus sp.

**Conclusion:** The rate of Gram-positive bacteria infection on the computers of students at Tra Vinh University is 100%. Of which, *Bacillus* sp and CoNS group have the highest rate on the computer surface.

**Keywords:** Surface infection, Gram-positive bacteria, computer.

### SUMMARY

#### RATE OF GRAM POSITIVE BACTERIA INFECTION ON LAPTOP COMPUTERS OF TRA VINH UNIVERSITY STUDENTS

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, những vấn đề liên quan đến tình trạng ô nhiễm trên các bề mặt vật dụng ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm trong cộng đồng, nhất là từ sau tác động của đại dịch Covid-19. Các nghiên cứu đã chỉ ra các căn bệnh truyền nhiễm phổ biến hiện nay đa phần có nguồn gốc đến từ các chủng vi khuẩn lây nhiễm qua bề mặt vật dụng thường được sử dụng hằng ngày<sup>(7)</sup>. Theo số liệu thống kê cho thấy ước tính khoảng 80% các trường hợp nhiễm khuẩn đến từ việc tiếp xúc của đôi tay với các vật dụng khác<sup>(7)</sup>. Các bề mặt đồ vật thường tiếp xúc hằng ngày như máy tính, smartphone, remote,... có thể trở

<sup>1</sup>Khoa Kỹ thuật Xét nghiệm Y học, Trường Y Dược, Trường Đại học Trà Vinh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Phương Duy  
SĐT: 0384991181

Email: duyhuynh41@tvu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

thành các ‘ổ vi sinh’ nguy hiểm do lây nhiễm từ môi trường. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng đã cho thấy các chủng vi khuẩn bề mặt đang dần trở nên nguy hiểm hơn với khả năng tồn tại lâu dài trên bề mặt vật dụng, cũng như tính đề kháng kháng sinh ngày càng tăng cao và phức tạp của chúng<sup>(6)</sup>. Nếu bề mặt vật dụng không thực hiện vệ sinh thường xuyên thì các chủng vi khuẩn này sẽ tiếp tục phát triển và lây nhiễm mạnh mẽ hơn vào môi trường.

Thực tế, sự phát triển bùng nổ của công nghệ thông tin trong thời đại 4.0 đã đưa máy tính dần trở nên phổ biến hơn trong đời sống sinh hoạt hằng ngày. Trong môi trường Đại học, máy tính gần như trở thành một thiết bị hỗ trợ không thể thiếu trong công tác học tập, nghiên cứu của cộng đồng sinh viên. Một cuộc khảo sát trong sinh viên cho thấy 100% đều sử dụng máy tính với 92,1% mục đích sử dụng là dành cho việc truy cập Internet và 73,3% là cho mục đích sử dụng Email<sup>(2)</sup>. Nhu cầu sử dụng cao cùng thời gian dài tiếp xúc với bề mặt các thiết bị máy tính là một trong những điều kiện thuận lợi cho sự truyền nhiễm của các chủng vi khuẩn bề mặt được lan rộng trong môi trường Đại học, gây nên nhiều hậu quả nghiêm trọng. Đây như một tín hiệu cho thấy các bề mặt máy tính đang dần trở thành nguồn truyền nhiễm nguy hiểm tiềm ẩn trong môi trường Đại học. Tuy nhiên, các nghiên cứu về vấn đề này tại Việt Nam vẫn còn hạn chế và chưa được công bố rộng rãi. Trên cơ sở xác định tầm quan trọng của vấn đề này, tác giả tiến hành thực hiện nghiên cứu **“Tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh”**.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính

xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Bề mặt máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh, từ tháng 05/2024 đến 08/2024.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Các sinh viên có sử dụng máy tính xách tay đang theo học tại 3 trường: Y Dược; Kinh tế, Luật; Trường Ngôn ngữ – Văn hóa – Nghệ thuật Khmer Nam Bộ và Nhân Văn trực thuộc Trường Đại học Trà Vinh.

**Tiêu chuẩn loại ra:** Các loại máy tính xách tay có trang bị bao da bàn phím. Các sinh viên hiện đang có các tình trạng viêm nhiễm sung mủ hay tổn thương hở trên da bàn tay: vết thương, vết xước,...

**Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang phân tích.

**Xử lý và phân tích số liệu:** Phần mềm Stata 17.0.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được triển khai trong thời gian từ tháng 05/2024 đến tháng 08/2024 trên 90 mẫu máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh.

### Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Trong 90 đối tượng tham gia nghiên cứu, 59 sinh viên là nam giới (65,6%) cao hơn xấp xỉ gấp hai lần so với nữ giới là 31 sinh viên (34,4%). Các đối tượng thuộc nhóm sinh viên năm I là 20 sinh viên và năm II là 21 sinh viên chiếm tỉ lệ xấp xỉ nhau lần lượt là 22,2% và 23,3%, trong khi 49 sinh viên từ năm III trở lên chiếm tỉ lệ cao gấp hai lần với 54,4%. Theo đặc điểm dân tộc, nhóm đối tượng thuộc dân tộc Kinh là chủ yếu với 65 sinh viên (72,2%), thứ hai là dân tộc Khmer

với 20 sinh viên (22,2%) và 5 sinh viên thuộc dân tộc Hoa chiếm tỉ lệ thấp nhất (5,6%). Bên cạnh đó, có 42 sinh viên sống ở thành thị (46,7%) và 48 sinh viên sống ở nông thôn (53,3%). Ngoài ra, nhóm sinh viên thuộc Trường Y Dược chiếm tỉ lệ cao nhất với 48 sinh viên (53,3%), thứ hai là nhóm 26 sinh viên Trường Ngôn ngữ văn hóa nghệ thuật Khmer Nam bộ và Nhân Văn (28,9%), 16 sinh viên Trường Kinh tế, Luật chiếm tỉ lệ thấp nhất (17,8%).

Qua khảo sát, tỉ lệ sinh viên chắc chắn bề mặt máy tính bị nhiễm khuẩn chiếm cao nhất (82,2%) gấp 5,3 lần so với tỉ lệ sinh viên không chắc chắn về sự nhiễm khuẩn trên máy tính (15,6%). Nhóm chắc chắn không có sự nhiễm khuẩn trên bề mặt máy tính chiếm tỉ lệ thấp nhất (2,2%). Theo thời gian sử dụng máy tính, kết quả ghi nhận 58 sinh viên có thời gian sử dụng máy trên 2 giờ chiếm tỉ lệ cao nhất (64,4%), 17 sinh viên có thời gian sử dụng từ 1-2 giờ (18,9%), 12 sinh viên có thời gian sử dụng từ 30 phút đến 1 giờ (13,3%) và chỉ có 3 sinh viên có thời gian sử dụng dưới 30 phút chiếm tỉ lệ thấp nhất (3,3%). Hơn nữa, khảo sát ghi nhận có 27 sinh viên không có thói quen vệ sinh máy tính (30,0%); nhóm còn lại được ghi nhận gồm 38 sinh viên có thói quen vệ sinh máy tính trước khi sử dụng chiếm tỉ lệ cao nhất (42,2%) và sau khi sử dụng chiếm tỉ lệ thấp nhất với 25 sinh viên (27,8%). Trong đó, 49 sinh viên cho rằng đã tiến hành vệ sinh máy tính của bản thân hằng ngày chiếm tỉ lệ cao nhất (77,8%) gấp hơn 7 lần so với các nhóm có thói quen vệ sinh máy hằng tuần (11,1%) và hằng tháng (11,1%). Phương pháp sử dụng khăn lau khô được xem là phương pháp

vệ sinh máy tính phổ biến nhất với 44 sinh viên sử dụng (69,8%) cao hơn gần 3 lần so với phương pháp vệ sinh bằng cồn 70<sup>0</sup> được 15 sinh viên sử dụng (23,8%). Ngoài ra, các đặc điểm liên quan đến đôi tay đối tượng tham gia nghiên cứu cho thấy chỉ có 23 sinh viên sử dụng các loại sản phẩm dưỡng da tay (25,6%) thấp hơn gần 3 lần so với nhóm 67 sinh viên không sử dụng (74,4%). Kết quả nghiên cứu còn cho thấy có 37 sinh viên cho rằng bản thân dễ ra mồ hôi tay (41,1%) gần xấp xỉ nhóm không ra mồ hôi tay là 53 sinh viên (58,9%). Đồng thời, kết quả đã ghi nhận được 100% tổng số sinh viên tham gia nghiên cứu đều có thói quen vệ sinh tay. Trong đó, 51 sinh viên có tần số thường xuyên vệ sinh tay (56,7%) chiếm tỉ lệ cao nhất gấp hai lần so với 29 sinh viên có tần số thường vệ sinh tay. Nhóm thỉnh thoảng vệ sinh tay chiếm tỉ lệ thấp nhất chỉ 10 sinh viên (11,1%).

#### **Tỉ lệ hiện diện của vi khuẩn Gram dương trên bề mặt máy tính xách tay**

Kết quả phân lập từ 90 mẫu máy tính cho thấy 100% tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh với 68 mẫu nhiễm *Bacillus* sp (75,6%), 79 mẫu nhiễm *CoNS* (87,8%), 39 mẫu nhiễm *Staphylococcus aureus* (43,3%) và chỉ 5 mẫu nhiễm *Streptococcus* sp (5,6%). Trong đó, kết quả ghi nhận sự đồng nhiễm của hai chủng *Bacillus* sp và *CoNS* chiếm tỉ lệ ngang nhau (60,0%) trên bề mặt máy tính. Trên bàn phím máy tính, tỉ lệ nhiễm *CoNS* chiếm ưu thế cao hơn (61,1%); trong khi bề mặt Touchpad máy tính, *Bacillus* sp chiếm ưu thế hơn các chủng vi khuẩn Gram dương khác (67,8%).

### Tỉ lệ đề kháng Methicillin của nhóm *Staphylococcus* sp lưu trú trên máy tính

Theo kết quả nghiên cứu từ 67 mẫu *Staphylococcus* sp phân lập được trên 90 mẫu máy tính xách tay cho thấy có đến 28 mẫu *Staphylococcus* sp đề kháng Methicillin (41,8%) xấp xỉ với 39 mẫu *Staphylococcus* sp nhạy cảm với Methicillin (58,2%). Trong đó, 23 mẫu *Staphylococcus* sp đề kháng Methicillin thuộc nhóm CoNS (82,1%) và

chỉ 3 mẫu *Staphylococcus* sp đề kháng Methicillin thuộc nhóm *S. aureus* (10,7%). Đồng thời, kết quả ghi nhận được 7,1% tỉ lệ xuất hiện đề kháng Methicillin trên cả 2 chủng CoNS và *S. aureus* trong cùng một mẫu máy tính.

Các yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh

**Bảng 1. Mối liên quan giữa năm học với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính**

| Đặc điểm |                    | Bề mặt Touchpad (n=90) |                   | PR<br>(KTC 95%)   | p     |
|----------|--------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------|
|          |                    | Đơn nhiễm<br>n (%)     | Đa nhiễm<br>n (%) |                   |       |
| Năm học  | Năm I              | 19 (95,0)              | 1 (5,0)           | 1                 | -     |
|          | Năm II             | 11 (55,0)              | 9 (45,0)          | 9 (1,24-65,38)    | 0,030 |
|          | Từ năm III trở lên | 32 (76,2)              | 10 (23,8)         | 4,76 (0,65-35,10) | 0,126 |

**Bảng 2. Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính**

| Đặc điểm                     |                                                | Bề mặt Touchpad (n=90) |                   | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------------|------------------|--------|
|                              |                                                | Đơn nhiễm<br>n (%)     | Đa nhiễm<br>n (%) |                  |        |
| Phương pháp vệ sinh máy tính | Khăn lau khô                                   | 34 (85,0)              | 6 (15,0)          | 1                | -      |
|                              | Cồn                                            | 10 (66,7)              | 5 (33,3)          | 2,22 (0,79-6,27) | 0,131  |
|                              | Khác: dung dịch lau chuyên dụng, khăn giấy ướt | 1 (25,0)               | 3 (75,0)          | 5 (1,96-12,77)   | 0,001* |

**Bảng 3. Mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm *Bacillus* sp trên máy tính**

| Đặc điểm                   |                    | <i>Bacillus</i> sp (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p        |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|----------------|------------------|----------|
|                            |                    | Có<br>n (%)               | Không<br>n (%) |                  |          |
| Thời gian sử dụng máy tính | Dưới 30 phút       | 3 (100)                   | 0 (0)          | 1                | -        |
|                            | Từ 30 phút - 1 giờ | 10 (83,3)                 | 2 (16,7)       | 0,83 (0,65-1,07) | 0,160    |
|                            | Từ 1 - 2 giờ       | 10 (58,8)                 | 7 (41,2)       | 0,59 (0,39-0,88) | 0,009*   |
|                            | Trên 2 giờ         | 45 (77,6)                 | 13 (22,4)      | 0,78 (0,68-0,89) | < 0,001* |

**Bảng 4. Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm *Bacillus sp* trên máy tính**

| Đặc điểm                     |                                                | Bacillus sp (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|----------------|------------------|--------|
|                              |                                                | Có<br>n (%)        | Không<br>n (%) |                  |        |
| Phương pháp vệ sinh máy tính | Khăn lau khô                                   | 33 (75,0)          | 11 (25,0)      | 1                | -      |
|                              | Cồn                                            | 12 (80,0)          | 3 (20,0)       | 1,07 (0,78-1,45) | 0,681  |
|                              | Khác: dung dịch lau chuyên dụng, khăn giấy ướt | 4 (100)            | 0 (0)          | 1,33 (1,12-1,58) | 0,001* |

**Bảng 5. Mối liên quan giữa nơi sinh sống với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính**

| Đặc điểm      |           | CoNS (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|---------------|-----------|-------------|----------------|------------------|--------|
|               |           | Có<br>n (%) | Không<br>n (%) |                  |        |
| Nơi sinh sống | Thành thị | 40 (95,2)   | 2 (4,8)        | 1                | -      |
|               | Nông thôn | 39 (81,3)   | 9 (18,8)       | 0,85 (0,73-0,99) | 0,041* |

**Bảng 6. Mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính**

| Đặc điểm                   |                    | CoNS (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|----------------------------|--------------------|-------------|----------------|------------------|--------|
|                            |                    | Có<br>n (%) | Không<br>n (%) |                  |        |
| Thời gian sử dụng máy tính | Dưới 30 phút       | 3 (100)     | 0 (0)          | 1                | -      |
|                            | Từ 30 phút - 1 giờ | 9 (75,0)    | 3 (25,0)       | 0,75 (0,54-1,04) | 0,086  |
|                            | Từ 1 - 2 giờ       | 17 (100)    | 0 (0)          | -                | -      |
|                            | Trên 2 giờ         | 50 (86,2)   | 8 (13,8)       | 0,86 (0,78-0,96) | 0,005* |

**Bảng 7. Mối liên quan giữa tần suất thực hiện vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính**

| Đặc điểm                            |            | CoNS (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|-------------------------------------|------------|-------------|----------------|------------------|--------|
|                                     |            | Có<br>n (%) | Không<br>n (%) |                  |        |
| Tần suất thực hiện vệ sinh máy tính | Hàng ngày  | 43 (87,8)   | 6 (12,2)       | 1                | -      |
|                                     | Hàng tuần  | 7 (100)     | 0 (0)          | 1,14 (1,03-1,27) | 0,015* |
|                                     | Hàng tháng | 7 (100)     | 0 (0)          | 1,14 (1,03-1,27) | 0,015* |

**Bảng 8. Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính**

| Đặc điểm                     |                                                | CoNS (n=90) |                | PR<br>(KTC 95%)  | p      |
|------------------------------|------------------------------------------------|-------------|----------------|------------------|--------|
|                              |                                                | Có<br>n (%) | Không<br>n (%) |                  |        |
| Phương pháp vệ sinh máy tính | Khăn lau khô                                   | 39 (88,6)   | 5 (11,4)       | 1                | -      |
|                              | Cồn                                            | 15 (100)    | 0 (0)          | 1,13 (1,01-1,26) | 0,027* |
|                              | Khác: dung dịch lau chuyên dụng, khăn giấy ướt | 3 (75,0)    | 1 (25,0)       | 0,85 (0,47-1,51) | 0,573  |

#### IV. BÀN LUẬN

##### **Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu**

##### **❖ Đặc điểm dân số - xã hội:**

Qua phỏng vấn 90 sinh viên đang theo học tại Trường Đại học Trà Vinh có sử dụng máy tính xách tay, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ giới nam (65,6%) xấp xỉ gấp hai lần so với giới nữ (34,4%). Kết quả này là tương tự với nghiên cứu của Trần Minh Trí và Đỗ Minh Hoàng với tỉ lệ giới nam cao hơn so với giới nữ<sup>(3)</sup>. Điều này hoàn toàn phù hợp với tình hình thực tế khi sinh viên nam có nhiều nhu cầu sử dụng máy tính xách tay hơn khi so với sinh viên nữ.

Các đối tượng có đặc điểm phân bố về năm học được ghi nhận cho thấy nhóm sinh viên năm III trở lên chiếm tỉ lệ cao nhất với 54,4%. Tỉ lệ này phản ánh phù hợp tình hình thực tế của các sinh viên đang theo học tại Trường Đại học Trà Vinh. Nguyên nhân của điều này là do lịch học tập của các sinh viên ở năm I và năm II đa phần tập trung vào các môn học cơ sở ngành và các hoạt động trải nghiệm ngoại khóa. Trong khi, nhóm các sinh viên từ năm III trở lên bắt đầu tiếp xúc với các kiến thức chuyên ngành với nhiều dự án, nghiên cứu, bài tập lớn nên cần tập trung vào tra cứu, tìm hiểu thông tin từ nhiều nguồn dữ liệu phong phú trên Internet hoặc các trang thư viện điện tử, từ đó dẫn đến tần suất sử dụng máy tính của các đối tượng này tăng cao hơn. Hơn nữa, lí do dẫn đến tình trạng này có khả năng đến từ chính thói quen và kỹ năng sử dụng máy tính ở các sinh viên từ năm III trở lên. Theo báo cáo từ nghiên cứu của Johnson (2018) cũng cho thấy rằng sinh viên năm III trở lên thường có kỹ năng sử dụng máy tính thành thạo hơn và quen

thuộc hơn với việc sử dụng các công cụ học tập trực tuyến<sup>(2)</sup>. Kết quả khảo sát từ nghiên cứu này chỉ ra có đến 70% sinh viên năm III và năm IV sử dụng máy tính hàng ngày cho mục đích học tập.

Bên cạnh đó, sự phân bố các đối tượng tham gia nghiên cứu theo đặc điểm dân tộc chiếm tỉ lệ cao nhất là dân tộc Kinh (72,2%). Điều này phù hợp với tình hình dân cư thực tế trên địa bàn Tỉnh Trà Vinh với 3 dân tộc là Kinh (67%), Khmer (32%) và Hoa (1%)<sup>(1)</sup>.

Kế tiếp, nghiên cứu cũng cho thấy các đối tượng phân bố theo đặc điểm nơi sinh sống có tỉ lệ xấp xỉ nhau nhưng tỉ lệ sống ở nông thôn (53,3%) vẫn cao hơn chút so với thành thị (46,7%). Điều này phù hợp với tình hình dân số - xã hội tại địa bàn tỉnh Trà Vinh, một vùng nông thôn đang từng bước phát triển và đô thị hóa<sup>(1)</sup>.

Ngoài ra, các sinh viên tham gia nghiên cứu đa phần là các sinh viên trực thuộc Trường Y Dược (53,3%). Kết quả có sự tương đồng với nghiên cứu của Hoàng Thị Bạch Yến và cộng sự vào năm 2015<sup>(4)</sup>. Có thể lý giải kết quả này do các sinh viên Trường Y Dược có nhu cầu sử dụng máy tính cao hơn các sinh viên thuộc những khoa ngành khác nhằm tìm kiếm các tài liệu y khoa trong và ngoài nước để có thể thường xuyên cập nhật kiến thức phục vụ cho mục đích học tập

##### **❖ Kiến thức của sinh viên về tình trạng nhiễm khuẩn trên bề mặt máy tính:**

Thông qua khảo sát từ nghiên cứu, có đến 82,2% sinh viên có ý thức chắc chắn rằng máy tính xách tay đang sử dụng bị nhiễm khuẩn và chỉ khoảng 15,6% số sinh viên không chắc chắn về tình trạng nhiễm

khuẩn của máy tính. Tuy nhiên, vẫn có một số ít trường hợp sinh viên chắc chắn không có sự nhiễm khuẩn trên bề mặt máy tính (2,2%) do tin tưởng vào khả năng vệ sinh máy tính cũng như thói quen vệ sinh tay của mình. Kết quả cho thấy sự nhận thức cao về tình trạng nhiễm khuẩn bề mặt máy tính trong cộng đồng sinh viên. Điều này là do từ sau ảnh hưởng của mùa đại dịch Covid-19, các chương trình, chiến dịch tuyên truyền về nhiễm khuẩn bề mặt trong cộng đồng đã được nâng cao.

❖ **Đặc điểm về việc sử dụng máy tính xách tay của sinh viên:**

Kết quả từ nghiên cứu về đặc điểm thói quen sử dụng máy tính cho thấy có đến 64,4% sinh viên Trường Đại học Trà Vinh có thời gian sử dụng máy tính trên 2 giờ, trong khi số người sử dụng máy tính dưới 30 phút chỉ chiếm khoảng 3,3% trong tổng số. Điều này là điều hiển nhiên trong một xã hội 4.0 như hiện nay, đặc biệt là đối với cộng đồng sinh viên thì máy tính gần như trở thành một thiết bị đa năng phục vụ cho hầu hết các nhu cầu trong học tập, nghiên cứu. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng ghi nhận các sinh viên đa phần có thói quen vệ sinh máy tính trước khi sử dụng (42,2%); trong đó, số sinh viên thực hiện vệ sinh máy đều đặn hằng ngày chiếm tỉ lệ rất cao (77,8%) với phương pháp vệ sinh đa phần bằng khăn lau khô (69,8%). Điều này cho thấy cần có sự nhìn nhận lại kiến thức thực hành và phương pháp thực hiện kiểm soát nhiễm khuẩn trong cộng đồng sinh viên là chưa thật sự cao như chính bản thân họ đã đánh giá.

Ngoài ra, các đặc điểm liên quan đến đôi tay của đối tượng tham gia nghiên cứu cho

thấy các sinh viên không có thói quen sử dụng sản phẩm dưỡng da tay chiếm tỉ lệ cao nhất (74,4%). Đây là điều khá bình thường vì việc sử dụng các loại sản phẩm chuyên dùng bảo vệ cho đôi bàn tay vẫn chưa thực sự phổ biến; đồng thời, đa phần các đối tượng tham gia nghiên cứu là nam giới nên sẽ ít quan tâm hơn về việc này.

Tiếp đó, kết quả cũng đã đưa ra có đến 58,9% số sinh viên được ghi nhận là không dễ ra mồ hôi tay. Điều này dễ hiểu khi đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu là các sinh viên thường làm những công việc nhẹ trong các môi trường thoáng mát như thư viện, phòng tự học,... Những yếu tố đó đã góp phần hạn chế khả năng dễ ra mồ hôi tay ở các đối tượng này.

Nghiên cứu cũng đưa ra kết quả 100% sinh viên có thói quen vệ sinh tay với tần suất vệ sinh tay thường xuyên chiếm tỉ lệ cao nhất 56,7%. Theo nghiên cứu của Lưu Minh Châu và Đinh Văn Tài cũng cho ra kết quả 99% sinh viên có ý thức rõ về việc phòng tránh nhiễm khuẩn bằng biện pháp vệ sinh đôi bàn tay<sup>(2)</sup>.

**Tỉ lệ hiện diện của vi khuẩn Gram dương trên bề mặt máy tính xách tay**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ hiện diện của các vi khuẩn Gram dương lưu trú trên bề mặt máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh là 100%. Kết quả này là tương đồng với nghiên cứu của Sarah Ali và cộng sự về tỉ lệ nhiễm khuẩn trên bề mặt máy tính tại Trường Đại học Qassim<sup>(9)</sup>. Tương tự, nghiên cứu của Kausar Malik cũng báo cáo về mức độ ô nhiễm 100% trên các bề mặt máy tính của sinh viên. Tỉ lệ ô nhiễm này là cực kỳ cao, nguyên nhân

là do vi khuẩn Gram dương có xu hướng chịu đựng điều kiện khô tốt hơn vi khuẩn Gram (-) do sự thay đổi cấu trúc thành tế bào vi khuẩn. Thành phần cấu trúc nhiều lớp peptidoglycan giúp bảo vệ tốt chủng vi khuẩn Gram dương trước các tác nhân vật lý khiến chúng có khả năng tồn tại lâu dài trên các bề mặt thiết bị máy tính.

Nghiên cứu phát hiện ra rằng nhóm CoNS (87,8%) xuất hiện thường xuyên nhất. Đây là hệ vi sinh vật phổ biến trên da, trong đó có vi khuẩn *S. epidermidis* (tụ cầu da) là tác nhân thường gặp nhất. Trước đây, *S. epidermidis* là vi khuẩn vô hại trên da người, nhưng ngày nay chúng là tác nhân gây nên các căn bệnh cơ hội quan trọng với tỉ lệ cao ngang ngửa *S. aureus*. Đáng chú ý hơn là tình trạng gia tăng đề kháng Methicillin ở chủng *S. epidermidis* được phân lập tại các bệnh viện, thậm chí vượt qua cả *S. aureus*. Đồng thời, nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ nhiễm *Bacillus* sp cũng đang chiếm tỉ lệ cao (75,6%), phát hiện này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Zahra Norouzi Bazgir và cộng sự (24,1%)<sup>(8)</sup>. *Bacillus* sp là chủng vi sinh vật tồn tại ở khắp mọi nơi trong tự nhiên và khi điều kiện sống gay go chúng có khả năng tạo ra bào tử gần như hình cầu giúp tồn tại ở trạng thái “ngủ đông” trong thời gian dài để chống lại những thay đổi khắc nghiệt của môi trường ngoại cảnh<sup>(9)</sup>. Một số chủng *Bacillus* sp điển hình chẳng hạn như *B. cereus* mặc dù là hệ thực vật bình thường ở trong nước, rau, ngũ cốc nhưng lại là tác nhân chính gây nên các trường hợp ngộ độc thực phẩm, nhiễm trùng tiêu hóa hay thậm chí nặng hơn có thể gây nhiễm trùng huyết<sup>(4)</sup>. Bên cạnh đó, việc tiếp xúc lâu dài với đôi

bàn tay chủ sở hữu cũng như sự gia tăng của nhiệt độ khi máy tính đang hoạt động ở tần suất sử dụng cao đã trở thành một điều kiện thuận lợi cho sự tồn tại và phát triển hình thành màng sinh học của các chủng vi khuẩn. Tùy thuộc vào các điều khác nhau của môi trường mà mầm bệnh sinh học có thể tồn tại ở trạng thái lây nhiễm đến vài tuần. Điển hình là chủng *S. aureus* chiếm tỉ lệ 43,3%, một tác nhân gây nên các tình trạng mụn nhọt, áp xe, ngộ độc thức ăn hoặc thậm chí là nhiễm khuẩn bệnh viện<sup>(9)</sup>. Đặc biệt, tình trạng đề kháng Methicillin của *S. aureus* đang ngày một gia tăng và lan rộng trong môi trường cộng đồng<sup>(4)</sup>.

Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận tình trạng nhiễm khuẩn trên từng bộ phận máy tính có sự ưu thế khác nhau giữa các chủng vi khuẩn Gram dương. Cụ thể: nghiên cứu cho thấy nhóm CoNS chiếm tỉ lệ cao nhất (61,1%) trong các loại vi khuẩn Gram dương nhiễm trên bàn phím máy tính. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu G. Anderson và cộng sự về sự nhiễm khuẩn cao của nhóm CoNS trên bàn phím máy tính<sup>(9)</sup>. Nguyên nhân của điều này đã được chứng minh từ một nghiên cứu trước của N.A. Neely và M.P. Maley trên “Applied and Environmental Microbiology”<sup>(5)</sup>. Nghiên cứu đã kiểm tra sự sống sót của nhóm CoNS trên bề mặt nhựa và phát hiện rằng vi khuẩn thuộc nhóm này có khả năng sống sót lâu dài trên các bề mặt vô cơ như nhựa, vốn là chất liệu chủ yếu của bàn phím máy tính. Đồng thời, kết quả cũng tìm thấy chủng *Bacillus* sp chiếm ưu thế (67,8%) so với các chủng vi khuẩn Gram dương nhiễm trên Touchpad máy tính. Nguyên nhân có khả năng đến từ

sự tiếp xúc thường xuyên giữa Touchpad máy tính với bề mặt tay của người sử dụng, cũng như thực tế đến từ việc Touchpad máy tính thường không được vệ sinh, làm sạch đúng cách tạo điều kiện cho sự tồn tại, phát triển của vi khuẩn<sup>(6)</sup>. Đặc biệt, *Bacillus* sp vốn là chủng vi khuẩn có khả năng tồn tại lâu dài cả trên những bề mặt khô hạn khắc nghiệt nhờ khả năng sinh bào tử.

#### **Tỉ lệ đề kháng Methicillin của nhóm *Staphylococcus* sp lưu trú trên máy tính**

Theo kết quả từ nghiên cứu trong 67 mẫu *Staphylococcus* sp phân lập được từ bề mặt máy tính cho thấy tình trạng xuất hiện đề kháng Methicillin chiếm tỉ lệ rất cao (41,8%). Trong đó, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 82,1% tỉ lệ đề kháng Methicillin là của nhóm CoNS và chỉ khoảng 10,7% đề kháng Methicillin là từ *S. aureus*. Kết quả cao hơn so với nghiên cứu trước đó của Padma Srikanth và cộng sự với tỉ lệ đề kháng Methicillin ở nhóm CoNS (50%) và nhóm *S. aureus* (10%)<sup>(8)</sup>. Nguyên nhân của sự khác biệt giữa những tỉ lệ này có khả năng đến từ sự khác nhau về mẫu bệnh phẩm phân lập, đặc điểm cộng đồng dân số nghiên cứu cũng như điều kiện về kiến thức thực hành vệ sinh khác nhau giữa môi trường chăm sóc y tế so với môi trường công cộng. Sự tăng cao của tình trạng đề kháng Methicillin của *Staphylococcus* sp trong cộng đồng đến từ chính thực tế lạm dụng điều trị kháng sinh không theo chỉ định của bác sĩ và việc mang theo các chủng đề kháng từ môi trường bệnh viện ra ngoài cộng đồng bởi chính bản thân con người. Kết quả là một minh chứng cho thấy sự phát triển đáng báo động của các

chủng *Staphylococcus* sp mang gen đề kháng Methicillin trong cộng đồng xã hội.

#### **Các yếu tố liên quan đến kiến thức của người trực tiếp chăm sóc trẻ bị hen phế quản**

**Mối liên quan giữa năm học với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính:** Khi xét mối liên quan giữa năm học với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính, kết quả cho thấy tình trạng nhiễm khuẩn ở sinh viên năm II tăng gấp 9 lần so với những sinh viên năm I với KTC 95% từ 1,24 đến 65,38, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,030$ . Nguyên nhân có khả năng đến từ tình hình thực tế ở các sinh viên năm II đang bắt đầu bước vào các chương trình học cận chuyên ngành với khối lượng kiến thức ngày càng gia tăng, các phương pháp thực học đa dạng khiến nhóm đối tượng này gia tăng thói quen sử dụng máy tính để giải quyết các dạng bài tập cũng như cần hoạt động theo nhóm để có thể hoàn thành được khối lượng công việc đã khiến tình trạng lây nhiễm các loại vi khuẩn bề mặt gia tăng.

**Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính:** khi xét mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên Touchpad máy tính, kết quả cho thấy các phương pháp khác như dung dịch lau chuyên dụng, khăn giấy ướt có tỉ lệ nhiễm khuẩn gấp 5 lần so với cách dùng khăn lau khô vệ sinh máy tính với KTC 95% từ 1,96 đến 12,77, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Theo nghiên cứu được công bố trên tạp chí American

Journal of Infection Control cho thấy rằng nhiều loại khăn giấy ướt không đủ hiệu quả trong việc giảm số lượng vi khuẩn trên các bề mặt không gian làm việc. Thực tế, các loại khăn giấy ướt trên thị trường hiện nay thường không chứa các chất diệt khuẩn mạnh như các dung dịch sát khuẩn chuyên dụng nên việc lạm dụng khăn giấy ướt như một phương tiện làm sạch có thể sẽ không mang lại hiệu quả diệt khuẩn trên bề mặt thiết bị. Đồng thời, lượng hơi ẩm trong khăn giấy ướt sẽ trở thành một điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của các loại vi khuẩn lưu trú trên bề mặt. Bên cạnh đó, một số trường hợp sử dụng dung dịch lau chuyên dụng như phương tiện làm sạch cũng không mang lại hiệu quả cao bởi thành phần chủ yếu của dung dịch này là amoniac và cồn isopropyl chỉ giúp làm sạch các vết bẩn nhưng lại không mang tính diệt khuẩn mạnh. Trong nghiên cứu của R. Miller và L. Johnson đã chứng minh rằng việc sử dụng dung dịch không mang tính sát khuẩn mạnh như dung dịch lau chuyên dụng là không đủ hiệu quả trong việc giảm thiểu sự hiện diện của vi khuẩn trên các bề mặt thường xuyên tiếp xúc như máy tính xách tay<sup>(3)</sup>.

**Mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm Bacillus sp trên máy tính:** khi xét mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm Bacillus sp trên máy tính, kết quả cho thấy nhóm sinh viên có thời gian sử dụng từ 1-2 giờ có tỉ lệ nhiễm chỉ bằng 0,59 lần so với nhóm có thời gian sử dụng máy tính dưới 30 phút với KTC 95% từ 0,39 đến 0,88, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,009$ . Đồng thời, nhóm có thời gian sử dụng từ 2

giờ trở lên cũng chỉ bằng 0,78 lần so với nhóm có thời gian sử dụng máy tính dưới 30 phút với KTC 95% từ 0,68 đến 0,89, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ . Nguyên nhân dẫn đến kết quả này có khả năng là do sự tác động của hiện tượng dẫn nhiệt trong quá trình hoạt động của máy tính khiến nhiệt độ của máy ngày một gia tăng theo thời gian sử dụng khiến sự phát triển của các chủng vi khuẩn trên bề mặt máy tính bị hạn chế.

**Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm Bacillus sp trên máy tính:** khi xét mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm Bacillus sp trên máy tính, kết quả ghi nhận phương pháp dùng dung dịch lau chuyên dụng, khăn giấy ướt có tỉ lệ nhiễm Bacillus sp cao gấp 1,33 lần so với phương pháp dùng khăn lau khô để làm sạch máy tính với KTC 95% từ 1,12 đến 1,58, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Nói cách khác, có mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm Bacillus sp trên máy tính.

**Mối liên quan giữa nơi sinh sống với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính:** khi xét mối liên quan giữa nơi sinh sống với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính, kết quả cho thấy nhóm sống ở nông thôn có tỉ lệ nhiễm CoNS chỉ bằng 0,85 lần so với nhóm sinh sống ở khu vực thành thị với KTC 95% từ 0,73 đến 0,99, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,041$ . Theo nghiên cứu của Larry M. Bush và cộng sự đã đưa ra lí giải cho điều này là do ở khu vực thành thị môi trường sống đông đúc, mật độ dân cư cao khiến cho nhóm CoNS có điều kiện lây nhiễm thuận lợi

từ người này qua người khác thông qua tiếp xúc trực tiếp hay gián tiếp. Đồng thời, việc tiếp xúc hằng ngày với nhiều bề mặt công cộng khác nhau cũng là một trong những yếu tố đưa đến sự lây nhiễm của nhóm CoNS ngày càng phổ biến, đặc biệt là trên các thiết bị mang tính cá nhân hóa như máy tính xách tay.

**Mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính:** khi tìm mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính, kết quả ghi nhận các sinh viên có thời gian sử dụng máy tính trên 2 giờ có tỉ lệ nhiễm CoNS chỉ bằng 0,86 lần so với các sinh viên sử dụng máy tính dưới 30 phút với KTC 95% từ 0,78 đến 0,96, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,005$ . Nói cách khác, có mối liên quan giữa thời gian sử dụng máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính.

**Mối liên quan giữa tần suất thực hiện vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính:** khi xét đến mối liên quan giữa tần suất thực hiện vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính, kết quả cho thấy tỉ lệ nhiễm khuẩn CoNS tương đồng ở nhóm các sinh viên có thói quen vệ sinh máy tính theo chu kỳ hằng tuần và hằng tháng sẽ gấp 1,44 lần so với các đối tượng thực hiện vệ sinh máy tính hằng ngày với KTC 95% từ 1,03 đến 1,27, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,015$ . Nói cách khác, có mối liên quan giữa tần suất thực hiện vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính.

**Mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS**

**trên máy tính:** khi xét mối liên quan giữa phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm CoNS trên máy tính, kết quả ghi nhận phương pháp làm sạch bằng cồn ở các bề mặt máy tính nhưng kết quả lại cho ra tỉ lệ nhiễm CoNS cao gấp 1,13 lần khi so với phương pháp sử dụng khăn lau khô thông thường với KTC 95% từ 1,01 đến 1,26, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$ . Theo nghiên cứu từ M Setiabudy và cộng sự đã giải thích nguyên nhân của hiện tượng này là do khả năng hình thành màng Biofilm trên bề mặt của nhóm CoNS giúp vi khuẩn này tránh khỏi các tác nhân diệt khuẩn như cồn<sup>(7)</sup>. Đồng thời, các báo cáo từ nghiên cứu của V.C Pereira và cộng sự cũng cho thấy nhóm CoNS đang dần phát triển khả năng kháng cồn qua thời gian, đặc biệt là khi chúng tiếp xúc thường xuyên với cồn ở nồng độ thấp.

## V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính của sinh Trường Đại học Trà Vinh là 100%. Trong đó *Bacillus* sp và nhóm CoNS chiếm tỉ lệ cao nhất trên bề mặt máy tính. Ngoài ra còn có sự hiện diện của các chủng vi khuẩn Gram (+) khác như *S. aureus*, *Streptococcus* sp nhưng chiếm tỉ lệ ít hơn. Tại bề mặt màn hình, có sự đồng nhiễm *Bacillus* sp và nhóm CoNS với tỉ lệ ngang nhau. Trên bề mặt bàn phím, nhóm CoNS chiếm ưu thế, trong khi trên Touchpad máy tính thì chủng *Bacillus* sp sẽ chiếm ưu thế hơn so với các chủng vi khuẩn Gram (+) khác.

Tỉ lệ đề kháng Methicillin của *Staphylococcus* sp chiếm tỉ lệ rất cao (41,8%). Trong đó, tỉ lệ MRS của nhóm

CoNS chiếm tỉ lệ cao nhất với 82,1% và tỉ lệ MRSA của *S. aureus* chỉ chiếm 10,7%. Ngoài ra, 7,1% tỉ lệ xuất hiện đề kháng Methicillin trên cả 2 chủng CoNS và *S. aureus* trong cùng một mẫu máy tính.

Có mối liên quan giữa năm học, thời gian sử dụng máy tính, tần suất thực hiện vệ sinh máy tính và phương pháp vệ sinh máy tính với tình trạng nhiễm vi khuẩn Gram dương trên máy tính xách tay của sinh viên Trường Đại học Trà Vinh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Minh Trí, Đỗ Minh Hoàng** (2016), "Thực trạng sử dụng Internet và những tác động của Internet đến sinh viên trường Đại học Nông lâm TP. HCM", *Tạp chí Nông lâm học, Đại học Nông lâm TP. HCM*, tr. 1-11.
2. **Hoàng Thị Bạch Yến, Phạm Thị Hải, Hoàng Đình Tuyên, Võ Văn Thắng Lê Thị Hương** (2015), "Khảo sát tình hình tìm kiếm tài liệu trực tuyến phục vụ học tập của sinh viên Trường Đại học Y Dược Huế", *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, Số 27, tr. 93-98.
3. **H. Wang, J. Brown, S.Y. Juliana, and et al** (2021), "Global Health Events and Changes in Student Health Behavior", *International Journal of Public Health*, vol. 65, no. 4, pp. 327-340.
4. **J. Smith, and et al** (2020), "Impact of Academic Requirements on Computer Usage Among University Students", *Journal of Educational Technology*, vol. 45, no. 3, pp. 234-250.
5. **Jitesh Ubrani** (2021), "IDC Worldwide Quarterly Personal Computing Device Tracker", *Industry Studies Conference Paper*.
6. **Jordi van Gestel, Andreas Wagner, Martin Ackermann** (2023), "Pleiotropic hubs drive bacterial surface competition through parallel changes in colony composition and expansion", *PLoS Biol*, vol. 21, no. 10, p. e3002338.
7. **Juliana González, Luciana Hernandez, Anahí Tabera, Ana Victoria Bustamante, Andrea Mariel Sanso** (2024), "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* from school dining rooms in Argentina", *Foodborne Pathogens Disease*, vol. 21, no. 1, pp. 44-51.
8. **Marta Setiabudy, Dewa Ayu Putri Sri Masyeni, Anak Agung Gede Indraningrat, Kadek Suryawan, I Adhiputra, Muhammad Amirul bin Abdul Rahman** (2023), "Biofilm formation in *Staphylococcus aureus* and Coagulase-negative *Staphylococcus*", *Folia Medica Indonesiana*, vol. 59, no. 3, pp. 745-923.
9. **Sarah Ali, Seham Al-Otaibi, Syed Raziur Rahman** (2018), "Gram Positive Bacterial Profile, On Computer Keyboards and Mice in Qassim University and Efficacy of Disinfectants to Eliminate Contamination", *International Journal of Medical Investigation*, vol. 7, no. 2, pp. 30-38.

## XÂY DỰNG KHOẢNG THAM CHIẾU MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH KHỎE MẠNH TẠI KHOA XÉT NGHIỆM BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH NĂM 2024

Nguyễn Văn Thống<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Hồng Nhung<sup>1</sup>,  
Lý Khánh Linh<sup>1</sup>, Hồ Thị Trúc Mai<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Khoảng tham chiếu (KTC) là dải giá trị của một chỉ số xét nghiệm được xác định dựa trên một nhóm người khỏe mạnh đại diện cho quần thể mục tiêu và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi, giới tính, chủng tộc hay chế độ dinh dưỡng,... Nghiên cứu này hướng tới xây dựng và đánh giá KTC cho một số chỉ số huyết học phù hợp với đặc điểm địa phương. Kết quả sẽ cung cấp cơ sở dữ liệu để so sánh kết quả xét nghiệm của bệnh nhân, hỗ trợ bác sĩ trong việc đánh giá sức khỏe, phát hiện bệnh lý và theo dõi điều trị.

**Mục tiêu:** Thiết lập và đánh giá các yếu tố liên quan đến khoảng tham chiếu của một số chỉ số huyết học (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT) của người trưởng thành khỏe mạnh đến xét nghiệm tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 998 người khỏe mạnh đến khám sức khỏe và thực hiện xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi tại bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh.

**Kết quả:** Khoảng tham chiếu của nam cao hơn ở nữ đối với các chỉ số RBC, HGB, HCT, MCV, WBC, PLT và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Ở nam, RBC, HGB, HCT

và WBC có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi ( $p < 0,05$ ), trong khi PLT không có sự khác biệt thống kê giữa các nhóm tuổi. Ở nữ, HGB, HCT và PLT khác biệt chủ yếu giữa nhóm 18-35 tuổi và các nhóm tuổi cao ( $p < 0,05$ ), trong khi RBC và WBC không có sự khác biệt đáng kể.

**Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy khoảng tham chiếu của các chỉ số huyết học có sự khác biệt theo độ tuổi và giới tính. Ở nam, RBC, HGB, HCT và WBC thay đổi theo độ tuổi, trong khi PLT ổn định hơn. Ở nữ, HGB, HCT và PLT có sự khác biệt giữa nhóm trẻ tuổi và cao tuổi, trong khi RBC và WBC ít thay đổi giữa các nhóm tuổi. Kết quả này cho thấy sự cần thiết phải điều chỉnh khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học theo độ tuổi và giới tính nhằm tăng độ chính xác trong chẩn đoán và theo dõi lâm sàng.

**Từ khóa:** khoảng tham chiếu, chỉ số huyết học, người trưởng thành khỏe mạnh

### SUMMARY

#### ESTABLISHING REFERENCE INTERVALS FOR HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN HEALTHY ADULT AT THE LABORATORY DEPARTMENT OF TRA VINH UNIVERSITY HOSPITAL IN 2024

**Background:** The reference interval (RI) is a range of values for a test index that is determined based on a group of healthy individuals who represent the target population. This range is influenced by various factors such as age,

<sup>1</sup>Trường Y Dược, Trường Đại học Trà Vinh  
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Thống  
Ngày nhận bài: 30.12.2024  
Ngày phản biện khoa học: 03.03.2025  
Ngày duyệt bài: 17.03.2025

gender, race, and diet. The purpose of this study is to establish and evaluate the reference range for certain hematological indices that are suitable for the local population. The results of this study will provide a database for comparing patient test results and supporting doctors in assessing health, detecting diseases, and monitoring treatment.

**Objective:** The objective of this study is to establish and evaluate the factors that affect the reference range of certain hematological indices (RBC, HGB, HCT, WBC, PLT) in adults who come for testing at Tra Vinh University Hospital.

**Subjects and methods:** This was a cross-sectional study of 998 healthy individuals who came for health check-ups and had peripheral blood count tests performed at Tra Vinh University Hospital.

**Results:** The reference intervals for RBC, HGB, HCT, MCV, WBC, and PLT were higher in males than in females, and these differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). In males, RBC, HGB, HCT, and WBC showed significant differences between age groups ( $p < 0.05$ ), while PLT did not show a significant difference between age groups. In females, HGB, HCT, and PLT showed significant differences between the 18-35 age group and the older age groups ( $p < 0.05$ ), while RBC and WBC did not show significant differences.

**Conclusion:** The study showed that the reference intervals of hematological indices differed by age and sex. In men, RBC, HGB, HCT, and WBC varied with age, while PLT was more stable. In women, HGB, HCT, and PLT varied between young and old groups, while RBC and WBC varied less between age groups. These results suggest the need to adjust the reference intervals of hematological indices by age and sex to increase the accuracy of clinical diagnosis and monitoring.

**Keywords:** reference intervals, hematological indices, healthy adults

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm ngày càng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị bệnh, trong đó khoảng tham chiếu (KTC) là một yếu tố thiết yếu giúp đánh giá tình trạng sức khỏe và hỗ trợ giải thích kết quả xét nghiệm [1], [2]. Theo khuyến cáo của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI) và tiêu chuẩn ISO 15189:2022, mỗi phòng xét nghiệm cần thiết lập KTC riêng, phù hợp với quần thể bệnh nhân, hệ thống kỹ thuật và điều kiện xét nghiệm nhằm đảm bảo tính chính xác của kết quả [3].

Mặc dù đã có một số nghiên cứu về KTC tại Việt Nam, nhưng dữ liệu vẫn còn hạn chế và chưa được cập nhật đầy đủ. Tại Việt Nam, nhiều phòng xét nghiệm huyết học vẫn sử dụng KTC do nhà sản xuất thiết bị cung cấp thay vì dữ liệu đặc trưng của dân số địa phương [4], [5], [6]. Việc áp dụng giá trị tham chiếu không phù hợp có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả chẩn đoán và điều trị do sự khác biệt về các đặc điểm sinh lý giữa các quần thể.

Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh với đặc thù khám và điều trị bệnh nhân từ nhiều dân tộc khác nhau như Kinh, Khmer, Chăm, Hoa,... Điều này đặt ra nhu cầu cấp thiết trong việc thiết lập KTC riêng, phù hợp với quần thể địa phương. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xây dựng và đánh giá KTC cho các chỉ số huyết học ở người trưởng thành khỏe mạnh tại bệnh viện, từ đó cung cấp dữ liệu tham chiếu chính xác hơn, góp phần nâng cao chất lượng xét nghiệm và hỗ trợ hiệu quả hơn trong thực hành lâm sàng [2].

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên những người khỏe mạnh

từ 18 tuổi trở lên đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh.

**2.2. Tiêu chuẩn chọn vào:** Những người khỏe mạnh có hồ sơ kết luận sức khỏe loại I, có thực hiện xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và được phân loại ở ba nhóm đối tượng nhóm 1: từ 18 – 35 tuổi; nhóm 2: từ 36 – 60 tuổi và nhóm 3: trên 60 tuổi.

**2.3. Tiêu chuẩn loại ra:** Sàng lọc theo hướng dẫn của IFCC: Những người đến khám đang nhiễm vi-rút, mới truyền máu, phụ nữ mang thai, phụ nữ thời gian đầu sau sinh, mới phẫu thuật, viêm cấp tính trong vòng 14 ngày.

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

**2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu:** Cỡ mẫu được xác định theo hướng dẫn của CLSI EP28-A3 [3] tối thiểu cần 120 mẫu/nhóm đối tượng khi lấy mẫu gián tiếp xây dựng KTC theo công thức:  $N = (100/P) - 1$  trong đó  $p$  là % cần phân biệt giữa hai phân vị của sự phân bố. Tổng cỡ mẫu tối thiểu cần lấy là 360 mẫu cho 3 nhóm. Ở nghiên cứu của chúng tôi có tổng cộng 1106 mẫu, tuy nhiên có 108 bị loại bỏ do là giá trị ngoại lai (Outlier).

**2.6. Biến số nghiên cứu:** Tên, tuổi, giới tính, các chỉ số huyết học bao gồm RBC (Red blood cell), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), MCV (Mean corpuscular volume), WBC (White blood cell).

**2.7. Phương pháp thu thập, xử lý số liệu và thiết bị nghiên cứu:** Các mẫu máu lấy từ đối tượng tham gia nghiên cứu tuân thủ theo quy trình chuẩn (SOP) sau đó tiến hành phân tích trên máy huyết học tự động

Sysmex XN 330 tại Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh được thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm tra theo đúng quy trình kiểm soát chất lượng.

2.8. Toàn bộ thông tin đều được giữ bí mật sử dụng cho mục đích nghiên cứu được mã hóa nhập vào phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm Stata 14.0.

**2.9. Các bước tiến hành phân tích số liệu nghiên cứu:**

**Bước 1.** Số liệu thu thập trước khi tiến hành xây dựng KTC được làm sạch nhằm loại bỏ các giá trị ngoại lai (Outlier) bằng phương pháp Tukey ở dưới ngưỡng  $Q1 - 1,5 * IQR$  và trên ngưỡng  $Q3 + 1,5 * IQR$ .

**Bước 2.** Tính toán giá trị trung bình và độ lệch chuẩn cho các biến số. Kiểm định phân phối chuẩn cho các biến số bằng test Kolmogorov-Smirnow. Nếu  $p - \text{value} > 0,05$  là phân phối chuẩn và  $p - \text{value} < 0,05$  là phân phối không chuẩn.

**Bước 3.** Tiến hành xây dựng KTC theo hướng dẫn của CLSI EP28-A3. Đối với các chỉ số có phân phối không chuẩn khuyến cáo dùng giá trị bách phân vị tại vị trí 2,5 và 97,5. Đối với các chỉ số phân phối chuẩn KTC được xác định trong khoảng  $\bar{X} \pm 2SD$ .

**Bước 4.** So sánh sự khác biệt kết quả trên nhóm giới tính nam và nữ; giữa hai nhóm tuổi với nhau bằng kiểm định t-test với mức ý nghĩa  $p < 0,05$ . Giữa ba nhóm với nhau bằng kiểm định ANOVA, với mức ý nghĩa  $p < 0,05$ .

**2.10. Y đức:** Nghiên cứu được chấp nhận bởi Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Trà Vinh số 252/GCT-HĐĐĐ xét duyệt chấp thuận ngày 15/05/2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu (n = 998)**

| Đặc điểm  |                       | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) | TB ± ĐLC [GTNN – GTLN] |
|-----------|-----------------------|------------|-----------|------------------------|
| Giới      | Nam                   | 349        | 35        |                        |
|           | Nữ                    | 649        | 65        |                        |
| Tuổi      | 44,1 ± 19,8 [18 – 89] |            |           |                        |
| Nhóm tuổi | Từ 18 - 35 tuổi       | 384        | 38,5      |                        |
|           | Từ 36 – 60 tuổi       | 327        | 32,8      |                        |
|           | Trên 60 tuổi          | 287        | 28,8      |                        |

**Nhận xét:** Trong tổng số 998 đối tượng nghiên cứu đạt yêu cầu sau khi làm sạch dữ liệu. Kết quả cho thấy độ tuổi trung bình

trong nghiên cứu 44.1±19.8, thấp nhất 18 tuổi và cao nhất 89 tuổi và tỷ lệ giới tính nam

chiếm 35% và nữ chiếm 65% có sự chênh lệch giữa nam và nữ, trong đó nữ cao hơn nam.

#### 3.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học

**Bảng 3.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học theo giới tính (n = 998)**

| Chỉ số                       | Giới tính (n) | TB ± SD      | KTC         | Giá trị p |
|------------------------------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| RBC<br>(10 <sup>12</sup> /L) | Chung (998)   | 4,70±0,34    | 4,08-5,38   | p<0,05    |
|                              | Nam (349)     | 4,89±0,32    | 4,23-5,42   |           |
|                              | Nữ (649)      | 4,61± 0,32   | 4,05-5,33   |           |
| HGB<br>(g/L)                 | Chung (998)   | 13,72±0,94   | 11,84-15,6  | p<0,05    |
|                              | Nam (349)     | 14,35±0,93   | 12,49-16,21 |           |
|                              | Nữ (649)      | 13,38±0,75   | 11,88-14,88 |           |
| HCT<br>(%)                   | Chung (998)   | 41,71±2,74   | 36,81-46,94 | p<0,05    |
|                              | Nam (349)     | 43,47±2,61   | 37,9-47,5   |           |
|                              | Nữ (649)      | 40,76 ± 2,31 | 36,6 – 46,0 |           |
| WBC<br>(10 <sup>9</sup> /L)  | Chung (998)   | 7,54±1,29    | 5,19-9,85   | p>0,05    |
|                              | Nam (349)     | 7,58±1,29    | 5,28-9,88   |           |
|                              | Nữ (649)      | 7,52 ± 1,29  | 5,17-9,77   |           |
| PLT<br>(10 <sup>9</sup> /L)  | Chung (998)   | 273,5±44,56  | 198-361     | p<0,05    |
|                              | Nam (349)     | 267,16±43,36 | 198-360     |           |
|                              | Nữ (649)      | 276,90±44,86 | 197-363     |           |

**Nhận xét:** Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số huyết học giữa nam và nữ (p<0,05). Nam giới có giá trị RBC, HGB, HCT cao hơn so với nữ, trong khi PLT ở nữ có xu hướng cao hơn nam. Tuy nhiên, kết quả chỉ số WBC không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai giới (p>0,05).

