

**PHẦN I. NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC - NGÂN HÀNG MÁU
- TRUYỀN MÁU – QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG**

PHÂN LẬP, NUÔI CẤY TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ TỪ BÁNH NHAU VÀ DÂY RÓN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Mỹ Lành¹, Huỳnh Lâm Minh Thùy¹,
Phạm Minh Vũ¹, Trần Trung Dũng¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cell- MSCs) đã được ứng dụng rộng rãi trong y học bao gồm cả nhiều ứng dụng lâm sàng [2]. Bánh nhau - dây rốn là nguồn phân lập MSCs hữu hiệu với các ưu điểm về kỹ thuật thu thập không xâm lấn và hiệu suất phân lập cao [3]. Nhận thấy tiềm năng ứng dụng to lớn từ MSCs, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm thực nghiệm phân lập, nuôi cấy MSCs từ bánh nhau, dây rốn tại Ngân hàng Tế bào gốc thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học, hướng đến xây dựng các quy trình kỹ thuật để tạo ra nguồn MSCs có chất lượng theo khuyến cáo của Hiệp hội quốc tế về liệu pháp tế bào (International Society for Cell & Gene Therapy – ISCT). **Mục tiêu:** Thực nghiệm phân lập, nuôi cấy MSCs từ bánh nhau, dây rốn người đạt các yêu cầu chất lượng đánh giá theo ISCT. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả và phân tích thực nghiệm trong phòng thí nghiệm, thực hiện trên các mẫu bánh nhau, dây rốn (n = 6). Với mỗi mẫu, chúng tôi thu thập mô từ các

nguồn: dây rốn, màng nhung, màng rụng, màng ối, sau đó, tiến hành phân lập, nuôi cấy tế bào và đánh giá các tiêu chí (khả năng bám dính, tăng sinh; khả năng biểu hiện các marker đặc hiệu; khả năng biệt hoá) để nhận diện và khẳng định là MSCs theo khuyến cáo của ISCT. **Kết quả:** Các tế bào phân lập từ bánh nhau, dây rốn đều cho thấy khả năng bám dính và tăng sinh tốt, đạt độ phủ đĩa cấy 80%-90% sau 7 ngày cấy chuyển tăng sinh. 100% tế bào đều biểu hiện ($\geq 95\%$) kiểu hình của các marker CD90, CD105, CD73 và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) các marker CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19 và HLA-DR. Tất cả tế bào đều biệt hóa được thành tế bào xương, tế sụn, tế bào mỡ với hình thái đặc trưng và bắt màu khi nhuộm với thuốc nhuộm đặc hiệu. Như vậy, các tế bào này đã đáp ứng được 3/3 tiêu chí nhận diện MSCs theo khuyến cáo của ISCT. **Kết luận:** Các tế bào được phân lập, nuôi cấy từ nguồn mô dây rốn, màng nhung, màng ối và màng rụng tại Ngân hàng Tế bào gốc thuộc Bệnh viện Truyền máu Huyết học đạt tất cả các tiêu chí của ISCT, khẳng định rằng quy trình kỹ thuật của chúng tôi đã thành công trong việc phân lập đúng MSCs người từ bánh nhau, dây rốn.

Từ khóa: ngân hàng tế bào gốc, tế bào gốc trung mô, bánh nhau, dây rốn, màng nhung, màng ối, màng rụng.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

SĐT: 090 8428858

Email: DungPC@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

SUMMARY**ISOLATION AND CULTURE OF MESENCHYMAL STEM CELLS FROM PLACENTA AND UMBILICAL CORD AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL**

Background: Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult stem cells that capable of self-renewal and differentiation into connective tissue cells such as fat, bone, cartilage, and other cell types like nerve, liver, pancreas, and kidney cells [1]. MSCs have been widely applied in clinical applications [2]. Compared to sources like bone marrow or cord blood, the placenta and umbilical cord are effective alternative sources due to their non-invasive collection techniques and high isolation efficiency [3]. Realizing the great potential of MSCs, we conducted this study to develop technical procedures for isolating and culturing MSCs from the placenta and umbilical cord, aiming to produce a source of MSCs that meets ISCT evaluation standards. **Objectives:** To experimentally isolate and culture MSCs from human placenta and umbilical cord that meets ISCT evaluation standards for human MSCs. **Subjects and methods:** A descriptive and in vitro experimental study, conducted on placenta and umbilical cord samples (n = 6). For each sample, we collected tissue from umbilical cord, chorionic membrane, decidua, and amniotic membrane, then isolated, cultured the cells, and evaluated three ISCT-recommended criteria (adherence and proliferation; expression of specific markers; differentiation capability) to identify and confirm them as human MSCs according to ISCT recommendations. **Results:** 100% of the tissue samples successfully isolated cells and met all three ISCT criteria for identifying MSCs. **Conclusion:** The cells isolated and cultured from the umbilical cord, chorionic membrane, amniotic membrane, and

decidua at the Stem Cell Bank of the Blood Transfusion Hematology Hospital met all ISCT criteria, confirming that our technical procedures successfully isolated human MSCs from the placenta and umbilical cord.

Keywords: stem cell bank, mesenchymal stem cells, placenta, umbilical cord, chorionic membrane, amniotic membrane, decidua.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc trung mô (Mesenchymal stem cell- MSCs) là những tế bào gốc trưởng thành, có khả năng tự tăng sinh và biệt hóa thành các tế bào dạng mô liên kết như mỡ, xương, sụn và các loại tế bào khác như tế bào thần kinh, gan, tụy, thận [1]. Ngoài ra, MSCs còn có khả năng tiết ra các hoạt chất nuôi dưỡng tế bào, hỗ trợ tái tạo mạch máu, các yếu tố chống viêm [4]. Hiện nay, MSCs đã được ứng dụng rộng rãi trong y học bao gồm cả những ứng dụng lâm sàng như điều trị bệnh thoái hóa khớp gối, phổi tắc nghẽn mãn tính, chấn thương cột sống có liệt tủy, điều trị bỏng, hội chứng mảnh ghép chống ký chủ ... và ứng dụng trong lĩnh vực thẩm mỹ [2].

Các nghiên cứu về MSCs sử dụng những phương pháp phân lập, nuôi cấy tăng sinh khác nhau, do đó, khó khăn khi so sánh và đối chiếu các kết quả nghiên cứu. Để giải quyết vấn đề này, Hiệp hội quốc tế về liệu pháp tế bào (International Society for Cell & Gene Therapy – ISCT) bao gồm các chuyên gia nghiên cứu về phát triển liệu pháp từ gen và tế bào trên thế giới, đã đề xuất các tiêu chí chung để xác định tế bào là MSCs của con người bao gồm: (1) Khả năng bám dính và tăng sinh khi nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tiêu chuẩn; (2) Khả năng biểu hiện ($\geq 95\%$) các marker đặc hiệu (CD105, CD73, CD90) và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) các marker CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19

và HLA-DR; (3) Khả năng biệt hóa trong môi trường in vitro thành các dòng tế bào mỡ, xương, sụn [5].

Bánh nhau, dây rốn là nguồn phân lập MSCs hữu hiệu vì có các ưu điểm như: an toàn cho người hiến, kỹ thuật thu thập không xâm lấn; số lượng dồi dào có thể cung cấp liệu ghép lớn; khả năng biệt hóa đa dạng; kỹ thuật phân lập, tăng sinh đơn giản và ít bị hạn chế về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu y học [3], [6]. Nhận thấy tiềm năng to lớn từ MSCs, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm hướng đến xây dựng các quy trình kỹ thuật phân lập, nuôi cấy MSCs từ bánh nhau, dây rốn để tạo ra nguồn MSCs đáp ứng các tiêu chuẩn đánh giá của ISCT, cung cấp được các tế bào gốc trung mô đạt chất lượng cao phục vụ cho ứng dụng y học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên các mẫu mô thu thập từ bánh nhau – dây rốn gồm: dây rốn, màng ối, màng ối được hiến tặng từ những sản phụ sinh con tại Bệnh viện Hùng Vương; tiến hành phân lập, nuôi cấy tăng sinh tế bào và đánh giá các tiêu chuẩn chất lượng tế bào theo ISCT.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả và phân tích thực nghiệm trong phòng thí nghiệm.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng:

- Sản phụ hiến bánh nhau dây rốn hoàn toàn tự nguyện, có tình trạng sức khỏe tốt, số tuần thai tại thời điểm thu thập bánh nhau ≥ 37 tuần và có kết quả âm tính với xét nghiệm HIV, HBV, HCV, giang mai.

- Bánh nhau, dây rốn nguyên vẹn, không bị dập nát và có kết quả xét nghiệm máu cuống rốn âm tính với xét nghiệm HIV,

HBV, HCV, giang mai.

Phương pháp chọn mẫu:

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu toàn bộ. Cỡ mẫu nghiên cứu bằng với số mẫu thực nghiệm: 6 mẫu bánh nhau, dây rốn. Với mỗi mẫu, chúng tôi thu thập mô từ các nguồn: dây rốn, màng ối, màng ối, màng ối.

Tiêu chuẩn đánh giá:

Trong nghiên cứu này, các tế bào chúng tôi đã phân lập sẽ được nhận diện và khẳng định là MSCs khi tế bào có đủ 3 tiêu chí theo khuyến cáo của ISCT, gồm: (1) Khả năng bám dính trên đĩa cấy và tăng sinh khi nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tiêu chuẩn; (2) Khả năng biểu hiện ($\geq 95\%$) các marker đặc hiệu (CD105, CD73, CD90) và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) các marker CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19 và HLA-DR; (3) Khả năng biệt hóa trong môi trường in vitro thành các dòng tế bào mỡ, xương, sụn với các hình thái đặc trưng được nhận diện qua phương pháp nhuộm với thuốc nhuộm đặc hiệu và quan sát dưới kính hiển vi [5].

Phương pháp tiến hành:

Thu thập bánh nhau, dây rốn

Phương pháp thu thập: Chuẩn bị bộ dụng cụ vô trùng để thu thập bánh nhau dây rốn. Mẫu bánh nhau dây rốn được thu thập ngay sau khi bánh nhau dây rốn được lấy ra khỏi cơ thể người mẹ và phải đảm bảo tính nguyên vẹn, không bị dập nát. Sau đó tiến hành lấy mẫu máu từ cuống rốn để thực hiện các xét nghiệm HIV, HBV, HCV, giang mai. Vuốt sạch lượng máu còn sót lại trong dây rốn rồi chuyển toàn bộ bánh nhau dây rốn vào túi zip vô trùng, lưu giữ và bảo quản trong điều kiện 4°C-10°C trước khi tiến hành phân lập.

Phân lập mô từ bánh nhau, dây rốn

Đối với dây rốn, chúng tôi cắt đoạn dây

rón rời khỏi bánh nhau. Chiều dài đoạn cắt tính từ kẹp dây rốn khoảng 1 cm đến 1,5 cm.

Đối với mẫu màng nhung, chúng tôi cắt lấy mẫu mô (với kích thước khoảng 0,3 cm) ở lớp mô phía trong của mặt ngoài bánh nhau.

Các mẫu mô còn lại được cắt và thu nhận từ màng rụng (khoảng 0,2 cm) và màng ối (kích thước từ 3 cm đến 5 cm).

Các mẫu mô được lọc, rửa với dung dịch đệm (có bổ sung kháng sinh) và cắt thành các mảnh nhỏ, có kích thước đồng đều để thực hiện nuôi cấy.

Nuôi cấy

Chúng tôi sử dụng đĩa cấy đường kính 100mm để nuôi cấy tế bào. Theo khuyến cáo của ISCT cũng như quy định FDA đối với sản phẩm thử nghiệm tiền lâm sàng dùng trong liệu pháp gen và tế bào, môi trường nuôi cấy MSCs là môi trường không chứa thành phần (huyết thanh) có nguồn gốc động vật (xeno-free) [7]. Cách mảnh mô được xếp vào đĩa cấy, nuôi với môi trường tiêu chuẩn ở điều kiện 37°C, 5% CO₂. Tiến hành thay môi trường và kiểm tra quá trình tạo khúm tế bào sau 6 đến 8 ngày cấy.

Thu hoạch và nuôi cấy tăng sinh

Khúm tế bào sẽ thường xuất hiện sau 10 đến 20 ngày cấy (10 ngày nếu nuôi cấy từ dây rốn và màng ối; 20 ngày nếu nuôi cấy từ lớp vi nhung mao và màng rụng), khúm tế bào mọc ra từ mảnh mô được thu hoạch với dung dịch enzyme thủy phân và tiếp tục nuôi cấy để tăng sinh tế bào. Khi mật độ tế bào phủ đĩa cấy đạt khoảng 80% bề mặt đĩa thì sẽ tiếp tục cấy chuyển, và đến lần cấy chuyển thứ 3, chúng tôi tiến hành thu hoạch tế bào để đánh giá chất lượng.

Xét nghiệm FCM đánh giá khả năng biểu hiện các marker đặc hiệu

Để xác định các marker của tế bào, xét

nghiệm đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry-FCM) được tiến hành trên nguyên lý dùng các kháng thể đặc hiệu có gắn huỳnh quang để liên kết với các kháng nguyên trên bề mặt tế bào. Quần thể MSCs được nhận diện khi có $\geq 95\%$ tế bào có các kháng nguyên CD105, CD73, CD90 và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) với các kháng nguyên CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19, HLA-DR.

Đánh giá khả năng biệt hoá của tế bào

Đối với nuôi cấy biệt hoá tế bào xương, tế bào mỡ: Chúng tôi sử dụng đĩa cấy 6 giếng với mỗi giếng là 1×10^5 tế bào trong môi trường xeno-free và nuôi cấy trong tủ ủ ở 37°C, 5% CO₂. Sau 24 giờ, thay môi trường xeno-free cho mẫu đối chứng và môi trường biệt hoá cho mẫu thực nghiệm. Tiếp tục theo dõi và thay môi trường tương ứng sau mỗi 3 ngày nuôi cấy. Đến ngày nuôi cấy thứ 21, nhuộm kiểm tra đánh giá hình thái tế bào: sử dụng phương pháp nhuộm Oil Red O đối với tế bào mỡ và phương pháp nhuộm Alizarin red đối với tế bào xương.

Chúng tôi sử dụng phương pháp nuôi cấy 3D bằng ống falcon 15mL. Mỗi falcon chứa 2×10^5 tế bào, nuôi cấy trong môi trường biệt hóa sụn (mẫu thực nghiệm) và môi trường xeno-free (mẫu đối chứng) Ly tâm tập trung tế bào dạng khối dưới đáy falcon, chuyển vào nuôi trong tủ ủ ở 37°C, 5% CO₂. Theo dõi và thay môi trường tương ứng sau mỗi 3 ngày nuôi cấy. Đến ngày nuôi cấy thứ 21, chúng tôi đúc khối paraffin, cắt lát để nhuộm kiểm tra đánh giá hình thái tế bào bằng phương pháp nhuộm Alcian Blue.

Vấn đề đạo đức:

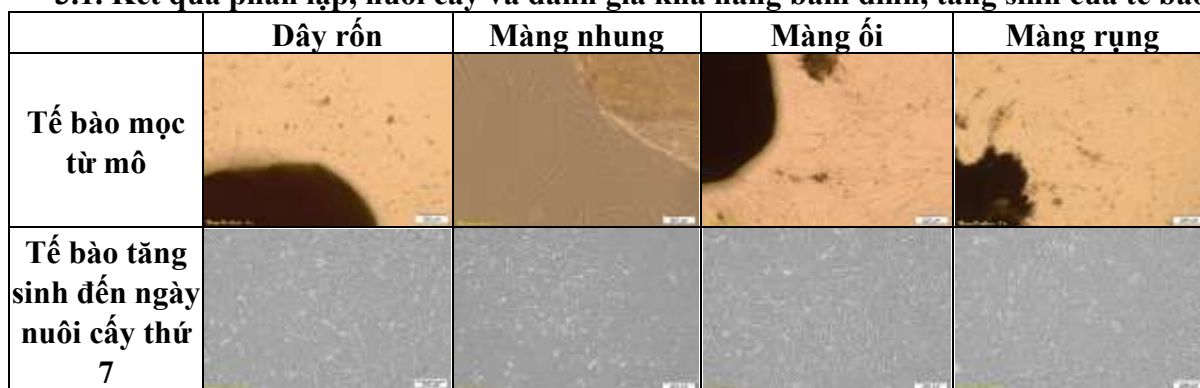
Nghiên cứu này thực hiện trên bánh nhau và dây rốn sau xổ nhau, không ảnh hưởng đến sức khỏe sản phụ và trẻ sơ sinh. Các dữ liệu sử dụng trong nghiên cứu này đều tuân

theo nội dung cam kết hiến tặng của sản phụ khi tham gia chương trình máu cuống rốn tình nguyện (đã bao gồm nội dung hiến tặng

bánh nhau, dây rốn) và chúng tôi cam kết bảo mật thông tin cá nhân của người hiến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả phân lập, nuôi cấy và đánh giá khả năng bám dính, tăng sinh của tế bào

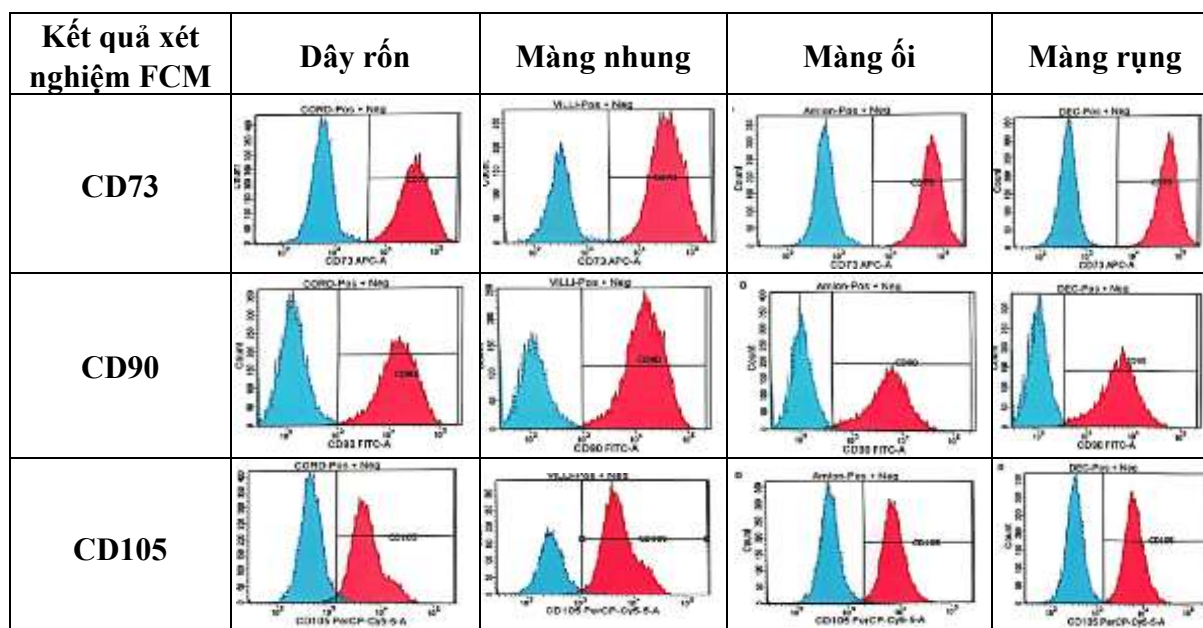


Hình 1. Hình thái tế bào sau khi phân lập và nuôi cấy tăng sinh

Đĩa mô dây rốn và màng ối bắt đầu có sự xuất hiện của các khóm tế bào (P0) vào khoảng ngày nuôi cấy thứ 7; trong khi đó, các đĩa mô màng nhũn và màng rụng có sự xuất hiện của các khóm tế bào ở khoảng ngày cấy thứ 9. Ở tất cả các mẫu mô (100%), tế bào đều bám dính trên đĩa cấy, có hình thái đồng nhất, đặc trưng của MSCs là dạng sợi

mảnh, giống hình dạng nguyên bào sợi với kích thước đồng đều. Sau khi cấy chuyển để tăng sinh (P1), tế bào đạt được mật độ phủ 80-90% bề mặt đĩa sau 7 ngày nuôi cấy (Hình 1).

3.2. Đánh giá khả năng biểu hiện các marker đặc hiệu của tế bào



Tỷ lệ	CD90	CD105	CD73	CD45	CD34	CD14	CD11b	CD79α	CD19	HLA-DR
100%	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0	95.0
95%	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0	90.0
90%	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
85%	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0
80%	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
75%	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0	70.0
70%	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0	65.0
65%	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0
60%	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0	55.0
55%	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
50%	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
45%	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
40%	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
35%	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
30%	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
25%	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
20%	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
15%	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
10%	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
5%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Hình 2. Kết quả xét nghiệm FCM của tế bào phân lập từ mẫu 1

Từ kết quả xét nghiệm FCM (Hình 2), tế bào đã phân lập từ các nguồn mô: dây rốn, màng nhung, màng rụng, màng ối, ở cả 6/6 mẫu bánh nhau dây rốn (100%) đều có biểu hiện ($\geq 95\%$) kiểu hình của các marker: CD90, CD105, CD73 và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) các marker CD45, CD34, CD14,

CD11b, CD79 α , CD19 và HLA-DR. Kết quả này cho thấy hiệu quả phân lập MSCs từ nguồn mô bánh nhau dây rốn theo tiêu chuẩn định danh MSCs ở yêu cầu về dấu ấn miễn dịch tế bào.

3.3. Đánh giá khả năng biệt hóa của tế bào

	Dây rốn	Màng nhung	Màng ối	Màng rụng
Tế bào mỡ				
Tế bào xương				
Tế bào sụn				

Hình 3. Kết quả nuôi cấy biệt hóa

Theo khuyến cáo của nhà sản xuất môi trường nuôi cấy biệt hoá, chúng tôi áp dụng thời gian nuôi cấy là 21 ngày cho cả 3 quá trình biệt hóa tế bào xương, tế bào sụn, tế bào mỡ. Tuy nhiên, thực tế quá trình biệt hóa thành tế bào mỡ diễn ra sớm hơn: khoảng 14 ngày từ khi nuôi cấy, đã có sự xuất hiện hình thái giống tế bào mỡ trong các đĩa nuôi cấy.

Đến ngày nuôi cấy thứ 21, các tế bào được nhuộm với thuốc nhuộm đặc hiệu Oil Red O (tế bào mỡ), Alizarin red (tế bào

xương), Alcian Blue (tế bào sụn) và quan sát dưới kính hiển vi để đánh giá khả năng biệt hoá. Tế bào mỡ khi nhuộm với Oil Red O có giọt mỡ trong tế bào chất bắt màu đỏ. Trong khi đó, tế bào xương có dạng sợi mảnh, sắc và cụm tế bào bắt màu đỏ khi nhuộm với Alizarin red. Đối với tế bào sụn, khối tế bào sau khi cắt lát, nhuộm với Alcian Blue và quan sát dưới kính hiển vi có các khóm tròn bắt màu xanh dương. Các kết quả nhuộm được thể hiện ở hình 3.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn bánh nhau - dây rốn làm nguồn phân lập MSCs vì có nhiều ưu điểm hơn so với những nguồn khác như nguồn tủy xương (mức độ xâm lấn) và nguồn máu cuống rốn (hiệu suất phân lập) [3]. Các khúm tế bào (P0) từ những đĩa nuôi cấy mô được phân lập từ bánh nhau, dây rốn được xuất hiện vào khoảng ngày nuôi cấy thứ 7 - 9. Bên cạnh đó, tế bào thu hoạch sau nuôi cấy mô đều cho thấy các đặc tính khả năng bám dính và tăng sinh tốt, đạt độ phủ đĩa cấy 80% - 90% sau 7 ngày cấy chuyển tăng sinh.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tế bào thu nhận từ cả 4 nguồn mô từ bánh nhau dây rốn đều biểu hiện ($\geq 95\%$) kiểu hình của các marker CD90, CD105, CD73, các marker này đều đóng vai trò quan trọng trong biểu hiện chức năng của MSCs: CD90 tương tác với integrin trong quá trình bám dính và di chuyển của MSCs với chất nền ngoại bào (hoặc bề mặt môi trường nuôi cấy) [8]. CD105 đóng vai trò đồng thụ thể liên kết với cytokine TGF β , điều hoà quá trình biệt hoá MSCs thành tế bào xương, sụn, mỡ [9]. CD73 phối hợp với IFN γ điều hoà hoạt động của đại thực bào, biểu hiện chức năng điều hoà miễn dịch (điều hoà phản ứng viêm) của MSCs [10]. Trong khi đó, đối với các marker: CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19, HLA-DR, chúng là marker của tế bào gốc tạo máu (CD34/CD45) hoặc các tế bào miễn dịch (CD14/CD11b ở đại thực bào, CD79 α /CD19 ở lympho B) và HLA-DR thì không biểu hiện ở MSCs trong điều kiện bình thường [7]. Kết quả tất cả các mẫu tế bào được thu nhận từ 4 nguồn mô (dây rốn, màng nhung, màng rụng, màng ối) ở cả 6/6 mẫu bánh nhau dây rốn cho thấy hiệu quả phân lập MSCs khi được đánh giá

theo kiểu hình miễn dịch tế bào của tiêu chuẩn ISCT.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi: 100% tế bào phân lập từ nguồn dây rốn, màng ối, màng nhung và màng rụng biệt hóa được thành tế bào xương, tế bào sụn và tế bào mỡ. Tất cả tế bào khi biệt hóa đều biểu hiện được hình thái đặc trưng và bắt màu khi nhuộm với thuốc nhuộm đặc hiệu: Alizarin Red (đối với tế bào xương), Oil red O (đối với tế bào mỡ) và Alcian Blue (đối với tế bào sụn). Kết quả này tương đồng với khả năng biệt hoá của MSCs phân lập từ các nguồn tủy xương, mô mỡ, máu cuống rốn... theo các nghiên cứu trên thế giới như Jeon(2016) Wu(2018) [11], [12]. Như vậy, chúng tôi đã chứng minh được khả năng biệt hóa thành tế bào xương, tế bào sụn, tế bào mỡ của các tế bào phân lập từ nguồn mô dây rốn, màng nhung, màng ối và màng rụng. Các tế bào này đã đáp ứng được tiêu chí của ISCT về khả năng biệt hóa đa dòng của MSCs trong môi trường in vitro.

V. KẾT LUẬN

Ngân hàng tế bào gốc - Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã thực hiện xây dựng quy trình phân lập, nuôi cấy MSCs từ mô dây rốn, màng nhung, màng ối và màng rụng đáp ứng đầy đủ 03/03 tiêu chí đánh giá của ISCT cho việc xác định chính xác dòng MSCs của người gồm (1) Khả năng bám dính và tăng sinh khi nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tiêu chuẩn; (2) Khả năng biểu hiện ($\geq 95\%$) các marker đặc hiệu (CD105, CD73, CD90) và thiếu biểu hiện ($\leq 2\%$) các marker CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 α , CD19 và HLA-DR; (3) Khả năng biệt hóa trong môi trường in vitro thành các dòng tế bào mỡ, xương, sụn. Như vậy, với các quy trình kỹ thuật thực hiện như trên,

chúng tôi đã thành công trong việc phân lập được các tế bào gốc trung mô đạt yêu cầu để sử dụng cho nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Liu M, Han ZC.** Mesenchymal stem cells: biology and clinical potential in type 1 diabetes therapy. *J Cell Mol Med.* 2008;12(4):1155-1168. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00288.x
2. **Le Thi Bich P, Nguyen Thi H, Dang Ngo Chau H, et al.** Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating chronic obstructive pulmonary disease: a pilot clinical study. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11(1):60. doi:10.1186/s13287-020-1583-4
3. **Mishra S, Sevak JK, Das A, Arimbasseri GA, Bhatnagar S, Gopinath SD.** Umbilical cord tissue is a robust source for mesenchymal stem cells with enhanced myogenic differentiation potential compared to cord blood. *Sci Rep.* 2020;10(1):18978. doi:10.1038/s41598-020-75102-9
4. **Otto WR, Wright NA.** Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4(1):20. doi:10.1186/1755-1536-4-20
5. **Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, et al.** Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *CYTOTHERAPY.* 2019; 21(10):1019-1024.
6. **Araña M, Mazo M, Aranda P, Pelacho B, Prosper F.** Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells: Isolation, Expansion, and Characterization. In: Kao RL, ed. *Cellular Cardiomyoplasty*. Vol 1036. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press; 2013:47-61. doi:10.1007/978-1-62703-511-8_4
7. **Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al.** Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317. doi:10.1080/14653240600855905
8. **Didamson OC, Chandran R, Abrahamse H.** Chapter 25 - Biomarkers and signaling pathways of esophageal cancer stem cells: promising targets to limit the metastatic potential and stemness. In: Pathak S, Banerjee A, eds. *Cancer Stem Cells and Signaling Pathways*. Academic Press; 2024: 439-455. doi:10.1016/B978-0-443-13212-4.00011-8
9. **Pham LH, Vu NB, Pham PV.** The subpopulation of CD105 negative mesenchymal stem cells show strong immunomodulation capacity compared to CD105 positive mesenchymal stem cells. *Biomed Res Ther.* 2019;6(4):3131-3140. doi:10.15419/bmrat.v6i4.538
10. **Chandanala S, Mohan G, Manukonda DL, Kumar A, Prasanna J.** A novel role of CD73-IFN γ signalling axis in human mesenchymal stromal cell mediated inflammatory macrophage suppression. *Regen Ther.* 2024;26:89-101. doi:10.1016/j.reth.2024.05.011
11. **Jeon Y, Kim J, Cho JH, Chung H, Chae J.** Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells Derived From Bone Marrow, Placenta, and Adipose Tissue as Sources of Cell Therapy. *J Cell Biochem.* 2016;117(5): 1112-1125. doi:10.1002/jcb.25395
12. **Wu M, Zhang R, Zou Q, et al.** Comparison of the Biological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from the Human Placenta and Umbilical Cord. *Sci Rep.* 2018;8(1):5014. doi:10.1038/s41598-018-23396-1.

ẢNH HƯỞNG CỦA PHƯƠNG PHÁP PHA LOÃNG VÀ RỬA TỚI CHẤT LƯỢNG KHỐI TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI SAU BẢO QUẢN ĐÔNG LẠNH TẠI NGÂN HÀNG TẾ BÀO GỐC – VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Đỗ Quang Linh¹, Nguyễn Bá Khanh¹, Lê Xuân Thịnh¹,
Trần Ngọc Quế¹, Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi (TBG MNV) hiện đang là nguồn TBG tạo máu được ứng dụng nhiều nhất trong phương pháp ghép TBG. Khối TBG sau khi thu thập từ người hiến hoặc bệnh nhân sẽ được xử lý, loại bỏ huyết tương và bổ sung dung dịch bảo quản đông lạnh (dimethyl sulfoxide – DMSO), sau đó được bảo quản trong điều kiện nhiệt độ âm sâu và có thể lưu trữ lâu dài trước khi sử dụng. Nhằm làm tăng tỷ lệ sống của các TBG và tế bào tiền thân tạo máu cũng như làm giảm các tác dụng phụ khi truyền đơn vị TBG cho bệnh nhân, các biện pháp làm giảm lượng DMSO trong khối TBG đã được nhiều nghiên cứu đánh giá. **Mục tiêu:** Đánh giá ảnh hưởng của phương pháp pha loãng và rửa tới chất lượng của khối TBG MNV sau rã đông tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học Truyền máu Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** Chúng tôi lựa chọn 21 mẫu TBG MNV được rã đông sau bảo quản đông lạnh không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng được lưu trữ tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ 2014-2020. **Kết quả:** Đánh giá 21

đơn vị TBG MNV sau rã đông, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống của tế bào đánh giá bằng phương pháp Xanh Trypan đạt 70%, tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đạt 78,20%, tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ đạt 84,52%. Tất cả các mẫu đều còn nguyên vẹn sau quá trình lưu trữ và có tạo cụm sau nuôi cấy tế bào. Quá trình pha loãng bằng hỗn hợp albumin-dextran, huyết tương cùng nhóm máu và quá trình rửa duy trì tỷ lệ sống của tế bào cao hơn nhóm chứng (63%; 61,7 và 63,7% so với 53,5% tại thời điểm 60 phút sau rã đông) qua đánh giá bằng phương pháp nhuộm Xanh Trypan. **Kết luận:** Quá trình pha loãng và rửa có tác động tích cực tới tỷ lệ sống của TBG MNV sau rã đông.

Từ khoá: Tế bào gốc sau rã đông, tế bào gốc máu ngoại vi, phương pháp pha loãng và rửa.

SUMMARY

IMPACT OF DILUTION AND WASHING METHODS ON THE QUALITY OF PERIPHERAL BLOOD STEM CELLS AFTER CRYOPRESERVATION STORAGE AT STEM CELL BANK - NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: Peripheral blood stem cells (PBSCs) are currently the most commonly used source of hematopoietic stem cells for transplantation. After collection, PBSCs are processed to remove plasma, and a cryopreservative solution (dimethyl sulfoxide –

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Linh

SĐT: 0368014504

Email: dr.quanglinh.1993@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

DMSO) is added. The cells are then cryopreserved at ultra-low temperatures for long-term storage until use. To improve the survival rate of stem cells and hematopoietic progenitor cells as well as reduce side effects associated with DMSO infusion, various methods for reducing residual DMSO in PBSC products have been evaluated. **Objective:** Evaluate of the dilution and washing methods on the quality of. To evaluate the impact of dilution and washing methods on the quality of PBSCs after thawing at the Stem Cell Bank - National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Subjects and methods:** We selected 21 samples of PBSCs thawed after cryopreservation that were no longer indicated for clinical application and stored at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2014 to 2020. **Results:** Upon thawing, the average cell viability was 70% as assessed by the Trypan Blue method. The viability of CD34+ cells was 78.20%, and the CD34+ cell recovery rate was 84.52%. All samples remained intact after cryopreservation and demonstrated colony-forming ability in the CFU assay. The dilution process using an albumin-dextran mixture or same-blood-group plasma as well as washing process applied for these samples resulted in higher cell survival rates compared to the control group (63%, 61.7%, and 63.7% vs. 53.5% at 60 minutes post-thaw), as assessed by the Trypan Blue staining method. **Conclusion:** Dilution and washing methods have a positive impact on the survival rate of PBSCs after thawing.

Keywords: Stem cells after thawing, peripheral blood stem cells, method of diluting and washing stem cells after thawing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào gốc tạo máu từ máu ngoại vi (TBG MNV) hiện đang là nguồn TBG tạo

máu được ứng dụng nhiều nhất trong phương pháp ghép TBG để điều trị bệnh lý huyết học với khoảng 50.000 ca ghép mỗi năm [1]. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (HH-TM TW), phương pháp ghép TBG máu ngoại vi đã được ứng dụng trong các bệnh lý huyết học như lơ xê mi cấp, suy tủy xương, u lympho, đa u tủy xương đem lại được nhiều kết quả đáng khích lệ [2]. Khối TBG sau khi thu thập từ người hiến hoặc bệnh nhân sẽ được xử lý, loại bỏ huyết tương và thêm dung dịch bảo quản đông lạnh (DMSO), sau đó được bảo quản trong điều kiện đông lạnh và có thể lưu trữ lâu dài trước khi sử dụng. DMSO có vai trò quan trọng trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ thấp, nhưng ngược lại, chúng lại gây tổn thương tế bào ở nhiệt độ thông thường. Ngoài ra, DMSO cũng gây ra nhiều phản ứng không mong muốn trên lâm sàng cho bệnh nhân [3]. Nhằm làm tăng tỷ lệ sống của các TBG và tế bào tiền thân tạo máu cũng như làm giảm các tác dụng phụ khi truyền đơn vị TBG cho bệnh nhân, các biện pháp làm giảm lượng DMSO trong khối TBG đã được nhiều nghiên cứu đánh giá [4]. Các phương pháp đó bao gồm pha loãng TBG trước truyền hoặc rửa dung dịch TBG. Các phương pháp rửa đã được áp dụng trong một số quy trình kín với TBG máu dây rốn nhằm loại bỏ DMSO. Mặt khác, nhằm tránh tác động trực tiếp vào đơn vị TBG, phương pháp pha loãng sử dụng hỗn hợp albumin-dextran đã được nghiên cứu thử nghiệm và đem lại hiệu quả trên TBG máu dây rốn sau rã đông [5]. Ngoài ra, huyết tương cùng nhóm máu ABO là dung dịch chứa đầy đủ các thành phần cần thiết như môi trường trong cơ thể và góp phần bảo tồn chức năng tế bào, do đó cũng có thể được sử dụng trong quá trình pha loãng TBG. Nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của một số yếu tố tới chất lượng

của khối TBG tạo máu từ máu ngoại vi sau rã đông trong môi trường ống nghiệm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: ***“Đánh giá ảnh hưởng của phương pháp pha loãng và rửa tới chất lượng của khối TBG tạo máu từ máu ngoại vi sau rã đông tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học Truyền máu Trung ương”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 21 mẫu TBG máu ngoại vi được rã đông sau bảo quản đông lạnh không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- **Thời gian lưu trữ:** từ 2014 đến 2023, 21 mẫu được phân bố đều theo năm bảo quản: Năm 2014: 3 mẫu; Năm 2015: 3 mẫu; Năm 2016: 3 mẫu; Năm 2017: 3 mẫu; Năm 2018: 3 mẫu; Năm 2019: 3 mẫu; Năm 2020: 3 mẫu.

Ghi chú: Các mẫu được lựa chọn nghiên cứu đã được thông qua quyết định hủy do không còn chỉ định ứng dụng lâm sàng. Các mẫu TBG này được lưu trữ nguyên vẹn theo quy trình trong điều kiện nhiệt độ đông lạnh tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện HH-TM TW).

- **Địa điểm nghiên cứu:** Các mẫu được tiến hành rã đông và thực hiện các xét nghiệm đánh giá tại Ngân hàng Tế bào gốc – Viện HH-TM TW.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm, mô tả loạt ca bệnh.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Lựa chọn đơn vị TBG MNV, thu thập thông tin trước bảo quản từ hồ sơ;

- Chuẩn bị dung dịch pha loãng:

+ Hỗn hợp gồm albumin 20% và dextran 40 10% theo tỷ lệ thể tích 1 albumin:

5 dextran;

+ Huyết tương cùng nhóm với đơn vị TBG.

- Rã đông túi TBG: tiến hành rã đông đơn vị TBG ở 37°C cho đến khi rã đông hoàn toàn;

- Đếm số lượng TNC tại thời điểm 0 phút sau rã đông;

- Tiến hành pha loãng TBG:

+ Nhóm mẫu 1: nhóm chứng;

+ Nhóm mẫu pha loãng 1: pha loãng bằng dung dịch albumin:dextran theo tỷ lệ 1:1 (1 ml khối TBG : 1 ml dung dịch pha loãng);

+ Nhóm mẫu pha loãng 2: pha loãng bằng dung dịch huyết tương cùng nhóm máu theo tỷ lệ 1:1 (1 ml khối TBG : 1 ml huyết tương cùng nhóm).

+ Nhóm mẫu rửa: Pha loãng TBG bằng NaCl 0,9%, sau đó tiến hành rửa:

✓ **Bước 1:** Hòa loãng 1ml TBG vào 1ml NaCl 0,9%;

✓ **Bước 2:** Tiến hành ly tâm 400g trong 10 phút;

✓ **Bước 3:** Loại bỏ dịch nổi, thu cặn tế bào;

✓ **Bước 4:** Hoàn nguyên cặn tế bào bằng 1ml dung dịch NaCl 0,9%.

- Tiến hành các xét nghiệm:

+ Đếm số lượng tế bào CD34+ sau rã đông của nhóm mẫu 1 tại thời điểm 0 phút sau rã đông;

+ Đánh giá tỷ lệ sống chết bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan của 4 nhóm mẫu tại các thời điểm 0 phút sau rã đông (nhóm mẫu 1), sau pha loãng (nhóm mẫu pha loãng 1 và 2) và sau rửa (nhóm mẫu rửa), sau đó 15 phút, 30 phút và 60 phút với cả 4 nhóm;

+ Đánh giá tỷ lệ sống chết bằng nhuộm 7-AAD của 4 nhóm mẫu tại thời điểm 0 phút sau rã đông (nhóm mẫu 1), sau pha loãng

(nhóm mẫu pha loãng 1 và 2) và sau rửa (nhóm mẫu rửa), và sau đó 30 phút với cả 4 nhóm;

+ Nuôi cấy cụm TBG của 4 nhóm mẫu tại thời điểm 0 phút sau rửa đông (nhóm mẫu 1), sau pha loãng (nhóm mẫu pha loãng 1 và 2) và sau rửa (nhóm mẫu rửa).

2.2.4. Vật liệu nghiên cứu

- Hồ sơ lưu trữ TBG MNV; máy đếm tế bào dòng chảy FC500; máy phân tích tế bào máu DxH500; các dụng cụ nuôi cấy Tế bào gốc: Tủ an toàn sinh học, đĩa nuôi cấy, tủ nuôi cấy tế bào, kính hiển vi đảo ngược. Sinh phẩm môi trường nuôi cấy TBG tạo máu: StemMAC complete with EPO (Miltenyi). Sinh phẩm đếm số lượng tế bào CD34+ bằng phương pháp Flow Cytometry: CD34 Antibody PE, CD45 Antibody FITC, 7 – Amino Actinomycin D (7-AAD) (Beckman Coulter).

2.2.5. Các quy trình áp dụng trong

nghiên cứu

- Quy trình xử lý, bảo quản, cấp phát TBG tại Viện HH-TM TW; Quy trình xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu tại Ngân hàng Tế bào gốc, Viện HH-TM TW; Quy trình đếm số lượng tế bào CD34+ bằng phương pháp Flow Cytometry: áp dụng phương pháp ISHAGE để lựa chọn quần thể tế bào CD34+ dương tính; Quy trình nuôi cấy cụm TBG tạo máu trong môi trường methylcellulose: nuôi cấy trung bình 250 tế bào CD34+/đĩa; Quy trình đánh giá tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan bằng phương pháp thủ công.

2.2.6. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0; các thuật toán thống kê y học sử dụng test thống kê: Tính giá trị trung bình, SD, so sánh giá trị trung bình bằng kiểm định T-test; Tính tỷ lệ %; $p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả đánh giá chất lượng TBG MNV sau rửa đông

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đơn vị TBG

	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Thể tích (ml)	377	160	479
Nồng độ TNC ($\times 10^6$ tế bào/ml)	280,90	152	714,60
Số lượng tế bào CD34+ ($\times 10^6$ tế bào)	784,70	77,52	1814,51
Thời gian lưu trữ (năm)	6	3	9

Nhận xét: Thể tích của các đơn vị TBG 784,70 $\times 10^6$ tế bào CD34+. Thời gian lưu trữ từ 3 – 9 năm. bảo quản có trung vị là 377 ml, chứa nồng độ tế bào có nhân là 280,90 $\times 10^6$ tế bào/ml và

Bảng 3.2. Tính toàn vẹn của khối TBG

Số túi rách, vỡ	Tỷ lệ %
0	0

Nhận xét: Sau quá trình lưu trữ bảo quản, tất cả các đơn vị TBG đều toàn vẹn.

Bảng 3.3. Đặc điểm sau rửa đông của đơn vị TBG

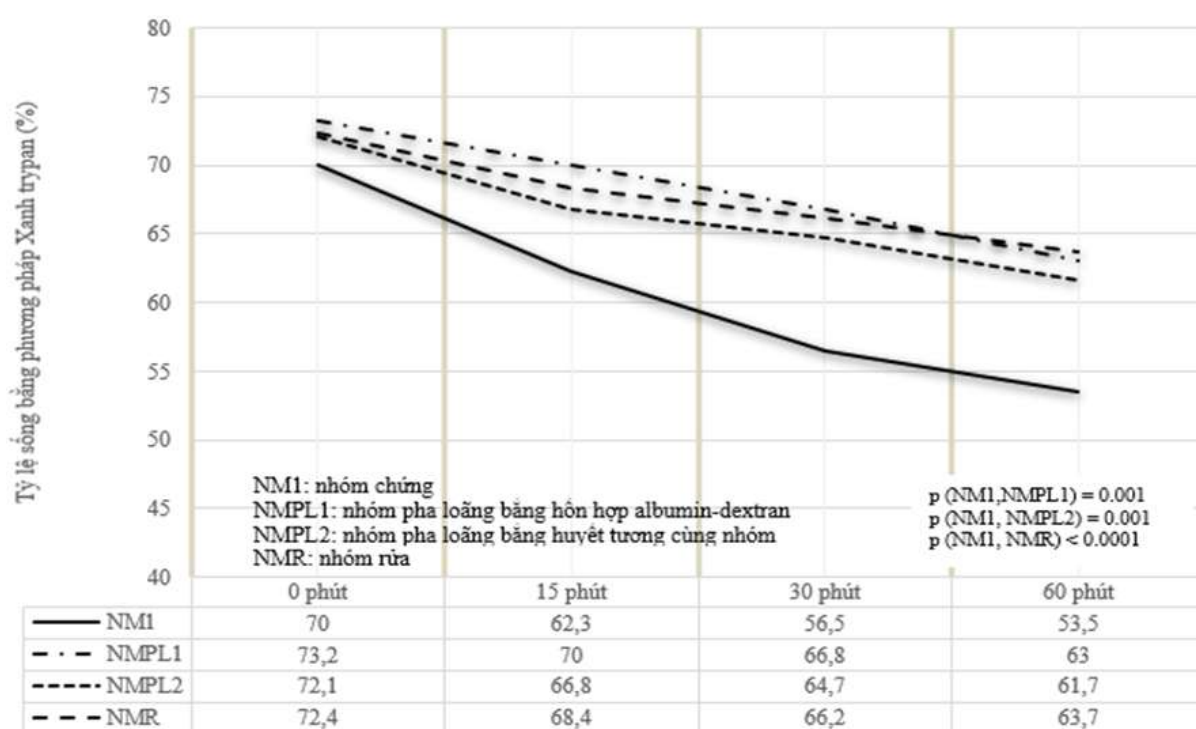
Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD$	Khoảng giá trị
Nồng độ tế bào có nhân ($\times 10^6$ tế bào/ml)	245,89 $\pm$ 66,15	113,6 – 360,8
Số lượng CD34 (tb/ μ l)	Trung vị: 2260	378 – 13181

Tỷ lệ phục hồi tế bào có nhân (%)	$78,62 \pm 16,60$	35 – 114
Tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ (%)	$84,52 \pm 21,59$	61 – 128
Tỷ lệ sống của tế bào đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan (%)	$70,00 \pm 7,40$	58 – 87
Tỷ lệ sống của tế bào CD34+ đánh giá bằng 7-AAD (%)	$78,20 \pm 12,40$	56 – 95,50
Kết quả nuôi cấy tạo cụm tế bào (số cụm/đĩa)	Trung vị: 31	10 – 155

Nhận xét: Sau rửa đông, tỷ lệ phục hồi tế bào có nhân đạt 78,62%. Số lượng tế bào CD34+ đạt 2260 tb/ μ l, tỷ lệ phục hồi tế bào CD34 đạt 84,52%. Tỷ lệ sống của tế bào có nhân đánh giá bằng phương pháp Xanh

trypan đạt 70,00%. Tất cả các mẫu đều nuôi cấy tạo cụm tế bào thành công với trung vị là 31 cụm/đĩa.

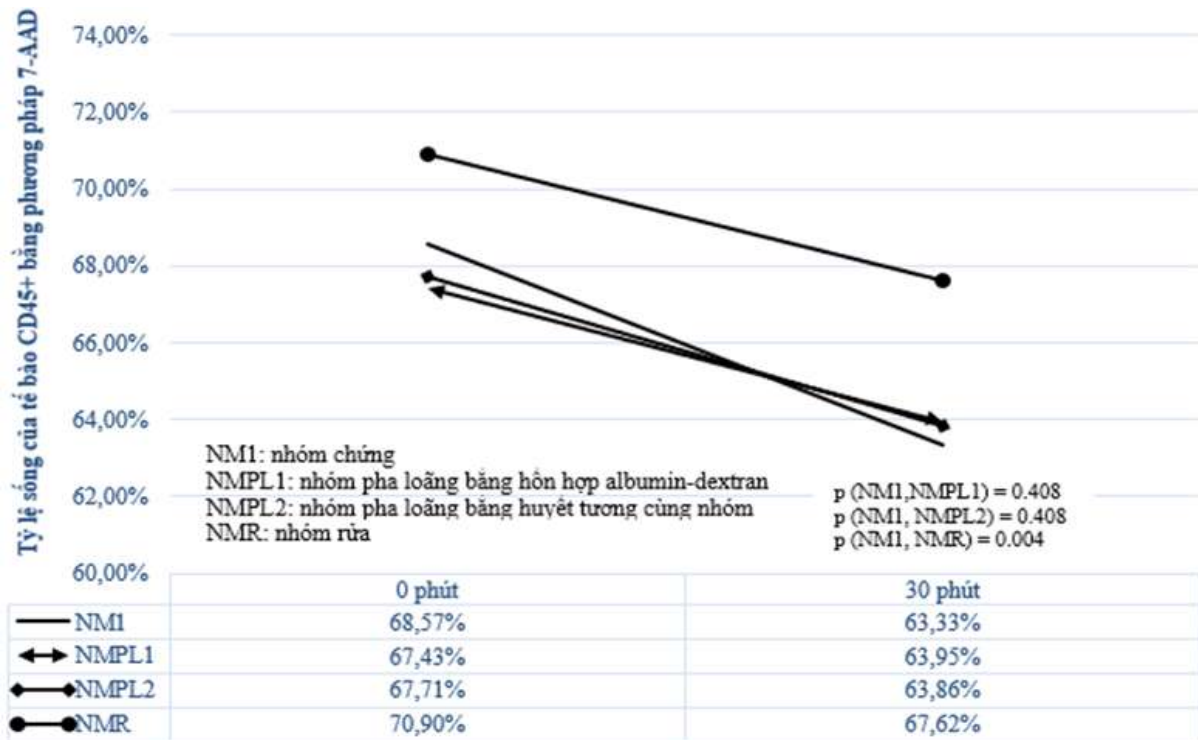
3.2. Ảnh hưởng của việc pha loãng và rửa tới chất lượng TBG sau rửa đông



Biểu đồ 3.1. So sánh tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan theo thời gian giữa các nhóm mẫu

Nhận xét: Tỷ lệ tế bào sống bằng phương pháp Xanh trypan có xu hướng giảm dần theo thời gian sau rửa đông. Nhóm mẫu pha loãng 1, pha loãng 2 và nhóm mẫu rửa đều có xu hướng giảm ít hơn nhóm mẫu

không pha loãng. Tỷ lệ sống của tế bào có nhân tại thời điểm 60 phút của nhóm mẫu rửa, nhóm mẫu pha loãng 1 và pha loãng 2 đều cao hơn nhóm mẫu chứng (63,7%, 63% và 61,7% so với 53,5%) với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.2. So sánh tỷ lệ sống của tế bào CD45+ bằng phương pháp nhuộm 7-AAD giữa các nhóm mẫu

Nhận xét: Tỷ lệ tế bào CD45+ sống bằng phương pháp 7-AAD có xu hướng giảm dần theo thời gian sau rửa đông. Nhóm mẫu rửa có tỷ lệ tế bào sống cao hơn các nhóm mẫu khác. Tỷ lệ tế bào CD45+ sống tại thời điểm 30 phút của nhóm mẫu rửa cao hơn nhóm mẫu chứng (67,62% so với 63,33%) với $p < 0,05$.

Bảng 3.4. So sánh khả năng mọc cụm tế bào giữa các nhóm mẫu ($n = 21$)

	Số cụm mọc trung bình mỗi đĩa ($\bar{x} \pm SD$)	p
Nhóm mẫu chứng (1)	$37,38 \pm 6,84$	
Nhóm mẫu pha loãng 1 (2)	$40,48 \pm 7,07$	$p(1,2) = 0,242$
Nhóm mẫu pha loãng 2 (3)	$40,86 \pm 6,89$	$p(1,3) = 0,103$
Nhóm mẫu rửa (4)	$38,52 \pm 6,91$	$p(1,4) = 0,582$

Nhận xét: Kết quả nuôi cấy cụm tế bào không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong 50 năm qua, ghép TBG tạo máu đã dần trở thành một phương pháp điều trị nhiều loại bệnh lý di truyền hoặc mắc phải, và cũng được sử dụng rộng rãi cho điều trị các bệnh

ác tính huyết học như u lympho, lơ xê mi cấp, lơ xê mi kinh, rối loạn sinh tủy. TBG MNV là nguồn tế bào gốc chính và được sử dụng ngày càng phổ biến. Với sự thành công của phương pháp ghép nửa hòa hợp (haploidentical), khả năng tìm kiếm thành công từ người hiến trưởng thành cùng huyết thống đã tăng lên đáng kể, dẫn tới khả năng ứng dụng của TBG MNV tăng lên nhanh

chóng. Phương pháp xử lý, bảo quản đông lạnh giúp bảo quản TBG lâu dài, giúp bệnh nhân chủ động trong quá trình điều kiện hóa và truyền TBG trong khoảng thời gian thích hợp. Một số nghiên cứu đã chứng minh quá trình bảo quản đông lạnh có thể giữ được chất lượng TBG sau nhiều năm thông qua các xét nghiệm đánh giá sau rã đông [3].

Nhằm phục vụ cho nhu cầu ghép TBG tạo máu để điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh máu, Ngân hàng Tế bào gốc – Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương đã tiến hành xử lý lưu trữ các đơn vị TBG tạo máu từ máu ngoại vi từ năm 2013. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn các mẫu có khoảng thời gian lưu trữ từ năm 2014 đến năm 2020, thể tích của túi bảo quản có trung vị là 377 ml với nồng độ tế bào có nhân trung bình là 280,90 G/L (bảng 3.1). Chúng tôi sử dụng quy trình xử lý theo hướng dẫn của AABB với mức nồng độ tế bào trong túi đạt từ $20-800 \times 10^6$ tế bào/ml với nồng độ DMSO là 10% [4]. Mẫu có thời gian bảo quản lâu nhất là 9 năm. Sau quá trình lưu trữ bảo quản, tất cả các khối TBG đều nguyên vẹn (bảng 3.2). Tại Ngân hàng Tế bào gốc, chúng tôi có tiến hành đầy đủ các xét nghiệm số lượng tế bào có nhân và tế bào CD34+, xét nghiệm đánh giá tỷ lệ tế bào sống (bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan và 7-AAD) và xét nghiệm nuôi cấy tạo cụm đánh giá chức năng của TBG nhằm đánh giá đầy đủ chất lượng của đơn vị TBG máu ngoại vi sau bảo quản đông lạnh. Từ bảng 3.3 cho thấy, sau rã đông, tỷ lệ sống của tế bào có nhân đạt 70%. Đối với tế bào CD34+, tỷ lệ sống của tế bào đạt 78,20% và tỷ lệ phục hồi sau rã đông đạt 84,52%. So sánh với một số nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ sau rã đông trong nghiên cứu ở mức tương đương [3],

[6].

