

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần tiến hành các nghiên cứu thực nghiệm trên cỡ mẫu lớn hơn và thực hiện chu trình pH theo dõi thời gian dài hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC.** New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel. *J Dent Res.* 2010;89(11):1187-1197.
2. **Walsh T, Worthington HV, Glenney AM, Marinho VC, Jeroncio A.** Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(3).
3. **Diamanti I, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata E, Vougiouklakis G.** In vitro evaluation of fluoride and calcium sodium phosphosilicate toothpastes, on root dentine caries lesions. *J Dent.* 2011;39(9):619-628.
4. **Salem-Milani A, Zand V, Asghari-Jafarabadi M, Zakeri-Milani P, Banifateme A.** The effect of protocol for disinfection of extracted teeth recommended by center for disease control (CDC) on microhardness of enamel and dentin. *J Clin Exp Dent.* 2015;7(5):e552-e556.
5. **Mehta AB, Kumari V, Jose R, Izadikhah V.** Remineralization potential of bioactive glass and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on initial carious lesion: An in-vitro pH-cycling study. *J Conserv Dent JCD.* 2014;17(1):3-7.
6. **Effect of Water Content on the Hardness and Friction Coefficient of Swine Teeth Enamel.**
7. **Gavic L, Gorseta K, Borzabadi-Farahani A, Tadin A, Glavina D.** Influence of Toothpaste pH on Its Capacity to Prevent Enamel Demineralization. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(4):554-559.
8. **Joshi C, Gohil U, Parekh V, Joshi S.** Comparative evaluation of the remineralizing potential of commercially available agents on artificially demineralized human enamel: An In vitro study. *Contemp Clin Dent.* 2019;10(4):605.

HỘI CHỨNG KHÁNG ANDROGEN: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Nguyễn Văn Hải¹

TÓM TẮT

Hội chứng kháng Androgen (AIS) là tình trạng đột biến của gen AR nằm trên đoạn gần của nhánh dài của NST X, di truyền theo đặc tính gen lặn dẫn đến tình trạng tế bào không đáp ứng một phần hay hoàn toàn với các androgen làm ngăn trở sự nam hóa cơ quan sinh dục (CQSD) của thai nhi nam [1,2]. AIS rất hiếm gặp, chỉ chiếm 1/20.000-1/64.000 ở nam giới [3]. AIS được chủ yếu chia thành 2 loại tùy theo mức độ biệt hóa cơ quan sinh dục: Kháng Androgen hoàn toàn (CAIS) và kháng Androgen một phần (PAIS). Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nhiễm sắc đồ. Điều trị bằng phẫu thuật và nội tiết thay thế tùy phân loại, bên cạnh đó hỗ trợ tâm lý là rất quan trọng trong công tác chăm sóc người bệnh [3,4]. Do độ hiếm gặp và cần xét nghiệm đặc hiệu nên việc chẩn đoán và điều trị với các bệnh nhân mắc hội chứng kháng Androgen vẫn là một thách thức với các bác sĩ. **Báo cáo ca lâm sàng:** Chúng tôi báo cáo một ca lâm sàng bệnh nhân mắc hội chứng kháng androgen, tình hoàn trong ổ bụng ung thư hóa được chẩn đoán và phẫu thuật tại bệnh viện K. **Bàn luận:** Trong bài báo cáo này, chúng tôi bàn luận về đặc điểm lâm sàng và phương thức điều trị đối với hội chứng kháng androgen. **Kết luận:** Hội chứng kháng androgen là rất hiếm gặp, việc phát hiện và điều trị các bệnh nhân

mắc hội chứng này vẫn còn gặp nhiều khó khăn. Chẩn đoán, phân loại chủ yếu dựa vào nhiễm sắc đồ và lâm sàng. Trong điều trị cần sự kết hợp hài hòa giữa phẫu thuật, hỗ trợ tâm lý cho người bệnh và nội tiết thay thế tùy phân loại.