**Bảng 3.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học theo nhóm tuổi (n = 998)**

| Chỉ số                        | Nhóm tuổi (n)      | TB $\pm$ SD        | KTC           | Giá trị p |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---------------|-----------|
| <b>RBC</b><br>( $10^{12}/L$ ) | Chung (998)        | 4,70 $\pm$ 0,34    | 4,08 - 5,38   | p<0,05    |
|                               | 18 – 35 tuổi (384) | 4,74 $\pm$ 0,35    | 4,07 - 5,38   |           |
|                               | 36 – 60 tuổi (327) | 4,72 $\pm$ 0,32    | 4,13 - 5,38   |           |
|                               | Trên 60 tuổi (287) | 4,64 $\pm$ 0,34    | 4,06 - 5,38   |           |
| <b>HGB</b><br>(g/L)           | Chung (998)        | 13,72 $\pm$ 0,94   | 11,84 - 15,6  | p<0,05    |
|                               | 18 – 35 tuổi (384) | 13,68 $\pm$ 0,94   | 11,83 - 15,54 |           |
|                               | 36 – 60 tuổi (327) | 13,89 $\pm$ 0,93   | 12,03 - 15,75 |           |
|                               | Trên 60 tuổi (287) | 13,58 $\pm$ 0,92   | 11,7 - 15,42  |           |
| <b>HCT</b><br>(%)             | Chung (998)        | 41,71 $\pm$ 2,74   | 36,81 - 46,94 | p<0,05    |
|                               | 18 – 35 tuổi (384) | 41,41 $\pm$ 2,71   | 36,74 - 46,72 |           |
|                               | 36 – 60 tuổi (327) | 42,11 $\pm$ 2,68   | 37,03 - 47,32 |           |
|                               | Trên 60 tuổi (287) | 41,67 $\pm$ 2,81   | 36,8 - 47,3   |           |
| <b>WBC</b><br>( $10^9/L$ )    | Chung (998)        | 7,54 $\pm$ 1,29    | 5,19 - 9,85   | p>0,05    |
|                               | 18 – 35 tuổi (384) | 7,48 $\pm$ 1,18    | 5,20 - 9,73   |           |
|                               | 36 – 60 tuổi (327) | 7,53 $\pm$ 1,26    | 5,18 - 9,90   |           |
|                               | Trên 60 tuổi (287) | 7,63 $\pm$ 1,45    | 5,14 - 9,88   |           |
| <b>PLT</b><br>( $10^9/L$ )    | Chung (998)        | 273,5 $\pm$ 44,56  | 198 - 361     | p<0,05    |
|                               | 18 – 35 tuổi (384) | 277,31 $\pm$ 43,11 | 206 - 363     |           |
|                               | 36 – 60 tuổi (327) | 273,82 $\pm$ 45,93 | 195 - 366     |           |
|                               | Trên 60 tuổi (287) | 268,03 $\pm$ 44,49 | 195 - 359     |           |

**Nhận xét:** Các chỉ số RBC, HGB, HCT và PLT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (p < 0,05), Chỉ số WBC không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Hemoglobin (HGB – g/L): 11,84-15,6;  
Hematocrit (HCT - %): 36,81-46,94; Số lượng bạch cầu (WBC –  $10^9/L$ ): 5,19-9,85; Số lượng tiểu cầu (PLT -  $10^9/L$ ): 198-361.

### 3.3. Mối liên quan đến các chỉ số huyết học

KTC chung của các chỉ số huyết học: Số lượng hồng cầu (RBC –  $10^{12}/L$ ): 4,08-5,38;

**Bảng 3.3. Mối liên quan giữa các chỉ số huyết học theo độ tuổi và giới tính (n = 998)**

| Chỉ số                        | Giới tính | Nhóm 1<br>18 – 35 tuổi | Nhóm 2<br>36 – 60 tuổi | Nhóm 3<br>Trên 60 tuổi | Giá trị p                                                                                       |
|-------------------------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RBC</b><br>( $10^{12}/L$ ) | Nam       | 4,48-5,41              | 4,25-5,15              | 4,20-5,45              | p <sub>1</sub> <0,05<br>p <sub>2</sub> <0,05<br>p <sub>3</sub> <0,05<br>p <sub>4</sub> <0,05    |
|                               | Nữ        | 4,05-5,37              | 4,06-5,26              | 4,05-5,37              | p <sub>1</sub> =0,999<br>p <sub>2</sub> =0,060<br>p <sub>3</sub> <0,05<br>p <sub>4</sub> =0,105 |

|                                      |     |             |             |             |                                                          |
|--------------------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------|
| <b>HGB<br/>(g/L)</b>                 | Nam | 13,18-16,06 | 12,76-16,28 | 11,93-15,89 | $p_1=0,347$<br>$p_2<0,05$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4<0,05$    |
|                                      | Nữ  | 12,06-14,90 | 11,75-14,95 | 11,84-14,8  | $p_1<0,05$<br>$p_2=0,104$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4=0,055$   |
| <b>HCT<br/>(%)</b>                   | Nam | 38,4-47     | 38,1-47,5   | 37,8-47,8   | $p_1=0,315$<br>$p_2<0,05$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4<0,05$    |
|                                      | Nữ  | 36,6-45,6   | 36,4-45,7   | 36,0-46,3   | $p_1<0,05$<br>$p_2=0,296$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4<0,05$    |
| <b>WBC<br/>(<math>10^9/L</math>)</b> | Nam | 5,18-9,63   | 5,47-9,87   | 5,23-9,93   | $p_1=0,160$<br>$p_2=0,060$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4<0,05$   |
|                                      | Nữ  | 5,21-9,77   | 5,14-9,9    | 5,09-9,71   | $p_1=0,589$<br>$p_2=0,778$<br>$p_3=0,537$<br>$p_4=0,773$ |
| <b>PLT<br/>(<math>10^9/L</math>)</b> | Nam | 208-350     | 196-361     | 195-359     | $p_1=0,639$<br>$p_2=0,426$<br>$p_3=0,210$<br>$p_4=0,452$ |
|                                      | Nữ  | 203-364     | 194-367     | 225-350     | $p_1=0,404$<br>$p_2=0,148$<br>$p_3<0,05$<br>$p_4=0,122$  |

Chú thích: Nhóm 1: từ 18 – 35 tuổi; nhóm 2: từ 36 – 60 tuổi; nhóm 3: trên 60 tuổi;  $p_1$ : p(nhóm 1 và 2);  $p_2$ : p(nhóm 2 và 3);  $p_3$ : p(nhóm 1 và 3);  $p_4$ : p(cả 3 nhóm)

**Nhận xét:** Ở nam giới các chỉ số RBC, HGB và HCT đều có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi xu hướng giảm dần theo tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ). Ở nữ giới, HGB và HCT cũng cho thấy sự thay đổi theo tuổi

nhưng chỉ số RBC chỉ có sự khác biệt giữa nhóm tuổi trẻ và nhóm cao tuổi. Số lượng bạch cầu (WBC) ở nam giới có sự khác biệt giữa cả 3 nhóm tuổi ( $p<0,05$ ), trong khi ở nữ giới, chỉ số này không có sự khác biệt theo độ tuổi. Số lượng tiểu cầu (PLT) không có sự khác biệt theo tuổi ở nam giới, nhưng có sự khác biệt giữa nhóm trẻ và cao tuổi ở nữ.

#### IV. BÀN LUẬN

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

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là những người khoẻ mạnh có độ tuổi từ 18 – 100 tuổi đến khám sức khoẻ tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh với đặc thù khám chữa bệnh cho nhân dân tại Trà Vinh có nhiều dân tộc khác nhau cư ngụ, điều này có thể tăng tính đại diện của kết quả cho các nhóm dân số đặc thù khác nhau. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nam và nữ không cân bằng nhau (35% nam và 65% nữ) trong tổng số 998 người tham gia nghiên cứu. Điều này có thể do trong lúc chọn mẫu thông qua kết quả khám sức khoẻ dẫn đến loại nhiều mẫu không phù hợp. Đây cũng là một kinh nghiệm quan trọng nhóm nghiên cứu cần rút ra trong những nghiên cứu tiếp theo nhằm đảm bảo rằng kết quả không bị thiên lệch về một giới tính cụ thể tăng tính đại diện cho kết quả xét nghiệm, có thể áp dụng rộng rãi cho cả hai giới.

##### 4.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học theo giới

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy sự khác biệt rõ rệt về các chỉ số huyết học giữa nam và nữ ( $p < 0,05$ ). Ở nam giới giá trị các chỉ số RBC, HGB, HCT cao hơn so với nữ do nồng độ testosterone ở nam cao hơn phụ nữ thúc đẩy quá trình sản xuất hồng cầu. Trong khi đó, giá trị tham chiếu của PLT ở nữ cao hơn nam có thể liên quan do ảnh hưởng của hormone estrogen và chu kỳ kinh nguyệt. Chỉ số WBC không có sự khác biệt đáng kể giữa hai giới, cho thấy yếu tố giới tính ít ảnh hưởng đến số lượng bạch cầu mà chủ yếu chịu tác động từ tình trạng bệnh lý và miễn dịch. So sánh kết quả với các nghiên cứu khác, nghiên cứu của chúng tôi tương

đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Quỳnh Nga [4] và Nguyễn Văn Đông [5] tại Việt Nam cũng như các nghiên cứu quốc tế của Addai-Mensah [7] và tại Ghana Lealem Gedefaw Bimerew tại Ethiopia [8].

##### 4.2. Khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học theo tuổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy RBC, HGB và HCT giảm dần theo tuổi có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), trong khi WBC có xu hướng tăng nhẹ ở nhóm cao tuổi. Nhìn chung, KTC của chúng tôi có sự tương đồng với các nghiên cứu trong nước của Nguyễn Thị Quỳnh Nga [4], trong khi phạm vi tham chiếu hẹp hơn so với nghiên cứu quốc tế của Lealem Gedefaw Bimerew (Ethiopia) [8]. Sự khác biệt này có thể do yếu tố di truyền, điều kiện khí hậu và phương pháp xét nghiệm khác nhau giữa các khu vực. Do vậy điều này nhấn mạnh sự cần thiết của việc thiết lập khoảng tham chiếu theo từng nhóm tuổi để đảm bảo độ chính xác trong thực hành lâm sàng.

##### 4.3. Mối liên quan các chỉ số huyết học theo độ tuổi và giới tính

Các chỉ số RBC, HGB và HCT giảm theo độ tuổi, đặc biệt ở nam giới do quá trình lão hóa ảnh hưởng đến tủy xương, làm giảm khả năng sản xuất hồng cầu. Trong khi đó, nữ giới trong độ tuổi sinh sản có chu kỳ kinh nguyệt gây mất máu định kỳ, dẫn đến số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin thấp hơn so với nam giới. Tuy nhiên sau mãn kinh, khi estrogen giảm, RBC, HGB và HCT có thể giảm nhẹ nhưng không rõ rệt như nam. WBC thường ổn định không có sự khác biệt theo tuổi. PLT không thay đổi nhiều theo tuổi ở nam, nhưng có sự khác biệt giữa nhóm 1 và 3 ở nữ. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của việc xây dựng KTC theo tuổi và giới

tính nhằm đảm bảo tính chính xác trong thực hành lâm sàng.

## V. KẾT LUẬN

Đã hoàn thành xây dựng khoảng tham chiếu cho các chỉ số huyết học tại Khoa Xét nghiệm bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh. Nghiên cứu cho thấy KTC của các chỉ số huyết học có sự khác biệt theo độ tuổi và giới tính. Ở nam, RBC, HGB, HCT và WBC thay đổi theo độ tuổi, trong khi PLT ổn định hơn. Ở nữ, HGB, HCT và PLT có sự khác biệt giữa nhóm trẻ tuổi và cao tuổi, trong khi RBC và WBC ít thay đổi giữa các nhóm tuổi.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Clinical and Laboratory Standards Institute** (2010). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory: Approved Guideline: Approved guideline-third edition. C28-Ac3: Volume 28, number 30.
2. **Bộ Y tế** (2017). Ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học.
3. **International Standard** (2022). ISO 15189:2022: Medical laboratories-Requirements for quality and competence. Edition: 4, Publication date: 2022-12.
4. **Nguyễn Thị Quỳnh Nga, Nguyễn Thị Hạnh, Lư Thị Thu Huyền**. Xây dựng khoảng tham chiếu cho các chỉ số huyết học ở người trưởng thành khỏe mạnh tại phòng xét nghiệm trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng. Tạp chí Y học Việt Nam, 2022, 512(2): 215-220.
5. **Nguyễn Văn Đông, Nguyễn Đức Trưởng, Ngô Thị Phương Oanh và cộng sự**. Xây dựng khoảng tham chiếu các chỉ số xét nghiệm tế bào máu ngoại vi trên người trưởng thành tại trung tâm y tế Hải Hà. Tạp chí Y học Việt Nam, 2024, 538(1): 193-197.
6. **Nguyễn Thị Nhạn và cộng sự** (2024), Thiết lập và đánh giá khoảng tham chiếu các chỉ số huyết học ở người trưởng thành tại khoa huyết học-truyền máu, bệnh viện Lê Văn Thịnh, năm 2024, Số 65, Tạp chí Y học cộng đồng, doi:/10.52163/yhc.v65iCD6.1367.
7. **Addai-Mensah and et al** (2019), Determination of Haematological Reference Ranges in Healthy Adults in Three Regions in Ghana, Biomed Res Int, vol. 2019, p. 7467512, doi: 10.1155/2019/7467512.
8. **Lealem Gedefaw Bimerew and et al** (2018), Reference intervals for hematology test parameters from apparently healthy individuals in Southwest Ethiopia, SAGE Open Med, vol. 6, doi: 10.1177/2050312118807626.

## XÁC NHẬN GIÁ TRỊ SỬ DỤNG XÉT NGHIỆM FT4, TSH VÀ TPO-AB TRÊN HỆ THỐNG ROCHE COBAS E801

Lê Thị Mai Dung<sup>1</sup>, Phạm Nguyễn Hữu Phúc<sup>2</sup>, Phạm Nguyên Huân<sup>2</sup>,  
Hứa Thị Mỹ Huyền<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Kim Ngân<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác nhận giá trị sử dụng các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab bằng kỹ thuật điện hóa phát quang trên hệ thống máy xét nghiệm Cobas e801 của Roche tại Bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thực nghiệm xác nhận giá trị sử dụng FT4, TSH và TPO-Ab bao gồm các thông số độ lặp lại độ tái lập và độ đúng trên hai mẫu huyết thanh kiểm tra PreciControl Universal-Cobas theo hướng dẫn qui trình "5×5" CLSI EP15A3. Thực nghiệm trên hệ thống Cobas e801 của Roche Diagnostic. Phân tích số liệu bằng phần mềm Excel, sử dụng phép kiểm ANOVA tính toán các giá trị độ lệch chuẩn, phương sai, hệ số biến thiên của xét nghiệm, đánh giá với các khoảng xác nhận từ công bố của nhà sản xuất.

**Kết quả:** Độ độ lặp lại của các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab (1,22 %; 1,14% và 1,17%), độ tái lập của các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab (1,22%, 1,14% và 1,17%) đều thấp hơn giá trị công bố của nhà sản xuất. Độ đúng: giá trị trung bình của FT4 nằm trong khoảng xác nhận, giá trị độ lệch (bias) không có ý nghĩa

thống kê. Giá trị trung bình của TSH, TPO-Ab không nằm trong khoảng xác nhận nhưng độ lệch bias nhỏ hơn giá trị cho phép theo hướng dẫn của Westgard.

**Kết luận:** Độ lặp lại, độ tái lập và độ đúng của các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab đạt tiêu chuẩn đánh giá và được xác nhận.

**Từ khóa:** FT4, TSH, TPO-Ab; xác nhận giá trị sử dụng xét nghiệm.

### SUMMARY

#### THE EVALUATION OF FT4, TSH, AND TPO-Ab VERIFICATION ON ROCHE COBAS e801

**Objective:** To evaluate the verification of FT4, TSH, and TPO-Ab tests by electrochemiluminescence technique on Roche's Cobas e801 testing system at Hung Vuong Hospital, Ho Chi Minh City.

**Study Subjects and Methods:** To evaluate the verification of FT4, TSH and TPO-Ab including parameters of repeatability (within run precision), within laboratory precision, and trueness on two levels of control materials (PreciControl Universal-Cobas) according to the "5×5" procedure guidelines of CLSI EP15A3 on Roche's Cobas e801 system. Data analysis was performed using Excel software, employing ANOVA tests to calculate the standard deviation, variance, and coefficient of variation of the experiment, and evaluated with the value ranges confirmed on the manufacturer's claims.

**Results:** The repeatability of the FT4, TSH, and TPO-Ab tests (1.22%, 1.14%, and 1.17%)

<sup>1</sup>Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Mai Dung

SĐT: 0983614618

Email: lethimaidung@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 26.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 11.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

and the within laboratory precision of the FT4, TSH, and TPO-Ab tests (1.22%, 1.14%, and 1.17%) are both lower than the values claims by the manufacturer. Trueness: the mean value of FT4 is within the verification limits, and the bias is not statistically significant. The mean values of TSH and TPO-Ab are not within the within the verification limits, but the estimated percent bias is lower than the allowable value according to Westgard's guidelines.

**Conclusion:** The repeatability, within laboratory precision y and trueness of the FT4, TSH and TPO-Ab assays met the evaluation criteria in verification.

**Keywords:** FT4, TSH, TPO-Ab, verification.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xác nhận giá trị sử dụng là điều kiện cần thiết để đảm bảo các xét nghiệm đáp ứng được các tiêu chí như độ lặp lại, độ tái lập, độ đúng. Các tiêu chí này được sử dụng để đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học (Quyết định 2429/QĐ-BYT). Việc xác nhận giá trị sử dụng nhằm cung cấp các bằng chứng khách quan về hiệu suất của phương pháp xét nghiệm trong môi trường sử dụng, đáp ứng được các tiêu chí mà nhà sản xuất đã xác nhận và công bố. Điều này nhằm đảm bảo cho các kết quả xét nghiệm có độ chính xác và tin cậy cao, cung cấp các thông tin chính xác cho lâm sàng. Xét nghiệm TSH, FT4 và TPO-Ab là các xét nghiệm quan trọng để đánh giá chức năng tuyến giáp và chẩn đoán các bệnh rối loạn chức năng tuyến giáp. Trong thời kỳ mang thai tuyến giáp có vai trò quan trọng đối với sức khỏe của cả bà mẹ và sự phát triển của thai nhi, FT4 và hormone kích thích tuyến giáp (TSH) đóng vai trò là các dấu ấn sinh học thiết yếu, trong

khi TPO-Ab là một trong những xét nghiệm đánh giá kháng thể kháng giáp. Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ khuyến cáo nên theo dõi cả TSH và FT4 để đánh giá chính xác chức năng tuyến giáp trong thai kỳ 1,2. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành xác nhận độ giá trị sử dụng của các xét nghiệm FT4, TSH, và TPO-Ab bao gồm các thông số độ lặp lại, độ tái lập và độ đúng trên hai mức huyết thanh kiểm tra PreciControl Universal-Cobas theo hướng dẫn qui trình “5×5” của CLSI EP15A33 trên hệ thống Cobas e801 của Roche tại bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Hai mẫu huyết thanh kiểm tra (PreciControl Universal-Cobas) với hai mức nồng độ khác nhau bao gồm:

PreciControl Universal level 1 - lot 716477

PreciControl Universal level 2 - lot 716479

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu thực nghiệm, thực hiện trên hệ thống máy miễn dịch tự động COBAS- e801 với thuốc thử, huyết thanh kiểm tra của hãng Roche Diagnostic. Phương pháp định lượng theo kỹ thuật điện hóa phát quang với TSH theo nguyên lý bắt cặp (Sandwich principle) và FT4, TPO-Ab theo nguyên lý cạnh tranh (Competition principle). Thời gian thực hiện nghiên cứu: tháng 2/2025 tại Khoa Xét Nghiệm Bệnh viện Hùng Vương Thành Phố Hồ Chí Minh.

**Các bước tiến hành:** tiến hành thực nghiệm xác nhận giá trị sử dụng phương pháp xét nghiệm theo hướng dẫn CLSI EP15A3<sup>3</sup>.

- Thực hiện nội kiểm với mẫu huyết thanh kiểm tra để xác minh giá trị hiệu chuẩn và hiệu suất của thiết bị tới khi đạt các giá trị chấp nhận.

- Chuẩn bị mẫu huyết thanh kiểm tra bao gồm hai mức nồng độ, tiến hành hoàn nguyên huyết thanh kiểm tra với 3ml nước cất.

- Thực hiện chạy mẫu thực nghiệm theo qui trình “5× 5”, chạy trong năm ngày (5 lần chạy), chạy lặp lại 5 lần trong một lần chạy, tổng cộng có 25 lần chạy lặp cho mỗi mẫu.

- Đánh giá dữ liệu mỗi ngày để phát hiện các giá trị ngoại lai, phát hiện các lỗi trước quá trình phân tích.

- Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của kết quả thực nghiệm thông qua phép kiểm ANOVA.

- Đánh giá độ lặp lại - repeatability (within run precision), độ tái lập - within laboratory precision.

○ Tính các giá trị  $V_R$  (phương sai trong lần chạy) và  $V_{WL}$  (phương sai giữa các lần chạy).

○ Tính các giá trị  $S_R$  (độ lệch chuẩn trong lần chạy) và  $S_{WL}$  (độ lệch chuẩn giữa các lần chạy).

○ Tính các giá trị  $CV_R$  (độ biến thiên trong lần chạy) và  $CV_{WL}$  (độ biến thiên giữa các lần chạy).

○ So sánh  $S_R$  và  $S_{WL}$  với  $\sigma_R$  (độ lệch chuẩn trong lần chạy của nhà sản xuất) và  $\sigma_{WL}$  (độ lệch chuẩn giữa các lần chạy của

nhà sản xuất) hoặc so sánh  $CV_R$  và  $CV_{WL}$  với các giá trị này của nhà sản xuất.

▪ Nếu  $S_R < \sigma_R$  : độ lặp lại được xác nhận;  
Nếu  $S_{WL} < \sigma_{WL}$  : độ tái lập được xác nhận.

▪ Nếu các giá trị  $S_R$  và  $S_{WL}$  không được xác nhận với tuyên bố của nhà sản xuất tiến hành tính UVL (Upper verification limit: giới hạn xác nhận trên):

•  $S_R < UVL$ : độ lặp lại được xác nhận

•  $S_{WL} < UVL$ : độ tái lập được xác nhận

• Nếu các giá trị  $S_R$  và  $S_{WL} > UVL$ : độ lặp lại và độ tái lập chưa được xác nhận.

- Đánh giá độ đúng (Trueness)

○ Xác định sai số chuẩn  $se_{RM}$  giá trị đích TV (Target Value), sai số chuẩn  $SE_x$  cho thực nghiệm, sai số chuẩn toàn bộ  $SE_c$ .

○ Tính độ tự do df cho TV và khoảng tin cậy cho TV.

○ Xác định xem giá trị trung bình có nằm trong khoảng tin cậy hay không.

▪ Nếu có thì chấp nhận độ đúng của xét nghiệm.

▪ Nếu không tiến hành xác định độ lệch (bias) giữa giá trị trung bình thực nghiệm và TV.

• Nếu độ lệch nhỏ hơn độ lệch cho phép thì độ đúng được xác nhận.

• Nếu độ lệch lớn hơn độ lệch cho phép thì độ đúng không được xác nhận.

**Xử lý số liệu:** Phân tích số liệu trên phần mềm Excel, sử dụng phép kiểm ANOVA để tính toán các giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, phương sai, hệ số biến thiên của thực nghiệm, đánh giá với các khoảng giá trị được xác nhận trên công bố từ nhà sản xuất.

**2.3. Đạo đức nghiên cứu:** nghiên cứu được thực hiện trên các vật liệu là các mẫu huyết thanh kiểm tra do hãng thuốc thử cung cấp, không thực hiện lấy mẫu hay can thiệp gì trên bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả đánh giá độ lặp lại và độ tái lập

**Bảng 1: Dữ liệu kết quả thực nghiệm FT4**

| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 1 (ng/mL) |        |        |        |        |
|-------------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|             | Ngày 1                         | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 1,32                           | 1,36   | 1,32   | 1,37   | 1,34   |
| Lần 2       | 1,36                           | 1,36   | 1,36   | 1,36   | 1,35   |
| Lần 3       | 1,33                           | 1,37   | 1,35   | 1,35   | 1,35   |
| Lần 4       | 1,37                           | 1,38   | 1,34   | 1,34   | 1,35   |
| Lần 5       | 1,33                           | 1,33   | 1,36   | 1,34   | 1,33   |
| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 2 (ng/mL) |        |        |        |        |
|             | Ngày 1                         | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 3,15                           | 3,24   | 3,15   | 3,24   | 3,15   |
| Lần 2       | 3,11                           | 3,09   | 3,17   | 3,23   | 3,09   |
| Lần 3       | 3,15                           | 3,11   | 3,18   | 3,16   | 3,12   |
| Lần 4       | 3,14                           | 3,18   | 3,10   | 3,19   | 3,14   |
| Lần 5       | 3,14                           | 3,16   | 3,20   | 3,15   | 3,16   |

**Nhận xét:** Kết quả kiểm tra dữ liệu bằng phương pháp Grubbs' limits không phát hiện giá trị ngoại lai trong các xét nghiệm FT4, cho thấy tính nhất quán của kết quả.

**Bảng 2: Dữ liệu kết quả thực nghiệm TSH**

| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 1 ( $\mu$ IU/ mL) |        |        |        |        |
|-------------|----------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|             | Ngày 1                                 | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 1,39                                   | 1,36   | 1,39   | 1,38   | 1,35   |
| Lần 2       | 1,39                                   | 1,39   | 1,35   | 1,35   | 1,38   |
| Lần 3       | 1,35                                   | 1,38   | 1,38   | 1,35   | 1,36   |
| Lần 4       | 1,37                                   | 1,38   | 1,38   | 1,35   | 1,38   |
| Lần 5       | 1,38                                   | 1,36   | 1,40   | 1,34   | 1,36   |
| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 2 ( $\mu$ IU/ mL) |        |        |        |        |
|             | Ngày 1                                 | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 7,88                                   | 8,03   | 8,09   | 7,84   | 8,11   |
| Lần 2       | 8,10                                   | 8,04   | 7,90   | 7,84   | 7,81   |
| Lần 3       | 7,99                                   | 8,04   | 8,00   | 7,93   | 7,92   |
| Lần 4       | 8,09                                   | 7,98   | 7,95   | 7,91   | 7,94   |
| Lần 5       | 8,10                                   | 8,04   | 7,99   | 7,95   | 8,01   |

**Nhận xét:** Kết quả kiểm tra dữ liệu bằng phương pháp Grubbs' limits không phát hiện giá trị ngoại lai trong các xét nghiệm TSH, cho thấy tính nhất quán của kết quả.

**Bảng 3: Dữ liệu kết quả thực nghiệm TPO-Ab**

| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 1 (IU/mL) |        |        |        |        |
|-------------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|             | Ngày 1                         | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 47,70                          | 49,40  | 50,60  | 48,00  | 47,20  |
| Lần 2       | 49,50                          | 51,00  | 54,50  | 48,10  | 48,90  |
| Lần 3       | 48,40                          | 52,70  | 50,40  | 50,30  | 49,20  |
| Lần 4       | 46,80                          | 49,50  | 49,20  | 50,80  | 47,80  |
| Lần 5       | 47,00                          | 51,00  | 55,20  | 49,60  | 49,20  |
| Lần lặp lại | Huyết thanh kiểm tra 2 (IU/mL) |        |        |        |        |
|             | Ngày 1                         | Ngày 2 | Ngày 3 | Ngày 4 | Ngày 5 |
| Lần 1       | 122,00                         | 124,00 | 127,00 | 127,00 | 119,00 |
| Lần 2       | 126,00                         | 122,00 | 122,00 | 122,00 | 124,00 |
| Lần 3       | 118,00                         | 130,00 | 127,00 | 123,00 | 125,00 |
| Lần 4       | 119,00                         | 120,00 | 127,00 | 119,00 | 124,00 |
| Lần 5       | 122,00                         | 130,00 | 132,00 | 123,00 | 124,00 |

**Nhận xét:** Kết quả kiểm tra dữ liệu bằng phương pháp Grubbs' limits không phát hiện giá trị ngoại lai trong các xét nghiệm TPO-Ab, cho thấy tính nhất quán của kết quả.

**Bảng 4. Các thông số thực nghiệm độ lặp lại và độ tái lập của FT4, TSH và TPO-Ab**

| Xét nghiệm | Huyết thanh kiểm tra 1 |                 |                 |                  | Huyết thanh kiểm tra 2 |                 |                 |                  |
|------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
|            | Độ lặp lại             |                 | Độ tái lập      |                  | Độ lặp lại             |                 | Độ tái lập      |                  |
|            | S <sub>R</sub>         | S <sub>WL</sub> | CV <sub>R</sub> | CV <sub>WL</sub> | S <sub>R</sub>         | S <sub>WL</sub> | CV <sub>R</sub> | CV <sub>WL</sub> |
| FT4        | 0,016                  | 0,016           | 1,22%           | 1,22%            | 0,039                  | 0,043           | 1,24 %          | 1,35 %           |
| TSH        | 0,016                  | 0,017           | 1,14%           | 1,27%            | 0,077                  | 0,090           | 0,97%           | 1,13%            |
| TPO-Ab     | 1,594                  | 2,221           | 3,21%           | 4,47%            | 3,388                  | 3,756           | 2,73%           | 3.03%            |

Ghi chú: S<sub>R</sub>: độ lệch chuẩn trong lần chạy; S<sub>WL</sub>: độ lệch chuẩn giữa các lần chạy; CV<sub>R</sub>: hệ số biến thiên trong lần chạy; CV<sub>WL</sub>: hệ số biến thiên giữa các lần chạy

**Nhận xét:** Độ tái lập cao hơn độ lặp lại ở cả 3 xét nghiệm. Riêng độ lặp lại và độ tái lập của huyết thanh kiểm tra 1 là bằng nhau.