Chất bảo quản lạnh được sử dụng nhiều nhất để bảo quản TBG trong điều kiện đông lạnh là DMSO. Tuy nhiên, DMSO gây ra một số phản ứng cấp tính trên lâm sàng khi truyền TBG cho bệnh nhân. Một số tác dụng phụ có thể gặp là phản vệ, các rối loạn về hô hấp, thận, gan và một số biến chứng tim mạch. Đặc biệt, tác dụng phụ cấp tính trên hệ thần kinh có thể dẫn tới nguy hiểm tính mạng cho bệnh nhân. Một số nghiên cứu đã hướng tới việc làm giảm lượng DMSO, lượng hồng cầu và huyết tương tồn dư bằng các phương pháp pha loãng bằng các dung dịch chứa albumin, dextran và HES, hoặc áp dụng phương pháp rửa thông qua ly tâm. Tác giả Regan và cộng sự (2010) đã so sánh trên 163 mẫu TBG máu dây rốn sau khi rã đông bằng hai phương pháp rửa và phương pháp pha loãng bằng hỗn hợp albumin-dextran, thấy rằng kết quả tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ tốt hơn đáng kể so với mẫu thông thường sau 24 đến 48 giờ sau rã đông [7]. Nghiên cứu của Halldotsdottir và cộng sự (2018), so sánh 84 mẫu TBG MNV rã đông áp dụng phương pháp rửa trước truyền với 83 mẫu áp dụng quy trình rã đông thông thường cho kết quả không có tác dụng phụ khi truyền TBG trên cả hai nhóm. Ngoài ra, các chỉ số khác như liều tế bào CD34+ và thời gian mọc mảnh ghép bạch cầu và tiểu cầu cũng không có khác biệt giữa hai nhóm rửa và không rửa [8]. Một số hệ thống như Sepax (Biosafe), Cytomate (Baxter Oncology), Terumo đã đưa ra phương pháp rửa TBG sau rã đông với quy trình kín nhằm hạn chế các nguy cơ lây nhiễm, tác dụng phụ của DMSO và tổn hại đến túi TBG bảo quản, đồng thời kết quả phục hồi tế bào rất tích cực. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có đánh giá thử nghiệm in vitro đối với 3 phương pháp: pha loãng mẫu bằng hỗn hợp albumin-dextran, pha loãng bằng huyết tương cùng nhóm và rửa mẫu bằng dung dịch NaCl 0,9%. Kết quả sơ bộ

cho thấy tỷ lệ sống của tế bào có nhân đánh giá bằng phương pháp Xanh trypan tại thời điểm 60 phút sau rã đông ở 3 nhóm mẫu pha loãng và rửa đều cao hơn nhóm mẫu chứng (63%, 61,7% và 63,7% so với 53,5%) với $p < 0,05$ (biểu đồ 3.1). Đối với tỷ lệ sống của tế bào CD45+ đánh giá bằng phương pháp 7-AAD, tại thời điểm 60 phút chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ sống ở nhóm mẫu rửa cao hơn nhóm mẫu chứng và 2 nhóm mẫu pha loãng (67,62% so với 63,33%, 63,95% và 63,86%) ($p < 0,05$) (biểu đồ 3.2). Dù qua tác động pha loãng hay rửa, chức năng tạo cụm tế bào của TBG ở các nhóm mẫu vẫn đảm bảo thông qua xét nghiệm nuôi cấy tạo cụm tế bào (bảng 3.4). Kết quả này của chúng tôi góp phần tạo cơ sở cho các phương pháp làm giảm nồng độ DMSO của TBG sau rã đông, từ đó góp phần giảm thiểu nguy cơ gây tác dụng phụ cho bệnh nhân khi truyền TBG.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 21 mẫu TBG MNV sau bảo quản đông lạnh với thời gian bảo quản từ 3 đến 9 năm được áp dụng phương pháp pha loãng và rửa, chúng tôi nhận thấy tất cả các mẫu đều nguyên vẹn sau quá trình bảo quản với tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi tế bào CD34+ trung bình đạt 78,20% và 84,52%. Các mẫu được đánh giá đều mọc cụm sau quá trình nuôi cấy tạo cụm tế bào. Quá trình pha loãng bằng hỗn hợp albumin-dextran, huyết tương cùng nhóm và quá trình rửa có tác động tích cực tới tỷ lệ sống của tế bào sau rã đông tại thời điểm 30 phút và 60 phút được đánh giá bằng phương pháp nhuộm Xanh trypan và 7-AAD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone marrow transplantation. 2020;55(8):1604-13.
2. Võ Thị Thanh Bình, Nguyễn Vũ Bảo Anh, Nguyễn Thị Nhung, Nguyễn Bá Khanh, Bạch Quốc Khánh, Nguyễn Anh Trí. Kết quả ghép Tế bào gốc tạo máu tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương trong 10 năm (2006 - 2016). Kỷ yếu hội nghị khoa học về Tế bào gốc toàn quốc lần thứ IV, Tạp chí Y học Việt Nam. 2017;453(4):60-9.
3. Lee S, Kim S, Kim H, Baek E, Jin H, Kim J, et al. Post-thaw viable CD34+ cell count is a valuable predictor of haematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. Vox sanguinis. 2008;94(2):146-52.
4. Melissa Croskell KL, David H. McKenna. Chapter 26: Basic Cellular Therapy Manufacturing Procedures: Cellular Therapy: Principles, Methods, and Regulations; 2009. p. Bethesda, MD: AABB, 2009, 303-329.
5. Windrum P, Morris T, Drake M, Niederwieser D, Ruutu T. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. Bone marrow transplantation. 2005;36(7): 601-3.
6. D'Rozario J, Parisotto R, Stapleton J, Gidley A, Owen D. Pre infusion, post thaw CD34+ peripheral blood stem cell enumeration as a predictor of haematopoietic engraftment in autologous haematopoietic cell transplantation. Transfusion and Apheresis Science. 2014;50(3):443-50.
7. Regan DM, Wofford JD, Wall DA. Comparison of cord blood thawing methods on cell recovery, potency, and infusion. Transfusion. 2010;50(12):2670-5.
8. Halldorsdottir AM, Atladottir S, Thorsteinsdottir MA, Arnason NA, Runarsson G, Jonsson T, et al. To Wash or Not to Wash? Comparison of Patient Outcome after Infusion of Cryopreserved Autologous Hematopoietic Stem Cells before and after the Replacement of Manual Washing by Bedside Thawing. Acta haematologica. 2018;140(3):169-75

KHẢO SÁT TỶ LỆ VÀ NGUYÊN NHÂN TRÌ HOÃN Ở NGƯỜI HIẾN MÁU TOÀN PHẦN TÌNH NGUYÊN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC NĂM 2025

Quảng Trọng Nhân¹, Nguyễn Thị Thanh Loan¹,
Nguyễn Thị Kim Hằng¹, Nguyễn Thị Hồng¹, Ngô Văn Tân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và nguyên nhân trì hoãn hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, đồng thời đánh giá mối liên quan giữa nguyên nhân trì hoãn với một số đặc điểm người hiến. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên toàn bộ người đăng ký hiến máu toàn phần tình nguyện từ tháng 01 đến tháng 03 năm 2025. Các trường hợp bị trì hoãn được ghi nhận và phân tích theo nguyên nhân. Sử dụng xét nghiệm Hemoglobin để phát hiện nguyên nhân thiếu máu – điểm mới so với các nghiên cứu trong nước trước đây. **Kết quả:** Trong 6.500 người đăng ký, tỷ lệ trì hoãn là 16,7%; trong đó, nữ giới, người hiến lần đầu và nhóm tuổi 18–25 có tỷ lệ trì hoãn cao hơn. Nguyên nhân phổ biến nhất là Hemoglobin thấp (32,4%), tiếp theo là bất thường sinh hiệu (14,4%) và lý do khác (17,2%). **Kết luận:** Tỷ lệ trì hoãn hiến máu tại đơn vị là tương đối cao, chủ yếu do Hemoglobin thấp – một yếu tố chưa được khảo sát đầy đủ trong các nghiên cứu trong nước trước đây. Kết quả giúp định hướng công tác sàng lọc và duy trì nguồn người hiến ổn định, đặc biệt ở nhóm hiến lần đầu và nữ giới.

Từ khóa: Hiến máu toàn phần, trì hoãn hiến máu, Hemoglobin, người hiến máu tình nguyện.

SUMMARY

SURVEY ON THE RATE AND CAUSES OF DEFERRAL IN VOLUNTARY WHOLE BLOOD DONATIONS AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL IN 2025

Objective: To determine the rate and causes of deferral in voluntary whole blood donors at the Blood Transfusion and Hematology Hospital, and to assess the association between deferral causes and donor characteristics. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on all voluntary whole blood donors from January to March 2025. Deferred cases were analyzed by cause. Hemoglobin testing was included as a novel element compared to prior domestic studies. **Results:** Among 6,500 registered donors, the overall deferral rate was 16.7%. Higher deferral rates were observed in females, first-time donors, and those aged 18–25. The most common cause of deferral was low hemoglobin (32.4%), followed by abnormal vital signs (14.4%) and other reasons (17.2%). **Conclusion:** The deferral rate was relatively high, with low hemoglobin as the leading cause—an underreported factor in previous Vietnamese studies. Findings highlight the importance of early screening and targeted intervention, especially for first-time and female donors, to ensure a stable and safe blood supply.

Keywords: Whole blood donation, donor deferral, Hemoglobin, voluntary blood donor.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Quảng Trọng Nhân

SĐT: 0908350405

Email: trongnhan@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu là một chế phẩm sinh học đặc biệt, không thể thay thế, đóng vai trò then chốt trong điều trị và cấp cứu y khoa. An toàn truyền máu (ATTM) là yếu tố thiết yếu, phụ thuộc phần lớn vào chất lượng máu hiến, do đó việc sàng lọc và tri hoãn người hiến máu không đạt chuẩn là cần thiết nhằm bảo vệ cả người hiến và người nhận. Tri hoãn hiến máu có thể là tạm thời (do Hb thấp, dùng thuốc, nhiễm trùng...) hoặc vĩnh viễn (do mắc bệnh mạn tính, bệnh lây truyền qua đường máu...). Nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ và nguyên nhân tri hoãn hiến máu có sự khác biệt lớn giữa các khu vực, dân số, giới tính và thời điểm. Việc tri hoãn không chỉ ảnh hưởng đến tâm lý người hiến mà còn làm giảm tỷ lệ quay lại hiến máu và gây ảnh hưởng đến nguồn cung máu ổn định.

Hiện nay, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học – một trong những đơn vị tiếp nhận lượng lớn người hiến máu mỗi năm, chưa có nghiên cứu cụ thể nào đánh giá tỷ lệ và lý do tri hoãn ở nhóm người hiến máu toàn phần tình nguyện. Do đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài **“Khảo sát tỷ lệ và nguyên nhân tri hoãn ở người hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2025”** với mục tiêu cung cấp dữ liệu thực tiễn, góp phần hoàn thiện chiến lược tuyên truyền, hướng dẫn và sàng lọc người hiến máu hiệu

quả hơn.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định tỷ lệ và các nguyên nhân bị tri hoãn hiến máu ở người hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- Đánh giá mối liên quan giữa nguyên nhân tri hoãn và một số đặc điểm ở người hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu: 6500 người đăng ký hiến máu toàn phần tại khoa Tiếp Nhận Hiến Máu (K.TNHN), Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ tháng 01 đến tháng 03 năm 2025.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người đăng ký hiến máu toàn phần từ tháng 01 đến tháng 03 năm 2025.

Phương pháp phân tích thống kê:

Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0.21

Đối với biến định tính: thống kê mô tả tần số và tỷ lệ phần trăm.

Sử dụng test kiểm định Chi bình phương và Fisher để so sánh tìm các yếu tố liên quan đến tỉ lệ tri hoãn và nguyên nhân tri hoãn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

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

Đặc điểm	n = 6500	
Giới tính, n (%)		
Nam	3166	(48,7)
Nữ	3334	(51,3)

Nhóm tuổi, n (%)		
Từ 18-25 tuổi	2925	(45,0)
Từ 26- 40 tuổi	2632	(40,5)
Từ 41- 60 tuổi	943	(14,5)
Nhóm nghề, n (%)		
HSSV	2475	(38,1)
CBVC	2718	(41,8)
LĐPT	367	(5,6)
Tự do	940	(14,5)
Tổng số lần hiến, n (%)		
Lần đầu	1452	(22,3)
Từ 2-5 lần	2859	(44,0)
Từ 6-10 lần	1355	(20,9)
Trên 10 lần	834	(12,8)
Tần suất hiến trong năm, n (%)		
Hiến lần đầu	1452	(22,3)
Hiến đều đặn, tối thiểu 2 lần/năm	2346	(36,1)
Hiến ngắt quãng	2701	(41,6)

Tỉ lệ người hiến máu giữa nam và nữ gần như bằng nhau, độ tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 18-25 tuổi chiếm 45%, nghề nghiệp chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm nghề CBVC (41,8%). Tỉ lệ hiến máu từ 2 đến 5 lần cao

nhất chiếm 40%. Tần suất hiến ngắt quãng chiếm cao nhất 41,6% (Bảng 1).

3.2. Tỉ lệ người hiến máu bị trì hoãn trong thời gian nghiên cứu

Bảng 2. Tỉ lệ người hiến máu bị trì hoãn trong thời gian nghiên cứu và sự tương quan giữa tỉ lệ người hiến máu bị trì hoãn vĩnh viễn và tạm thời

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ %
Tổng số người hiến máu (n=6500)		
Số người bị trì hoãn	1084	16,7
Số người đạt tiêu chuẩn hiến máu toàn phần tình nguyện	5416	83,3
Tổng số người hiến máu bị trì hoãn (n=1084)		
Số người bị trì hoãn vĩnh viễn	24	2,2
Số người bị trì hoãn tạm thời	1060	97,8

Tỉ lệ trì hoãn chung là 16,7%. Trong đó có 2,2% bị trì hoãn vĩnh viễn và 97,8% bị trì hoãn tạm thời.

Bảng 3. Sự tương quan giữa tỉ lệ người hiến máu bị trì hoãn theo các đặc điểm

Đặc điểm	Tỉ lệ trì hoãn	P
Giới tính, n (%)		
Nam (n=3166)	296 (9,3%)	0,000
Nữ (n=3334)	788 (23,6%)	

Nhóm tuổi, n (%)		
Từ 18-25 tuổi (n=2925)	621 (21,2%)	0,000*
Từ 26- 40 tuổi(n=2632)	335 (12,7%)	
Từ 41- 60 tuổi (n=943)	128 (13,6%)	
Nhóm nghề, n (%)		
HSSV (n=2475)	519 (21,0%)	0,018*
CBVC (n=2718)	400 (14,7%)	
LĐPT (n=367)	95 (25,9%)	
Tự do (n=940)	70 (7,4%)	
Số lần hiến, n (%)		
Lần đầu (n=1452)	401 (27,6%)	0,028
Từ 2 đến 5 lần (n=2859)	495 (17,3%)	
Từ 6 đến 10 lần (n=1355)	124 (9,2%)	
Trên 10 lần (n=834)	64 (7,7%)	
Tần suất hiến, n (%)		
Hiến lần đầu (n=1452)	401 (27,6%)	0,000
Hiến đều đặn (n=2346)	277 (11,8%)	
Hiến ngắt quãng(n=2702)	406 (15,0%)	

Tỉ lệ trì hoãn có liên quan đến đặc điểm nhóm tuổi và nghề nghiệp (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê). Nhóm tuổi 18-25 tuổi có tỉ lệ trì hoãn cao nhất chiếm 21,2%, tỉ lệ trì hoãn cao nhất ở nhóm nghề nghiệp là nhóm

nghề học sinh sinh viên (21%). Tỉ lệ bị trì hoãn ở người hiến lần đầu cũng như tần suất hiến lần đầu chiếm cao nhất (27,6%).

3.3. Tỉ lệ các nguyên nhân bị trì hoãn

Bảng 4. Tỉ lệ các nguyên nhân bị trì hoãn 2

Nguyên nhân trì hoãn	n = 1.084
Chưa đủ cân nặng, n (%)	18 (1,7)
Sinh hiệu, n (%)	156 (14,4)
Chưa đủ thời gian hiến lặp lại, n(%)	20 (1,8)
Hemoglobin, n(%)	384 (35,4)
• Hemoglobin thấp, n (%)	352 (32,4)
• Hemoglobin cao, n (%)	32 (3,0)
Test nhanh HBsAg, n (%)	3 (0,3)
Đang mắc bệnh, n(%)	89 (8,2)
Sử dụng thuốc, n(%)	88 (8,1)
Tiêm vaccine, n(%)	33 (3,0)
Có yếu tố nguy cơ, n (%)	107 (9,9)
Khác, n (%)	186 (17,2)

Nguyên nhân phổ biến nhất là Hemoglobin thấp (32,4%), tiếp theo là các chỉ số sinh hiệu bất thường (14,4%) và nhóm nguyên nhân khác (17,2%).

3.4. Tỷ lệ liên quan đến các nguyên nhân trì hoãn chiếm đa số**Bảng 5. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do sinh hiệu**

	Không (N=5416)	Có (N=156)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					<0,001
Nam	2870 (90,7)	42 (14,2)	1	—	
Nữ	2546 (76,4)	114 (23,6)	3,00	2,60 - 3,47	
Nhóm tuổi					<0,001
18-25	2304 (78,8)	104 (21,2)	1	—	
26-40	2297 (87,3)	40 (12,7)	0,54	0,47 - 0,63	
>40	815 (86,4)	12 (13,6)	0,58	0,47 - 0,71	
Nghề nghiệp					<0,001
Học sinh - sinh viên	1956 (79,0)	89 (21,0)	1	—	
Công nhân viên chức	2318 (85,3)	46 (14,7)	0,65	0,56 - 0,75	
Lao động phổ thông	272 (74,1)	9 (25,9)	1,32	1,02 - 1,69	
Tự do	870 (92,6)	12 (7,4)	0,30	0,23 - 0,39	
Số lần hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1051 (72,4)	401 (27,6)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2364 (82,7)	495 (17,3)	0,55	0,47 - 0,64	
Hiến 6-10 lần	1231 (90,8)	124 (9,2)	0,26	0,21 - 0,33	
Hiến >10 lần	770 (92,3)	64 (7,7)	0,22	0,16 - 0,29	
Tần suất hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1052 (72,4)	401 (27,6)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2069 (88,2)	277 (11,8)	0,35	0,30 - 0,42	
Hiến ngắt quãng	2295 (85,0)	406 (15,0)	0,46	0,40 - 0,54	

Nguy cơ trì hoãn do sinh hiệu cao hơn rõ ở nữ giới (OR = 3,00; $p < 0,001$), nhóm tuổi 18–25 và người hiến lần đầu. Người hiến máu càng nhiều lần và hiến định kỳ càng ít bị trì hoãn.

Bảng 6. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do Hemoglobin

	Không (N=6116)	Có (N=384)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					<0,001
Nam	3111 (98,3)	55 (1,7)	1	—	
Nữ	3005 (90,1)	329 (9,9)	6,19	4,68 - 8,36	
Nhóm tuổi					0,094
18-25	2748 (93,9)	177 (6,1)	1	—	
26-40	2493 (94,7)	139 (5,3)	0,87	0,69 - 1,09	
>40	875 (92,8)	68 (7,2)	1,21	0,90 - 1,60	
Nghề nghiệp					<0,001
Học sinh - sinh viên	2321 (93,8)	154 (6,2)	1	—	
Công nhân viên chức	2541 (93,5)	177 (6,5)	1,05	0,84 - 1,31	

HỘI NGHỊ KHOA HỌC TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC VIỆT NAM LẦN 8

Lao động phổ thông	335 (91,3)	32 (8,7)	1,44	0,95 - 2,11	
Tự do	919 (97,8)	21 (2,2)	0,34	0,21 - 0,53	
Số lần hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1367 (94,1)	85 (5,9)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2657 (92,9)	202 (7,1)	1,22	0,94 - 1,60	
Hiến 6-10 lần	1290 (95,2)	65 (4,8)	0,81	0,58 - 1,13	
Hiến >10 lần	802 (96,2)	32 (3,8)	0,64	0,42 - 0,96	
Tần suất hiến					0,886
Hiến lần đầu	1368 (94,2)	85 (5,8)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2203 (93,9)	143 (6,1)	1,04	0,79 - 1,38	
Hiến ngắt quãng	2545 (94,2)	156 (5,8)	0,99	0,75 - 1,30	

Nữ giới bị trì hoãn do Hb thấp cao gấp 6 lần nam (OR = 6,19; $p < 0,001$). Nguy cơ trì hoãn giảm dần theo số lần hiến, thấp nhất ở nhóm hiến >10 lần.

Bảng 7. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do đang mắc bệnh

	Không (N=6411)	Có (N=89)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					0,940
Nam	3123 (98,6)	43 (1,4)	1	—	
Nữ	3288 (98,6)	46 (1,4)	1,02	0,67 - 1,55	
Nhóm tuổi					0,006
18-25	2870 (98,1)	55 (1,9)	1	—	
26-40	2606 (99,0)	26 (1,0)	0,52	0,32 - 0,82	
>40	935 (99,2)	8 (0,8)	0,45	0,20 - 0,89	
Nghề nghiệp					0,010
Học sinh - sinh viên	2431 (98,2)	44 (1,8)	1	—	
Công nhân viên chức	2682 (98,7)	36 (1,3)	0,74	0,47 - 1,15	
Lao động phổ thông	362 (98,6)	5 (1,4)	0,76	0,26 - 1,76	
Tự do	936 (99,6)	4 (0,4)	0,24	0,07 - 0,58	
Số lần hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1412 (97,2)	40 (2,8)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2824 (98,8)	35 (1,2)	0,44	0,28 - 0,69	
Hiến 6-10 lần	1348 (99,5)	7 (0,5)	0,18	0,07 - 0,39	
Hiến >10 lần	827 (99,2)	7 (0,8)	0,30	0,12 - 0,63	
Tần suất hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1414 (97,3)	39 (2,7)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2329 (99,3)	17 (0,7)	0,26	0,15 - 0,46	
Hiến ngắt quãng	2668 (98,8)	33 (1,2)	0,45	0,28 - 0,72	

Tỷ lệ trì hoãn không khác biệt theo giới, nhưng cao hơn ở người hiến lần đầu (OR = 1,00) và nhóm tuổi trẻ. Nhóm nghề tự do và người hiến định kỳ ít bị trì hoãn hơn.

Bảng 8. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do sử dụng thuốc

	Không (N=6412)	Có (N=88)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					0,270
Nam	3118 (98,5)	48 (1,5)	1	—	
Nữ	3294 (98,8)	40 (1,2)	0,79	0,51 - 1,20	
Nhóm tuổi					0,077
18-25	2875 (98,3)	50 (1,7)	1	—	
26-40	2605 (99,0)	27 (1,0)	0,60	0,37 - 0,95	
>40	932 (98,8)	11 (1,2)	0,68	0,33 - 1,26	
Nghề nghiệp					0,023
Học sinh - sinh viên	2431 (98,2)	44 (1,8)	1	—	
Công nhân viên chức	2689 (98,9)	29 (1,1)	0,60	0,37 - 0,95	
Lao động phổ thông	359 (97,8)	8 (2,2)	1,23	0,53 - 2,50	
Tự do	933 (99,3)	7 (0,7)	0,41	0,17 - 0,87	
Số lần hiến					0,001
Hiến lần đầu	1424 (98,1)	28 (1,9)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2813 (98,4)	46 (1,6)	0,83	0,52 - 1,35	
Hiến 6-10 lần	1345 (99,3)	10 (0,7)	0,38	0,17 - 0,76	
Hiến >10 lần	830 (99,5)	4 (0,5)	0,25	0,07 - 0,63	
Tần suất hiến					0,014
Hiến lần đầu	1425 (98,1)	28 (1,9)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2326 (99,1)	20 (0,9)	0,44	0,24 - 0,78	
Hiến ngắt quãng	2661 (98,5)	40 (1,5)	0,77	0,47 - 1,26	

Nguy cơ trì hoãn không khác biệt giữa nam nữ, nhưng giảm mạnh ở người hiến ≥ 6 lần (hiến >10 lần: OR = 0,25; p = 0,001). Nhóm nghề tự do ít bị trì hoãn nhất.

Bảng 9. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do có yếu tố nguy cơ

	Không (N=6393)	Có (N=107)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					<0,001
Nam	3133 (99,0)	33 (1,0)	1	—	
Nữ	3260 (97,8)	74 (2,2)	2,16	1,44 - 3,30	
Nhóm tuổi					0,274
18-25	2869 (98,1)	56 (1,9)	1	—	
26-40	2596 (98,6)	36 (1,4)	0,71	0,46 - 1,08	
>40	928 (98,4)	15 (1,6)	0,83	0,45 - 1,43	
Nghề nghiệp					<0,001
Học sinh - sinh viên	2434 (98,3)	41 (1,7)	1	—	
Công nhân viên chức	2681 (98,6)	37 (1,4)	0,82	0,52 - 1,28	
Lao động phổ thông	348 (94,8)	19 (5,2)	3,24	1,82 - 5,57	
Tự do	930 (98,9)	10 (1,1)	0,64	0,30 - 1,23	

Số lần hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1405 (96,8)	47 (3,2)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2813 (98,4)	46 (1,6)	0,49	0,32 - 0,74	
Hiến 6-10 lần	1345 (99,3)	10 (0,7)	0,22	0,11 - 0,42	
Hiến >10 lần	830 (99,5)	4 (0,5)	0,14	0,04 - 0,36	
Tần suất hiến					<0,001
Hiến lần đầu	1406 (96,8)	47 (3,2)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2330 (99,3)	16 (0,7)	0,21	0,11 - 0,36	
Hiến ngắt quãng	2657 (98,4)	44 (1,6)	0,50	0,33 - 0,75	

Nữ giới và lao động phổ thông có nguy cơ cao hơn (OR = 2,16 và 3,24; $p < 0,001$). Người hiến lần đầu có tỷ lệ trì hoãn gấp 7 lần người hiến >10 lần.

Bảng 10. Tỷ lệ liên quan đến trì hoãn hiến máu do có nguyên nhân khác

	Không (N=6314)	Có (N=186)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Giới tính					
Nam	3121 (98,6)	45 (1,4)	1	—	
Nữ	3193 (95,8)	141 (4,2)	3,06	2,20 - 4,34	
Nhóm tuổi					
18-25	2784 (95,2)	141 (4,8)	1	—	
26-40	2593 (98,5)	39 (1,5)	0,30	0,20 - 0,42	
>40	937 (99,4)	6 (0,6)	0,13	0,05 - 0,26	
Nghề nghiệp					
Học sinh - sinh viên	2356 (95,2)	119 (4,8)	1	—	
Công nhân viên chức	2673 (98,3)	45 (1,7)	0,33	0,23 - 0,47	
Lao động phổ thông	355 (96,7)	12 (3,3)	0,67	0,35 - 1,17	
Tự do	930 (98,9)	10 (1,1)	0,21	0,10 - 0,39	
Số lần hiến					
Hiến lần đầu	1342 (92,4)	110 (7,6)	1	—	
Hiến 2-5 lần	2794 (97,7)	65 (2,3)	0,28	0,21 - 0,39	
Hiến 6-10 lần	1346 (99,3)	9 (0,7)	0,08	0,04 - 0,15	
Hiến >10 lần	832 (99,8)	2 (0,2)	0,03	0,00 - 0,09	
Tần suất hiến					
Hiến lần đầu	1343 (92,4)	110 (7,6)	1	—	
Hiến đều đặn - tối thiểu 2 lần/năm	2320 (98,9)	26 (1,1)	0,14	0,09 - 0,21	
Hiến ngắt quãng	2651 (98,1)	50 (1,9)	0,23	0,16 - 0,32	

Tỷ lệ trì hoãn cao hơn ở nữ (OR = 3,06), người trẻ (18–25 tuổi) và người hiến lần đầu (OR = 1,00). Tỷ lệ giảm rõ rệt ở người hiến định kỳ và nhiều lần.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ trì hoãn hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong quý I năm 2025 là **16,7%**, trong đó đa phần là trì hoãn tạm thời (97,8%). Tỷ lệ này **cao hơn** so với một số nghiên cứu trong nước như nghiên cứu tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long (12,7%) của Phạm Văn Nghĩa và cộng sự (2019) [1], hoặc nghiên cứu tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Huế năm 2020 với tỷ lệ trì hoãn khoảng 14,2% [2]. Tuy nhiên, tỷ lệ này lại **thấp hơn** so với nhiều nghiên cứu quốc tế: tại Trung Quốc là 18,1% (Yang, 2021) [3], tại Dubai là 28,3% (Al Shaer Laila, 2017) [4] và tại Ấn Độ là 20,4% (Jeetu Raj Singh, 2023) [5]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể đến từ điều kiện sàng lọc, tiêu chuẩn loại trừ, thời gian khảo sát, và đặc điểm dân số người hiến.

4.1. Tỷ lệ trì hoãn theo giới tính, tuổi và nghề nghiệp

Tỷ lệ trì hoãn ở **nữ giới** cao hơn đáng kể so với nam giới (23,6% so với 9,3%; $p < 0,001$). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác: nghiên cứu tại Dubai cho thấy phụ nữ có tỷ lệ bị loại cao do thiếu Hemoglobin (Hb) và các yếu tố sinh lý liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt. Tương tự, nghiên cứu của Zahidin tại Malaysia (2024) [6] cũng ghi nhận nữ giới là đối tượng có tỷ lệ trì hoãn

cao nhất, chủ yếu do thiếu máu.

Nhóm tuổi từ **18–25** có tỷ lệ trì hoãn cao nhất (21,2%), tương tự như kết quả tại Trung Quốc [3] và Ấn Độ [5], nơi người trẻ tuổi thường là nhóm hiến máu lần đầu và dễ bị loại do yếu tố tâm lý, sức khỏe chưa ổn định hoặc chưa chuẩn bị tốt.

Theo nghề nghiệp, **lao động phổ thông** có tỷ lệ trì hoãn cao nhất (25,9%), phản ánh có thể do điều kiện lao động nặng nhọc, ít quan tâm sức khỏe, dinh dưỡng kém và ít tiếp cận thông tin y tế. Nhóm học sinh, sinh viên cũng có tỷ lệ cao (21%) – tương đồng với nghiên cứu của Halperin (1998) [7], khi chỉ ra rằng nhóm người trẻ hiến máu lần đầu thường bị trì hoãn do yếu tố sinh lý và lo lắng.

4.2. Tỷ lệ trì hoãn theo số lần và tần suất hiến

Tỷ lệ bị trì hoãn giảm rõ rệt ở người đã từng hiến máu nhiều lần. Người hiến **lần đầu** có tỷ lệ trì hoãn cao nhất (27,6%) so với nhóm hiến từ 6–10 lần (9,2%) hoặc trên 10 lần (7,7%). Điều này nhất quán với nghiên cứu của Halperin (1998) [7] – nơi cho thấy người hiến bị trì hoãn tạm thời có xu hướng không quay lại, trong khi người hiến đều đặn có sức khỏe và ý thức tốt hơn.

4.3. Nguyên nhân trì hoãn

Nguyên nhân chính gây trì hoãn là **Hemoglobin thấp** (32,4%), chiếm hơn 1/3 số ca. Nữ giới có nguy cơ bị trì hoãn cao hơn rõ rệt ở hầu hết nguyên nhân, đặc biệt là do Hemoglobin thấp (OR = 6,19; $p < 0,001$). Đây cũng là nguyên nhân hàng đầu trong nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước:

Zahidin et al. (2024) ghi nhận tỷ lệ trì hoãn do Hb thấp là 36,8% ở Malaysia [6], còn Elsafi Salah H. (2020) tại Saudi Arabia [8] là 33,2%.

Ngoài ra, các nguyên nhân như **sinh hiệu bất thường** (14,4%), **đang mắc bệnh hoặc đang dùng thuốc** (8,2% và 8,1%), **các yếu tố nguy cơ** (9,9%) cũng đáng chú ý. Những nguyên nhân này tương đồng với kết quả tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Huế [1], khi “các chỉ số sinh lý không đạt yêu cầu” chiếm 16% và lý do “đang mắc bệnh” chiếm 9,5%.

Các yếu tố này có mối liên quan rõ ràng đến nhóm hiến lần đầu, nữ giới, người trẻ tuổi và người hiến không thường xuyên. Đặc biệt, người hiến đều đặn có tỷ lệ trì hoãn rất thấp, chủ yếu do nguyên nhân khách quan như chưa đủ thời gian giữa các lần hiến.

Dữ liệu nghiên cứu này góp phần khẳng định xu hướng đã được ghi nhận trong y văn quốc tế và trong nước: Hemoglobin thấp, yếu tố giới, tuổi và kinh nghiệm hiến máu là những yếu tố quyết định hàng đầu trong sàng lọc người hiến máu. Việc sàng lọc kỹ càng từ ban đầu, giáo dục sức khỏe và hướng dẫn chuẩn bị trước khi hiến máu, đặc biệt cho nhóm hiến lần đầu và phụ nữ, sẽ là chiến lược then chốt giúp nâng cao hiệu quả tiếp nhận máu và giảm thiểu tỷ lệ trì hoãn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trì hoãn hiến máu toàn phần tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong quý I/2025 là **16,7%**, chủ yếu là trì hoãn tạm thời. Tình

trạng trì hoãn có liên quan chặt chẽ đến giới tính (cao hơn ở nữ), độ tuổi (cao nhất ở nhóm 18–25 tuổi), nghề nghiệp (cao ở lao động phổ thông và học sinh–sinh viên), số lần và tần suất hiến máu (cao ở người hiến lần đầu và không thường xuyên). **Nguyên nhân hàng đầu là Hemoglobin thấp** (32,4%), đặc biệt phổ biến ở nữ giới, người hiến lần đầu, người trẻ và nhóm nghề cán bộ viên chức. Các nguyên nhân khác như sinh hiệu bất thường, sử dụng thuốc, mắc bệnh cấp tính, và yếu tố nguy cơ truyền nhiễm cũng chiếm tỷ lệ đáng kể. Kết quả này phản ánh rõ vai trò của việc sàng lọc kỹ lưỡng, hướng dẫn chuẩn bị đầy đủ trước hiến máu và duy trì mối liên kết với người hiến định kỳ nhằm đảm bảo chất lượng của nguồn máu tiếp nhận.

VI. KIẾN NGHỊ

Tăng cường truyền thông – giáo dục sức khỏe:

- Tập trung vào nhóm hiến máu lần đầu, phụ nữ và thanh niên.
- Cung cấp hướng dẫn cụ thể về dinh dưỡng, bổ sung sắt và nghỉ ngơi trước khi hiến máu.

Cải tiến quy trình sàng lọc ban đầu:

- Chuẩn hóa các tiêu chí đánh giá sức khỏe trước hiến, đặc biệt là chỉ số Hb, sinh hiệu và yếu tố dịch tễ.
- Phân loại và trì hoãn sớm những trường hợp có nguy cơ để giảm lãng phí nguồn lực tiếp nhận.

Phát triển hệ thống theo dõi người hiến định kỳ:

- Ghi nhận các trường hợp bị trì hoãn lặp lại để có tư vấn và can thiệp y tế sớm.
- Ưu tiên xây dựng chiến lược duy trì người hiến máu thường xuyên – nhóm có tỷ lệ trì hoãn thấp và chất lượng máu ổn định hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Văn Nghĩa, Bùi Thị Kiều Nhi, Nguyễn Quang Vinh, Nguyễn Xuân Việt.** Đánh giá nguyên nhân người hiến máu không đạt tiêu chuẩn khi tham gia hiến máu tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở năm 2019 của Bệnh viện Huyết học – Truyền máu TP Cần Thơ.
2. **Hoàng Thị Như Minh, Đồng Sĩ Sảng, Bùi Minh Đức và các cộng sự.** (2023), "Tỷ lệ và lý do trì hoãn lâm sàng ở người hiến máu tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu khu vực Huế năm 2020", Tạp chí Y học Việt Nam. 532(số đặc biệt), tr. 116-124.
3. **Yang Yang** (2021), "Characteristics and causes of pre-donation deferrals at a Chinese blood center", Transfusion and Apheresis Science. 60(4), tr. 103153.
4. **Al Shaer Laila Sharma Ranjita và AbdulRahman Mahera** (2017), "Analysis of blood donor pre-donation deferral in Dubai: characteristics and reasons", Journal of blood medicine, tr. 55-60.
5. **Jeetu Raj Singh, Shabahat Husain, Ajit Singh và các cộng sự.** (2023), "Blood donor deferral pattern at tertiary care teaching institute in Western Uttar Pradesh, India", Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology. 30(17), tr. 1068-1074.
6. **Zahidin Muhamad Aidil, Saidin Nur Ilyia Syazwani, Ibrahim Nur Asni và các cộng sự.** (2024), "The Blood Donor Deferral Rate and the Reasons for Deferral at a Tertiary Care Teaching Institute in Northeastern Malaysia", Cureus. 16(2).
7. **Halperin D, Baetens J và Newman B** (1998), "The effect of short-term, temporary deferral on future blood donation", Transfusion. 38(2), tr. 181-183.
8. **Elsafi Salah H** (2020), "Demographical pattern of blood donors and pre-donation deferral causes in Dhahran, Saudi Arabia", Journal of blood medicine, tr. 243-249.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU TRIỂN KHAI KỸ THUẬT THU THẬP HUYẾT TƯƠNG TRỰC TIẾP TỪ MỘT NGƯỜI HIẾN QUA MÁY GẠN TÁCH THÀNH PHẦN MÁU TỰ ĐỘNG

Đặng Chí Hiếu¹, Ngô Văn Tân¹, Nguyễn Thị Kim Hằng¹,
Lê Thị Huỳnh Như¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm người hiến tham gia thu thập huyết tương bằng hệ thống gạn tách tự động; So sánh một số thông số kỹ thuật trong quá trình thu thập huyết tương giữa hai hệ thống máy Trima và Haemonetics; Đánh giá chất lượng huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) thu được thông qua các chỉ số: nồng độ protein toàn phần và yếu tố VIII tại hai thời điểm (ngay sau cấp đông và sau 1 tháng bảo quản); Xác định mối tương quan giữa các yếu tố huyết học (như Hct) và thời gian thu thập huyết tương. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả kết quả quy trình thu thập và kết quả chất lượng 21 sản phẩm huyết tương gạn tách từ một người cho trong thời gian thực hiện từ 11/2021 đến 12/2021. **Kết quả:** Quy trình thu huyết tương bằng phương pháp gạn tách tự động qua hệ thống Trima và Haemonetics cho thấy thời gian thu 450 ml huyết tương dao động trung bình từ 30 đến 37 phút. Có mối tương quan thuận mạnh giữa chỉ số hematocrit (Hct) và thời gian thu ($r = 0,96$; $p < 0,001$), trong đó Hct càng cao thì thời gian thu càng dài, đặc biệt rõ rệt trên hệ thống Trima. Về chất lượng huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL), các sản phẩm thu được đạt

tiêu chuẩn của Thông tư 26/2013/TT-BYT, gồm: Protein toàn phần ≥ 50 g/L, Yếu tố VIII $\geq 0,7$ IU/mL. Ngoài ra, các thành phần sinh học quan trọng như protein toàn phần và yếu tố VIII vẫn ổn định sau 1 tháng bảo quản đông lạnh. **Kết luận:** Quy trình thu huyết tương bằng phương pháp gạn tách tự động qua hệ thống Trima và Haemonetics là hiệu quả và đáng tin cậy, với thời gian thu hợp lý và chất lượng sản phẩm đạt chuẩn. Mối tương quan chặt chẽ giữa hematocrit và thời gian thu giúp dự đoán và tối ưu quá trình thu thập. Sản phẩm huyết tương sau thu đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn về nồng độ protein và yếu tố VIII, đồng thời duy trì ổn định sau bảo quản, khẳng định tính khả thi và an toàn của quy trình thu – cấp đông – lưu trữ trong thực hành truyền máu.

Từ khóa: huyết tương chiết tách, truyền huyết tương.

SUMMARY

PRELIMINARY EVALUATION OF THE IMPLEMENTATION RESULTS OF DIRECT PLASMA COLLECTION FROM A SINGLE DONOR USING AN AUTOMATED BLOOD COMPONENT APHERESIS SYSTEM

Objective: To describe characteristics of donors participating in plasma collection using automated apheresis systems; to compare technical parameters during plasma collection between Trima and Haemonetics devices; to evaluate the quality of fresh frozen plasma (FFP)

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

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

Email: hangntk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

collected, based on total protein concentration and factor VIII levels at two time points (immediately after freezing and after one month of frozen storage); and to determine the correlation between hematologic parameters (e.g., hematocrit) and plasma collection time.

Subjects and Methods: This study describes the plasma collection process and the quality outcomes of 21 plasma products collected from single donors, conducted from November 2021 to December 2021. **Results:** The automated plasma collection process using Trima and Haemonetics systems showed that the average time to collect 450 mL of plasma ranged from 30 to 37 minutes. There was a strong positive correlation between hematocrit (Hct) and collection time ($r = 0.96$; $p < 0.001$), with higher Hct associated with longer collection durations, especially evident in the Trima system. Regarding the quality of fresh frozen plasma (FFP), the collected products met the standards of Circular 26/2013/TT-BYT, with total protein ≥ 50 g/L and factor VIII ≥ 0.7 IU/mL. Importantly, key biological components such as total protein and factor VIII remained stable after one month of frozen storage, confirming the effectiveness and reliability of the controlled collection–freezing–storage process. **Conclusion:** Automated plasma collection using Trima and Haemonetics systems is efficient and reliable, with acceptable collection times and high-quality plasma products. The strong correlation between hematocrit and collection time can support prediction and optimization of the procedure. Collected plasma met required standards for total protein and factor VIII levels and remained stable after storage, confirming the feasibility and safety of the collection–freezing–storage process in transfusion practice.

Keywords: Plasmapheresis, Plasma transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết tương là một chế phẩm máu đa năng được chỉ định trong điều trị nhiều bệnh lý, kỹ thuật y tế chuyên sâu hoặc cũng có thể là nguồn nguyên liệu để sản xuất ra các sản phẩm sinh học khác. Mặc dù huyết tương chỉ đơn giản là phần chất lỏng trong máu. Tuy nhiên, vai trò của các thành phần có trong huyết tương cũng như chức năng mà chúng đảm nhiệm lại không hề đơn giản, huyết tương chứa nhiều protein (bao gồm albumin), các yếu tố đông máu, bổ thể, globulin miễn dịch, ... thực hiện vai trò quan trọng trong việc cầm máu, ngăn ngừa đông máu và duy trì hoạt động của hệ thống miễn dịch [2]. Vì có rất nhiều thành phần khác nhau trong huyết tương với thời gian bán hủy và điều kiện bảo quản tối ưu khác nhau nên các phương pháp được sử dụng để điều chế, sản xuất và lưu trữ huyết tương hoặc các sản phẩm có nguồn gốc từ huyết tương đã được thiết lập khác nhau để có thể đảm bảo được chức năng tối ưu của từng loại sản phẩm.

Huyết tương có thể được thu thập theo hai cách: Một là điều chế từ các đơn vị máu toàn phần bằng phương pháp ly tâm và tách huyết tương, các sản phẩm này có thể tích trung bình từ 150-200ml, và vì nhu cầu sử dụng các chế phẩm hồng cầu lắng khá cao nên các sản phẩm huyết tương điều chế từ máu toàn phần (được xem là sản phẩm phụ sau khi tách lấy thành phần hồng cầu từ máu toàn phần) đã và đang chiếm phần lớn trong huyết tương sử dụng cho điều trị tại hầu hết các quốc gia hiện nay, bao gồm Việt Nam. Hai là thu thập huyết tương trực tiếp từ người hiến qua hệ thống gạn tách thành phần máu tự động. Thể tích thu thập của huyết tương có thể thay đổi tùy thuộc vào phương pháp thu thập (bộ kit và hệ thống gạn tách sử dụng) và có thể dao động từ 250ml (thu thập

một phần huyết tương song song với một thành phần tế bào máu: tiểu cầu có hoặc không có sử dụng dung dịch phụ gia bảo quản tiểu cầu; hồng cầu; ...) đến tối đa 650ml (thu thập huyết tương riêng biệt). Sau khi thu thập, dù bằng phương pháp nào thì các sản phẩm huyết tương sẽ được đưa vào quy trình đông lạnh với nhiệt độ và thời gian phù hợp để bảo tồn được các đặc tính của các thành phần trong huyết tương (đặc biệt là yếu tố VIII).

Trong bài báo này, chúng tôi tiến hành phân tích số liệu hồi cứu từ hồ sơ thu thập huyết tương của 21 người hiến máu trong quá trình thực hiện bước đầu triển khai kỹ thuật thu thập huyết tương trực tiếp từ một người hiến qua hệ thống gạn tách thành phần máu tự động tại bệnh viện Truyền máu Huyết học nhằm đánh giá những ưu thế của sản phẩm huyết tương tươi đông lạnh từ phương pháp này.

Với các mục tiêu phân tích, như sau:

- Mô tả một số đặc điểm người hiến tham gia thu thập huyết tương bằng hệ thống gạn tách tự động.
- So sánh một số thông số kỹ thuật trong quá trình thu thập huyết tương giữa hai hệ thống máy Trima và Haemonetics.
- Đánh giá chất lượng huyết tương tươi đông lạnh (HTTDL) thu được thông qua các chỉ số: nồng độ protein toàn phần và yếu tố VIII tại hai thời điểm (ngay sau cấp đông và sau 1 tháng bảo quản).
- Xác định mối tương quan giữa các yếu tố huyết học (như Hct) và thời gian thu thập huyết tương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sản phẩm huyết tương gạn tách từ một người cho trong thời gian thực hiện từ

11/2021 đến 12/2021.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả.

2.3. Tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến huyết tương

- Người được tuyển chọn để thu thập huyết tương phải thỏa các tiêu chuẩn về độ tuổi, sức khỏe, tình trạng lâm sàng được quy định điều 4 thông tư Hướng dẫn hoạt động truyền máu số 26/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế ngày 16 tháng 9 năm 2013 [6].

- Xét nghiệm

+ Nồng độ hemoglobin phải đạt ít nhất 120g/l.

+ Nồng độ Protein huyết thanh toàn phần phải đạt ít nhất 60g/l, kết quả trong vòng 30 ngày tính đến thời điểm hiến huyết tương.

- Tình trạng tĩnh mạch: to, rõ, xác định dễ dàng.

- Người hiến có cân nặng từ 50kg đến dưới 60kg được chỉ định hiến huyết tương 450ml.

- Người hiến có cân nặng từ 60kg trở lên được chỉ định hiến huyết tương 650ml.

2.4. Các biến số nghiên cứu

- Nhóm biến dân số: tuổi (tính từ năm sinh), giới tính.

- Biến sinh học: chỉ số Hct đầu vào.

- Biến kỹ thuật

+ Thời gian thu thập huyết tương (phút).

+ Loại máy gạn tách sử dụng (Trima hoặc Hemonetics).

+ Thể tích huyết tương thu thập.

+ Nồng độ protein toàn phần và yếu tố VIII (ngay sau cấp đông và sau 1 tháng).

2.5. Phương pháp thống kê và xử lý số liệu

- *Mô tả thống kê*: Sử dụng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (Mean $\pm$ SD) cho các biến liên tục: thời gian thu thập, Hct, protein, yếu tố VIII ... Tần số và tỷ lệ (%) cho các biến phân loại: giới tính, nhóm tuổi.

- **So sánh 2 nhóm máy gạn tách** (Trima và Haemonetics): Kiểm định t-test cho 2 mẫu độc lập (Independent-samples t-test) để so sánh thời gian thu thập, Hct, protein, yếu tố VIII.

- **Phân tích tương quan:** Phân tích tương quan Pearson (r) giữa chỉ số Hct và thời gian thu thập.

- **Ý nghĩa thống kê:**

+ Ngưỡng ý nghĩa thống kê: $p < 0.05$.

+ Phần mềm xử lý dữ liệu đề xuất: Stata 13.0, Microsoft Excel.

III. TỔNG QUAN VỀ HỆ THỐNG MÁY GẠN TÁCH HUYẾT TƯƠNG

“Apheresis” là một thuật ngữ có nguồn gốc Hy Lạp có nghĩa là: tách ra và/hoặc thu thập. “Apheresis” là một khái niệm dùng để mô tả kỹ thuật thu thập có chọn lọc một hoặc nhiều thành phần máu riêng biệt từ máu toàn phần, và trả lại các thành phần không mong muốn về cho người hiến hoặc bệnh nhân. Các thành phần máu được thu thập như là: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, tế bào gốc, huyết tương. Trong các quy trình tự động, máu toàn phần được lấy từ người hiến, trộn với thuốc chống đông và đưa qua thiết bị gạn tách máu tự động. Thành phần máu lựa chọn được tách và thu thập lại, các thành phần máu khác sẽ được trả lại cho người hiến trong các chu kỳ thu thập/tách và trả về. Các thông số vận hành của hệ thống gạn tách máu phải được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị và tuân thủ mọi yêu cầu an toàn cụ thể của quy định tại quốc gia. Nhìn chung, chất chống đông thường là natri citrat 4% hoặc dung dịch citrat dextrose chống đông A (ACD-A). Thể tích thành phần thu được từ người hiến trong một quy trình,

trong một khoảng thời gian phải được điều chỉnh theo các quy định nội bộ tại mỗi quốc gia. Số chu kỳ thu thập/tách và trả về cho mỗi người hiến phụ thuộc vào tổng thể tích của thành phần cần thu thập. Để xác định số chu kỳ, thiết bị cần được lập trình với các dữ liệu đầu vào như cân nặng, chiều cao và chỉ số hematocrit (Hct) của người hiến và số lượng tiểu cầu (hoặc thông số khác tùy thuộc thành phần máu đang thu thập). Tổng thời gian cho quy trình thu thập sẽ phụ thuộc vào số chu kỳ mà hệ thống xác định (số chu kỳ càng nhiều, thời gian thu thập càng lâu) [4].

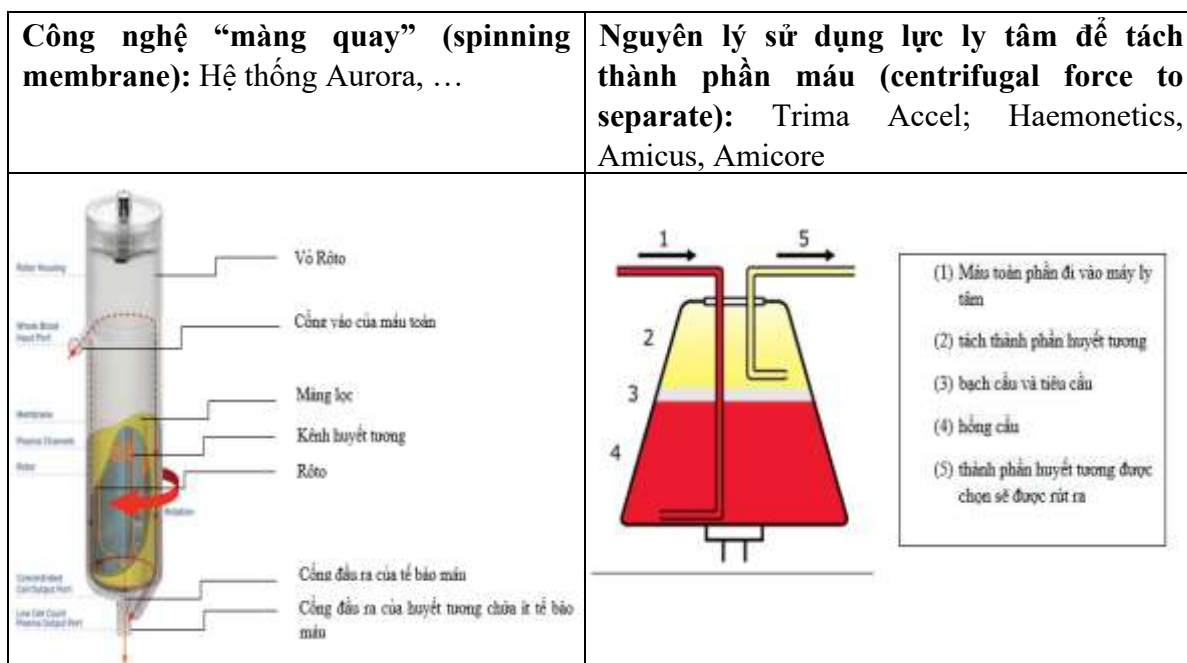
Thu thập thành phần huyết tương trực tiếp từ người hiến được thực hiện với hệ thống máy gạn tách và bộ kit chuyên biệt. Dựa trên nguyên tắc lực ly tâm hoặc màng thấm, thành phần huyết tương được chọn để thu thập sẽ được tách ra và thu thập lại, các thành phần không mong muốn còn lại sẽ được trộn đều vào nhau để truyền trả lại cho người hiến. Hiện nay trên thế giới có các phương thức thu thập huyết tương có thể thực hiện theo 2 quy trình phổ biến, như sau:

+ Thu huyết tương kết hợp một thành phần tế bào máu (tiểu cầu, hồng cầu,...): bộ kit sử dụng trên máy Trima Accel, Amicus, Amicore,...

+ Thu huyết tương chuyên biệt (chỉ thu thành phần huyết tương): bộ kit sử dụng trên máy Trima Accel, Aurora, Haemonetics, Rika,...

Các hệ thống gạn tách tế bào máu được sử dụng trong kỹ thuật thu thập huyết tương trực tiếp từ người hiến hiện nay hoạt động theo 2 nguyên lý phổ biến, như sau

Công nghệ “màng quay” (spinning membrane): Hệ thống Aurora,...



Hình 1. Mô tả nguyên lý tách thành phần máu bằng công nghệ màng quay

Hình 2. Mô tả nguyên lý tách thành phần máu bằng lực ly tâm

Xu hướng sử dụng huyết tương gan tách trên thế giới

Trong khoảng thời gian từ năm 1993 đến năm 2002, tỷ lệ sử dụng huyết tương nguồn cho thương mại tăng đáng kể. Đặc biệt, sự tăng trưởng huyết tương thu được từ khu vực thương mại ở Châu Á [1].

Thế giới đang chuyển dần từ thu huyết tương từ máu toàn phần sang plasmapheresis

chuyên biệt để nâng cao sản lượng và chất lượng. Phục vụ cho thương mại đóng vai trò then chốt trong huyết tương phân đoạn tại Bắc Mỹ và Châu Á. Châu Âu vẫn duy trì hệ thống phi lợi nhuận lớn, còn Bắc Mỹ phát triển mạnh hệ thống thương mại. Châu Á đang trong giai đoạn chuyển mình, với cả phi lợi nhuận và thương mại hoạt động song song và tiềm năng tăng trưởng cao.

Bảng 1. Xu hướng thu nhận huyết tương để phân đoạn (đơn vị: nghìn lít)

Khu vực	1993		2002	
	Từ máu toàn phần	Tách huyết tương	Từ máu toàn phần	Tách huyết tương
Châu Âu - Phi lợi nhuận	3300	600	1780	930
Châu Âu - Thương mại	1560	3830	4070	5420
Bắc Mỹ - Phi lợi nhuận	390	130	100	100
Bắc Mỹ - Thương mại	630	6350	950	7630
Châu Á - Phi lợi nhuận	491	950	400	1310
Châu Á - Thương mại	110	870	250	2590

Bảng 2. Công suất và nguồn huyết tương

Khu vực	Công suất (lít)	Từ máu toàn phần (%)	Tách huyết tương (%)	Phi lợi nhuận (%)	Thương mại (%)
Châu Âu	14,890 x 10 ³	48	52	80	20
Bắc Mỹ	11,040 x 10 ³	12	88	13	87
Châu Á	9,270 x 10 ³	14	86	50	50

IV. KẾT QUẢ THỰC HIỆN QUY TRÌNH THU THẬP HUYẾT TƯƠNG TRỰC TIẾP TỪ NGƯỜI HIẾN**4.1. Kết quả quy trình kỹ thuật****4.1.1. Đặc điểm chung người hiến****Bảng 3. Một số đặc điểm của người hiến**

	Đặc điểm	n	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	21	100
	Nữ	0	0
Độ tuổi	Từ 18–35 tuổi	13	61,9
	Từ 36–50 tuổi	6	28,6
	Từ 51–60 tuổi	2	9,5

Tất cả người hiến huyết tương đều là nam giới (100%). Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó cho thấy nam giới thường được ưu tiên tuyển chọn cho kỹ thuật gạn tách thành phần máu do đặc điểm tĩnh mạch rõ, thể tích máu lớn hơn và hạn chế nguy cơ thiếu sắt sau hiến. Nhóm tuổi 18–35 chiếm tỷ lệ cao nhất (61,9%), tiếp theo là 36–50 tuổi (28,6%). Phân bố độ tuổi này cũng là phân bố độ tuổi điển hình trong cộng đồng người hiến máu, thành phần máu bằng gạn

tách tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

4.1.2. Các thông số liên quan trong quá trình thu thập

Trong thời gian từ 11/2021 đến 12/2021, chúng tôi tiến hành quy trình thu thành 2 đợt, các đợt thu thập trên máy Haemonetics diễn ra từ ngày 16/11/2021 đến 17/11/2021 với 06 lượt thu thập và hệ thống máy Trima diễn ra từ 8/12/2021 đến 10/12/2021 15 lượt thu thập.

Bảng 4. Một số thông số liên quan quá trình thu thập

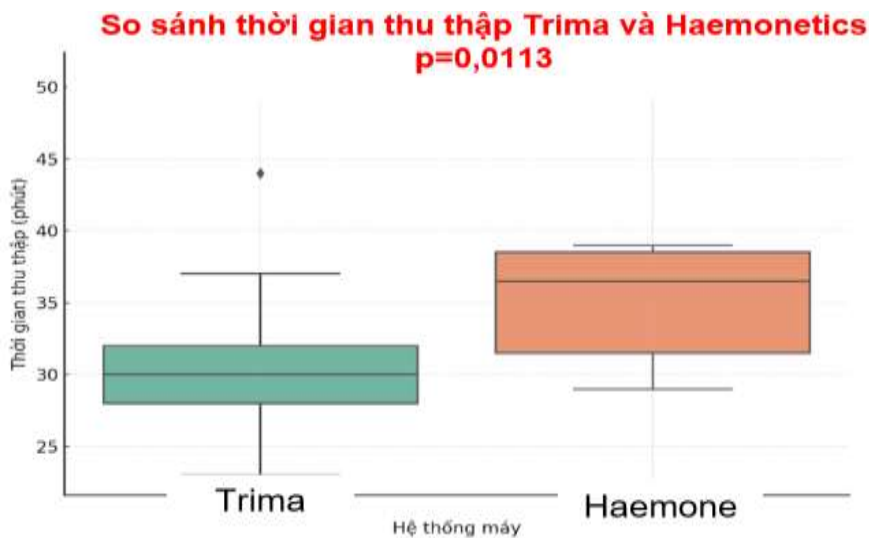
Các thông số liên quan quá trình thu thập	Trima (Mean±SD)	Haemonetics (Mean±SD)
Tổng thể tích tuần hoàn (ml)	5572 ± 880	5693 ± 892
Chỉ số Hct	44,9 ± 4,9	45,4 ± 2,9
Thể tích huyết tương thu thập (ml)	450	450
Tổng thời gian thu thập (Phút)	30,6 ± 5,5	37 ± 7,9

Các thông số thể tích tuần hoàn và Hct của người hiến tương đương giữa hai nhóm Trima và Haemonetics, cho thấy sự đồng

nhất và phù hợp với yêu cầu tuyển chọn nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn khi thu thập huyết tương trong quá trình tuyển chọn.

Thể tích huyết tương thu ở cả hai hệ thống đều là 450 ml. Mặc dù thời gian thu thập trung bình ở nhóm Trima thấp hơn nhóm Haemonetics ($30,6 \pm 5,5$ phút so với $37 \pm 7,9$ phút), kết quả kiểm định t-test cho thấy sự

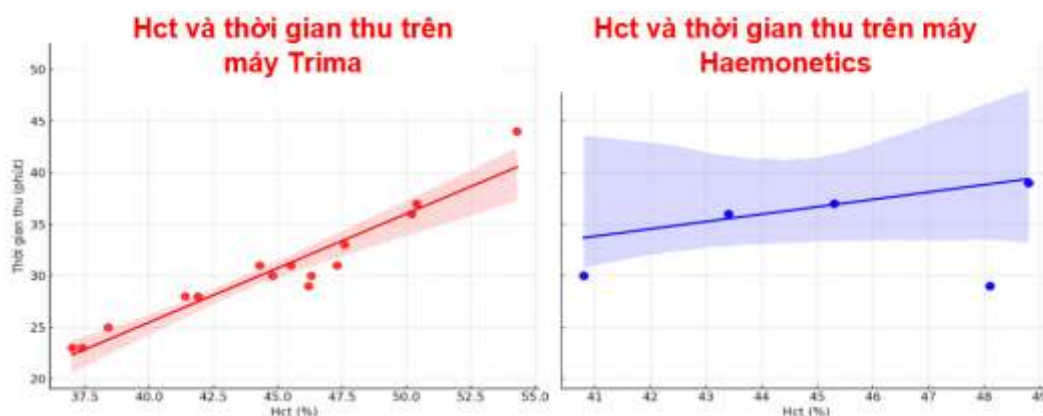
khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,113$). Điều này cho thấy hai hệ thống có hiệu suất vận hành tương đương nhau trong điều kiện kỹ thuật giống nhau.



Biểu đồ 1. Thời gian thu thập huyết tương trung bình trên máy Trima và Haemonetics

Mặc khác, tổng thể tích tuần hoàn và chỉ số Hct ở từng người hiến cũng có thể là một phần nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về thời gian thu thập trên từng người hiến. Chúng tôi đã tiến hành phân tích hệ số tương quan Pearson (r) giữa tổng thể tích tuần hoàn và thời gian thu thập; chỉ số Hct và thời gian thu thập, thu được kết quả như sau: Đối với tổng thể tích tuần hoàn và thời gian thu thập chưa ghi nhận có sự tương quan giữa 2 yếu tố này trên hai nhóm sản phẩm huyết tương thu từ 2 hệ thống máy gạn tách. Đối với chỉ số Hct đầu vào phân tích cho thấy ở nhóm Trima, có mối tương quan thuận rất mạnh giữa Hct và thời gian thu ($r = 0,96$; $p <$

$0,001$), cho thấy Hct càng cao thì thời gian thu càng dài. Ngược lại, ở nhóm Haemonetics, không ghi nhận tương quan có ý nghĩa ($r = 0,27$; $p = 0,605$), cho thấy thời gian thu ổn định hơn, ít bị ảnh hưởng bởi Hct. Tuy nhiên, để ứng dụng trong thực tế cần được đánh giá với một cỡ mẫu lớn hơn để có thể cân đối lựa chọn phù hợp cho từng loại máy, tối ưu hóa thời gian thu thập ở những đơn vị triển khai đa dạng hệ thống máy, có thể xem xét phân bổ người hiến có Hct thấp thu thập qua hệ thống trima, trong khi Haemonetics có thể sử dụng linh hoạt hơn với người hiến có Hct dao động.