SUMMARY

ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME: CLINICAL CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a condition caused by mutation of the gen AR that is located on the proximal long arm of the X chromosome, inheritance is typically maternal and follows an X-linked recessive pattern. It results in the partial or complete inability of the cell to respond to androgens which impairs or prevents the masculinization of male genitalia in the developing fetus [1,2]. AIS is a rare condition, with an estimated incidence of 1/20.000 to 1/64.000 male births [3]. AIS is divided into two categories depending on the degree of genital masculinization: Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) and Partial Androgen Insensitivity Syndrome (PAIS). Diagnosis is based on karyotype. Treatment involves surgery and hormone replacement therapy according to the specific type, and psychological support is also a critical component of patient care [3,4]. Due to its rarity and the need for specific diagnostic tests, the diagnosis and management of individuals with AIS present a significant challenge for doctors. **Clinical case report:** We report a clinical case of a patient with Androgen Insensitivity Syndrome, intra-abdominal testicular cancer diagnosed and operated at K

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hải

Email: nguyenvanhai.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.2.2025

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2025

Ngày duyệt bài: 25.4.2025

hospital. **Discuss:** In this report, we discuss the clinical characteristics and treatment approaches for Androgen Insensitivity Syndrome. **Conclusions:** Androgen Insensitivity Syndrome is extremely rare, and the detection and management of these patients remain challenging. Diagnosis and classification are primarily based on karyotyping and clinical findings. Treatment requires a harmonious combination of surgery, psychological support for the patient, and hormone replacement therapy, depending on the classification.

I. TỔNG QUAN

Hội chứng kháng Androgen (AIS) là tình trạng đột biến của gen AR nằm trên đoạn gần của nhánh dài của NST X, di truyền theo đặc tính gen lặn dẫn đến tình trạng tế bào không đáp ứng một phần hay hoàn toàn của tế bào với các androgen làm ngăn trở sự nam hóa cơ quan sinh dục (CQSD) của thai nhi nam [1,2]. AIS rất hiếm gặp, chỉ chiếm 1/20.000-1/64.000 ở nam giới [3]. AIS được chủ yếu chia thành 2 loại tùy theo mức độ biệt hóa cơ quan sinh dục: Kháng Androgen hoàn toàn (CAIS) CQSD ngoài là nữ nhưng nhiễm sắc đồ là 46,XY. Kháng Androgen một phần (PAIS): CQSD ngoài có thể là nam hay nữ. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nhiễm sắc đồ. Điều trị bằng phẫu thuật và nội tiết thay thế tùy phân loại, bên cạnh đó hỗ trợ tâm lý là rất quan trọng trong công tác chăm sóc người bệnh [3,4]. Do độ hiếm gặp và cần xét nghiệm đặc hiệu nên việc chẩn đoán và điều trị với các bệnh nhân mắc hội chứng kháng androgen vẫn là một thách thức với các bác sĩ. Tại Việt Nam báo cáo về hội chứng này còn hạn chế.

Chúng tôi xin báo một ca lâm sàng hiếm gặp về trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng kháng androgen có tinh hoàn nằm trong ổ bụng ung thư hóa được chẩn đoán và điều trị tại viện K.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân lưỡng giới giả nam, 45 tuổi. Tiền sử gia đình có một em kiểu hình nữ 42 tuổi nhiễm sắc thể giới tính XY chưa có con. Năm 22 tuổi BN đi khám sản khoa vì không có kinh nguyệt, khám thấy không có cổ tử cung, phẫu thuật nội soi sinh thiết thấy 2 tinh hoàn trong ổ bụng, xét nghiệm nhiễm sắc đồ 46,XY, yếu tố biệt hóa tinh hoàn (TDF) (+). Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng tinh hoàn nữ tính hóa điều trị với nội tiết Estrogen và được tư vấn cắt 2 tinh hoàn do nguy cơ ung thư hóa nhưng từ chối, theo dõi định kỳ 3-6 tháng/lần. Cách vào viện K vài tháng bệnh nhân nhập viện vì thấy tức vùng hạ vị, đi khám phát hiện khối ổ bụng kích thước lớn. Khám thấy bệnh nhân có kiểu hình nữ, giọng cao, hệ cơ kém phát triển, tuyến vú phát triển, âm hộ

bình thường, không lông mu, âm đạo là túi bịt, ngắn, không quan sát thấy cổ tử cung.



Hình 1. Bệnh nhân tuyến vú phát triển, âm hộ bình thường, không lông mu, âm đạo là túi bịt, ngắn

Xét nghiệm máu bệnh nhân như sau:

AFP	hCG	LDH	Estradiol	Testosterone	FSH	LH
1,07 ng/ml	4,87 IU/L	383 UI /L	41,4 pg/ml	38,2 ng/ml	10,4 IU/L	52,4 IU/L