**Bảng 5. So sánh độ lặp lại và độ tái lập FT4, TSH và TPO-Ab thực nghiệm với tuyên bố của nhà sản xuất**

| Xét nghiệm | Mẫu                    | Chỉ số so sánh  | Kết quả thực nghiệm |       | Nhà sản xuất |     | UVL |        | Kết luận |
|------------|------------------------|-----------------|---------------------|-------|--------------|-----|-----|--------|----------|
|            |                        |                 | SD                  | CV%   | SD           | CV% | SD  | CV%    |          |
| FT4        | Huyết thanh kiểm tra 1 | S <sub>R</sub>  | 0,016               | 1,22% | N/A          | 5%  | N/A | 6,55%  | Đạt      |
|            |                        | S <sub>WL</sub> | 0,016               | 1,22% | N/A          | 8%  | N/A | 11,84% | Đạt      |
|            | Huyết thanh kiểm tra 2 | S <sub>R</sub>  | 0,039               | 1,24% | N/A          | 5%  | N/A | 6,55%  | Đạt      |
|            |                        | S <sub>WL</sub> | 0,043               | 1,35% | N/A          | 8%  | N/A | 11,84% | Đạt      |
| TSH        | Huyết thanh kiểm tra 1 | S <sub>R</sub>  | 0,016               | 1,14% | N/A          | 5%  | N/A | 6,55%  | Đạt      |
|            |                        | S <sub>WL</sub> | 0,017               | 1,27% | N/A          | 10% | N/A | 15,50% | Đạt      |
|            | Huyết thanh kiểm tra 2 | S <sub>R</sub>  | 0,077               | 0,97% | N/A          | 5%  | N/A | 6,55%  | Đạt      |
|            |                        | S <sub>WL</sub> | 0,090               | 1,13% | N/A          | 10% | N/A | 15,50% | Đạt      |

|               |                        |          |       |       |     |     |     |        |     |
|---------------|------------------------|----------|-------|-------|-----|-----|-----|--------|-----|
| <b>TPO-Ab</b> | Huyết thanh kiểm tra 1 | $S_R$    | 1,594 | 3,21% | N/A | 8%  | N/A | 10,48% | Đạt |
|               |                        | $S_{WL}$ | 2,221 | 4,47% | N/A | 12% | N/A | 17,40% | Đạt |
|               | Huyết thanh kiểm tra 2 | $S_R$    | 3,388 | 2,73% | N/A | 8%  | N/A | 10,48% | Đạt |
|               |                        | $S_{WL}$ | 3,756 | 3,03% | N/A | 12% | N/A | 17,40% | Đạt |

Ghi chú: SD: Độ lệch chuẩn; CV%: Độ biến thiên; UVL: giới hạn xác nhận;  $S_R$  : độ lệch chuẩn trong lần chạy;  $S_{WL}$ : độ lệch chuẩn giữa các lần chạy.

**Nhận xét:** Độ biến thiên CV% thực nghiệm của tất cả các xét nghiệm đều nhỏ

hơn giá trị CV% của nhà sản xuất công bố và nhỏ hơn giới hạn xác nhận UVL.

### 3.2. Kết quả đánh giá thực nghiệm độ đúng

**Bảng 6. Các thông số thực nghiệm độ đúng của FT4, TSH và TPO-Ab trên mẫu huyết thanh kiểm tra 1**

| Xét nghiệm | Các thông số |        |           |        |                 |        |               |        |               |
|------------|--------------|--------|-----------|--------|-----------------|--------|---------------|--------|---------------|
|            | $\bar{X}$    | $SE_x$ | $SE_{RM}$ | $SE_c$ | $m \times SE_c$ | TV     | VI            | % bias | Giới hạn bias |
| FT4        | 1,350        | 0,007  | 0,000     | 0,007  | 0,026           | 1,340  | 1,314-1,366   | 0,74%  | N/A           |
| TSH        | 1,370        | 0,008  | 0,000     | 0,008  | 0,027           | 1,420  | 1,393-1,447   | 3,52%  | 7,8%          |
| TPO-Ab     | 49,680       | 0,993  | 0,000     | 0,993  | 3,471           | 46,100 | 42,629-49,571 | 7,77%  | 36,9%         |

Ghi chú:  $se_x$  :sai số chuẩn thực nghiệm;  $se_{RM}$  :sai số chuẩn vật liệu tham chiếu;  $se_c$  : sai số chuẩn toàn bộ; TV (Target Value): giá trị đích; m:hệ số điều chỉnh sai số toàn bộ tương đương số mẫu và độ tin cậy; VI (Verification Interval): khoảng xác nhận giá trị trung bình; %Bias: % độ lệch giữa giá trị trung bình và giá trị đích.

**Nhận xét:** Giá trị trung bình thực nghiệm FT4 và TSH của mẫu huyết thanh kiểm tra 1 nằm trong khoảng xác nhận VI, % Bias không có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình thực nghiệm TSH và TPO-Ab nằm ngoài khoảng xác nhận VI, % bias nhỏ hơn giá trị bias cho phép.

**Bảng 7. Các thông số thực nghiệm độ đúng của FT4, TSH và TPO-Ab trên mẫu huyết thanh kiểm tra 2**

| Xét nghiệm | Các thông số |        |           |        |                 |         |                 |        |               |
|------------|--------------|--------|-----------|--------|-----------------|---------|-----------------|--------|---------------|
|            | $\bar{X}$    | $SE_x$ | $SE_{RM}$ | $SE_c$ | $m \times SE_c$ | TV      | VI              | % bias | Giới hạn bias |
| FT4        | 3,160        | 0,019  | 0,000     | 0,019  | 0,067           | 3,130   | 3,063-3,197     | 0,96%  | N/A           |
| TSH        | 7,980        | 0,040  | 0,000     | 0,040  | 0,140           | 8,280   | 8,140-8,420     | 3,62%  | 7,8%          |
| TPO-Ab     | 123,920      | 1,680  | 0,000     | 1,680  | 5,871           | 111,000 | 105,129-116,871 | 11,64% | 36,9%         |

Ghi chú:  $SE_x$  :sai số chuẩn thực nghiệm;  $SE_{RM}$ : sai số chuẩn vật liệu tham chiếu;  $SE_c$  : sai số chuẩn toàn bộ; TV (Target Value): giá trị đích; m: hệ số điều chỉnh sai số toàn bộ

tương đương số mẫu và độ tin cậy; VI (Verification Interval): khoảng xác nhận giá trị trung bình.

**Nhận xét:** Giá trị trung bình thực nghiệm FT4 và TSH của huyết thanh kiểm tra 2 năm trong khoảng xác nhận VI, % Bias không có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình thực nghiệm TSH và TPO-Ab nằm ngoài khoảng xác nhận VI, % Bias nhỏ hơn giá trị bias cho phép.

#### IV. BÀN LUẬN

Xác nhận phương pháp xét nghiệm nhằm đảm bảo các quy trình kỹ thuật thực hiện tại phòng xét nghiệm đáp ứng các tiêu chuẩn chất lượng và độ tin cậy cần thiết. Đánh giá thực nghiệm nhằm xem xét các thông số kỹ thuật của phòng xét nghiệm có đạt được các thông số hiệu suất đo lường mà nhà sản xuất đã công bố hay chưa. Các phương pháp được xác nhận sẽ là bằng chứng xác minh cho phòng xét nghiệm về những tiêu chuẩn kỹ thuật đã đạt được, từ đó cung cấp thông tin chính xác cho việc đưa ra các quyết định lâm sàng một cách hiệu quả. Quá trình xác nhận phương pháp sẽ phát hiện những sai số trong kỹ thuật, từ đó phòng xét nghiệm tìm nguyên nhân và khắc phục. Tại Bệnh viện Hùng Vương, nơi các xét nghiệm này thường xuyên được chỉ định trong tầm soát các bệnh lý tuyến giáp thai kỳ, chúng tôi tiến hành thực nghiệm xác nhận phương pháp các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab theo hướng dẫn của CLSI EP15A3 bao gồm độ lặp lại, độ tái lập, khoảng xác nhận giá trị và độ lệch bias. Nghiên cứu của chúng tôi thực nghiệm theo qui trình “5×5” trên hai mẫu vật liệu huyết thanh kiểm tra (PreciControl Universal level 1 - lot 716477 và

PreciControl Universal level 2- lot 716479) của Cobas trên hệ thống Cobas e801.

Kết quả thực nghiệm độ lặp lại và độ tái lập của các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab đều thấp hơn các giá trị tương ứng của nhà sản xuất công bố. Cụ thể FT4 có độ lặp lại và độ tái lập thực nghiệm cả hai mẫu huyết thanh đều nhỏ hơn 1,5 % trong khi nhà sản xuất là 5% và 8%. TSH có độ lặp lại và độ tái lập cả hai huyết thanh đều nhỏ hơn 1,5% so với nhà sản xuất là 5% và 10%. TPO-Ab có độ lặp lại và độ tái lập cả hai huyết thanh đều nhỏ hơn 5 % so với nhà sản xuất công bố là 8% và 10%. Như vậy độ lặp lại và độ tái lập của phòng xét nghiệm đều đã được xác nhận, đáp ứng với các thông số kỹ thuật mà nhà sản xuất công bố về các giá trị này.

Đối với thực nghiệm độ đúng chúng tôi tiến hành tính toán các thông số sai số chuẩn thực nghiệm, sai số chuẩn của vật liệu tham chiếu và sai số chuẩn toàn bộ, từ đó xác định khoảng xác nhận giá trị (VI) theo hướng dẫn CLSI EP21A<sup>4</sup>. Độ lệch bias cũng được xác định và đối chiếu với giới hạn cho phép theo hướng dẫn CLSI EP21A<sup>4</sup>. Kết quả thực nghiệm cho thấy giá trị trung bình của FT4 của huyết thanh 1 là 1,350 nằm trong khoảng xác nhận giá trị (1,314 – 1,366) và huyết thanh 2 là 3,160 nằm trong khoảng xác nhận giá trị (3,063 – 3,197), độ lệch % bias rất nhỏ (0,74% và 0,96%) không có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình của TSH và TPO-Ab nằm ngoài khoảng xác nhận. Tuy nhiên % bias TSH của cả hai mẫu huyết thanh thực nghiệm là 3,52 % và 3,62 % đều nhỏ hơn

giới hạn cho phép là 7,8% theo biến thiên sinh học (B%-Wesgard)<sup>6</sup> => (B%-Westgard)<sup>5</sup>, % bias của TPO-Ab của hai mẫu huyết thanh là 7,77% và 11,64% đều nhỏ hơn giới hạn cho phép là 36,9% (B%-Wesgard)<sup>6</sup> => (B%-Westgard)<sup>5</sup>. Độ đúng của các xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab đều đã được xác nhận qua thực nghiệm.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm xác nhận giá trị sử dụng của các xét nghiệm FT4, TSH, TPO-Ab trên hệ thống Roche- COBAS e801 tại Bệnh viện Hùng Vương bao gồm độ lặp lại, độ tái lập và độ đúng đã được xác nhận, kết quả đáp ứng các tuyên bố của nhà sản xuất. Phương pháp xét nghiệm FT4, TSH và TPO-Ab tại bệnh viện đủ điều kiện tiêu chuẩn kỹ thuật để thực hiện đo mẫu cho bệnh nhân.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Hùng Vương, đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vasileiou M, Gilbert J, Fishburn S, Boelaert K.** Thyroid Disease Assessment and Management: Summary of NICE Guidance. BMJ. 2020;m41. doi:10.1136/bmj.m41
2. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.** 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): EP15-A3,** User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline, Third Edition, 2014.
4. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): EP21-A:** Evaluation of Total Analytical Error for Quantitative Medical Laboratory Measurement Procedures, 2nd Edition, 2016.
5. Website: <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/biodatabase1.html>.

## KHẢO SÁT HOẠT ĐỘ ADAMTS 13 TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH BAN XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU HUYẾT KHỐI TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thành Vinh<sup>1</sup>, Lê Hữu Hoàng<sup>1</sup>, Thái Trúc Linh<sup>1</sup>,  
Lương Thị Hồng Gấm<sup>1</sup>, Lâm Trần Nhã Uyên<sup>1</sup>,  
Nguyễn Minh Tâm<sup>1</sup>, Vy Thế Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Chí Thanh<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu "Khảo sát hoạt độ ADAMTS 13 trong chẩn đoán bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối" tập trung đánh giá vai trò của enzym ADAMTS 13 trong việc hỗ trợ phát hiện và chẩn đoán bệnh lý này. Mục tiêu chính của nghiên cứu là xác định mối liên quan giữa mức giảm hoạt độ ADAMTS 13 với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, từ đó đề xuất phương pháp chẩn đoán chính xác và hiệu quả hơn. Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh, sử dụng các kỹ thuật định lượng enzym kết hợp với phân tích các chỉ số lâm sàng như công thức máu, xét nghiệm đông máu và các yếu tố phân tử liên quan. Kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt độ ADAMTS 13 giảm mạnh dưới 10% có giá trị đặc hiệu cao trong chẩn đoán bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, đồng thời mức giảm này có mối tương quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, đặc biệt là tình trạng xuất huyết và thiếu máu huyết tán. Nghiên cứu khẳng định rằng xét nghiệm ADAMTS 13 là công cụ quan

trọng giúp phân biệt bệnh này với các rối loạn tương tự, như hội chứng tăng ure máu tán huyết. Việc áp dụng xét nghiệm ADAMTS 13 trong thực hành lâm sàng được kỳ vọng sẽ nâng cao hiệu quả chẩn đoán, theo dõi và điều trị bệnh nhân mắc bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.

**Từ khóa:** ADAMTS 13, chẩn đoán, xuất huyết, giảm tiểu cầu, huyết khối, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF ADAMTS 13 ACTIVITY IN THE DIAGNOSIS OF THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AT CHO RAY HOSPITAL

The study "Investigation of ADAMTS 13 Activity in the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura" focuses on evaluating the role of the ADAMTS 13 enzyme in aiding the detection and diagnosis of this condition. The primary objective is to identify the correlation between reduced ADAMTS 13 activity and clinical as well as subclinical symptoms, thereby proposing a more accurate and effective diagnostic approach. The study was conducted on a group of patients suspected of having the disease, employing enzymatic quantification techniques alongside the analysis of clinical indicators such as blood counts, coagulation tests, and related molecular factors.

<sup>1</sup>Khoa Sinh hoá Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>2</sup>Khoa Huyết Học Bệnh viện Chợ Rẫy

<sup>3</sup>Trường ĐH Quốc tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thành Vinh

SĐT: 0908487348

Email: thanhvinhtran2002@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 12.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

The findings reveal that a significant reduction in ADAMTS 13 activity, below 10%, has high specificity in diagnosing thrombotic thrombocytopenic purpura. Additionally, this decrease strongly correlates with the severity of symptoms, particularly hemorrhage and hemolytic anemia. The study underscores that ADAMTS 13 testing is a critical tool for distinguishing this condition from similar disorders, such as hemolytic uremic syndrome. Incorporating ADAMTS 13 testing into clinical practice is expected to enhance the effectiveness of diagnosis, monitoring, and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura.

**Keywords:** ADAMTS 13, diagnosis, hemorrhage, thrombocytopenia, thrombosis, thrombotic thrombocytopenic purpura

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) là một rối loạn huyết học hiếm gặp và nghiêm trọng, đặc trưng bởi thiếu máu tán huyết vi mạch (MAHA) và giảm tiểu cầu, được xem là tình trạng cấp cứu nội khoa cần điều trị kịp thời. TTP bao gồm hai dạng chính: miễn dịch (iTTP) và bẩm sinh (cTTP). Trong đó, iTTP chiếm khoảng 90% ca bệnh, thường gặp ở người trưởng thành, với tần suất mắc từ 1,5-6 trường hợp/một triệu người/năm. Dạng này do thiếu hụt nghiêm trọng enzym ADAMTS 13, gây ra bởi cơ chế tự kháng thể. Ngược lại, cTTP là rối loạn di truyền do đột biến gen ADAMTS 13, xảy ra từ lúc sinh và di truyền theo kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường.

Cơ chế bệnh sinh liên quan đến thiếu hụt ADAMTS 13, một protease phân cắt yếu tố Von Willebrand (vWF). Khi enzym này bị thiếu, các chuỗi vWF lớn tích tụ, dẫn đến hình thành huyết khối vi mạch, gây tổn

thương cơ quan đích như thần kinh trung ương, thận và nội tạng. Biểu hiện lâm sàng của TTP đa dạng và không đồng nhất, gồm rối loạn tiêu hóa, mệt mỏi, xuất huyết, và triệu chứng thần kinh. Chỉ 5% bệnh nhân có đầy đủ năm triệu chứng kinh điển: MAHA, giảm tiểu cầu, sốt, triệu chứng thần kinh, và tổn thương thận cấp, gây khó khăn trong chẩn đoán và dễ nhầm lẫn với các bệnh lý huyết khối vi mạch khác [1].

Chẩn đoán dựa trên biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13. Giảm dưới 10% ADAMTS 13 là tiêu chuẩn quan trọng, nhưng xét nghiệm này chỉ thực hiện tại các cơ sở chuyên sâu, gây khó khăn cho các tuyến dưới. Nghiên cứu hoạt độ ADAMTS 13 nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân TTP và nhóm cần chẩn đoán phân biệt; phân tích mối liên quan giữa hoạt độ ADAMTS 13 và các đặc điểm sinh học; đánh giá hiệu quả điều trị. Kết quả nghiên cứu sẽ hỗ trợ cải thiện chẩn đoán, điều trị và nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân mắc bệnh lý hiếm gặp này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca hồi cứu.

### Đối tượng nghiên cứu

Tất cả những bệnh nhân có biểu hiện giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch được làm xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2020 đến 6/2024. Dựa vào kết quả xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13  $> 10$  và ADAMTS 13  $\leq 10$ , nghiên cứu chia ra 2 nhóm bệnh TTP và nhóm chẩn đoán phân biệt với TTP.

### Cỡ mẫu

Cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu được xác định dựa vào mục tiêu nghiên cứu,

sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước tính hệ số tương quan.

$$n = \frac{C}{\frac{1}{4} \left[ \log_e \left( \frac{1+\rho}{1-\rho} \right) \right]^2} + 3$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu

C: hằng số liên quan đến sai lầm loại I và loại II (với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,20$  hay Power = 0,8, C = 7,85)

$\rho$ : hệ số tương quan giữa ADAMTS 13 với biến số lâm sàng, cận lâm sàng (tham khảo từ nghiên cứu trước)

Sử dụng hai giá trị này để ước tính, chúng tôi ghi nhận cỡ mẫu theo bảng sau:

**Bảng 1: Bảng ước tính cỡ mẫu**

|                    | <b>C (khi <math>\alpha = 0,05</math> và <math>\beta = 0,20</math> hay Power = 0,8)</b> | <b>n</b> |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| $r^2 \approx 0,39$ | 7,85                                                                                   | 49       |

Cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là khoảng 49 trường hợp với kết quả ADAMTS 13  $\leq 10\%$  (TTP) và 49 trường hợp ADAMTS 13  $> 10\%$ .

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả những bệnh nhân có biểu hiện giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết vi mạch được làm xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2020 đến 6/2024.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, không rõ ràng, không thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

#### **Phương pháp nghiên cứu**

Hồ sơ nghiên cứu được chọn dựa trên dữ liệu từ Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy, gồm bệnh nhân xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 từ 1/2020 đến 6/2024. Thông tin hành chính, bệnh sử, triệu chứng, và kết quả xét nghiệm lúc chẩn đoán (huyết học, sinh hóa, miễn dịch) được thu thập. Hoạt độ ADAMTS 13 được đo bằng phương pháp ELISA, sử dụng đoạn vWF tái tổ hợp, với hoạt động ADAMTS 13 tỉ lệ nghịch với nồng độ chất nền còn sót lại. Biến số dịch tễ học gồm tuổi (định lượng) và giới tính (định tính). Lâm sàng được chia nhóm theo dấu hiệu thiếu máu, xuất huyết, thần kinh, thận, và sốt. Các xét nghiệm huyết đồ, sinh hóa, đông máu, và TPTNT là biến định lượng.

Tổn thương thận được xác định khi creatinine  $> 132 \mu\text{mol/L}$ , và tăng LDH khi LDH  $> 220 \text{ U/L}$ . Mức độ thiếu máu và giảm tiểu cầu được phân loại theo các nhóm định tính [2][3].

#### **Xử lý phân tích kết quả**

Các dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích bằng chương trình Excel 2010 và SPSS 22.

Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân phối tần số và tỷ lệ %. Biến số định lượng được mô tả bằng số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn. Khi so sánh hai tỷ lệ bằng phép kiểm  $\chi^2$ , t-test hay Mann-Whitney. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

Đánh giá hệ số tương quan Spearman với mức độ tương quan:

- $|r| \geq 0,7$ : rất chặt
- $|r| = 0,5-0,7$ : khá chặt
- $|r| = 0,3-0,5$ : vừa
- $|r| < 0,3$ : yếu.

Trình bày kết quả của số liệu dưới hình thức bảng và biểu đồ bằng chương trình Excel 2010.

#### **Y đức của nghiên cứu**

Thông tin của bệnh nhân được bảo mật chặt chẽ theo quy định của Bệnh viện Chợ Rẫy nhằm đảm bảo tính riêng tư và an toàn dữ liệu. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân

có thể gặp phải những biến chứng như tác dụng phụ của liệu pháp thay huyết tương hoặc các loại thuốc điều trị. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Chợ Rẫy phê duyệt theo Quyết định số 1835/GCN-HĐĐĐ, đảm bảo tuân thủ đầy đủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y học.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, sinh học**

**Bảng 2: Đặc điểm dịch tễ**

|                                             |     | Kết quả                                      |                                      | p     |
|---------------------------------------------|-----|----------------------------------------------|--------------------------------------|-------|
|                                             |     | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 $\leq$ 10% N= 50 | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13>10% N=51 |       |
| <b>Giới (n, %)</b>                          | Nữ  | Nữ: 30 (60)                                  | Nữ :27 (52,9)                        | 0,549 |
|                                             | Nam | Nam: 20 (40)                                 | Nam: 24 (47,1)                       |       |
| <b>Tuổi (trung vị, nhỏ nhất - Lớn nhất)</b> |     | 45 (19-80)                                   | 52(16-101)                           | 0,427 |

Trong nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13  $\leq$  10%, có 30 bệnh nhân là nữ (chiếm 60%) và 20 bệnh nhân là nam (chiếm 40%), với tỷ lệ nữ/nam là 1,5/1 và tuổi trung vị là 45 tuổi. Đối với nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13 > 10%, nữ giới chiếm 52,9% và tuổi trung vị là 52 tuổi. Sự khác

Nghiên cứu đã ghi nhận được 101 trường hợp bệnh nhân mắc tình trạng giảm tiểu cầu kèm thiếu máu tán huyết vi mạch, được thực hiện xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 06/2024.

#### **Dịch tễ**

Đặc điểm dịch tễ của 101 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được trình bày theo bảng 2.

biệt về giới tính và độ tuổi giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê.

#### **Đặc điểm lâm sàng**

##### **Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm bệnh nhân được thể hiện ở bảng 3.

**Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng**

|                     | Kết quả                                                |                                               | p      |
|---------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------|
|                     | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 $\leq$ 10%<br>N= 50 (N, %) | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13>10%<br>N=51(N, %) |        |
| Thiếu máu           | 50 (100)                                               | 51 (100)                                      |        |
| Xuất huyết          | 44 (88)                                                | 15 (29,4)                                     | <0,001 |
| Thần kinh           | 34 (68)                                                | 5 (9,8)                                       | <0,001 |
| Sốt                 | 10 (20)                                                | 26 (51)                                       | 0,02   |
| Tổn thương thận cấp | 3 (6%)                                                 | 25 (49)                                       | <0,001 |

Tất cả bệnh nhân đều có thiếu máu (100%). Nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% ghi

nhận xuất huyết ở 88%, tổn thương thần kinh 68%, sốt 20%, và tổn thương thận cấp 6%.

Nhóm ADAMTS 13 > 10% có tỷ lệ sốt và tổn thương thận cao hơn, lần lượt 51% và 49%, nhưng triệu chứng thần kinh chỉ chiếm 9,8%. Sự khác biệt lâm sàng giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với  $p < 0,001$  cho triệu

chứng thần kinh và tổn thương thận, và  $p = 0,02$  cho triệu chứng sốt.

#### **Đặc điểm vị trí xuất huyết**

Trong số 50 bệnh nhân TTP vị trí xuất huyết được mô tả theo bảng 4 như sau:

**Bảng 4. Đặc điểm vị trí xuất huyết**

| Vị trí xuất huyết | Kết quả N (%) |
|-------------------|---------------|
| Không xuất huyết  | 6 (12)        |
| Da                | 34 (68)       |
| Niêm mạc          | 10 (20)       |

Có 44 trường hợp có biểu xuất huyết, trong đó chủ yếu là xuất huyết da chiếm 68%. Xuất huyết niêm như xuất huyết tiêu hóa, rong kinh có 10 bệnh nhân chiếm 20%.

#### **Mức độ thiếu máu**

Mức độ thiếu máu của 50 bệnh nhân TTP mô tả theo bảng 5.

**Bảng 5: Đặc điểm về thiếu máu.**

| Mức độ thiếu máu     | N (%)   |
|----------------------|---------|
| Thiếu máu nhẹ        | 3 (6)   |
| Thiếu máu trung bình | 14 (28) |
| Thiếu máu nặng       | 33 (66) |

Biểu hiện thiếu máu mức độ nặng chiếm đa số với 33 bệnh nhân (66%), có 3 bệnh nhân thiếu máu mức độ nhẹ (6%).

#### **Phân nhóm triệu chứng thần kinh**

Đa số biểu hiện thần kinh mức độ nhẹ với 27 bệnh nhân (54%), biểu hiện mức độ nặng chiếm 32%.

#### **Đặc điểm số lượng triệu chứng lâm sàng**

Nghiên cứu ghi nhận số lượng triệu chứng lâm sàng biểu hiện ở nhóm bệnh nhân TTP theo bảng 6

**Bảng 6: Đặc điểm số lượng triệu chứng lâm sàng**

| Số triệu chứng | Kết quả (N, %) |
|----------------|----------------|
| 2 triệu chứng  | 15 (30)        |
| 3 triệu chứng  | 29 (58)        |
| 4 triệu chứng  | 6 (12)         |
| 5 triệu chứng  | 0 (0)          |
| Tổng           | 50 (100)       |

Đa số bệnh nhân biểu hiện 3 triệu chứng lâm sàng (58%) và nghiên cứu không ghi nhận có trường hợp nào biểu hiện đầy đủ 5 triệu chứng lâm sàng.

**Đặc điểm thời gian từ khi khởi phát triệu chứng cho đến khi chẩn đoán xác định ở nhóm bệnh nhân TTP**

Nghiên cứu khảo sát thời gian từ khi bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng lâm sàng đến khi được chẩn đoán xác định TTP, kết quả ghi nhận được theo bảng 7 như sau.

**Bảng 7. Thời gian chẩn đoán**

| Thời gian                  | Kết quả                                              |
|----------------------------|------------------------------------------------------|
|                            | Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (nhỏ nhất – lớn nhất) |
| Thời gian chẩn đoán (ngày) | 7,5 $\pm$ 1,01 (2–45)                                |

**Nhận xét:** Thời gian chẩn đoán chính xác TTP có trung bình là 7,5 ngày, bệnh nhân được chẩn đoán xác định TTP sớm nhất là 2 ngày và chậm nhất là 45 ngày.