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa Hct và thời gian thu thập ở 2 hệ thống máy Trima và Haemonetics

4.2. Kết quả một số chỉ số chất lượng huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) thu thập từ phương pháp gạn tách trực tiếp từ người hiến

Từ nhiều năm trước đây, sản phẩm huyết tương thu thập từ phương pháp gạn tách trực tiếp từ người hiến đã được nhận định là có chứa các protein như: yếu tố V, yếu tố VIII, yếu tố IX và yếu tố XI... nhiều hơn so với huyết tương điều chế từ máu toàn phần [3], [8]. Mặc dù hiệu quả lâm sàng của huyết tương được sản xuất từ hai phương pháp trên vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên, huyết tương thu thập bằng phương pháp gạn tách trực tiếp từ người hiến được xem là có chất

lượng hơn, đặc biệt trong việc sử dụng huyết tương làm nguyên liệu nguồn để sản xuất các dẫn xuất từ huyết tương [7]. Để đánh giá hiệu quả của quy trình thu thập huyết tương bằng phương pháp gạn tách tại BV TMHH, chúng tôi thực hiện lấy mẫu kiểm tra các chỉ số chất lượng đều đạt theo yêu cầu của thông tư số 26/2013/TT-BYT [6]. Bên cạnh đó, để đánh giá sự ổn định của các protein trong sản phẩm HTTĐL chúng tôi đã tiến hành đo nồng độ protein toàn phần và định lượng yếu tố VIII trong huyết tương sau thu thập ở 2 thời điểm là: ngay sau khi đông lạnh và sau đông lạnh 1 tháng, thu được kết quả như sau

Bảng 5. Nồng độ Protein toàn phần và yếu tố VIII của HTTĐL thu thập từ phương pháp gạn tách

Hệ thống máy	Protein toàn phần (g/L) Mean $\pm$ SD		Nồng độ yếu tố VIII (IU/ml) Mean $\pm$ SD	
	Ngay sau đông lạnh	Sau đông lạnh 1 tháng	Ngay sau đông lạnh	Sau đông lạnh 1 tháng
Trima	65,9 $\pm$ 3,3	64,6 $\pm$ 3,4	1,1 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,4
Haemonetics	64,5 $\pm$ 3,7	64,3 $\pm$ 3,8	1,5 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,2

Kết quả cho thấy nồng độ protein toàn phần (64–66 g/L) và yếu tố VIII trong HTTĐL thu bằng phương pháp gạn tách đều đáp ứng tiêu chuẩn chất lượng theo quy định. Nồng độ yếu tố VIII ổn định ngay sau cấp

đông và sau 1 tháng bảo quản, cho thấy quy trình xử lý và lưu trữ đạt hiệu quả. Mẫu từ hệ thống Haemonetics có xu hướng đạt giá trị yếu tố VIII cao hơn Trima ban đầu, nhưng sự khác biệt không duy trì sau 1 tháng. Kết quả

khẳng định phương pháp gạn tách cho sản phẩm HTTDL chất lượng cao, ổn định, phù hợp sử dụng điều trị và điều chế sinh phẩm.

V. BÀN LUẬN

Kết quả phân tích các thông số kỹ thuật trong quá trình thu huyết tương bằng hai hệ thống gạn tách Trima và Haemonetics cho thấy sự tương đồng về đặc điểm người hiến, bao gồm tổng thể tích tuần hoàn và chỉ số hematocrit (Hct). Đây là hai yếu tố sinh lý quan trọng có khả năng ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả và an toàn trong thu nhận huyết tương. Giá trị trung bình Hct ở hai nhóm đều dao động trong khoảng 44,9–45,4%, nằm trong ngưỡng cho phép đối với người hiến và phù hợp với tiêu chuẩn tuyển chọn. Thể tích huyết tương thu được ở cả hai hệ thống đều là 450 ml, thể hiện sự đồng nhất về mục tiêu kỹ thuật và cho phép so sánh khách quan giữa các thiết bị. Phân tích thời gian thu thập huyết tương giữa hai hệ thống Trima và Haemonetics cho thấy thời gian trung bình ở nhóm Trima đạt $30,6 \pm 5,5$ phút, ngắn hơn so với máy Haemonetics $37 \pm 7,9$ phút. Mặc dù thời gian thu thập của Trima có xu hướng thấp hơn, nhưng kết quả kiểm định t-test cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,113$). Điều này cho thấy rằng, với thể tích thu 450 ml và điều kiện người hiến tương tự, cả hai hệ thống đều cho kết quả tương đương về mặt thời gian vận hành, và sự khác biệt ghi nhận được có thể do biến động cá thể hoặc đặc điểm thao tác cụ thể trong từng quy trình. Ngoài yếu tố kỹ thuật của máy, thời gian thu cũng có thể chịu ảnh hưởng bởi chất lượng tĩnh mạch, chỉ số Hct, và sự phối hợp của người hiến trong suốt quy trình. Tuy không có sự khác biệt thống kê, việc ghi nhận thời gian thu thập ngắn hơn ở một số ca sử dụng máy Trima

vẫn mang lại những gợi ý thực tiễn đáng quan tâm, đặc biệt trong các chương trình thu nhận với số lượng thể tích lớn. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chắc chắn hiệu quả vận hành theo thời gian giữa các hệ thống khác nhau. Một số yếu tố có thể lý giải cho sự chênh lệch thời gian này bao gồm: thiết kế quy trình tuần hoàn máu của từng máy, mức độ tự động hóa, số chu kỳ thu và trả máu, tốc độ ly tâm và cấu trúc bộ kit thu thập. Cụ thể, Trima hoạt động với nguyên lý ly tâm liên tục, cho phép quá trình gạn tách và thu nhận huyết tương diễn ra hiệu quả và liên tục hơn, trong khi Haemonetics có thể thực hiện theo quy trình bán liên tục dẫn đến kéo dài thời gian tổng thể.

Kết quả phân tích cho thấy có sự khác biệt rõ ràng giữa hai hệ thống Trima và Haemonetics về mối liên hệ giữa Hct đầu vào và thời gian thu huyết tương. Ở hệ thống Trima, hệ số tương quan Pearson giữa Hct và thời gian thu đạt $r = 0,96$ ($p < 0,001$), cho thấy mối tương quan thuận rất mạnh và có ý nghĩa thống kê cao. Nghĩa là khi Hct của người hiến càng cao, thời gian thu thập huyết tương càng kéo dài. Điều này có thể được giải thích bởi cơ chế hoạt động của Trima – một hệ thống gạn tách ly tâm liên tục, trong đó tỷ lệ tế bào máu cao làm giảm hiệu quả tách huyết tương do giảm tỷ lệ huyết tương có thể thu được trong mỗi chu kỳ. Vì vậy, Trima tỏ ra rất nhạy cảm với biến thiên sinh lý, đặc biệt là Hct, và quy trình thu có thể được tối ưu rõ rệt nếu lựa chọn người hiến có Hct thấp. Ngược lại, ở hệ thống Haemonetics, hệ số tương quan Pearson chỉ đạt $r = 0,27$ ($p = 0,605$), không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cho thấy Hct đầu vào không ảnh hưởng đáng kể đến thời gian thu thập khi sử dụng hệ thống này. Điều này có

thể liên quan đến quy trình vận hành bán liên tục và thuật toán điều khiển khác biệt của Haemonetics, giúp kiểm soát tốt hơn tốc độ thu, trả máu và tách huyết tương một cách ổn định bất kể thành phần máu. Như vậy, từ góc độ thực tiễn, có thể định hướng áp dụng như sau: nếu muốn tối ưu thời gian thu, hệ thống Trima nên ưu tiên sử dụng cho người hiến có Hct dưới 42–44%. Trong khi đó, Haemonetics phù hợp hơn khi cần quy trình ổn định, ít biến động.

Kết quả định lượng cho thấy nồng độ protein toàn phần và yếu tố VIII trong các sản phẩm HTTĐL thu được từ hai hệ thống gạn tách Trima và Haemonetics đều đạt tiêu chuẩn chất lượng theo quy định tại Thông tư 26/2013/TT-BYT (protein ≥ 50 g/L; yếu tố VIII $\geq 0,7$ IU/mL) [6]. Cụ thể, protein toàn phần dao động trong khoảng 64–66 g/L, kết quả từ khảo sát này của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu về protein toàn phần ở sản phẩm (HTTĐL thu từ phương pháp gạn tách trong nghiên cứu của tác giả Stefan Runkel cùng cộng sự (2005) trong nghiên cứu về “Chất lượng huyết tương thu thập bằng phương pháp gạn tách huyết tương tự động và huyết tương điều chế từ máu toàn phần đã lọc bạch cầu” khi phân tích 60 mẫu HTTĐL thu từ phương pháp gạn tách tại Đức, ghi nhận nồng độ protein toàn phần trung bình là 60,0 g/L [8]. Bên cạnh đó, kết quả của chúng tôi cũng cho thấy sau đông lạnh 1 tháng nồng độ protein toàn phần duy trì được nồng độ trung bình khoảng 64g/L, kết quả trên đã cho thấy Protein toàn phần trong sản phẩm huyết tương thu được từ phương pháp gạn tách có tính ổn định khá cao, điều này phản ánh quy trình thu thập – cấp đông – lưu trữ đã được kiểm soát tốt, bảo toàn hiệu quả các thành phần sinh học trong huyết tương. Đối với yếu tố VIII – yếu tố

đông máu có thời gian bán hủy ngắn và nhạy cảm với điều kiện bảo quản, kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình duy trì ở mức 1,1 IU/mL sau 1 tháng đông lạnh, không thay đổi so với thời điểm ngay sau cấp đông. Điều này chứng minh tính ổn định của yếu tố VIII trong huyết tương gạn tách nếu quy trình bảo quản được tuân thủ nghiêm ngặt. Đáng chú ý, sản phẩm thu từ hệ thống Haemonetics có nồng độ yếu tố VIII ngay sau đông lạnh là 1,5 IU/mL, cao hơn so với Trima (1,1 IU/mL). Tuy nhiên, sau 1 tháng, mức yếu tố VIII của cả hai nhóm đều tương đương. Sự chênh lệch ban đầu này có thể liên quan đến đặc điểm thiết kế bộ kit, cơ chế xử lý dòng máu và thời gian tiếp xúc với kháng đông trong quá trình gạn tách của từng hệ thống. Nồng độ yếu tố VIII trong các sản phẩm HTTĐL từ phương pháp gạn tách cao hơn đáng kể so với HTTĐL từ máu toàn đã được đề cập khá nhiều qua các nghiên cứu trước đây [5],[8]. Nguyên nhân của sự khác biệt này cũng đã được phân tích là do trong các sản phẩm HTTĐL từ máu toàn phần có tỉ lệ pha loãng với chất chống đông cao hơn so với HTTĐL từ gạn tách [8]. Bên cạnh đó, thời gian cấp đông sau thu thập cũng có thể là một nguyên nhân của sự khác biệt này. Thông thường các sản phẩm huyết tương tách từ máu toàn phần kể từ thời điểm thu thập sẽ được đưa vào quy trình điều chế, đông lạnh trong vòng 6-8 giờ. Tuy nhiên, huyết tương gạn tách trực tiếp từ người hiến sẽ được đưa vào đông lạnh nhanh ngay sau khi thu thập hoặc không quá 2 giờ sau thu thập (không mất thời gian cho công đoạn điều chế).

Từ các kết quả trên, có thể khẳng định rằng: phương pháp thu huyết tương trực tiếp bằng hệ thống gạn tách tự động không những cho phép thu được thể tích lớn hơn mà còn

mang lại sản phẩm chất lượng cao, ổn định đặc biệt là yếu tố VIII, phù hợp cho cả truyền lâm sàng và làm nguyên liệu điều chế chế phẩm sinh học.. Đây là một hướng đi tiềm năng giúp nâng cao hiệu quả triển khai thu thập huyết tương nguồn tại Việt Nam, hội nhập với xu hướng phát triển của thế giới hiện nay.

VI. KẾT LUẬN

Quy trình thu huyết tương trực tiếp từ người hiến bằng phương pháp gạn tách tự động qua hệ thống Trima và Heamonetics cho thấy thời gian thu thập trung bình dao động từ 30 đến 37 phút đối với thể tích 450 ml. Kết quả cũng cho thấy chỉ số hematocrit (Hct) của người hiến có mối tương quan thuận chặt chẽ với thời gian thu, trong đó Hct càng cao thì thời gian thu càng kéo dài ($r = 0,96$; $p < 0,001$), đặc biệt rõ trên hệ thống Trima.

Về chất lượng sản phẩm, huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL) thu bằng phương pháp gạn tách đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn theo Thông tư 26/2013/TT-BYT, bao gồm nồng độ protein toàn phần ≥ 50 g/L và yếu tố VIII $\geq 0,7$ IU/mL. Đặc biệt, các thành phần sinh học quan trọng như protein toàn phần và yếu tố VIII duy trì ổn định sau 1 tháng bảo quản đông lạnh, chứng minh tính hiệu quả và độ tin cậy của quy trình thu – cấp đông – lưu trữ được kiểm soát chặt chẽ.

Những kết quả này khẳng định rằng phương pháp gạn tách huyết tương trực tiếp từ người hiến không chỉ an toàn, hiệu quả mà

còn tạo ra sản phẩm đạt chất lượng cao, phù hợp cho sử dụng lâm sàng và làm nguyên liệu trong sản xuất sinh phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **AABB (2010)**, Apheresis: Principles and Practice.
2. **Association for the Advancement of Blood & Biotherapies**. Circular of information for the use of human blood and blood components. 2017.
3. **Burnouf T. et al (2017)**, Modern plasma fractionation. Transfus Med Rev 2007 ; 21 : 101–117.
4. **Guidelines on good manufacturing practices for blood establishments (ANNEX 4)**, WHO Technical Report Series, No. 961, 2011.
5. **Eiman Hussein, MD, PhD et al**, Quality Assessment and Clinical Utility of Plasma Obtained Via Apheresis vs That Obtained from Whole Blood, Laboratory Medicine 2022;53:439–445.
6. **Thông tư 26/2013/TT-BYT của Bộ Y Tế ngày 16 tháng 9 năm 2013** về việc hướng dẫn hoạt động truyền máu.
7. **Thomas Gniadek MD, PhD (2021)**, Production of Components by Apheresis, Transfusion Medicine, Fifth Edition, p.90-110.
8. **Runkel S, Hauabelt H, Hitzler W, Hellstern P**. The quality of plasma collected by automated apheresis and of recovered plasma from leukodepleted whole blood, Transfusion 2005; 45:427–432.

ĐỘ AN TOÀN, HIỆU QUẢ TRÊN NGƯỜI HIẾN VÀ CHẤT LƯỢNG TIỂU CẦU GẠCH TÁCH TỪ TÚI ĐÔI, TÚI BA

Ngô Văn Tân¹, Quảng Trọng Nhân¹, Nguyễn Thị Thanh Loan¹,
Nguyễn Bảo Nghi¹, Nguyễn Thanh Gia Phú¹

TÓM TẮT

Tiểu cầu có vai trò rất quan trọng trong quá trình đông cầm máu. Tiểu cầu được gạch tách từ một người hiến bằng máy tự động là một sản phẩm có nhiều ưu điểm trong an toàn truyền máu.

Việc gạch tách được nhiều đơn vị tiểu cầu (túi đôi, túi ba) từ một người mà không ảnh hưởng đến sức khỏe người hiến là một tiến bộ khoa học được ghi nhận. Đây là một trong những giải pháp giúp khắc phục tình trạng khan hiếm tiểu cầu đáp ứng nhu cầu điều trị và cũng là giải pháp giúp tiết kiệm thời gian, nhân lực, chi phí, góp phần vào việc an toàn truyền máu đặc biệt những trường hợp cần truyền tiểu cầu khối lượng lớn [11], [17], [21].

Gạch tách tiểu cầu túi đôi, túi ba từ một người hiến bằng máy tự động là an toàn, túi tiểu cầu gạch tách từ túi đôi, túi ba đảm bảo chất lượng và cần tuân thủ tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến phù hợp cho từng loại túi để hạn chế tối đa các phản ứng bất lợi [4], [7], [8], [9].

Từ khóa: Gạch tách tiểu cầu, tiểu cầu túi đôi, tiểu cầu túi ba, hiến tiểu cầu.

SUMMARY

SAFETY, EFFECTIVENESS IN DONORS AND QUALITY OF PLATELETS FROM DOUBLE, TRIPLE APHERASIS

Platelets play a very important role in the process of hemostasis. Plateletpheresis from a donor by an automatic machine are a product with many advantages in blood transfusion safety.

The ability to separate multiple platelet units (double or triple- apheresis platelet) from one person without affecting the health of the donor is a recognized scientific advancement. This is one of the solutions to help overcome the shortage of platelets to meet treatment needs and is also a solution to help save time, human resources, costs, contributing to blood transfusion safety, especially in cases requiring large-volume platelet transfusion [11], [17], [21].

Double or triple dose apheresis platelet from a single donor using an automatic machine is safe. The quality of platelet bags separated from double and triple is guaranteed and it is necessary to comply with the criteria for selecting suitable donors for each type of kit to minimize adverse reactions [4], [7], [8], [9].

Keywords: Platelet apheresis, Double, triple dose platelet collection, platelet collection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền tiểu cầu là liệu pháp điều trị mang lại hiệu quả cao, giúp cứu sống hàng triệu người bệnh. Hiện nay, nhu cầu sử dụng

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Tân

SĐT: 0908 977 477

Email: tannv@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

tiểu cầu gạn tách ngày một tăng cao trong khi nguồn người hiến rất hạn chế và tỉ lệ người hiến không thành công do nhiều nguyên nhân trong quá trình tuyển chọn, thu thập chiếm 22,5% [3]. Theo thống kê tình hình cấp phát tiểu cầu tại bệnh viện Truyền máu Huyết học thì sự gia tăng số lượng tiểu cầu gạn tách mỗi năm trung bình khoảng 7-10% trong 10 năm liên tục: năm 2015 (18.964 cúp đơn) và năm 2024 (32.826 cúp đơn). Để đảm bảo việc cung cấp đầy đủ sản phẩm tiểu cầu gạn tách là một áp lực rất lớn cho các ngân hàng máu do thời gian lưu trữ ngắn.

Gạn tách được nhiều đơn vị tiểu cầu (túi đôi, túi ba) từ một người hiến giúp khắc phục tình trạng khan hiếm tiểu cầu đáp ứng nhu cầu điều trị và cũng là giải pháp giúp tiết kiệm thời gian, nhân lực, chi phí, góp phần vào việc an toàn truyền máu [4], [7], [8], [11], [17], [21].

II. TỔNG QUAN VỀ TIỂU CẦU, GẠN TÁCH TIỂU CẦU

2.1. Tổng quan về các chức năng của tiểu cầu [1]

Tiểu cầu đã được nhiều tác giả nghiên cứu và mô tả rất kỹ về hình thái chức năng từ cuối thế kỷ thứ XVIII đầu thế kỷ XIX, người ta đã khẳng định: tiểu cầu dù kích thước rất nhỏ nhưng nó vẫn đảm bảo các chức năng.

Chức năng quan trọng nhất của tiểu cầu là tham gia vào mọi giai đoạn của quá trình cầm máu - đông máu gồm:

- Tham gia vào quá trình cầm máu ban đầu: khi thành mạch bị tổn thương, tiểu cầu sẽ dính ngay vào tế bào nội mạch bị tổn thương và các sợi tạo keo dưới nội mạc.

- Tham gia vào quá trình đông máu: nhờ các yếu tố 2,3,4 của tiểu cầu và tính chất vận chuyển các yếu tố đông máu trên bề mặt

hoặc hấp thu bên trong tiểu cầu.

- Tham gia vào co cục máu: nhờ chất thrombosthenin tiểu cầu tham gia vào việc hình thành các sợi Fibrin giúp cho cục máu có thể co được.

2.2. Gạn tách tiểu cầu bằng hệ thống máy tự động [13]

Quy trình gạn tách tế bào được thực hiện trực tiếp trên người hiến hoặc bệnh nhân với hệ thống máy chiết tách và bộ túi chuyên biệt; thành phần máu được chọn để thu thập sẽ được tách ra và thu thập lại, các thành phần còn lại sẽ được trộn đều vào nhau để truyền trả lại cho người hiến. Do đó, chúng ta có thể chiết tách các thành phần máu bằng các quy trình chiết tách chuyên biệt như: chiết tách tiểu cầu, hồng cầu, bạch cầu, huyết tương. Có rất nhiều các loại máy chiết tách đang được sử dụng như: Haemonetic MCS+, Com.Tec, Trima Accel, Fenwal Amicus, Fenwal CS3000,...

Chiết tách tiểu cầu bằng hệ máy tự động theo nguyên tắc ly tâm (dựa vào kích thước nhỏ cầu tế bào tiểu cầu so với bạch cầu và hồng cầu), có 2 loại ly tâm:

- Ly tâm dòng gián đoạn/dòng không liên tục (Intermittent/Discontinuous Flow): các hệ máy hãng Haemonetics (MCS+ LN 9000);

- Ly tâm dòng liên tục (Continuous Flow): các hệ máy CaridianBCT (COBE Spectra, Trima, Trima Accel); Fenwal (Amicus, Alyx); Fresenius (AS 104, Com.Tec).

2.3. Tiêu chuẩn chất lượng của sản phẩm tiểu cầu chiết tách [5]

Theo Thông tư 26/2013/TT-BYT, khối tiểu cầu chiết tách là khối tiểu cầu lấy trực tiếp từ người hiến bằng máy tách tế bào tự động. Trong đó, tiêu chuẩn cho mỗi khối tiểu cầu chiết tách 250ml (túi đơn) là như sau:

Tiêu chuẩn	Thể tích	Số lượng tiểu cầu	Nồng độ tiểu cầu	Độ pH	Cấy máu
Túi tiểu cầu sau chiết tách	250ml $\pm$ 15%	$\geq 300 \times 10^9$	$< 1,5 \times 10^9/\text{ml}$	6,4 đến 7,4	Âm tính

Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng túi tiểu cầu bao gồm các xét nghiệm để đánh giá:

(1) Số lượng tiểu cầu đạt được trong mỗi túi đơn là $\geq 3.0 \times 10^{11}$, trong mỗi túi đôi là $\geq 6.0 \times 10^{11}$, và trong mỗi túi ba là $\geq 9.0 \times 10^{11}$;

(2) pH ≥ 6.2 ;

(3) Số lượng bạch cầu còn sót lại càng thấp càng tốt (đối với túi đơn $< 5.0 \times 10^6$, đối với túi đôi $< 8.0 \times 10^6$, đối với túi ba $< 12.0 \times 10^6$).

2.4. Một số tai biến không mong muốn có thể xảy ra ở người hiến tiểu cầu

2.4.1. Theo Thông tư 26/TT-BYT của Bộ Y tế [5]

Tai biến do tổn thương khu trú: tổn thương mạch máu (tụ máu, chọc vào động mạch, viêm tắc mạch máu, phình động mạch, rò động tĩnh mạch); tổn thương thần kinh: tổn thương dây thần kinh ngoại vi; các tổn thương khác: gân cơ, nhiễm trùng tại chỗ.

Tai biến ảnh hưởng toàn thân: ngất do phản ứng cường phó giao cảm, tai nạn có liên quan đến ngất do phản ứng cường phó giao cảm.

Các tai biến ngẫu nhiên trùng hợp: đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch não, hysteria. Các tai biến liên quan đến chiết tách thành phần máu: ngộ độc xitrat; dị ứng, phản vệ; tan máu cấp; tắc mạch khí.

2.4.2. Những phản ứng bất lợi với người hiến [6]

Một vài phản ứng nhẹ, trung bình hoặc nặng: Phản ứng nhẹ (lo lắng, thở nhanh, mạch nhanh, nhọt nhạt và vã mồ hôi, choáng váng/ liên tục thở gấp, nôn/ nôn vọt); Phản ứng trung bình (mất nhận biết (ngất xỉu), các giai đoạn mất nhận biết lặp lại, mạch chậm vào có thể khó bắt được mạch do mạch nhỏ, thở nhanh nông); Phản ứng nặng: thoáng ngất có thể kèm theo các cơn co giật.

III. TIÊU CHUẨN TUYỂN CHỌN NGƯỜI HIẾN TIỂU CẦU

3.1. Tiêu chuẩn cơ bản để được hiến tiểu cầu [5], [6], [15]

	AABB	UK	European	Canada	Việt Nam
Cân nặng (Kg)	Không quy định	≥ 50	≥ 50	≥ 50	≥ 50
Tuổi	16 tuổi	17 tuổi	18 tuổi	17 tuổi	18 tuổi
Số lượng tiểu cầu trước hiến ($\times 10^9/\text{L}$)	> 150	> 150	> 150	> 150	≥ 150
Số lượng tiểu cầu sau hiến ($\times 10^9/\text{L}$)	Không quy định	> 100		> 80	> 100
Hematocrit (%)	$\geq 38\%$	Không quy định	Nam $> 0,4$ Nữ $> 0,38$	Nam và Nữ $> 0,38$	Không quy định
Hemoglobin (g/L)	≥ 125	Nữ > 125 Nam > 135	Nữ > 125 Nam > 135	Nam và nữ > 125	≥ 120

AABB: American Association of Blood Banks; **UK:** United Kingdom

Theo FDA (Food and Drug Administration), **năm 2005**: một người hiến tiểu cầu không quá 24 lần trong 12 tháng; khoảng cách liên tiếp giữa 2 lần hiến tiểu cầu túi đôi ít nhất là 7 ngày; khoảng cách liên tiếp giữa 2 lần hiến tiểu cầu túi ba ít nhất là 14 ngày.

Theo Thông tư 26/2013/TT-BYT Hướng dẫn hoạt động truyền máu [5]: Thời gian tối thiểu giữa hai lần liên tiếp hiến tiểu cầu bằng gạn tách là 02 tuần.

3.2. Tiêu chuẩn tham gia hiến tiểu cầu túi đôi, túi ba

Dựa trên các tiêu chí trên Thông tư 26/2013/TT-BYT Hướng dẫn hoạt động truyền máu; American Association of Blood Banks; United Kingdom và các nghiên cứu [2], [4], [7], [8]... bệnh viện đã đưa ra tiêu chí như sau:

- Đồng ý tham gia hiến tiểu cầu;

- Tuổi từ 18 - 60 tuổi;
- Cân nặng ≥ 55 kg;
- Đã từng hiến tiểu cầu và không quá 24 lần/12 tháng;
- Thời gian cách lần hiến tiểu cầu trước tối thiểu 14 ngày hoặc cách lần hiến máu toàn phần trước tối thiểu 84 ngày;
- Không: bệnh lý cấp, mãn tính, các yếu tố nguy cơ;
- Nhịp tim đều, từ 60 - 90 lần/phút;
- Huyết áp tâm thu từ 100 mmHg đến dưới 160 mmHg và tâm trương từ 60 mmHg đến dưới 100 mmHg;
- Công thức máu trong giới hạn bình thường;
- Số lượng tiểu cầu:
 - Hiến túi đôi: từ 200 x 10⁹/l đến 400 x 10⁹/l.
 - Hiến túi ba: từ 300 x 10⁹/l đến 400 x 10⁹/l.

IV. ĐỘ AN TOÀN TRÊN NGƯỜI HIẾN VÀ CHẤT LƯỢNG TIỂU CẦU THU ĐƯỢC

Tác giả	Nghiên cứu	Tỉ lệ biến cố bất lợi (AE)
Yin G và Cs (2013) [22]	Mối quan hệ giữa chất lượng tiểu cầu, đặc điểm của người hiến và dụng cụ gạn tách tiểu cầu ở Trung Quốc	AE: 1,56% (n=77.091)
Amanat ST và Cs (2015) [10]	Chỉ định lâm sàng và các biến cố bất lợi của việc gạn tách tiểu cầu ở Pakistan	AE: 3% (n=200)
Arora D và Cs (2016) [11]	Phân tích hồi cứu về việc trì hoãn người hiến tiểu cầu và các biến cố bất lợi ở Ấn Độ	AE: 4,36% (n=344)
Das SS và Cs (2018) [12]	Máy móc và con người trong các biến cố bất lợi của quá trình gạn tách tiểu cầu	AE: 3,4% (n=1.455)
Almutairi và cs (2020) [9]	Tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi ở người hiến tiểu cầu Ả Rập Xê Út	AE: 4,2% (n=7.969)
Tỷ lệ AE giao động theo các nghiên cứu được công bố: 1,56- 4,36%		

- Theo các nghiên cứu trên, tỉ lệ các biến cố bất lợi từ 1,56 đến 4,36% và cụ thể như sau:

- Ngộ độc citrate mức độ nhẹ: tê môi, tê tay, chân, cảm giác khó chịu...

- Phản ứng cường phó giao cảm (vasovagal): thay đổi nhịp tim, huyết áp, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, vã mồ hôi..., co giật, ngất.
- Tổn thương mạch máu: sưng, bầm tím,

đau.

- Theo Louis Katz và cộng sự 2007 cho rằng những người hiến tủy đôi thường xuyên ≤ 24 lần/ năm thì số lượng tiểu cầu về mặt lâm sàng không thay đổi, lượng protein không khác biệt giữa nhóm người hiến và nhóm chứng.

- Theo Elie Richa và cộng sự 2008 [14] về tác động của gạn tách tiểu cầu tủy đôi và tủy ba đến số lượng tiểu cầu và bạch cầu trên người hiến thường xuyên. Kết quả: có sự giảm số lượng bạch cầu và lympho, tăng số lượng tiểu cầu nhưng không đáng kể.

- Theo Moog R. J Clin Apher và cộng sự năm 2009 [18] “Tính khả thi và an toàn của việc gạn tách tiểu cầu tủy ba bằng máy” cho thấy: số lượng tiểu cầu trước khi gạn tách là $303 \pm 64/\mu\text{l}$ và sau gạn tách đã giảm $195 \pm 48/\mu\text{l}$; số lượng tiểu cầu thấp nhất sau gạn tách là $111/\mu\text{l}$ và đưa ra kết luận: Việc gạn tách tiểu cầu tủy ba là khả thi và an toàn với điều kiện đủ tiêu chuẩn thực hiện gạn tách tủy ba.

- Theo Hans và cộng sự (2013) về “An toàn của người hiến trong quá trình gạn tách tiểu cầu tủy ba” và nghiên cứu (2023) [16] “Phân tích các thay đổi về thông số huyết học, sinh hoá và miễn dịch ở người hiến tiểu cầu thường xuyên” đưa ra kết luận: Gạn tách tiểu cầu tủy ba làm tăng phản ứng bất lợi mức nhẹ trên người hiến so với tủy đôi nhưng không làm ảnh hưởng đến người hiến, chất lượng sản phẩm và là một thủ thuật an toàn.

- Theo Woraprapa và cộng sự (2016) [20] về “So sánh việc gạn tách tiểu cầu tủy 3 từ một người hiến với máy Trima, Amicus” Thái Lan đưa ra kết luận: Việc gạn tách tiểu cầu tủy ba an toàn trên cả 2 hệ thống; tiểu cầu thu được đạt tiêu chuẩn AABB.

- Theo Hà Hữu Nguyễn và cộng sự (2016) [2] về “Kết quả gạn tách nhiều đơn vị

khối tiểu cầu từ một người hiến bằng máy tự động” đưa ra kết luận: Các chỉ số mạch, huyết áp, hematocrit sau khi gạn tách không thay đổi so với trước khi gạn tách và số lượng tiểu cầu sau gạn tách giảm nhưng vẫn trong giới hạn cho phép; các tủy tiểu cầu sau gạn tách đạt tiêu chuẩn chất lượng; chỉ gặp biến cố bất lợi mức độ nhẹ (tê môi, tay chân: 3,3%).

- Theo Trương Thị Kim Dung và cộng sự (2017) [7] về “Đánh giá hiệu quả gạn tách tiểu cầu tủy ba” đưa ra kết luận: Gạn tách tiểu cầu tủy ba đảm bảo về chất lượng sản phẩm, an toàn, không gặp phản ứng bất lợi nào. Có sự thay đổi về số lượng tiểu cầu trước và sau gạn tách là 41,22%. số lượng tiểu cầu còn lại thấp nhất là $130 \times 10^9/\text{L}$. và đưa ra khuyến nghị: Mức tiểu cầu trước gạn tách 300 - 400 $\times 10^9/\text{L}$ là phù hợp và an toàn.

- Theo Nguyễn Phương Liên và cộng sự (2017) [4] về , “So sánh công thức máu và các biến cố bất lợi khi gạn tách tủy đôi lặp lại nhiều lần giữa 3 nhóm hiến: 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần” đưa ra kết luận: Các chỉ số hemoglobin, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu giữa các lần hiến có thay đổi nhưng vẫn trong giới hạn bình thường. Chỉ gặp các biến cố nhẹ, trung bình (tê môi, tay chân; khó chịu...); sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu (thời gian lặp lại 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần) không có ý nghĩa thống kê và khuyến nghị: Thời gian hiến lặp lại: từ 2 tuần là phù hợp.

- Theo Trương Thị Kim Dung và cộng sự (2018) [8] về “Đánh giá hiệu quả gạn tách tiểu cầu tủy đôi có số lượng tiểu cầu trước hiến từ 200-250 $\times 10^9/\text{L}$ ” đưa ra kết luận: Có tăng nhẹ các chỉ số: số lượng tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit, bạch cầu của người hiến trước và sau gạn tách tuy nhiên vẫn trong giới hạn bình thường, Các tủy tiểu cầu sau gạn tách đạt tiêu chuẩn chất lượng,

không ghi nhận phản ứng nặng bất lợi. Có sự giảm số lượng tiểu cầu trước và sau gạn tách, khoảng 39,18% và đưa ra khuyến nghị: tiểu cầu trước gạn từ $200-400 \times 10^9/L$ là phù hợp.

- Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, năm 2024: Các biến cố bất lợi xảy ra khi sử dụng 14.285 túi đôi - ba và 3.200 túi đơn là 2,1%; không có sự khác biệt ở hiến túi đôi và túi ba mà chủ yếu ở người hiến lần đầu, nữ. Chỉ gặp các biến cố bất lợi nhẹ và trung bình (tê môi, tay chân...). Kết quả kiểm tra chất lượng sản phẩm từ tiểu cầu gạn tách: đạt 98,3% về các chỉ số số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, nồng độ tiểu cầu và thể tích.

- Theo các nghiên cứu trên đã đưa ra những kết luận:

- Gạn tách tiểu cầu túi đôi, túi ba từ một người hiến bằng máy tự động là an toàn.
- Chất lượng túi tiểu cầu gạn tách từ túi đôi, túi ba đảm bảo chất lượng.
- Cần tuân thủ tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến phù hợp cho từng loại túi để hạn chế tối đa các phản ứng bất lợi.

V. NHỮNG ƯU ĐIỂM VÀ HẠN CHẾ KHI GẠN TÁCH TIỂU CẦU TÚI ĐÔI, TÚI BA

- Theo Woraprapa và cộng sự (2016) về “So sánh việc gạn tách tiểu cầu túi 3 từ một người hiến với máy gạn tách Trima, Amicus” đưa ra kết luận: Giảm nguy cơ lây lan bệnh, giảm chi phí xét nghiệm 3 lần so với túi đơn, người bệnh có cơ hội tiếp cận tiểu cầu với chi phí thấp [21].

- Theo Makroo và cộng sự (2018) về “Gạn tách tiểu cầu túi đôi: Cứu cánh cho tình trạng thiếu nguồn hiến và quản lý tiểu cầu” đưa ra kết luận: giảm nhu cầu về người hiến, giảm phơi nhiễm của người hiến, giảm chi phí [19].

- Theo Sapna và cộng sự (2023) về “Tác dụng của việc gạn tách tiểu cầu túi đôi lên sản phẩm và khả năng phục hồi tiểu cầu của người hiến”, đưa ra kết luận: gạn tách tiểu cầu túi đôi bổ sung cho kho tiểu cầu ở các nước đang phát triển [20].

Qua các nghiên cứu trên đã đưa ra những lợi ích khi gạn tách tiểu cầu túi đôi, ba:

- Thu được nhiều đơn vị tiểu cầu trên 1 lần hiến [19], [20], [21].
- Giảm được nguồn hiến, giảm áp lực cho ngân hàng máu [20].
- Đủ tiểu cầu cung cấp cho cấp cứu và điều trị [20].
- Giảm rủi ro lây truyền bệnh, góp phần trong an toàn truyền máu [21].
- Tăng hiệu quả khi truyền tiểu cầu, đặc biệt trường hợp cần truyền khối lượng lớn.
- Giảm chi phí xét nghiệm, chi phí vận hành [19], [21].

- Theo Almutairi và cộng sự (2020) về “Tỉ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi ở người hiến tiểu cầu” và đưa ra kết luận: tỉ lệ biến cố bất lợi thường xảy ra ở người hiến lần đầu, BMI (Body Mass Index) thấp, tiểu cầu trước hiến dưới $250 \times 10^9/L$ [9].

- Theo Jacques “Tiêu chí lựa chọn người hiến túi đôi để tối đa hóa thành phần tiểu cầu” và Sandhya (2024) “Đánh giá thông số huyết học ở người hiến và sản phẩm tiểu cầu gạn tách” đưa ra kết luận: Có mối tương quan thuận giữa số lượng tiểu cầu trước hiến và sản phẩm tiểu cầu thu được và số lượng tiểu cầu trước hiến là một yếu tố quyết định quan trọng đối với sản phẩm thu được.

Qua các nghiên cứu và thực tế triển

khai tại bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy:

- Việc gạn tách tiểu cầu nói chung và gạn tách túi đôi, túi ba nói riêng tương đối an toàn, hiệu quả và đảm bảo chất lượng.
- Để hạn chế phản ứng bất lợi, cần tuân thủ quy trình tuyển chọn:

✓ Tư vấn người hiến kỹ về quy trình hiến tiểu cầu.

✓ Chọn người hiến đã từng hiến tiểu cầu [9].

✓ Chọn người hiến có ven lớn, BMI (Body Mass Index) cao [9].

✓ Ưu tiên chọn số lượng tiểu cầu trước hiến cao: ≥ 250 túi đôi và ≥ 350 túi ba [9], [20].

VI. KẾT LUẬN

Gạn tách tiểu cầu túi đôi, túi ba từ một người hiến bằng máy tự động là an toàn, túi tiểu cầu gạn tách từ túi đôi, túi ba đảm bảo chất lượng và cần tuân thủ tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến phù hợp cho từng loại túi để hạn chế tối đa các phản ứng bất lợi [2], [4], [7], [8], [10], [11], [12], [16], [18].

Gạn tách tiểu cầu túi đôi, túi ba giúp khắc phục tình trạng khan hiếm tiểu cầu và mang đến nhiều lợi ích như tiết kiệm thời gian, chi phí, nhân lực và đảm bảo an toàn cho người hiến cũng như người nhận nhất là đối với người nhận tiểu cầu khối lượng lớn [19], [20], [21].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Trung Phấn.** “Truyền máu hiện đại cập nhật và ứng dụng trong điều trị bệnh”. NXB GDVN, 2012, trang 111.
2. **Hà Hữu Nguyên và cộng sự,** “Đánh giá Kết quả gạn tách nhiều đơn vị khối Tiểu cầu từ

một người hiến bằng máy gạn tách thành phần máu tự động”, Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 446, năm 2016, Tr 94-101.

3. **Ngô Văn Tân và cộng sự,** “Khảo sát tỷ lệ tri hoãn và các nguyên nhân trên người hiến tiểu cầu bằng máy gạn tách tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học”, Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 496, 2020, Tr 45-53.
4. **Nguyễn Phương Liên và cộng sự,** “So sánh công thức máu và biến chứng khi hiến tiểu cầu túi đôi lặp lại nhiều lần giữa 3 nhóm hiến 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần”, Tạp chí Y học TPHCM, số 6, tập 21 2017, Tr 531-538.
5. **Thông tư 26/2013/TT-BYT,** hướng dẫn hoạt động truyền máu.
6. **Tổ chức y tế thế giới (WHO) GENEVA,** Safe Blood and Blood Products, 1993 tr 180
7. **Trương Thị Kim Dung và cộng sự,** “Đánh giá hiệu quả gạn tách Tiểu cầu túi ba từ một người hiến bằng máy chiết tách thành phần máu tự động”, Tạp chí Y học TPHCM, số 6, tập 21 2017, Tr 525-530.
8. **Trương Thị Kim Dung và cộng sự,** “Đánh giá hiệu quả gạn tách Tiểu cầu túi đôi từ một người hiến bằng máy chiết tách thành phần máu tự động có số lượng Tiểu cầu trước hiến từ 200-250 $\times 10^9/L$ ”, Tạp chí Y học Việt Nam, số đặc biệt, tập 466, 2018, Tr 50-56.
9. **Almutairi, Hamdan RN, MSa; Salam, Mahmoud RN, PhD(c)b,c,** “Incidence and severity of adverse events among platelet donors”; Medicine 99(52):p e23648, December 24, 2020.
10. **Amanat ST, Shakoora HA, Raza M, et al.** Clinical indications and adverse reactions of platelet apheresis. J Coll Physicians Surg Pak 2015;25:403–6.
11. **Arora D, Garg K, Kaushik A, et al.** A retrospective analysis of apheresis donor deferral and adverse reactions at a tertiary

- care centre in India. *J Clin Diagn Res* 2016;10:EC22.
12. **Das SS, Sen S, Chakrabarty R.** Machine and man individualities in apheresis adverse events. *Global J Transfu Med* 2018;3:30.
 13. **Dobri Kiprov.** “Principle of blood separation and apheresis instrumentation”.
 14. **Elie Richa, Paul Krueger, Edwin A. Burgstaler, Sandra C. Bryant and Jeffrey L. Winters.** “The effect of double- and triple-apheresis platelet product donation on apheresis donor platelet and white blood cell counts”. *Transfusion* Volume 48, Issue 7, July 2008, pages 1325–1332.
 15. **Elie Richa, Paul Krueger, Edwin A. Burgstaler, Sandre C. Bryant, and Jeffrey L. Winters,** 2008, The effect of double-and tripleapheresis platelet product donation on apheresis donor platelet and white blood cell counts. Volume 48, July 2008 *Transfusion*, pp.1325-1332.
 16. **Hans, Rekha; Pahwa, Deepak; Paul, Preeti; Kaur, Jyotdeep1; Saikia, Biman2; Sharma, Ratti Ram; Marwaha, Neelam;** “Serial analysis of hematological, biochemical, and immunological parameters alterations in regular healthy voluntary donors during plateletpheresis donation”, *Asian Journal of Transfusion Science* 17(2):p 157-163, Jul–Dec 2023.
 17. **Heuft HG, Moog R, Fischer EG, Zingsem J;** German and Austrian Plateletpheresis Study Group năm 2013, Donor safety in triple plateletpheresis: results from the German and Austrian Plateletpheresis Study Group multicenter trial, pp 211-220.
 18. **Moog R. J Clin Apher năm 2009,** Feasibility and safety of triple dose platelet collection by apheresis, pp 238-240.
 19. **RN Makroo, Dhaval Fadadu, Soma Agrawal, Mohit Chowdhry;** “Double dose plateletpheresis: a savior to shrinking donor pool and platelet inventory management” 2018. *indian journal of hematology and blood transfusion*, 34(4), 691-696.
 20. **Sapna Chopra, Paramjit Kaur, Ravneet Kaur Bedi, Gagandeep Kaur,** “Effect of double dose plateletpheresis on target yield and donor platelet recovery”, *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, Volume 45, Issue 1, January–March 2023, Pages 16-24.
 21. **Woraprapa Apaikawee, Viroje Chongkolwatara;** Comparison of triple-dose single-donor platelet collection by the Amicus TM and the Trima Accel® blood-cell separators. *Asian Archives of Pathology* 2016; Vol. 12 No.1, 14-22.
 22. **Yin G, Xu J, Shen Z, et al.** The relationship of platelet yield, donor's characteristic and apheresis instruments in China. *Transfus Apher Sci* 2013;49:608–12.

KHẢO SÁT QUÁ TRÌNH BẢO QUẢN VÀ VẬN CHUYỂN MÁU TOÀN PHẦN TỪ CÁC ĐIỂM HIỂN MÁU LƯU ĐỘNG VỀ VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Phạm Văn Chiến¹, Trần Đăng Khôi¹, Hà Hữu Nguyên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá quá trình bảo quản và vận chuyển máu toàn phần từ các điểm hiến máu lưu động về Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, đồng thời phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến nhiệt độ thùng bảo quản máu tại thời điểm bàn giao.

Đối tượng và phương pháp: 280 thùng bảo quản máu toàn phần từ các điểm hiến máu lưu động mỗi thùng Coleman 45,5 lít ($60 \times 34 \times 34$ cm) chứa tối đa 30 đơn vị máu (250, 350 ml), bảo quản bằng 4 viên đá gel Snowgam (600 g, làm lạnh trước ở -25°C đến -18°C). Nhiệt độ được theo dõi liên tục bằng thiết bị LogTag UTRIX-16, ghi nhiệt độ 5 phút/lần trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển máu. Nghiên cứu cắt ngang phân tích mối liên hệ giữa nhiệt độ bảo quản với các yếu tố như khoảng cách vận chuyển, thời gian vận chuyển, điều kiện môi trường và phương tiện bảo quản.

Kết quả: Nhiệt độ thùng bảo quản máu tại thời điểm bàn giao đều nằm trong khoảng tiêu chuẩn $20 - 24^{\circ}\text{C}$, đảm bảo điều kiện phù hợp để điều chế các chế phẩm máu an toàn. Cụ thể, nhiệt độ trung bình đo được tại các điểm hiến máu nội thành nhiệt độ trung bình là $23,07 \pm 1,62^{\circ}\text{C}$,

điểm ngoại thành nhiệt độ trung bình là $21,93 \pm 1,67^{\circ}\text{C}$ và điểm ngoại tỉnh nhiệt độ trung bình là $21,52 \pm 1,66^{\circ}\text{C}$. Có mối tương quan nghịch giữa khoảng cách vận chuyển, thời gian bảo quản và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao ($p < 0,05$). Việc sử dụng thùng bảo quản Coleman 45,5 lít cùng đá gel Snowgam giúp duy trì nhiệt độ ổn định trong quá trình vận chuyển.

Kết luận: Quy trình bảo quản và vận chuyển máu tại Viện hiện tại đáp ứng tiêu chuẩn an toàn theo quy định của Bộ Y tế, đảm bảo duy trì nhiệt độ phù hợp trong quá trình vận chuyển. Tuy nhiên, cần tiếp tục nghiên cứu để tối ưu hóa các yếu tố như số lượng và vị trí sắp xếp đá gel, số lượng túi máu trong thùng, cũng như thời điểm đặt túi máu vào thùng bảo quản nhằm nâng cao hiệu quả duy trì nhiệt độ ổn định.

Từ khóa: Vận chuyển máu; bảo quản máu; nhiệt độ bảo quản máu.

SUMMARY

SURVEY ON WHOLE BLOOD STORAGE AND TRANSPORTATION FROM MOBILE BLOOD DONATION SITES TO THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: This study aims to evaluate the process of whole blood storage and transportation from mobile blood donation sites to the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) and analyze factors affecting the storage temperature at the time of handover.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Chiến

SĐT: 0903395588

Email: phamvanchien77@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Subjects and Methods: A total of 280 whole blood storage containers from mobile donation sites were monitored. Each Coleman container (45.5 liters, 60 × 34 × 34 cm) held up to 30 units of blood (250, 350 ml), preserved with 4 Snowgam gel packs (600 g, pre-cooled to -25°C to -18°C). Temperature was continuously recorded every 5 minutes using LogTag UTRIX-16 throughout storage and transportation. This was a cross-sectional analytical study analyzing the relationship between storage temperature and factors such as transport distance, transport time, environmental conditions, and preservation methods.

Results: The storage temperature at the time of handover remained within the standard range of $20\text{--}24^{\circ}\text{C}$, ensuring suitable conditions for the safe processing of blood products. Specifically, the average temperature recorded at urban blood donation sites was $23.07 \pm 1.62^{\circ}\text{C}$, at suburban sites was $21.93 \pm 1.67^{\circ}\text{C}$, and at provincial sites was $21.52 \pm 1.66^{\circ}\text{C}$. A negative correlation was found between transportation distance, storage duration, and the storage temperature at the time of handover ($p < 0.05$). The use of Coleman 45.5-liter storage containers with Snowgam gel packs effectively maintained stable temperatures during transportation.

Conclusion: The current blood preservation and transportation process at the Institute meets the safety standards set by the Ministry of Health, ensuring appropriate temperature maintenance during transport. However, further research is needed to optimize factors such as the quantity and placement of gel packs, the number of blood bags per container, and the timing of placing blood bags into storage, in order to improve temperature stability.

Keywords: Blood transportation; blood storage; blood storage temperature.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hàng năm, Trung tâm Máu Quốc gia tiếp nhận hơn 450.000 đơn vị máu từ nhiều điểm hiến máu trên địa bàn Hà Nội và các tỉnh lân cận. Để đảm bảo chất lượng máu phục vụ điều trị, quá trình bảo quản và vận chuyển máu toàn phần từ các điểm hiến máu lưu động về Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương phải tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chuẩn kỹ thuật. Tuy nhiên, công tác này gặp nhiều thách thức như khoảng cách địa lý, điều kiện môi trường, phương tiện vận chuyển, chất lượng thùng bảo quản và số lượng đơn vị máu trong thùng. Đặc biệt, nhiệt độ bảo quản máu là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến chất lượng máu. Theo Thông tư 26 của Bộ Y tế, máu toàn phần sau tiếp nhận cần được duy trì trong khoảng $20\text{--}24^{\circ}\text{C}$ [1]. Nghiên cứu của Shahraki và cộng sự (2014) cũng nhấn mạnh sự cần thiết của hệ thống giám sát nhiệt độ liên tục để đảm bảo điều kiện bảo quản tối ưu [2]. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, mặc dù đã có những cải tiến trong quản lý chất lượng máu và các chế phẩm máu, việc nghiên cứu nhằm tối ưu hóa quy trình bảo quản và vận chuyển vẫn đóng vai trò quan trọng. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu chính:

1. Đánh giá quá trình bảo quản và vận chuyển máu toàn phần từ các điểm hiến máu lưu động.
2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến nhiệt độ thùng bảo quản tại thời điểm bàn giao.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 280 thùng bảo quản, mỗi thùng chứa 30 đơn vị máu, được theo dõi nhiệt độ trong quá trình bảo quản và vận chuyển từ

các điểm hiến máu lưu động về Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Tiêu chuẩn loại trừ: Thùng bảo quản có theo dõi nhiệt độ nhưng dữ liệu ghi nhận không đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ 06/2022 đến 06/2024 tại các điểm tiếp nhận máu lưu động.

Phương tiện và vật liệu nghiên cứu

– Thùng bảo quản: Coleman 45,5 lít (kích thước $60 \times 34 \times 34$ cm).

– Đá bảo quản: Đá gel Snowgam Rigid Gel Pack (600g, kích thước $18 \times 14,5 \times 3,5$ cm), làm lạnh ở -25°C đến -18°C trong 12-24 giờ trước sử dụng.

– Nhiệt kế theo dõi: LogTag UTRIX-16, đo nhiệt độ từ -25°C đến $+70^{\circ}\text{C}$, ghi nhiệt độ 5 phút/lần.

– Phương tiện vận chuyển: Xe chuyên dụng.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên theo địa lý với ba nhóm nội thành Hà Nội (quận trung tâm), ngoại thành Hà Nội (huyện), và ngoại tỉnh (tỉnh lân cận và xa). Từ mỗi nhóm, chọn ngẫu nhiên các buổi hiến máu và lấy 1–3 thùng máu tại mỗi điểm để khảo sát. Tỷ lệ chọn mẫu ở khu vực ngoại tỉnh chiếm khoảng 70%, nhằm tập trung phân tích sâu hơn điều kiện bảo quản trong quá trình vận chuyển đường dài, có nguy cơ ảnh hưởng đến chất lượng máu do biến đổi nhiệt độ và thời gian vận chuyển kéo dài.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1. Lựa chọn điểm hiến máu ngoại Viện.

Bước 2. Chuẩn bị và bảo quản máu: Sắp xếp túi máu thẳng đứng trong thùng (tối đa 30 đơn vị), xen kẽ lớp đá gel bằng tấm nhựa

có lỗ thông khí.

Bước 3. Theo dõi nhiệt độ: Kích hoạt thiết bị LogTag khi đủ 30 đơn vị máu/thùng, đây kín nắp và ghi thông tin vào phiếu theo dõi.

Bước 4. Vận chuyển bằng xe chuyên dụng.

Bước 5. Bàn giao và thu thập dữ liệu: Mở thùng tại điểm bàn giao, trích xuất dữ liệu nhiệt độ từ LogTag và ghi vào phiếu theo dõi.

Bước 6. Phân tích dữ liệu: Tổng hợp và phân tích dữ liệu về nhiệt độ bảo quản, xem xét các yếu tố ảnh hưởng như khoảng cách, thời gian và nhiệt độ môi trường.

Tiêu chuẩn cần đạt

– Nhiệt độ thùng bảo quản máu toàn phần được đưa về $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

– Quy định về tiêu chuẩn thời gian tại các thời điểm 4h, 6h sau khi lấy máu. Tham khảo của một số tác giả và tài liệu khuyến cáo:

+ Hardwick et al. (2020): Nhiệt độ bảo quản đơn vị máu giảm từ 37°C xuống $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong vòng 4 giờ sau hiến [3].

+ WHO (2005): Nhiệt độ bảo quản cần đạt $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong vòng 6 giờ sau hiến [4].

+ Thông tư 26/2013-BYT: Máu toàn phần dùng để điều chế khối tiểu cầu được bảo quản ở $20-24^{\circ}\text{C}$, trong 24 giờ kể từ khi lấy máu [1].

Thu thập và xử lý số liệu: Dữ liệu được thu thập theo mẫu thống nhất và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD). So sánh giá trị trung bình giữa các nhóm được thực hiện bằng kiểm định T-Student.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung về khu vực, khoảng cách, môi trường tại các điểm hiến máu lưu động

Bảng 3.1. Phân bố khu vực các điểm hiến máu lưu động tham gia nghiên cứu

Khu vực	n	Tỷ lệ (%)
Nội thành	48	17,1
Ngoại thành	40	14,3
Ngoại tỉnh	192	68,6

Nhận xét: Tỷ lệ mẫu nghiên cứu tập trung chủ yếu tại khu vực ngoại tỉnh (68,6%), nội thành 17,1%, ngoại thành 14,3%.

Bảng 3.2. Khoảng cách vận chuyển và nhiệt độ môi trường tại các điểm hiến máu

Chỉ số Khu vực	n	Khoảng cách (km) ($\bar{X} \pm SD$; Min - Max)	Môi trường (độ C) ($\bar{X} \pm SD$; Min - Max)
Nội thành	48	8,85 $\pm$ 4,21 2 - 15	28,26 $\pm$ 4,99 18 - 37
Ngoại thành	40	45,87 $\pm$ 18,09 20 - 70	26,50 $\pm$ 2,95 21 - 30
Ngoại tỉnh	192	114,64 $\pm$ 83,81 45 - 380	27,66 $\pm$ 5,44 16 - 40

Nhận xét: Khoảng cách trung bình từ Viện đến các điểm hiến máu tăng dần theo khu vực: nội thành (8,85 $\pm$ 4,21 km), ngoại thành (45,87 $\pm$ 18,09 km), ngoại tỉnh (114,64 $\pm$ 83,81 km). Nhiệt độ môi trường trung bình

cao nhất ở nội thành (28,26 $\pm$ 4,99°C), thấp hơn ở ngoại thành (26,50 $\pm$ 2,95°C) và ngoại tỉnh (27,66 $\pm$ 5,44°C).

3.2. Thời gian bảo quản, vận chuyển và sự thay đổi nhiệt độ thùng máu

Bảng 3.3. Thời gian bảo quản và vận chuyển máu theo khu vực hiến máu

Chỉ số Khu vực	n	Thời gian tại điểm (phút) ($\bar{X} \pm SD$; Min - Max)	Thời gian vận chuyển (phút) ($\bar{X} \pm SD$; Min - Max)	Tổng thời gian (phút) ($\bar{X} \pm SD$; Min - Max)
Nội thành	48	206,6 $\pm$ 37,2 150 - 280	34,2 $\pm$ 11,2 15 - 60	240,7 $\pm$ 40,6 180 - 315
Ngoại thành	40	210,0 $\pm$ 33,0 145 - 250	96,9 $\pm$ 47,8 30 - 195	306,9 $\pm$ 64,6 210 - 425
Ngoại tỉnh	192	222,9 $\pm$ 36,6 165 - 360	181,0 $\pm$ 132,6 45 - 630	403,9 $\pm$ 150,8 240 - 900

Nhận xét: Trung bình tổng thời gian lấy máu điểm nội thành 240,7 $\pm$ 40,6 phút, nhỏ nhất là 180 phút và lớn nhất là 315 phút; Điểm ngoại thành 306,9 $\pm$ 64,6 phút, nhỏ nhất là 210 phút và lớn nhất là 425 phút; Điểm ngoại tỉnh 403,9 $\pm$ 150,8 phút, nhỏ nhất là 240 phút và lớn nhất 900 phút.