Phim chụp cắt lớp vi tính toàn thân không phát hiện tử cung, khối cạnh tĩnh mạch chủ dưới 68mm bờ gọn, tổn thương cạnh bó mạch chậu bên phải ngấm thuốc sau tiêm kích thước 66 mm. Bệnh nhân được chẩn đoán sơ bộ theo dõi tinh hoàn ẩn ung thư hóa/AIS. Tiến hành phẫu thuật nội soi cắt 2 tinh hoàn. Trong mổ tổn thương vị trí buồng trứng phải theo dõi u tinh hoàn 6x5cm chắc, khối vị trí buồng trứng trái, hạch chủ bụng vị trí trên chỗ chia bó mạch chậu kích thước 8cm, chắc không di động. Giải phẫu bệnh sau mổ u là Seminoma, tổn thương vị trí buồng trứng trái là tinh hoàn. Chẩn đoán xác định là ung thư tinh hoàn/AIS, hiện tại bệnh nhân được điều trị hóa chất BEP 3 chu kỳ. Ngoài ra em của bệnh nhân cũng được vận động đi khám để chẩn đoán và điều trị.



Hình 2. Khối u tinh hoàn 6cm (ảnh bên trái), khối hạch chủ bụng 8cm (ảnh bên phải)

III. THẢO LUẬN

3.1. Cơ chế của hội chứng kháng Androgen. Từ tuần thứ 6 của thai kỳ, phôi thai nam và nữ đều có 2 cặp ống sinh dục: Ống wolff sẽ biệt hóa thành cơ quan sinh dục nam và ống muller thành lập mới chạy song song với ống Wolff sẽ biệt hóa thành tử cung, cổ tử cung, vòi trứng và 1/3 trên âm đạo. Ống sinh dục mặc định phát triển mang tính cái khi không có sự biểu hiện gene SRY (NST Y). Nếu có biểu hiện gen này, ống sinh dục nguyên thủy sẽ biệt hóa thành tinh hoàn. Tinh hoàn có hai nhóm tế bào: Tế bào leydig làm nhiệm vụ tiết testosterone và

tế bào sertoli tiết anti - mullerian duct hormone (AMH) giúp ngăn cản sự hình thành ống muller [1,3]. Testosterone giúp phát triển những đặc tính sinh dục thứ cấp, biến đổi ống wolff thành mào tinh hoàn, túi tinh, ống dẫn tinh, đồng thời kích thích đưa tinh hoàn từ bụng xuống bìu ở tháng thứ bảy và xuất hiện, bảo tồn đặc tính sinh dục nam thứ phát. Sự nam hóa cơ quan sinh dục tùy thuộc vào hai nội tiết tố testosterone và dihydrotestosterone (DHT) làm cho dương vật và các phần của ống Wolf phía bên trong tiếp tục phát triển [1,3].

Hội chứng kháng Androgen còn gọi là hội chứng không nhạy cảm Androgen (AIS) do đột biến gen mã hóa cho thụ thể androgen-gen AR là gen nằm trên của nhánh dài NST X. Vì vậy tính di truyền là do mẹ và theo tính chất gen lặn liên kết với NST X [1,2,5]. Thụ thể Androgen không tiếp nhận nội tiết tố nam nên androgen không có tác dụng trên các cơ quan đích ở một người mang nhiễm sắc thể giới tính là XY, nhưng cơ thể lại biệt hóa thành nữ giới dưới tác dụng của Estrogen. Sự không đáp ứng tế bào với Androgen ngăn cản sự hình thành cơ quan sinh dục nam, không có sự phát triển sinh dục thứ cấp của nam giới khi đến tuổi dậy thì. Bệnh nhân có tinh hoàn nhưng tinh hoàn không di chuyển xuống bìu vì không có bìu.

3.2. Chẩn đoán và phân loại hội chứng Kháng androgen. Chẩn đoán xác định và phân loại chủ yếu vào xét nghiệm nhiễm sắc đồ (nhiễm sắc thể giới tính là XY) và kiểu hình bệnh nhân. Hội chứng kháng androgen hầu hết xảy ra ở bệnh nhân có nhiễm sắc thể giới tính XY (nam giới), rất hiếm gặp có thể xảy ra ở bệnh nhân mang nhiễm sắc thể XX (nữ giới), vì lý thuyết bố họ bị bệnh khó có khả năng sinh sản [4,5]. Đối với bệnh nhân mang nhiễm sắc thể XX, tình trạng kháng androgen không xảy ra theo cơ chế giống như ở những người mang nhiễm sắc thể XY, vì cơ thể nữ vốn đã thiếu testosterone. Tuy nhiên, sự biến đổi hoặc đột biến gen AR cũng có thể xảy ra trong một số trường hợp đặc biệt, nhưng rất hiếm gặp và không phải là biểu hiện điển hình của hội chứng kháng androgen [3,4].