Qua quá trình khai thác bệnh sử, khám lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán nghiên cứu ghi nhận các nguyên nhân liên quan tới bệnh TTP theo bảng 8 sau đây.

**Các nguyên nhân có liên quan đến bệnh TTP**

**Bảng 8: Các nguyên nhân có liên quan đến bệnh TTP**

| Nguyên nhân         | Kết quả (N, %) |
|---------------------|----------------|
| Chưa rõ nguyên nhân | 45 (90)        |
| Thai kỳ             | 2 (4)          |
| Lupus               | 3 (6)          |
| Tổng                | 50 (100)       |

Đa số trường hợp không ghi nhận được nguyên nhân liên quan đến bệnh (45 bệnh nhân chiếm 90%), 3 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là lupus, 2 bệnh nhân mắc bệnh trong thai kỳ.

**Đặc điểm thang điểm PLASMIC**

2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu được khảo sát thang điểm PLASMIC (Bảng 9).

**Bảng 9: Thang điểm PLASMIC**

|                    | Kết quả                                             |                                                | p       |
|--------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|
|                    | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 $\leq$ 10 %<br>(N = 50) | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 > 10 %<br>(N = 51) |         |
| Thang điểm PLASMIC | 5 (4-7)*                                            | 4 (2-7)*                                       | < 0,001 |

\*: trung vị (nhỏ nhất-lớn nhất)

Quan sát cho thấy nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13  $\leq$  10% có điểm PLASMIC trung vị là 5, trong khi nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13 > 10% có điểm PLASMIC trung vị là 4. Sự khác biệt này đạt ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận rằng trong nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% vẫn có một trường hợp với điểm PLASMIC < 5, thuộc nhóm nguy

cơ thấp. Ngược lại, nhóm bệnh nhân ADAMTS 13 > 10% cũng xuất hiện ba trường hợp có điểm PLASMIC > 5, thuộc nhóm nguy cơ trung bình và cao.

**Đặc điểm sinh học**

Đặc điểm các chỉ số huyết học: Kết quả các chỉ số huyết học ở 2 nhóm bệnh nhân được mô tả theo bảng 10.

**Bảng 10: Đặc điểm các chỉ số huyết học**

|                           | Kết quả                                       |                                               | P       |
|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
|                           | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 ≤ 10%<br>(N = 50) | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 > 10%<br>(N = 51) |         |
| RBC (10 <sup>12</sup> /L) | 2,5 (2,3 - 2,6)*                              | 2,9 (2,7 - 3,1)*                              | < 0,001 |
| HGB (g/L)                 | 76 (71,5 - 79,8)*                             | 84 (79,1 - 87,4)*                             | 0,012   |
| PLT (10 <sup>9</sup> /L)  | 12,5 (12,1 - 17,8)*                           | 39 (36,6 - 50,8)*                             | < 0,001 |
| PT (giây)                 | 12,3 (11,6 - 13,1)*                           | 14,8 (14 - 16,2)*                             | < 0,001 |
| APTT (giây)               | 27,8 (26,1 - 28,8)*                           | 32,7 (31,6 - 36,5)*                           | < 0,001 |
| Mảnh vỡ hồng cầu (%)      | 3                                             |                                               |         |

\*: trung vị (khoảng tứ phân vị)

Chỉ số trung vị số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, số lượng tiểu cầu của Các chỉ số như số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, và số lượng tiểu cầu của nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13 ≤ 10% lần lượt là  $2,5 \times 10^{12}/L$ , 76 g/L và  $12,5 \times 10^9/L$ , thấp hơn đáng kể so với trung vị của nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS 13 > 10%, với các giá trị tương ứng lần lượt là  $2,9 \times 10^{12}/L$ , 84 g/L và  $39 \times 10^9/L$ . Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với các giá trị p lần lượt là < 0,001, 0,012 và 0,001. Về các chỉ số đông máu, nhóm bệnh nhân có ADAMTS 13 ≤

10% có thời gian Prothrombin (PT) và Thời gian Thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT) lần lượt là 12,5 giây và 27,8 giây, thấp hơn so với nhóm ADAMTS 13 > 10% với các giá trị PT và APTT lần lượt là 14,8 giây và 32,7 giây. Sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Ngoài ra, nhóm bệnh nhân ADAMTS 13 ≤ 10% có trung vị mảnh vỡ hồng cầu trong phết máu ngoại biên là 3.

**Đặc điểm các chỉ số sinh hóa**

Nghiên cứu ghi nhận đặc điểm các chỉ số sinh hóa ở 2 nhóm BN theo bảng 11.

**Bảng 11: Đặc điểm các chỉ số sinh hóa**

|                       | Kết quả                                       |                                               | P       |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
|                       | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 ≤ 10%<br>(N = 50) | Nhóm bệnh nhân<br>ADAMTS 13 > 10%<br>(N = 51) |         |
| Creatinin (μmol/L)    | 88 (77,4- 123,2) *                            | 211 (167,2- 255,2) *                          | < 0,001 |
| AST (U/L)             | 55,4 (56,7 - 84,42)                           | 57 (62 - 198) *                               | 0,881   |
| ALT (U/L)             | 29,3 (30,6 - 45,2) *                          | 39,5 (45,8 - 100,4) *                         | 0,091   |
| Bilirubin TP (μmol/L) | 42,5 (40,8 - 59,5) *                          | 18,8 (22,2 - 47,8) *                          | < 0,001 |
| Bilirubin GT (μmol/L) | 34 (30,6 - 44,2) *                            | 10,2 (10,2 - 18,8) *                          | < 0,001 |
| LDH (U/L)             | 1302 (1291-1755) *                            | 968 (624 - 1312) *                            | < 0,001 |

\*: trung vị (khoảng tứ phân vị)

Nhóm bệnh nhân có mức ADAMTS  $13 \leq 10\%$  ghi nhận chỉ số creatinine là  $88 \mu\text{mol/L}$ , thấp hơn đáng kể so với nhóm ADAMTS  $13 > 10\%$ , với giá trị tương ứng là  $211 \mu\text{mol/L}$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Về chỉ số AST và ALT, nhóm ADAMTS  $13 \leq 10\%$  có giá trị thấp hơn so với nhóm ADAMTS  $13 > 10\%$ , tuy nhiên, sự

khác biệt không đạt ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,881 và 0,091. Ngược lại, các chỉ số bilirubin toàn phần/trực tiếp và LDH của nhóm ADAMTS  $13 \leq 10\%$  lại cao hơn so với nhóm ADAMTS  $13 > 10\%$ , với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

#### Đặc điểm xét nghiệm miễn dịch

**Bảng 12: Đặc điểm xét nghiệm miễn dịch**

|                                  | Số bệnh nhân (N, %) (N = 50) |
|----------------------------------|------------------------------|
| Coombs trực tiếp dương tính (1+) | 1 (2)                        |
| Coombs gián tiếp dương tính      | 0 (0)                        |
| ANA dương tính                   | 6 (12)                       |

Biểu hiện thiếu máu với xét nghiệm coombs âm tính chiếm đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu, nghiên cứu chỉ ghi nhận 1 trường hợp coombs dương tính (1+). Có 6 bệnh nhân dương tính với xét nghiệm ANA.

#### Mối liên quan giữa hoạt độ ADAMTS 13 với các đặc điểm sinh học

Nghiên cứu khảo sát sự tương quan giữa hoạt độ ADAMTS 13 với các đặc điểm sinh học, kết quả được ghi nhận theo bảng 13.

**Bảng 13: Sự tương quan giữa hoạt độ ADAMTS 13 với các đặc điểm sinh học**

|      | Hệ số tương quan với hoạt độ ADAMTS 13 (r) | p         |
|------|--------------------------------------------|-----------|
| RBC  | 0,41                                       | $< 0,001$ |
| HGB  | 0,3                                        | 0,02      |
| PLT  | 0,571                                      | $< 0,001$ |
| PT   | 0,269                                      | 0,02      |
| APTT | 0,539                                      | $< 0,001$ |
| LDH  | -0,434                                     | $< 0,001$ |
| CRE  | 0,341                                      | $< 0,001$ |

Các chỉ số RBC, HGB, PLT, PT, APTT, Creatinin đều có tương quan thuận với hoạt độ ADAMTS 13 trong đó giá trị số lượng tiểu cầu và APTT có mức độ tương quan khá chặt với chỉ số ADAMTS 13. Chỉ số LDH tương quan nghịch với hoạt độ ADAMTS 13 với mức độ tương quan vừa.

#### IV. BÀN LUẬN

##### Đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, sinh học

Nhóm bệnh nhân có hoạt độ ADAMTS  $13 \leq 10\%$  gồm 50 trường hợp, trong đó nữ chiếm ưu thế với 60%, độ tuổi trung vị là 45 (từ 19 đến 80 tuổi), chủ yếu dưới 60 tuổi (74%). Trong nhóm ADAMTS  $13 > 10\%$ , nữ

chiếm 52,9%, độ tuổi trung vị là 52, không có khác biệt về giới tính và độ tuổi giữa hai nhóm. Các nghiên cứu trước đây như Hoàng Nguyên Khanh [4], Tôn Minh Trí [5], và Mark Levandovsky [6] đều ghi nhận tuổi trung vị từ 42-49 và tỷ lệ nữ giới cao hơn, tương đồng với dịch tễ học bệnh TTP.

Triệu chứng lâm sàng ở nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% phổ biến là thiếu máu (100%), xuất huyết (88%), triệu chứng thần kinh (68%), sốt (20%), và suy thận (6%). Trong khi đó, nhóm ADAMTS 13  $>$  10% có tỷ lệ thiếu máu (100%), suy thận (51%), và sốt (49%) cao hơn, nhưng xuất huyết (29,4%) và triệu chứng thần kinh (9,8%) thấp hơn. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ) và phản ánh cơ chế bệnh sinh đặc thù. TTP gây tán huyết vi mạch, hình thành huyết khối giàu tiểu cầu, dẫn đến sốt, thiếu máu, và triệu chứng thần kinh, nhưng ít gây suy thận hay rối loạn đông máu so với các bệnh lý phân biệt khác. Việc đo hoạt độ ADAMTS 13 là cần thiết để xác định chẩn đoán và xử trí chính xác.

Xuất huyết trong TTP thường là dưới da (68%), trong khi xuất huyết niêm mạc chỉ chiếm 20%. Tỷ lệ này phù hợp với các nghiên cứu của Hoàng Nguyên Khanh [4], Tôn Minh Trí [5], và George JN [8]. Thiếu máu nặng gặp ở 66% bệnh nhân, tương tự kết quả của Tôn Minh Trí và Evaren E. Page [1]. Biểu hiện thần kinh ở mức độ nhẹ chiếm 54%, nặng là 32%, thấp hơn các nghiên cứu khác nhưng có tính tương đồng.

Đặc điểm lâm sàng TTP rất đa dạng, hiếm khi đủ cả năm triệu chứng kinh điển (thiếu máu, xuất huyết giảm tiểu cầu, rối loạn thần kinh, suy thận, sốt), phần lớn chỉ biểu

hiện ba triệu chứng (58%). Việc chẩn đoán thường bị chậm trễ, với thời gian trung bình từ khởi phát triệu chứng đến chẩn đoán là 6 ngày, phản ánh khó khăn trong nhận diện bệnh ở Việt Nam so với nghiên cứu của Kremer Hovinga JA [7] ở các trung tâm lớn (1 ngày).

Về nguyên nhân, đa số các trường hợp TTP là vô căn (77-86,5%), số còn lại liên quan đến thai kỳ hoặc bệnh tự miễn. Hạn chế trong nghiên cứu là chưa thực hiện được xét nghiệm kháng thể chống ADAMTS 13 và đột biến gen, ảnh hưởng đến chẩn đoán các trường hợp TTP bẩm sinh.

Thang điểm PLASMIC giúp định hướng chẩn đoán, với nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% có trung vị điểm là 5 (nguy cơ trung bình), nhóm  $>$  10% là 4 (nguy cơ thấp). Tuy nhiên, việc phân biệt lâm sàng giữa TTP và các bệnh lý khác gặp khó khăn, cần dựa vào xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 để xác định chính xác.

#### **Đặc điểm sinh học**

Các chỉ số huyết học của nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% như hồng cầu, hemoglobin và tiểu cầu thấp hơn đáng kể nhóm ADAMTS 13  $>$  10% ( $p < 0,05$ ), phản ánh tình trạng thiếu máu nặng và nguy cơ xuất huyết cao. Thời gian PT và APTT ở nhóm này cũng thấp hơn, nhưng TTP hiếm khi gây rối loạn đông máu, trừ khi có các bệnh lý phân biệt như DIC. Trung vị số mảnh vỡ hồng cầu trên phết máu ngoại biên ở nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% là 3%, tương đồng các nghiên cứu trước.

Về sinh hóa, nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% có creatinine trung vị 88  $\mu\text{mol/L}$ , thấp hơn nhóm ADAMTS 13  $>$  10% (211  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p <$

0,001). Bilirubin và LDH tăng cao ở nhóm ADAMTS 13  $\leq$  10% phản ánh tình trạng tán huyết mạnh mẽ hơn. Chỉ số LDH trung vị là 1302 U/L, tương đồng với các nghiên cứu khác. TTP thường không gây tổn thương thận cấp, nhưng khi xuất hiện cần cân nhắc các chẩn đoán khác.

Xét nghiệm miễn dịch phát hiện một trường hợp dương tính Coombs trực tiếp và 6 trường hợp ANA dương tính. Tán huyết trong TTP chủ yếu do cơ chế cơ học, nhưng các trường hợp thứ phát do lupus hoặc bệnh ác tính cần xét nghiệm miễn dịch để hỗ trợ chẩn đoán và điều trị. Một trường hợp lupus dương tính Coombs trong nghiên cứu đáp ứng tốt với thay huyết tương, corticoid, và azathioprine.

#### **Mối liên quan giữa hoạt độ ADAMTS 13 với các đặc điểm sinh học**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số RBC, HGB, PLT, PT, APTT và creatinine đều có mối tương quan thuận với hoạt độ ADAMTS 13, đặc biệt tiểu cầu và APTT có tương quan chặt chẽ với ADAMTS 13, trong khi LDH có mối tương quan nghịch vừa. Các chỉ số này có thể giúp dự đoán mức độ giảm ADAMTS 13. Báo cáo của Bendapudi (2015) từ Đại học Harvard cho thấy sự khác biệt rõ rệt về tiểu cầu ( $P < 0,0001$ ) và creatinine ( $P < 0,0001$ ) giữa các nhóm ADAMTS 13  $\leq 10\%$  và  $> 10\%$ , nhưng các yếu tố khác như thần kinh, sốt, haematocrit và LDH không có sự khác biệt ( $P > 0,05$ ).

Suy thận hiếm gặp nhưng nghiêm trọng ở bệnh nhân thiếu ADAMTS 13 nặng, và cần phân biệt TTP với các bệnh lý khác như HUS, đông máu nội mạch rải rác hoặc bệnh lý ác tính, vì chúng có thể gây suy thận và dễ

nhầm với TTP. TTP và HUS trước đây thường được gộp chung, nhưng suy thận ở TTP thường nhẹ và thoáng qua, chỉ rõ ràng khi bệnh kéo dài hoặc kết hợp với nguyên nhân khác như cấy ghép tạng hay nhiễm E. coli. Bệnh nhân TTP trẻ tuổi có suy thận cần xét nghiệm đột biến gen ADAMTS 13.

Creatinine có mối tương quan vừa với ADAMTS 13 trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên sự khác biệt này có thể do biểu hiện lâm sàng không đồng nhất ở các nhóm TMA. Thiếu hụt ADAMTS 13 dẫn đến TTP, do ADAMTS 13 phân cắt yếu tố von Willebrand (VWF), và yếu tố VIII có thể điều chỉnh quá trình này. Mối liên hệ giữa ADAMTS 13 và các yếu tố đông máu cần được nghiên cứu thêm để làm rõ vai trò của ADAMTS 13 trong cầm máu và bệnh lý liên quan.

#### **V. KẾT LUẬN**

Nghiên cứu "Khảo sát hoạt độ ADAMTS 13 trong chẩn đoán bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP)" đã chỉ ra rằng hoạt độ ADAMTS 13 giảm dưới 10% là dấu hiệu có giá trị đặc hiệu cao trong việc chẩn đoán TTP. Sự thiếu hụt enzym này có mối liên quan chặt chẽ với các biểu hiện lâm sàng như xuất huyết, thiếu máu tan huyết vi mạch, và triệu chứng thần kinh, giúp phân biệt TTP với các bệnh lý vi mạch huyết khối khác như HUS và DIC. Kết quả nghiên cứu cũng nhấn mạnh vai trò quan trọng của các chỉ số sinh học như số lượng tiểu cầu, LDH, bilirubin, và APTT trong việc định hướng chẩn đoán. Các xét nghiệm này có thể hỗ trợ đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh và theo dõi đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, nghiên

cứu ghi nhận một số hạn chế, bao gồm tỷ lệ lớn các trường hợp không xác định được nguyên nhân chính xác, và việc thiếu các xét nghiệm chuyên sâu về đột biến gen hoặc kháng thể kháng ADAMTS 13. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu bổ sung để hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh cũng như cải thiện phương pháp chẩn đoán và điều trị.

Tóm lại, xét nghiệm hoạt độ ADAMTS 13 là công cụ quan trọng, không chỉ nâng cao hiệu quả chẩn đoán mà còn hỗ trợ trong điều trị và tiên lượng bệnh nhân TTP, đặc biệt ở các trung tâm y tế chuyên sâu. Việc ứng dụng rộng rãi xét nghiệm này sẽ góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc và giảm thiểu nguy cơ tử vong cho bệnh nhân mắc bệnh lý hiếm gặp này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017 Apr 6;1(10):590-600.
2. **Badireddy M, Baradhi KM.** Chronic Anemia. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).
3. **MD Yulia Lin, FRCPC, Lynda M** (2005). Proposed guidelines for platelet transfusion. *BCM J*, 47 (5), 245-248.
4. **Hoàng Nguyên Khanh và cộng sự** (2020), Đánh giá hiệu quả điều trị ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối bằng phương pháp thay huyết tương kết hợp thuốc ức chế miễn dịch tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP HCM, luận văn chuyên khoa cấp 2. Đại học y dược TP HCM.
5. **Tôn Minh Trí và cộng sự** (2018), “Đánh giá hiệu quả điều trị Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối tại Bệnh viện Chợ Rẫy”, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TP.HCM.
6. **Levandovsky M, Harvey D et al.** (2008), “Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): a 24-year clinical experience with 178 patients”, *J Hematol Oncol*, 1, pp. 23.
7. **Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR.** Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010;115(8):1500-1511.
8. **James N George.** Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA). Uptodate 2024.

## KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ BETA-CROSSLAPS TRONG HUYẾT THANH BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP TẠI BỆNH VIỆN STO PHƯƠNG ĐÔNG

Trần Văn Tiến<sup>1</sup>, Lê Thị Mai Dung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát nồng độ và tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps huyết thanh ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (VKDT) tại bệnh viện STO Phương Đông năm 2023- 2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang từ 11/2023 đến 7/2024 trên 171 bệnh nhân VKDT tại Bệnh viện STO Phương Đông. **Kết quả:** Ở bệnh nhân VKDT, nồng độ trung bình của Beta-Crosslap huyết thanh là  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml. Tỷ lệ tăng Beta-Crosslap là 58.1%. Có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ Beta-Crosslaps với tuổi ( $r=0.234$ ;  $P=0.002$ ), với huyết áp tâm trương ( $r=0.177$ ;  $P=0.023$ ) và với glucose ( $r=0.155$ ;  $P=0.043$ ). Tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở nhóm bệnh nhân VKDT chiếm 68.1%. Khi phân tích đơn biến, nữ giới và tuổi  $\geq 60$  là các yếu tố nguy cơ tăng Beta-Crosslaps. Khi phân tích đa biến, chỉ có nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập với OR là 2.62 và  $P=0.019$ . **Kết luận:** Ở bệnh nhân VKDT, nồng độ trung bình của Beta-Crosslaps là  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml, tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps là 58.1% và nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng Beta-Crosslaps.

**Từ khóa:** viêm khớp dạng thấp, Beta-Crosslaps

### SUMMARY

#### SURVEY OF BETA-CROSSLAPS CONCENTRATION IN SERUM OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AT STO PHUONG DONG HOSPITAL

**Objective:** To investigate the concentration and increase rate of serum Beta-Crosslaps in patients with rheumatoid arthritis (RA) at STO Phuong Dong Hospital in 2023–2024. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study was conducted from November 2023 to July 2024 on 171 RA patients at STO Phuong Dong Hospital. **Results:** In RA patients, the average serum Beta-Crosslaps concentration was  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml, and the increase rate of Beta-Crosslaps was 58.1%. A weak positive correlation was observed between Beta-Crosslaps concentration and age ( $r=0.234$ ;  $P=0.002$ ), diastolic blood pressure ( $r=0.177$ ;  $P=0.023$ ), and glucose levels ( $r=0.155$ ;  $P=0.043$ ). The increase rate of Beta-Crosslaps in the RA patient group was 68.1%. In univariate analysis, female gender and age  $\geq 60$  were identified as risk factors for increased Beta-Crosslaps. In multivariate analysis, only female gender remained an independent risk factor with OR = 2.62 and  $P=0.019$ . **Conclusion:** In RA patients, the average serum Beta-Crosslaps concentration was  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml, the increase rate of Beta-Crosslaps was 58.1%, and female gender was an independent risk factor for increased Beta-Crosslaps.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, Beta-Crosslaps.

<sup>1</sup>Bệnh viện STO Phương Đông

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Tiến

Email: tranvantien32@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 15.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh xương khớp là một trong những căn bệnh phổ biến nhất thế giới và đang có xu hướng trẻ hóa. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) gọi giai đoạn 2011 – 2020 là “Thập niên xương và khớp” do số lượng bệnh nhân tăng cao <sup>1</sup>. Các bệnh cơ xương khớp cũng là nguyên nhân lớn nhất dẫn đến tàn tật. Trên toàn thế giới có khoảng 149 triệu người tàn tật do bệnh xương khớp, chiếm 17% tổng số người khuyết tật trên toàn thế giới <sup>2</sup>. Bệnh xương khớp có liên quan với rối loạn chuyển hóa xương. Rối loạn chuyển hóa xương có thể do tăng quá trình hủy xương hoặc giảm quá trình tạo xương. Nặng hơn có thể là vừa tăng quá trình hủy xương đồng thời giảm quá trình tạo xương. Beta-Crosslaps là một phân mảnh của collagen loại 1 được tạo ra trong quá trình hủy xương được xem là dấu ấn hủy xương. Nồng độ Beta-Crosslaps đánh giá quá trình hủy xương đã được Hội loãng xương quốc tế công nhận và sử dụng trên lâm sàng trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi một số bệnh lý cơ xương khớp <sup>3</sup>. Ở Việt nam Beta-Crosslaps chỉ được nghiên cứu nhiều trên các đối tượng bệnh nhân loãng xương hoặc nguy cơ loãng xương, béo phì, chưa có nghiên cứu nào về Beta-Crosslaps trên bệnh nhân bệnh xương khớp. Vậy có hay không mối liên quan giữa Beta-Crosslaps với bệnh viêm khớp dạng thấp (VKDT). Để trả lời cho câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành đề tài **“Khảo sát nồng độ Beta-Crosslaps trong huyết thanh bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại bệnh viện STO Phương Đông”** với 2 mục tiêu sau:

1. Khảo sát nồng độ Beta-Crosslaps và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân VKDT.
2. Xác định tỷ lệ tăng và các yếu tố nguy cơ làm tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 171 bệnh nhân được chẩn đoán VKDT và điều trị tại Bệnh viện STO Phương Đông từ 11/2023 đến 7/2024 .

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân được chẩn đoán VKDT dựa theo tài liệu hướng dẫn của Bộ Y tế<sup>4</sup>, có đủ các thông tin theo phiếu thu thập thông tin, đồng ý và ký tên tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân có tiền sử bệnh lý mãn tính về tuyến giáp và cận giáp, xơ gan, suy thận. Bệnh nhân không thu thập được đủ thông tin, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

**Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một số trung bình như sau:

$$n = (Z_{1-\alpha/2})^2 \cdot \frac{\sigma^2}{d^2}$$

Chọn  $\sigma = 1.31$  dựa vào kết quả nghiên cứu của Tulus Widiyanto<sup>5</sup> trên bệnh nhân VKDT,  $\alpha = 0.05$ ,  $d = 0.2$ , cỡ mẫu tối thiểu là 166 BN. Mẫu thu thập thực tế là 171.

### Kỹ thuật xét nghiệm Beta-Crosslaps

**Lấy và bảo quản mẫu:** Lấy 2ml máu tĩnh mạch vào ống huyết thanh. Để mẫu đứng yên ở nhiệt độ phòng cho máu đông hoàn toàn. Sau đó ly tâm 4000 vòng/phút trong 10 phút, tách lấy phần huyết thanh. Phân tích mẫu ngay trong vòng 1 giờ sau khi ly tâm tách huyết thanh hoặc mẫu bảo quản ở nhiệt độ 2-8°C. Có thể giữ được trong vòng 24 giờ.

**Phương pháp xét nghiệm:** Beta-Crosslaps được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang theo nguyên lý sandwich, trên hệ thống Cobas E411. Máy và thuốc thử của công ty Roche.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán tăng Beta-Crosslaps theo bảng 1.**

**Bảng 1. Beta-Crosslap tăng được định nghĩa theo tuổi như sau<sup>6</sup>**

|                | Nam               | Nữ                |
|----------------|-------------------|-------------------|
| <40 tuổi       | $\geq 0.41$ ng/mL | $\geq 0.3$ ng/mL  |
| $\geq 40$ tuổi | $\geq 0.43$ ng/mL | $\geq 0.41$ ng/mL |

**2.3. Biến số nghiên cứu**

**Các biến số lâm sàng:** Tuổi, giới, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương.

**Các biến số cận lâm sàng:** Beta-Crosslaps, Bạch cầu, Hồng cầu, Glucose, AST, ALT, Cholesterol, Triglyceride, Acid uric.

**2.4. Xử lý số liệu**

Số liệu trong nghiên cứu được mã hóa thành các biến số để quản lý và phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 27.0. Phần mềm Excel 2016 được sử dụng trong nghiên cứu để hỗ trợ cho chương trình Stata khi lưu trữ dữ liệu và vẽ biểu đồ.

**2.5. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Bệnh viện STO Phương Đông.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU****3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu****Bảng 2. Đặc điểm về tuổi và giới**

| Tuổi, nhóm tuổi |             | VKDT             |                |                | Giá trị P          |
|-----------------|-------------|------------------|----------------|----------------|--------------------|
|                 |             | Chung<br>(N=171) | Nam<br>(N=60)  | Nữ<br>(N=111)  |                    |
| Tuổi            | TB<br>(ĐLC) | 51.9<br>(14.8)   | 47.6<br>(14.5) | 54.2<br>(14.6) | 0.005 <sup>a</sup> |
| <40 tuổi        | N           | 36               | 17             | 19             | 0.086 <sup>b</sup> |
|                 | %           | 21.1             | 28.3           | 17.1           |                    |
| $\geq 40$ tuổi  | N           | 135              | 43             | 92             |                    |
|                 | %           | 78.9             | 71.7           | 82.9           |                    |
| Tỷ số Nữ/nam    |             | 1.85             |                |                |                    |

**Nhận xét:**

Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu khá cao ( $51.9 \pm 14.8$ ), đa số bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi (78.9%).

<sup>a</sup> – Phép kiểm t, <sup>b</sup>- phép kiểm chi bình phương  
Tuổi trung bình ở nữ giới cao hơn so với nam giới (54.2 so với 47.6,  $P=0.005$ ).  
Tỷ lệ nữ/nam là 1.85.