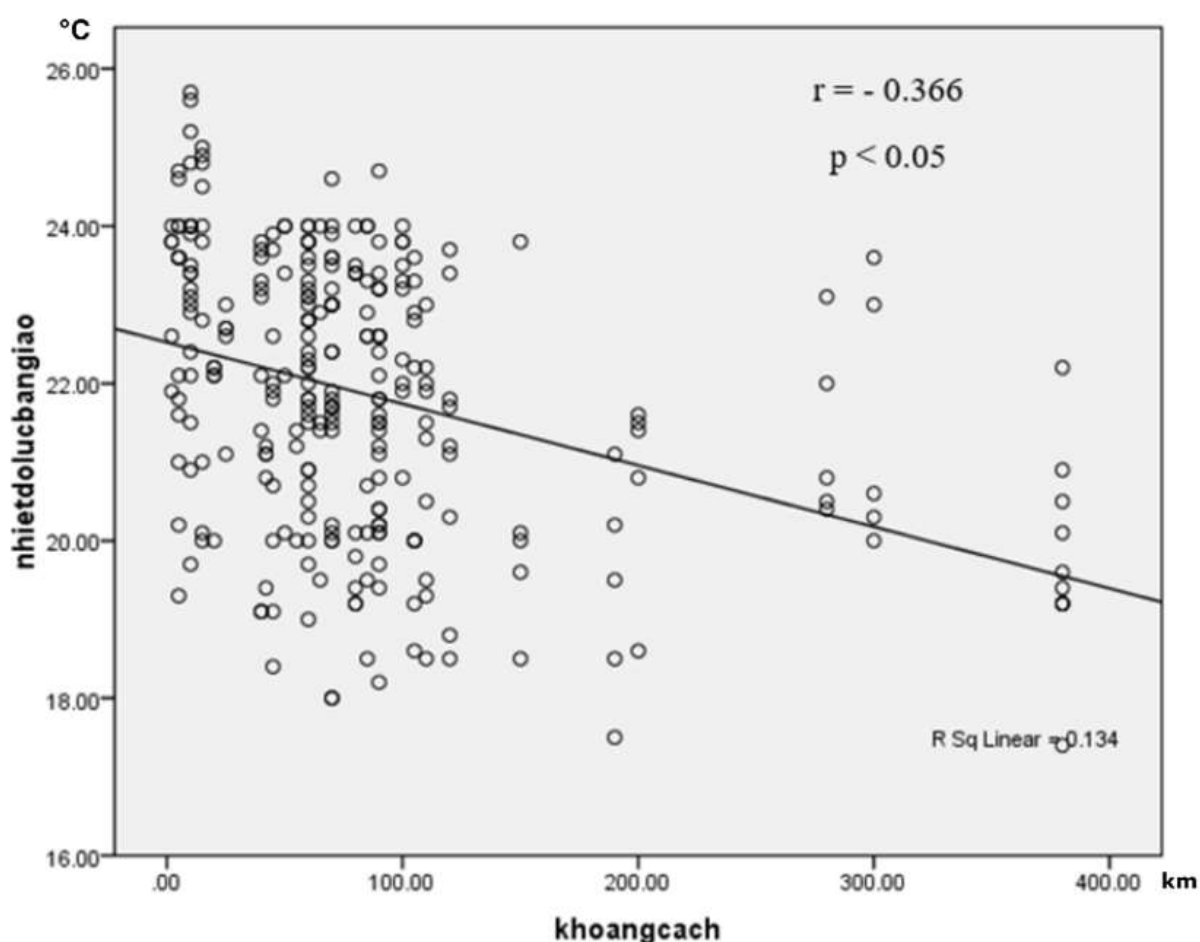
Bảng 3.4. Nhiệt độ thùng máu tại các thời điểm trong quá trình bảo quản – vận chuyển

Nhiệt độ trung bình các thời điểm (độ C) $\bar{X} \pm SD$								
Khu vực	n	Thời điểm đóng thùng	n	Thời điểm 4h	n	Thời điểm 6h	n	Thời điểm bàn giao
Nội thành	48	$29,09 \pm 1,63$	23	$23,05 \pm 1,55$	0		48	$23,07 \pm 1,62$
Ngoại thành	40	$28,97 \pm 1,56$	35	$22,90 \pm 1,93$	0		40	$21,93 \pm 1,67$
Ngoại tỉnh	192	$29,22 \pm 1,90$	189	$23,13 \pm 1,82$	108	$21,74 \pm 1,67$	192	$21,52 \pm 1,66$

Nhận xét: Nhiệt độ thùng máu có xu hướng giảm theo thời gian ở cả ba khu vực. Tại nội thành, nhiệt độ giảm từ $29,09 \pm 1,63^{\circ}\text{C}$ xuống $23,07 \pm 1,62^{\circ}\text{C}$ tại thời điểm bàn giao; ngoại thành từ $28,97 \pm 1,56^{\circ}\text{C}$

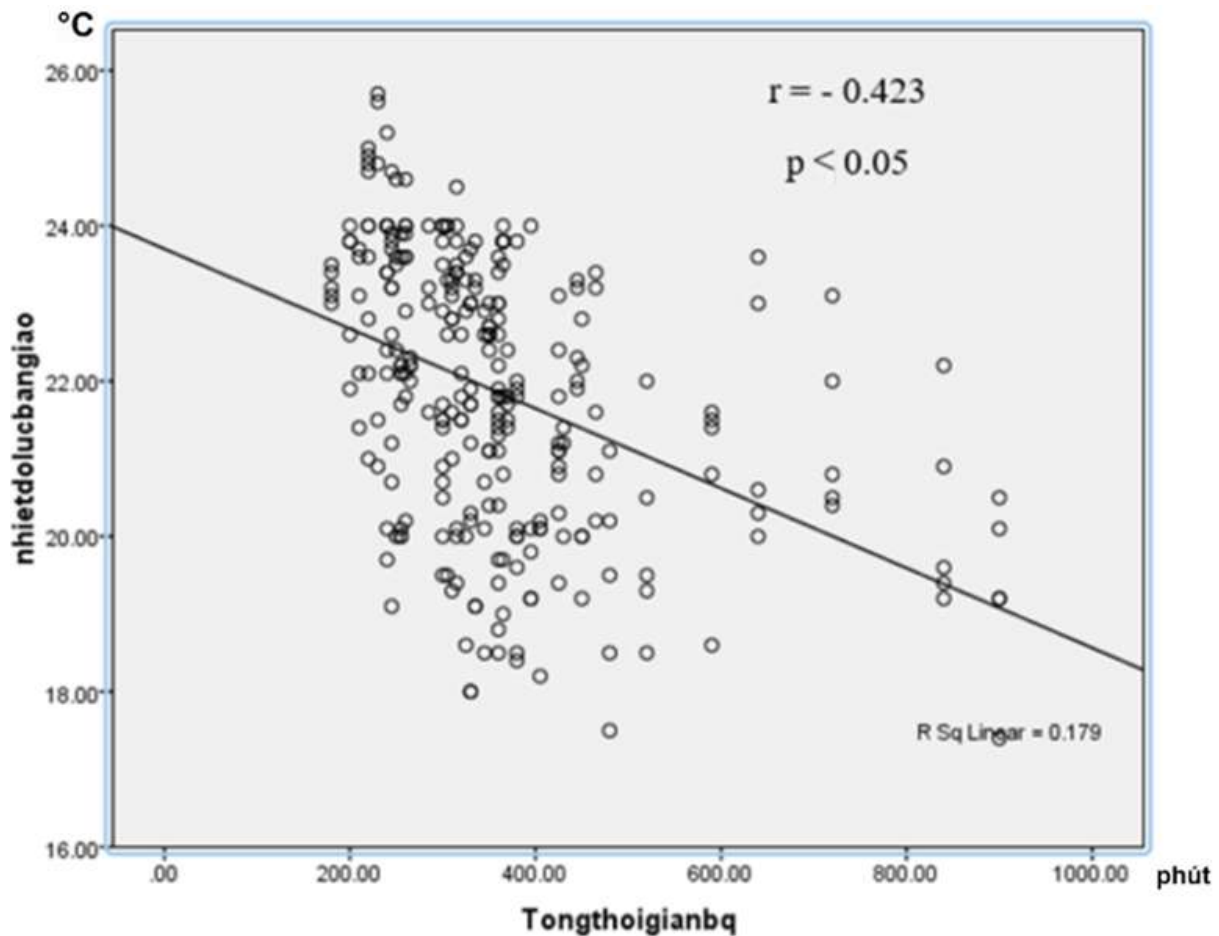
xuống $21,93 \pm 1,67^{\circ}\text{C}$; ngoại tỉnh từ $29,22 \pm 1,90^{\circ}\text{C}$ xuống $21,52 \pm 1,66^{\circ}\text{C}$.

3.3. Mối tương quan giữa khoảng cách, thời gian bảo quản và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao



Biểu đồ 3.1. Mối tương quan giữa khoảng cách và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao

Nhận xét: Kết quả phân tích tương quan cho thấy nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao có mối tương quan nghịch với khoảng cách $r = -0,366$ và có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.2. Mối tương quan giữa thời gian bảo quản và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao

Nhận xét: Kết quả phân tích tương quan cho thấy nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao có mối tương quan nghịch với thời gian bảo quản $r = -0,423$ và có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung về khu vực, khoảng cách, môi trường tại các điểm hiến máu lưu động

Trung tâm Máu Quốc gia thuộc Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương là đơn vị tiếp nhận máu lớn nhất cả nước. Lượng máu được tiếp nhận từ nhiều điểm khác nhau, bao gồm cả nội thành, ngoại thành, các tỉnh lân cận Hà Nội và trên toàn quốc, đặc

biệt trong các dịp như Hành trình đỏ. Nghiên cứu đã khảo sát 280 thùng bảo quản máu từ các điểm hiến máu lưu động và phân loại thành ba khu vực chính: nội thành, ngoại thành và ngoại tỉnh. Các đặc điểm chung về khu vực, khoảng cách và điều kiện môi trường tại các điểm hiến máu đã được ghi nhận và phân tích, cho thấy sự khác biệt rõ rệt ảnh hưởng đến quá trình bảo quản và vận chuyển máu.

Kết quả bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ mẫu nghiên cứu tập trung chủ yếu tại khu vực ngoại tỉnh (68,6%), nội thành 17,1%, ngoại thành 14,3%.

Kết quả bảng 3.2 cho thấy các điểm tiếp nhận máu nội thành với khoảng cách trung

bình từ Viện đến điểm hiến máu là $8,85 \pm 4,21$ km, dao động từ 2 km đến 15 km. Nhiệt độ môi trường tại các điểm này dao động từ 18°C đến 37°C , trung bình là $28,26 \pm 4,99^{\circ}\text{C}$. Các điểm tiếp nhận máu ngoại thành có khoảng cách trung bình là $45,87 \pm 18,09$ km, dao động từ 20 km đến 70 km. Nhiệt độ môi trường dao động từ 21°C đến 30°C , trung bình $26,50 \pm 2,95^{\circ}\text{C}$. Các điểm tiếp nhận máu ngoại tỉnh có khoảng cách trung bình từ Viện là $114,64 \pm 83,81$ km, dao động từ 45 km đến 380 km. Nhiệt độ môi trường dao động từ 16°C đến 40°C , trung bình $27,66 \pm 5,44^{\circ}\text{C}$. Khoảng cách xa và điều kiện môi trường khắc nghiệt là thách thức chính trong việc bảo quản và duy trì nhiệt độ của máu trong quá trình vận chuyển. Nhiệt độ môi trường cao tại các điểm hiến máu, đặc biệt vào mùa hè, có thể dao động lên tới 40°C , làm ảnh hưởng đáng kể đến tốc độ giảm nhiệt của túi máu sau khi lấy. Việc khảo sát và bố trí khu vực tiếp nhận máu trong môi trường nhiệt độ phòng, cùng với việc trang bị thùng bảo quản có khả năng cách nhiệt tốt và sắp xếp đá gel hợp lý, là cần thiết để nhanh chóng hạ nhiệt túi máu xuống mức tiêu chuẩn, đảm bảo an toàn cho quá trình bảo quản và vận chuyển.

Nghiên cứu của tác giả Nurasyikin Y (2011), kết quả cho thấy các thùng bảo quản cần thiết phải có hệ thống giám sát nhiệt độ tích hợp để kịp thời điều chỉnh khi có sự thay đổi lớn về nhiệt độ [5].

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2005) và nghiên cứu của Aalaei S (2018), việc sử dụng thùng bảo quản chất lượng cao và điều chỉnh lượng đá gel phù hợp là rất quan trọng để kiểm soát nhiệt độ trong suốt quá trình vận chuyển máu. Các khuyến nghị nhấn mạnh sự cần thiết của quản lý hiệu quả để đảm bảo an toàn và chất lượng máu, bao gồm

việc giám sát nhiệt độ và sử dụng thiết bị bảo quản đúng cách [4], [6].

4.2. Thời gian bảo quản, vận chuyển và sự thay đổi nhiệt độ thùng máu

Kết quả bảng 3.3 cho thấy quá trình lấy máu và vận chuyển có hai giai đoạn: thời gian lấy máu và thời gian vận chuyển từ điểm tiếp nhận máu về Viện. Giai đoạn 1: Thời gian lấy máu trung bình khoảng 3,5 giờ. Cụ thể, tại nội thành là $206,6 \pm 37,2$ phút, ngoại thành là $210,0 \pm 33,0$ phút, và ngoại tỉnh là $222,9 \pm 36,6$ phút. Thời gian này phản ánh quy trình tiếp nhận máu diễn ra tương đối đồng đều giữa các khu vực, mặc dù có xu hướng kéo dài hơn ở ngoại tỉnh do sự phức tạp về công tác tổ chức và điều kiện cơ sở vật chất. Giai đoạn 2: Thời gian vận chuyển máu được tính từ điểm tiếp nhận máu về Viện cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các khu vực. Nội thành có thời gian vận chuyển trung bình ngắn nhất $34,2 \pm 11,2$ phút, ngoại thành là $96,9 \pm 47,8$ phút, và ngoại tỉnh lên đến $181,0 \pm 132,6$ phút. Trung bình tổng thời gian 2 giai đoạn bao gồm nội thành $240,7 \pm 40,6$ phút, ngoại thành $306,9 \pm 64,6$ phút, ngoại tỉnh $403,9 \pm 150,8$ phút, nhỏ nhất là 240 phút và lớn nhất 900 phút (15 giờ) đối với một số điểm hiến máu tỉnh xa như Điện Biên, Lai Châu,... Mặc dù thời gian vận chuyển có thể kéo dài, tất cả các khu vực vẫn đáp ứng tiêu chuẩn về thời gian bàn giao cho Khoa Điều chế, đảm bảo không quá 24 giờ sau khi lấy máu. Theo Thông tư 26/2013/TT-BYT về hướng dẫn hoạt động truyền máu, máu toàn phần dùng để điều chế khối tiêu cầu cần được bảo quản ở nhiệt độ từ $20 - 24^{\circ}\text{C}$, trong 24 giờ kể từ khi lấy máu [1].

Kết quả bảng 3.4 theo đặc điểm sinh học, nhiệt độ cơ thể người là 37°C và máu được lấy từ người hiến tại thời điểm thu thập cũng có nhiệt độ tương tự, sau khi máu được lấy vào túi đeo và hoàn thiện, các túi máu sẽ được xếp vào

thùng bảo quản 30 đơn vị máu/ thùng có chứa 4 viên đá gel, những viên đá này giúp giảm nhiệt độ của túi máu một cách từ từ, giúp duy trì chất lượng máu trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển. Kết quả khảo sát cho thấy, tại thời điểm đóng thùng nhiệt độ trung bình tại thời điểm này ở cả ba khu vực khá đồng đều, dao động từ $28,97 \pm 1,56^{\circ}\text{C}$ đến $29,22 \pm 1,90^{\circ}\text{C}$. Điều này cho thấy các thùng máu đều được chuẩn bị và làm lạnh trong quá trình xếp những đơn vị máu vào thùng bảo quản; Tại thời điểm sau 4 giờ, nhiệt độ trung bình của các thùng máu giảm rõ rệt ở cả ba khu vực. Khu vực nội thành giảm xuống còn $23,05 \pm 1,55^{\circ}\text{C}$, khu vực ngoại thành là $22,90 \pm 1,93^{\circ}\text{C}$ và khu vực ngoại tỉnh là $23,13 \pm 1,82^{\circ}\text{C}$. Sự giảm nhiệt này cho thấy hiệu quả của việc giữ nhiệt độ trong thùng và giảm trong khoảng từ 5-6 độ C so với ban đầu, đảm bảo nhiệt độ duy trì ở mức đảm bảo trong suốt hành trình 4 giờ đầu tiên; Tại thời điểm sau 6 giờ chỉ ghi nhận đối với khu vực ngoại tỉnh do khoảng cách và thời gian di chuyển kéo dài hơn, nhiệt độ trung bình trong thùng là $21,74 \pm 1,67^{\circ}\text{C}$. Việc nhiệt độ tiếp tục giảm và duy trì ở mức ổn định trong khoảng thời gian này cho thấy hệ thống bảo quản đảm bảo duy trì nhiệt độ ổn định ngay cả khi tiếp nhận máu ở những tỉnh xa, thời gian bảo quản và vận chuyển kéo dài; Tại thời điểm bàn giao máu cho Khoa Điều Chế các thành phần máu, nhiệt độ trung bình đo được tại các điểm nội thành nhiệt độ trung bình là $23,07 \pm 1,62^{\circ}\text{C}$, điểm ngoại thành nhiệt độ trung bình là $21,93 \pm 1,67^{\circ}\text{C}$ và điểm ngoại tỉnh nhiệt độ trung bình là $21,52 \pm 1,66^{\circ}\text{C}$. Nhiệt độ tại thời điểm bàn giao đều nằm trong khoảng tiêu chuẩn 20 – 24°C , đảm bảo tiêu chuẩn về nhiệt độ phù hợp để điều chế các chế phẩm máu an toàn.

Theo Hardwick và cộng sự (2020), các thùng bảo quản và túi đá lạnh được sử dụng

cần có khả năng làm giảm nhiệt độ của đơn vị máu mới hiến từ nhiệt độ cơ thể ($+37^{\circ}\text{C}$) xuống $+22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong vòng 4 giờ sau khi lấy máu [3]. Tương tự WHO (2005) cung cấp hướng dẫn quản lý, bảo trì và sử dụng thiết bị dây chuyền lạnh bảo quản máu có nêu việc sử dụng các thùng bảo quản chuyên dụng với túi đá gel hoặc thiết bị làm lạnh di động là cần thiết để nhanh chóng giảm nhiệt độ máu sau khi thu thập, thường từ nhiệt độ cơ thể (khoảng $+37^{\circ}\text{C}$) xuống mức yêu cầu $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ trong vòng 6 giờ sau khi hiến [4].

Kết quả khảo sát của chúng tôi cho thấy rằng nhiệt độ của thùng máu tại các thời điểm sau 4h, sau 6h và thời điểm bàn giao phù hợp với tiêu chuẩn quy định và phù hợp với các yêu cầu về nhiệt độ được nêu bởi Hardwick (2020) và WHO (2005). Việc duy trì nhiệt độ phù hợp trong quá trình bảo quản và vận chuyển máu đã được thực hiện thành công, đảm bảo chất lượng và hiệu quả của các chế phẩm máu.

4.3. Mối tương quan giữa khoảng cách, thời gian bảo quản và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao

Kết quả biểu đồ 3.1 phân tích cho thấy nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao có mối tương quan nghịch với khoảng cách vận chuyển, với hệ số tương quan $r = -0,366$ và có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Khoảng cách vận chuyển xa hơn đồng nghĩa với thời gian máu được bảo quản trong thùng kéo dài hơn, khiến nhiệt độ thùng máu giảm dần do đá gel dẫn truyền nhiệt, làm mát từ từ.

Kết quả biểu đồ 3.2 phân tích mối liên hệ giữa thời gian bảo quản máu và nhiệt độ thùng máu tại thời điểm bàn giao cho Khoa Điều Chế các thành phần máu, cho thấy kết quả tương tự như với khoảng cách vận chuyển có mối tương quan nghịch giữa thời gian bảo quản và nhiệt độ thùng máu, với hệ

số $r = -0,423$ và $p < 0,05$.

Kết quả này cho thấy thời gian bảo quản kéo dài khiến nhiệt độ thùng máu giảm dần do thùng bảo quản máu được đóng kín, đá gel dẫn truyền nhiệt, được giảm nhiệt từ từ, làm cho nhiệt độ thùng máu ở các điểm xa hoặc thời gian bảo quản lâu hơn thường thấp hơn so với các điểm gần nhưng vẫn duy trì trong khoảng tiêu chuẩn $20 - 24^{\circ}\text{C}$, đáp ứng tiêu chuẩn bảo quản an toàn.

Các nghiên cứu của Shahraki (2014), Aalaei S (2018) chỉ ra rằng thời gian bảo quản và khoảng cách vận chuyển có tác động trực tiếp đến nhiệt độ thùng máu. Tác giả khuyến nghị sử dụng các thiết bị bảo quản tiên tiến và bảo dưỡng định kỳ để đảm bảo chất lượng máu [2], [6]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các nghiên cứu quốc tế thường áp dụng công nghệ tiên tiến hơn, chẳng hạn như các thùng bảo quản thông minh với khả năng tự điều chỉnh nhiệt độ. Trong khi nghiên cứu tại Viện đã sử dụng thùng bảo quản Coleman và đá gel Snowgam để duy trì nhiệt độ. Nghiên cứu của Viện cũng có những điểm mạnh riêng, đặc biệt là sự chi tiết trong việc khảo sát các yếu tố môi trường và đặc điểm địa lý cụ thể của từng khu vực lấy máu, điều mà nhiều nghiên cứu khác chưa thực hiện. Để nâng cao hiệu quả bảo quản và vận chuyển máu, cần thực hiện việc giám sát nhiệt độ liên tục và kiểm tra thiết bị định kỳ để đảm bảo chất lượng máu. Đồng thời, đào tạo nhân viên và tuân thủ chặt chẽ các quy trình bảo quản, xử lý khi có sự cố.

V. KẾT LUẬN

Khảo sát quá trình bảo quản và vận chuyển máu toàn phần từ các điểm hiến máu lưu động về Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương cho kết quả như sau:

1. Nhiệt độ trung bình của các thùng máu loại Coleman 45,5 lít, kích thước $60 \times 34 \times 34$ cm, sử dụng 4 viên đá gel, số lượng đơn vị máu 30 đơn vị/thùng (250, 350 ml) đo được thời điểm bàn giao tại Trung tâm Máu Quốc gia đối với điểm tổ chức hiến máu khu vực nội thành Hà Nội là $23,07 \pm 1,62^{\circ}\text{C}$, điểm ngoại thành $21,93 \pm 1,67^{\circ}\text{C}$, điểm ngoại tỉnh $21,52 \pm 1,66^{\circ}\text{C}$.

2. Nhiệt độ thùng máu đo được tại thời điểm bàn giao có tương quan nghịch với khoảng cách tổ chức hiến máu và thời gian vận chuyển máu, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** (2013). Thông tư 26/2013/TT-BYT hướng dẫn hoạt động truyền máu.
2. **Shahraki H, Aalaei S, Amini S, Keramati M, Abu-Hanna A, Eslami S** (2014). Blood bag temperature monitoring system. *Studies Health Technol Inform* 205:730–734.
3. **Hardwick, J.** (2020). Blood storage and transportation. *ISBT Science Series*, 15(S1), 232–254. Blackwell Publishing Ltd.
4. **WHO** (2005). Manual on the management, maintenance and use of blood cold chain equipment, 5-15. World Health Organization.
5. **Nurasyikin Y, Leong C, Fadhlullah T et al** (2011). Role of blood bag temperature indicators in maintaining patent temperature of the returned unused blood bags in blood bank. *Clin Ter* 162(1):19–22.
6. **Aalaei S, Amini S, Keramati MR et al** (2018). Effectiveness of intervention due to feedback on errors arising from inappropriate transportation and storage of blood bags in hospitals: a quasi-experimental study. *Electron Physician* 10(5):6764.

KHẢO SÁT KẾT QUẢ SÀNG LỌC TRƯỚC HIẾN MÁU CỦA NGƯỜI HIẾN MÁU TÌNH NGUYỆN TẠI CÁC ĐIỂM TIẾP NHẬN MÁU LƯU ĐỘNG CỦA TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU CHỢ RẪY

Bùi Lê Thảo Như¹, Nghiêm Lý Thanh Thảo¹, Ngô Lê Đại¹,
Nguyễn Văn Xinh¹, Nguyễn Văn Thành¹, Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiến máu nhân đạo là nghĩa cử cao đẹp trong cộng đồng. Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy (TTTMCR) chú trọng công tác tiếp nhận máu ở các điểm hiến máu (HM) lưu động bởi đây là một trong những yếu tố quyết định đến chất lượng nguồn máu dự trữ tại TTTMCR. Do đó, cần có những nghiên cứu về đặc điểm người hiến máu tình nguyện (NHMTN) tại các điểm tiếp nhận máu lưu động, đặc biệt là NHMTN bị trì hoãn HM để từ đó có những chiến lược tuyên truyền vận động HM, nhằm đảm bảo cân bằng nguồn máu an toàn phục vụ công tác điều trị bệnh tại các cơ sở y tế. **Mục tiêu:** Xác định đặc điểm NHMTN bị trì hoãn HM thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc và kết quả các xét nghiệm (XN) trước HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR.

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả NHMTN đăng ký HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR (Bình Dương, Bình Phước, Đồng Nai, Tây Ninh, Bà Rịa – Vũng Tàu, Thành phố Hồ Chí Minh, Long An) từ ngày 05/2/2025 đến ngày 09/4/2025.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang,

báo cáo loạt ca. Nghiên cứu gồm 03 bước: sàng lọc NHMTN bằng bộ câu hỏi tự sàng lọc; sàng lọc NHMTN có nồng độ Hb thấp (<120 g/L) và sàng lọc NHMTN mang virus viêm gan B.

Kết quả: Trong thời gian nghiên cứu, có tất cả 2.934 NHMTN bị trì hoãn HM, chiếm tỷ lệ 11,41%. Tỷ lệ trì hoãn NHMTN nữ giới chiếm tỷ lệ 92,81%, cao hơn nhiều so với nam giới (7,19%); đa số NHMTN bị trì hoãn nằm trong độ tuổi từ hơn 40 tuổi. Tỉnh Đồng Nai với số lượng NHMTN trì hoãn cao nhất, tiếp đến là Bà Rịa – Vũng Tàu, Tây Ninh, Bình Dương, Bình Phước, Thành phố Hồ Chí Minh và Long An, có sự khác biệt về tỷ lệ này giữa các tỉnh với $p < 0,01$. Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM do không đạt XN nồng độ Hb là 9,65%, tự sàng lọc thông qua bộ câu hỏi tự là 1,36%, và có kết quả dương tính với XN nhanh HBsAg là 0,4%.

Kết luận: Tỷ lệ trì hoãn NHMTN tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR là 11,41%, trong đó nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ trì hoãn HM ở các tỉnh khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó tỉnh Đồng Nai có số lượng NHMTN bị trì hoãn cao nhất. Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc là 1,36%, không đạt nồng độ Hb là 9,65% và dương tính với XN nhanh HBsAg là 0,4%.

Từ khóa: Hiến máu tình nguyện, trì hoãn hiến máu.

¹Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Lê Thảo Như

SĐT: 0367.666.669

Email: buinhul31293@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

SUMMARY**SURVEY ON PRE-DONATION SCREENING RESULTS AT MOBILE BLOOD COLLECTION SITES OF CHO RAY BLOOD TRANSFUSION CENTER**

Background: Voluntary blood donation is a noble act within the community. Cho Ray Blood Transfusion Center (CRBTC) places great emphasis on monitoring blood collection activities at mobile blood donation sites in local facilities, as this is one of the key factors determining the quality of the blood reserve at CRBTC. Therefore, research on the characteristics of voluntary blood donors (VBDs) at mobile blood collection sites particularly deferred VBDs is necessary to develop appropriate communication and mobilization strategies. This will help improve the blood collection rate and ensure a safe, balanced blood supply for medical treatment at healthcare facilities. **Objective:** To identify the characteristics of deferred VBDs through a self-screening questionnaire and pre-donation test results at CRBTC's mobile blood collection sites.

Study Subjects: All VBDs registered for blood donation at CRBTC's mobile blood collection sites (Binh Duong, Binh Phuoc, Dong Nai, Tay Ninh, Ba Ria – Vung Tau, Ho Chi Minh City, Long An) from February 5 to April 9, 2025.

Methods: A cross-sectional descriptive study and case series report. The research consists of three steps: Screening VBDs using a self-screening questionnaire; screening VBDs with low hemoglobin concentration; screening VBDs carrying hepatitis B virus.

Results: During the study period, a total of 2.934 VBDs (11,41%) were deferred. The deferral rate among female donors (92,81%) was significantly higher than that among males (7,19%). Most deferred VBDs were over 40 years old. Dong Nai province had the highest

number of deferred VBDs, followed by Ba Ria – Vung Tau, Tay Ninh, Binh Duong, Binh Phuoc, Ho Chi Minh City, and Long An, with statistically significant differences among provinces ($p < 0,01$). The deferral rates were 9,65% due to ineligible Hb levels, 1,36% based on self-screening questionnaire responses, and 0,4% due to positive HBsAg rapid test results.

Conclusion: The deferral rate among VBDs at CRBTC's mobile blood collection sites was 11,41%, with a statistically significant predominance of females over males ($p < 0,01$). Deferral rates varied significantly among provinces, with Dong Nai having the highest number of deferred VBDs. Deferrals were attributed to self-screening questionnaires (1,36%), ineligible Hb levels (9,65%), and positive HBsAg results (0,4%).

Keywords: Voluntary blood donation, blood donation deferral.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiến máu nhân đạo là một nghĩa cử cao đẹp, góp phần lan tỏa tinh thần nhân đạo trong cộng đồng. Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), mỗi năm có khoảng 118,5 triệu đơn vị máu được hiến và khoảng 13.300 trung tâm máu tại 169 quốc gia báo cáo đã thu thập tổng cộng 106 triệu đơn vị [1]. Nhu cầu cung cấp chế phẩm máu toàn cầu ước tính là 304 triệu đơn vị năm 2017, trong khi nguồn cung chỉ đạt 272 triệu đơn vị, dẫn đến thiếu hụt hơn 100 triệu đơn vị mỗi năm tại các quốc gia thu nhập thấp và trung bình [2]. Tại Việt Nam năm 2024, hệ thống truyền máu trên toàn quốc đã tiếp nhận 1.745.963 đơn vị máu, bao gồm 1.634.263 đơn vị máu toàn phần và 111.700 đơn vị khối tiểu cầu gạn tách [3]. Theo qui định của

Thông tư 26/2013/TT - BYT, người đăng ký hiến máu phải được khám sàng lọc ban đầu và đạt các tiêu chuẩn về XN nồng độ Hb, XN nhanh HBsAg theo qui định trước khi HM [4].

Cùng với chính sách chất lượng trong quy trình tiếp nhận máu và tỷ lệ NHMTN hiến nhắc lại cao, đạt 80% năm 2024, TTTMCR luôn đảm bảo cung cấp đủ nguồn máu an toàn phục vụ điều trị cho các bệnh viện thuộc 05 tỉnh miền Đông Nam bộ và các bệnh viện lớn tại thành phố Hồ Chí Minh. Công tác tiếp nhận máu ở các điểm hiến máu lưu động tại các cơ sở địa phương luôn được chú trọng kiểm soát bởi đây là yếu tố quyết định đến chất lượng nguồn máu dự trữ tại TTTMCR, do đó cần có những nghiên cứu về đặc điểm NHMTN, từ đó có những chiến lược nhằm nâng cao tỷ lệ máu tiếp nhận cũng như đảm bảo cân bằng nguồn máu an toàn phục vụ công tác điều trị bệnh tại các cơ sở y tế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Khảo sát kết quả sàng lọc trước hiến máu tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy”** với 02 mục tiêu cụ thể:

- Xác định tỷ lệ trì hoãn NHMTN tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR.
- Đặc điểm NHMTN bị trì hoãn HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả NHMTN tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR từ tháng 05/2/2025 đến

09/4/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, báo cáo loạt ca.

Dân số nghiên cứu:

- **Dân số mục tiêu:** NHMTN tại các tỉnh Đồng Nai (ĐN), Bình Dương (BD), Bình Phước (BP), Bà Rịa – Vũng Tàu (BRVT) Tây Ninh (TN), Thành phố Hồ Chí Minh (TPHCM) và Long An (LA).

- **Dân số nghiên cứu:** NHMTN đến đăng ký hiến máu tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** NHMTN từ đủ 18 đến dưới 60 tuổi theo qui định của Thông tư 26/2013/TT-BYT của Bộ Y tế tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR trong thời gian nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ NHMTN không đạt tiêu chuẩn về cân nặng (<45 kg) hoặc/và huyết áp nằm ngoài khoảng giá trị cho phép (huyết áp tâm thu từ 100 đến 160 mmHg, huyết áp tâm trương từ 60 đến 100 mmHg).

+ NHMTN kết quả sàng lọc máu ở lần hiến máu gần nhất có dương tính hoặc chưa xác định.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tiến cứu.

Cỡ mẫu: Được tính theo công thức:

$$N \text{ sơ bộ } n = Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

$$N \text{ hiệu chỉnh} = N \text{ sơ bộ} * DEFF$$

$$N \text{ cuối cùng} = \frac{N \text{ hiệu chỉnh}}{1-R}$$

Trong đó:

+ $Z = 1,96$ (hệ số tin cậy với mức ý nghĩa

là 95%).

+ $p = 0,1$ tỷ lệ trì hoãn NHMTN theo nghiên cứu của tác giả Hà Hữu Nguyễn (2023), tỷ lệ này là 10,13%.

+ d = sai số cho phép của nghiên cứu, chọn $d = 0,05$ (do $p=0,1 - 0,3$).

+ DEFF: hệ số thiết kế (DEFF: 1,5)

+ R : tỷ lệ dự kiến bị loại (10%)

➔ **N cuối cùng (cỡ mẫu tối thiểu) là 234.**

Công cụ nghiên cứu:

- Bộ câu hỏi tự sàng lọc sử dụng trong mẫu Phiếu đăng ký hiến máu của TTTMCR gồm 8 câu hỏi, là biến nhị phân với câu trả lời “Có” hoặc “Không”. Mỗi câu trả lời “Có” cho một hoặc nhiều câu hỏi của NHMTN sẽ được bác sĩ khám sàng lọc trì hoãn HM.

+ Câu 1: Anh/chị đã từng hiến máu chưa?

+ Câu 2: Anh/chị có mắc bệnh: cao huyết áp, viêm gan siêu vi B, C, hô hấp, thận hoặc bệnh khác không? Nếu có là bệnh gì? Anh/chị có nghiện rượu, tiêm chích ma túy?

+ Câu 3: Trong 12 tháng gần đây, anh/chị có: Phẫu thuật bệnh gì không? Có truyền máu, chế phẩm máu? có mắc bệnh sốt rét, giang mai, lao? Chích ngừa dại không?

+ Câu 4: Trong 6 tháng gần đây, anh/chị có: Sút cân $\geq 4\text{kg}$ không rõ nguyên nhân, nổi hạch, tiêu chảy kéo dài? Châm cứu, xăm mình, chữa răng, xỏ lỗ tai, lỗ mũi...? Quan hệ tình dục với người cùng giới, người nhiễm HIV hoặc người có nguy cơ nhiễm HIV?

+ Câu 5: Trong 04 tuần gần đây, anh/chị có: Sốt nhẹ, nổi ban dát sẩn trên da, đau đầu, đau mỗi cơ khớp, viêm kết mạc mắt? Nhiễm

hoặc ở trong vùng dịch có virus Zika, quan hệ tình dục không an toàn với người nhiễm virus Zika? Chích ngừa viêm gan B, rubella, sởi, thương hàn, tả, quai bị, thủy đậu, BCG?

+ Câu 6: Trong 1 tuần gần đây, anh/chị có: Bị cúm, cảm lạnh, viêm họng, đau nửa đầu Migraine? Dùng thuốc kháng sinh, Aspirin, Corticoid...? Chích ngừa viêm gan A, uốn ván...?

+ Câu 7: Anh/chị hiện là đối tượng tàn tật hoặc nạn nhân chất độc màu da cam không?

+ Câu 8: Câu hỏi dành cho phụ nữ: Hiện có thai hoặc nuôi con nhỏ dưới 12 tháng tuổi? Có kinh nguyệt trong vòng 1 tuần?

- Xét nghiệm:

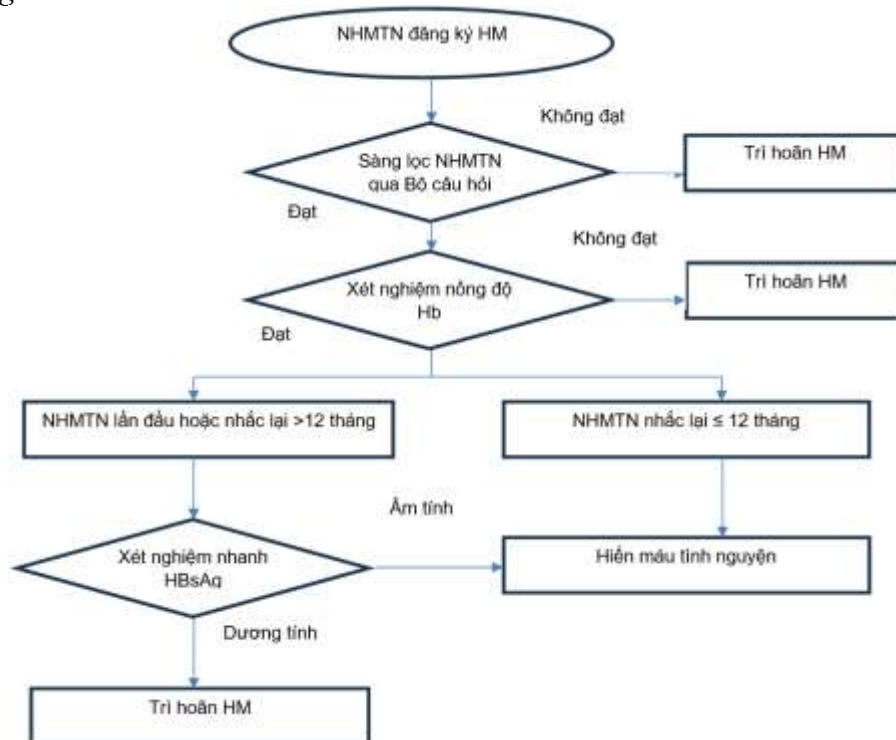
+ XN nồng độ Hb bằng dung dịch đồng sun phát dùng để sàng lọc NHMTN có nồng độ Hb $< 120 \text{ g/L}$. Dung dịch được pha chế và hiệu chuẩn và sau 01 ngày nhằm ổn định dung dịch, tỷ trọng phải nằm trong khoảng: $1,0525 \pm 0,0005$. Kết quả XN là biến nhị phân: đạt hoặc không đạt. XN được thực hiện trên mẫu máu mao mạch lấy bằng ống mao quản, nhỏ giọt máu vào dung dịch đồng sun phát:

- Nếu giọt máu chìm xuống nhanh: nồng độ Hb lớn hơn hoặc bằng mức chuẩn, tức NHMTN đạt nồng độ Hb chuẩn.

- Nếu giọt máu lơ lửng hoặc nổi lên: Nồng độ Hb nhỏ hơn mức chuẩn, có nguy cơ thiếu máu.

+ Xét nghiệm nhanh HbsAg bằng bộ kit HbsAg rapid diagnostic test của hãng Zyto LLC. Kết quả XN là biến nhị phân: dương tính hoặc âm tính.

Sơ đồ nghiên cứu:

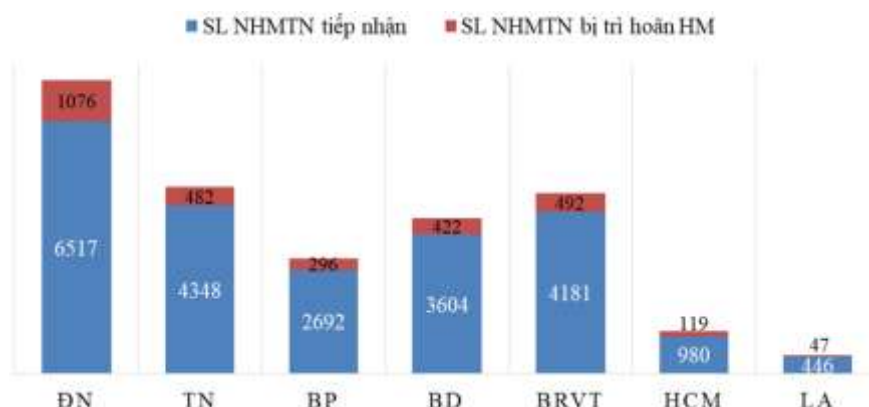


Phân tích và xử lý số liệu nghiên cứu: phần mềm Excel và STATA/MP14.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 05/2/2025 đến 09/4/2025, có tất cả 25.702 NHMTN đăng ký HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu

động của TTTMCR, trong đó: có 22.768 NHMTN đạt tiêu chuẩn HM, đạt tỷ lệ 89,21% so với kế hoạch đăng ký ban đầu; có 2.934 NHMTN không đạt tiêu chuẩn HM được đưa vào nghiên cứu, chiếm tỷ lệ 11,41%.



Biểu đồ 1. Thống kê số lượng NHMTN tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR

Nhận xét: Số lượng tiếp nhận NHMTN bị trì hoãn HM cao nhất, tiếp đến là BRVT, và trì hoãn HM ở các địa phương không đồng đều, trong đó: ĐN là tỉnh số lượng NHMTN

Bảng 1. Đặc điểm NHMTN bị trì hoãn HM

Giới tính	Nữ				Nam				Tổng (n)	p
Nhóm tuổi	<20	20-29	30-39	≥40	<20	20-29	30-39	≥40		
Số lượng	493	479	746	1005	57	45	44	65		
ĐN	999				77				1076	<0,01
TN	450				32				482	
BP	269				27				296	
BD	388				34				422	
BRVT	473				19				492	
TPHCM	104				15				119	
LA	40				7				47	<0,01
Tổng (N)	2723 (92,81%)				211 (7,19%)				2934	

Nhận xét: Số lượng NHMTN bị trì hoãn HM ở nữ giới chiếm số lượng cao hơn 10 lần so với nam giới, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; NHMTN bị trì hoãn ở nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên chiếm số lượng cao nhất trong các nhóm tuổi ở cả hai giới nam và nữ. Có sự khác biệt về số lượng NHMTN bị trì hoãn HM giữa các địa phương với $p < 0,01$.

Bảng 2. Số lượng NHMTN bị trì hoãn HM theo nguyên nhân

Tỉnh	Nguyên nhân NHMTN bị trì hoãn HM			Tổng
	Không đạt XN nồng độ Hb	Bộ câu hỏi tự sàng lọc	Dương tính XN nhanh HBsAg	
ĐN	881	161	34	1076
TN	428	34	20	482
BP	238	47	11	296
BD	353	61	8	422
BRVT	446	28	18	492
HCM	100	10	9	119
LA	35	9	3	47
Tổng	2481 (9,65%)	350 (1,36%)	103 (0,4%)	2934

Nhận xét: Nguyên nhân NHMTN bị trì hoãn HM do không đạt nồng độ Hb chiếm đa số ở các tỉnh, tiếp đến là bộ câu hỏi tự sàng lọc và dương tính với XN nhanh HBsAg.

Bảng 3. Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM theo câu hỏi của bộ câu hỏi tự sàng lọc

Câu hỏi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Câu hỏi số 8	135	38,57
Câu hỏi số 2	68	19,43
Câu hỏi số 6	59	16,86
Câu hỏi số 3	43	12,29
Câu hỏi số 4	19	5,43
Câu hỏi số 5	19	5,43
Câu hỏi số 7	7	2,00
Tổng	350	100

Nhận xét: Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM ở từng nhóm câu hỏi trong bộ câu hỏi tự sàng lọc không đồng đều, trong đó, nguyên nhân phổ biến là câu 8, tiếp đến là câu 2, câu 6, câu 3, câu 4, câu 5 và câu 7.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm NHMTN bị trì hoãn HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR

- Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 05/2/2025 – 09/4/2025, có tất cả 25.702 NHMTN đăng ký HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR, trong đó có 22.768 NHMTN đạt tiêu chuẩn hiến máu toàn phần thể tích 350 ml theo Thông tư 26/2013/TT-BYT (biểu đồ 1), góp phần đảm bảo cung cấp đủ nguồn máu an toàn phục vụ điều trị bệnh cho các bệnh viện ở 05 tỉnh miền Đông Nam bộ, tỉnh LA và các bệnh viện lớn tại TPHCM, đặc biệt là sau kỳ nghỉ Tết kéo dài. Một trong các nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ tiếp nhận máu không đạt kế hoạch là do có 2.934 NHMTN bị trì hoãn HM (biểu đồ 1), chiếm tỷ lệ 11,41%. Tỷ lệ này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Hà Hữu Nguyễn (2023) với tỷ lệ 10,13% [5] và nghiên cứu của tác giả F Parvin (2019) với tỷ lệ 8,80% [6]. Sự khác biệt này do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là NHMTN sống tập trung tại các tỉnh miền Đông Nam bộ và tỉnh LA. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi xác định tỷ lệ NHMTN trì hoãn thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc và kết quả các XN trước HM, được ghi nhận qua phiếu đăng ký HM thay vì chỉ tập trung khảo sát kết quả XN trước HM.

- Kết quả ở Bảng 1 chỉ ra NHMTN bị trì

hoãn HM là nữ giới chiếm đa số (92,81%), cao hơn gấp 10 lần so với nam giới; và có sự khác biệt về tỷ lệ này giữa nam và nữ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Điều này cho thấy đối tượng nữ giới - đặc biệt các đối tượng hiến máu đang ở độ tuổi sinh đẻ hoặc trong chu kỳ kinh nguyệt, có thể có chế độ dinh dưỡng chưa hợp lý. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Hà Hữu Nguyễn (2023) [5] và tác giả Trương Thị Kim Dung (2019) [7]. Tiếp tục phân tích đặc điểm NHMTN bị trì hoãn HM theo nhóm tuổi, nhóm nghiên cứu nhận thấy ở nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên, NHMTN bị trì hoãn chiếm số lượng cao nhất ở cả hai giới (bảng 1). Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của F Parvin (2019) với tỷ lệ 44,62% [6]. Điều này cũng có thể lý giải bởi càng lớn tuổi thì càng tăng nguy cơ mắc các bệnh mạn tính như tăng huyết áp, tiểu đường,... hoặc/và giảm hấp thu sắt theo tuổi, khả năng tái tạo máu của tủy xương suy giảm [8], dẫn đến NHMTN ở nhóm tuổi từ 40 trở lên có nguy cơ bị hoãn HM do không đạt nồng độ Hb hoặc thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc (mắc bệnh mạn tính: cao huyết áp, bệnh tim mạch,...). Vì vậy, nhằm giảm tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM ở nữ giới và NHMTN ở nhóm tuổi từ 40 tuổi trở lên, cần triển khai các giải pháp toàn diện trong tuyên truyền nâng cao sức khỏe và vận động HM ở nhóm đối tượng này, cụ thể: tổ chức các buổi tư vấn sức khỏe định kỳ, hướng dẫn kiểm soát bệnh mạn tính, cải thiện dinh dưỡng, đặc biệt ở phụ nữ,...

- Kết quả nghiên cứu ở Bảng 1 cũng chỉ ra ĐN là tỉnh có số lượng NHMTN bị trì hoãn cao nhất trong các địa phương và có sự

khác biệt về tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn giữa các địa phương có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Điều này được lý giải bởi mật độ dân cư và cơ cấu dân số ở các tỉnh sự khác biệt. Tuy nhiên, số liệu nghiên cứu thu thập trong thời gian ngắn, tập trung thời điểm các tháng đầu năm 2025 nên chưa đánh giá bao quát, cần nghiên cứu mở rộng với thời gian lâu dài hơn.

4.2. Tỷ lệ NHMTN tạm hoãn HM thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc và các kết quả XN trước HM

- Theo qui định Thông tư 26/2013/TT-BYT, TTTMCR thực hiện xây dựng bộ câu hỏi tự sàng lọc và khám sàng lọc và XN trước HM cho NHMTN [4]. Thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc, nhóm nghiên cứu phát hiện 350 NHMTN bị trì hoãn, chiếm tỷ lệ 1,36% (bảng 2). Kết quả ở bảng 3 cho thấy các nguyên nhân phổ biến NHMTN bị trì hoãn HM thông qua bộ câu hỏi tự sàng lọc, phổ biến là: câu 8 (phụ nữ đang nuôi con dưới 12 tháng tuổi hoặc/và đang có kinh nguyệt trong 01 tuần gần đây); câu 2 (có tiền sử bệnh mạn tính: cao huyết áp, tiểu đường,...); câu 6 (bị cúm, cảm lạnh hoặc dùng kháng sinh trong 01 tuần gần đây), ...Kết quả này là cơ sở dữ liệu hỗ trợ công tác tuyên truyền vận động HM trong cộng đồng, tiến đến hỗ trợ sàng lọc từ xa hoặc tư vấn trước HM thông qua các công cụ số hoá như các phần mềm đăng ký HM, từ đó tăng tỷ lệ NĐKHM đủ điều kiện hiến máu và giảm tâm lý e ngại khi bị trì hoãn HM.

- Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ NHMTN trì hoãn do không đạt nồng độ Hb chiếm tỷ lệ cao 9,65% (bảng 2). Đây là vấn đề phổ biến, đặc biệt ở NHMTN nữ, do

những đặc điểm sinh lý như chu kỳ kinh nguyệt, thai sản và tình trạng thiếu sắt mạn tính. Kết quả nghiên cứu này với tỷ lệ cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Hà Hữu Nguyên (2019) là 4,34% [5] và tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Trương Thị Kim Dung (2019) là 9,03% [7]. Vì vậy công tác tuyên truyền, vận động hiến máu cần tăng cường giáo dục dinh dưỡng và nâng cao sức khoẻ cho người hiến máu, đặc biệt ở nữ giới.

- Nghiên cứu đã phát hiện một tỷ lệ NHMTN lần đầu hoặc HM nhắc lại sau 12 tháng có kết quả XN nhanh HBsAg dương tính là 0,4%. Tỷ lệ tương đối thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Hùng (2022) là 2,7% [9] nhưng có ý nghĩa rất quan trọng trong việc phát hiện sớm NHMTN mang virus viêm gan B trong cộng đồng, tăng cường đảm bảo nguồn máu an toàn cũng như kịp thời tư vấn điều trị và nâng cao chất lượng sống cho người mang virus viêm gan B không triệu chứng và các biện pháp tránh lây truyền cho gia đình và cộng đồng.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM tại các điểm tiếp nhận máu lưu động của TTTMCR là 11,41%, trong đó nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Đa số NHMTN bị trì hoãn HM nằm trong độ tuổi từ hơn 40 tuổi. Tỉnh Đồng Nai có số lượng NHMTN trì hoãn HM cao nhất trong các địa phương. Tỷ lệ NHMTN bị trì hoãn HM do không đạt xét nghiệm nồng độ Hb là 9,65%, không đạt bộ câu hỏi tự sàng lọc là 1,36% và dương tính với XN nhanh HBsAg là 0,4%.

VI. KIẾN NGHỊ

- Đẩy mạnh các chính sách cải thiện dinh dưỡng cho cộng đồng, đặc biệt là nữ giới thông qua các chương trình: bổ sung sắt miễn phí cho phụ nữ trung niên, tăng cường dinh dưỡng thông tại nơi làm việc,...

- Đẩy mạnh các chiến dịch tuyên truyền nâng cao nhận thức cộng đồng về tiêu chuẩn hiến máu, đặc biệt phổ biến trên các nền tảng mạng xã hội, tập trung vào các nguyên nhân thường gặp dẫn đến trì hoãn HM.

- Phát triển, phổ biến và ứng dụng công nghệ trí tuệ nhân tạo trong vận động HM: App hiến máu Chợ Rẫy, App hiến máu của Viện huyết học truyền máu trung ương, Giọt máu vàng,...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO** (2023), Blood safety and availability, Genever. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability?utm_source=chatgpt.com
2. **Nicholas Roberts** (2019), The global need and availability of blood products: a modelling study, National Library of Medicine <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631023/>
3. **Viện HH-TM TW** (2024), Báo cáo tóm tắt công tác truyền máu năm 2024, Hà Nội.
4. **Bộ Y Tế** (2013). Thông tư hướng dẫn hoạt động Truyền máu. Thông tư 26/BYT/2013.
5. **Hà Hữu Nguyễn** (2023), Khảo sát kết quả xét nghiệm sàng lọc Hemoglobin và HbsAg trước hiến máu tạo Viện Huyết học – Truyền máu trung ương, Bộ Khoa học và công nghệ, ISSN 1859 – 2376.
6. **F Parvin** (2019), Analysis of blood donor deferral in a tertiary care hospital, Northern International Medical College Journal, vol 10, number 2.
7. **Trương Thị Kim Dung** (2019), Khảo sát các chỉ số huyết học của người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2017, Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 23, số 6, trang 449 – 454.
8. **Zubair Hasan** (2017), Analysis of blood donor deferrals characteristics in a teaching hospital of South India, Pathology update: Tropical journal of pathology and microbiology, vol 2 No3.
9. **Phạm Văn Hùng** (2022), Thực trạng viên gan B của người hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2021, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 516, trang 37 – 40.

ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ THÔNG TIN TRONG ĐĂNG KÝ CUNG CẤP CHẾ PHẨM MÁU TẠI NGÂN HÀNG MÁU - BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Quốc Thái¹, Hoàng Thị Tuệ Ngọc¹, Lê Hoàng Khiêm¹,
Nguyễn Ngọc Trung¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Trong bối cảnh phát triển mạnh mẽ của công nghệ thông tin và định hướng chuyển đổi số toàn diện ngành y tế, Ngân hàng máu – Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) đã triển khai ứng dụng nền tảng đăng ký cung cấp chế phẩm máu trực tuyến qua website: dangkymau.bth.org.vn từ tháng 04/2020 giúp thuận tiện trong công tác tiếp nhận đăng ký chế phẩm máu. Việc số hóa quy trình đăng ký đã giúp loại bỏ hình thức đăng ký bằng điện thoại và giấy tờ truyền thống vốn tiềm ẩn nhiều sai sót và chậm trễ. Nền tảng trực tuyến không chỉ giúp giảm thời gian tiếp nhận đơn hàng (trước cải tiến 10 phút/đơn, sau cải tiến 5 - 6 phút/ đơn), giảm sai sót, mà còn hỗ trợ quản lý dữ liệu, thống kê – báo cáo chính xác, minh bạch và kịp thời.

Trong tương lai, Ngân hàng máu – BVTMHH sẽ tiếp tục phát triển phần mềm này để liên thông với phần mềm quản lý kho máu của các cơ sở sử dụng máu, từ đó phát triển thành công cụ theo dõi tình hình sử dụng và dự trữ máu của toàn Thành phố, theo định hướng của Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh.

Từ khóa: Chuyển đổi số, ngân hàng máu,

đăng ký máu online, website đăng ký máu, y tế số.

SUMMARY

APPLICATION OF INFORMATION TECHNOLOGY IN THE REGISTRATION FOR BLOOD PRODUCT SUPPLY AT THE BLOOD BANK - BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

In the context of the rapid development of information technology and the direction of comprehensive digital transformation in the healthcare sector, the Blood Bank at the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) has launched an online blood product registration platform via the website: dangkymau.bth.org.vn since April 2020, facilitating the process of receiving blood product registration requests. The digitization of the registration process has helped eliminate the traditional phone and paper-based registration methods, which were prone to errors and delays. The online platform not only helps reduce order intake time (from 10 minutes per order before the improvement to 5 – 6 minutes after), and minimize errors, but also supports data management and enables accurate, transparent, and timely reporting and statistics.

In the future, the Blood Bank at BTH will continue to develop this software to integrate with the blood inventory management systems of blood-using facilities. This will evolve into a tool to monitor the blood usage and stock levels

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Thái

ĐT: 0964439919

Email: thainq@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

citywide, in line with the direction set by the Ho Chi Minh City Department of Health.

Keywords: Digital transformation, blood bank, online blood registration, blood registration website, digital healthcare.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bối cảnh cách mạng công nghiệp 4.0, ngành y tế đang từng bước chuyển đổi số nhằm nâng cao hiệu quả điều hành, cải thiện chất lượng phục vụ và quản lý nguồn lực y tế một cách bền vững [1]. Một trong những lĩnh vực có tính đặc thù cao và đòi hỏi tính chính xác tuyệt đối là quản lý và cung cấp chế phẩm máu.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, đơn vị cung ứng máu cho hơn 150 cơ sở y tế tại Thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh lân cận, quy trình tiếp nhận và xử lý đơn đặt hàng chế phẩm máu trước đây chủ yếu dựa trên hình thức gọi điện thoại và điền phiếu giấy [1]. Hình thức này không chỉ tốn nhiều thời gian, mà còn tiềm ẩn nhiều rủi ro về sai lệch thông tin, gây khó khăn trong việc thống kê và truy xuất dữ liệu.

Nhằm khắc phục các vấn đề này và đón đầu xu thế y tế thông minh, từ năm 2020, BVTMHH đã phát triển và đưa vào vận hành hệ thống đăng ký chế phẩm máu trực tuyến thông qua website: dangkymau.bth.org.vn. Đây là một mô hình ứng dụng công nghệ thông tin điển hình trong lĩnh vực ngân hàng máu, hướng tới mục tiêu số hóa toàn diện quy trình cung ứng.

II. ỨNG DỤNG CÔNG NGHỆ THÔNG TIN TRONG ĐĂNG KÝ CUNG CẤP CHẾ PHẨM MÁU

Hàng ngày, Ngân hàng máu – BVTMHH tiếp nhận trung bình 50 - 60 yêu cầu cung cấp chế phẩm máu của các cơ sở khám chữa bệnh. Trước đây, các cơ sở khám chữa bệnh khi có nhu cầu sử dụng chế phẩm máu sẽ gọi điện thoại thông báo trước loại chế phẩm và số lượng cần sử dụng. Khi đến nhận chế phẩm cơ sở khám chữa bệnh phải đem theo phiếu yêu cầu cung cấp chế phẩm máu và thông tin chi tiết về các chế phẩm [1]. BVTMHH tiếp nhận phiếu yêu cầu thông tin chế phẩm máu, phản hồi về số lượng cung cấp được cho đơn vị và cung cấp phiếu đề nghị xuất hóa đơn cho bộ phận kế toán. Bộ phận kế toán xuất hóa đơn cho cơ sở khám chữa bệnh. Việc tiếp nhận thông tin qua điện thoại là thiếu bằng chứng và dễ sai sót thông tin; quá trình thực hiện phiếu yêu cầu, phiếu đề nghị xuất hóa đơn làm tăng thời gian chờ đợi của các cơ sở khám chữa bệnh, tốn văn phòng phẩm và việc truy tìm những đơn hàng cũ rất khó khăn.

Cùng với sự phát triển công nghệ thông tin, nhằm góp phần giảm thiểu sai sót, tạo thuận lợi cho việc đăng ký và tiếp nhận đăng ký của cơ sở sử dụng chế phẩm máu, BVTMHH cải tiến quy trình tiếp nhận và xử lý yêu cầu cung cấp chế phẩm máu bằng cách ứng dụng công nghệ thông tin trong công tác tiếp nhận đăng ký chế phẩm máu tại Ngân hàng máu – BVTMHH qua website dangkymau.bth.org.vn từ tháng 04/2020.