Dựa theo mức độ biệt hóa cơ quan sinh dục, hội chứng kháng androgen chia 2 nhóm chính: Kháng androgen hoàn toàn (CAIS) và kháng androgen một phần (PAIS) [6]. Bệnh nhân kháng androgen hoàn toàn có kiểu hình nữ, bộ phận sinh dục ngoài hoàn toàn là nữ, âm đạo ngắn. Bên cạnh đó bệnh nhân không có tử cung nhưng có tinh hoàn, tinh hoàn thường nằm trong ống bẹn hoặc ổ bụng, không có sự sinh tinh trùng [7]. PAIS do những khiếm khuyết nhẹ gây

ra nhiều dạng rối loạn khác nhau từ phụ nữ có mức độ nam tính hóa nhẹ đến nam giới có khả năng sinh sản kém. PAIS có thể chia thành 3 phân nhóm nhỏ gồm: PASI có kiểu hình nữ với mức độ nam hóa nhẹ (PASI/nữ), bệnh nhân có âm vật to, âm đạo hẹp, môi bé dính nhau, tuyến sinh dục thường ở bẹn, tuổi dậy thì sẽ phát triển ngực, tuy nhiên có sự nam hóa nhẹ và không có sự sinh tinh trùng; PASI có kiểu hình chủ yếu là nam (PASI/nam), bệnh nhân có lỗ tiểu thấp, bìu chẻ đôi, vị trí tuyến sinh dục chủ yếu ở bìu, đến tuổi dậy thì có kiểu hình nam giới tuy nhiên có tình trạng vú to, lông sinh dục ít và tình trạng sinh tinh không có hoặc suy giảm nghiêm trọng; phân nhóm PASI tối thiểu có kiểu hình bộ phận sinh dục là nam tuy không rõ ràng, tuyến sinh dục ở vị trí bìu, bệnh nhân xuất hiện vú to, sự sinh tinh hầu hết bị giảm nghiêm trọng [3,4,6,8].

Bệnh nhân của chúng tôi mắc hội chứng kháng Androgen hoàn toàn, nhiễm sắc đồ 46,XY, kiểu hình nữ, bộ phận sinh dục ngoài hoàn toàn là nữ, âm đạo ngắn. Bên cạnh đó bệnh nhân không có tử cung nhưng có tinh hoàn trong ổ bụng.

3.3. Điều trị hội chứng kháng Androgen. Điều trị hội chứng kháng Androgen là sự kết hợp hoà hòa giữa phẫu thuật, sử dụng hormon thay thế và tư vấn tâm lý cho người bệnh [3,4]. Với nhóm kháng Androgen hoàn toàn, bệnh nhân nên cắt bỏ tuyến sinh dục sau tuổi dậy thì, ngừng phát triển vì nội tiết tố testosterone có thể chuyển hóa thành estrogen để giúp trẻ phát triển như nữ giới. Sau khi trẻ đã qua dậy thì phải cắt bỏ tinh hoàn để phòng ngừa ung thư tinh hoàn giống như những trường hợp tinh hoàn trong ổ bụng. Trên các bệnh nhân này phẫu thuật còn vai trò tạo hình, giải nở âm đạo [3,5]. Điều trị nội tiết thay thế với Estrogen sau khi dậy thì để phòng ngừa những triệu chứng của người mãn kinh (bệnh loãng xương, lão hóa tế bào). Có thể dùng kết hợp với Progesterone để phòng ngừa ung thư vú nhưng đầu tiên vẫn phải dùng Estrogen liều thấp rồi tăng dần đến liều người trưởng thành [3,7].

Nhóm PAIS/nữ cần phẫu thuật ngay khi phát hiện hoặc trước dậy thì để ngăn quá trình nam hóa có thể xảy ra. Một số trường hợp cần thiết tạo hình hoặc dùng liệu pháp giải nở âm đạo. Hormon thay thế được sử dụng tại thời điểm dậy thì dự kiến nếu phẫu thuật cắt bỏ tuyến sinh dục được thực hiện trước tuổi dậy thì [3,5]. Nhóm PAIS/nam không cần thiết cắt bỏ tuyến sinh dục nhưng cần theo dõi, đồng thời phẫu thuật sửa chữa lỗ tiểu thấp càng sớm càng tốt. Việc sử dụng hormon còn nhiều tranh cãi, một số tác giả sử dụng Testosterol liều cao, tuy nhiên hiệu quả

của nó chưa được chứng minh. Nhóm PAIS tối thiểu có kiểu hình nam, một số bệnh nhân thấy khó chịu và ảnh hưởng về tâm lý vì chứng vú to, phẫu thuật giảm thể tích có thể thực hiện. Đối với nhóm này tuyến sinh dục không cần cắt bỏ nhưng cần theo dõi [3,4,5].