**Bảng 2. Đặc điểm về lâm sàng**

| Nhóm                     |                           | N   | TB $\pm$ ĐLC     | Tỷ lệ % |
|--------------------------|---------------------------|-----|------------------|---------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Chung                     | 171 | 22.9 $\pm$ 4.5   | 100%    |
|                          | Gầy (<18.5)               | 28  | 17.0 $\pm$ 1.0   | 16.4    |
|                          | Bình thường (18.5 – 22.9) | 74  | 20,9 $\pm$ 1.3   | 43.2    |
|                          | Thừa cân ( $\geq 23$ )    | 69  | 27.3 $\pm$ 3.3   | 40.4    |
| Huyết áp (mmHg)          | Huyết áp tâm thu          |     | 114.8 $\pm$ 14.9 |         |
|                          | Huyết áp tâm trương       |     | 72.4 $\pm$ 9.1   |         |

**Nhận xét:** Giá trị trung bình BMI của nhóm chung nằm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên nhóm thừa cân ( $BMI \geq 23$ ) chiếm tỷ lệ khá cao (40.4 %).

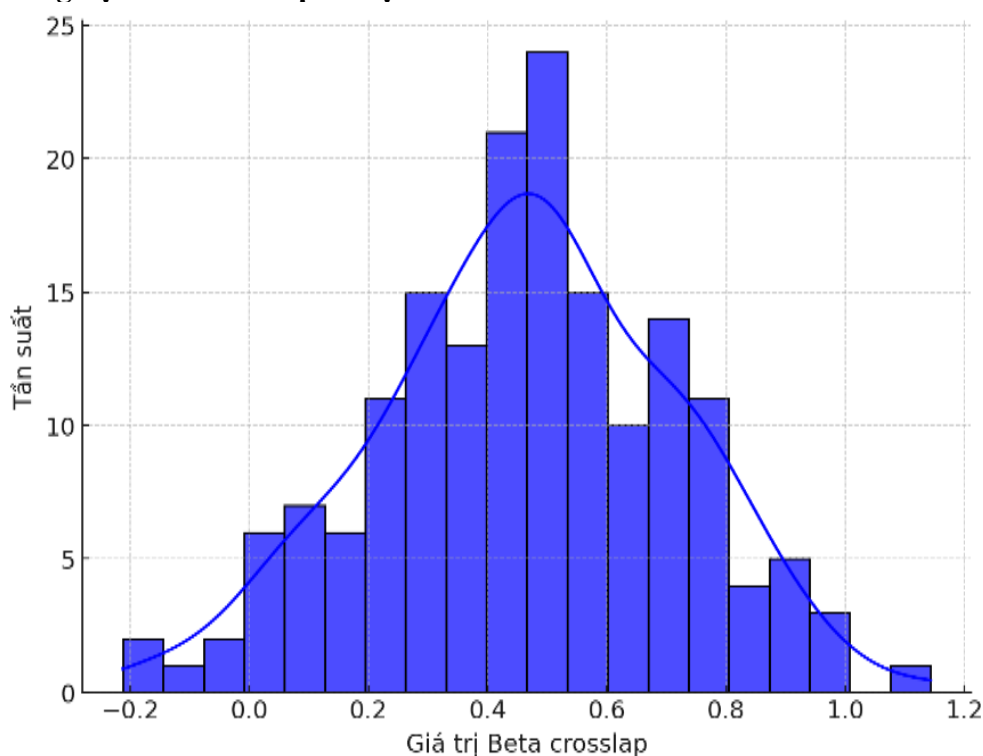
Giá trị trung bình của huyết áp tâm thu và tâm trương nằm trong giới hạn bình thường.

**Bảng 3. Đặc điểm về cận lâm sàng**

| Xét nghiệm                      | VKDT (N=171) |       |
|---------------------------------|--------------|-------|
|                                 | TB           | ĐLC   |
| Bạch cầu (G/L)                  | 7.4          | 2.4   |
| Hồng cầu (M/L)                  | 4.3          | 0.5   |
| PLT (G/L)                       | 258.9        | 77.5  |
| Glucose (mmol/L)                | 6.1          | 2.3   |
| AST (U/L)                       | 33.2         | 16.1  |
| ALT (U/L)                       | 40.1         | 26.1  |
| Cholesterol (mmol/L)            | 5.3          | 1.9   |
| Triglyceride (mmol/L)           | 2.3          | 1.8   |
| Acid uric ( $\mu\text{mol/L}$ ) | 339.6        | 106.9 |

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của Nồng độ glucose, Cholesterol toàn phần, Triglyceride cao hơn giới hạn trên của khoảng tham chiếu bình thường.

### 3.2. Nồng độ Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT



**Biểu đồ 1. Phân phối của nồng độ Beta-Crosslaps (N=171)**

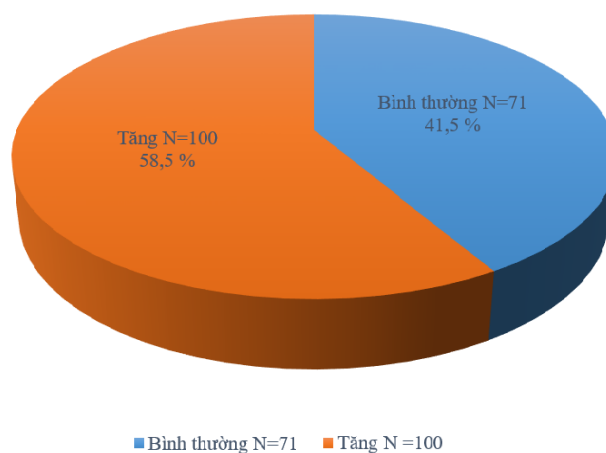
**Nhận xét:** Nồng độ Beta Crosslap ở bệnh nhân VKDT có phân phối chuẩn (kiểm định Kolmogorov – Smirnow) và giá trị trung bình là:  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml.

**Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ Beta-Crosslaps với các yếu tố liên quan**

|                          | Hệ số tương quan Pearson | Giá trị P |
|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Tuổi                     | 0.234                    | 0.002     |
| BMI                      | -0.013                   | 0.868     |
| HATT                     | 0.102                    | 0.193     |
| HATTr                    | 0.177                    | 0.023     |
| Bạch cầu (G/L)           | 0.096                    | 0.213     |
| Hồng cầu (M/L)           | -0.089                   | 0.249     |
| PLT (G/L)                | -0.111                   | 0.149     |
| Glucose (mmol/L)         | 0.155                    | 0.043     |
| AST (U/L)                | -0.022                   | 0.779     |
| ALT (U/L)                | -0.051                   | 0.508     |
| Cholesterol (mmol/L)     | -0.042                   | 0.585     |
| Triglyceride (mmol/L)    | 0.031                    | 0.689     |
| Acid uric ( $\mu$ mol/L) | -0.047                   | 0.546     |

**Nhân xét:** Ở bệnh nhân VKDT, có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ Beta-Crosslaps với tuổi ( $r=0.234$ ;  $P=0.002$ ), với HATTr ( $r=0.177$ ;  $P=0.023$ ) và với glucose ( $r=0.155$ ;  $P=0.043$ ).

### 3.3. Tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT

**Hình 1. Tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT**

**Nhận xét:** Tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT khá cao chiếm 58.1%.

**Bảng 5. Tình trạng tăng Beta-Crosslaps và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân VKDT**

| TB (ĐLC)        | Beta-Crosslaps     |              | Giá trị P          |
|-----------------|--------------------|--------------|--------------------|
|                 | Bình thường (N=53) | Tăng (N=113) |                    |
| Tuổi            | 49.4 (13.4)        | 53.6 (15.6)  | 0.060 <sup>a</sup> |
| Nữ giới, n (%)  | 38 (53.5)          | 73 (73.0)    | 0.009 <sup>b</sup> |
| Nam giới, n (%) | 33 (46.5)          | 27 (27.0)    |                    |

|                          |               |               |                    |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23.2 (4.8)    | 22.7 (4.3)    | 0.468 <sup>a</sup> |
| HATT (mmHg)              | 117.8 (17.5)  | 112.6 (12.4)  | 0.036 <sup>a</sup> |
| HATTr (mmHg)             | 74.9 (10.1)   | 70.5 (7.9)    | 0.003 <sup>a</sup> |
| Bạch cầu (G/L)           | 7.2 (2.2)     | 7.7 (2.5)     | 0.246 <sup>a</sup> |
| Hồng cầu (M/L)           | 4.5 (0.6)     | 4.2 (0.5)     | 0.003 <sup>a</sup> |
| PLT (G/L)                | 267.2 (91.9)  | 253.1 (65.2)  | 0.244 <sup>a</sup> |
| Glucose (mmol/L)         | 5.7 (1.7)     | 6.3 (2.6)     | 0.146 <sup>a</sup> |
| AST (U/L)                | 33.3 (16.0)   | 33.2 (16.0)   | 0.942 <sup>a</sup> |
| ALT (U/L)                | 43.2 (29.2)   | 37.9 (23.5)   | 0.186 <sup>a</sup> |
| Cholesterol (mmol/L)     | 5.3 (0.9)     | 5.3 (1.1)     | 0.821 <sup>a</sup> |
| Triglyceride (mmol/L)    | 2.3 (1.5)     | 2.3 (2.0)     | 0.904 <sup>a</sup> |
| Acid uric (μmol/L)       | 347.4 (109.3) | 334.1 (105.4) | 0.426 <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> – Phép kiểm t, <sup>b</sup> - phép kiểm chi bình phương

#### Nhận xét:

Nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn trong nhóm tăng Beta-Crosslaps so với nhóm còn lại.

Huyết áp tâm thu và tâm trương ở nhóm tăng Beta-Crosslaps thấp hơn so với nhóm còn lại (P<0.05).

Nhóm tăng Beta-Crosslaps có giá trị trung bình của số lượng hồng cầu thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê (P=0.003) so với nhóm không tăng.

**Bảng 6. Các yếu tố nguy cơ của tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT**

|                                   | Phân tích đơn biến  |           | Phân tích đa biến  |           |
|-----------------------------------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|
|                                   | OR (KTC 95%)        | Giá trị P | OR (KTC 95%)       | Giá trị P |
| Nữ giới                           | 2.34 (1.23 – 4.46)  | 0.009     | 2.62 (1.17 – 5.90) | 0.019     |
| Tuổi ≥60                          | 2.38 (1.18 – 4.79)  | 0.013     | 2.05 (0.90 – 4.69) | 0.087     |
| BMI ≥23 kg/m <sup>2</sup>         | 0.79 (0.42 – 1.46)  | 0.457     | 0.90 (0.45 – 1.80) | 0.779     |
| HATT ≥140 mmHg                    | 0.21 (0.05 – 0.81)  | 0.015     | 0.17 (0.04 – 0.80) | 0.025     |
| HATTr ≥90 mmHg                    | 0.33 (0.08 – 1.38)  | 0.116     | 0.39 (0.07 – 2.21) | 0.396     |
| Bạch cầu >10 G/L                  | 0.53 (0.21 – 1.38)  | 0.193     | 0.47 (0.16 – 1.41) | 0.180     |
| Hồng cầu <3.5 M/uL                | 2.59 (0.52 – 12.88) | 0.227     | 1.59 (0.28 – 9.05) | 0.599     |
| Tiểu cầu <200 G/L                 | 1.07 (0.48 – 2.41)  | 0.852     | 0.94 (0.39 – 2.31) | 0.909     |
| Glucose >6.1 mmol/L               | 1.38 (0.70 – 2.73)  | 0.346     | 1.11 (0.49 – 2.50) | 0.786     |
| AST >45 U/L                       | 1.19 (0.52 – 2.72)  | 0.667     | 1.37 (0.49 – 3.77) | 0.541     |
| ALT >45 U/L                       | 0.70 (0.35 – 1.39)  | 0.310     | 0.83 (0.35 – 1.95) | 0.672     |
| Cholesterol toàn phần >5.2 mmol/L | 0.69 (0.37 – 1.28)  | 0.250     | 0.49 (0.24 – 1.00) | 0.051     |
| Triglyceride >1.7 mmol/L          | 0.94 (0.51 – 1.74)  | 0.862     | 1.38 (0.66 – 2.87) | 0.388     |
| Acid uric >432 μmol/L             | 1.18 (0.54 – 2.56)  | 0.664     | 2.08 (0.77 – 5.62) | 0.146     |

**Nhận xét:** Khi phân tích đơn biến, nữ giới và tuổi  $\geq 60$  là các yếu tố nguy cơ tăng Beta-Crosslaps với giá trị OR lần lượt là 2.34; 2.38. Khi phân tích đa biến, chỉ có nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng Beta-Crosslaps với giá trị OR là 2.62 ( $P=0.019$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Về độ tuổi của bệnh nhân VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 15 đến 86 tuổi, tuổi trung bình là  $51.9 \pm 14.8$ , trong đó 78.9% bệnh nhân có độ tuổi từ 40 trở lên. Tuổi trung bình của nữ là  $54.2 \pm 14.6$  cao hơn so với nam là  $47.6 \pm 14.5$  sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P= 0.005$ ). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012)<sup>7</sup> trên 60 bệnh nhân VKDT có tuổi trung bình là  $54 \pm 13.6$ , bệnh nhân trên 40 tuổi chiếm 71.2%. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi lại thấp hơn so với nhiều nghiên cứu khác cả về tuổi trung bình và tỷ lệ người trên 50 tuổi. Tác giả Triệu Văn Mạnh (2023)<sup>8</sup> nghiên cứu trên 115 bệnh nhân VKDT, ghi nhận tuổi trung bình là  $60.04 \pm 9.9$ , bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm 87%. Nguyễn Văn Tuấn (2021)<sup>9</sup> nghiên cứu trên 103 bệnh nhân VKDT, tuổi trung bình là  $59.9 \pm 8.55$ , bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm tỷ lệ rất cao là 91.26%. Nghiên cứu của Đào Thị Yến (2022)<sup>10</sup> trên 153 bệnh nhân VKDT, tuổi trung bình là  $58.7 \pm 11.5$ , bệnh nhân trên 40 tuổi chiếm 92.1%.

Về tỷ số giới tính trong nhóm bệnh nhân VKDT, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ số nữ/nam là 1.85, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của các tác giả Triệu Văn Mạnh (2023)<sup>9</sup> là 2.5, Nguyễn Văn Tuấn (2021)<sup>9</sup> là 8.3, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012)<sup>7</sup> là 3 và

Đào Thị Yến (2022)<sup>10</sup> là 7.5. Mặc dù tỷ số nữ/nam trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trước, nhưng vẫn phản ánh đúng đặc điểm chung của bệnh VKDT, khi nữ giới có tỷ số mắc bệnh cao hơn nam giới.

Về BMI, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số BMI trung bình của nhóm bệnh nhân VKDT là  $22.9 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ . Về phân nhóm BMI, chúng tôi thu được các kết quả như sau: Nhóm bệnh nhân gầy (BMI  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ) chiếm tỷ lệ 16.4%, tương tự như kết quả nghiên cứu của Triệu Văn Mạnh (2023) 18.3%<sup>8</sup> và Hoàng Trung Dũng (2021) 15.1%<sup>11</sup>. Nhóm bệnh nhân có BMI bình thường (BMI từ  $18.5 - 22.9 \text{ kg/m}^2$ ) chiếm tỷ lệ cao nhất 43.3%, tương tự như kết quả nghiên cứu của Triệu Văn Mạnh (2023) 50.4%<sup>8</sup>, nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Hoàng Trung Dũng (2021) 67.2%<sup>11</sup>. Nhóm bệnh nhân thừa cân (BMI  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ ) chiếm 40.4%, cao hơn so với Triệu Văn Mạnh (2023) 31.3%<sup>8</sup> và Hoàng Trung Dũng (2021) 17.7%<sup>11</sup>. Điều này cho thấy mối nguy cơ của sự gia tăng tỷ lệ thừa cân trong cộng đồng do thay đổi lối sống và chế độ ăn uống có thể liên quan đến các bệnh như VKDT.

Về cận lâm sàng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một số thông số hóa sinh của bệnh nhân VKDT cao hơn giá trị bình thường. Cụ thể, giá trị trung bình của glucose huyết tương là  $6.1 \pm 2.3 \text{ (mmol/L)}$ , cholesterol toàn phần là  $5.3 \pm 1.9 \text{ (mmol/L)}$ , và triglyceride là  $2.3 \pm 1.8 \text{ (mmol/L)}$ . Sự tăng cao của các thông số này cho thấy ở bệnh nhân VKDT có rối loạn chuyển hóa lipid, glucid và có nguy cơ cao về các bệnh lý tim mạch, tiểu đường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình nồng độ Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT là  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml. So với kết quả nghiên cứu về nồng độ Beta-Crosslaps trên người bình thường thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Cao Thanh Ngọc (2022)<sup>12</sup> ( $0.31 \pm 0.15$  ng/ml) và tác giả Tu Hu ( $0.43 \pm 0.12$  ng/ml)<sup>13</sup>. Sự khác biệt này cho thấy ở bệnh nhân VKDT có mức độ hủy xương mạnh mẽ hơn so với nhóm khỏe mạnh.

So với kết quả nghiên cứu Beta-Crosslaps ở các đối tượng bệnh nhân khác thì Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT lại thấp hơn rất nhiều. Ví dụ kết quả nghiên cứu của Tu Hu trên bệnh nhân u xương ác tính Beta-Crosslaps có nồng độ là  $1.18 \pm 0.46$  ng/ml<sup>13</sup>, Đỗ Thị Thanh Đông trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 Beta-Crosslaps có nồng độ là  $0.50 \pm 0.19$  ng/ml<sup>14</sup>, Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015)<sup>15</sup> trên bệnh nhân bệnh thận mạn (BTM) điều trị bảo tồn Beta-Crosslaps có nồng độ là  $2.01 \pm 0.92$  ng/ml và trên nhóm bệnh nhân BTM lọc máu chu kỳ Beta-Crosslaps có nồng độ là  $2.59 \pm 1.58$  ng/ml. Sự khác biệt này có thể do mức độ và cơ chế ảnh hưởng của từng loại bệnh đối với quá trình chuyển hóa xương khác nhau cũng như mức độ nặng của từng nhóm đối tượng bệnh nhân được nghiên cứu.

Trong nghiên cứu chúng tôi, nồng độ Beta-Crosslaps ở nữ giới là  $0.46 \pm 0.31$  ng/ml cao hơn ở nam giới là  $0.42 \pm 0.08$  ng/ml. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhiều tác giả nghiên cứu về Beta-Crosslaps trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015)<sup>15</sup> nghiên cứu trên bệnh nhân BTM lọc máu chu

kỳ cũng cho thấy Beta-Crosslaps ở nữ cao hơn nam ( $2.68 \pm 1.70$  ng/ml so với  $2.58 \pm 1.44$  ng/ml). Tương tự tác giả Đỗ Thị Thanh Đông (2022)<sup>14</sup> nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 cũng thấy Beta-Crosslaps ở nữ là  $0.55 \pm 0.18$  ng/ml cao hơn nam là  $0.46 \pm 0.21$  ng/ml và Đỗ Thị Thanh Đông (2022)<sup>14</sup> trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 ở nam giới là  $0.46 \pm 0.21$  ng/ml thấp hơn ở nữ giới là  $0.55 \pm 0.18$  ng/ml. Tuy nhiên, cũng ở nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015)<sup>15</sup> trên người bình thường khỏe mạnh thì nồng độ Beta-Crosslaps ở nam giới là ( $0.53 \pm 0.30$  ng/ml) lại cao hơn nữ giới là  $0.43 \pm 0.20$  ng/ml.

Qua các công trình nghiên cứu trên chúng tôi thấy phụ nữ thường có xu hướng tăng nồng độ Beta-Crosslaps hơn so với nam giới, có thể do sự khác biệt về sinh lý học giữa hai giới, chẳng hạn như sự tác động của hormone estrogen đến quá trình chuyển hóa xương.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở bệnh nhân VKDT có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ Beta-Crosslaps với huyết áp tâm trương ( $r = 0.177$ ;  $P = 0.023$ ) và tuổi ( $r = 0.234$ ;  $P = 0.002$ ). Điều này có thể giải thích là về mặt sinh lý khi tuổi tăng lên, thì huyết áp sẽ tăng, quá trình hủy xương sẽ tăng và quá trình tạo xương sẽ giảm. Tăng quá trình hủy xương sẽ làm tăng Beta-Crosslaps một sản phẩm của quá trình hủy xương. Thêm vào đó, ở những bệnh nhân mắc bệnh VKDT, có sự viêm mãn tính có thể làm gia tăng hủy xương.

Chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa nồng độ Beta-Crosslaps với glucose huyết tương ( $r = 0.155$ ;

$P = 0.043$ ). Điều này cho thấy rằng rối loạn chuyển hóa glucose có thể ảnh hưởng đến quá trình hủy xương ở bệnh nhân VKDT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT là 58.5%. Tỷ lệ này thấp hơn tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thanh Đông (2022) (81.4%)<sup>14</sup>.

Khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân VKDT có và không có tăng Beta-Crosslaps chúng tôi thấy không có sự khác biệt về tuổi trung bình, BMI, và các thông số cận lâm sàng như số lượng bạch cầu, tiểu cầu, Glucose, AST, ALT, cholesterol toàn phần, triglyceride, và acid uric giữa hai nhóm.

Trái với các kết quả trên chúng tôi tìm thấy tỷ lệ nữ ở nhóm tăng Beta-Crosslaps là 73.0 % cao hơn tỷ lệ nữ ở nhóm không tăng Beta-Crosslaps là 53.5% ( $P = 0.009$ ). Ngoài ra chúng tôi cũng tìm thấy ở nhóm bệnh nhân tăng Beta-Crosslaps có huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và số lượng hồng cầu thấp hơn so với nhóm còn lại. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0.05$ ).

Khi phân tích đơn biến, chúng tôi thấy nữ giới và tuổi  $>60$  là hai yếu tố nguy cơ của tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT với OR lần lượt là ( $OR = 2.34$ ,  $P = 0.009$ ) và ( $OR = 2.38$ ,  $P = 0.013$ ). Phát hiện này cho thấy rằng phụ nữ, đặc biệt là ở độ tuổi trên 60, thường có mức độ tiêu xương cao hơn, có thể là do các yếu tố nội tiết và viêm mạn tính đặc trưng trong VKDT.

Khi phân tích đa biến, chỉ có nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập của tăng Beta-Crosslaps ( $OR = 2.62$ ,  $P = 0.019$ ).

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng nữ giới và tuổi  $\geq 60$  là hai yếu tố nguy cơ của tăng nồng độ Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT. Tuy nhiên chỉ có nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập. Các yếu tố như huyết áp và số lượng hồng cầu có thể phản ánh các thay đổi sinh lý liên quan đến viêm và tiêu xương trong VKDT, nhưng cần nghiên cứu thêm để làm rõ mối liên hệ của các yếu tố này với tăng Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ trung bình của Beta-Crosslaps ở bệnh nhân VKDT là  $0.45 \pm 0.25$  ng/ml. Nồng độ Beta-Crosslaps có tương quan thuận, mức độ yếu với tuổi, huyết áp tâm trương và Glucose.

Tỷ lệ tăng Beta-Crosslaps ở nhóm bệnh VKDT là 58.5 %. Khi phân tích đơn biến, nữ giới, tuổi  $\geq 60$  là các yếu tố nguy cơ tăng Beta-Crosslaps. Khi phân tích đa biến, chỉ có nữ giới là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng Beta-Crosslaps.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Các tác giả xin cảm ơn Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện STO Phương Đông đã hỗ trợ kỹ thuật cho nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngọc NA.** Thoái hoá khớp. Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh 2022. <https://vnexpress.net/thoai-hoa-khop-4431045.html>
2. **Organization WH.** Musculoskeletal health. World; 2022.
3. **Hlaing TT, Compston JE.** Biochemical markers of bone turnover and

- limitations, *Annals of Clinical biochemistry. Medical Biochemistry*. 2014;51(2):189-202.
4. **Tế BY.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp. Bộ Y tế; 2014.
  5. **Tulus W, Rudy H, R M Suryo A, Kusumo W, Hamzah S.** Correlation between anti-mutated citrullinated vimentin and bone turnover markers (CTX-1 and P1NP) in patients with rheumatoid arthritis in remission and low-disease activity,. *Nation Library of Medicine*. 2022;60(4):252-258.
  6. **Mai PT, Tuấn MV, Hải VH.** Khoảng tham chiếu của xét nghiệm Beta-Crosslaps. Kỷ yếu 10 năm thành lập Bệnh viện STO Phương Đông. 2019;1(1):156-158.
  7. **Lan NTN, Tòng PT, Thu PH.** Kháng thể Anti - CCP và yếu tố Dạng Thấp ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp điều trị tại bệnh viện đa khoa Cần Thơ. *TCNCYH Phụ Trung*. 2012;80(3):215-220.
  8. **Mạnh TV, Hải VTK, Tổng HV.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;524(1):125-130.
  9. **Tuấn NV.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình hình điều trị của bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tại Bệnh Viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An. *Tạp chí Y học lâm sàng*. 2021;71(2):89-93. doi:10.38103/jcmhch.2021.71.5
  10. **Yến ĐT, Bình BH, Văn HTH.** Thực trạng sử dụng thuốc chống viêm ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đang điều trị thuốc sinh học. *Tạp chí nghiên cứu Y Học*. 2022;164(1):93-99.
  11. **Dũng HT, Đệ ĐV, Đoàn VV.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nồng độ CRP, TNF- $\alpha$  huyết thanh và biến đổi một số chỉ số hình thái, chức năng tim ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp: Luận án Tiến sĩ y học chuyên ngành nội khoa. *Học Viện Quân Y*. 2019;25(1):215-220.
  12. **Ngọc CT, Thụy THN.** Nghiên cứu khoảng tham chiếu dấu ấn chu chuyển xương ở phụ nữ chưa mãn kinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*. 2022;13(2):87-93.
  13. **Hu T, Yang Q, Xu J, Zhang Z, He N, Du Y.** Role of  $\beta$ -isomerized C-terminal telopeptides ( $\beta$ -CTX) and total procollagen type 1 amino-terminal propeptide (tP1NP) as osteosarcoma biomarkers. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):890-896.
  14. **Đông ĐTT, Vũ NA.** Khảo sát sự biến đổi Beta-Crosslaps ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Bệnh viện Thống Nhất. Hà Nội; 2022.
  15. **Vân NHT, Tam V, Thế PN.** Nghiên cứu nồng độ Beta-Crosslaps, hormone tuyến cận giáp huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối. *Thừa Thiên Huế*; 2015.

## ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM HÓA SINH THƯỜNG QUY Ở CÁC ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN MẪU KHÁC NHAU

Vũ Hồng Hải<sup>1</sup>, Lê Thị Mai Dung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát sự thay đổi nồng độ glucose, cholesterol, triglycerid, ure, AST, ALT theo thời gian và nhiệt độ bảo quản mẫu khác nhau.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mẫu huyết thanh và huyết tương của 41 tình nguyện viên đồng ý tham gia nghiên cứu tại Bệnh viện STO Phương Đông từ tháng 10/2024 đến tháng 12/2024. Mỗi đối tượng lấy 4ml máu toàn phần, phân phối vào ống huyết thanh và ống EDTA, mỗi ống 2ml, tiến hành ly tâm tách mẫu, chia mẫu huyết thanh và huyết tương vào các eppendorf và bảo quản ở 25°C và 4-8°C. Thực hiện các xét nghiệm sau 1, 2, 4 và 12 giờ kể từ thời điểm lấy máu cho mỗi điều kiện nhiệt độ bảo quản khác nhau. Các xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống Biosystem- BA400, nội kiểm bằng Bioschemistry Control Serum, sử dụng thuốc thử Bioschemistry. Thống kê phân tích so sánh giá trị trung bình hai nhóm ghép cặp và độc lập bằng phép kiểm định t-test ghép cặp và t-test độc lập trên phần mềm Medcal 19.2.0.

**Kết quả:** Đánh giá sự thay đổi nồng độ mẫu thử các xét nghiệm hóa sinh thường quy bao gồm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST ở các điều kiện bảo quản mẫu theo thời gian và nhiệt độ khác nhau cho thấy nồng độ của các

xét nghiệm này giảm theo thời gian từ 1 giờ đến 12 giờ với tỷ lệ giảm khoảng 6% trong đó triglycerid giảm nhiều nhất rồi đến ure. Nồng độ glucose mẫu huyết tương cao hơn mẫu huyết thanh khoảng 8% ở tất cả các điều kiện về nhiệt độ và thời gian.