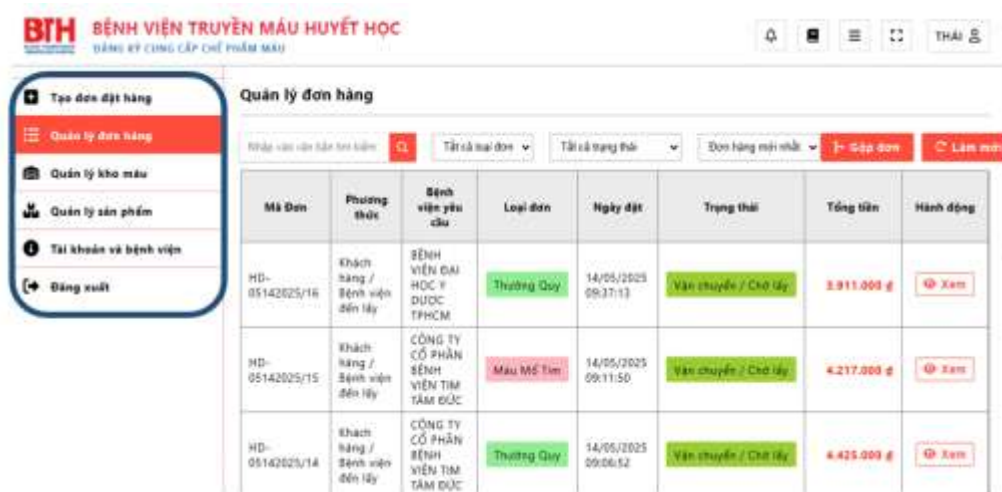


Hình 1. Giao diện chính website “Đăng ký cung cấp chế phẩm máu” của các cơ sở sử dụng chế phẩm máu bao gồm các phân hệ: Tạo đơn đặt hàng, quản lý đơn hàng, quản lý nhân viên, tài khoản và bệnh viện

Ngân hàng máu – Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã xây dựng website dangkymau.bth.org.vn bao gồm các phân hệ tạo đơn đặt hàng, quản lý đơn hàng, quản lý kho máu, quản lý sản phẩm, tài khoản và bệnh viện nhằm phục vụ hiệu quả cho các cơ sở sử dụng chế phẩm máu và quản lý ngân hàng máu.

Đối với các cơ sở sử dụng chế phẩm máu, hệ thống cho phép tạo đơn đặt hàng

trực tuyến với nhiều chức năng tiện lợi, bao gồm: Tham khảo các danh mục sản phẩm, lựa chọn loại chế phẩm máu, nhập số lượng yêu cầu; chọn loại đơn hàng (thường quy, ưu tiên, máu mổ tim, khẩn cấp); chọn phương thức vận chuyển (giao tận nơi hoặc khách hàng tự đến nhận). Hệ thống cũng hỗ trợ trao đổi trực tiếp với ngân hàng máu qua phần ghi chú, theo dõi trạng thái xử lý của đơn hàng, đồng thời cho phép in đơn hàng.



Hình 2. Giao diện chính website “Đăng ký cung cấp chế phẩm máu” của Ngân hàng máu – Bệnh viện Truyền máu Huyết học bao gồm các phân hệ: Tạo đơn đặt hàng, quản lý đơn hàng, quản lý kho máu, quản lý sản phẩm, tài khoản và bệnh viện

Đối với phân hệ dành cho ngân hàng máu giúp theo dõi đơn hàng theo thời gian thực, cân đối tồn kho thực tế để duyệt đơn hàng, đồng thời có thể phản hồi trực tiếp với các cơ sở sử dụng chế phẩm máu thông qua ghi chú trên đơn hàng. Hệ thống giúp theo dõi số lượng tồn kho từng loại chế phẩm máu, cập nhật nhập kho, xuất kho, thống kê, báo cáo. Ngoài ra, hệ thống giúp quản lý tài khoản người dùng và các bệnh viện, cho phép tạo tài khoản mới cho nhân viên ngân hàng máu và các cơ sở sử dụng chế phẩm máu...

• **Quy trình 5 bước đăng ký - xử lý đơn hàng:**

1. Mỗi Bệnh viện được cấp user và password. Khi cần đăng ký máu thì đăng nhập

vào website: dangkymau.bth.org.vn

2. Vào phân hệ "Tạo đơn đặt hàng" chọn tên chế phẩm máu và số lượng cần, chọn hình thức giao nhận: (1) Bệnh viện đến nhận tại Ngân hàng máu, (2) Ngân hàng máu giao đến các Bệnh viện; thời gian giao nhận.

3. Kiểm tra thông tin, sau đó bấm nút xác nhận để đăng ký online và in phiếu "đơn đặt hàng".

4. Ngân hàng máu tiếp nhận và xử lý đăng ký online, phản hồi trực tiếp trên website

5. Ngân hàng máu chuẩn bị máu theo đăng ký, cấp phát cho các Bệnh viện theo hình thức đã đăng ký.

Mã sản phẩm	Tên sản phẩm	Nhóm máu	Phân loại	Đơn vị	Đơn giá	Số lượng	Xóa	Tổng giá
KHC350	Khối hồng cầu từ 350 ml máu toàn phần	AB+	Túi Máu	Túi	1.027.000 đ	1	X	1.027.000 đ

Ghi chú:

Tổng thanh toán: 1.027.000 đ

Hình 3. Giao diện tạo đơn hàng đăng ký chế phẩm máu



SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC
 118 Hồng Bàng, Phường 12, Quận 5, Tp. HCM (Cơ Sở 1)
 Điện thoại (Tel): 028 395 71342 - 094 325 3968
 Website: <http://bthh.org.vn>

QT-ĐCCP-48/BM04

ĐƠN ĐẶT HÀNG

1. THÔNG TIN ĐẶT HÀNG



HD-04092025/31

Mã khách hàng : 4121059
 Tên khách hàng : BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT
 Ngày đặt hàng : 09/04/2025 13:04:44
 Địa chỉ giao hàng : 118 Hồng Bàng, Phường 12, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh
 Liên hệ : 02838690277
 Liên hệ (dự phòng) : 265556659

2. THÔNG TIN XỬ LÝ

Người xử lý : NGUYỄN DUY HIẾU Ngày tạo đơn : 09/04/2025 13:04:44
 Trạng thái : Vận chuyển / Chờ lấy Tổng tiền : 16.235.000 đ

3. CHI TIẾT HÀNG HÓA

STT	Tên chế phẩm máu	Nhóm máu	SL	Giá bán	Thành tiền (VNĐ)
1	Khối hồng cầu từ 350 ml máu toàn phần	O+	2	1.027.000 đ	2.054.000 đ
2	Khối hồng cầu từ 350 ml máu toàn phần	AB+	10	1.027.000 đ	10.270.000 đ
3	Khối tiểu cầu gạn tách 250 ml	O+	1	3.911.000 đ	3.911.000 đ
Phí vận chuyển			0	0 đ	0 đ
Tổng thanh toán			13		16.235.000 đ
Thành tiền					16.235.000 đ

Hình 4. Đơn đặt hàng

III. LỢI ÍCH MANG LẠI

Việc triển khai hệ thống đăng ký và quản lý chế phẩm máu trực tuyến mang lại nhiều lợi ích thiết thực cho cả ngân hàng máu và các cơ sở y tế sử dụng. Đối với các cơ sở y tế, việc truy cập vào hệ thống dễ dàng thông qua đường dẫn dangkymau.bthh.org.vn trên mọi thiết bị như máy tính, máy tính bảng

hoặc điện thoại di động giúp quá trình đăng ký trở nên nhanh chóng, thuận lợi, tiết kiệm thời gian và giảm thiểu sai sót. Ngoài ra, cơ sở sử dụng chế phẩm máu có thể chủ động theo dõi tiến độ thực hiện đơn hàng, nắm bắt kịp thời số lượng chế phẩm máu được đáp ứng, địa điểm và thời gian nhận chế phẩm máu.

Đối với ngân hàng máu, hệ thống tạo ra giao diện trao đổi trực tuyến với các bệnh viện, giúp việc tiếp nhận và xử lý yêu cầu máu trở nên nhanh chóng và chính xác thông qua phiếu đơn hàng và phiếu giao nhận điện tử. Đồng thời, hệ thống hỗ trợ theo dõi sát thực tế tình hình cung – cầu chế phẩm máu trên toàn thành phố theo thời gian thực, góp phần nâng cao hiệu quả quản lý và điều phối. Công tác thống kê và báo cáo cũng trở nên thuận tiện và chính xác hơn.

IV. ĐỊNH HƯỚNG PHÁT TRIỂN

Trong giai đoạn tiếp theo, hệ thống sẽ tiếp tục được liên thông với phần mềm quản lý kho máu tại các cơ sở điều trị. Việc này sẽ tạo nên một mạng lưới số hóa toàn thành phố, nhằm hỗ trợ công tác quản lý và điều phối chế phẩm máu tại Thành phố Hồ Chí Minh. Hệ thống có thể theo dõi tình hình sử dụng – dự trữ máu của các cơ sở theo thời gian thực, phân tích xu hướng, tối ưu chiến lược điều phối máu và hỗ trợ các tình huống khẩn cấp (tai nạn, thiên tai, thảm họa,...) [3].

Định hướng này hoàn toàn phù hợp với chiến lược "Y tế số quốc gia đến 2030" của Bộ Y tế và chủ trương của Sở Y tế TP.HCM về xây dựng hệ thống chăm sóc sức khỏe thông minh [2].

V. KẾT LUẬN

BVTMHH cải tiến quy trình tiếp nhận và xử lý yêu cầu cung cấp chế phẩm máu bằng cách ứng dụng công nghệ thông tin trong

công tác tiếp nhận đăng ký chế phẩm máu tại Ngân hàng máu – BVTMHH qua website dangkymau.bth.org.vn từ tháng 04/2020. Việc ứng dụng công nghệ thông tin trong đăng ký cung cấp chế phẩm máu tại Ngân hàng máu – BVTMHH giúp thúc đẩy cải cách hành chính, số hóa các biểu mẫu; đồng thời tạo thuận lợi cho việc đăng ký chế phẩm máu, giảm thời gian tiếp nhận đơn hàng (trước cải tiến 10 phút/đơn, sau cải tiến 5 - 6 phút/đơn), giảm thiểu sai sót, thuận tiện trong công tác thống kê, báo cáo.

Trong tương lai, Ngân hàng máu sẽ tiếp tục phát triển phần mềm này để liên thông với phần mềm quản lý kho máu của các cơ sở sử dụng máu, từ đó phát triển thành công cụ theo dõi tình hình sử dụng và dự trữ máu của toàn Thành phố, theo định hướng của Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh [2], [3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2013)**, Thông tư 26/2013/TT-BYT về việc hướng dẫn Hoạt động Truyền máu, tr. 31 - 32.
2. **Bộ Y Tế (2023)**, Quyết định số 2491/QĐ-BYT (13/06/2023) Phê duyệt Đề án thực hiện nhiệm vụ trọng tâm về chuyển đổi số của Bộ Y tế giai đoạn 2023–2025, định hướng đến năm 2030, với mục tiêu hình thành kho dữ liệu quốc gia về y tế và triển khai các nền tảng số y tế, tr 3 - 15.
3. **World Health Organization (WHO); 2020**, Guidance on Digital Health in Blood Transfusion Services, tr 45 - 60.

KHÁNG THỂ BẤT THƯỜNG Ở NGƯỜI HIẾN MÁU: TỶ LỆ HIỆN MẮC, Ý NGHĨA LÂM SÀNG VÀ CÁC CHIẾN LƯỢC GIẢM THIỂU RỦI RO

Huỳnh Thiên Hạnh¹, Trần Thị Thanh Thảo¹

TÓM TẮT

Sàng lọc kháng thể bất thường (KTBT) đối với các đơn vị máu là yêu cầu bắt buộc trong an toàn truyền máu [4, 8]. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc không cao, nhưng nếu bỏ sót, KTBT có thể gây ra phản ứng truyền máu cấp hoặc muộn ở bệnh nhân, đặc biệt là ở những nhóm bệnh nhân có nhu cầu truyền máu nhiều lần như thalassemia, suy tủy, hoặc những người có cơ địa miễn cảm như trẻ sơ sinh [4, 7, 14]. Bài viết này nhằm tổng hợp các dữ liệu trong và ngoài nước về tỷ lệ hiện mắc cũng như các đặc điểm của kháng thể bất thường trong cộng đồng người hiến máu. Từ đó, phân tích ý nghĩa lâm sàng và đề xuất các chiến lược giảm thiểu rủi ro phù hợp với thực hành tại Việt Nam. Tỷ lệ KTBT trên đối tượng người hiến máu ghi nhận trong các nghiên cứu trên thế giới dao động từ 0,046% đến 0,77% [9, 10, 13]. Tại Việt Nam, tỷ lệ KTBT cũng cho thấy con số dao động đáng kể từ 0,06% đến 0,37% [1, 2, 3]. Các kháng thể có ý nghĩa lâm sàng như anti-D, anti-E, anti-K, anti-Jka, và anti-Fya có thể gây ra các phản ứng tan máu nghiêm trọng khi truyền các đơn vị máu không tương thích [4, 7, 14]. Các chiến lược giảm thiểu rủi ro được đề xuất bao gồm duy trì sàng lọc thường quy tất cả các đơn vị máu hiến, sử dụng các kỹ thuật hiện đại như kỹ

thuật ngưng kết trên pha rắn (Solid Phase Red Cell Adherence – SPRCA) và công nghệ từ hóa hồng cầu (Erythrocyte Magnetized Technology – EMT), xác định chính xác và lưu trữ hồ sơ kháng thể của người hiến, triển khai hệ thống theo dõi người hiến cho các lần hiến máu trong tương lai, đào tạo nhân viên và phối hợp liên chuyên ngành để cung cấp máu phù hợp kháng nguyên cho các bệnh nhân có nguy cơ cao [4, 8]. Mặc dù kháng thể bất thường ở người hiến máu không phổ biến, chúng mang những hàm ý lâm sàng quan trọng đối với an toàn truyền máu [4]. Sàng lọc thường quy và định danh kháng thể đóng vai trò sống còn trong việc cải thiện an toàn truyền máu và góp phần xây dựng một hệ thống ngân hàng máu hiện đại, được tiêu chuẩn hóa tại Việt Nam [4, 8].

Từ khóa: Kháng thể bất thường, Người hiến máu, Sàng lọc kháng thể, Tỷ lệ hiện mắc, Ý nghĩa lâm sàng, An toàn truyền máu, Việt Nam.

SUMMARY

IRREGULAR ANTIBODIES IN BLOOD DONORS: PREVALENCE, CLINICAL SIGNIFICANCE, AND RISK MITIGATION STRATEGIES

Screening for irregular antibodies (IAs) in blood units is a mandatory requirement to ensure transfusion safety [4,8]. Although the prevalence is not high, undetected IAs can cause acute or delayed transfusion reactions, especially in patients who require frequent transfusions, such as those with thalassemia, aplastic anemia, or in sensitive individuals like neonates [4, 7, 14]. This article aims to compile both domestic and international data on the prevalence and

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thiên Hạnh

SĐT: 0905327828

Email: hanhht@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

characteristics of IAs among blood donors, analyze their clinical significance, and propose risk-reduction strategies suited to medical practice in Vietnam. The prevalence of IAs in blood donors reported in global studies ranges from 0.046% to 0.77% [9, 10, 13], while in Vietnam, the rate varies from 0.06% to 0.37% [1, 2, 3]. Clinically significant antibodies such as anti-D, anti-E, anti-K, anti-Jka, and anti-Fya can lead to severe hemolytic reactions when incompatible blood is transfused [4, 7, 14]. Proposed mitigation strategies include routine screening of all donated blood, applying modern techniques such as Solid Phase Red Cell Adherence (SPRCA) and Erythrocyte Magnetized Technology (EMT), accurate identification and archiving of donor antibody profiles, establishing a donor follow-up system, training medical staff, and promoting interdisciplinary coordination to provide antigen-matched blood for high-risk patients [4, 8]. Although IAs are uncommon among donors, they carry important clinical implications for transfusion safety [4]. Routine screening and antibody identification are essential to improving transfusion safety and contributing to the development of a modern, standardized blood banking system in Vietnam [4, 8].

Keywords: Irregular antibodies, blood donors, antibody screening, prevalence, clinical significance, transfusion safety, Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sàng lọc kháng thể bất thường (KTBT) đối với các đơn vị máu là yêu cầu cốt lõi và bắt buộc trong thực hành an toàn truyền máu hiện đại [4, 8]. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc không cao, nhưng nếu bỏ sót, KTBT có thể gây ra phản ứng truyền máu cấp hoặc muộn ở bệnh nhân, đặc biệt là ở những nhóm bệnh nhân có nhu cầu truyền máu nhiều lần như

thalassemia, suy tủy, hoặc những người có cơ địa miễn cảm như trẻ sơ sinh [4, 7]. Bài viết này nhằm tổng hợp các dữ liệu trong và ngoài nước về tỷ lệ hiện mắc cũng như các đặc điểm của kháng thể bất thường trong cộng đồng người hiến máu. Từ đó, phân tích ý nghĩa lâm sàng và đề xuất các chiến lược giảm thiểu rủi ro phù hợp với thực hành tại Việt Nam.

1.1. Tổng quan về kháng nguyên và kháng thể hồng cầu

1.1.1. Sự đa dạng của các hệ thống nhóm máu

Màng tế bào hồng cầu người là một cấu trúc phức tạp, chứa đựng hàng trăm loại kháng nguyên bề mặt [7, 14]. Các kháng nguyên này, chủ yếu là glycoprotein hoặc glycolipid, có tính đặc hiệu di truyền và được phân loại thành hơn 47 hệ thống nhóm máu bởi Hiệp hội Truyền máu Quốc tế (ISBT) [7]. Các hệ thống chính bao gồm ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lewis, P1PK, Lutheran, và nhiều hệ thống khác, mỗi hệ thống lại bao gồm nhiều kháng nguyên riêng biệt [7, 14]. Sự khác biệt về kháng nguyên hồng cầu giữa người hiến và người nhận máu là cơ sở của các phản ứng miễn dịch trong truyền máu [4].

1.1.2. Kháng thể bất thường (Alloantibodies)

Kháng thể bất thường (còn gọi là kháng thể miễn dịch hoặc alloantibody) là các kháng thể được hệ miễn dịch của một cá thể tạo ra để đáp ứng với kháng nguyên hồng cầu lạ mà cá thể đó không sở hữu [4, 7]. Sự miễn cảm này thường xảy ra sau các sự kiện tiếp xúc với hồng cầu lạ như truyền máu, mang thai (khi hệ miễn dịch của người mẹ phơi nhiễm với kháng nguyên lạ trên bề mặt hồng cầu thai nhi, vốn được di truyền từ người cha), hoặc ghép tạng [4, 7, 14]. Chúng

khác biệt với các kháng thể tự nhiên (ví dụ, anti-A, anti-B trong hệ ABO) thường xuất hiện mà không cần sự miễn cảm rõ ràng từ hồng cầu [4, 7].

1.1.3. Phân loại và đặc điểm của kháng thể bất thường

Các KTBĐT có thể được phân loại dựa trên nhiều đặc điểm có ý nghĩa lâm sàng [4, 7]:

- Lớp Immunoglobulin:

▪ **IgG:** Thường là kháng thể "nóng" (hoạt động tối ưu ở 37°C), có khả năng đi qua nhau thai và do đó là nguyên nhân chính gây bệnh tan máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh (HDFN) [4, 7, 14]. Hầu hết các KTBĐT có ý nghĩa lâm sàng thuộc lớp IgG [4].

▪ **IgM:** Thường là kháng thể "lạnh" (hoạt động tối ưu ở nhiệt độ thấp hơn 37°C), không qua được nhau thai [4, 7, 14]. Nhiều kháng thể IgM không có ý nghĩa lâm sàng nếu chúng chỉ phản ứng ở nhiệt độ phòng hoặc thấp hơn [4]. Tuy nhiên, một số IgM (ví dụ, anti-A, anti-B mạnh, hoặc một số KTBĐT hiếm gặp hoạt động ở 37°C) có thể gây tan máu nội mạch nhanh chóng [4, 7].

- **Khả năng hoạt hóa bổ thể:** Một số KTBĐT (cả IgG và IgM) có thể hoạt hóa hệ thống bổ thể, dẫn đến tan máu nội mạch hoặc tăng cường thanh thải hồng cầu ngoại mạch [4, 7]. Kháng thể thuộc phân lớp IgG1 và IgG3 thường hoạt hóa bổ thể hiệu quả hơn IgG2 và IgG4 [4, 7, 14].

- **Nhiệt độ hoạt động tối ưu:** Kháng thể "nóng" (warm antibodies) phản ứng mạnh nhất ở 37°C và thường có ý nghĩa lâm sàng [4, 7]. Kháng thể "lạnh" (cold antibodies) phản ứng mạnh nhất ở nhiệt độ thấp hơn (ví dụ, 4°C hoặc nhiệt độ phòng) và thường ít có ý nghĩa lâm sàng, trừ khi chúng có biên độ nhiệt hoạt động rộng và phản ứng ở 37°C [4, 7].

1.2. Tỷ lệ hiện mắc kháng thể bất thường ở người hiến máu

1.2.1. Tình hình quốc tế

Tỷ lệ hiện mắc KTBĐT ở người hiến máu trên thế giới có sự dao động đáng kể giữa các quốc gia và các nghiên cứu khác nhau, thường nằm trong khoảng từ 0,046% đến trên 1% [9, 10, 13]. Các số liệu từ tóm tắt ban đầu cho thấy: 0,046% ở Ấn Độ [13]; 0,152% ở Trung Quốc [10]; và 0,77% trong nghiên cứu REDS-III tại Hoa Kỳ [9]. Sự khác biệt này có thể do yếu tố chủng tộc, tỷ lệ mang thai và truyền máu trước đó trong quần thể người hiến, cũng như độ nhạy của kỹ thuật sàng lọc được sử dụng [9].

1.2.2. Tình hình tại Việt Nam

Tại Việt Nam, tỷ lệ KTBĐT cũng cho thấy con số dao động đáng kể từ 0,06% đến 0,37% [1, 2, 3]. Trong đó, một nghiên cứu của Nguyễn Quang Tùng năm 2023 báo cáo tỷ lệ 0,37% tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, với anti-Mia chiếm 70,4% các trường hợp dương tính [1]. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Phan Thanh Nhàn ghi nhận tỷ lệ 0,06%, trong khi Nguyễn Thanh Tùng và cộng sự báo cáo 0,07%, với anti-E là kháng thể phổ biến nhất (75%) [2]. Tại Khoa Sàng lọc máu, Bệnh viện Truyền máu Huyết học, dữ liệu từ 2020 đến 2024 trên tổng số 512.103 người hiến máu cho thấy tỷ lệ 0,055% ở nam và 0,141% ở nữ [3]. Sự khác biệt giới tính này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), phản ánh các yếu tố nguy cơ đã biết như mang thai ở nữ giới [3, 9]. Sự khác biệt trong các số liệu này cho thấy tầm quan trọng của việc có thêm nhiều nghiên cứu quy mô lớn và chuẩn hóa phương pháp trên toàn quốc.

1.3. Ý nghĩa lâm sàng của kháng thể bất thường trong an toàn truyền máu

1.3.1. Cơ chế gây phản ứng truyền máu

tan máu (Hemolytic Transfusion Reactions - HTRs)

Khi một người nhận máu có sẵn KTBT (hoặc hình thành KTBT sau truyền máu) chống lại kháng nguyên trên hồng cầu của người hiến, hoặc ngược lại, khi máu người hiến chứa KTBT mạnh chống lại kháng nguyên của người nhận (ít phổ biến hơn nhưng vẫn có thể xảy ra, đặc biệt với các thành phần máu chứa nhiều huyết tương), phản ứng miễn dịch có thể xảy ra [4].

- Tan máu nội mạch (**Intravascular hemolysis**): Xảy ra khi kháng thể (thường là IgM hoặc một số IgG có khả năng hoạt hóa bổ thể mạnh như anti-Jka) gắn vào hồng cầu và hoạt hóa toàn bộ chuỗi bổ thể, dẫn đến ly giải hồng cầu ngay trong lòng mạch [4, 7]. Điều này giải phóng hemoglobin tự do vào huyết tương, có thể gây sốc, suy thận cấp, đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) và tử vong [4].

- Tan máu ngoại mạch (**Extravascular hemolysis**): Xảy ra khi hồng cầu được phủ kháng thể (thường là IgG) bị nhận diện và phá hủy bởi các đại thực bào trong hệ liên võng nội mô, chủ yếu ở lách và gan [4, 7]. Quá trình này thường diễn ra từ từ hơn tan máu nội mạch, các triệu chứng có thể kín đáo hơn hoặc xuất hiện muộn [4].

1.3.2. Phản ứng truyền máu tan máu cấp tính (Acute HTRs - AHTRs)

Xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu truyền máu [4]. Các triệu chứng kinh điển bao gồm sốt, rét run, đau lưng hoặc đau hông, tụt huyết áp, nhịp tim nhanh, khó thở, và tiểu huyết sắc tố [4]. AHTRs nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng. Các kháng thể thường liên quan đến AHTRs nặng bao gồm anti-A, anti-B (do truyền nhầm nhóm ABO), anti-K, anti-Jka, anti-Fya [4, 7, 14].

1.3.3. Phản ứng truyền máu tan máu***muộn (Delayed HTRs - DHTRs) và phản ứng truyền máu huyết thanh học muộn (Delayed Serologic Transfusion Reactions - DSTRs)***

DHTRs xảy ra từ sau 24 giờ đến vài tuần (thường từ 3-14 ngày) sau truyền máu [4]. Chúng thường là kết quả của đáp ứng miễn dịch thứ phát ở những bệnh nhân đã được miễn cảm trước đó nhưng có nồng độ kháng thể thấp không phát hiện được bằng xét nghiệm sàng lọc thường quy trước truyền máu, hoặc do hình thành kháng thể mới [4, 7]. Triệu chứng thường nhẹ hơn AHTRs, bao gồm sốt không giải thích được, vàng da nhẹ, hemoglobin niệu, và/hoặc giảm nồng độ hemoglobin/hematocrit không tương xứng với đáp ứng mong đợi sau truyền máu [4]. DSTR được định nghĩa là sự xuất hiện của kháng thể mới hoặc tăng hiệu giá kháng thể đã có từ trước sau truyền máu, mà không có bằng chứng tan máu rõ ràng [4]. Các kháng thể thường gây DHTR/DSTR bao gồm các kháng thể trong hệ Rh (ví dụ: anti-E, anti-c), Kidd (anti-Jka, anti-Jkb), Duffy (anti-Fya, anti-Fyb), và Kell (anti-K) [4, 7, 14].

1.3.4. Bệnh tan máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh (Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn - HDFN)

Khi một phụ nữ mang thai có KTBT lớp IgG chống lại kháng nguyên hồng cầu của thai nhi (trường hợp bất thuận hợp nhóm máu giữa mẹ và thai) các kháng thể này có thể đi qua nhau thai và gây tan máu ở thai nhi [4, 7]. Hậu quả có thể từ thiếu máu nhẹ, vàng da sơ sinh đến phù thai, tổn thương não do bilirubin (kernicterus) và tử vong thai nhi hoặc sơ sinh [4]. Anti-D là nguyên nhân cổ điển và nghiêm trọng nhất của HDFN, nhưng nhiều KTBT khác như anti-K, anti-c, anti-E, anti-Fya, và cả anti-Mia cũng đã được báo cáo gây HDFN [4, 5, 7, 11].

1.3.5. Giảm hiệu quả truyền máu và khó khăn trong việc tìm máu tương thích

Sự hiện diện của KTBT ở người nhận có thể làm giảm đáng kể đời sống của hồng cầu được truyền vào, dẫn đến không đạt được hiệu quả điều trị mong muốn [4]. Ở những bệnh nhân có nhiều loại KTBT hoặc có KTBT chống lại kháng nguyên phổ biến, việc tìm kiếm đơn vị máu tương thích có thể trở nên vô cùng khó khăn và tốn kém, trì hoãn việc điều trị cần thiết [4].

1.4. Đặc điểm và mức độ ảnh hưởng của các kháng thể bất thường cụ thể

1.4.1. Kháng thể hệ Rh (ISBT 004)

Đây là một trong những hệ thống nhóm máu phức tạp và có ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất sau hệ ABO.

- **Anti-D:** Là KTBT có tính sinh miễn dịch cao nhất và là nguyên nhân chính gây HDFN nặng cũng như các phản ứng truyền máu tan máu nghiêm trọng [4, 7, 14]. Việc dự phòng RhD cho phụ nữ RhD âm mang thai thai nhi RhD dương bằng Rh Immune Globulin (RhIG) đã làm giảm đáng kể tỷ lệ HDFN do anti-D [4].

- **Anti-E, anti-c, anti-C, anti-e:** Cũng là những KTBT thường gặp và có ý nghĩa lâm sàng [4, 7]. Chúng có thể gây HTR từ nhẹ đến nặng và HDFN [4, 7, 14]. Anti-c thường có ý nghĩa lâm sàng hơn anti-C, và anti-E thường gặp hơn các kháng thể Rh khác ngoài anti-D [4, 7]. Bệnh nhân có anti-E nên được truyền máu thiếu kháng nguyên E, tương tự với các kháng thể khác [4].

- Các kháng thể Rh hiếm gặp khác (ví dụ, anti-G, anti-V, anti-VS) cũng có thể có ý nghĩa lâm sàng [7, 14].

1.4.2. Kháng thể hệ Kell (ISBT 006)

- **Anti-K (KEL1):** Kháng nguyên K có tính sinh miễn dịch cao (chỉ sau D) [4, 7]. Anti-K là một KTBT quan trọng, có thể gây

HTR nặng (cả cấp và muộn) và HDFN nghiêm trọng [4, 7, 14]. HDFN do anti-K có đặc điểm là ức chế sản sinh hồng cầu ở thai nhi, bên cạnh cơ chế tan máu [4, 7].

- **Anti-k (KEL2), anti-Kpa (KEL3), anti-Kpb (KEL4), anti-Jsa (KEL6), anti-Jsb (KEL7):** Anti-k rất hiếm vì kháng nguyên k rất phổ biến [7, 14]. Các kháng thể còn lại ít gặp hơn anti-K nhưng vẫn có thể gây HTR và HDFN [4, 7].

1.4.3. Kháng thể hệ Duffy (ISBT 008)

Anti-Fya, Anti-Fyb: Cả hai đều là kháng thể IgG, có khả năng gây HTR (cấp và muộn, đôi khi nặng) và HDFN (thường từ nhẹ đến trung bình) [4, 7, 14]. Sự vắng mặt của cả hai kháng nguyên Fya và Fyb (kiểu hình Fy(a-b-)) phổ biến ở người gốc Tây Phi và có liên quan đến sự đề kháng với một số loài ký sinh trùng sốt rét (*Plasmodium vivax*) [7, 14].

1.4.4. Kháng thể hệ Kidd (ISBT 009)

Anti-Jka, Anti-Jkb: Các kháng thể này nổi tiếng với việc gây ra các phản ứng truyền máu tan máu muộn, đôi khi rất nặng và có thể gây tử vong [4, 7]. Một đặc điểm nguy hiểm của kháng thể hệ Kidd là nồng độ của chúng có thể giảm nhanh chóng xuống dưới mức phát hiện được bằng các xét nghiệm thường quy sau một thời gian, nhưng sẽ tăng trở lại rất nhanh khi tiếp xúc lại với kháng nguyên (đáp ứng thứ phát) [4, 7, 14]. Chúng thường hoạt hóa bổ thể hiệu quả [4, 7].

1.4.5. Kháng thể hệ MNS (ISBT 002)

Đây là một hệ thống phức tạp với nhiều kháng nguyên và kháng thể có ý nghĩa lâm sàng khác nhau.

- **Anti-M, Anti-N:** Anti-M thường gặp hơn anti-N. Cả hai thường là IgM hoạt động ở nhiệt độ lạnh và ít có ý nghĩa lâm sàng, trừ khi chúng phản ứng ở 37°C (trong trường hợp này, anti-M đôi khi có thể là IgG hoặc có thành phần IgG và gây HTR hoặc HDFN)

[4, 7, 14].

- **Anti-S, anti-s, Anti-U:** Thường là IgG và có ý nghĩa lâm sàng, có khả năng gây HTR và HDFN [4, 7, 14]. Kháng nguyên U có mặt ở hầu hết mọi người trừ một tỷ lệ nhỏ người da đen (S-s-U) [7, 14]. Anti-U ở những người này gây khó khăn lớn trong việc tìm máu tương thích [4].

- **Anti-Mia (Hệ thống phụ Miltenberger - MNS7):**

▪ **Tổng quan và phân bố:** Anti-Mia và các kháng thể khác trong hệ thống phụ Miltenberger có sự phân bố kháng nguyên khác nhau giữa các chủng tộc, với một số kháng nguyên Miltenberger (ví dụ Mia) có tần suất cao hơn ở các quần thể châu Á, bao gồm Việt Nam [6, 11, 12].

▪ **Đặc điểm miễn dịch và ý nghĩa lâm sàng tiềm tàng:** Các tài liệu y văn quốc tế cho thấy anti-Mia có thể thuộc lớp IgG, IgM hoặc hỗn hợp cả hai [11]. Những trường hợp anti-Mia là IgG và hoạt động ở 37°C đã được ghi nhận là có khả năng gây ra phản ứng truyền máu tan máu và bệnh tan máu ở thai nhi và trẻ sơ sinh [5, 11]. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng cụ thể của từng trường hợp anti-Mia phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đặc tính của kháng thể (lớp immunoglobulin, hiệu giá, nhiệt độ hoạt động tối ưu) và tình trạng của bệnh nhân [4, 11]. Mức độ mà tất cả các anti-Mia được phát hiện đều có ý nghĩa lâm sàng vẫn là một điểm cần được làm rõ hơn qua các nghiên cứu chuyên sâu.

1.4.6. Các kháng thể khác có ý nghĩa lâm sàng:

- **Hệ Lewis (ISBT 007 - Anti-Lea, Anti-Leb):** Thường là IgM tự nhiên, không gây HDFN (kháng nguyên Lewis không được tổng hợp bởi thai nhi và kháng thể không qua nhau thai) [4, 7]. Thường bị trung hòa bởi kháng nguyên Lewis hòa tan trong huyết

tương của người nhận và ít khi gây HTR [4]. Tuy nhiên, một số trường hợp hiếm gặp của anti-Lea có thể gây tan máu nội mạch, đặc biệt nếu hoạt động ở 37°C [4, 7].

- **Hệ P1PK (ISBT 003 - Anti-P1):** Thường là IgM tự nhiên, hoạt động ở nhiệt độ lạnh, ít có ý nghĩa lâm sàng [4, 7, 14].

- **Hệ Lutheran (ISBT 005 - Anti-Lua, Anti-Lub):** Anti-Lua thường là hỗn hợp IgM và IgG, hiếm khi gây HTR [4, 7]. Anti-Lub (thường là IgG) hiếm gặp hơn nhưng có thể gây HTR nhẹ đến trung bình và HDFN nhẹ [4, 7, 14].

1.5. Các chiến lược giảm thiểu rủi ro liên quan đến kháng thể bất thường

1.5.1. Sàng lọc kháng thể bất thường ở người hiến máu

- **Tầm quan trọng:** Việc sàng lọc thường quy tất cả các đơn vị máu hiến để phát hiện KTBT có ý nghĩa lâm sàng là một tiêu chuẩn vàng [4, 8].

- **Đối tượng sàng lọc:** Lý tưởng nhất là sàng lọc tất cả người hiến máu [4, 8]. Một số chính sách có thể ưu tiên sàng lọc ở những người hiến đã có tiền sử mang thai hoặc truyền máu [4, 9].

- **Các phương pháp sàng lọc:**

▪ **Kỹ thuật ống nghiệm (Sử dụng hồng cầu mẫu O, LISS-IAT):** Phương pháp truyền thống, vẫn được sử dụng ở nhiều nơi.

▪ **Kỹ thuật ngưng kết trên gel (Gel Test):** Độ nhạy và độ đặc hiệu cao, dễ thực hiện và chuẩn hóa.

▪ **Kỹ thuật ngưng kết trên pha rắn (Solid Phase Red Cell Adherence - SPRCA):** Có độ nhạy cao, đặc biệt với các kháng thể yếu. Nguyên lý dựa trên sự gắn kết của kháng thể trong huyết thanh/huyết tương người hiến với kháng nguyên hồng cầu được cố định trên bề mặt giếng vi phẩm, sau đó phát hiện bằng hồng cầu chỉ thị.

▪ **Công nghệ từ hóa hồng cầu (Erythrocyte Magnetized Technology - EMT):** Một kỹ thuật tương đối mới, sử dụng hồng cầu được xử lý bằng từ tính để tăng cường phản ứng ngưng kết, có thể tự động hóa.

- Việc lựa chọn phương pháp phụ thuộc vào nguồn lực, khối lượng xét nghiệm và yêu cầu về độ nhạy.

1.5.2. Định danh kháng thể bất thường

Khi kết quả sàng lọc dương tính, việc định danh chính xác KTBT là bắt buộc đối với bệnh nhân, tuy nhiên trên đối tượng người hiến máu, việc định danh KTBT này không bắt buộc. Quá trình này sử dụng một panel các hồng cầu mẫu đã được định rõ kiểu hình kháng nguyên. Việc định danh giúp xác định tính đặc hiệu của kháng thể, đánh giá ý nghĩa lâm sàng của nó và lựa chọn máu phù hợp cho người nhận.

1.5.3. Quản lý người hiến máu và đơn vị máu có kháng thể bất thường

- **Hồ sơ người hiến:** Xây dựng và duy trì cơ sở dữ liệu về những người hiến có KTBT, bao gồm thông tin về loại kháng thể và các khuyến cáo đặc biệt [4, 8].

- **Thông báo cho người hiến:** Cân nhắc việc thông báo cho người hiến về tình trạng KTBT của họ và tư vấn về các lần hiến máu hoặc truyền máu trong tương lai (tuân thủ quy định về bảo mật thông tin) [4, 8].

- **Xử lý đơn vị máu:** Các đơn vị máu toàn phần hoặc hồng cầu lắng từ người hiến có KTBT có ý nghĩa lâm sàng không nên được sử dụng để truyền cho bệnh nhân có kháng nguyên tương ứng. Huyết tương từ những người hiến này cũng có thể chứa kháng thể và nên được đánh giá cẩn thận trước khi sử dụng để sản xuất các thành phần huyết tương hoặc chỉ sử dụng cho bệnh nhân không có kháng nguyên tương ứng. Một số

chính sách có thể yêu cầu loại bỏ các đơn vị máu này hoặc chỉ sử dụng cho mục đích đặc biệt (ví dụ, nghiên cứu) [4, 8].

1.5.4. Lựa chọn máu tương thích cho người nhận

Đây là mục tiêu cuối cùng của việc sàng lọc.

- Sàng lọc và định danh kháng thể bất thường ở người nhận: Trước khi truyền máu, việc sàng lọc KTBT trong huyết thanh người nhận là một yêu cầu cơ bản và bắt buộc nhằm đảm bảo an toàn, với mục tiêu chính là phát hiện sớm các kháng thể có khả năng gây phản ứng truyền máu tan máu, đặc biệt là phản ứng tan máu muộn (DHTR). Quy trình này bao gồm bước sàng lọc ban đầu (antibody screen); nếu kết quả dương tính, sẽ tiếp tục bằng kỹ thuật định danh (antibody identification) để xác định tính đặc hiệu của kháng thể. Đối với những bệnh nhân có nguy cơ miễn cảm cao như người cần truyền máu nhiều lần, có tiền sử mang thai hoặc đã có phản ứng truyền máu, việc sàng lọc và định danh là một xét nghiệm bắt buộc.

- **Phản ứng chéo (Crossmatch):** Thực hiện phản ứng hòa hợp giữa huyết thanh người bệnh và hồng cầu người hiến trước mỗi lần truyền máu là bắt buộc để phát hiện sự không tương thích.

- **Cung cấp máu phù hợp kháng nguyên:** Đối với những bệnh nhân đã có KTBT, cần cung cấp các đơn vị máu đã được xác định là không mang kháng nguyên tương ứng. Điều này đặc biệt quan trọng đối với bệnh nhân truyền máu nhiều lần (ví dụ, thalassemia, suy tủy) hoặc những người có nguy cơ cao hình thành KTBT.

1.5.5. Đào tạo nhân viên và đảm bảo chất lượng

- Nhân viên ngân hàng máu cần được đào tạo bài bản và cập nhật kiến thức thường

xuyên về miễn dịch huyết học và các kỹ thuật xét nghiệm.

- Triển khai hệ thống quản lý chất lượng toàn diện, bao gồm kiểm soát chất lượng nội bộ và ngoại kiểm, để đảm bảo độ chính xác và tin cậy của các xét nghiệm.

1.5.6. Phối hợp liên chuyên ngành

Sự phối hợp chặt chẽ giữa ngân hàng máu, các bác sĩ lâm sàng và các chuyên khoa khác là cần thiết để tối ưu hóa việc sử dụng máu và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

II. THẢO LUẬN

Việc sàng lọc kháng thể bất thường ở người hiến máu là một cấu phần thiết yếu của an toàn truyền máu. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc chung có thể không cao, ý nghĩa lâm sàng của việc bỏ sót một kháng thể nguy hiểm là rất lớn.

Một trong những vấn đề được quan tâm tại Việt Nam và một số quốc gia châu Á là vai trò của anti-Mia. Dữ liệu từ một số nghiên cứu trong nước (ví dụ, nghiên cứu của Nguyễn Quang Tùng năm 2023, trong đó anti-Mia chiếm tỷ lệ cao trong số các KTBT) gợi ý về khả năng lưu hành đáng kể của kháng thể này. Tuy nhiên, để đánh giá một cách toàn diện, cần xem xét kỹ lưỡng phương pháp luận của các nghiên cứu này, bao gồm kỹ thuật phát hiện và các bước xác định ý nghĩa lâm sàng của từng kháng thể anti-Mia được tìm thấy (ví dụ, liệu tất cả chúng có hoạt động ở 37°C, thuộc lớp IgG, hay đã được chứng minh gây tan máu).

Do đó, việc đưa kháng nguyên Mia vào panel sàng lọc thường quy là một quyết định cần dựa trên bằng chứng khoa học vững chắc hơn nữa từ các nghiên cứu trong nước. Cần có thêm các nghiên cứu quy mô lớn, đa trung tâm tại Việt Nam để xác định một cách chuẩn xác tỷ lệ hiện mắc thực sự của anti-

Mia, đặc điểm miễn dịch học chi tiết (tỷ lệ IgG/IgM, hoạt tính ở 37°C) và quan trọng nhất là ý nghĩa lâm sàng thực tế của các anti-Mia này trong quần thể người bệnh Việt Nam. Những nghiên cứu này cũng nên đánh giá hiệu quả phát hiện của các loại panel hồng cầu mẫu khác nhau, từ đó cung cấp dữ liệu thuyết phục cho việc xây dựng chiến lược sàng lọc kháng thể tối ưu và phù hợp nhất với đặc điểm dịch tễ tại Việt Nam. Chỉ khi có đủ bằng chứng về gánh nặng lâm sàng và lợi ích của việc sàng lọc mở rộng, việc thay đổi quy trình thường quy mới có cơ sở vững chắc.

Trong khi chờ đợi thêm các bằng chứng khoa học, việc tuân thủ nghiêm ngặt các quy trình sàng lọc hiện có, nâng cao năng lực định danh kháng thể và tăng cường theo dõi các phản ứng truyền máu vẫn là những biện pháp quan trọng. Việc triển khai các kỹ thuật sàng lọc hiện đại như SPRCA và EMT có thể nâng cao độ nhạy, nhưng cũng cần cân nhắc về chi phí và nguồn lực.

III. KẾT LUẬN

Kháng thể bất thường ở người hiến máu, với tỷ lệ phát hiện tại Việt Nam được ghi nhận trong khoảng 0,06% đến 0,37%, là một yếu tố mang những hàm ý lâm sàng quan trọng đối với an toàn truyền máu. Việc hiểu rõ bản chất, tần suất và tác động của từng loại kháng thể, đặc biệt là những kháng thể có sự phân bố khác biệt theo đặc điểm dịch tễ khu vực, là điều kiện tiên quyết để xây dựng các thực hành truyền máu an toàn.

Sàng lọc thường quy bằng các kỹ thuật có độ nhạy cao, định danh chính xác kháng thể và cung cấp máu tương thích kháng nguyên đóng vai trò then chốt trong việc ngăn ngừa các phản ứng truyền máu nguy hiểm. Do đó, việc có thêm các nghiên cứu

khoa học quy mô lớn, đa trung tâm tại Việt Nam là rất cần thiết để đánh giá đầy đủ ý nghĩa lâm sàng của các kháng thể thường gặp và xây dựng chiến lược sàng lọc với panel hồng cầu mẫu được tối ưu hóa, phù hợp nhất với quần thể người bệnh trong nước.

Những nỗ lực này, cùng với việc cập nhật liên tục kiến thức và quy trình dựa trên bằng chứng, sẽ góp phần xây dựng một hệ thống ngân hàng máu hiện đại, đảm bảo an toàn truyền máu bền vững và hiệu quả tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Quang Tùng** (2023). Đặc điểm kháng thể bất thường ở người hiến máu lần đầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2022. *Tạp chí Khoa học Hồng Bàng*.
2. **Nguyễn Thanh Tùng, et al.** (2024). Khảo sát kháng thể bất thường ở người hiến máu tình nguyện bằng kỹ thuật microplate trên hệ thống máy phân tích miễn dịch tự động tại Trung tâm truyền máu Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 540(2), tr.57–64.
3. **Nguyễn Thanh Tùng, et al.** (2024). Tổng hợp dữ liệu về tỷ lệ kháng thể bất thường ở người hiến máu tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM giai đoạn 2020–2024. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 540(2), tr.65–71.
4. **AABB.** (2020). Technical Manual. 21st ed. Bethesda, MD: AABB Press.
5. **Cheng, G., et al.** (2004). A case of hydrops fetalis due to anti-Mur in a first pregnancy. *Vox Sanguinis*, 87(1), tr.70–71.
6. **Chong, C.K., et al.** (2003). The prevalence of GP Mur and anti-'Mia' in a tertiary hospital in Peninsula Malaysia. *Asian Journal of Transfusion Science*, 7(1), tr.25–28.
7. **Daniels, G.** (2002). Human Blood Groups. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science.
8. **EDQM, Council of Europe.** (2025). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 22nd ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.
9. **Eder, A.F., et al.** (2018). Prevalence and risk factors for RBC alloantibodies in blood donors in the REDS-III study. *Transfusion*, 58(5), tr.1068–1075.
10. **He, Y., et al.** (2014). Prevalence, specificity and risk of red blood cell alloantibodies in hospitalized patients in China. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 41(1), tr.26–29.
11. **Lin, M., et al.** (1993). Serological characteristics and clinical relevance of anti-Mia antibodies in Chinese blood donors and patients. *Vox Sanguinis*, 64(1), tr.45–49.
12. **Lin, M., et al.** (1995). Miltenberger antigens and antibodies in the Chinese population: serological and molecular aspects. *Vox Sanguinis*, 68(1), tr.1–5.
13. **Luhar, H., et al.** (2022). Antibody screening and identification in voluntary blood donors. *Global Journal of Transfusion Medicine*, 7(1), tr.25–28.
14. **Reid, M.E. and Lomas-Francis, C.** (2004). The Blood Group Antigen FactsBook. 2nd ed. San Diego: Academic Press.

TRUY VẾT TRONG ĐIỀU CHẾ CHẾ PHẨM MÁU BẰNG CÔNG NGHỆ THÔNG TIN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Hoàng Thị Tuệ Ngọc¹, Lê Thị Hường¹

TÓM TẮT

Trong lĩnh vực truyền máu, truy vết là yêu cầu bắt buộc nhằm đảm bảo an toàn, minh bạch và kiểm soát chất lượng cho từng đơn vị máu và chế phẩm máu. Đây là yếu tố then chốt đối với các ngân hàng máu khi hướng đến đạt chuẩn Thực hành tốt sản xuất (GMP). Từ năm 2019, Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) đã đạt tiêu chuẩn GMP châu Âu và duy trì liên tục đến nay. Việc truy vết theo tiêu chuẩn này cho phép xác định nguồn gốc của từng đơn vị máu, theo dõi toàn bộ quy trình sản xuất, đồng thời hỗ trợ thu hồi các chế phẩm không đạt yêu cầu hoặc có nguy cơ mất an toàn.

Tại BVTMHH, việc truy vết trong quá trình điều chế chế phẩm máu được thực hiện thông qua ứng dụng công nghệ thông tin, cụ thể: Mỗi đơn vị máu đều được mang mã vạch định danh duy nhất theo tiêu chuẩn ISBT 128, được quét và ghi nhận ở từng công đoạn sản xuất như tiếp nhận, điều chế, lưu trữ và cấp phát. Tất cả thông tin được lưu trữ trên phần mềm quản lý Ngân hàng máu (NHM), cho phép truy xuất ngược chính xác và nhanh chóng khi cần thiết.

Việc ứng dụng công nghệ thông tin vào công tác truy vết giúp kiểm soát toàn bộ quy trình, cảnh báo sai sót, xác định nguyên nhân sự cố, tiết kiệm thời gian và nhân lực, đồng thời nâng cao độ tin cậy và hiệu quả trong công tác quản lý chất lượng chế phẩm máu.

Từ khoá: Truy vết trong điều chế CPM.

SUMMARY

TRACEABILITY IN BLOOD COMPONENT PRODUCTION USING INFORMATION TECHNOLOGY AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

In the field of blood transfusion, traceability is a mandatory requirement to ensure safety, transparency, and quality control for each unit of blood and blood components. It is a key factor for blood banks aiming to meet Good Manufacturing Practice (GMP) standards. Since 2019, the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) has achieved European GMP certification and has continuously maintained it to date. Traceability under these standards allows for the identification of the origin of each blood unit, monitoring of the entire production process, and facilitates the recall of blood components that do not meet quality standards or pose safety concerns.

At BTH, traceability during the production of blood components is implemented through the application of information technology.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hường

SĐT: 0354 354 508

Email: huonglt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Specifically, each blood unit is assigned a unique identification barcode according to the ISBT 128 standard, which is scanned and recorded at every production stage, including collection, processing, storage, and distribution. All data is stored in the Blood Bank Management Software, enabling accurate and timely backward traceability when needed.

The application of information technology in traceability helps control the entire process, issue error alerts, identify the root causes of incidents, save time and human resources, and enhance the reliability and efficiency of blood component quality management.

Keywords: Traceability in blood component production.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truy vết chế phẩm máu theo tiêu chuẩn GMP (Good Manufacturing Practice) là một quy trình cực kỳ quan trọng nhằm đảm bảo an toàn, chất lượng và khả năng thu hồi (recall) sản phẩm trong trường hợp xảy ra sự cố. Từ năm 2019, Ngân hàng máu của BVTMHH được cấp chứng nhận đạt chuẩn GMP châu Âu (European GMP). Từ thời điểm đó đến nay, BVTMHH duy trì chuẩn GMP châu Âu trong các công tác tiếp nhận hiến máu, điều chế, lưu trữ và cấp phát các chế phẩm máu. BVTMHH được trang bị các máy móc, thiết bị chuyên dụng hiện đại trong lĩnh vực ngân hàng máu, kết nối với phần mềm quản lý ngân hàng máu để có thể truy vết các chế phẩm máu từ người hiến ở tất cả các giai đoạn trong các quy trình xử lý, điều chế, lưu trữ và cấp phát; các hóa chất, vật tư tiêu hao, trang thiết bị, xét nghiệm,... liên

quan. Đây là yếu tố then chốt trong đảm bảo an toàn truyền máu và là tiêu chuẩn bắt buộc trong hệ thống quản lý chất lượng. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, việc triển khai ứng dụng công nghệ thông tin (CNTT) trong toàn bộ quy trình sản xuất chế phẩm máu đã mang lại nhiều lợi ích, góp phần hiện đại hóa công tác truy vết, nâng cao hiệu quả kiểm soát và giảm thiểu rủi ro.

II. TRUY VẾT CHẾ PHẨM MÁU BẰNG CÔNG NGHỆ THÔNG TIN

2.1. Nguyên tắc truy vết theo tiêu chuẩn GMP

Truy vết theo tiêu chuẩn GMP (Good Manufacturing Practice) nhằm đảm bảo khả năng xác định, theo dõi và kiểm soát toàn bộ chuỗi cung ứng và sản xuất của sản phẩm từ đầu vào đến đầu ra. Trong hệ thống truy vết chế phẩm máu theo tiêu chuẩn GMP thì nhân sự, thiết bị và nguyên liệu là ba yếu tố quan trọng phải được kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo tính an toàn, chất lượng chế phẩm máu, đồng thời là 3 yếu tố cần được truy vết nhanh chóng khi có yêu cầu [1].

• **Đối với nhân sự:** Nhân viên tham gia vào quá trình lấy máu, xử lý, bảo quản và cấp phát chế phẩm máu phải được đào tạo chuyên môn và có chứng chỉ phù hợp. Nhân viên phải được đào tạo liên tục về tiêu chuẩn GMP. Mỗi thao tác của nhân viên phải được ghi lại vào hệ thống hồ sơ điện tử bao gồm các thông tin: tên nhân viên thực hiện, thời gian thực hiện, chữ ký điện tử hoặc mã nhân viên.

• **Đối với trang thiết bị:** Trang thiết bị

được sử dụng trong toàn bộ quá trình sản xuất từ đầu vào đến đầu ra phải được kiểm định hiệu chuẩn bảo trì định kỳ và được ghi chép lại đúng theo kế hoạch được xây dựng. Hồ sơ sử dụng thiết bị phải được ghi lại các thông tin sau: thiết bị được sử dụng, thời gian sử dụng, nhân viên vận hành thiết bị.

• **Nguyên liệu sử dụng cho toàn bộ quá trình sản xuất:** Mỗi nguyên liệu sử dụng cho từng túi chế phẩm máu phải có mã định danh duy nhất (mã lô, mã sản phẩm). Các thông tin về nhà cung cấp, số lô, ngày sản xuất, hạn sử dụng phải được lưu giữ theo thời gian quy định. Các nguyên liệu phải được kiểm tra, bảo quản đúng theo quy định (nhiệt độ, độ ẩm) và đảm bảo đạt tiêu chuẩn chất lượng trước khi sử dụng. Mỗi lô nguyên liệu nhập kho phải được ghi vào hệ thống phần mềm quản lý kho, được liên kết với lô sản phẩm tương ứng để có thể xác định nhanh chóng loại nguyên liệu được sử dụng trong túi chế phẩm máu cần truy vết.

Việc truy vết chế phẩm máu phải thực hiện theo cả hai chiều truy xuất:

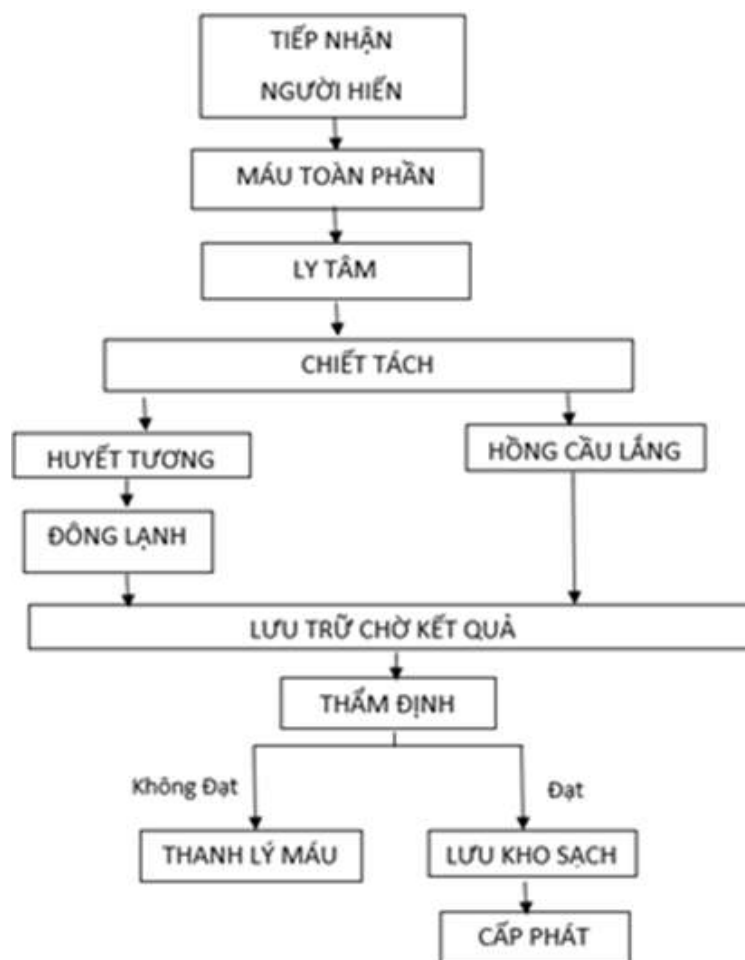
• **Chiều thuận:** Truy vết chế phẩm máu từ khi tiếp nhận người hiến máu để thu thập túi máu, đến quá trình sản xuất cho đến khi cấp phát.

• **Chiều ngược:** Truy vết chế phẩm máu từ người nhận đến quy trình sản xuất đến người hiến máu.

2.2. Truy vết chế phẩm máu ứng dụng công nghệ thông tin tại Bệnh viện Truyền

máu Huyết học

Tại Ngân hàng máu (NHM) BVTMHH từ khi túi máu được tiếp nhận từ người hiến máu sẽ được đưa vào sản xuất qua các giai đoạn theo quy trình sản xuất chuẩn đã được xây dựng (Sơ đồ 1). Ngân hàng máu BVTMHH luôn đảm bảo yêu cầu về truy vết sản phẩm theo tiêu chuẩn GMP châu Âu. Từng công đoạn của quá trình sản xuất của quy trình đều được ghi nhận theo thời gian thực. Mỗi ngày Ngân hàng máu tiếp nhận trung bình khoảng từ 700 - 800 túi máu, việc thực hiện hồ sơ bằng cách ghi chép thủ công sẽ mất rất nhiều thời gian, khả năng sai sót cao, không có sự tin cậy về độ chính xác. Khi cần truy xuất thì mất nhiều thời gian, nhân sự thực hiện và có khả năng tài liệu bị thất lạc hay bị nhòe do thời gian lưu trữ. Từ đó, Ngân hàng máu đã trang bị phần mềm quản lý và những trang thiết bị hiện đại (hệ thống cân điện tử, máy ly tâm, chiết tách, đông lạnh, lưu trữ) có thể kết nối, đổ dữ liệu tự động vào phần mềm trong mọi công đoạn từ tiếp nhận người hiến máu đến khi cấp phát túi máu cho đơn vị sử dụng. Hệ thống phần mềm quản lý sản xuất chế phẩm máu đang được triển khai tại NHM – BVTMHH cho phép ghi nhận thông tin thời gian thực tại từng công đoạn sản xuất đơn vị máu từ đầu vào đến đầu ra. Mỗi giai đoạn đều được ghi nhận thời gian thực hiện, nhân viên thực hiện và loại thiết bị được sử dụng.