Nhìn chung điều trị nội tiết có thể giúp hướng theo đúng giới tính của trẻ. Sau tuổi dậy thì, có thể phẫu thuật tạo hình để chuyển đổi giới tính theo ý muốn của người bệnh. Bé trai phải được bổ sung androgen để phát triển theo kiểu nam giới (mọc râu, giọng nói trầm). Xác định giới tính là một vấn đề rất phức tạp đối với người bệnh và phải quan tâm đến yếu tố hỗ trợ tâm lý rất cần cho bệnh nhân và cả cha mẹ của họ.

Bệnh nhân của chúng tôi mắc kháng Androgen hoàn toàn đã điều trị estrogen khi phát hiện bệnh sau tuổi dậy thì. Bệnh nhân được tư vấn cắt tinh hoàn, tuy nhiên từ chối, vì vậy xuất hiện tình trạng ung thư tinh hoàn như những trường hợp tinh hoàn trong ổ bụng. Người em của bệnh nhân cũng được động viên đi khám để được chẩn đoán và điều trị.

IV. KẾT LUẬN

AIS là bệnh hiếm do sự đột biến của gen qui định thụ thể androgen AR nằm trên NST X, di truyền theo đặc tính gen lặn [1,2], sự chẩn đoán chỉ cần dựa trên xét nghiệm nhiễm sắc đồ nhưng các thầy thuốc sản cần biết rõ để có thể chẩn đoán và tư vấn điều trị hỗ trợ cho người bệnh đúng lúc, giúp họ chọn lựa hướng phát triển theo đúng giới tính về phương diện di truyền, nguy cơ ung thư và giúp họ ổn định tâm lý để

nâng cao chất lượng cuộc sống [3,4].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS.** Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271–321.
2. **Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, và c.s.** Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1989;44(2):264–9.
3. **Mendoza N, Rodriguez-Alcalá C, Motos MA, Salamanca A.** Androgen Insensitivity Syndrome: An Update on the Management of Adolescents and Young People. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2017;30(1):2–8.
4. **Singh S, Ilyayeva S.** Androgen Insensitivity Syndrome. Trong: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542206/>
5. **Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Latronico AC, Arnhold IJP.** [Androgen insensitivity syndrome: clinical, hormonal and molecular analysis of 33 cases]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(1):87–97.
6. **Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria JA, Nishi MY, và c.s.** Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):227–35.
7. **Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR.** Complete androgen insensitivity syndrome--a review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008;21(6):305–10.
8. **Scielo, Heliwell T, Jones AS.** Androgen insensitivity syndrome: a review Androgen insensitivity syndrome: a review .2024. *Clin Otolaryngol.* 2005;30(4):364–7.

GIÁ TRỊ THANG ĐIỂM PRISM IV TRONG TIỀN LƯỢNG TỬ VONG TRẺ EM NHẬP KHOA CẤP CỨU BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Bùi Quang Nghĩa¹, Hồ Thanh Huy¹, Dương Mỹ Linh¹,
Nguyễn Phước Sang¹, Trần Thị Huỳnh Như¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiên lượng tử vong ở trẻ em bệnh nặng đóng vai trò quan trọng, hỗ trợ bác sĩ điều trị đưa ra quyết định xử trí và theo dõi hiệu quả hơn. Có nhiều thang điểm được sử dụng trong lâm sàng để tiên lượng như: PIM, PELOD, pSOFA,... Trong đó phải

kể đến thang điểm đánh giá nguy cơ tử vong ở trẻ hay còn được biết đến là Pediatric Risk of Mortality, gọi tắt là PRISM đã được phát triển, hoàn thiện và sử dụng ngày càng nhiều do đạt được sự phân biệt và hiệu chuẩn tốt trong các công cụ. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ tại khoa cấp cứu sử dụng thang điểm PRISM IV trong tiên lượng tử vong. 2. Xác định giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm PRISM IV ở trẻ nhập khoa cấp cứu tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích trên 103 trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi nhập khoa cấp cứu tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 7/2023 đến tháng 1/2025. **Kết quả:** Trẻ em bệnh nặng đa số ở nhóm 10-15 tuổi, phần lớn nhập

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Quang Nghĩa

Email: bqngia@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 21.2.2025

Ngày phản biện khoa học: 24.3.2025

Ngày duyệt bài: 24.4.2025