**Kết luận:** Nồng độ mẫu thử các xét nghiệm hóa sinh thường quy bao gồm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST giảm theo thời gian bảo quản mẫu, cần thực hiện các xét nghiệm này sớm ngay sau khi lấy mẫu. Nồng độ glucose mẫu huyết tương cao hơn nồng độ glucose mẫu huyết thanh, cần xem xét việc ưu tiên sử dụng mẫu huyết tương và ly tâm mẫu ngay sau khi lấy mẫu để không làm giảm nồng độ thật của glucose trong máu.

**Từ khóa:** xét nghiệm sinh hóa, huyết thanh, huyết tương chống đông EDTA, sự ổn định, thời gian bảo quản, nhiệt độ bảo quản.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF SAMPLE STORAGE FOR SOME BIOCHEMICAL TESTS UNDER DIFFERENT STORAGE CONDITIONS

**Objective:** To evaluate the changes in concentrations of glucose, cholesterol, triglycerides, urea, AST, and ALT over time and under different storage temperatures.

**Study Subjects and Methods:** Serum and plasma samples were collected from 48 volunteers who consented to participate in the study at Phuong Dong Hospital from October 2024 to December 2024. Each subject provided 4 ml of whole blood, which was allocated into

<sup>1</sup>*Đại học Quốc tế Hồng Bàng*

<sup>2</sup>*Đại học Y Dược TP.HCM*

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Hải

Ngày nhận bài: 26.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 11.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

serum tubes and EDTA tubes, each containing 2 ml. The samples were then centrifuged to separate serum and plasma, and aliquoted into eppendorf tubes for storage at 25°C and 4-8°C. Testing was conducted at 1, 2, 4 and 12 hours post-blood collection for each storage temperature condition. The analyses were performed using the Biosystem-BA400 system, with internal quality control using Bioschemistry Control Serum and Bioschemistry reagents. Statistical analysis comparing the mean values of the paired and independent groups was conducted using paired t-tests and independent t-tests on Medcalc 19.2.0 software.

**Results:** An evaluation of the changes in the concentrations of routine biochemical tests, including glucose, cholesterol, triglycerides, urea, ALT, and AST, under various storage conditions over different time periods and temperatures, indicates that the concentrations of these tests decrease over time from 1 hour to 12 hours, with a reduction rate of approximately 6%. Among these, triglycerides showed the greatest decrease, followed by urea. The concentration of glucose in plasma is consistently higher than that in serum by about 8% across all temperature and time conditions.

**Conclusion:** An evaluation of the changes in the concentrations of routine biochemical tests, including glucose, cholesterol, triglycerides, urea, ALT, and AST, under various storage conditions over different time periods and temperatures, indicates that the concentrations of these tests decrease over time. Therefore, it is essential to perform these tests promptly after sample collection. Additionally, the concentration of glucose in plasma is higher than that in serum, highlighting the need to prioritize the use of plasma samples and to centrifuge the samples immediately after collection to prevent a

reduction in the true glucose concentration in the blood.

**Keywords:** routine biochemical tests, serum, EDTA anticoagulant plasma, stability, time storage, temperature storage.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, kết quả xét nghiệm chính xác đóng góp rất nhiều vào việc chẩn đoán và điều trị của bệnh nhân<sup>1,2</sup>. Chính vì vậy, công tác đảm bảo chất lượng xét nghiệm là vấn đề quan trọng hàng đầu mà các phòng xét nghiệm cần phải thực hiện nghiêm ngặt, trong đó việc đảm bảo chất lượng mẫu thử cho các xét nghiệm hóa sinh trong khâu lấy và bảo quản là một trong những yêu cầu cần thiết. Việc giữ cho các chất ổn định trong mẫu tới thời điểm phân tích phải được kiểm soát nghiêm ngặt tại các phòng xét nghiệm. Trong một nghiên cứu về các nguyên nhân sai lầm trước, trong và sau xét nghiệm cho thấy sự ảnh hưởng của chúng lên kết quả cuối cùng của bệnh nhân với tỷ lệ tác động lần lượt là 62%, 15 % và 23%<sup>2</sup>. Một vấn đề mà các phòng xét nghiệm cần lưu tâm là thời gian và nhiệt độ bảo quản mẫu trước khi phân tích sẽ ảnh hưởng đến kết quả như thế nào? Việc tương tác lâu dài giữa huyết tương và huyết thanh với các thành phần tế bào máu có ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm hóa sinh hay không<sup>3</sup>. Bên cạnh đó việc bảo quản mẫu ở các điều kiện nhiệt độ và thời gian có thể cho kết quả khác nhau giữa mẫu thử là huyết thanh và huyết tương như thế nào?

Phòng xét nghiệm khi tiếp nhận bệnh phẩm dưới dạng máu toàn phần, các xét nghiệm hóa sinh thường có thể sử dụng huyết thanh được tách sau ly tâm hoặc huyết tương chống đông heparin hoặc EDTA. Huyết thanh tốt nhất nên được tách khỏi tế

bào ngay sau sự hình thành cục máu đông hoàn tất (thường là 30 phút) để tránh những thay đổi nồng độ các chất cần phân tích do cục máu đông gây ra. Tuy nhiên việc sử dụng huyết thanh có thể gặp một số vấn đề như thời gian kéo dài phải đủ để tạo thành cục máu đông, nguy cơ gây nhiễu của fibrin trên các dòng máy tự động, đặc biệt là những máy có đầu dò mẫu thường và không có khả năng tự phát hiện cục máu đông.

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành phân tích các mẫu thử huyết thanh và huyết tương ở các điều kiện về nhiệt độ và thời gian bảo quản mẫu khác nhau để đánh giá kết quả và có thể tìm thấy nguyên nhân sai lầm nào làm thay đổi kết quả xét nghiệm hóa sinh thường qui glucose, cholesterol, triglycerid, ure, AST và ALT trong khâu lấy và bảo quản mẫu thử xét nghiệm hóa sinh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Mẫu máu toàn phần được thu thập từ 41 tình nguyện viên tham gia nghiên cứu tại Bệnh viện STO- Phương Đông từ tháng 10/2024 đến tháng 12/2024.

Mỗi tình nguyện viên đều đã nhịn ăn trước khi lấy máu là 8 giờ, được lấy 4 ml máu tĩnh mạch, sau đó phân phối vào 2 ống: ống không có chất chống đông và ống chống đông EDTA mỗi ống 2ml

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### *Thiết kế nghiên cứu:*

Nghiên cứu thực nghiệm, thực hiện định lượng glucose, cholesterol, triglycerid, ure, AST và ALT trên hệ thống Biosystem-BA400, nội kiểm bằng Bioschemistry Control Serum, sử dụng thuốc thử Bioschemistry. Các phương pháp định lượng được thực hiện theo Bảng 1.

**Bảng 1. Các xét nghiệm thực hiện và phương pháp phân tích**

| Xét nghiệm  | Đơn vị   | Phương pháp phân tích                   |
|-------------|----------|-----------------------------------------|
| Glucose     | (mmol/L) | Glucose oxidase / Peroxidase            |
| Cholesterol | (mmol/L) | Glucose oxidase / Peroxidase            |
| Triglycerid | (mmol/L) | Glycerol phosphate oxidase / Peroxidase |
| Ure         | (mmol/L) | Urease / GLDH                           |
| AST         | (U/L)    | UV không có P5P                         |
| ALT         | (U/L)    | UV không có P5P                         |

#### ➤ Xử lý mẫu thử

- Tách mẫu: tiến hành ly tâm ngay các ống lấy mẫu EDTA với tốc độ 3000 vòng/phút trong vòng 15 phút, tách huyết tương vào các eppendorf được ký hiệu mã số mẫu tương ứng. Các ống lấy mẫu huyết thanh để yên trong vòng 30 phút ở nhiệt độ phòng xét nghiệm và sau đó ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong vòng 15 phút, tách huyết thanh vào các eppendorf được ký hiệu mã số tương ứng.

- Lưu trữ mẫu: phân chia các eppendorf theo các lô bảo quản:

○ Huyết thanh gồm:

▪ Lô 25 độ C – 1 giờ; Lô 25 độ C – 2 giờ; Lô 25 độ C – 4 giờ- Lô 25 độ C -12 giờ

▪ Lô 4-8 độ C – 1 giờ; Lô 4-8 độ C – 2 giờ; Lô 4-8 độ C – 4 giờ- Lô 4-8 độ C -12 giờ

○ Huyết tương gồm:

▪ Lô 25 độ C – 1 giờ; Lô 25 độ C – 2 giờ; Lô 25 độ C – 4 giờ- Lô 25 độ C -12 giờ

▪ Lô 4-8 độ C – 1 giờ; Lô 4-8 độ C – 2 giờ; Lô 4-8 độ C – 4 giờ- Lô 4-8 độ C -12 giờ.

- Ký hiệu và bảo quản: các lô được ký hiệu đầy đủ thông tin bao gồm: mã số mẫu, thời gian, nhiệt độ, huyết thanh (hoặc huyết tương). Lưu mẫu ở phòng xét nghiệm cho các lô thực hiện ở 25 độ C. Các lô 4-8 độ C được bảo quản ở ngăn mát tủ lạnh với nhiệt độ từ 4-8 độ C.

#### ➤ Thực hiện phân tích mẫu

Trước khi phân tích mẫu tiến hành nội kiểm với 2 mức huyết thanh kiểm tra, các mẫu của cùng 1 lô sẽ phân tích cùng 1 lần

chạy, các mẫu ra kết quả bất thường tiến hành đo lại mẫu ngay sau đó.

#### ➤ Xử lý số liệu

Nhập lưu trữ số liệu trên phần mềm Excel, thống kê phân tích so sánh giá trị trung bình hai nhóm ghép cặp và độc lập bằng phép kiểm định t-test ghép cặp và t-test độc lập trên phần mềm Medcal 19.2.0.

#### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện STO- Phương Đông, số 0808 2024/HĐĐĐ-BV.STO ngày 15/8/2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nồng độ trung bình các xét nghiệm ở nhiệt độ và thời gian bảo quản mẫu khác nhau

*Bảng 2. Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm theo thời gian trên mẫu huyết thanh ở nhiệt độ 25 độ C*

| Xét nghiệm              | 1 giờ<br>TB(SD)         | 2 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 4 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 12 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | P-value (Kiểm<br>định t bất cặp)                       |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose<br>(mmol/L)     | 4,78<br>(0,76)          | 4,73<br>(0,76)<br>-1,04%      | 4,71<br>(0,76)<br>-1,46%      | 4,62<br>(0,74)<br>-3,34%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Cholesterol<br>(mmol/L) | 5,24<br>(0,89)<br>N/A   | 5,21<br>(0,91)<br>-0,57%      | 5,17<br>(0,90)<br>-1,33%      | 5,13<br>(0,90)<br>2,09%        | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Triglycerid<br>(mmol/L) | 1,34<br>(0,87)<br>N/A   | 1,32<br>(0,87)<br>-1,49%      | 1,28<br>(0,87)<br>-4,47%      | 1,26<br>(0,86)<br>-5,97%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Ure<br>(mmol/L)         | 4,52<br>(1,27)<br>N/A   | 4,42<br>(1,25)<br>-2,21%      | 4,33<br>(1,25)<br>-4,20%      | 4,26<br>(1,26)<br>-5,75%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| AST<br>(U/L)            | 26,40<br>(7,26)<br>N/A  | 26,10<br>(7,27)<br>1,13%      | 25,57<br>(7,17)<br>3,14%      | 25,42<br>(7,29)<br>3,71%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| ALT<br>(U/L)            | 25,27<br>(12,96)<br>N/A | 24,90<br>(12,82)<br>-1,46%    | 24,68<br>(12,89)<br>2,33%     | 24,50<br>(12,69)<br>3,04%      | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Bảng 2 so sánh giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST mẫu huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ 25 độ C, so sánh từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 12 giờ với thời điểm 1 giờ sau khi lấy mẫu. Kết

quả cho thấy nồng độ của tất cả các chất giảm dần theo thời gian. Sau 2 giờ ure có tỷ lệ giảm cao nhất so với các xét nghiệm khác (2,21%), sau 4 giờ là triglycerid (4,47%), sau 12 giờ là triglycerid (5,97%) và ure (5,75%). Sau khi lấy mẫu 12 giờ tất cả các xét nghiệm đều giảm không vượt quá 6%.

**Bảng 3. Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm theo thời gian trên mẫu huyết thanh ở nhiệt độ 4-8 độ C**

| Xét nghiệm           | 1 giờ TB(SD)            | 2 giờ TB(SD) (% tăng giảm) | 4 giờ TB(SD) (% tăng giảm) | 12 giờ TB(SD) (% tăng giảm) | P-value (Kiểm định t bất cặp)                          |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose (mmol/L)     | 4,77<br>(0,77)<br>N/A   | 4,73<br>(0,76)<br>-0,83%   | 4,71<br>(0,77)<br>-1,25%   | 4,63<br>(0,74)<br>-2,93%    | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Cholesterol (mmol/L) | 5,25<br>(0,89)<br>N/A   | 5,23<br>(0,89)<br>-0,38%   | 5,18<br>(0,89)<br>-1,33%   | 5,16<br>(0,88)<br>-1,71%    | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Triglycerid (mmol/L) | 1,33<br>(0,87)<br>N/A   | 1,32<br>(0,87)<br>-0,75%   | 1,29<br>(0,87)<br>-3,00%   | 1,26<br>(0,86)<br>-5,26%    | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Ure (mmol/L)         | 4,52<br>(1,27)<br>N/A   | 4,44<br>(1,27)<br>-1,76%   | 4,35<br>(1,26)<br>-3,76%   | 4,27<br>(1,28)<br>-5,53%    | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| AST (U/L)            | 26,53<br>(7,30)<br>N/A  | 26,28<br>(7,26)<br>-0,94%  | 25,76<br>(7,28)<br>-2,90%  | 25,45<br>(7,29)<br>-4,07%   | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| ALT (U/L)            | 25,27<br>(12,96)<br>N/A | 24,97<br>(12,81)<br>-1,18% | 24,71<br>(12,91)<br>-2,21% | 24,45<br>(12,76)<br>-3,25%  | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Bảng 3 so sánh giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST khi huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ 4-8 độ C, so sánh từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 12 giờ với

thời điểm 1 giờ sau khi lấy mẫu. Kết quả cho thấy nồng độ của tất cả các chất giảm dần theo thời gian. Ure có tỷ lệ giảm cao nhất so với các xét nghiệm khác ở tất cả các mốc thời gian 2h, 4h và 12 giờ (1,76%; 3,76%; 5,53%). Sau khi lấy mẫu 12 giờ tất cả các xét nghiệm đều giảm không vượt quá 6%.

**Bảng 4. Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm theo thời gian trên mẫu huyết tương ở nhiệt độ 25 độ C**

| Xét nghiệm           | 1 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 2 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 4 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 12 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | P-value (Kiểm định t bất cặp)                          |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose (mmol/L)     | 5,17<br>(0,68)<br>N/A         | 5,14<br>(0,68)<br>-0,58%      | 5,10<br>(0,67)<br>-1,35%      | 4,99<br>(0,65)<br>-3,48%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Cholesterol (mmol/L) | 5,12<br>(0,91)<br>N/A         | 5,09<br>(0,90)<br>-0,58%      | 5,06<br>(0,90)<br>-1,17%      | 5,00<br>(0,89)<br>-2,34%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Triglycerid (mmol/L) | 1,32<br>(0,83)<br>N/A         | 1,29<br>(0,82)<br>-2,27%      | 1,26<br>(0,83)<br>-4,55%      | 1,23<br>(0,82)<br>-6,82%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Ure (mmol/L)         | 4,40<br>(1,22)<br>N/A         | 4,32<br>(1,21)<br>-1,18%      | 4,24<br>(1,21)<br>-3,63%      | 4,14<br>(1,18)<br>-5,91%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| AST (U/L)            | 24,91<br>(7,23)<br>N/A        | 24,67<br>(7,30)<br>0,96%      | 23,86<br>(7,22)<br>4,21%      | 23,51<br>(7,42)<br>5,62%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
|                      | 25,22<br>(12,81)<br>N/A       | 24,79<br>(12,71)<br>1,70%     | 24,40<br>(12,67)<br>3,25%     | 23,93<br>(12,69)<br>5,11%      | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Bảng 4 so sánh giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST khi huyết thanh bảo quản ở nhiệt độ 25 độ C, so sánh từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 12 giờ với thời điểm 1 giờ sau khi lấy mẫu. Kết quả

cho thấy nồng độ của tất cả các chất giảm dần theo thời gian. Triglycerid có tỷ lệ giảm cao nhất so với các xét nghiệm khác ở tất cả các mốc thời gian 2h, 4h và 12 giờ (2,27%; 4,55%; 6,82%). Sau khi lấy mẫu 12 giờ tất cả các xét nghiệm đều giảm dưới 6% trừ triglycerid giảm 6,82%.

**Bảng 5. Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm theo thời gian trên mẫu huyết tương ở nhiệt độ 4-8 độ C**

| Xét nghiệm           | 1 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 2 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 4 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | 12 giờ TB(SD)<br>(% tăng giảm) | P-value (Kiểm định t bất cặp)                          |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose (mmol/L)     | 5,16<br>(0,69)<br>N/A         | 5,14<br>(0,70)<br>-0,38%      | 5,10<br>(0,70)<br>-1,16%      | 5,00<br>(0,68)<br>-3,10%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |
| Cholesterol (mmol/L) | 5,13<br>(0,90)<br>N/A         | 5,11<br>(0,89)<br>-0,38%      | 5,07<br>(0,89)<br>-1,16%      | 5,03<br>(0,88)<br>-1,94%       | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |

|                      |                         |                            |                            |                            |                                                          |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------|
| Triglycerid (mmol/L) | 1,31<br>(0,84)<br>N/A   | 1,30<br>(0,84)<br>-0,76%   | 1,26<br>(0,84)<br>-3,81%   | 1,24<br>(0,84)<br>-5,34%   | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01   |
| Ure (mmol/L)         | 4,40<br>(1,22)<br>N/A   | 4,35<br>(1,24)<br>-1,13%   | 4,27<br>(1,24)<br>-2,95%   | 4,17<br>(1,22)<br>-5,23%   | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01   |
| AST (U/L)            | 25,07<br>(7,24)<br>N/A  | 24,73<br>(7,34)<br>-1,35%  | 24,47<br>(7,45)<br>-2,39%  | 23,76<br>(7,37)<br>-5,23%  | P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01   |
| ALT (U/L)            | 25,22<br>(12,81)<br>N/A | 24,99<br>(12,82)<br>-0,91% | 24,54<br>(12,64)<br>-2,69% | 24,16<br>(12,76)<br>-4,20% | P P(1h-2h): <0,01<br>P(1h:4h): <0,01<br>P(1h:12h): <0,01 |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Bảng 5 so sánh giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST khi huyết tương bảo quản ở nhiệt độ 4-8 độ C, so sánh từng thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 12 giờ với thời điểm 1 giờ sau khi lấy mẫu. Kết quả cho thấy nồng độ của tất cả các chất giảm dần theo thời gian. AST có tỷ lệ giảm cao

nhất so với các xét nghiệm khác ở thời gian 2 giờ (1,35%), sau 4 giờ và 12 giờ triglycerid giảm cao nhất (3,81% và 5,34%) . Sau khi lấy mẫu 12 giờ tất cả các xét nghiệm đều giảm không vượt quá 6% trong đó cholesterol giảm thấp nhất.

**3.2. Nồng độ trung bình các xét nghiệm giữa nhóm huyết thanh và huyết tương ở các nhiệt độ và thời gian bảo quản mẫu khác nhau**

**Bảng 6: Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm mẫu huyết thanh và huyết tương ở thời gian 1 giờ và 2 giờ**

| 25 độ C | Xét nghiệm           | 1 giờ               |                     |                                      | 2 giờ               |                     |                                      |
|---------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------|
|         |                      | Huyết thanh TB (SD) | Huyết tương TB (SD) | P value (Kđ t độc lập) (% tăng giảm) | Huyết thanh TB (SD) | Huyết tương TB (SD) | P value (Kđ t độc lập) (% tăng giảm) |
|         | Glucose (mmol/L)     | 4,77<br>(0,76)      | 5,17<br>(0,68)      | 0,017<br>-8,38%                      | 4,73<br>(0,76)      | 5,14<br>(0,68)      | 0,01<br>-8,66%                       |
|         | Cholesterol (mmol/L) | 5,24<br>(0,89)      | 5,12<br>(0,91)      | 0>0,05                               | 5,21<br>(0,91)      | 5,09<br>(0,90)      | 0>0,05                               |
|         | Triglycerid (mmol/L) | 1,34<br>(0,87)      | 1,32<br>(0,83)      | 0>0,05                               | 1,32<br>(0,86)      | 1,29<br>(0,82)      | 0>0,05                               |
|         | Ure (mmol/L)         | 4,52<br>(1,26)      | 4,40<br>(1,22)      | 0>0,05                               | 4,42<br>(1,25)      | 4,32<br>(1,21)      | 0>0,05                               |
|         | AST (U/L)            | 26,40<br>(7,26)     | 0>0,05              | 0>0,05                               | 26,10<br>(7,27)     | 0>0,05              | 0>0,05                               |
|         | ALT (U/L)            | 25,27<br>(12,96)    | 0>0,05              | 0>0,05                               | 24,90<br>(12,82)    | 0>0,05              | 0>0,05                               |

| 4-8 độ C | Xét nghiệm           | Huyết thanh<br>TB (SD) | 1 giờ<br>Huyết tương<br>TB (SD) | P value<br>(Kđ t độc lập) | Huyết thanh<br>TB (SD) | 2 giờ<br>Huyết tương<br>TB (SD) | P value<br>(Kđ t độc lập)<br>(% tăng giảm) |
|----------|----------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|
|          | Glucose (mmol/L)     | 4,77<br>(0,77)         | 5,16<br>(0,69)                  | 0,02<br>8,17%             | 4,73<br>(0,76)         | 5,14<br>(0,70)                  | 0,02<br>8,66%                              |
|          | Cholesterol (mmol/L) | 5,25<br>(0,89)         | 5,13<br>(0,90)                  | 0>0,05                    | 5,22<br>(0,89)         | 5,11<br>(0,89)                  | 0>0,05                                     |
|          | Triglycerid (mmol/L) | 1,34<br>(0,87)         | 1,31<br>(0,84)                  | 0>0,05                    | 1,32<br>(0,87)         | 1,30<br>(0,84)                  | 0>0,05                                     |
|          | Ure (mmol/L)         | 4,52<br>(1,27)         | 4,40<br>(1,22)                  | 0>0,05                    | 4,40<br>(1,27)         | 4,35<br>(1,24)                  | 0>0,05                                     |
|          | AST (U/L)            | 26,53<br>(7,30)        | 25,07<br>(7,24)                 | 0>0,05                    | 26,28<br>(7,26)        | 24,73<br>(7,34)                 | 0>0,05                                     |
|          | ALT (U/L)            | 25,27<br>(12,96)       | 25,22<br>(12,81)                | 0>0,05                    | 24,97<br>(12,81)       | 24,99<br>(12,82)                | 0>0,05                                     |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn khác nhau. Thời điểm 1 giờ và 2 giờ ở cả hai nhiệt độ bảo quản mẫu 25 độ C và 4-8 độ C

**Nhận xét:** Bảng 6 so sánh nồng độ trung bình của các xét nghiệm giữa mẫu thử huyết thanh và huyết tương ở các nhiệt độ bảo quản đều cho thấy nồng độ trung bình glucose của huyết tương cao hơn huyết thanh khoảng 8%.

**Bảng 7. Giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm mẫu huyết thanh và huyết tương ở thời gian 4 giờ và 12 giờ**

| 25 độ C | Xét nghiệm           | 4 giờ                  |                        |                                            | 12 giờ                 |                        |                                            |
|---------|----------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------|
|         |                      | Huyết thanh<br>TB (SD) | Huyết tương<br>TB (SD) | P value<br>(Kđ t độc lập)<br>(% tăng giảm) | Huyết thanh<br>TB (SD) | Huyết tương<br>TB (SD) | P value<br>(Kđ t độc lập)<br>(% tăng giảm) |
|         | Glucose (mmol/L)     | 4,71<br>(0,76)         | 5,10<br>(0,67)         | 0,02<br>8,51%                              | 4,62<br>(0,74)         | 4,99<br>(0,65)         | 0,02<br>8,00%                              |
|         | Cholesterol (mmol/L) | 5,17<br>(0,91)         | 5,06<br>(0,90)         | >0,05                                      | 5,15<br>(0,90)         | 5,00<br>(0,89)         | >0,05                                      |
|         | Triglycerid (mmol/L) | 1,28<br>(0,87)         | 1,26<br>(0,83)         | >0,05                                      | 1,26<br>(0,86)         | 1,23<br>(0,82)         | >0,05                                      |
|         | Ure (mmol/L)         | 4,33<br>(1,25)         | 4,24<br>(1,21)         | >0,05                                      | 4,26<br>(1,26)         | 4,14<br>(1,18)         | >0,05                                      |
|         | AST (U/L)            | 25,57<br>(7,17)        | 23,86<br>(7,22)        | >0,05                                      | 25,42<br>(7,29)        | 23,51<br>(7,42)        | >0,05                                      |
|         | ALT (U/L)            | 24,69<br>(12,89)       | 24,40<br>(12,67)       | >0,05                                      | 24,51<br>(12,69)       | 23,93<br>(12,68)       | >0,05                                      |

| 4-8 độ C | Xét nghiệm           | Huyết thanh TB (SD) | Huyết tương TB (SD) | P value (Kđ t độc lập) | Huyết thanh TB (SD) | Huyết tương TB (SD) | P value (Kđ t độc lập) |
|----------|----------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|          | Glucose (mmol/L)     | 4,71 (0,77)         | 5,11 (0,70)         | 0,02 8,49%             | 4,63 (0,74)         | 5,00 (0,68)         | 0,02 8,00%             |
|          | Cholesterol (mmol/L) | 5,18 (0,89)         | 5,07 (0,89)         | 0>0,05                 | 5,16 (0,88)         | 5,04 (0,88)         | 0>0,05                 |
|          | Triglycerid (mmol/L) | 1,29 (0,87)         | 1,26 (0,84)         | 0>0,05                 | 1,26 (0,86)         | 1,24 (0,84)         | 0>0,05                 |
|          | Ure (mmol/L)         | 4,35 (1,26)         | 4,27 (1,24)         | 0>0,05                 | 4,27 (1,27)         | 4,17 (1,22)         | 0>0,05                 |
|          | AST (U/L)            | 25,76 (7,28)        | 24,48 (7,46)        | 0>0,05                 | 25,45 (7,29)        | 23,76 (7,37)        | 0>0,05                 |
|          | ALT (U/L)            | 24,71 (12,91)       | 24,55 (12,64)       | 0>0,05                 | 24,45 (12,76)       | 24,16 (12,77)       | 0>0,05                 |

Ghi chú: TB: trung bình, SD: Độ lệch chuẩn

**Nhận xét:** Bảng 7 so sánh nồng độ trung bình của các xét nghiệm giữa mẫu thử huyết thanh và huyết tương ở các nhiệt độ bảo quản khác nhau. Thời điểm 4 giờ và 12 giờ ở cả hai nhiệt độ bảo quản mẫu 25 độ C và 4-8 độ C đều cho thấy nồng độ trung bình glucose của huyết tương cao hơn huyết thanh khoảng 8%.

#### IV. BÀN LUẬN

Về nồng độ trung bình các xét nghiệm ở nhiệt độ và thời gian bảo quản mẫu khác nhau, ở nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các xét nghiệm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST đều giảm dần theo thời gian từ 1 giờ đến 12 giờ. Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh kết quả tương tự mặc dù thiết kế nghiên cứu sử dụng một số chất chống đông khác với nghiên cứu của chúng tôi<sup>4,5,6</sup>. Chúng tôi tiến hành so sánh nồng độ ở cả hai mức nhiệt độ 25 độ C và 4-8 độ C giữa các thời điểm 2 giờ, 4 giờ và 12 giờ với thời điểm 1 giờ. Kết quả cho thấy nồng độ các xét nghiệm sau 12 giờ đều

thay đổi không vượt quá 6% (ngoại trừ triglycerid ở 12 giờ là 6,82%) trong đó cholestetol giảm thấp nhất chỉ khoảng 2%, glucose khoảng 3%. Nồng độ triglycerid thay đổi nhiều nhất qua thời gian ở cả mẫu huyết thanh và huyết tương, trong khi ure thay đổi nhiều nhất theo thời gian ở mẫu huyết thanh. Các nghiên cứu trước đây cho thấy nồng độ glucose trong máu có thể giảm từ 5 đến 7% trong mỗi giờ<sup>7</sup>. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tách huyết tương ngay sau khi ly tâm và tách huyết thanh sau 30 phút nên nồng độ glucose trong huyết thanh và huyết tương sau 12 giờ chỉ giảm khoảng 3%.