Sơ đồ 1. Quy trình sản xuất khối hồng cầu và huyết tương từ máu toàn phần tại BVTMHH

Khi người hiến máu được tiếp nhận tại Khoa Tiếp nhận Hiến máu (K.TNHM) và Trung tâm Hiến máu nhân đạo (TTHMND) sẽ được cấp mã định danh (sau đây được gọi là mã DIN) theo tiêu chuẩn ISBT 128 [2] để sử dụng trong suốt quá trình hiến máu, đây cũng là mã số túi máu tương ứng với người hiến, được sử dụng để quản lý túi máu trong toàn bộ quá trình từ khi hiến đến khi túi máu được cấp phát. Thông tin người hiến sẽ được cập nhật đầy đủ vào phần mềm quản lý ở giao diện “Hiến máu tình nguyện” với các thông tin: Họ và tên, giới tính, ngày tháng năm sinh, nghề nghiệp, số điện thoại, địa chỉ, số căn cước công dân của người hiến,...

Phục vụ công tác truy xuất thông tin khi có yêu cầu truy nguyên thông tin người hiến máu.

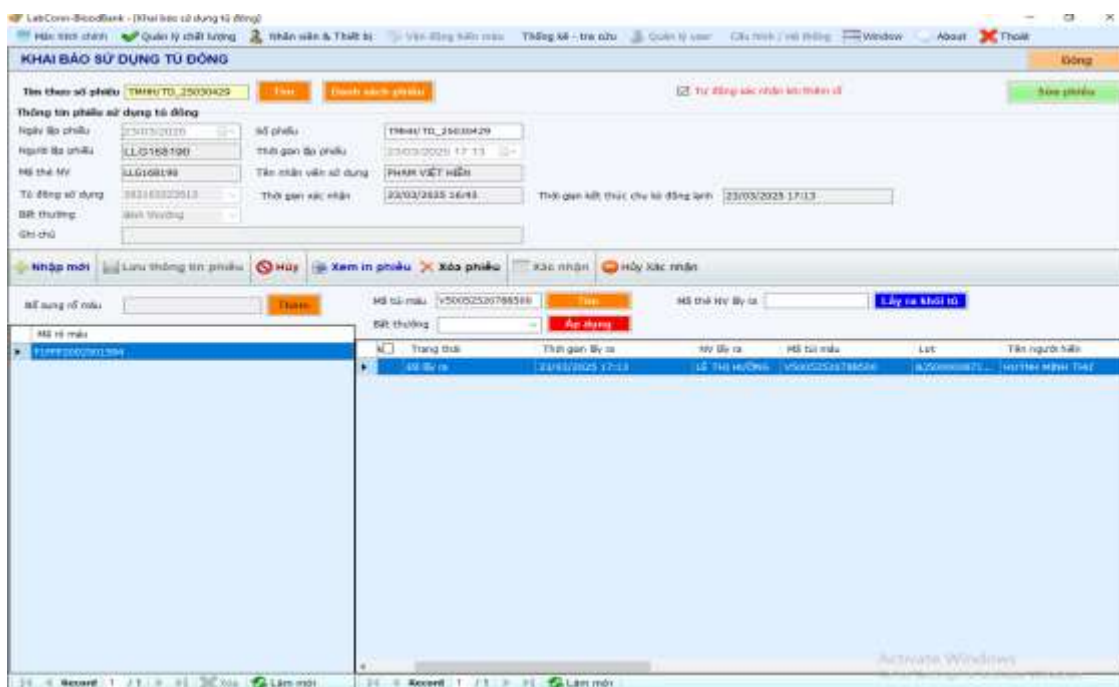
Túi máu toàn phần sau khi được thu thập từ người hiến máu sẽ được chuyển đến Khoa Điều chế Cấp phát (K.ĐCCP) đưa vào sản xuất theo quy trình điều chế chế phẩm máu. Đầu tiên túi máu sẽ được nhập thông tin vào phần mềm quản lý NHM ở giao diện “nhập túi máu” theo mã DIN đã được cấp trước đó. Sau đó túi máu được đưa vào quá trình ly tâm bằng chương trình quay phù hợp và chiết tách bằng các máy ép đã được kết nối với phần mềm quản lý NHM. (Bảng 1)

Bảng 1. Thông tin phần mềm ghi nhận từ giai đoạn tiếp nhận đến giai đoạn chiết tách túi máu của một túi máu có mã DIN tương ứng nhau

Giai đoạn	Thao tác trên thiết bị	Thông tin được phần mềm ghi nhận
Nhập túi máu vào phần mềm quản lý NHM ở giao diện “nhập túi máu”	- Nhập mã DIN túi máu vào ô “mã túi máu”. - Cập nhật thêm vào phần mềm quản lý các thông tin về thể tích thực, giờ lấy máu, nhiệt độ thùng vận chuyển túi máu từ nơi lấy đến K.ĐCCP.	- Ghi nhận thông tin túi máu từ lúc tiếp nhận tại K.TNHN/TTHMND đến lúc giao nhận tại K.ĐCCP. - Thời gian nhập túi máu vào phần mềm. - Nhân viên nhập túi máu vào phần mềm.
Giai đoạn ly tâm túi máu	- Cho túi máu vào âu ly tâm tương ứng với máy ly tâm được sử dụng. - Chọn máy ly tâm, quét user nhân viên thực hiện, quét mã code chương trình ly tâm, quét mã DIN túi máu và bắt đầu quay ly tâm.	- Tên thiết bị ly tâm được sử dụng - Chương trình ly tâm đã được sử dụng. - Thời gian thực hiện quá trình quay ly tâm. - Nhân viên thực hiện quá trình quay ly tâm.
Giai đoạn chiết tách túi máu	- Mỗi loại túi máu sẽ được ép trên loại máy ép và chương trình ép tương ứng. - Chọn máy ép thích hợp với loại túi máu đang được sử dụng của túi máu. - Chọn chương trình ép phù hợp với túi máu trên máy ép. - Quét mã DIN túi máu cần ép vào máy. - Quét user nhân viên thực hiện chiết tách vào máy và bắt đầu quá trình chiết tách.	- Tên máy ép được sử dụng. - Tên chương trình ép được sử dụng cho túi máu. - Thời gian túi máu được chiết tách. - Nhân viên thực hiện quá trình chiết tách túi máu.

Sau khi quá trình chiết tách bằng máy kết thúc, sản phẩm huyết tương sẽ được đông lạnh nhanh. Ngân hàng máu sử dụng nhiều máy đông lạnh nhanh huyết tương khác nhau, trong đó có hệ thống đông lạnh nhanh Gen7 có công suất 390 túi trong vòng 30 phút, đảm bảo các sản phẩm được đông lạnh

trong vòng 18 giờ kể từ giờ lấy máu theo quy định của Thông tư 26/2013/TT- BYT [3]. Các thiết bị đông lạnh được kết nối với phần mềm giúp theo dõi số lượng, mã số huyết tương được đông lạnh, thời gian thực hiện quá trình đông, nhân viên thực hiện. (Hình 1)



Hình 1. Giao diện “Sử dụng tủ đông” khi tra cứu dữ liệu đông lạnh của túi huyết tương mã số V500525207885

Ví dụ: Khi tra cứu lại quá trình đông lạnh của túi huyết tương mã số V500525207885 (Hình 1) ở giao diện “Khai báo sử dụng tủ đông” sẽ thấy được túi huyết tương trên được đông ở tủ có mã số seri “202103223513”, thời gian đông là 16h43 đến 17h13, thực hiện bởi nhân viên “Phạm Việt Hiền”.

Sản phẩm sau khi được đông lạnh sẽ được lưu trữ ở kho chờ kết quả xét nghiệm. Sau khi nhận được kết quả từ Khoa Sàng lọc

máu, các túi chế phẩm máu sẽ được nhập kho sạch, in tem nhãn theo tiêu chuẩn ISBT 128 (Hình 2) (mỗi chế phẩm máu tương ứng một mã định danh duy nhất trên toàn thế giới trong vòng 100 năm) [3] và lưu trữ ở kho chờ cấp phát. Phần mềm tự động ghi nhận thời gian nhập túi máu vào kho sạch, tên nhân viên thực hiện. Phần mềm tự động ghi nhận thời gian nhập túi máu vào kho sạch, tên nhân viên thực hiện.

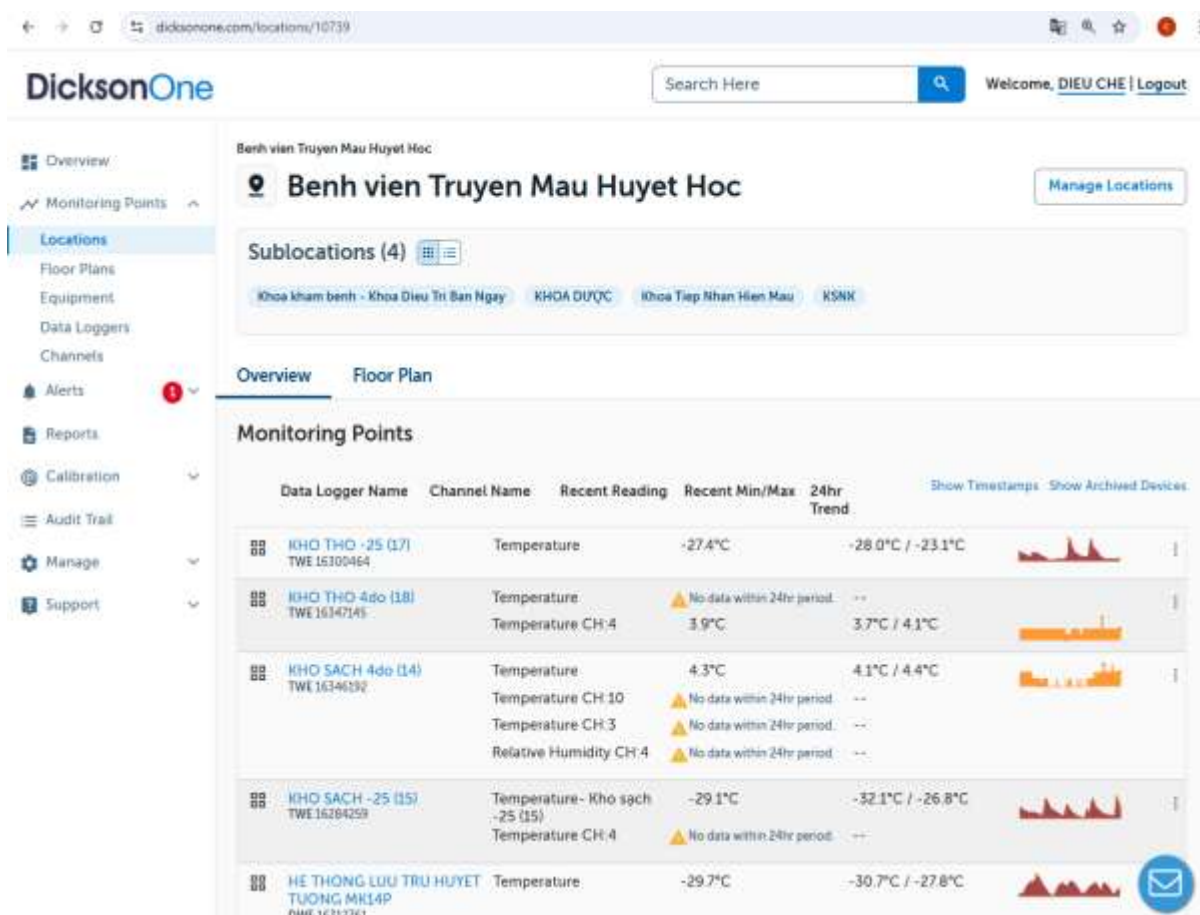


Hình 2. Chế phẩm Huyết Tương Tươi Đông lạnh 200ML với nhãn theo tiêu chuẩn ISBT 128

LabCloud-BloodBank - [Link sử tài mẫu]											
Màn hình chính Quản lý chất lượng Nhân viên & Thiết bị Vận động hiện mẫu Thông tin - tra cứu Quản lý user Cấu hình / hệ thống Window About Thoát											
Lịch sử tài mẫu Đồng											
Mã tài mẫu/ Mã DPL		V500525207885		Thành phần				Xem lịch sử			
Mô tả mẫu	Thành phần	Mệnh động	Chức năng	Thời gian TH	Tài khoản TH						
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Tạo thông tin Am toàn mẫu	Am mẫu (thí nghiệm)	23/03/2025 08:23	thungphung						
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Các nhân Am toàn	Am mẫu (thí nghiệm)	23/03/2025 09:48	danhnc						
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Các nhật độ	Xuất danh sách...	23/03/2025 10:46	danhnc						
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Hiệu quả thử	Xuất tài mẫu vào...	23/03/2025 12:57	TMPhung						
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Nhập đầu chạy ly tâm	Chạy ly tâm tài mẫu	23/03/2025 14:05	ntarwa	Bắt đầu ly tâm tài mẫu V50052520788500 với nhân viên:					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Nhất thức chạy ly tâm	Chạy ly tâm tài mẫu	23/03/2025 14:05	ntarwa	Kết thúc ly tâm tài mẫu V50052520788500 với nhân viên:					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Chiết tách thành tài mẫu mã 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Chiết tách thành tài mẫu mã 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...	23/03/2025 14:31	AutoUpdate	Được chiết tách từ tài mẫu 'V50052520788500', thành p...					
V500525207885...	Am v mẫu toàn phần	Chiết tách tài mẫu	Mẫu chế chế ph...								

trình đông lạnh và lưu trữ chế phẩm máu tại Ngân hàng máu đều được theo dõi liên tục bằng phần mềm theo dõi nhiệt độ Dickson One với hệ thống cảnh báo nhiệt độ khi nhiệt độ vượt giới hạn cho phép. Phần mềm cho

phép truy xuất dữ liệu nhiệt độ ở bất kỳ thời điểm nào với độ chính xác cao trong khoảng thời gian ngắn được các chuyên gia GMP đánh giá cao (Hình 4).



Hình 4. Phần mềm theo dõi nhiệt độ Dickson One

Như vậy toàn bộ quá trình sản xuất từ đầu vào đến đầu ra của túi chế phẩm máu tại Ngân hàng máu đều được ghi nhận đầy đủ các thông tin theo yêu cầu GMP châu Âu: Thời gian thực hiện, người thực hiện, thiết bị được sử dụng đối với túi chế phẩm máu một cách tự động bằng cách kết nối hệ thống trang thiết bị được sử dụng với phần mềm quản lý Ngân hàng máu hiện đại.

III. HIỆU QUẢ MANG LẠI

Truy vết sản phẩm theo tiêu chuẩn GMP mang lại nhiều lợi ích trong công tác đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh. Khi tuân thủ đúng quy trình kỹ thuật đã xây dựng, nếu có phát sinh sự cố ngoài ý muốn như đơn vị máu bị lỗi, không đảm bảo chất lượng, sẽ phát hiện được nguyên nhân vấn đề ở đâu để kịp thời xử lý. Việc truy vết giúp phát hiện chính xác loại thiết bị đang có vấn

đề, từ đó kịp thời can thiệp sửa chữa, đảm bảo chất lượng chế phẩm máu. Việc thực hiện truy vết hiệu quả còn giúp xác định chính xác nhân viên có thao tác chưa chuẩn, từ đó kịp thời tập huấn, giám sát đảm bảo hiệu quả công việc.

Việc truy vết chế phẩm máu ứng dụng công nghệ thông tin giúp tiết kiệm thời gian thực hiện và nhân lực, nâng cao độ chính xác, tăng tính minh bạch từ đó tạo thuận tiện cho công tác kiểm tra, đánh giá nội bộ và kiểm định từ các tổ chức bên ngoài nâng cao độ tin cậy và uy tín của Ngân hàng máu.

IV. KẾT LUẬN

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, hệ thống truy vết chế phẩm máu được triển khai toàn diện, kiểm soát chặt chẽ từ khi tiếp nhận người hiến máu đến khi sản xuất và cấp phát các chế phẩm máu. Mỗi đơn vị máu được gắn mã vạch định danh ISBT 128 duy nhất và được giám sát trong từng công đoạn. Trong suốt quá trình sản xuất từ đầu vào đến sản xuất, lưu trữ bảo quản và cấp phát của túi

chế phẩm máu đều được phần mềm ghi nhận lại theo thời gian thực hiện.

Hệ thống truy vết chế phẩm máu ứng dụng công nghệ thông tin cho phép theo dõi chi tiết từng đơn vị máu, phát hiện sớm sai sót, hỗ trợ xử lý kịp thời các tình huống khẩn cấp như phản ứng truyền máu hoặc điều tra dịch tễ. Kết quả triển khai cho thấy đây là hướng đi tất yếu, góp phần hiện đại hóa ngành truyền máu, đáp ứng các tiêu chuẩn quốc tế và khẳng định uy tín chuyên môn của đơn vị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. World Health Organization (WHO),** Guidelines on Good Manufacturing Practices for Blood Establishments (WHO Technical Report Series, No. 961).
- 2. ISBT 128 standard Technical Specification (ST 001).** Version 6.0.0 December 2020. ICCBBA.
- 3. Thông tư 26/2013/TT-BYT** ngày 16 tháng 9 năm 2013 về việc hướng dẫn hoạt động truyền máu.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHỐI BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH TỪ MỘT NGƯỜI HIẾN ĐƯỢC GẶN TÁCH BẰNG HỆ THỐNG MÁY TỰ ĐỘNG TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG (2019-2022)

**Hoàng Nhật Lệ¹, Trần Ngọc Quế¹, Nguyễn Bá Khanh¹,
Vũ Thu Huyền¹, Đinh Văn Thế¹, Nguyễn Hoàng Minh¹,
Nguyễn Thị Tuyết¹, Nguyễn Nhất Quỳnh¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Đánh giá chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) gạn tách từ một người hiến bằng máy gạn tách tế bào tự động tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. 2. Tìm hiểu một số yếu tố liên quan tới chất lượng khối BCHPTT gạn tách từ một người hiến bằng máy gạn tách tế bào tự động Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2019-2022. **Đối tượng:** 50 người hiến máu (NHM) và 50 khối bạch cầu hạt trung tính. **Thiết kế nghiên cứu:** Cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Thể tích khối BCHPTT thu được là $433,9 \pm 78,7$ ml. Số lượng bạch cầu trong khối BCHPTT thu được trung bình là $34,9 \times 10^9$, trong đó số lượng BCHPTT là $27,5 \times 10^9$. Số lượng tế bào bạch cầu, số lượng BCHPTT trước gạn tách của NHM, tổng thể tích máu xử lý và thời gian thực hiện có mối tương quan thuận chặt với số lượng BCHPTT thu được trong túi sản phẩm.

Từ khóa: Máu ngoại vi gạn tách, khối bạch cầu hạt trung tính, hệ thống gạn tách máu ngoại vi tự động

SUMMARY

ASSESSMENT OF QUALITY AND SOME FACTORS AFFECTING THE SINGLE-DONOR NEUTROPHILS PACK BY AUTOMATED APHERESIS SYSTEM AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION (2019-2022)

Aims: 1. Evaluate the quality of single - donor neutrophils pack by automated apheresis system at the National Institute of Hematology - Blood Transfusion. 2. To Investigate factors related to the quality of single - donor neutrophils pack by automated apheresis system. **Objectives:** 50 blood donors and 50 neutrophil concentrates. **Methods:** Cross-sectional, retrospective. **Results:** The volume of the neutrophil concentrate obtained was 433.9 ± 78.7 ml. The average total leukocyte count in the concentrate was $34.9 (10^9/L)$, of which the neutrophil count was $27.5 (10^9/L)$. The procedure duration, total processed blood volume, the leukocyte count, the neutrophil count were strongly positively correlated with the neutrophil count in neutrophil concentrate bag.

Keywords: Apheresis, neutrophil concentrate, apheresis automated systems.

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương*

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Nhật Lệ

SĐT: 0989098697

Email: hoanglevhh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) là một biến chứng thường gặp ở người bệnh mắc bệnh lý huyết học, đặc biệt là những trường hợp điều trị các bệnh lý ác tính bằng hóa chất và ghép tế bào gốc (TBG) [1]. Biện pháp điều trị sử dụng thuốc kháng sinh và thuốc kích tăng sinh dòng BCHPTT là chủ yếu, kèm theo đó là giải pháp hỗ trợ truyền BCHPTT cho người bệnh [2]. Từ năm 1934, trên thế giới đã sử dụng khối BCHPTT pool (điều chế 4000ml máu toàn phần lấy từ 12-16 NHM). Cho đến nay vẫn còn nhiều nơi sử dụng chế phẩm này do giá thành rẻ, thuận tiện trong việc điều chế. Tuy nhiên, việc sử dụng khối BCHPTT pool có rất nhiều nguy cơ vì lẫn hồng cầu, tiểu cầu, huyết tương, bạch cầu lympho của nhiều người hiến nên dễ gây phản ứng miễn dịch do bất đồng hệ thống kháng nguyên bạch cầu của người nhận [3]. Từ năm 2019 Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã tiến hành gạn tách khối BCHPTT từ một người hiến trên hệ thống máy gạn tách tự động để ứng dụng điều trị cho một số người bệnh điều trị bệnh máu nhiễm trùng nặng và qua đó đánh giá qui trình gạn tách BCHPTT từ một người hiến để nâng cao chất lượng khối BCHPTT [4], [5], [6]. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để phân tích đặc điểm của khối BCHPTT từ một người hiến cũng như yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng của chế phẩm này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu:

- Đánh giá chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính gạn tách từ một người hiến bằng máy gạn tách tế bào tự động tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2019 - 2022).

- Tìm hiểu một số yếu tố liên quan tới chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

50 khối BCHPTT gạn tách từ 50 người hiến tại Viện từ năm 01/01/2019 đến 31/10/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu theo tiêu chuẩn của Thông tư 26/2013 Bộ Y tế ban hành [7]: Cân nặng ≥ 50 kg; Độ tuổi NHM: 18- 60 tuổi; Huyết sắc tố (Hb) ≥ 120 g/l; Số lượng tiểu cầu $\geq 150 \times 10^9/l$.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các khối BCHPTT trong những lần thực hiện thủ thuật thất bại (do lỗi kỹ thuật có liên quan đến kỹ thuật lấy và duy trì tĩnh mạch, lỗi bộ kit...).

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 7/2023 đến tháng 05/2024. Tiến hành hồi cứu số liệu từ 01/01/2019 đến 31/10/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Ngân hàng Tế bào gốc, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang, hồi cứu.

2.4. Cỡ mẫu: Chọn mẫu toàn bộ.

2.5. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu

Biến số nghiên cứu:

- Nhóm biến số về thông tin chung của người hiến: giới, cân nặng, chiều cao, chỉ số BMI, thể tích máu.

- Nhóm biến số dùng cho đánh giá chất lượng khối BCHPTT: Số lượng bạch cầu, số lượng BCHPTT, Hematocrit (Hct).

- Nhóm biến số dùng để xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng của khối BCHPTT: Số lượng bạch cầu thu được, số lượng BCHPTT, số lượng tiểu cầu, Hct, Hemoglobin (Hb), thể tích khối BCHPTT, tốc

độ máu đầu vào, tổng thời gian gạn tách, tổng thể tích máu xử lý.

Phương pháp thu thập số liệu: Hồi cứu số liệu từ hồ sơ của khối BCHTT gạn tách và thu thập số liệu của người hiến trên phần mềm HIS.

2.6. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Chọn người hiến phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.
- Bước 2: Làm các xét nghiệm cho người hiến, bao gồm: công thức máu, HIV, HBV, HCV, giang mai.
- Bước 3: Sử dụng thuốc kích bạch cầu cho người hiến: G-CSF 5 μ g/kg kết hợp Dexamethasone 4 mg.
- Bước 4: Gạn tách BC sau 8 giờ dùng thuốc bằng hệ thống máy tự động máy Optia Spectra Version 7.0 của Mỹ.
- Bước 5: Làm các xét nghiệm cho đơn vị BCHTT, bao gồm: HIV, HBV, HCV, giang mai, nhóm máu, sàng lọc kháng thể bất

thường.

- Bước 6: Thu thập và xử lý số liệu theo mục tiêu nghiên cứu.

2.7. Tiêu chuẩn đánh giá chất lượng khối BCHTT [7]

Số lượng BCHTT $\geq 10 \times 10^9$.

2.8. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

Thống kê mô tả: Đối với các biến số định tính cần xác định tần số và tỷ lệ của các biến số nghiên cứu. Đối với biến số định lượng cần xác định giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất và lớn nhất. Mô tả mối tương quan giữa 2 biến định lượng bằng hệ số tương quan Spearman ký hiệu là R_s .

Thống kê suy luận: sử dụng kiểm định phi tham số để so sánh giá trị trung bình ở 2 nhóm khác nhau. Khoảng tin cậy 95%, với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của người hiến bạch cầu

Bảng 3.1. Đặc điểm nhân khẩu học của người hiến (n=50)

Đặc điểm		$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Chiều cao (cm)		166,6 $\pm$ 6,7	150 – 182
Cân nặng (kg)		63,3 $\pm$ 9	47 – 85
Chỉ số BMI (cân nặng/chiều cao ²)		22,8 $\pm$ 2,7	19 - 29
Tổng thể tích máu cơ thể (ml)		4.245,8 $\pm$ 578,9	3.039 – 5.456
		n	%
Giới	Nam	40	80
	Nữ	10	20
	Tổng số	50	100

Nhận xét: Trong số 50 người gạn tách BCHTT: Nam chiếm tỷ lệ 80%, nữ chiếm tỷ lệ 20%. Chiều cao chung từ 150-182cm, cân nặng thấp nhất là 47 kg và cao nhất là 85 kg, chỉ số BMI dao động từ 19 đến 29, thể tích máu trung bình là 4.245,8 ml.

Bảng 3.2. Đặc điểm xét nghiệm tế bào máu trước khi thu thập BCHTT

Chỉ số	Đơn vị	Trước huy động bạch cầu $\bar{X} \pm SD$	Sau kích BC $\bar{X} \pm SD$	p
Số lượng bạch cầu	G/L	$7,2 \pm 1,9$	$36,2 \pm 9,5$	< 0,05
Số lượng BCHTT	G/L	$4,3 \pm 1,6$	$33,5 \pm 9,7$	< 0,05
Số lượng hồng cầu	T/L	$2,1 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,9$	> 0,05
Hematocrit	L/L	$0,4 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	> 0,05
Huyết sắc tố	g/L	$140,8 \pm 12,6$	$142,2 \pm 11,8$	> 0,05

Nhận xét: Số lượng bạch cầu nói chung và BCHTT sau kích BC tăng có ý nghĩa thống kê so với trước khi kích BC. Trong khi đó các chỉ số: số lượng hồng cầu, hematocrit và huyết sắc tố không có sự khác biệt giữa trước và sau khi kích BC.

3.2. Chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính gạn tách

Bảng 3.3. Kết quả của quy trình gạn tách khối BCHTT

Đặc điểm	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$
Thời gian thực hiện	phút	$131,1 \pm 23,1$
Tốc độ máu xử lý	ml/phút	$43,9 \pm 5,9$
Tổng thể tích máu xử lý	ml	$5693,4 \pm 976,2$
Thể tích khối BCHTT thu được	ml	$433,9 \pm 78,7$

Nhận xét: Thời gian thực hiện gạn tách khối BCHTT là $131,1 \pm 23,1$ phút và tổng thể tích máu xử lý là $43,9 \pm 5,9$ (ml/phút), trong đó thể tích khối BCHTT thu được là $433,9 \pm 78,7$ ml

Bảng 3.4. Thành phần các tế bào máu trong khối BCHTT

Chỉ số	Đơn vị	$\bar{X} \pm SD$
Số lượng bạch cầu	10^9	$34,9 \pm 19,1$
Số lượng BCHTT	10^9	$27,5 \pm 19,4$
Số lượng hồng cầu	10^{12}	$0,3 \pm 0,2$
Hematocrit	L/L	$0,07 \pm 0,03$
Huyết sắc tố	g/L	$18,9 \pm 12,4$

Nhận xét: Các thành phần tế bào trong khối BCHTT: Số lượng bạch cầu là $34,9 \times 10^9$ trong đó số lượng BCHTT là $27,5 \times 10^9$, số lượng hồng cầu còn lại trong khối BCHTT là $0,3 \times 10^{12}$. Các thành phần tế bào trong khối bạch cầu đạt theo yêu cầu của Thông tư 26. Trong 50 khối không có đơn vị nào bị loại do không đạt tiêu chuẩn.

Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm vi sinh của các khối BCHTT sau gạn tách

Đặc điểm	Kết quả	n	Tỷ lệ (%)
XN sàng lọc HIV, HBV, HCV, giang mai	Âm tính	50	100
	Dương tính	0	0
Cấy vi khuẩn, vi nấm	Âm tính	50	100
	Dương tính	0	0

Nhận xét: Tất cả các khối BCHTT được tiến hành xét nghiệm sàng lọc HIV, HBV, HCV, giang mai và cấy khuẩn đều cho xét nghiệm âm tính và không gặp khối BCHTT nào có phản ứng dương tính với các bệnh lây truyền qua đường máu.

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng khối BCHTT gạn tách**Bảng 3.6. Các yếu tố cơ thể ảnh hưởng đến khối BCHTT**

Chỉ số	Số lượng bạch cầu sau gạn (10^9)		Số lượng BCHTT (10^9)	
	R	p	R	p
BMI	-0,042	>0,05	-1.067	>0,05
Cân nặng	0,114	> 0,05	-1.014	> 0,05
Chiều cao	0,043	> 0,05	0,007	> 0,05
Thể tích máu cơ thể	0,61	0,01	0,09	<0,05

Nhận xét: Trong các yếu tố cơ thể được xem xét ảnh hưởng đến khối BCHTT, chỉ có thể tích máu của cơ thể người hiến máu có mối quan hệ tương quan thuận đến số lượng bạch cầu sau gạn và số đếm BCHTT trong khối, sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Các chỉ số xét nghiệm trước gạn ảnh hưởng đến khối BCHTT

Chỉ số trước gạn của NHM	Đơn vị	Số lượng BCHTT (10^9)	
		R	p
Số lượng bạch cầu	G/l	0,79	0,01
Số lượng BCHTT	G/l	0,80	0,01
Số lượng bạch cầu Lympho	G/l	-0,19	> 0,05
Hematocrit	T/l	0,24	>0,05
Nồng độ BCHTT	10^9	0,69	>0,05

Nhận xét: Số lượng bạch cầu và BCHTT ban đầu của NHM có tương quan thuận tương đối chặt chẽ đến chất lượng của khối BCHTT thu được với Rs lần lượt là 0,79; 0,80 ($p = 0,01$). Các chỉ số về số lượng bạch cầu lympho, Hematocrit, nồng độ BCHTT không có tương quan đối với số đếm BCHTT trong khối BCHTT.

Bảng 3.8. Các chỉ số quy trình gạn tách ảnh hưởng đến khối BCHTT

Các chỉ số	Đơn vị	Số đếm BCHTT (10^9)	
		R	p
Thời gian	Phút	0,45	0,01
Tốc độ xử lý máu trung bình	ml/phút	0,23	>0,05
Tổng thể tích máu xử lý	ml	0,61	0,01
V khối BCHTT	L	0,016	>0,05

Nhận xét: Thời gian thực hiện và tổng thể tích máu xử lý có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê ($p=0,01<0,05$) đến số lượng BCHTT. Tốc độ xử lý máu trung bình không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê đến.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm chung của người hiến**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có hai nhóm NHM bao gồm 40 nam và 10 nữ (bảng 3.1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng

tương tự như tác giả Brockmann và cs khi tiến hành nghiên cứu trên 378 NHM (157 là nữ và 221 nam) nam giới chiếm ưu thế hơn nữ giới [1]. Trong nghiên cứu của tác giả Lee và cs khi tiến hành nghiên cứu ở bệnh viện St. Mary's trên 281 NHM được tuyển chọn theo tiêu chuẩn của ngân hàng máu Hàn Quốc thì nam giới là 270 người chiếm tỷ lệ 96,1%, nữ giới là 11 người chiếm tỷ lệ là 3,9% [8].

Về đặc điểm cơ thể người hiến trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: chiều cao trung bình của hai nhóm đối tượng là $166,6 \pm 6,7$ (cm), trong đó chiều cao thấp nhất là 150(cm) cao nhất là 182(cm); trong khi đó trọng lượng cơ thể trung bình của hai nhóm là $63,3 \pm 9,00$ (kg), thấp nhất là 47(kg) và cao nhất là 85(kg). Chỉ số BMI trung bình của cả hai nhóm là $22,8 \pm 2,7$, chỉ số BMI cao nhất là 29 và thấp nhất là 19. Tổng thể tích máu trung bình của hai nhóm đối tượng là $4245,8 \pm 578,9$ (ml). So sánh với kết quả nghiên cứu của tác giả Lee và cs, có sự khác biệt, ví dụ như chiều cao trung bình của nhóm nghiên cứu của tác giả Lee và cs là $174,1 \pm 5,9$ (cm) cao hơn chiều cao trung bình của nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $166,6 \pm 6,7$ (cm), tương tự như vậy các chỉ số về trọng lượng cơ thể của NHM trong nghiên cứu của tác giả là $71,6 \pm 9,5$ (kg) cũng nặng hơn so với trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi $63,3 \pm 9,0$ (kg) sự khác nhau này có thể lý giải do sự khác nhau về điều kiện sống, văn hóa quốc gia ảnh hưởng đến thói quen ăn uống và do đặc điểm di truyền chủng tộc khác nhau [8].

Hiệu quả của việc sử dụng thuốc huy động bạch cầu được thể hiện ở bảng 3.2. Trong bảng này cho chúng ta thấy số lượng bạch cầu tổng số trước huy động $7,2 \pm 1,9$ ($10^9/l$) và số lượng bạch cầu sau huy động của NHM là $36,2 \pm 9,5$ ($10^9/l$), số lượng bạch cầu sau huy động trung bình gấp 5 lần so với bạch cầu trước huy động, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Số lượng BCHTT trước huy động trung bình của cả hai giới là $4,3 \pm 1,6$ ($10^9/l$) thấp hơn khoảng 9 lần so với số lượng sau huy động là $33,5 \pm 9,7$ ($10^9/l$). Việc tăng cao số lượng là do dùng thuốc G-CSF $5\mu g/kg$ kết hợp Dexamethasone 4 mg sau 12 giờ để huy động được số lượng lớn bạch cầu ra máu ngoại vi của NHM và tập trung vào số lượng BCHTT để thu được số lượng đạt tiêu chuẩn trong túi sản phẩm. So sánh giá trị bạch cầu trước và sau huy động, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của tác giả Lee và cs có số lượng bạch cầu tổng số là $6,3 \pm 1,3$ ($10^9/l$) và BCHTT trước huy động bình thường, sau huy động số lượng bạch cầu tổng số và BCHTT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [8]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như tác giả Stroncek và cs khi tiến hành nghiên cứu trên 20 NHM được chia làm 3 nhóm (nhóm một có sử dụng thuốc huy động G-CSF, nhóm hai sử dụng thuốc huy động G-CSF kết hợp Dexamethasone, nhóm ba không sử dụng thuốc huy động), kết quả nghiên cứu ở nhóm đối tượng sử dụng thuốc huy động G-CSF kết hợp với Dexamethasone cho số lượng bạch cầu tổng số, BCHTT, bạch cầu lympho

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đối tượng với $p < 0,001$, các chỉ số còn lại cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [9].

4.2. Đánh giá chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính

Bảng 3.3 là kết quả thực hiện quy trình gạn tách khối BCHTT trong nghiên cứu của chúng tôi. Khoảng thời gian trung bình thực hiện quy trình là 131,1 (phút) thấp nhất là 108 phút và thời gian gạn tách lâu nhất là 161,2 (phút). Thời gian gạn tách phụ thuộc vào tình mạch của NHM nếu tĩnh mạch to và áp lực dòng chảy lớn thì thời gian gạn tách sẽ ngắn. Tốc độ máu xử lý 43,9 (ml/phút) với tốc độ xử lý máu thấp nhất là 38 (ml/phút) và cao nhất là 49,8 (ml/phút) tốc độ xử lý máu theo chu kỳ của máy gạn tách để ly tâm lấy được BCHTT không làm ảnh hưởng đến sức khỏe của NHM. Tổng thể tích máu xử lý là 5693,4 (ml) và kết quả nghiên cứu của chúng tôi về thể tích máu xử lý trung bình chung cho cả hai giới cũng tương tự như tác giả Nguyễn Bá Khanh và cs khi nghiên cứu trên 30 NHM tham gia gạn tách BCHTT tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương [10].

Kết quả các thành phần của khối BCHTT thu được ở bảng 3.4 cho thấy số lượng bạch cầu trung tính của hai nhóm là $34,9 \times 10^9$, trong đó số lượng bạch cầu hạt trung tính là chiếm tỷ lệ chủ yếu trong khối BCHTT là $27,5 \times 10^9$ và số lượng hồng cầu còn lại trong khối là $0,3 \times 10^{12}$, lượng huyết sắc tố khoảng 18,9 g/L. 50 khối sản phẩm BCHTT đều được chúng tôi thực hiện cấy vi khuẩn, vi nấm và kết quả là không gặp trường hợp nào

có phản ứng dương tính (bảng 3.5). Tất cả các mẫu đều âm tính thể hiện sự đảm bảo tính an toàn theo qui định cho qui trình truyền chế phẩm máu cho người bệnh. Khối BCHTT là chế phẩm máu bắt buộc phải thực hiện xét nghiệm đánh giá vì truyền cho người bệnh, phản ứng miễn dịch của người bệnh hầu như không còn, do đó nếu người bệnh bị nhiễm một trong số các yếu tố lây nhiễm trên khi truyền máu thì nguy cơ tử vong là cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đề cập số lượng bạch cầu lympho còn lại trong khối BCHTT tuy nhiên chúng tôi không phân tích nhiều mặc dù bạch cầu lympho có nguy cơ gây ra ghép chống chủ đối với người bệnh nhận khối BCHTT nhưng tất cả các khối này đều được thực hiện chiếu xạ 100% để bất hoạt bạch cầu lympho. Nghiên cứu của tác giả Banacloche và cs cũng tiến hành chiếu xạ 100% các túi BCHTT để tránh tổn thương phổi cấp do truyền máu [11]. Nghiên cứu này của chúng tôi tương tự như tác giả Nguyễn Bá Khanh, khối BCHTT sau khi thu được đều thực hiện chiếu xạ 100% với liều chiếu 25Gy/15 phút và sản phẩm sau khi chiếu xạ được sử dụng trong vòng 24 giờ kể từ khi tiến hành gạn tách [10].

4.3. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến chất lượng khối bạch cầu hạt trung tính

Đầu tiên là mối tương quan giữa các yếu tố về chỉ số BMI, cân nặng, chiều cao của NHM với chất lượng của khối BCHTT. Kết quả phân tích được thể hiện ở bảng 3.6, cho thấy mối tương quan nghịch giữa các chỉ số trên lần lượt có giá trị R_s là -0,042; 0,114;

0,043 và $p > 0,05$. Từ kết quả phân tích thu được chúng tôi kết luận giữa các yếu tố này chưa ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê với chất lượng của đối tượng trong nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như tác giả Nguyễn Thành Luân khi nghiên cứu 15 người hiến TBG CD34+ không ghi nhận mối tương quan giữa độ tuổi và tế bào CD34+, các chỉ số về BMI, cân nặng và chiều cao cũng cho kết quả tương tự [12].

Tiếp theo xem xét đến mối tương quan giữa các chỉ số huyết học của NHM trước khi bắt đầu quá trình gạn tách với chất lượng của khối BCHTT thu được. Kết quả của phân tích này được thể hiện ở bảng 3.7, cho thấy các chỉ số về số lượng Hct, bạch cầu lympho không có mối tương quan chặt chẽ có ý nghĩa thống kê đến chỉ số chất lượng của khối BCHTT với $p > 0,05$. Riêng chỉ số bạch cầu và BCHTT trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận về số lượng tế bào trước gạn với sau gạn đến chỉ số chất lượng của khối BCHTT với R_s lần lượt là 0,79; 0,80 và $p < 0,05$. Sở dĩ có mối tương quan này là vì chúng tôi đã sử dụng G-CSF (chất huy động đã được sử dụng phổ biến trên thế giới từ năm 1990 và hiện nay vẫn được sử dụng) kết hợp với Dexamethasone trong việc huy động kích thích sản sinh tăng số lượng BCHTT phục vụ cho gạn tách từ tế bào máu ngoại vi. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Bá Khanh và cs khi xây dựng qui trình chỉ định và tạo nguồn khối BCHTT đã được hội đồng khoa học của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương phê duyệt cũng

cho kết quả tương tự [10].

Xem xét mối tương quan giữa các thông số của qui trình gạn tách, bao gồm: tốc độ xử lý máu, thời gian thực hiện qui trình và tổng thể tích máu xử lý với số lượng BCHTT (bảng 3.8) cho thấy, tổng thể tích máu xử lý và thời gian thực hiện qui trình có mối tương quan thuận, có ý nghĩa thống kê với số lượng BCHTT với R_s lần lượt là 0,45; 0,61; $p < 0,05$. Thông số về tốc độ xử lý máu không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê đến chỉ số này ($p > 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Khối BCHTT sau gạn tách có thể tích trung bình là 433,9 (ml) đạt tiêu chuẩn của Thông tư 26 với tổng số BCHTT thu được trong mỗi sản phẩm trung bình là $27,5 \times 10^9$. 100% các khối BCHTT trong nghiên cứu âm tính với xét nghiệm các tác nhân lây nhiễm qua đường truyền máu. Xem xét một số yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng khối BCHTT nhận thấy: Các chỉ số tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao, BMI, tốc độ xử lý máu không liên quan đến chất lượng khối BCHTT. Số lượng tế bào bạch cầu, số lượng BCHTT trước gạn tách của NHM, tổng thể tích máu xử lý và thời gian thực hiện có mối tương quan thuận chặt với số lượng BCHTT thu được trong túi sản phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brockmann F, Kramer M, Bornhäuser M, Ehninger G, Hölig K: Efficacy and side effects of granulocyte collection in healthy donors. Transfusion medicine and

- hemotherapy: offzielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie 2013, 40(4):258-264.
2. **Calitri C, Ruberto E, Castagnola E:** Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia: Do the presently available data really support this practice? 2018, 101(6):721-727.
 3. **Strauss RG, Klein HG, Leitman SF, Price TH, Lichtiger B, Martinez F, Reesink HW, Panzer S:** Preparation of granulocyte concentrates by apheresis: collection modalities in the USA. Vox sanguinis 2011, 100(4):426-433.
 4. **Bùi Thị Vân Nga, Phạm Ngọc Tú, Vũ Thị Hương, Trần Thu Hà, Bạch Quốc Khánh, Trí NA:** Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn-vi nấm gây bệnh tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương. Tạp chí Y học Việt Nam 2016, 446:72-80.
 5. **Bùi Thị Vân Nga, Phạm Ngọc Tú, Vũ Thị Hương, Trần Thị Kim Cúc, Nguyễn Thị Hảo, Bạch Quốc Khánh:** Nghiên cứu đặc điểm các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2013-2015. Tạp chí Y học Việt Nam 2016, 446:89-96.
 6. **Nguyễn Thị Thanh Dung, Bạch Quốc Khánh, Bùi Thị Vân Nga:** Nghiên cứu mô hình vi khuẩn - nấm gây bệnh trên bệnh nhân điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2010-2011. Tạp chí y học Việt Nam 2012, 396(9-13)
 7. **Bộ Y tế (2013),** Thông tư hướng dẫn về hoạt động truyền máu. 2013
 8. **Lee JM, Choi SJ, Kim HS, Yang M, Kim Y, Lee JW, Lim J:** Analysis of hematologic parameters of donors, patients, and granulocyte concentrates to predict successful granulocyte transfusion. Blood research 2019, 54(1):52-56
 9. **Stroncek DF, Yau YY, Oblitas J, Leitman SF:** Administration of G--CSF plus dexamethasone produces greater granulocyte concentrate yields while causing no more donor toxicity than G--CSF alone. Transfusion 2001, 41(8):1037-1044.
 10. **Nguyễn Bá Khanh, Trần Ngọc Quế, Lê Xuân Thịnh, Võ Thị Thanh Bình, Bạch Quốc Khánh:** Kết quả tạo nguồn và ứng dụng khối bạch cầu hạt điều trị cho bệnh nhân giảm bạch cầu hạt và nhiễm khuẩn nặng tại Viện Huyết học-Tuyền máu Trung ương giai đoạn 2017-2020. Tạp chí y học Việt Nam 2020, 496 (352-361).
 11. **Gea-Banacloche J:** Granulocyte transfusions: A concise review for practitioners. Cytotherapy 2017, 19(11): 1256-1269.
 12. **Nguyễn Thành Luân:** Kết quả gạn tách tế bào gốc máu ngoại vi của trẻ em tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2014-2020. Luận văn thạc sỹ. Hà Nội: Đại học Y Hà Nội; 2020.

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM CHỈ SỐ BẠCH CẦU HẠT CHƯA TRƯỞNG THÀNH TRONG MÁU NGOẠI VI BẰNG PHƯƠNG PHÁP NHUỘM HUỖNH QUANG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Thị Thảo¹, Trần Thanh Tùng¹, Quách Châu Tài¹,
Nguyễn Lý Minh Duy¹, Phan Nguyễn Vũ Linh¹,
Phạm Thị Kim Vân¹, Nguyễn Thị Thoa¹, Nguyễn Thị Bích Trâm¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành-Immature Granulocytes (IG) bằng phương pháp nhuộm huỳnh quang ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (NKH) tại Bệnh viện Chợ Rẫy; đánh giá mối tương quan của IG với các chỉ số cận lâm sàng khác.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, thực hiện trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nhập khoa Hồi sức Cấp cứu Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 06/2023 đến tháng 12/2023. Các mẫu máu được phân tích huyết học và chỉ số IG bằng máy nhuộm huỳnh quang tự động. Nghiên cứu ghi nhận thêm chỉ số IG ở nhóm chứng là 392 bệnh nhân không nhiễm khuẩn.

Kết quả: Qua nghiên cứu 86 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận: số lượng IG# trung vị là 0,64 G/L [0,35–1,18]; trung vị IG% là 4,85% [2,80–6,77], cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm không nhiễm khuẩn ($p < 0,001$). IG# có tương quan thuận với WBC ($r=0,67$; $p<0,001$), Neutrophil ($r=0,67$; $p<0,001$), và Lactate ($r=0,326$; $p=0,002$). IG% tương quan với

điểm SOFA ($r=0,221$; $p=0,041$). IG không tương quan với CRP, PCT.

Kết luận: IG là chỉ số có thể hỗ trợ chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, với ưu điểm là một thông số trong xét nghiệm thường quy, nhanh chóng và không tốn kém thêm chi phí cho bệnh nhân.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, bạch cầu hạt chưa trưởng thành, IG, nhuộm huỳnh quang, SOFA.

SUMMARY

INVESTIGATION OF LABORATORY CHARACTERISTICS AND PERIPHERAL BLOOD IMMATURE GRANULOCYTES USING FLUORESCENCE STAINING IN PATIENTS WITH SEPSIS AT CHO RAY HOSPITAL

Background: Sepsis is a major cause of mortality worldwide.

Objectives: To investigate the immature granulocyte index (IG) by fluorescence staining in patients with sepsis at Cho Ray Hospital; and to evaluate the correlation of IG with other laboratory parameters.

Subjects and Methods: A cross-sectional descriptive study on sepsis patients admitted to ICU at Cho Ray Hospital from June to December 2023. Blood samples were analyzed using automated fluorescence staining. The study also recorded IG index in the control group of 392

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thảo

SĐT: 0908445051

Email: thaochoray@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

non-infected patients.

Results: Among 86 patients, median IG# was 0.64 G/L [0.35–1.18], median IG% was 4.85% [2.80–6.77], statistically significantly higher when compared with the non-infected group ($p < 0.001$). IG# positively correlated with WBC, Neutrophils, and Lactate levels. IG% correlated with SOFA score. No correlation was found between IG and CRP, PCT.

Conclusions: IG is an index that can support the diagnosis of sepsis, with the advantage of being a parameter in routine testing, quick and not incurring additional costs for the patient.

Keywords: Sepsis, Immature Granulocyte, IG, Fluorescence staining, SOFA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là một vấn đề y tế quan trọng, một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới. Việc chẩn đoán sớm có ý nghĩa quan trọng giúp cải thiện tiên lượng và giảm chi phí điều trị. Tuy nhiên, các phương pháp chẩn đoán hiện tại như cấy máu hoặc các dấu ấn viêm như C Reactive Protein, Procalcitonin (CRP, PCT) còn hạn chế về độ nhạy, đặc hiệu hoặc thời gian có kết quả. Trong những năm gần đây, chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG), vốn không xuất hiện ở người khỏe mạnh, đã được xem là một chỉ điểm tiềm năng cho phản ứng viêm sớm, đặc biệt trong nhiễm khuẩn huyết. Đề tài này được thực hiện nhằm đánh giá giá trị của IG trong chẩn đoán bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (NKH) tại Bệnh viện Chợ Rẫy [1], [2], [3].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu là mẫu bệnh phẩm máu toàn phần chống đông bằng EDTA-K3 1mg/ml của bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết, lấy máu

trong vòng 24 giờ nhập viện tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Chợ Rẫy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả, thời gian từ ngày 01/06/2023 đến 31/12/2023.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Mẫu máu của bệnh nhân > 16 tuổi nhập Khoa Hồi sức cấp cứu có chẩn đoán NKH hoặc sốc nhiễm khuẩn dựa theo tiêu chuẩn của Hội nghị đồng thuận về nhiễm khuẩn huyết năm 2016 của Society of Critical Care Medicine (SCCM)/European Society of Intensive Care medicine (ESICM).

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ không đầy đủ. Bệnh nhân có bệnh lý ác tính huyết học gây giảm bạch cầu hạt và/hoặc có Blast ở máu ngoại vi. Bệnh nhân có bệnh lý ác tính ngoài hệ tạo máu. Bệnh nhân trong tình trạng suy giảm miễn dịch (sử dụng corticoid 1 tháng trước, hóa, xạ trị 3 tháng trước, thuốc ức chế miễn dịch, ghép tạng đặc, cấy ghép tế bào gốc tạo máu, AIDS). Bệnh nhân đang sử dụng thuốc kích thích tăng trưởng bạch cầu.

Phương pháp chọn mẫu: Chúng tôi chọn tất cả mẫu máu của bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn tiếp nhận mẫu trong thời gian nghiên cứu từ ngày 01/06/2023 đến ngày 31/12/2023 tại khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tiêu chuẩn mẫu đạt:

- Mẫu được chứa trong ống nghiệm có chất chống đông bằng EDTA-K3 1mg/ml.

- Đúng thể tích theo vạch quy định trên ống nghiệm.

- Thời gian lấy mẫu đến khi nhận mẫu không quá 2h.

- Mẫu không đông, không tiêu huyết.

Phương pháp thu thập số liệu IG (Immature Granulocytes): Giá trị IG được thu thập bằng phương pháp nhuộm huỳnh

quang dựa trên nguyên lý dòng chảy động học (Flowcytometry) kết hợp với Laser bán dẫn trên hệ thống máy huyết học tự động Series XN 1000 với hóa chất chính hãng.

Tiến hành kỹ thuật xét nghiệm đo bạch cầu IG:

- Mẫu máu toàn phần được máy tự động hút và pha loãng với hóa chất Celpack DCL sau đó đưa vào buồng đo bạch cầu WDF channel.

- Trong buồng đo bạch cầu WDF channel: mẫu máu được tự động trộn với thuốc thử đặc biệt Lycercell WDF để phá hủy hồng cầu và tiểu cầu, đồng thời xuyên thấu các tế bào bạch cầu. Mức độ tác động xuyên thấu của hóa chất ly giải Lycercell WDF đối với từng loại bạch cầu khác nhau tùy thuộc vào tính chất của bạch cầu.

- Nhuộm huỳnh quang: Thuốc nhuộm huỳnh quang Polimethine trong hóa chất Fluorocell WDF đánh dấu acid nucleic (RNA và DNA) có trong nhân tế bào và các vật chất di truyền trong cấu trúc nội bào.

- Mẫu thử sau đó được đi qua một buồng đo công nghệ Flowcytometry, nơi từng tế bào được chiếu bởi tia laser bán dẫn 633 nm.

- Bạch cầu IG, với hàm lượng acid nucleic cao, sẽ phát tín hiệu mạnh hơn so với bạch cầu trưởng thành.

Biến số nghiên cứu: tuổi, giới tính, tiêu

chuẩn Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), điểm Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), điểm Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), điểm Charlson, kết quả cấy bệnh phẩm, tác nhân gây bệnh, CRP, PCT, Lactate, Creatinin, Bilirubin, RBC, HCT, Hb, PLT, MPV, WBC, Neutrophil, IG#, IG%.

Phương pháp toán thống kê được áp dụng: Nhập liệu bằng Epidata 3.1, phân tích bằng STATA 13.0 và R. Sử dụng các phép kiểm T, ANOVA, Kruskal-Wallis, hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến. Mức ý nghĩa: $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi có 86 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình là $59,0 \pm 13,9$ tuổi (từ 18 – 99 tuổi). Tỉ số nam/nữ là 1,46:1. Đồng thời nghiên cứu cũng ghi nhận thêm giá trị IG ở 392 bệnh nhân không nhiễm khuẩn (nhóm chứng).

Đặc điểm về độ nặng của bệnh được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Đặc tính	Trung vị [Khoảng tứ phân vị]	Cao nhất	Thấp nhất
Điểm SOFA	10,00 [6,00 ; 13,75]	19	2
Điểm APACHE II	19,00 [15,25 ; 26,00]	47	7
Điểm Charlson	2,00 [1,00 ; 5,00]	9	0

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm SOFA trung vị của nhóm nghiên cứu là 10 điểm, thấp nhất là 2 và cao nhất là 19. Điểm APACHE II trung vị của nhóm nghiên cứu là 19 điểm, thấp nhất là 7 và cao nhất là 47. Điểm Charlson trung vị của nhóm nghiên cứu là 2 điểm, thấp nhất là 0 và cao nhất là 9.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân NKH

Chúng tôi ghi nhận NKH có thể gây ảnh hưởng lên cả ba dòng tế bào máu là hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu (bảng 2). Các đặc điểm về sinh hóa được trình bày trong bảng 3.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học của mẫu nghiên cứu

Xét nghiệm (n=86)	Trung vị [Khoảng tứ phân vị]	Thấp nhất	Cao nhất
RBC (T/L)	3,33 [2,79 ; 3,77]	1,41	4,91
HCT (%)	28,35 [24,75 ; 33,25]	17,10	46,20
Hemoglobin (g/L)	94,00 [83,25 ; 110,75]	68,00	150,00
MCV (fL)	89,25 [85,3 ; 93,03]	70,00	121,30
RDW (%)	15 [14,20 ; 16,40]	11,80	32,90
Tiểu cầu (G/L)	136,00 [81,00 ; 200,75]	10,00	783,00
MPV (fL)	10,70 [9,90 ; 11,50]	8,80	19,50
Bạch cầu (G/L)	14,57 [10,47 ; 21,37]	0,12	56,57
Neutrophil (G/L)	12,68 [8,99 ; 18,82]	0,06	51,62
Lymphocyte (G/L)	0,94 [0,49 ; 1,33]	0,06	5,55

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có tình trạng thiếu máu. Giá trị trung vị của hemoglobin là 94,00 g/L, khoảng tứ phân vị [83,25 ; 110,75] g/L.

Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa của mẫu nghiên cứu

Xét nghiệm (n=86)	Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (X ± SD)	Cao nhất	Thấp nhất
Creatinin (mg/dL)	1,88 ± 0,19	9,93	0,30
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	2,3 ± 0,4	22,6	0,2
Lactate (mmol/l)	3,6 ± 0,4	20,6	0,8
PCT (ng/mL)	52,9 ± 15,0	911,4	0,1
CRP (mg/L)	150,2 ± 10,3	425,0	18,1

Nhận xét: Chỉ số đánh giá chức năng gan thận của đối tượng nghiên cứu tăng cao, với: Creatinin trung bình 1,88 (mg/dL), chỉ số Bilirubin toàn phần trung bình 2,3 μmol/L. Chỉ số viêm: PCT trung bình là 52,9 ng/mL và CRP trung bình 150,2 mg/L.

3.3. Đặc điểm chỉ số IG ở nhóm bệnh nhân NKH

Bảng 4. Số lượng #IG và tỷ lệ IG% trong nhóm nghiên cứu

Đặc tính	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung vị	Khoảng tứ phân vị	Cao nhất	Thấp nhất
#IG (G/L)	1,00	1,18	0,64	[0,35 ; 1,18]	8,14	0,03
IG%	5,91	4,96	4,85	[2,80 ; 6,77]	29,50	1,20

Nhận xét: Phân bố số lượng #IG và IG% ở nhóm dân số nghiên cứu không có phân phối chuẩn $p < 0,01$ (phép kiểm Komogorov – Smirnov). Trung vị #IG là 0,64 (G/L) với khoảng tứ phân vị [0,35 ; 1,18] giá trị cao nhất 8,14 và giá trị thấp nhất 0,03. Trung vị IG% là 4,85% với khoảng tứ phân vị [2,80 ; 6,77] giá trị cao nhất 29,50 và giá trị thấp nhất 1,20.

3.4. So sánh đặc điểm chỉ số IG ở nhóm bệnh nhân NKH với nhóm không nhiễm khuẩn

Bảng 5. So sánh IG# và IG% nhóm NKH và không có nhiễm khuẩn

	Nhóm	n	Mean	SD	p
IG#	Không nhiễm khuẩn	392	0,248	0,03	<0,001
	Có nhiễm khuẩn huyết	86	1,0	1,18	
IG%	Không nhiễm khuẩn	392	0,321	0,34	<0,001
	Có nhiễm khuẩn huyết	86	59,13	4,96	

Nhận xét: Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng và tỷ lệ phần trăm bạch cầu hạt chưa trưởng thành (IG#, IG%) giữa nhóm nghiên cứu và nhóm không có nhiễm khuẩn.

3.5. Mối tương quan giữa chỉ số bạch cầu hạt chưa trưởng thành với một số đặc điểm cận lâm sàng khác

Số lượng #IG có tương quan thuận với WBC và NEU, với $p < 0,001$. Tỷ lệ %IG tương quan không có ý nghĩa với hầu hết chỉ số, ngoại trừ SOFA ($p = 0,041$). Mối tương quan với lactate cũng khá đáng chú ý ($p = 0,002$) (bảng 6).