Về so sánh giá trị trung bình nồng độ các xét nghiệm mẫu huyết thanh và huyết tương ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau cho thấy nồng độ trung bình các xét nghiệm cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST ở cả hai mẫu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Riêng nồng độ glucose ở huyết tương cao hơn huyết thanh khoảng 8% ở tất cả các nhiệt độ bảo quản mẫu khác nhau. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Kang JG và cộng sự cho thấy nồng độ glucose lúc đói trong mẫu huyết tương cao

hơn huyết thanh khoảng 10%<sup>8</sup>. Với tỷ lệ chênh lệch nồng độ glucose giữa huyết thanh và huyết tương ở mức 8-10% là khá cao, có thể dẫn đến những tình trạng bỏ sót về sàng lọc đái tháo đường nếu sử dụng mẫu huyết thanh. Chúng tôi nhận thấy việc định lượng nồng độ glucose huyết thanh sẽ có độ tin cậy cao hơn nếu tiến hành ly tâm mẫu ngay sau khi lấy và tách tế bào máu (những thành phần có thể gây giảm đường nồng độ glucose trong máu) ra khỏi huyết tương.

## V. KẾT LUẬN

Đánh giá sự thay đổi nồng độ mẫu thử các xét nghiệm hóa sinh thường quy bao gồm glucose, cholesterol, triglycerid, ure, ALT và AST ở các điều kiện bảo quản mẫu theo thời gian và nhiệt độ khác nhau cho thấy nồng độ của các xét nghiệm này giảm theo thời gian do đó cần thực hiện các xét nghiệm này sớm ngay sau khi lấy mẫu. Nồng độ glucose mẫu huyết tương cao hơn nồng độ glucose mẫu huyết thanh, cần xem xét việc ưu tiên sử dụng mẫu huyết tương và ly tâm mẫu ngay sau khi lấy mẫu để không làm giảm nồng độ thật của glucose trong máu.

## VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Bệnh viện STO-Phương Đông đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **M. J. V. Vrancken, D.Briscoe, K. M. Anderson, F. H. Wians;** Time-dependent stability of 22 analytes in lithium-plasma specimens stored at refrigerator temperature for up to 4 days, *Lab.Med.*, 43, 268-275 (2012).
2. **F.H.Wians;** Clinical laboratory tests: which, why, and what do the results mean? *Lab.Med.*,40, 105- 113 (2009).
3. **M. Heins, W. Heil, W. Withold.** Storage of serum or whole blood samples? Effects of time and temperature on 22 serum analytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33: 231–8.
4. **M. Papiya, G.T. Tirthankar,** “Effect of Storage Time and Temperature on Hematological and Biochemical Parameters of Blood,” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861.Volume 18, Issue 7 Ser. 10, July 2019, PP 10-15.
5. **A.M. Dirar, D.A. Abdallah, K.E.A. Abdelsalam,** “Effect of Storage Time and Temperature on some Serum Analytes,” *International Journal of Pathology*, 2010; 8(2): 68-71.
6. **AV.B. Jasmijn, JAJ.H. Mirelle, FA.G. Eugenie, CV. P. Nathalie, K. Ron,** “Effects of time and temperature on 48 routine chemistry, haematology and coagulation analytes in whole blood samples,” *Annals of Clinical Biochemistry*, 2017, Vol. 54(4) 448–462.
7. **A.Y. Chan, R. Swaminathan, C.S. Cockram.** Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem.* 1989 Feb;35(2):315-7. PMID: 2914384.
8. **J. G. Kang, C. Y. Park, S. H. Ihm, S. W. Park.** A Potential Issue with Screening Prediabetes or Diabetes Using Serum Glucose: A Delay in Diagnosis. *Diabetes Metab J.* 2016 Oct;40(5):414-417. doi: 10.4093/dmj.2016.40.5.414. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27766249; PMCID: PMC5069398.

# KHẢO SÁT ĐƯỜNG CONG ĐÔNG MÁU TRÊN NGƯỜI BỆNH XƠ GAN VÀ NHIỄM KHUẨN HUYẾT CÓ GIÁ TRỊ THỜI GIAN THROMBOPLASTIN TỪNG PHẦN HOẠT HÓA (APTT) BÌNH THƯỜNG TẠI BỆNH VIỆN LÊ VĂN THỊNH

Nguyễn Thị Nhạn<sup>1</sup>, Trần Quý Phương Linh<sup>2</sup>,  
Lê Minh Thuận<sup>3</sup>, Lê Trung Phương<sup>4</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này được thực hiện nhằm tìm mối liên quan giữa các chỉ số: thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (s), đỉnh đạo hàm bậc 1, đỉnh đạo hàm bậc 2, đỉnh cực tiểu đạo hàm bậc 2 và delta-OD của đường cong đông máu trên người bệnh được chẩn đoán xơ gan, nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca dùng mô hình ANOVA Bayes ước tính sử dụng phương pháp lấy mẫu MCMC với 2 chuỗi, mỗi chuỗi có 10000 lần lặp lại và khởi đầu với 5000 lần để dự đoán biến số lần lượt là aPTT(s), aPTT(%), Min1, Max2, Min2, DELOD với 3 nhóm nghiên cứu. Phân tích này làm rõ cách điều chỉnh tỷ lệ hậu nghiệm cho việc kiểm tra nhiều

lần bằng cách thiết lập xác suất tiên nghiệm của giả thuyết ban đầu là 0,5 cho tất cả các so sánh.

**Kết quả:** Chưa đủ bằng chứng aPTT(s), aPTT(%), Min2 khác nhau giữa các nhóm nghiên cứu ( $0 < BF < 3$ ). Có bằng chứng rất thuyết phục ở giá trị Max1 ở nhóm Nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng ( $BF_{10} = 44,04$ ); giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và nhóm người bệnh xơ gan ( $BF_{10} = 5,842$ ); có bằng chứng rất thuyết phục giá trị Max2 trong nhóm người bệnh Nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng ( $BF_{10} = 38,782$ ); có bằng chứng gần như xác định DELOD: nhóm người bệnh nhiễm khuẩn huyết giá trị cao hơn nhóm chứng :  $BF_{10} = 1251,781$ . Và bằng chứng thuyết phục nhóm người bệnh nhiễm khuẩn huyết có giá trị cao hơn nhóm người bệnh xơ gan ( $BF_{10} = 35,55$ ). **Kết luận:** Các chỉ số Max1, Max2 và Delta-OD có thể phản ánh tốt tình trạng rối loạn đông máu ở người bệnh xơ gan và nhiễm khuẩn huyết, ngay cả khi xét nghiệm aPTT vẫn trong giới hạn bình thường.

**Từ khóa:** aPTT, đường cong đông máu, xơ gan, nhiễm khuẩn huyết

## SUMMARY

**SURVEY OF CLOT WAVEFORM ANALYSIS IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND SEPSIS WITH THROMBOPLASTIN TIME VALUE PARTIAL ACTIVATION (aPTT) IS NORMAL AT LE VAN THINH HOSPITAL**

<sup>1</sup>Khoa Kỹ thuật Xét nghiệm Y học, Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Hóa sinh - Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Lê Văn Thịnh, Thành phố Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>4</sup>Viện Phát triển và Công nghệ ITD, Thành phố Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Nhạn

SĐT: 0902030595

Email: ntnhan@ntt.edu.vn

Ngày nhận bài: 30.12.2024

Ngày phản biện khoa học: 06.03.2025

Ngày duyệt bài: 17.03.2025

**Objective:** This study investigated the relationship between partial thromboplastin activation time (aPTT) and key clot waveform analysis parameters, including the first derivative peak, second derivative peak, second derivative minimum peak, and delta-OD, in patients diagnosed with cirrhosis, sepsis, and a control group. **Methods:** A descriptive case series was conducted using a Bayesian ANOVA model estimated through the MCMC sampling method with two chains. Each chain included 10000 iterations, starting from 5000 burn-in samples. The analysis aimed to predict coagulation variables— aPTT(s), aPTT(%), Min1, Max2, Min2, and delta-OD— across the three study groups. To address multiple comparisons, posterior probabilities were adjusted by setting the prior probability of the initial hypothesis to 0,5. **Results:** The results indicated no significant differences in aPTT(s), aPTT(%), and Min2 among the study groups ( $0 < BF < 3$ ). However, strong evidence was found for differences in Max1, particularly between the sepsis and control groups ( $BF_{10} = 44,04$ ), as well as between the sepsis and cirrhosis groups ( $BF_{10} = 5,842$ ). Additionally, the Max2 value showed significant differences between the sepsis and control groups ( $BF_{10} = 38,782$ ). The delta-OD value was notably higher in the sepsis group compared to the control group ( $BF_{10} = 1251,781$ ) and the cirrhosis group ( $BF_{10} = 35,55$ ), providing compelling evidence of its diagnostic relevance. **Conclusion:** These findings suggest that Max1, Max2, and delta-OD may serve as important indicators of coagulation abnormalities in sepsis and cirrhosis, potentially offering insights beyond conventional aPTT testing.

**Keywords:** aPTT, CWA, cirrhosis, sepsis.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan nguy hiểm do phản ứng không kiểm soát của cơ thể với nhiễm trùng, dẫn đến suy tuần hoàn, suy thận, suy gan, suy hô hấp và rối loạn đông máu. [1]. Quá trình viêm có liên quan chặt chẽ đến đông máu, với bằng chứng cho thấy viêm kích hoạt đông máu và ngược lại, đông máu cũng ảnh hưởng đến hoạt tính viêm [2]. Các rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết dao động từ thay đổi xét nghiệm đến đông máu nội mạch lan tỏa.

Xơ gan là một bệnh lý mạn tính phổ biến, trong đó gan – cơ quan tổng hợp các yếu tố đông máu – bị suy giảm chức năng, dẫn đến rối loạn đông máu phức tạp [3]. Người bệnh xơ gan gặp tình trạng giảm tổng hợp protein, bao gồm các yếu tố đông cầm máu, khiến khả năng đông máu bị ảnh hưởng nghiêm trọng.

Thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) là hai xét nghiệm cơ bản, được sử dụng thường quy trong lâm sàng để sàng lọc và chẩn đoán các bệnh lý đông máu. Xét nghiệm aPTT kéo dài có thể do nhiều nguyên nhân như nhiễm khuẩn huyết, rối loạn chức năng gan, thiếu hụt các yếu tố đông máu, Lupus ban đỏ. Hiện nay, các máy đông máu tự động sử dụng phương pháp đo quang học dựa trên sự hấp thụ ánh sáng của cục đông tạo đường cong đông máu mô tả chuỗi phản ứng đông máu. Đường cong này có 4 giai đoạn: baseline, tăng tốc, giảm tốc và kết thúc. Thuật toán phân tích gồm đạo hàm bậc 1 (tốc độ hình thành cục đông, ứng dụng tính PT) và đạo hàm bậc 2 (gia tốc hình thành cục đông, ứng dụng tính APTT, TT, dRVVT). Thuật toán ngưỡng xác định thời điểm fibrinogen chuyển thành fibrin.

Xét nghiệm PT và aPTT được sử dụng phổ biến để đánh giá đông máu, tuy nhiên, chúng chỉ phản ánh 5–10% quá trình hình thành fibrin đầu tiên, không đánh giá được độ bền, độ ổn định của cục máu đông cũng như sự tương tác với thành mạch [4]. Các nghiên cứu cho thấy xét nghiệm đông máu thông thường khó dự đoán nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân xơ gan và nhiễm khuẩn huyết [5]. Hiện nay, các thiết bị đo đông máu tự động dựa trên nguyên lý đo quang học, tạo ra đường cong đông máu với các giai đoạn baseline, tăng tốc, giảm tốc và kết thúc. Phân tích này bao gồm đạo hàm bậc 1 và bậc 2 để tính toán tốc độ và gia tốc hình thành cục máu đông, giúp đánh giá chính xác hơn tình trạng đông máu. Do đó, nghiên cứu này nhằm xác định mối liên quan giữa các thông số đường cong đông máu và tình trạng đông máu ở bệnh nhân xơ gan, nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca có nhóm chứng.

**Đối tượng nghiên cứu:** Người bệnh đến khám và điều trị tại Bệnh viện Lê Văn Thịnh.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Nhóm chứng (bình thường): là những bệnh nhân đến khám bệnh được phân loại sức khỏe loại 1 và 2. Nhóm người bệnh xơ gan, nhiễm khuẩn huyết: là những người bệnh được chẩn đoán xơ gan, nhiễm khuẩn huyết đến khám và điều trị có kết quả đông máu bình thường. Các đối tượng không có đầy đủ các thông tin và có xét nghiệm aPTT kéo dài sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu.

**Các bước tiến hành thu thập số liệu:**

Các đối tượng trên được thực hiện xét nghiệm thời gian aPTT trên hệ thống ACL Top 350CTS Werfen (USA) và hóa chất xét nghiệm là Hemosil APTT-SP (USA), có biểu diễn đường cong đông máu. Các biến số: aPTT (s), aPTT (%), Max1, Max2, Min2, Delta-OD.

### Phân tích số liệu thống kê:

Nghiên cứu tập trung vào việc đánh giá thời gian aPTT và cách xác định kết quả ảnh hưởng đến thời gian này. Mô hình phân tích được xây dựng: mô hình null và mô hình điều trị.

Để phân tích theo mô hình ANOVA Bayesian cho 3 nhóm bệnh nhân: nhóm chứng, xơ gan, nhiễm trùng huyết, xác suất tiên định của mỗi mô hình được giả định là bằng nhau là 0,5. Sử dụng phần mềm JASP 0.19.1.0 để phân tích.

Hệ số  $BF_{10}$  (Bayes Factor):  $BF_1$  là nhóm bệnh (nhóm xơ gan, hoặc nhóm nhiễm trùng huyết),  $BF_0$  là nhóm chứng;  $BF_{10}$  3 đến 10 bằng chứng đáng kể nghiêng về  $H_1$  (xơ gan, nhiễm trùng huyết);  $BF_{10}$  10 đến 30 bằng chứng thuyết phục;  $BF_{10}$  30 đến 100 bằng chứng rất thuyết phục;  $BF_{10} > 100$  bằng chứng gần như xác định. Đối với "Error %", giá trị càng nhỏ càng tốt, đặc biệt là khi tiến về 0, cho thấy mức độ sai lệch rất nhỏ, tức là phương pháp đánh giá rất chính xác.

MCMC (Markov Chain Monte Carlo) là phương pháp thống kê sử dụng chuỗi Markov để tạo ra một mẫu từ một phân phối xác suất đã biết.

**Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Lê Văn Thịnh theo quyết định số 01/HĐĐĐ-BVLVT ngày 4/1/2024.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu:

**Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu**

|                  |                            | Nhóm chứng<br>(n=35) | Nhiễm trùng<br>huyết (n=33) | Xơ gan<br>(n=27)  |
|------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|
| <b>Tuổi</b>      | Trung bình (Độ lệch chuẩn) | 39,6 (15,5)          | 71,5 (15,5)                 | 63,5 (12,8)       |
|                  | Trung vị [Nhỏ - lớn]       | 35,0 [19,0- 67,0]    | 74,0 [27,0- 94,0]           | 70,0 [36,0- 79,0] |
| <b>Giới tính</b> | Nam                        | 17 (48,6%)           | 14 (42,4%)                  | 13 (48,1%)        |
|                  | Nữ                         | 18 (51,4%)           | 19 (57,6%)                  | 14 (51,9%)        |

Nhóm chứng: Nam là 17 (chiếm 48,6%), Nữ là 18 (chiếm 51,4%). Nhóm bệnh xơ gan: Người bệnh nam là 13 (chiếm 48,1%), người bệnh nữ là 14 (chiếm 51,9%).

Nhóm nhiễm khuẩn huyết: Nam có 14 (chiếm 42,4%), Nữ có 19 (chiếm 57,6%)

#### 3.2. Chỉ số aPTT (s) và aPTT (%)

**Bảng 2. Kết quả kiểm định ANOVA Bayesian cho giá trị aPTT (s) và aPTT (%)**

|                                    |                   | Prior Odds | Posterior Odds | BF <sub>10, U</sub> | error % |
|------------------------------------|-------------------|------------|----------------|---------------------|---------|
| <b>Post Hoc Tests của aPTT (s)</b> |                   |            |                |                     |         |
| Nhóm chứng                         | Xơ gan            | 0,587      | 0,165          | 0,281               | 0,011   |
|                                    | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,309          | 0,527               | 0,012   |
| Xơ gan                             | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,211          | 0,359               | 0,010   |
| <b>Post Hoc Tests của aPTT (%)</b> |                   |            |                |                     |         |
| Nhóm chứng                         | Xơ gan            | 0,587      | 0,156          | 0,265               | 0,011   |
|                                    | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,385          | 0,655               | 0,011   |
| Xơ gan                             | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,296          | 0,504               | 0,010   |

Nhóm chứng với nhóm bệnh xơ gan: Với chỉ số aPTT (s) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,165, hệ số BF<sub>10, U</sub> là 0,281 cho thấy rằng sự khác biệt này không đáng kể, mức độ error (%) là 0,011, sự khác biệt vẫn có ý nghĩa. Với chỉ số aPTT (%) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,385, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,655, mức độ error (%) là 0,011, điều này cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm chứng với nhóm nhiễm khuẩn huyết: Với chỉ số aPTT (s) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,309, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,527, mức độ error (%) là 0,012, vẫn cho thấy sự khác

biệt có ý nghĩa. Với chỉ số aPTT (%) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,156, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,265, mức độ error (%) là 0,011, vẫn cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm bệnh xơ gan với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: Với chỉ số aPTT (s) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,211, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,359, mức độ error (%) là 0,010, vẫn cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa. Với chỉ số aPTT (%) thì tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,296, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,504, mức độ error (%) là 0,01 vẫn cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### 3.3. Chỉ số Max1 và Max2

**Bảng 3. Kết quả kiểm định ANOVA Bayesian cho giá trị Max1 và Max2**

|                         |                   | Prior Odds | Posterior Odds | BF <sub>10, U</sub> | error %  |
|-------------------------|-------------------|------------|----------------|---------------------|----------|
| Post Hoc Tests của Max1 |                   |            |                |                     |          |
| Nhóm chứng              | Xơ gan            | 0,587      | 0,153          | 0,261               | 0,011    |
|                         | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 25,870         | 44,042              | 8,301e-8 |
| Xơ gan                  | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 3,432          | 5,842               | 6,499e-7 |
| Post Hoc Tests của Max2 |                   |            |                |                     |          |
| Nhóm chứng              | Xơ gan            | 0,587      | 0,185          | 0,316               | 0,010    |
|                         | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 22,780         | 38,782              | 9,631e-8 |
| Xơ gan                  | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 1,478          | 2,517               | 0,009    |

Nhóm chứng với nhóm bệnh xơ gan: Với chỉ số Max1 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,153, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,261, mức độ error (%) là 0,011, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Với chỉ số Max2 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,185, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,316, mức độ error (%) là 0,010, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm chứng với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: Với chỉ số Max1 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 25,87, hệ số BF<sub>10</sub> là 44,04 cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm này rất mạnh mẽ, mức độ error (%) rất nhỏ, chỉ là 8,301e-8, vì vậy sự khác biệt được coi là rất

ý nghĩa. Với chỉ số Max2 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 22,780, hệ số BF<sub>10</sub> là 38,782. Mức độ error (%) rất nhỏ, chỉ là 9,631e-8, vì vậy sự khác biệt được coi là rất ý nghĩa.

Nhóm bệnh xơ gan với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: Với chỉ số Max1 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm tăng lên 3,432, hệ số BF<sub>10</sub> là 5,842, mức độ error % là 6,499e-7, cho thấy sự khác biệt vẫn có ý nghĩa. Với chỉ số Max2 thì tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 1,478, hệ số BF<sub>10</sub> là 2,517, mức độ error (%) là 0,009, cho thấy sự khác biệt vẫn có ý nghĩa.

### 3.4. Chỉ số Min2

**Bảng 4. Kết quả kiểm định ANOVA Bayesian cho giá trị Min 2**

| Post Hoc Tests |                   | Prior Odds | Posterior Odds | BF <sub>10, U</sub> | error % |
|----------------|-------------------|------------|----------------|---------------------|---------|
| Nhóm chứng     | Xơ gan            | 0,587      | 0,604          | 1,029               | 0,009   |
|                | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,180          | 0,306               | 0,013   |
| Xơ gan         | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 0,203          | 0,345               | 0,010   |

Nhóm chứng với nhóm bệnh xơ gan: tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,604, hệ số BF<sub>10</sub> là 1,029, mức độ error (%) là 0,009, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm chứng với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là

0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,180, hệ số BF<sub>10</sub> là 0,306, mức độ error (%) rất nhỏ, chỉ là 9,631e-8, vì vậy sự khác biệt được coi là rất ý nghĩa.

Nhóm bệnh xơ gan với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: tỷ lệ xác suất tiên nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là

0,203, hệ số  $BF_{10}$  là 0,345, mức độ error (%) nghĩa.  
là 0,010, cho thấy sự khác biệt vẫn có ý

### 3.5. Chỉ số Delta-OD

**Bảng 5. Kết quả kiểm định ANOVA Bayesian cho giá trị DELOD**

| Post Hoc Tests |                   | Prior Odds | Posterior Odds | $BF_{10, U}$ | error %  |
|----------------|-------------------|------------|----------------|--------------|----------|
| Nhóm chứng     | Xơ gan            | 0,587      | 0,167          | 0,284        | 0,011    |
|                | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 735,298        | 1251,781     | 3,701e-9 |
| Xơ gan         | Nhiễm khuẩn huyết | 0,587      | 20,885         | 35,555       | 1,668e-7 |

Nhóm chứng với nhóm bệnh xơ gan: tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 0,167, hệ số  $BF_{10}$  là 0,284, mức độ error % là 0,011, cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nhóm chứng với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 735,298, hệ số  $BF_{10}$  là 1251,781 cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm này rất mạnh mẽ, mức độ error (%) rất nhỏ, chỉ là 3,701e-9, vì vậy sự khác biệt được coi là rất ý nghĩa.

Nhóm bệnh xơ gan với nhóm bệnh nhiễm khuẩn huyết: tỷ lệ xác suất tiền nghiệm là 0,587, tỷ lệ xác suất hậu nghiệm là 20,885, hệ số  $BF_{10}$  là 35,555, mức độ error (%) là 1,668e-7, cho thấy sự khác biệt vẫn có ý nghĩa.

## IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu không đủ bằng chứng để xác nhận sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân về giá trị aPTT(s), aPTT(%), và Min2 ( $0 < BF < 3$ ). Tuy nhiên, sự khác biệt rõ ràng được ghi nhận giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng với các chỉ số Max1 ( $BF_{10} = 44,04$ ) và Max2 ( $BF_{10} = 38,782$ ). Bên cạnh đó, giá trị delta-OD (DELOD) thể hiện sự khác biệt gần như xác định giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và nhóm chứng ( $BF_{10} = 1251,781$ ), đồng thời có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và nhóm xơ gan ( $BF_{10} = 35,55$ ).

Nghiên cứu của Chuen Wen Tan và cộng sự (2021) đã phân tích tình trạng tăng đông máu ở bệnh nhân COVID-19 và nhiễm virus đường hô hấp khác. Kết quả cho thấy thời gian aPTT của bệnh nhân COVID-19 không có sự khác biệt đáng kể trong bệnh nhẹ, nhưng min1 (6,48%/s so với 5,05%/s,  $P < 0,001$ ) và min2 (0,92%/s<sup>2</sup> so với 0,74%/s<sup>2</sup>,  $P = 0,033$ ) cao hơn ở bệnh nhân nặng. Đối với Max2, giá trị cũng cao hơn ở bệnh nhân COVID-19 nặng (0,67%/s<sup>2</sup> so với 0,57%/s<sup>2</sup>,  $P = 0,085$ ) dù không đạt ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu này không đề cập đến DELOD, nhưng các thông số CWA khác đã phản ánh tình trạng tăng đông máu, tương đồng với phát hiện của nghiên cứu hiện tại về Max1 và Max2. [6].

So sánh giữa nghiên cứu của Chuen Wen Tan (2020) và nghiên cứu này, cả hai đều sử dụng CWA dựa trên aPTT để phân tích thay đổi đông máu trong các nhóm bệnh nhiễm trùng. Tan et al. tập trung vào bệnh nhân nhiễm khuẩn, sốt xuất huyết và nhiễm virus đường hô hấp, trong khi nghiên cứu này khảo sát trên nhóm chứng, xơ gan và nhiễm khuẩn huyết. Dù có sự khác biệt về thiết kế mẫu và phương pháp, cả hai nghiên cứu đều nhận mạnh giá trị của CWA trong đánh giá tình trạng đông máu. Trong nghiên cứu của Chuen Wen Tan, tổng số người bệnh nghiên cứu là 101 người nhiễm trùng và 112 người không nhiễm trùng, với tuổi trung bình khác nhau đáng kể giữa các loại nhiễm trùng.

Nghiên cứu hiện tại bao gồm 95 người bệnh, chia thành 44 nam và 51 nữ, với tuổi trung bình của nam giới là 54,1 và của nữ giới là 60,4.

Trong nghiên cứu của Chuen Wen Tan, bệnh nhân nhiễm khuẩn có thời gian aPTT dài hơn nhóm chứng, với giá trị trung bình cao nhất ở bệnh nhân sốt xuất huyết ( $37,99 \pm 7,93$  giây), tiếp theo là nhiễm khuẩn ( $33,96 \pm 7,33$  giây) và nhiễm virus đường hô hấp ( $29,98 \pm 3,92$  giây). Ngược lại, nghiên cứu hiện tại cho thấy thời gian aPTT trung bình của tất cả bệnh nhân là 31,5 (2,88) giây, không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm. Tuy nhiên, Max1 cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết, Max2 có sự biến đổi giữa các nhóm chứng, xơ gan và nhiễm khuẩn huyết, và Min2 thể hiện rõ các thay đổi đông máu. Những phát hiện này củng cố vai trò của CWA trong đánh giá rối loạn đông máu, vượt ra ngoài chỉ số aPTT thông thường [7].

## V. KẾT LUẬN

Các chỉ số Max1, Max2 và Delta-OD có thể phản ánh tốt tình trạng rối loạn đông máu ở người bệnh xơ gan và nhiễm khuẩn huyết, ngay cả khi xét nghiệm aPTT vẫn trong giới hạn bình thường. Kết quả này mở ra tiềm năng ứng dụng của các chỉ số đường cong đông máu trong chẩn đoán và theo dõi rối loạn đông máu ở các nhóm người bệnh này. Giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn phác đồ điều trị và dự phòng biến chứng đông máu phù hợp cho từng nhóm người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour, et al.** The Third International

Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

2. **M. Levi and T. van der Poll.** Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*, 2010, 38(2 Suppl): S26-34.
3. **National Guideline.** National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Cirrhosis in Over 16s: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
4. **J. B. Segal and W. H. Dzik.** Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*, 2005, 45(9): 1413-25, F. H. Saner and D. Bezinover. Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(2): 179-186.
5. **G. Napolitano, A. Iacobellis, A. Merla, et al.** Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*, 2017, 38(79-82).
6. **C. W. Tan, J. Y. Tan, W. H. Wong, et al.** Clinical and laboratory features of hypercoagulability in COVID-19 and other respiratory viral infections amongst predominantly younger adults with few comorbidities. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1793.
7. **C. W. Tan, W. H. Wong, M. H. H. Cheen, et al.** Assessment of aPTT-based clot waveform analysis for the detection of haemostatic changes in different types of infections. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14186.