Bảng 6. Mối tương quan giữa IG và các chỉ số cận lâm sàng khác

Biến số tương quan	Chỉ số IG	Hệ số tương quan (r)	Khoảng tin cậy 95% (KTC 95%)	Trị số p
WBC	Số lượng #IG (G/L)	0,670	(-0,066) – (-0,176)	0,000
	Tỷ lệ IG (%)	-0,079	(-0,033) – 6,493	0,472
NEU	Số lượng #IG (G/L)	0,668	(-0,058) – (0,068)	0,000
	Tỷ lệ IG (%)	0,070	(-0,030) – 6,447	0,521
NLR	Số lượng #IG (G/L)	0,154	0,006 – 0,872	0,159
	Tỷ lệ IG (%)	0,107	(-0,018) – 6,370	0,327
PCT	Số lượng #IG (G/L)	0,185	0,010 – 0,851	0,113
	Tỷ lệ IG (%)	0,144	0,005 – 5,469	0,219
CRP	Số lượng #IG (G/L)	0,044	0,001 – 0,922	0,688
	Tỷ lệ IG (%)	0,050	0,003 – 5,538	0,649
Lactate	Số lượng #IG (G/L)	0,326	0,606 – 0,109	0,002
	Tỷ lệ IG (%)	0,115	5,329 – 0,161	0,292
SOFA	Số lượng #IG (G/L)	0,187	0,517 – 0,480	0,085
	Tỷ lệ IG (%)	0,221	3,517 – 0,240	0,041

IV. BÀN LUẬN

Giá trị số lượng và tỷ lệ IG ở bệnh nhân NKH trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng không nhiễm khuẩn. Khi so sánh với các nghiên cứu khác, khoảng giá trị của IG và tỷ lệ IG có thể khác nhau, nhưng nhìn chung giá trị của IG ở nhóm NKH và không NKH

đều khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Ansari-Lari và cộng sự ($n=104$) cho thấy chỉ số IG ở nhóm nhiễm trùng là $1,6 \pm 2,8$ G/l, còn ở nhóm không nhiễm trùng là $0,7 \pm 0,8$ G/l, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [4]. Trong nghiên cứu của Nierhaus và cộng sự ($n=70$), cũng cho thấy chỉ số IG ở nhóm

nh nhiễm trùng là $0,63 \pm 1,042$ G/l, còn nhóm không nhiễm trùng là $0,427 \pm 1,367$, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p < 0,0001$, giá trị phân biệt giữa nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn tốt nhất trong 48 giờ sau chẩn đoán nhiễm khuẩn [3].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận số lượng #IG tương quan thuận với WBC và NEU với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,67$ và $r = 0,668$ (Spearman, $p < 0,001$) ở những bệnh nhân NKH. Ghi nhận này phù hợp với sinh lý bệnh của NKH, trong đó nhiễm khuẩn nặng kích hoạt tủy xương giải phóng nhiều bạch cầu hạt chưa trưởng thành hơn vào máu ngoại vi như một phần của phản ứng miễn dịch bẩm sinh. Những kết quả này nhấn mạnh giá trị của số lượng #IG như một dấu hiệu của phản ứng viêm ở những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết. Trong nghiên cứu của Esra Yarar ($n=528$), số lượng #IG cũng có mối tương quan thuận với WBC và NEU ($p < 0,05$) [5].

Ngược lại, tỷ lệ IG% không cho thấy mối tương quan đáng kể với WBC hoặc NEU ($p > 0,05$), cho thấy IG% có thể không phản ánh trực tiếp phản ứng bạch cầu tổng số. Điều này có thể là do sự thay đổi trong quá trình sản xuất tủy xương, tình trạng huyết học ban đầu hoặc ức chế miễn dịch ở những bệnh nhân bệnh nặng.

Hơn nữa, cả số lượng #IG và IG% đều không cho thấy mối tương quan mạnh với các dấu hiệu viêm thông thường như tỷ lệ bạch cầu trung tính/lymphocyte (NLR), procalcitonin (PCT) hoặc protein phản ứng C (CRP). Các mối tương quan yếu được quan sát thấy ($r < 0,2$, $p > 0,05$) ngụ ý rằng các thông số IG không thể thay thế các dấu hiệu sinh học nhiễm khuẩn huyết đã được thiết lập. Tuy nhiên, IG là một chỉ số đi kèm trong kết quả công thức máu, giúp cung cấp thêm

thông tin cho bác sĩ lâm sàng ở những tình huống chưa có kết quả của các chỉ số sinh học khác. Đồng thời, trong nghiên cứu của Prabhav Bhansaly và cộng sự ($n=79$) cho thấy chỉ số IG và tỉ lệ IG thay đổi có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn huyết, từ trước khi lâm sàng xác nhận nhiễm khuẩn huyết 24h, cho khả năng dự báo sớm NKH hơn các chỉ số như CRP hay Pro-calcitonin [6]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá chỉ số IG tại một thời điểm nên chưa thể đưa ra các kết luận tương tự.

Đáng chú ý, số lượng #IG cho thấy mối tương quan vừa phải, có ý nghĩa thống kê với nồng độ lactat ($r = 0,326$, $p = 0,002$). Vì sự gia tăng lactat có liên quan đến tình trạng giảm tưới máu mô và mức độ nghiêm trọng của sốc, nên phát hiện này ủng hộ giả thuyết rằng số lượng #IG cao hơn có thể phản ánh không chỉ quá trình hoạt hóa viêm mà còn cả mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Hơn nữa, IG% cho thấy mối tương quan yếu nhưng có ý nghĩa thống kê với điểm số đánh giá suy cơ quan tuần tự (SOFA) ($r = 0,221$, $p = 0,041$). Mặc dù cường độ tương quan ở mức khiêm tốn, nhưng nó cho thấy tỷ lệ IG% cao hơn có thể liên quan đến rối loạn chức năng cơ quan lớn hơn, củng cố vai trò tiềm tàng của IG% trong phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Tóm lại, số lượng #IG có vẻ là một chỉ số đầy hứa hẹn phản ánh mức độ nghiêm trọng của phản ứng viêm và tình trạng giảm tưới máu mô trong nhiễm khuẩn huyết, trong khi IG% có thể có vai trò bổ sung trong việc đánh giá rối loạn chức năng đa cơ quan. Việc tích hợp các thông số IG với các dấu ấn sinh học thông thường như PCT, CRP, lactate và điểm SOFA có thể tăng cường khả năng nhận biết sớm và đánh giá tiên lượng bệnh

nhân nhiễm khuẩn huyết. Các nghiên cứu sâu hơn với quy mô mẫu lớn hơn nên được tiến hành để xác nhận giá trị tiên lượng của IG trong nhiễm khuẩn huyết.

Hạn chế của nghiên cứu là không đánh giá được sự thay đổi về giá trị IG theo thời gian. Số liệu thu thập tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy, nên bệnh nhân thường trong tình trạng nặng và chẩn đoán trễ, chưa đại diện được cho toàn bộ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu **“Khảo sát bạch cầu hạt chưa trưởng thành ở máu ngoại vi bằng phương pháp nhuộm huỳnh quang ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại bệnh viện Chợ Rẫy”** kết quả cho thấy rằng IG có thể được sử dụng như một chỉ điểm hỗ trợ chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết. Số lượng IG# tương quan tốt với WBC, neutrophil và lactate, trong khi IG% tương quan nhẹ với điểm SOFA. IG không bị ảnh hưởng bởi CRP, PCT hay cấy máu (những chỉ số này có thể bị sai lệch hoặc chậm trong phản ứng).

VI. KIẾN NGHỊ

Dựa vào kết quả nghiên cứu:

1. Có thể ứng dụng vào lâm sàng như xét nghiệm thường quy giúp bác sĩ lâm sàng có thêm chứng cứ chẩn đoán NKH.

2. Đề xuất nghiên cứu mở rộng trên từng nhóm đối tượng bệnh và nhóm nhiễm khuẩn khác, trên cơ sở đó xây dựng được cut off sử dụng phù hợp cho từng nhóm bệnh lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thị Ngọc Thảo (2019).** "Vai trò của chỉ dấu sinh học CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính, HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn tại khoa Hồi Sức Tích Cực bệnh viện Chợ Rẫy". Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 23 (2), pp. 18.
2. **A Hyder ., N Uddin ., al A Mahmood . et (2020).** "Immature granulocyte percentage-A predictor of infection in patients in intensive care unit setting". Pakistan Armed Forces Medical Journal, 70 (4), pp. 1086-1090.
3. **A Nierhaus ., S Klatte ., al J Linssen . et (2013).** "Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis--a prospective, observational study". BMC Immunol, 14 (8).
4. **A.M Ansari-Lari ., S.T Kickler ., Borowitz J.M (2003).** "Immature granulocyte measurement using the Sysmex XE-2100. Relationship to infection and sepsis". Am J Clin Pathol, 120 (5), pp. 795-799.
5. **Esra Yarar Filiz Alkan Baylan (2019).** "The Relationship of Immature Granulocyte with Other Inflammation Markers". Turkish Thoracic Journal, 20 (1), pp. 581.
6. **Bhansaly P., Mehta S., Sharma N., et al. (2022).** "Evaluation of Immature Granulocyte Count as the Earliest Biomarker for Sepsis". Indian J Crit Care Med, 26 (2), pp. 216-223.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG TIỂU CẦU GẠT TÁCH CÓ LỌC BẠCH CẦU TẠI TRUNG TÂM TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Lâm Mỹ Hạnh¹, Trần Thanh Tùng¹, Võ Thành Đông¹,
Lê Minh Khoa¹, Bùi Lê Thảo Như¹, Vũ Trần Duy¹

TÓM TẮT

Tiểu cầu gát tách (TCGT) hiện là một trong những chế phẩm được sử dụng rộng rãi trong điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy bạch cầu tồn dư (BCTD) trong TCGT là nguyên nhân dẫn đến các phản ứng không mong muốn trong truyền máu cho người nhận. Vì vậy, việc lọc bạch cầu trong quá trình gát tách và kiểm soát BCTD trong TCGT là một yêu cầu quan trọng.

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng túi tiểu cầu gát tách có lọc bạch cầu tại Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang với 22 các khối tiểu cầu gát tách từ người cho tại Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy, sử dụng máy ly tâm gát tách tiểu cầu không liên tục (Nigale) và bộ kit có tích hợp sẵn màng lọc bạch cầu được thực hiện từ ngày 01/4 đến 20/4/2025. Các người hiến tiểu cầu đáp ứng các tiêu chuẩn quốc gia về hiến tiểu cầu, với tuổi từ 18 đến 60, cân nặng trên 50kg và tiểu cầu trên 200 G/L.

Kết quả nghiên cứu: Tuổi trung bình của người hiến tiểu cầu (NHTC) là $31,4 \pm 11,2$ tuổi. Trung vị số lượng tiểu cầu của người hiến là

$304,5 \times 10^9/L$ (từ 200 đến $450 \times 10^9/L$, và bạch cầu là $6,95 \times 10^6/L$. Tỷ lệ sử dụng kit đôi chiếm 45,4%. Chất lượng túi tiểu cầu trước lọc đảm bảo tiêu chuẩn của Bộ Y tế (BYT). Hiệu suất lọc tiểu cầu của kit đơn và kit đôi lần lượt là $88,0\% \pm 6,8$ với kit đơn và $87,5\% \pm 8,35$. Bạch cầu tồn dư (BCTD $10^6/\text{túi}$) còn lại trong kit đơn $0,25 \pm 0,22$ với kit đôi $0,18 \pm 0,1$. Có sự khác biệt giữa số lượng tiểu cầu trong kit gát tách trước lọc và sau lọc bạch cầu với $p < 0,005$. Tuy nhiên số lượng tiểu cầu sau lọc đều đạt tiêu chuẩn của Bộ Y tế.

Kết luận: Các túi tiểu cầu gát tách có lọc bạch cầu thu được tại Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy đều đạt chất lượng về BCTD ($10^6/\text{túi}$) theo tiêu chuẩn BYT với kit đơn $0,25 \pm 0,22$ với kit đôi $0,18 \pm 0,1$, đáp ứng các yêu cầu an toàn truyền máu và có thể sử dụng cho bệnh nhân. Các kết quả về số lượng tiểu cầu, BCTD và hiệu suất lọc bước đầu đều đạt mức cho phép, chứng tỏ hiệu quả của kit gát tách tiểu cầu có lọc bạch cầu mang lại hiệu quả. Tuy nhiên số lượng mẫu còn hạn chế cần được nghiên cứu thêm.

Từ khóa: Gát tách tiểu cầu lọc bạch cầu, chất lượng chế phẩm, trung tâm truyền máu, tiểu cầu gát tách.

SUMMARY

EVALUATION OF THE QUALITY OF LEUKOCYTE-FILTERED APHERESIS PLATELETS AT CHO RAY HOSPITAL BLOOD TRANSFUSION CENTER

Aims: Evaluate the hematological quality of leukocyte-filtered apheresis platelet units at the

¹Trung tâm Truyền máu, Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lâm Mỹ Hạnh

SĐT: 0989.012.971

Email: myhanhcr10@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/4/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/6/2025

Ngày duyệt bài: 30/7/2025

Blood Transfusion Center of Cho Ray Hospital.

Materials and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 22 apheresis platelet units collected from donors at the Blood Transfusion Center – Cho Ray Hospital, using the Nigale intermittent centrifugation system and leukocyte filtration kits with built-in filters. The study was conducted from April 1st to April 20th, 2025. Donors met the national eligibility criteria for platelet donation, including age between 18 and 60 years, body weight over 50kg, and a platelet count greater than 200 G/L.

Results: Double kits were used in 45.4% of cases. The mean age of apheresis platelet donors was 31.4 ± 11.2 years. The median platelet count among donors was $304.5 \times 10^9/L$ (range: 200 to $450 \times 10^9/L$), and the median white blood cell (WBC) count was 6.95×10^6 . The quality of platelet units before filtration met the national standards set by the Ministry of Health. Platelet recovery efficiency was $88.0\% \pm 6.8$ for single kits and $87.5\% \pm 8.35$ for double kits. The residual white blood cell (rWBC) counts, expressed as $10^6/\mu L$, were 0.25 ± 0.22 in single-kit products and 0.18 ± 0.10 in double-kit products. There was a statistically significant difference in platelet counts before and after leukocyte filtration ($p < 0.005$). However, all post-filtration platelet products still met the Ministry of Health's quality requirements.

Conclusion: All leukocyte-depleted apheresis platelet units collected at the Blood Transfusion Center – Cho Ray Hospital met the Ministry of Health's quality standards for residual white blood cells (WBC), with an average of $0.25 \pm 0.22 \times 10^6/\text{unit}$ using the single-kit and $0.18 \pm 0.10 \times 10^6/\text{unit}$ using the double-kit systems. These results fulfill transfusion safety requirements and are suitable for clinical use. The initial findings on platelet count, residual WBC, and leukoreduction efficiency were all

within acceptable limits, demonstrating the effectiveness of leukocyte-filtered platelet collection kits. However, the current sample size is limited and further studies are needed.

Keywords: Plateletpheresis, leukocyte filtration, platelet quality, blood transfusion center, Cho Ray Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiểu cầu là một trong những thành phần quan trọng tham gia vào quá trình đông cầm máu nhằm phòng ngừa chảy máu. Ngày nay, truyền tiểu cầu là biện pháp chuẩn trong điều trị giảm tiểu cầu do nguyên nhân bẩm sinh hoặc mắc phải, đặc biệt ở bệnh nhân ung thư, bệnh lý huyết học, hoặc trong các trường hợp hóa trị gây suy giảm số lượng tiểu cầu [1]. Khối tiểu cầu gạn tách (KTCGT) hiện là một trong những chế phẩm được sử dụng rộng rãi trong điều trị. Một số nghiên cứu cho thấy bạch cầu tồn dư (BCTD) trong KTCGT là nguyên nhân dẫn đến các phản ứng không mong muốn trong truyền máu cho người nhận [2]. Vì vậy, việc lọc bạch cầu trong quá trình gạn tách và kiểm soát BCTD trong KTC là một yêu cầu quan trọng.

Với nhu cầu đó, trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy đã đưa vào sử dụng kit gạn tách tiểu cầu có lọc bạch cầu trên hệ thống máy gạn tách không liên tục Nigale. Tuy nhiên, chưa có một đánh giá đầy đủ về chất lượng KTC sau lọc bạch cầu. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá chất lượng tiểu cầu gạn tách có lọc bạch cầu tại Trung tâm Truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy”** với hai mục tiêu cụ thể:

1. Xác định chỉ số huyết học của người hiến tiểu cầu và chất lượng của khối tiểu cầu trước lọc bạch cầu.

2. Xác định chất lượng khối tiểu cầu sau lọc bạch cầu dựa trên tiêu chuẩn Bộ Y Tế và hiệu suất lọc tiểu cầu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi tiến hành nghiên cứu từ 01/04/2025 đến 20/4/2025 tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy với tổng số 22 KTCGT được lọc bạch cầu trên hệ thống máy gan tách không liên tục (Nigale) trên 22 người hiến tiểu cầu (NHTC) với kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện.

- **Tiêu chuẩn chọn NHTC:** NHTC đủ điều kiện hiến tiểu cầu theo hướng dẫn Bộ Y tế với tuổi trung bình 18-60 tuổi; cân nặng trên 50 kg; tiểu cầu trên 200 G/L cho kit đơn và tiểu cầu trên 280 g/L cho kit đôi; Hct trong khoảng 38-50%, MCV: ≥ 80 fL, WBC: $\leq 10 \times 10^3/u$ [3].

- **Tiêu chuẩn chọn khối tiểu cầu:** Đủ thể tích, không đục, không có màu sắc bất thường, không vón đông và đạt chuẩn về chất lượng tiểu cầu theo hướng dẫn Thông tư 26/2013/TT-BYT [3].

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

2.3. Các biến số đo lường: Số lượng tiểu cầu, mật độ tiểu cầu, thể tích túi tiểu cầu, bạch cầu tồn dư. Kết quả đo lường của các biến số được so sánh với tiêu chuẩn chất lượng quy định theo Thông tư 26/2013/TT-BYT [3].

2.4. Thiết bị, nguyên vật liệu trong

nghiên cứu

- Thiết bị đo chỉ số WBC và PLT trước và sau lọc bạch cầu: Máy phân tích huyết học DXH-690 có thông số như sau:

• WBC: 0 – 350 tế bào/ μ L

• PLT: 0 – 5000 $\times 10^3$ / μ L

- Thiết bị đo (BCTD) rWBC: Máy NanoEntek ADAM™ rWBC, dây đo 1 – 100 tế bào/ μ L.

2.5. Thu thập dữ liệu: Sau khi thu thập khối tiểu cầu từ máy, KTC sẽ được để nằm nghỉ 30 phút trên mặt bàn. Sau đó KTC sẽ được treo lên giá cách mặt bàn 70 cm và tiến hành lọc bạch cầu qua hệ thống túi rời. Sẽ để lại 3 ml tiểu cầu để đo các chỉ số WBC, PLT trước lọc. Sau khi lọc xong KCT lọc bạch cầu được nghỉ 30 phút, sau đó lắc theo phương ngang trong tủ bảo quản tiểu cầu tối thiểu 60 phút trước khi thực hiện được chiết mẫu 3ml sang túi chiết mẫu chia làm 2 ống EDTA để đo lường các chỉ số rWBC và PLT sau lọc bạch cầu.

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

- Cân trọng lượng và tính thể tích thực của KTC theo công thức:

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

- Hiệu suất thu hồi tiểu cầu (%) = SLTC sau lọc/ SLTC trước lọc $\times 100\%$

2.6. Phân tích và xử lý số liệu: Dữ liệu được nhập, phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel for Office 365 và Stata 14.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người hiến tiểu cầu và chất lượng khối tiểu cầu trước lọc

Bảng 1. Đặc điểm người hiến tiểu cầu (n = 22)

Đặc điểm		Tần số	Tỷ lệ %
Giới	Nam	15	68,2
	Nữ	7	31,8
Nhóm máu	A	5	22,7

	B	10	45,5
	O	7	31,8
Đặc điểm	Trung bình (độ lệch chuẩn)		Min - Max
Tuổi	31,4 ± 11,2		20 – 58
Cân nặng	66,5 ± 6,1		52 – 85
Chiều cao	166,6 ± 6,9		155 – 175
Số lần hiến máu	45 ± 65,1		1 – 254

Trong số 22 NHTC, nam giới chiếm 68,2% và nữ giới chiếm 31,8%. Nhóm máu phổ biến nhất là nhóm B (45,5%). Tuổi trung bình của NHTC là 31,4 dao động từ 20 đến 58 tuổi. Cân nặng và chiều cao của NHTC

đều nằm trong giới hạn cho phép. Số lần hiến máu trung vị là 45 lần, dao động từ 1 đến 254 lần.

3.2. Chất lượng khối tiểu cầu sau lọc bạch cầu và hiệu suất lọc tiểu cầu

Bảng 2. Chất lượng khối tiểu cầu gan tách trước lọc bạch cầu

	Kít đơn (n=12) Giá trị	Kít đơn (n=12) Min - max	Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013
Thể tích (ml)	305,2 ± 10,5	299-317	250 ± 15%
PLT /túi (10 ¹¹ /túi)	3,47 ± 0,33	3,06 – 4,12	≥ 3
Mật độ tiểu cầu (10 ⁹ /ml)	1,21 ± 0,11	1 – 1,37	< 1,5
WBC (10 ³ /μl)	0,73 ± 0,7	0,04 – 1,5	<1
	Kít đôi (n=10) Giá trị	Kít đôi Min - Max	Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013
Thể tích (ml)	531,9 ± 28,3	520 - 613	500 ± 15%
PLT /túi (10 ¹¹ /túi)	6,93 ± 0,93	6,08 – 8,62	≥ 6
Mật độ tiểu cầu (10 ⁹ /ml)	1,36 ± 0,18	1,16 – 1,65	< 1,5
WBC (10 ³ /μl)	1,6 ± 2,9	0,04 - 9	<2

Cả hai loại kít đều tạo ra chế phẩm tiểu cầu đáp ứng các tiêu chuẩn kỹ thuật của Bộ Y tế về thể tích, số lượng tiểu cầu, mật độ tiểu cầu và lượng bạch cầu tồn dư. Kít đôi cho sản lượng tiểu cầu cao hơn. Lượng BCTD ở kít đôi biến thiên nhiều hơn. Với 1 kít đôi có số BCTD vượt ngưỡng BYT.

Bảng 3. Chất lượng khối tiểu cầu sau lọc bạch cầu

Kít đơn (n=12)					
Chỉ số	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Min - Max	Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013	Đạt Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013	
				Tần số (n)	Tỉ lệ %
Thể tích (ml)	286,4 ± 10,4	273- 297	250 ± 75	12	100
PLT/ túi (10 ¹¹ /túi)	3,2 ± 0,25	2,77 – 3,4	≥ 3	11	92
BCTD (10 ⁶ /túi)	0,25 ± 0,22	0,03 – 0,59	< 1	12	100

Kít đôi (n=10)					
Chỉ số	Trung bình ± độ lệch chuẩn	Min - Max	Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013	Đạt Tiêu chuẩn Bộ Y tế theo TT26/2013	
Thể tích (ml)	505,2 ± 13,4	482 - 526	500±75	10	100
PLT/ túi (10 ¹¹ /túi)	6,3 ± 0,33	6,08 -8,41	≥ 6	9	90
BCTD (10 ⁶ /túi)	0,18 ± 0,1	0,04 – 0,21	<1	10	100

Kết quả cho thấy cả hai loại kít (đơn và đôi) đều cho thấy kết quả cao và ổn định, với 100% mẫu đạt yêu cầu về thể tích và bạch cầu tồn dư. Đặc biệt BCTD trong cả hai kít đều rất thấp so với tiêu chuẩn.

Về số lượng tiểu cầu sau lọc bạch cầu tỷ lệ đạt lần lượt là 92% (kít đơn) và 90% (kít đôi) theo tiêu chuẩn PLT của Thông tư 26/BYT.

Bảng 4. Hiệu suất lọc tiểu cầu

	Kít đơn (n=12)		Kít đôi (n=10)	
	Giá trị	Min - Max	Giá trị	Min - Max
PLT trước lọc (10 ¹¹ /túi)	3,47 ± 0,33	3,08 – 4,12	6,93 ± 0,93	6,42- 7,9
PLT sau lọc (10 ¹¹ /túi)	3,24 ± 0,21	2,77 – 3,4	6,3 ± 0,33	2,53 -7,08
Giá trị p	0,0014		0,002	
Hiệu suất thu hồi PLT (%)	88 ± 6,8	78 – 97,1	87,5 ± 8,35	74,7 – 96,3

Cả hai loại kít đều có hiệu suất thu hồi tiểu cầu cao, lần lượt là 88,0% ± 6,8 với kít đơn và 87,5% ± 8,35 với kít đôi. Sự giảm nhẹ số lượng tiểu cầu sau lọc so với trước lọc là có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ ở cả hai nhóm, cho thấy quá trình lọc có gây mất một phần tiểu cầu. Độ lệch chuẩn tương đối nhỏ cho thấy sự ổn định của quy trình lọc, đặc biệt là ở nhóm kít đơn.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm người hiến tiểu cầu và chất lượng túi tiểu cầu gạn tách trước lọc bạch cầu

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của người hiến là 31,4 ± 11,2 tỷ lệ nam giới là 68,2%, cao hơn so với nghiên cứu của Phùng Thị Hoàng Yến (2020) với tuổi trung bình 27,18 ± 10,45, trong đó tỷ lệ nam giới là 54,5% [4]. Tuy nhiên tương đồng với nghiên cứu của Lê Thị Thu Hà (2023) được thực hiện tại trung tâm truyền máu Chợ

Rẫy với tuổi trung vị 41 tuổi và nam chiếm 69% [5]. Có sự khác biệt về tuổi, giới trong nhóm người hiến tiểu cầu có thể do vùng địa lí khác nhau. Số lần hiến máu trung vị là 45, dao động từ 1 đến 254 lần, cho thấy người hiến có kinh nghiệm và đáp ứng tốt với quy trình hiến tiểu cầu. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Hương (Viện Huyết học – Truyền máu TW, 2018), nơi nhóm người hiến tiểu cầu có tuổi trung bình là 33 và số lần hiến trung bình trên 20 lần [6]. Một vài nghiên cứu chỉ ra: số lượng tiểu cầu thu hoạch tương quan thuận với số lượng tiểu cầu người hiến, tuổi người hiến và tương quan nghịch với cân nặng người hiến. Số lần hiến tiểu cầu không ảnh hưởng đến chất lượng tiểu cầu.

Kết quả từ **bảng 2** cho thấy chất lượng khối tiểu cầu trước lọc thể tích và mật độ tiểu cầu đều đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn Bộ Y tế. Kết quả khá tương đồng với nghiên cứu

của Trần Thị Thúy Hằng và cộng sự trên cùng hệ thống máy gan tách tiểu cầu không liên tục Heamonetis MCS (2014) với kết quả thể tích trung bình của khối tiểu cầu: $242,83 \pm 17,44$ ml; Số lượng tiểu cầu trung bình: $321,71 \pm 28,68$ G/đơn vị, bạch cầu $0,25$ G/L, 100% khối tiểu cầu có SLTC > 200G/đv [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, WBC trước lọc có sự chênh lệch giữa các loại kit, với kit đôi có mức WBC cao hơn so với kit đơn. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu trong kit đôi ($1,6 \times 10^3/\mu\text{l}$) có độ lệch chuẩn lớn, phản ánh sự biến thiên trong thao tác hoặc đặc điểm người hiến.

4.2. Chất lượng khối tiểu cầu gan tách sau lọc bạch cầu và hiệu suất thu hồi tiểu cầu

Kết quả (bảng 3) chất lượng khối tiểu cầu sau lọc: 100% các mẫu đạt tiêu chuẩn về thể tích và bạch cầu tồn dư và hơn 90% mẫu đạt chuẩn về số lượng tiểu cầu sau lọc. Số lượng PLT sau lọc tuy giảm nhưng vẫn đảm bảo tiêu chuẩn kit đôi $6,3 \pm 0,33$ ($10^{11}/\text{túi}$) và kit đơn $3,24 \pm 0,21$ ($10^{11}/\text{túi}$). So với cùng nghiên cứu tại trung tâm truyền máu Chợ Rẫy của Lê Thị Thu Hà thì tiểu cầu sau khi thu được qua hệ thống gan tách có lọc bạch cầu và bù dịch đạt $6,46 \pm 0,48$ ($10^{11}/\text{túi}$) thì PLT của chúng tôi ít hơn. Điều này có thể giải thích vì cơ chế gan tách của 2 dòng máy của 2 nghiên cứu khác nhau. Sự giảm số lượng tiểu cầu sau lọc bạch cầu do nhiều nguyên nhân. Trong đó nguyên nhân tiểu cầu bị giữ lại ở màng lọc do tiểu cầu bị hoạt hóa. Ngoài ra, điều kiện lọc không tối ưu (như nhiệt độ, tốc độ dòng chảy, không đảo trộn túi trước lọc) có thể làm giảm hiệu suất thu hồi tiểu cầu. Việc thao tác kỹ thuật không

chuẩn, như bóp túi trong quá trình lọc hoặc sai lệch chiều lọc, cũng là yếu tố cần được xem xét. Từ thực tế trên chúng tôi cũng đã tìm hiểu và viết lại quy trình lọc bạch cầu sau tách đôi với kit gan tách mới này [8]. Với 2 túi tiểu cầu giảm không đạt chuẩn BHYT sau lọc bạch cầu với kit đơn $2,77(10^{11}/\text{túi})$ và $5,83(10^{11}/\text{túi})$ cho kit đôi, chúng tôi vẫn đưa vào sử dụng vì đạt chuẩn số lượng tiểu cầu theo tiêu chuẩn Châu Âu (EDQM). Tiếp đến bạch cầu tồn dư sau lọc bạch cầu của nghiên cứu chúng tôi rất thấp ở cả hai loại kit: $0,25 \pm 0,22 \times 10^6$ (kit đơn) và $0,18 \pm 0,1 \times 10^6$ (kit đôi), thấp hơn nhiều so với giới hạn $<1 \times 10^6$ của Thông tư 26/2013 và khuyến cáo AABB. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn với nghiên cứu trong nước của tác giả Phùng Thị Hoàng Yến (2020) với WBC trên đơn vị trung bình là $0,16 \pm 0,07 \times 10^6/\text{đv}$ thực hiện trên máy AmiCORE đối với đơn vị kit đơn [4]. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh, việc truyền tiểu cầu có lọc bạch cầu trước lưu trữ sẽ giúp làm giảm biến chứng liên quan đến truyền máu đặc biệt là sốt do truyền máu, phản ứng mảnh ghép chống kí chủ còn 0,53% so với 0,91 % truyền tiểu cầu lọc bạch cầu sau lưu trữ [9]. Kỹ thuật trong lúc lọc bạch cầu cũng rất quan trọng. Nghiên cứu của Dumont et al. (2013) ghi nhận rằng nghỉ túi tiểu cầu 60–90 phút trước lọc giúp cải thiện hiệu quả loại bỏ bạch cầu mà không ảnh hưởng nhiều đến số lượng tiểu cầu [10].

Hiệu suất thu hồi tiểu cầu sau lọc đạt mức cao ở cả hai loại kit: $88,0\% \pm 6,8$ (kit đơn) và $87,5\% \pm 8,35$ (kit đôi), phù hợp với mức trung bình từ 85–90% trong các nghiên cứu quốc tế. Mặc dù sự giảm số lượng tiểu cầu sau lọc là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$),

số lượng tiểu cầu còn lại vẫn đạt chuẩn Bộ Y tế. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn nhỏ chưa thể hiện được hiệu suất lọc của hệ thống máy gạn tách và kết lọc, chúng tôi cần phải mở rộng cỡ mẫu trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu về chất lượng khối tiểu cầu sau lọc bạch cầu cho thấy, cả kit đơn và kit đôi đều có hiệu quả trong việc lọc bạch cầu với 100% đạt tiêu chuẩn BCTD theo Bộ Y tế. Kết quả số lượng tiểu cầu sau lọc bạch cầu của hai kit lần lượt ở kit đôi, kit đơn là 90%, 92%.

Hiệu suất thu hồi tiểu cầu của cả hai loại kit đều khá cao, đạt trên 85%, với sự khác biệt không đáng kể giữa kit đơn và kit đôi. Kết quả này chứng tỏ cả hai kit đều có hiệu quả lọc tiểu cầu tương đương nhau.

Tuy cỡ mẫu còn hạn chế nhưng với kết quả thu được chúng tôi kiến nghị sử dụng kit gạn tách tiểu cầu có lọc bạch cầu được sử dụng rộng rãi trong tương lai song song với hoàn thiện quy trình lọc bạch cầu hoàn chỉnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Nghĩa.** Sử dụng các thành phần của máu trong điều trị. Bài giảng Huyết học lâm sàng 2015.
2. **Solves-Alcaina P.** Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes. J Blood Med. 2020;11:19-26.
3. **Bộ Y tế.** Thông tư 26/2013/TT-BYT về Hướng dẫn hoạt động truyền máu. 2013:tr. 23-4.
4. **Phùng Thị Hoàng Yến, Đồng Sĩ Sảng, Hồ Thành, Bùi Minh Đức, Đồng Văn Tâm.** Khảo sát các chỉ số huyết học người hiến và chất lượng khối tiểu cầu tách trên máy tách tế bào tự động Amicore. Tạp chí Y học lâm sàng – Bệnh viện Trung ương Huế. 2020.
5. **Lê Thị Thu Hà.** Khảo sát các chỉ số huyết học người hiến tiểu cầu và chất lượng khối tiểu cầu gạn tách trên máy tự động có lọc bạch cầu và bù dịch tại Trung tâm truyền máu – Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp Chí Y học Việt Nam. 2023;531(2).
6. **Nguyễn Thị Mai Hương.** Đánh giá chất lượng chế phẩm tiểu cầu gạn tách có lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương 2018.
7. **Trần Thị Thúy Hằng.** Đánh giá sự biến đổi chỉ số huyết học của người cho khối tiểu cầu và hiệu quả sản xuất khối tiểu cầu trên máy tách tế bào tự động Haemonetics mcs+ tại Bệnh viện Đà Nẵng năm 2014. Tạp chí Y học TP HCM. 2015;9(4):tr.483-9.
8. **Director, Stein & BS, MT(ASCP) & BA, RN & Director, Gerald. (2002).** Improved removal of white cells with minimal platelet loss by filtration of apheresis platelets during collection. Transfusion. 39. 74 - 82. 10.1046/j.1537-2995.1999.39199116898.x
9. **Chien SH, Huang HY, Chen YJ, Tsai YC, Lu SH, Lee LH, et al.** Comparing transfusion reactions between pre-storage and post-storage leukoreduced apheresis platelets: an analysis using propensity score matching. Ann Hematol. 2024;103(4):1389-96.
10. **Dumont LJ, Cancelas JA, Graminske S, Friedman KD, Vassallo RR, Whitley PH, et al.** In vitro and in vivo quality of leukoreduced apheresis platelets stored in a new platelet additive solution. Transfusion. 2013;53(5):972-80.

ĐÁNH GIÁ SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU TỒN DƯ TRONG CÁC CHẾ PHẨM TIỂU CẦU TẠI NGÂN HÀNG MÁU - BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC (2022-2025)

Nguyễn Thị Thùy¹, Nhữ Phương Thảo¹,
Mai Thanh Truyền¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Tế bào bạch cầu (BC) tồn dư trong chế phẩm tiểu cầu làm tăng nguy cơ các biến chứng sau truyền như sốt, lây nhiễm vi sinh vật và phản ứng miễn dịch HLA, ảnh hưởng đến ghép tạng. Do đó, việc loại bỏ BC ra khỏi các chế phẩm máu nói chung và chế phẩm tiểu cầu (TC) nói riêng đã trở thành tiêu chuẩn trong thực hành truyền máu hiện đại. Để đảm bảo hiệu quả của quy trình này, các hướng dẫn hiện hành quy định số lượng tế bào BC tồn dư trong các chế phẩm TC phải được kiểm soát ở mức $<1 \times 10^6$ tế bào/đơn vị. Vì vậy, việc đánh giá số lượng BC tồn dư trong các chế phẩm TC là cần thiết để đảm bảo chất lượng và an toàn truyền máu.

Mục tiêu: Đánh giá số lượng BC tồn dư và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lọc BC sau khi hoàn thành chiết tách.

Đối tượng: 815 mẫu TC (bao gồm TC gạn tách và TC pool lọc BC) được thu thập tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ tháng 09/2022 đến hết tháng 03/2025.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập dữ liệu về chỉ số BC tồn dư theo yêu cầu tiêu chuẩn kiểm tra chất lượng của Thông tư

26/2013.

Kết quả: Chế phẩm tiểu cầu pool (TCP) lọc BC đạt tiêu chuẩn lọc BC theo Thông tư 26, tiêu chuẩn của Hội đồng Châu Âu, tiêu chuẩn của AABB, với tỷ lệ đạt 100%. Chế phẩm TC gạn tách đạt tỷ lệ cao về tiêu chuẩn lọc BC: đạt 96,2% theo Thông tư 26 và tiêu chuẩn của Hội đồng Châu Âu và đạt 99,1% theo tiêu chuẩn của AABB.

Kết luận: Các phương pháp sản xuất TC tại BV.TMHH hiện đạt hiệu quả cao trong lọc BC, giúp tăng độ an toàn, giảm nguy cơ phản ứng miễn dịch và biến chứng, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.

Từ khóa: chế phẩm máu, tiểu cầu gạn tách từ người hiến máu, tiểu cầu pool lọc bạch cầu.

SUMMARY

EVALUATION OF RESIDUAL WHITE BLOOD CELL COUNT IN PLATELET COMPONENTS AT THE BLOOD BANK - BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL (2022–2025)

Background: Residual leukocytes in platelet components increase the risk of transfusion-related complications such as febrile reactions, microbial transmission, and HLA immune responses, which may impact organ transplantation. Therefore, the removal of leukocytes from blood components in general and platelets in particular has become a standard in modern transfusion practices. To ensure the

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thùy

SĐT: 035 915 2063

Email: thuynt2@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

effectiveness of this process, current guidelines stipulate that the residual leukocyte count in platelet components must be maintained below $<1 \times 10^6$ cells/unit. Hence, evaluating the residual WBC count in platelet components is essential to ensure transfusion quality and safety.

Objective: To evaluate the residual WBC count and identify factors affecting the leukoreduction efficiency post-component separation.

Subjects: 815 platelet samples (including apheresis platelets and leukoreduced pooled platelets) collected at the Blood Transfusion Hematology Hospital from September 2022 to the end of March 2025.

Method: A cross-sectional descriptive study collecting data on residual WBC indices according to the quality control standards outlined in Circular 26/2013.

Results: Leukoreduced pooled platelet components met the leukoreduction standards of Circular 26, the European Council, and AABB, with a 100% compliance rate. Apheresis platelet components achieved high leukoreduction compliance rates: 96,2% according to Circular 26 and the European Council standards, and 99,1% according to AABB standards.

Conclusion: The platelet production methods at BTH currently achieve high leukoreduction efficiency, enhancing safety, reducing immune reactions and complications, and thereby improving treatment effectiveness for patients.

Keywords: blood components, apheresis platelets from blood donors, leukoreduced pooled platelets.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền máu và các chế phẩm máu là một trong những biện pháp điều trị quan trọng và không thể thay thế trong nhiều lĩnh vực y học

như huyết học, ung bướu, hồi sức cấp cứu và phẫu thuật. Trong đó, tiểu cầu là chế phẩm được sử dụng phổ biến nhằm phòng ngừa và điều trị xuất huyết do giảm TC.

Tuy nhiên, bên cạnh lợi ích điều trị, truyền TC cũng tiềm ẩn nguy cơ gây ra các biến chứng, đặc biệt là phản ứng sốt không do tan máu, lây nhiễm vi sinh vật (như Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus) và bất đồng hệ miễn dịch HLA (kháng nguyên bạch cầu) làm tăng nguy cơ thải ghép ở những người bệnh tiến hành ghép tạng. Một trong những yếu tố làm gia tăng các nguy cơ này chính là sự hiện diện của tế bào BC tồn dư trong chế phẩm TC.

Vì vậy, việc đánh giá BC tồn dư là cần thiết để đảm bảo chất lượng và an toàn truyền máu. Các tổ chức quốc tế như AABB (American Association of Blood Banks), Council of Europe và WHO (World Health Organization) đã khuyến cáo giảm BC là một tiêu chí quan trọng trong sản xuất chế phẩm máu với ngưỡng BC tồn dư $< 1 \times 10^6$ tế bào/đơn vị [1], [2], [3].

Từ nhu cầu trên, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá số lượng bạch cầu tồn dư trong các chế phẩm tiểu cầu tại Ngân hàng máu Bệnh viện Truyền máu Huyết học - giai đoạn 2022–2025” nhằm xác định số lượng BC tồn dư và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình lọc BC sau khi hoàn thành chiết tách.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 815 mẫu TC, bao gồm TC gạn tách và TCP lọc BC được thu thập tại BV.TMHH từ tháng 09/2022 đến hết tháng 03/2025.

Tại BV.TMHH, việc sản xuất khối TC được thực hiện bằng 2 phương pháp:

Khối TC gạn tách (apheresis):

- Là khối TC lấy trực tiếp từ người hiến máu bằng máy tách tế bào tự động [1].

- Hiện tại BV.TMHH đang sử dụng 4 hệ thống máy chiết tách tế bào tự động của Trima, Amicus, Amicore và Haemonetics. Nguyên lý giảm thiểu BC của các hệ thống máy này như sau:

+ Hệ thống Trima Accel: sử dụng công nghệ ly tâm và buồng LRS (Leukoreduction System) tích hợp trong bộ kit để thực hiện giảm BC ngay trong quá trình tách TC.

+ Hệ thống Amicus: lọc BC sau thu thập, sử dụng nguyên lý **ly tâm liên tục**, sử dụng dòng máu liên tục qua buồng quay và ống

dẫn có **màng lọc in-line** để loại trừ BC và thu sản phẩm TC.

+ Hệ thống Amicore: Lọc BC trong quá trình thu, nhờ thiết kế buồng phân tầng, tách sớm bạch cầu ra khỏi TC mà không cần dùng màng lọc.

+ Hệ thống Haemonetics: Tách TC qua ly tâm theo lớp, sau đó dẫn sản phẩm qua bộ lọc leukoreduction ngoài (post-collection filter) để loại bỏ BC còn sót lại (đối với bộ kit thu nhận TC đôi).

- **Một số tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến TC gạn tách**

Bảng 2.1. Một số tiêu chuẩn tuyển chọn người hiến TC gạn tách

Cân nặng tối thiểu	Số lượng tiểu cầu tối thiểu ($10^9/L$)	Nồng độ Hemoglobin (g/L)	Bạch cầu ($10^3/mm^3$)	Màu sắc huyết tương sau ly tâm tube máu	Ven
≥ 50 kg	≥ 180	≥ 120	5,2 - 10	Vàng nhạt, trong, không có vẩn đục, không có sắc hồng hoặc đỏ	Kiểm tra, lựa chọn ven tốt nhất

Khối TCP lọc BC:

- Là khối TC được điều chế từ máu toàn phần (MTP) và được loại bỏ BC bằng bộ lọc BC [1].

- Sản xuất TCP lọc BC từ 6 túi buffy coat cùng nhóm máu, tách từ hệ thống túi máu đáy-đỉnh 350 mL và 1 túi huyết tương điều chế từ 6 túi MTP.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 09/2022 cho đến hết tháng 03/2025.

Địa điểm nghiên cứu: Ngân hàng máu BV.TMHH.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng trung bình một biến liên tục: $n = (Z_{1-\alpha/2} \times S/d)^2$

Trong đó:

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

S là độ lệch chuẩn của biến số cần nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, S được ước lượng là $0,08 \times 10^6$ sau khi loại bỏ các giá trị ngoại lai.

d là sai số chấp nhận được. Trong nghiên cứu này, d được chọn là $0,01 \times 10^6$ để đảm bảo độ chính xác cao.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu này là 246 mẫu.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu kiểm tra chất lượng

- **Thiết bị kiểm tra:** Đếm số lượng BC tồn dư bằng máy đếm tế bào chuyên dụng ADAM.

+ Máy đếm số lượng BC tồn dư ADAM-

rWBC (ADAM - residual White Blood Cell Counter) là một thiết bị chuyên dụng sử dụng công nghệ huỳnh quang để định lượng chính xác số lượng BC còn lại trong các chế phẩm máu sau quá trình chiết tách.

+ ADAM-rWBC sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang DNA để phát hiện và đếm chính xác BC còn sót lại, với độ nhạy cao, cho phép phát hiện các mức rất thấp (<1 bạch cầu/ μL)

- Cách thức lấy mẫu, thu thập dữ liệu:

Sau khi sản xuất xong, các chế phẩm TC sẽ để nghỉ ổn định ở điều kiện bảo quản ($22 \pm 2^\circ\text{C}$, lắc liên tục) ít nhất 2 giờ trước khi lấy mẫu kiểm tra.

Các bước lấy mẫu:

+ Cân trọng lượng toàn bộ túi TC.

+ Lắc đều túi TC và cho 20ml sang túi chiết mẫu (2ml dùng để chạy tổng phân tích huyết đồ, đếm BC tồn dư đo pH và 18ml dùng để cấy máu).

+ Hàn, cắt túi chiết mẫu và dung bơm tiêm để hút 2ml mẫu cho vào ống nghiệm để

đếm BC tồn dư bằng máy ADAM.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

Các tiêu chuẩn BC tồn dư được chấp nhận hiện nay đối với các TC gạn tách và TCP lọc bạch cầu như sau:

Tiêu chí của Bộ Y tế Việt Nam [1] và Hội đồng Châu Âu [2]: $< 1 \times 10^6$ / đơn vị.

Tiêu chí của Hiệp hội Ngân hàng Máu Hoa Kỳ (AABB) [3]: $< 5 \times 10^6$ / đơn vị.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 26.0.

Sử dụng kiểm định Mann-Whitney U test để so sánh số lượng bạch cầu tồn dư giữa tiểu cầu pool và tiểu cầu gạn tách, với giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau khi thực hiện đếm số lượng BC tồn dư của 815 mẫu TC (trong đó 637 mẫu TC gạn tách và 178 mẫu TCP lọc BC), chúng tôi thu được kết quả theo các bảng dưới đây:

Bảng 3.1. Kết quả đếm BC tồn dư chế phẩm khối TC gạn tách và TCP lọc BC từ 9/2022 đến 3/2025

Loại sản phẩm	Trung vị (10^6 /túi)	Min – Max (10^6 /túi)	Giá trị p*	Số lượng mẫu đạt	Tỷ lệ đạt (%)
TC gạn tách (N=637)	0,09 [0-0,36]	0 - 41,76	<0,0001	613	96,2%
TCP lọc BC (N=178)	0,02 [0-0,07]	0 - 0,3		178	100%

*: Kiểm định Mann-Whitney U test

Tiêu chuẩn BC tồn dư: $< 1 \times 10^6$ /đơn vị

Tỷ lệ các chế phẩm khối TC gạn tách đạt tiêu chuẩn lọc BC theo Thông tư 26 là 96,2%.

Tỷ lệ TCP lọc BC sau điều chế đạt tiêu

chuẩn lọc BC theo Thông tư 26 là 100%.

Số lượng BC tồn dư trong TCP thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với TC gạn tách (với $p < 0,0001$).

Bảng 3.2. Kết quả đếm BC tồn dư chế phẩm khối TC gạn tách trên các hệ thống máy chiết tách tiểu cầu từ 9/2022 đến 3/2025

Hệ thống máy	Trung vị (10 ⁶ /túi)	Min – Max (10 ⁶ /túi)	Số lượng mẫu đạt (mẫu)	Tỷ lệ đạt (%)
Máy Trima (N=392)	0,1 [0-0,36]	0 - 41,76	379	96,7%
Máy Amicus (N=204)	0,07 [0,02-0,4]	0 - 7,35	193	94,6%
Máy Amicore (N=27)	0,1 [0-0,66]	0 - 0,66	27	100%
Máy Heamonetic (N=14)	0,1 [0,04-0,4]	0,04 - 0,45	14	100%

Tiêu chuẩn BC tồn dư: $< 1 \times 10^6$ /đơn vị

Tỷ lệ các chế phẩm khối TC gạn tách trên cầu theo thông tư 26 lần lượt là 96,7%, các dòng máy chiết tách Trima, Amicus, 94,6%, 100%, 100%. Amicore, Heamonetic đạt tiêu chuẩn lọc bạch

Bảng 3.3. So sánh tỷ lệ đạt yêu cầu BC tồn dư của các sản phẩm TC tại BV.TMHH với các tiêu chuẩn thế giới

Nguồn tài liệu	Tiêu chuẩn BCTD	Chế phẩm máu	Kết quả tại BV.TMHH
AABB [3]	Tối thiểu 95% các sản phẩm được kiểm tra đạt $< 5 \times 10^6$	TCP lọc BC	100%
		TC gạn tách	99,1%
Hội đồng Châu Âu [2]	Tối thiểu 90% các sản phẩm được kiểm tra đạt $< 1 \times 10^6$	TCP lọc BC	100%
		TC gạn tách	96,2%

Tỷ lệ TCP lọc BC sau điều chế đạt 100% theo cả hai tiêu chuẩn AABB và Hội đồng Châu Âu.

Tỷ lệ các chế phẩm khối TC gạn tách đạt 99,1% theo tiêu chuẩn AABB và 96,2% theo tiêu chuẩn Hội đồng Châu Âu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá tỷ lệ các sản phẩm TC về tiêu chuẩn BC tồn dư

Kết quả nghiên cứu cho thấy tại BV.TMHH đã và đang đáp ứng rất tốt các tiêu chuẩn quốc tế về kiểm soát BC tồn dư (bảng 3.3). Kết quả này cho thấy các phương pháp đang áp dụng để sản xuất chế phẩm TC tại BV.TMHH đạt hiệu quả cao về

lọc BC. Điều này có ý nghĩa quan trọng đối với người bệnh, vì đảm bảo sản phẩm TC được sử dụng có mức độ an toàn cao, giảm thiểu nguy cơ phản ứng miễn dịch và các biến chứng liên quan đến BC tồn dư, từ đó cải thiện hiệu quả điều trị và tăng cường sức khỏe người nhận.

4.2. Đánh giá tỷ lệ lọc BC ở sản phẩm TCP lọc BC

Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy, 100% chế phẩm TCP lọc BC đáp ứng tiêu chí số lượng BC tồn dư theo Thông tư 26 của Bộ Y tế, cũng như các tiêu chuẩn của Hội đồng Châu Âu và AABB. Giá trị trung vị số lượng BC tồn dư đạt được là $0,02 \times 10^6$ tế bào/túi.

Bảng 4.1. So sánh kết quả BC tồn dư của sản phẩm TCP lọc BC tại BV.TMHH với một số nghiên cứu trong và ngoài nước

Nghiên cứu	N	Số lượng BCTD (10 ⁶ /túi) Trung bình/Trung vị
BV.TMHH (2025)	178	0,02 [0-0,07]
Nguyễn Việt Hải (2024) - Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy [4]	224	0,03 [0-0,09]
Võ Thị Diễm Hà (2023) – Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương [5]	255	0,21 ± 0,11
Mẫn Thị Hoa (2023) – Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương [6]	652	0,09 ± 0,11
Monlika Lebkhur (2023) – Thái Lan [7]	30	0,04 ± 0,02
Miodrag Vucic (2018) – Serbia [8]	30	0,04 ± 0,02

Bảng 4.1 cho thấy giá trị bạch cầu tồn dư trong chế phẩm TCP lọc BC tại BV.TMHH thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu được công bố bởi Trung tâm Truyền máu Chợ Rẫy (năm 2024), Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, cũng như một số nghiên cứu quốc tế khác. Điều này khẳng định quy trình điều chế TCP lọc BC đang được áp dụng tại BV.TMHH có hiệu quả rất cao trong việc loại bỏ BC.

Ngoài ra, dữ liệu từ Bảng 3.1 cho thấy số lượng BC tồn dư trong nhóm TCP lọc BC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm TC gạn tách ($p < 0,0001$). Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi đặc điểm kỹ thuật của quy trình lọc BC: Các chế phẩm TCP được lọc BC bằng bộ lọc chuyên biệt sau chiết tách, cho phép loại bỏ BC hiệu quả hơn. Trong khi đó, hiệu quả lọc BC của các chế phẩm TC gạn tách phụ thuộc nhiều vào điều kiện kỹ thuật, kỹ năng vận hành của nhân viên và đặc điểm của từng hệ thống máy chiết tách.

4.3. Đánh giá tỷ lệ các sản phẩm TC gạn tách về tiêu chuẩn BC tồn dư

Đối với hệ thống máy Heamonetics, từ năm 2024, BV.TMHH bắt đầu triển khai sử dụng bộ kit thu nhận TC đôi có tích hợp bộ lọc BC trên hệ thống máy Heamonetics. Tuy nhiên, do số lượng máy Heamonetics tại bệnh viện chỉ chiếm 2/32 máy chiết tách

đang hoạt động, nên số lượng sản phẩm TC gạn tách từ hệ thống này còn hạn chế, dẫn đến cỡ mẫu ngẫu nhiên để kiểm tra chất lượng lọc BC (QC đếm BC tồn dư) cũng bị giới hạn. Kết quả kiểm tra từ bảng 3.2 cho thấy, 100% mẫu tiểu cầu từ hệ thống Heamonetics đạt tiêu chuẩn BC tồn dư theo Thông tư 26, tiêu chuẩn Châu Âu và tiêu chuẩn AABB.

Tương tự, hệ thống máy Amicore cũng chỉ chiếm tỷ lệ thấp (2/32 máy), nên số lượng mẫu kiểm tra BC tồn dư không nhiều. Tuy vậy, tất cả các mẫu TC gạn tách từ hệ thống Amicore đều đạt tiêu chuẩn BC tồn dư theo Thông tư 26, tiêu chuẩn Châu Âu và tiêu chuẩn AABB.

Trong số 392 mẫu TC gạn tách bằng hệ thống Trima, tỷ lệ đạt tiêu chuẩn BC tồn dư theo AABB và Hội đồng Châu Âu lần lượt là 99% và 96,7%, với giá trị trung vị là 0,1 x 10⁶ bạch cầu/túi. Có tổng cộng 13 mẫu không đạt tiêu chuẩn BC tồn dư theo Thông tư 26 và Hội đồng Châu Âu, trong đó tất cả đều có cảnh báo kỹ thuật từ máy về việc cần kiểm tra lại BC tồn dư trước khi dán nhãn. Điều này cho thấy các sự cố trong quá trình chiết tách có thể ảnh hưởng đến hiệu quả lọc BC. Các nguyên nhân tiềm tàng bao gồm: gián đoạn trong buồng ly tâm, nồng độ tiểu cầu cao, lẫn hồng cầu trong sản phẩm, hoặc lỗi cảm biến.

Đối với hệ thống máy Amicus, trong tổng số 204 mẫu được kiểm tra, tỷ lệ đạt tiêu chuẩn BC tồn dư theo AABB và Hội đồng Châu Âu lần lượt là 99,1% và 94,6%, với giá trị trung vị là $0,07 \times 10^6$ bạch cầu/túi. Tương tự như hệ thống Trima, có 11 mẫu không đạt tiêu chuẩn BC tồn dư, và tất cả đều có cảnh báo kỹ thuật từ máy. Theo hướng dẫn sản xuất của hệ thống Amicus, các yếu tố kỹ thuật có thể ảnh hưởng đến quá trình lọc BC bao gồm: tràn hồng cầu, giảm tốc độ quay của máy ly tâm khi đang vận hành, hoặc huyết tương chứa lượng mỡ cao.

Do giới hạn của nghiên cứu, nhóm tác giả chưa xác định được từng lỗi cụ thể xảy ra trong quá trình chiết tách của các mẫu tiểu cầu Trima và Amicus không đạt tiêu chuẩn BC tồn dư. Các nghiên cứu chuyên sâu hơn sẽ được triển khai trong tương lai nhằm làm rõ các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả lọc BC trong quy trình chiết tách TC.

V. KẾT LUẬN

Dựa trên kết quả phân tích số lượng BC tồn dư trong các chế phẩm TC được sản xuất tại Ngân hàng máu BV.TMHH, chúng tôi đưa ra các kết luận sau:

Chế phẩm TCP lọc BC đạt tỷ lệ 100% đáp ứng tiêu chuẩn về số lượng bạch cầu tồn dư theo Thông tư 26 của Bộ Y tế, tiêu chuẩn của Hội đồng Châu Âu và AABB. Điều này khẳng định hiệu quả cao của quy trình lọc bạch cầu hiện đang áp dụng tại BV.TMHH. Do đó, khuyến cáo các bệnh viện khi sử dụng chế phẩm TCP lọc BC của BV.TMHH không cần truyền qua bộ lọc BC.

Chế phẩm TC gạn tách đạt tỷ lệ đáp ứng cao đối với các tiêu chuẩn về lọc BC: 96,2% theo Thông tư 26 và tiêu chuẩn của Hội đồng Châu Âu, và 99,1% theo tiêu chuẩn AABB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2013), Thông tư số 26/2013/TT-BYT về hướng dẫn hoạt động truyền máu,

Chương III, điều 31, tr 23-24.

2. **EDQM** (2025), Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components, 22st Edition, chapter 5, C-8, p. 246
3. **AABB** (2018), Fundamental standards for blood collection and transfusion, 1st Edition, 5.7.3.7, p.21
4. **Nguyễn Việt Hải, Hồ Trọng Hiếu, Võ Quốc Việt và cộng sự** (2024), “Đánh giá chất lượng khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Trung Tâm Truyền Máu Chợ Rẫy”. Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tổng hội Y học Việt Nam, tập 544 - tháng 11 - quyển 2 - số đặc biệt – 2024, tr.61.
5. **Võ Thị Diễm Hà, Trần Thị Thuỷ, Đỗ Thị Hiền và cộng sự** (2023), "Đánh giá chất lượng khối hồng cầu lọc bạch cầu và khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương". Tạp chí Y học Việt Nam, số 532, tr. 15-21
6. **Mẫn Thị Hoa, Võ Thị Diễm Hà và Nguyễn Quang Tùng** (2023), "Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả loại bỏ bạch cầu và thu hồi tiểu cầu của khối tiểu cầu pool lọc bạch cầu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương năm 2021-2022". Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, Tổng hội Y học Việt Nam, số đặc biệt năm 2018, tr. 272279.
7. **Monlika Lebkhurt, Narumon Worachun, Pakamon Chanyim** (2023), “Study of the quality of leukodepleted pooled platelet concentrates treated with pathogen inactivation: amotosalen - UVA light treatment through 7 days of storage” J Hematol Transfus Med, p. 269-276.
8. **Miodrag Vucic, Zoran Stanojkovic, Ana Antic** (2012), “Evaluation of platelet activation in leukocyte-depleted platelet concentrates during storage” Bosn J Basic Med Sci.

THỰC TRẠNG THỜI GIAN SỬ DỤNG CHẾ PHẨM MÁU SAU CẤP PHÁT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Tuấn Tùng¹, Phạm Quang Vinh², Vũ Minh Tâm¹,
Phạm Thị Mai Hoa¹, Đặng Tài Hình¹, Phạm Quang Thịnh²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Máu và chế phẩm máu được bảo quản ở điều kiện đặc thù và nên được truyền cho người bệnh càng sớm càng tốt sau khi đưa ra khỏi trang thiết bị bảo quản chuyên dụng. Vì thế, Thông tư 26/2013 của Bộ Y tế về “*Hướng dẫn hoạt động truyền máu*” đã quy định thời gian truyền hết chế phẩm máu kể từ khi linh máu là trong vòng 06 giờ. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng vẫn gặp một số trường hợp vi phạm do các nguyên nhân khác nhau. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu khảo sát thời gian và phân tích một số yếu tố liên quan tới thời gian sử dụng hết chế phẩm máu tại một số đơn vị lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 179 lượt bệnh nhân được chỉ định và truyền máu tại 06 Viện/Trung tâm/Khoa của bệnh viện Bạch Mai từ 10/2022 – 05/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $57,61 \pm 16,50$ tuổi (từ 16 đến 93 tuổi). Truyền máu nhiều hơn ở các bệnh nhân nam giới (63%). Thời gian trung bình truyền hết chế phẩm máu kể từ khi cấp phát trong nghiên cứu là $183,02 \pm 75,19$ phút. Thể tích truyền ≤ 500 ml có thời gian truyền máu trung bình

ngắn nhất; trong khi đó, thể tích truyền > 1000 ml có thời gian trung bình dài nhất. Có 08 trường hợp kết thúc truyền máu chậm quá 06 giờ theo qui định, chiếm 4,47% tổng số lượt truyền máu trong nghiên cứu, nguyên nhân gồm: bắt đầu truyền muộn, truyền tốc độ quá chậm so với thể tích máu linh (03 trường hợp/nguyên nhân), và linh nhiều chế phẩm máu cùng một thời điểm (02 trường hợp, trung bình 1900 ml). **Kết luận:** Thể tích máu/lượt truyền không phải vấn đề chính ảnh hưởng đến chậm thời gian truyền máu ở các lượt bệnh nhân trong nghiên cứu, mà liên quan đến tốc độ truyền và thời gian bắt đầu truyền sau khi linh chế phẩm máu. Trường hợp cần truyền nhiều chế phẩm máu, bác sĩ lâm sàng nên phối hợp với Phòng Truyền máu để việc sử dụng chế phẩm máu được hiệu quả hơn.

Từ khóa: Truyền máu lâm sàng, máu và chế phẩm máu, thời gian truyền máu.

SUMMARY

CURRENT STATUS OF BLOOD TRANSFUSION TIME AFTER ISSUING IN BACH MAI HOSPITAL

Background: Blood and blood products are stored in specific conditions, and should be transfused as soon as possible after being removed from specialized storage equipment. Therefore, the Ministry of Health required that all blood products must be transfused within 6 hours after issuing from the blood bank. However, there are still some cases of violations in clinical practice due to different causes. The study was conducted to evaluate blood

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Minh Tâm

SĐT: 0972222103

Email: minhnamvu1991@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

transfusion time and analyze factors related to this period of time at some clinical units of Bach Mai Hospital. **Methods:** The descriptive study included 179 patients receiving blood transfusions at 06 Institutes/Centers/Departments of Bach Mai Hospital from October 2022 to May 2023. **Results:** Mean age was 57.61 ± 16.50 years old (16 to 93). Blood transfusion was mainly in male patients (63%). The average blood transfusion time after issuing was 183.02 ± 75.19 minutes. The average blood transfusion time of cases with volume ≤ 500 ml was shortest; meanwhile, this time in cases of volume > 1000 ml was longest. There were 08 cases of blood transfusion time exceeding 6 hours, accounting for 4.47% in the study, causes included: late start of transfusion, slow infusion rate (03 cases for each cause), and receiving a large volume of blood products at the same time (02 cases, average 1900 ml). **Conclusion:** The blood product volume was not the main causes affecting the transfusion time of study cases, but relating to the transfusion rate and the time to start infusion after issuing. In case multiple units of the blood product were required, the clinician should coordinate with the Blood Bank for more effective use of blood.

Keywords: Clinical blood transfusion, blood products, blood transfusion time.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu và chế phẩm máu được coi là một loại thuốc đặc biệt trong điều trị, hiện tại không thể sản xuất nhân tạo, được bảo quản ở những trang thiết bị chuyên dụng, với điều kiện và thời gian đặc thù tùy theo loại chế phẩm máu [1], [2]. Sau khi đưa ra khỏi điều kiện bảo quản, mỗi loại chế phẩm máu có sự thay đổi khác nhau, thường ảnh hưởng tới chất lượng và an toàn, như giảm nồng độ yếu tố đông máu, tan máu, nhiễm khuẩn,...; do

vậy, các chế phẩm máu này nên được truyền cho người bệnh càng sớm càng tốt [1], [3], [4]. Chính vì thế, tại Thông tư 26/2013 của Bộ Y tế về “*Hướng dẫn hoạt động truyền máu*” đã quy định rõ: “*Túi máu đã chuyển về đơn vị điều trị phải truyền cho người bệnh trong vòng 06 giờ kể từ thời điểm giao nhận giữa đơn vị phát máu và đơn vị điều trị*”.

Tại Bệnh viện Bạch Mai, việc bảo quản chế phẩm máu đã được xây dựng, trang bị và thực hiện bài bản, đầy đủ tại Phòng Truyền máu, Trung tâm Huyết học và Truyền máu. Tuy nhiên, vấn đề về không đảm bảo thời gian tối đa phải sử dụng hết máu và chế phẩm máu theo quy định gặp phải ở một số trường hợp do các nguyên nhân khác nhau. Để xác định các nguyên nhân và khắc phục tình trạng này, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu:

1. Khảo sát thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau thời điểm cấp phát tại một số đơn vị lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan tới thời gian sử dụng hết chế phẩm máu tại một số đơn vị lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

179 lượt bệnh nhân được chỉ định và truyền máu tại 06 Viện/Trung tâm/Khoa từ 10/2022 – 05/2023, gồm: Trung tâm (TT) huyết học và truyền máu (HH và TM), TT Hồi sức tích cực (HSTC), TT Tiêu hóa gan mật (Tiêu hóa GM), TT Thận tiết niệu và lọc máu (TTN và LM), Viện tim mạch Việt Nam và TT Gây mê hồi sức (GMHS), loại trừ các bệnh nhân phải dùng truyền chế phẩm máu do các nguyên nhân: tai biến truyền máu, bệnh diễn biến nặng hơn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả

cắt ngang loạt ca.

Chọn mẫu và cỡ mẫu: 179 lượt bệnh nhân, mỗi đơn vị lâm sàng 29-30 lượt bệnh nhân; chọn ngẫu nhiên bệnh nhân bằng cách bốc thăm thứ tự 06 đơn vị các ngày hàng tuần.

Nội dung, biến số nghiên cứu: Chế phẩm máu được chỉ định gồm khối hồng cầu (KHC), khối tiểu cầu máy (KTCM), huyết tương đông lạnh (HTTDL),...; thể tích chế phẩm máu truyền; thời gian từ khi lĩnh chế phẩm máu đến khi bắt đầu truyền; thời gian truyền chế phẩm máu, thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát. Trong đó: thời gian truyền chế phẩm máu được tính từ khi bắt đầu truyền đến khi truyền hết tất cả các chế phẩm máu đã lĩnh của bệnh nhân, thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát được tính từ khi lĩnh máu đến khi truyền hết tất cả các chế phẩm máu đã lĩnh của bệnh

nhân.

Quản lý và phân tích số liệu: Số liệu được quản lý và phân tích theo phương pháp toán thống kê y học trên phần mềm; các biến định lượng và liên tục được mô tả bằng trung bình; các biến định tính, định lượng và rời rạc được mô tả bằng số lượng, tần suất; so sánh các tỉ lệ bằng thuật toán khi bình phương; so sánh các trung bình thuật kiểm định One Sample T test hoặc One-way ANOVA.

Đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài và các tài liệu liên quan được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Bạch Mai; đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang, quan sát thuần túy nên không gây ảnh hưởng tới tài chính, quá trình điều trị, sức khỏe và tính mạng của bệnh nhân; mọi thông tin của bệnh nhân là hoàn toàn bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân

	Chung (n=179)	TT GMHS (n=30)	TT Tiêu hóa GM (n=29)	TT HSTC (n=30)	Viện Tim mạch (n=30)	TT TTN và LM (n=30)	TT HH và TM (n=30)
Tuổi	57,61±16,50 (16-93)	65,47±2,85	55,66±3,07	57,53±3,27	60,03±1,94	51,1±2,57	55,8±3,7
Giới:							
- % Nam/nữ	63/37	57/43	76/24	60/40	63/37	70/30	63/37
- (Nam: nữ)	(1,7:1)	(1,3:1)	(3,2:1)	(1,5:1)	(1,7:1)	(2,3:1)	(1,7:1)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 57,61 ± 16,50 tuổi (từ 16 đến 93 tuổi); trong đó, tuổi trung bình cao nhất gặp ở nhóm bệnh nhân điều trị tại khoa Gây mê hồi sức (65,47 ± 2,85 tuổi). Truyền máu được chỉ định nhiều hơn ở các bệnh nhân nam giới (chiếm 63%).

Bảng 2. Đặc điểm thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát phân loại theo thể tích chế phẩm máu được lĩnh

	≤ 500 ml (n=94)	500 – 1000 ml (n=62)	> 1000ml (n=23)	Trung bình chung
TT GMHS	110,6 ± 5,08	159,33 ± 10,39	247,5 ± 23,01	
TT Tiêu hóa GM	156,33 ± 23,01	202,14 ± 23,45		
TT HSTC	166,0 ± 17,09	186,25 ± 23,66	201,25 ± 22,49	

Viện Tim mạch	171,0 ± 25,27	178,69 ± 16,78	330,0 ± 26,35	
TT TTN và LM	145,86 ± 12,69	202,0 ± 9,32	325	
TT HH và TM	195,87 ± 9,04	233,33 ± 34,0	250	
Trung bình	158,9 ± 6,61	190,9 ± 8,76	260,0 ± 16,67	183,02 ± 75,19

(Đơn vị tính: phút)

Nhận xét: Thời gian truyền máu trung bình trong nghiên cứu là 183,02 ± 75,19 phút, thể tích truyền ≤ 500 ml có thời gian trung bình ngắn nhất, tương ứng thể tích truyền >1000ml có thời gian trung bình dài nhất. Thời gian trung bình sử dụng hết chế phẩm máu kể từ khi cấp phát tại TT HH và TM ở các nhóm thể tích ≤1000 ml là cao nhất.

Bảng 3. Đặc điểm thời gian truyền chế phẩm máu phân loại theo thể tích chế phẩm máu được lĩnh

	≤ 500 ml (n=94)	500 – 1000 ml (n=62)	>1000ml (n=23)
TT GMHS	88,0 ± 3,96	137,78 ± 10,87	226,67 ± 23,44
TT Tiêu hóa GM	107,47 ± 8,16	170,36 ± 17,42	
TT HSTC	123,0 ± 12,91	152,50 ± 21,45	145,62 ± 16,19
Viện Tim mạch	144,5 ± 25,59	155,77 ± 17,6	300,0 ± 25,38
TT TTN và LM	119,76 ± 9,65	178,75 ± 8,9	310 (1)
TT HH và TM	154,78 ± 6,85	207,0 ± 28,48	200 (1)
Trung bình	124,28 ± 4,83	163,74 ± 7,69	223,26 ± 17,55

(Đơn vị tính: phút)

Nhận xét: Thời gian trung bình kết thúc truyền chế phẩm máu kể từ khi bắt đầu truyền tại TT HH và TM với thể tích ≤1000 ml là cao nhất, tương tự ở thể tích >1000 ml thì với Viện tim mạch có thời gian truyền dài nhất.

Bảng 4. Đặc điểm các trường hợp thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát > 06 giờ (theo thể tích chế phẩm máu được lĩnh)

	≤ 500 ml (n=94)	500 – 1000 ml (n=62)	> 1000 ml (n=23)
Số lượng	03	02	03
Cụ thể	HTTĐL 400 ml (2) KHC 500 ml (1)	KHC 700 ml	KHC + KTCM + HTTĐL (1050-1930 ml)

Nhận xét: Có 08 trường hợp truyền máu chậm vượt quá 06 giờ theo qui định, chiếm 4,47% tổng số lượt truyền máu trong nghiên cứu. Trong đó, tỉ lệ cao nhất gặp ở các trường hợp truyền máu với thể tích >1000ml (03/23 ca, chiếm 13,04%), số lượng gặp nhiều tương ứng là 03 trường hợp ở các ca bệnh truyền máu với thể tích ≤500 ml (03/94 ca, chiếm 3,19%).

Bảng 5. Một số nguyên nhân của các trường hợp thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát > 06 giờ

	Số lượng	Cụ thể
Bắt đầu truyền muộn	03	140 – 213 phút sau khi lĩnh máu
Truyền chậm	03	Tốc độ truyền trung bình 35 – 40 g/p (Thể tích KHC lĩnh 700 – 1050 ml)
Lĩnh nhiều chế phẩm máu cùng một thời điểm	02	Thể tích trung bình 1900ml

Nhận xét: Nguyên nhân chủ yếu là do bắt đầu truyền muộn và truyền tốc độ quá chậm so với thể tích máu lĩnh (03 trường hợp); 02 trường hợp lĩnh máu thể tích lớn (gần 2000 ml), việc truyền máu thông thường với tốc độ cơ bản sẽ không đủ thời gian để truyền hết số đơn vị máu theo qui định.

Trong tổng lượt truyền được theo dõi, không ghi nhận trường hợp nào xảy ra tai biến truyền máu, bao gồm các trường hợp truyền chế phẩm máu quá thời gian qui định.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 179 lượt truyền máu được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung bình là $57,61 \pm 16,50$ tuổi (từ 16 đến 93 tuổi), phần lớn bệnh nhân truyền máu là nam giới (chiếm 63%), tỉ lệ nam:nữ là 1,7:1. Tuổi trung bình và tỉ lệ giới thay đổi và có sự khác nhau giữa các nghiên cứu; như trong nghiên cứu của Bosch và cộng sự, tuổi trung bình của bệnh nhân là 71 tuổi [5]. Trong khi đó, một số nghiên cứu khác như của Tewabe, hay nghiên cứu của Feyisa, tuổi trung bình lần lượt là 43 tuổi và 27,47 tuổi [6], [7]. Nghiên cứu của Bosch và cộng sự cũng cho thấy, các bệnh nhân chủ yếu là nam giới (52%), tương tự nghiên cứu của Tewabe và cộng sự (53,2%) [5], [6]. Ngược lại, nhiều nghiên cứu khác lại thấy rằng, truyền máu chủ yếu là ở nữ giới, như nghiên cứu của Haseeb Khan và cộng sự thấy rằng, tới 69% bệnh nhân là nữ [8]. Nghiên cứu của Okoroiwu, của Feyisa, hay nghiên cứu của Mafirakureva tương tự (lần lượt là 69,1%, 65%, và 62,3%) [7], [9], [10]. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu và đặc điểm địa lý của các quốc gia, liên quan đến tuổi thọ, bệnh lý và dịch tễ học tác động đến chỉ định truyền máu.

Về thời gian sử dụng hết chế phẩm máu

sau cấp theo thể tích chế phẩm máu được lĩnh, Viện Tim mạch có thời gian trung bình cao nhất ở nhóm truyền máu $>1000\text{ml}$, và TT HH và TM cao nhất ở nhóm $\leq 1000\text{ ml}$ (Bảng 2). Các khoảng thời gian trung bình này vẫn nằm trong thời gian truyền máu sau cấp phát tối đa cho phép là trong vòng 6 giờ theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1]. Về thời gian truyền máu được tính từ khi bắt đầu truyền đến khi sử dụng hết chế phẩm máu, nhìn chung cũng tương tự như thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát, Viện Tim mạch và TT HH và TM có trung bình khoảng thời gian này là cao nhất theo nhóm tương ứng (Bảng 3). Tuy nhiên, một đặc điểm trong nghiên cứu thấy rằng có sự chênh lệch trung bình khoảng 50-60 phút giữa thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát và thời gian truyền chế phẩm máu ở nhóm thể tích $<500\text{ ml}$ tại TT Tiêu hóa GM, nhóm thể tích $>1000\text{ ml}$ tại TT HSTC. Số liệu đó chỉ ra rằng, sau khi lĩnh máu, các trường hợp này không được truyền máu ngay, mà khoảng 01 giờ sau mới tiến hành truyền máu. Theo khuyến cáo của WHO và hướng dẫn truyền máu của một số quốc gia, chế phẩm máu nên được truyền ngay sau khi lĩnh máu trong vòng 30 phút, đặc biệt là chế phẩm KHC [3], [4], [11], [12]. Tuy nhiên, Thông tư 26 của Bộ Y tế hiện tại không qui định cụ thể nội dung này [1].

Trong nghiên cứu, có 08 trường hợp thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau cấp phát >06 giờ, vượt quá thời gian theo qui định tại Thông tư về hoạt động truyền máu của Bộ Y tế ban hành, chiếm 4,47% tổng số lượt truyền máu trong nghiên cứu (Bảng 4). Bên cạnh hướng dẫn của Bộ Y tế về thời gian truyền máu sau cấp phát, với các chế phẩm được tan đông như HTTĐL và tủa lạnh, còn có một qui định khác là thời gian truyền các loại chế

phẩm loại này cần được hoàn thành trong vòng 06 giờ kể từ khi tan đông [1]. Với một số trường hợp trên có truyền HTTĐL, việc truyền chậm này vi phạm cả hai qui định, có thể ảnh hưởng đến chất lượng truyền máu, cũng như nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến truyền máu cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu, dữ liệu không ghi nhận trường hợp nào có tai biến liên quan truyền máu; tuy nhiên, nghiên cứu hiện khảo sát trên cỡ mẫu nhỏ là 179 trường hợp truyền máu, nên chưa phản ánh được đầy đủ nội dung này.

Thông qua việc tìm hiểu, nghiên cứu cũng xác định được 03 nguyên nhân gây chậm truyền máu trong các trường hợp nêu trên (Bảng 5). Hai nguyên nhân gây chậm chủ yếu là bắt đầu truyền muộn và truyền tốc độ quá chậm (3 trường hợp/nguyên nhân). Trong đó, tốc độ truyền máu các trường hợp này là 35-40 giọt/ phút (thể tích máu truyền 700-1050 ml); theo hướng dẫn của WHO, tốc độ truyền máu trong 15 phút đầu nên khoảng 40 giọt/phút và sau đó khoảng 60-80 giọt/phút hoặc tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và bệnh lý của bệnh nhân; như vậy, các trường hợp này duy trì tốc độ truyền không hợp lý, gây kéo dài thời gian truyền máu vượt quá qui định [3], [4]. Từ các kết quả xác định hai nguyên nhân chủ yếu trên có thể thấy rằng, thể tích máu/lượt truyền không phải vấn đề chính ảnh hưởng đến thời gian truyền máu, vì phần lớn trường hợp nằm ở các lần truyền có thể tích thấp tương ứng 1-2 đơn vị máu, mà liên quan đến việc đảm bảo thực hiện truyền máu ngay sau khi lĩnh máu, cũng như xác định tốc độ truyền máu tối ưu theo hướng dẫn; do đó, các khoa lâm sàng cần tiến hành truyền máu ngay sau khi lĩnh máu tại Phòng Truyền máu, cũng như bác sĩ lâm sàng nên theo dõi và điều chỉnh tốc độ

truyền máu phù hợp với người bệnh mà vẫn đảm bảo quy định về thời gian hoàn thành truyền máu.

Với hai trường hợp lĩnh nhiều chế phẩm máu trong cùng một thời điểm, thể tích trung bình lớn là 1900 ml, tốc độ truyền máu cơ bản sẽ không đảm bảo thời gian truyền hết chế phẩm máu theo qui định; do đó, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét, phối hợp với Phòng Truyền máu, và chỉ định số lượng đơn vị chế phẩm máu phù hợp với mục đích điều trị và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, tránh nguy cơ vi phạm qui định về thời gian truyền máu này.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về đặc điểm của 179 lượt truyền máu tại 06 Viện/Trung tâm/Khoa của bệnh viện Bạch Mai từ 10/2022 – 05/2023, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Thời gian sử dụng hết chế phẩm máu sau thời điểm cấp phát tại một số đơn vị lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai

- Thời gian trung bình truyền hết chế phẩm máu kể từ khi cấp phát trong nghiên cứu là $183,02 \pm 75,19$ phút;

- Thể tích truyền ≤ 500 ml có thời gian truyền máu trung bình ngắn nhất; trong khi đó, thể tích truyền >1000 ml có thời gian trung bình dài nhất.

2. Một số yếu tố liên quan tới thời gian sử dụng hết chế phẩm máu tại một số đơn vị lâm sàng của Bệnh viện Bạch Mai

- Có 08 trường hợp truyền máu chậm vượt quá 06 giờ theo qui định, chiếm 4,47% tổng số lượt truyền máu trong nghiên cứu;

- Thể tích máu/lượt truyền không phải vấn đề chính ảnh hưởng đến thời gian truyền máu ở các lượt bệnh nhân trong nghiên cứu, chủ yếu liên quan đến việc đảm bảo thực hiện truyền máu ngay sau khi lĩnh máu, cũng

như xác định tốc độ truyền máu tối ưu theo hướng dẫn;

- Trong trường hợp cần truyền nhiều chế phẩm máu, các bác sĩ lâm sàng nên phối hợp với Phòng Truyền máu và chỉ định số lượng đơn vị chế phẩm máu phù hợp với mục đích và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, tránh nguy cơ vi phạm qui định về thời gian truyền máu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thông Tư 26/2013/TT-BYT.** Hướng Dẫn Hoạt Động Truyền Máu. Bộ Y Tế; 2013.
2. **Requirements for Transfusion Laboratory Practice.** 4th ed. Australian Government Department of Health; 2019.
3. **Educational Modules on Clinical Use of Blood.** WHO; 2021.
4. **The Clinical Use of Blood.** WHO; 2001.
5. **Bosch MA, Contreras E, Madoz P, et al.** The epidemiology of blood component transfusion in Catalonia, Northeastern Spain. *Transfusion.* 2011;51(1): 105-116. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02785.x
6. **Tewabe H, Mitiku A, Worku H.** Assessment of Blood Transfusion Utilization and Patient Outcomes at Yekatit-12 Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *JBM.* 2022;13:171-180. doi:10.2147/JBM.S355178
7. **Feyisa T, Tesfaye Kiya G, Maleko WA.** Assessment of recipients' characteristics, transfusion appropriateness, and utilization pattern of blood and blood products in Jimma Medical Center, Jimma, Ethiopia. *PLoS One.* 2021;16(4): e0250623. doi:10.1371/journal.pone.0250623
8. **Haseeb Khan S, Ahmed Khan H, Ijaz Bhatti M, Mudasir Khan M.** Profiles of Whole Blood Transfusion Recipients at a Teaching Hospital in Lahore, Pakistan. *Cureus.* 2022;14(1): e21728. doi:10.7759/cureus.21728
9. **Okoroiwu HU, Okafor IM.** Demographic characteristics of blood and blood components transfusion recipients and pattern of blood utilization in a tertiary health institution in southern Nigeria. *BMC Hematol.* 2018;18:16. doi:10.1186/s12878-018-0112-5
10. **Mafirakureva N, Khoza S, Hassall O, et al.** Profiles of blood and blood component transfusion recipients in Zimbabwe. *Blood Transfus.* 2015;13(4):600-609. doi:10.2450/2015.0019-15
11. **Bell G.** Blood Transfusion Policy - Pre-Administration. Published online 2021.
12. **National Institute of Biologicals, NOIDA.** Good Blood Transfusion Practices - Guidance for Rational Use of Blood. Ministry of Health & Family Welfare, Government of India; 2022.

ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG TRUYỀN TIỂU CẦU TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1 VÀ KHẢ NĂNG SỬ DỤNG NGƯỠNG $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ LÀM GIÁ TRỊ BÁO ĐỘNG LÂM SÀNG

Bùi Đoàn Xuân Linh¹, Hoàng Thị Cẩm Tú¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng truyền chế phẩm tiểu cầu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 và khảo sát khả năng sử dụng ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ làm giá trị báo động trong lâm sàng.

Đối tượng - phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên dữ liệu xét nghiệm từ hệ thống LIS của bệnh viện, bao gồm toàn bộ bệnh nhân được truyền tiểu cầu trong quý I/2025. Phân tích thống kê được thực hiện để đánh giá mối liên quan giữa PLT và quyết định truyền, cũng như độ nhạy, độ đặc hiệu của ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ thông qua đường cong ROC.

Kết quả: Trong 410 ca truyền tiểu cầu, 35% có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$. Trong số 394 ca có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$, chỉ 36% được truyền, còn lại 64% không truyền. Có mối liên quan thống kê giữa $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ và chỉ định truyền ($p < 0,001$). Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu không đủ cao để xác lập $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ là giá trị báo động đơn độc.

Kết luận: $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ không nên là yếu tố quyết định duy nhất trong chỉ định truyền tiểu cầu. Cần kết hợp thêm yếu tố lâm sàng như tình trạng xuất huyết và bệnh nền.

Từ khóa: Truyền tiểu cầu, $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$, giá trị báo động, xử trí khẩn cấp.

¹Bệnh viện Nhi đồng 1

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Đoàn Xuân Linh

SĐT: 0909388633

Email: drbuidoanxuanlinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

SUMMARY

ASSESSMENT OF PLATELET TRANSFUSION PRACTICE AND THE FEASIBILITY OF USING $PLT \leq$ $20 \times 10^3/\mu L$ AS A CRITICAL VALUE AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Objective: To evaluate the current status of platelet concentrate transfusion at Nhi Dong 1 Hospital during the first quarter of 2025 and to assess the feasibility of using platelet count (PLT) $\leq 20 \times 10^3/\mu L$ as a clinical critical value in transfusion decision-making.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted using data retrieved from the Laboratory Information System (LIS). The study population included all pediatric patients who received platelet concentrate transfusion between January and March 2025. Collected variables included pre-transfusion PLT, transfusion indications, ABO blood group distribution, transfused volume, and sensitivity–specificity of $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ using ROC analysis.

Results: Among 410 transfusion episodes, 143 cases (35%) had $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$, while 267 cases (65%) had $PLT > 20 \times 10^3/\mu L$. Of 394 patients with $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$, only 143 cases (36%) were transfused. A statistically significant association was observed between PLT and transfusion decision ($p < 0.001$). However, ROC analysis showed that $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ had insufficient sensitivity and specificity to serve as a standalone transfusion threshold.

Conclusion: $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ should not be used as the sole critical value for platelet

transfusion in pediatric patients. Clinical decision-making should integrate PLT levels with bleeding status and underlying conditions to optimize patient safety and resource utilization.

Keywords: Platelet transfusion, critical value, $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$, emergency intervention.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Truyền tiểu cầu là một phương pháp điều trị quan trọng trong huyết học, giúp kiểm soát nguy cơ xuất huyết ở bệnh nhân giảm tiểu cầu. Tuy nhiên, chỉ định truyền tiểu cầu thường không chỉ dựa vào số lượng tiểu cầu (PLT) đơn thuần, mà còn cân nhắc các yếu tố lâm sàng như tình trạng chảy máu, bệnh nền hoặc nguy cơ xuất huyết. Theo yêu cầu cải tiến chất lượng từ chuyên gia đánh giá ISO 15189, mỗi cơ sở xét nghiệm cần xác lập các “giá trị báo động” (critical values) để hỗ trợ cảnh báo sớm trong những tình huống nguy cơ. Trong bối cảnh đó, ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ được đề xuất xem xét là điểm cắt để cân nhắc truyền tiểu cầu tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. Là đơn vị xét nghiệm và ngân hàng máu, chúng tôi đóng vai trò đầu mối trong việc cảnh báo sớm các bất thường huyết học, trong đó tiểu cầu thấp là một dấu hiệu quan trọng. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá cụ thể tính hiệu quả của ngưỡng này

tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. Kết quả nghiên cứu sẽ cung cấp dữ liệu khoa học phục vụ điều chỉnh chính sách cảnh báo, đảm bảo tính hợp lý, hiệu quả và an toàn trong thực hành lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ bệnh nhi được truyền chế phẩm tiểu cầu đậm đặc (CPM TCDD) tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 1 đến tháng 3 năm 2025.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, đơn trung tâm.

2.3. Cỡ mẫu: Lấy trọn mẫu toàn bộ bệnh nhi được truyền tiểu cầu: có 410 ca truyền trong quý I/2025.

2.4. Biến số nghiên cứu

- Số lượng PLT trước truyền.
- Tình trạng truyền (có/không).
- Loại chế phẩm (thể tích 40ml, 120ml, 250ml).
- Nhóm máu ABO.
- ROC: độ nhạy, độ đặc hiệu của ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$.

2.5. Phân tích số liệu

Sử dụng thống kê mô tả phần mềm SPSS 20, kiểm định Chi-square, vẽ đường cong ROC, phân tích Area Under Curve (AUC).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm truyền chế phẩm máu tiểu cầu đậm đặc

Bảng 1. Phân bố nhóm máu ABO và loại thể tích CPM TCDD được truyền (n = 410)

Loại TCDD (ml)	250	120	40	Tổng	Tỉ lệ nhóm máu (%)
Nhóm máu ABO (Ca)					
O	27	37	48	112	27
A	43	27	50	120	29
B	75	33	54	162	40
AB	4	6	6	16	16
Tổng ca truyền	149	103	158	410	
Tỉ lệ loại CPM(%)	36	25	39		100

Nhận xét: Trong quý I/2025 có 410 ca truyền CPM TCDD, trong đó nhóm máu B+ chiếm số lượng nhiều nhất và nhóm AB có số lượng ít nhất. CPM TCDD có thể tích 40ml có số lượng chỉ định truyền nhiều nhất.

3.2. Phân bố PLT trước truyền

Bảng 2. Tỷ lệ số ca truyền CPM Tiểu cầu đậm đặc từ tháng 1 đến tháng 3 năm 2025 có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ (n=410)

PLT	Số ca truyền	Số ca không truyền	Tổng cộng
$\leq 20 \times 10^3/\mu L$	143	251	394
$> 20 \times 10^3/\mu L$	267	2026	2293
Tổng cộng	410	2277	2687

Nhận xét: Tỷ lệ số ca truyền CPM TCDD khi có số lượng $PLT > 20 \times 10^3/\mu L$ chiếm ưu thế 65% (267/410) ca. Số ca truyền CPM TCDD khi có số lượng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ là 143, có tỷ lệ 35%.

3.3. Tỷ lệ truyền khi $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$

Có 2687 kết quả tổng phân tích tế bào

máu trong quý I/2025 có $PLT \leq 150 \times 10^3/\mu L$, trong đó có 394 kết quả có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ và có 143/394 kết quả (36%) được truyền, 251 kết quả (64%) không truyền đủ PLT thấp.

3.4. Độ nhạy – đặc hiệu của ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$

Bảng 3. Mối liên quan giữa PLT và chỉ định truyền tiểu cầu

Ngưỡng PLT	Truyền (n)	Không truyền (n)	Tổng (n)
$PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$	143	251	394
$150 \times 10^3/\mu L \geq PLT > 20 \times 10^3/\mu L$	267	2,026	2,293
Tổng	410	2,277	2,687(*)

(*) Số kết quả tổng phân tích tế bào máu trong quý I/2025 có $PLT \leq 150 \times 10^3/\mu L$

Kết quả kiểm định Chi-square cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tiểu cầu $\leq 20 \times 10^3/\mu L$ và quyết định truyền ($\chi^2 = 145.96$; $p < 0,001$).

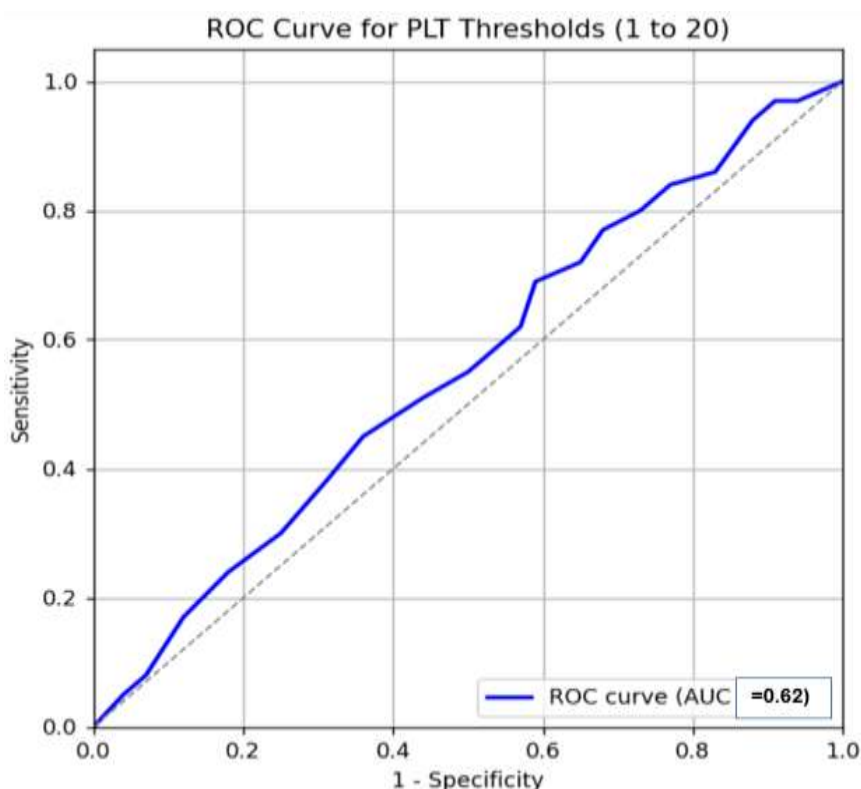
Phân tích độ chính xác chẩn đoán của ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ cho thấy:

- Độ nhạy (Sensitivity): 34,9%
- Độ đặc hiệu (Specificity): 89,0%
- Giá trị tiên đoán dương (PPV): 36,3%
- Giá trị tiên đoán âm (NPV): 88,4%
- Diện tích dưới đường cong ROC

(AUC): 0,62

Biểu đồ ROC cho thấy $AUC = 0,62$, phản ánh khả năng phân biệt giữa các trường hợp cần truyền và không cần truyền của ngưỡng $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ là kém.

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tiểu cầu $\leq 20 \times 10^3/\mu L$ và chỉ định truyền ($p < 0,001$; $\chi^2 = 145,96$). Tuy nhiên, chỉ số PLT này có độ nhạy 34,9%, độ đặc hiệu 89,0%, với giá trị tiên đoán dương chỉ đạt 36,3%. Diện tích dưới đường cong ROC là 0,62, cho thấy hiệu quả phân biệt thấp và không đủ mạnh để làm chỉ điểm lâm sàng đơn độc.



Hình 1. Đường cong ROC của ngưỡng PLT $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ trong tiên lượng chỉ định truyền tiểu cầu. Đường chéo thể hiện mô hình ngẫu nhiên ($AUC = 0,5$)
Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUC) đạt 0,62, cho thấy độ phân biệt yếu.

Bảng 4. Chỉ số Youden (J) ở các ngưỡng PLT khác nhau

Ngưỡng PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Độ nhạy (Sensitivity)	1 - Đặc hiệu (1 - Specificity)	Chỉ số Youden (J)
≤ 3	0,17	0,12	0,05
≤ 5	0,30	0,25	0,05
≤ 7	0,45	0,36	0,09
≤ 10	0,62	0,43	0,05
≤ 11	0,69	0,41	0,10
≤ 15	0,84	0,23	0,07
≤ 20	1.00	0,00	0,00

(Chọn ngưỡng có **J** cao nhất, tức là **điểm cân bằng tốt giữa độ nhạy và đặc hiệu**.
 $J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$)

Nhận xét: Trong các ngưỡng PLT được phân tích, ngưỡng PLT $\leq 11 \times 10^3/\mu\text{L}$ cho J cao nhất = 0,10, Tại ngưỡng này, độ nhạy đạt

69% và độ đặc hiệu đạt 41%. Tuy nhiên, các giá trị J nhìn chung đều thấp, cho thấy không có ngưỡng PLT đơn độc nào đủ hiệu quả phân biệt tốt trong quyết định truyền tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm truyền chế phẩm máu tiểu cầu đậm đặc

Tỷ lệ sử dụng chế phẩm tiểu cầu đậm đặc thể tích 40ml cao nhất (39%) là hợp lý trong bối cảnh điều trị bệnh nhi, đặc biệt ở trẻ nhỏ có thể tích tuần hoàn hạn chế. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo của Royal Children's Hospital Melbourne (2020), trong đó nhấn mạnh việc sử dụng chế phẩm máu có liều lượng phù hợp với cân nặng trẻ nhằm tránh quá tải thể tích và phản ứng truyền [1]. Tỷ lệ nhóm máu B chiếm ưu thế trong số các ca truyền (40%) không tương ứng với tỉ lệ phân bố nhóm máu ABO trong dân số Việt Nam có thể do đặc điểm bệnh lý, nhu cầu sử dụng theo từng thời điểm, đối tượng.

4.2. Phân bố PLT trước truyền

Khi $PLT > 20 \times 10^3/\mu L$ có 65% (267/410) ca truyền, điều này gợi lên lo ngại về nguy cơ truyền tiểu cầu không cần thiết. Hướng dẫn lâm sàng quốc tế của AABB và International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (ICTMG)(2025), NHS và BSH khuyến nghị chiến lược truyền tiểu cầu hạn chế, trong đó đề xuất chỉ truyền dự phòng khi $PLT < 10 \times 10^3/\mu L$ đối với bệnh nhân giảm sinh tiểu cầu không chảy máu, và $< 25 \times 10^3/\mu L$ đối với trẻ sơ sinh non tháng không chảy máu. Đặc biệt, với các can thiệp như chọc dò tủy sống, ngưỡng truyền được đề xuất là $PLT < 20 \times 10^3/\mu L$, nhưng trong mọi tình huống vẫn cần đánh giá tổng thể lâm sàng và nguy cơ xuất huyết cụ thể. Điều này củng cố quan điểm rằng không nên sử dụng một ngưỡng PLT duy nhất như chỉ số

cảnh báo lâm sàng độc lập, mà cần tích hợp trong bối cảnh tổng thể của từng bệnh nhân [2], [3], [4]. Tình trạng truyền tiểu cầu ở ngưỡng cao hơn gợi ý rằng một số quyết định lâm sàng có thể đã không tuân thủ đúng khuyến cáo, có khả năng dẫn đến lãng phí chế phẩm và chi phí y tế, tương tự những gì AABB báo cáo về tình trạng truyền dư thừa tại Mỹ với hơn 2,2 triệu đơn vị mỗi năm [5]. Cần nghiên cứu đánh giá các yếu tố lâm sàng (xuất huyết, bệnh nền, tuổi...) ảnh hưởng đến thực hành chỉ định truyền tiểu cầu tại bệnh viện trong các nghiên cứu tiếp theo.

4.3. Tỷ lệ truyền khi $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ – tính cá thể hóa trong thực hành

Tỷ lệ chỉ 36% bệnh nhân có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ được truyền khẳng định lại quan điểm lâm sàng hiện đại: chỉ số PLT không thể là yếu tố quyết định duy nhất. Tài liệu từ Choosing Wisely (ASH & ASPHO, 2019) đã khuyến cáo không nên truyền tiểu cầu ở trẻ không chảy máu và $PLT > 10 \times 10^9/L$, trừ khi có thủ thuật nguy cơ cao [6]. Điều này cho thấy xu hướng cá thể hóa chỉ định tại bệnh viện đang diễn ra đúng hướng. Tuy nhiên, việc có tới 64% bệnh nhân có $PLT \leq 20 \times 10^3/\mu L$ không được truyền cũng đặt ra vấn đề liệu có nguy cơ bỏ sót chỉ định, đặc biệt khi thiếu thông tin về lâm sàng hoặc xuất huyết ẩn. Điều này trùng khớp với cảnh báo từ Estcourt và cộng sự (2016) rằng một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân có thể cần truyền mà không có triệu chứng rõ ràng [2]. Từ đây, cho thấy trong thực hành lâm sàng chỉ định truyền tiểu cầu, bác sĩ phải phối hợp nhiều yếu tố để có quyết định phù hợp, chính xác

và hiệu quả đồng thời đảm bảo an toàn, kịp thời trong điều trị là một nghệ thuật và thách thức.

4.4. Đánh giá ROC của ngưỡng PLT $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ – không đủ để đơn độc quyết định truyền

Mặc dù tồn tại mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa PLT và quyết định truyền ($p < 0,001$), phân tích ROC cho thấy ngưỡng PLT $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ không đạt độ nhạy và đặc hiệu tối thiểu (34,9% và 89,0%), nên không đủ cơ sở để xem là một giá trị báo động độc lập. Theo tiêu chuẩn đánh giá xét nghiệm lâm sàng, một chỉ số có giá trị cảnh báo đáng tin cậy cần đạt độ nhạy và độ đặc hiệu $\geq 80\%$. Phân tích theo chỉ số Youden cho thấy ngưỡng PLT $\leq 11 \times 10^3/\mu\text{L}$ có J cao nhất = 0,10, nhưng vẫn dưới mức phân biệt có ý nghĩa ($J \geq 0,5$) [7]. Một số ngưỡng phổ biến trong thực hành, như PLT $\leq 15 \times 10^3/\mu\text{L}$, cũng chỉ cho $J = 0,07$. Điều này khẳng định không có ngưỡng PLT đơn lẻ nào đủ hiệu năng để dùng làm ngưỡng cảnh báo chung. Các bằng chứng quốc tế cũng củng cố kết luận này. Nghiên cứu hệ thống của Estcourt và cộng sự (2017) chỉ ra rằng không có một giá trị PLT cố định nào phù hợp cho mọi bệnh cảnh trước phẫu thuật [8]. Tương tự, hướng dẫn truyền tiểu cầu ở trẻ em tại Ai Cập do Mokhtar và cộng sự (2024) xây dựng theo mô hình ADAPTE nhấn mạnh phải dựa trên tình trạng lâm sàng và nguồn lực thực tế [9]. Danh mục critical values của CDC và Mayo Clinic cũng không quy định một ngưỡng PLT cụ thể bắt buộc truyền, mà đề xuất xem xét theo từng nhóm bệnh lý và mức

độ nguy cơ xuất huyết cụ thể [10], [11]. Trong bối cảnh bệnh viện nhi tại Việt Nam, cách tiếp cận linh hoạt, lâm sàng hóa chỉ định truyền tiểu cầu là phù hợp và nên được khuyến khích.

Một giới hạn quan trọng của nghiên cứu là chưa tích hợp dữ liệu về tình trạng lâm sàng (xuất huyết, bệnh lý nền...) vào phân tích. Điều này có thể ảnh hưởng đến tính chính xác khi đánh giá chỉ định truyền. Các nghiên cứu tiếp theo nên thu thập và phân tích kết hợp yếu tố lâm sàng để nâng cao giá trị ứng dụng thực tiễn.

V. KẾT LUẬN

Ngưỡng PLT $\leq 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ có mối liên quan thống kê với quyết định truyền tiểu cầu, nhưng không đủ độ nhạy và đặc hiệu để sử dụng như một chỉ số báo động độc lập trong lâm sàng. Việc chỉ định truyền cần được cá thể hóa, cân nhắc thêm yếu tố lâm sàng như tình trạng xuất huyết và bệnh lý nền. Cần nghiên cứu thêm để xây dựng mô hình cảnh báo lâm sàng tích hợp nhằm tối ưu hóa chỉ định truyền tiểu cầu ở bệnh nhi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Royal Children's Hospital Melbourne. (2020). Blood product transfusion guidelines. <https://www.rch.org.au/>
2. Estcourt, L. J., Birchall, J., Allard, S., Bassey, S. J., Hersey, P., Kerr, J. P., & Stanworth, S. J. (2016). Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 176(3), 365–394. <https://doi.org/10.1111/bjh.14305>
3. Metcalf RA, Nahirniak S, Guyatt G, et al.

- Platelet Transfusion: 2025 AABB and ICTMG International Clinical Practice Guidelines. JAMA. Published online May 29, 2025. doi:10.1001/jama.2025.7529.
4. **NHS Blood and Transplant & British Society for Haematology.** (2020). Transfusion in infants and children: A national guideline. <https://www.bshguidelines.com/>
 5. **Kaufman, R. M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A. T., Capocelli, K. E., & Carson, J. L.** (2015). Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Annals of Internal Medicine*, 162(3), 205–213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>
 6. **American Society of Hematology (ASH), & American Society of Pediatric Hematology/Oncology (ASPHO).** (2019). Choosing Wisely® Recommendations. <https://www.choosingwisely.org/>
 7. **Djulbegovic, B., & Guyatt, G. H.** (2013). Principles for high-quality, high-value testing. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 18(1), 5–10. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2012-100389>
 8. **Estcourt, L. J., Malouf, R., Hopewell, S., Trivella, M., & Doree, C.** (2017). Platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD012779. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012779>
 9. **Mokhtar, G., El-Naga, A. A., Fathy, M., & El-Azab, D. S.** (2024). Development of a pediatric platelet transfusion guideline using an adapted ADAPTE process. *Annals of Hematology*, 103(7), 1373–1388. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05470-8>
 10. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** (2017). Critical Values Reporting Guidelines. <https://www.cdc.gov/>
 11. **Mayo Clinic Laboratories.** (2021). Critical Results List. <https://www.mayocliniclabs.com/>

QUÁ TẢI TUẦN HOÀN LIÊN QUAN TRUYỀN MÁU (TACO) - NHỮNG KHOẢNG TRỐNG TRONG TRUYỀN MÁU LÂM SÀNG

Ngô Mạnh Quân¹, Nguyễn Tuấn Tùng¹,
Vũ Minh Tâm¹, Đỗ Ngọc Sơn²

TÓM TẮT

Tai biến quá tải tuần hoàn liên quan truyền máu (Transfusion-Associated Circulatory Overload - TACO) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến truyền máu, nhưng lại thường bị bỏ sót trong thực hành lâm sàng do triệu chứng không đặc hiệu và dễ nhầm lẫn. Xác định các yếu tố nguy cơ TACO ở bệnh nhân trước khi truyền máu sẽ giúp thực hiện tốt các biện pháp phòng ngừa hiệu quả. TACO có thể phòng tránh, giảm nhẹ gánh nặng bệnh tật nếu được quan tâm, hành động đúng và kịp thời.

Việc lấp đầy khoảng trống trong thực hành lâm sàng – bao gồm nâng cao nhận thức của thầy thuốc, đào tạo liên tục, chuẩn hóa công cụ sàng lọc, tăng cường phối hợp giữa các khoa/phòng trong bệnh viện, thực hiện Chương trình giám sát tai biến truyền máu sẽ giúp giảm thiểu rủi ro, đảm bảo an toàn và nâng cao chất lượng điều trị.

Từ khóa: Quá tải tuần hoàn, tai biến truyền máu, truyền máu lâm sàng, TACO.

SUMMARY

TRANSFUSION-ASSOCIATED CIRCULATORY OVERLOAD (TACO) - GAPS IN TRANSFUSION PRACTICE

Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) is the leading cause of transfusion-related mortality, yet it is often overlooked in clinical practice due to its nonspecific and easily confusable symptoms. Identifying TACO risk factors in patients prior to transfusion facilitates the implementation of effective preventive measures. TACO is a preventable complication, and its clinical burden can be mitigated through timely awareness and appropriate action.

Bridging the gap in clinical practice-including raising physician awareness, providing continuous medical education, standardizing screening tools, strengthening interdepartmental collaboration within hospitals, and implementing hemovigilance programs-will help minimize risks, ensure blood safety, and improve the quality of care.

Keywords: Transfusion complication, Adverse transfusion reaction, Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO).

¹Trung tâm Huyết học và Truyền máu - Bệnh viện Bạch Mai

²Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Mạnh Quân

SĐT: 0903063689

Email: quanbts@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quá tải tuần hoàn liên quan truyền máu (TACO) là tình trạng quá tải thể tích tuần hoàn xảy ra sau truyền máu, dẫn đến phù và suy hô hấp. TACO là một trong những tai biến truyền máu (TM) mức độ nặng và là nguyên nhân phổ biến gây tử vong liên quan đến truyền máu [1], [2].

Theo báo cáo của Hệ thống Quản lý tai biến TM nghiêm trọng Vương quốc Anh - SHOT 2023, TACO là tai biến nghiêm trọng được ghi nhận nhiều nhất với tần suất ước tính khoảng 10-20 trường hợp/100.000 đơn vị máu truyền, năm 2023 có 15 ca tử vong liên quan tới TACO [3].

Trong báo cáo của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ, TACO là nguyên nhân gây tử vong do truyền máu được báo cáo nhiều nhất trong giai đoạn 5 năm (2017-2021), với 58 ca, chiếm 32% tổng số ca tử vong liên quan đến truyền máu, nhiều hơn cả TRALI (21%) và các nguyên nhân khác như phản ứng tan máu, phản vệ... [4].

TACO được cho là biến chứng do truyền máu chưa được nhận diện và báo cáo đầy đủ trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc thực sự hiện vẫn chưa rõ ràng. Một trong những nguyên nhân chính là hạn chế trong chẩn đoán, các dấu hiệu, triệu chứng của TACO trùng lặp với bệnh cảnh chính và chưa được hướng dẫn đầy đủ tới các bác sĩ và điều dưỡng - những người trực tiếp chăm sóc bệnh nhân tại giường trong và sau khi TM [5]. Đó là những khoảng trống, là rủi ro trong điều trị và nguy cơ tới an toàn cho người bệnh.

II. BỆNH CẢNH VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

TACO thường xảy ra ở người bệnh cao tuổi, suy tim, suy thận; khởi phát trong vòng

6-12 giờ sau khi bắt đầu TM, với các triệu chứng như khó thở, tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, phù phổi cấp và tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm [6]. Tuy nhiên, các biểu hiện lâm sàng này rất dễ bị nhầm lẫn với các tình trạng khác như suy tim trái mất bù, viêm phổi hoặc tổn thương phổi cấp (TRALI), do đó cần chú ý đến mốc thời gian và bối cảnh TM trước đó.

Những yếu tố nguy cơ: Ở bệnh nhân dễ bị TACO: Cân bằng dịch dương tính, tiền sử suy tim, suy thận mạn, sốc mất máu, truyền nhiều đơn vị máu, bệnh nhân <3 tuổi và ≥ 60 tuổi. Justine (2024) công bố ca lâm sàng tại Ireland, bệnh nhân nam 30 tuổi, không có tiền sử bệnh lý, bị gãy xương đùi trái do tai nạn giao thông. Bệnh nhân được truyền 23 đơn vị hồng cầu, 26 đơn vị tiểu cầu và 2 đơn vị huyết tương tươi đông lạnh. Sau truyền máu, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng phù phổi, được chẩn đoán là TACO. Tác giả cảnh báo, TACO có thể xảy ra ngay cả ở bệnh nhân trẻ, khỏe mạnh, đặc biệt trong các tình huống truyền máu khẩn cấp với khối lượng lớn [7].

Từ các nghiên cứu, có thể thấy được tỷ lệ TACO ở từng nhóm bệnh nhân có TM và xác định yếu tố nguy cơ chính, được tổng hợp dưới Bảng 1 [5], [8], [9].

Bảng 1. Nguy cơ TACO ở một số nhóm chuyên khoa/bệnh lý

Nhóm bệnh lý /chuyên khoa	Tỷ lệ TACO (ước tính/số ca truyền máu)	Yếu tố nguy cơ chính
Tiêu hóa (xuất huyết)	12,3%	≥ 80 tuổi, bệnh tim, xơ gan nặng
Tim mạch	$>10\%$	Giảm EF (phân suất tống máu), BNP cao, phù phổi sẵn có
ICU	5,8% – 6%	Truyền nhiều lần, truyền nhanh, bệnh tim/thận
Phẫu thuật	3% – 8%	Phẫu thuật lớn, mất nhiều máu
Huyết học, ung thư	1-8%	Thiếu máu mạn, sau hóa trị liệu

Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của TACO hiện nay đã được hiểu rõ hơn với mô hình 'hai cú đánh' (two-hit hypothesis). Cú đánh thứ nhất là tình trạng sẵn có của bệnh nhân như suy tim hoặc rối loạn chức năng thận. Cú đánh thứ hai là thể tích và tốc độ TM vượt quá khả năng bù trừ của hệ tuần hoàn, gây ra quá tải dịch và tổn thương phổi [5].

Quá trình bệnh lý chính dẫn đến sự phát sinh TACO được cho là quá tải dịch dẫn đến phù phổi tĩnh mạch (do tim). Các chế phẩm máu có đặc điểm khác so với dịch thông thường, như áp lực keo, độ nhớt, và chứa các sản phẩm phân hủy trong quá trình bảo quản máu ... có thể ảnh hưởng đến việc tăng thể tích tuần hoàn. Ngoài ra, quá tải tuần hoàn có thể liên quan đến các cơ chế sinh lý khác như việc sử dụng quá mức dịch truyền (ví dụ: dung dịch muối sinh lý, dung dịch cao phân tử) [5]. Nếu cung lượng tim không tăng hoặc chức năng thận suy giảm, áp lực tĩnh mạch sẽ tăng. Áp lực tăng đẩy dịch từ lòng mạch vào phế nang, gây phù phổi.

Nhiều nghiên cứu trên người và các mô hình trên động vật cho thấy TACO có cơ chế bệnh sinh khác biệt so với quá tải tuần hoàn thông thường [6]:

- 50% trường hợp TACO xuất hiện sau khi truyền chỉ một đơn vị máu;
- Tỷ lệ TACO giảm sau khi áp dụng lọc bạch cầu toàn bộ;
- Có đến 1/3 ca TACO kèm theo sốt, gợi ý cơ chế miễn dịch;
- Tỷ lệ TACO thay đổi tùy theo loại chế phẩm máu, không đơn thuần là do thể tích;
- Một nghiên cứu trên chuột cho thấy áp lực mao mạch phổi thủy tĩnh (Pcap) tăng sau truyền hồng cầu lắng, nhưng không tăng sau truyền dịch tinh thể [10].

Điều đó được lý giải qua các nghiên

cứ gần đây, ngoài yếu tố áp lực thủy tĩnh còn có các cơ chế liên quan đến quá tải tuần hoàn trong TACO [6]:

- Cảm ứng cơ học dẫn đến phù phổi do dịch tràn vào phế nang;
- Tổn thương nội mô và glycocalyx: Làm tăng tính thấm mao mạch;
- Phản ứng viêm: Các chất trung gian viêm trong chế phẩm máu có thể kích hoạt phản ứng viêm hệ thống.

III. CHẨN ĐOÁN, XỬ TRÍ VÀ PHÒNG TACO

Mặc dù các triệu chứng của TACO đã được mô tả trong hơn nửa thế kỷ qua, nhưng nhiều báo cáo gần đây vẫn nhấn mạnh mối lo ngại về việc TACO chưa được nhận diện đầy đủ và thường bị báo cáo thiếu. Việc không nhận ra mối liên hệ giữa TM và khởi phát khó thở hoặc khó thở tăng lên được cho là một phần nguyên nhân dẫn đến sự thiếu sót trong đánh giá lâm sàng, phòng ngừa và can thiệp điều trị hiệu quả cho các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Chẩn đoán TACO

Tiêu chuẩn chẩn đoán TACO được quan tâm và xem xét, hiệu chỉnh thường xuyên. Năm 2018 Hội Truyền máu Quốc tế (ISBT), Mạng lưới Giám sát truyền máu (Hemovigilance) Quốc tế (IHN) và Hiệp hội Ngân hàng máu Mỹ (AABB, trước đây là American Association of Blood Banks) đã xây dựng và đánh giá hiệu quả phác đồ chẩn đoán TACO [11]. Chúng tôi xin trích đưa ra hướng dẫn của CDC Hoa Kỳ được đánh giá cao và sử dụng rộng rãi trong những năm gần đây và mới được cập nhật 3.2025 [12].

Chẩn đoán TACO khi có ít nhất 3 tiêu chí, trong đó có ít nhất 1 tiêu chí chính, được mô tả theo bảng dưới đây, xuất hiện hoặc nặng lên trong vòng 12 giờ sau khi kết thúc TM:

Bảng 2. Tiêu chí chẩn đoán TACO theo CDC Hoa Kỳ, 2025 [12]

Tiêu chí bắt buộc (ít nhất 1)	Và có thêm tiêu chí sau:
1. Suy hô hấp cấp hoặc nặng lên: • Khó thở • Thở nhanh • Tím tái • Giảm độ bão hòa oxy máu (SpO_2) → Tất cả biểu hiện trên phải xuất hiện mà không do nguyên nhân khác rõ ràng. Và/hoặc: 2. Bằng chứng hình ảnh hoặc lâm sàng cho thấy phù phổi cấp hoặc nặng lên: • Ran ẩm khi nghe phổi • Khó thở khi nằm • Ho • Tiếng T3 ở tim (gợi ý tăng áp lực tâm trương thất trái) • Ho ra bọt hồng (dấu hiệu nặng) • Hình ảnh phù phổi, tràn dịch màng phổi, tim to Nếu bệnh nhân có cả hai nhóm trên thì càng củng cố chẩn đoán.	a. Tăng BNP hoặc NT-proBNP b. Thay đổi hệ tim mạch không do bệnh nền • Tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) • Dấu hiệu của suy tim trái như: ✓ Nhịp tim nhanh ✓ Tăng huyết áp ✓ Hiệu số huyết áp tăng (ví dụ: HA 160/60mmHg) ✓ Tĩnh mạch cổ nổi ✓ Phù ngoại biên ✓ Bóng tim to trên X-quang c. Bằng chứng quá tải dịch: • Tăng cân nhanh • Cân bằng dịch dương tính (nhập nhiều hơn xuất) • Cải thiện rõ sau khi dùng thuốc lợi tiểu.

Có khoảng 20 bài báo thảo luận về xét nghiệm trong TACO, các dữ liệu cho thấy, tỉ lệ NT-proBNP sau/trước truyền > 1.5 có thể hỗ trợ chẩn đoán TACO; BNP < 300 pg/mL hoặc NT-proBNP < 2000 pg/mL (lấy trong vòng 24 giờ sau phản ứng) giúp loại trừ TACO [13].

Phân loại mức độ nặng của TACO, theo CDC 2025 [12]

- TACO không nặng (Non-severe): Không gây tổn thương vĩnh viễn nếu không được điều trị; Tuy nhiên, vẫn cần can thiệp điều trị để cải thiện triệu chứng và phòng biến chứng.

- TACO nặng (Severe): Bệnh nhân cần nhập viện vì TACO; Hoặc nếu đã nằm viện, thời gian nằm viện kéo dài do TACO; Cần điều trị để tránh tổn thương vĩnh viễn.

- TACO đe dọa tính mạng (Life-threatening): Bệnh nhân cần được chăm sóc tích cực, bao gồm: Thuốc vận mạch, thở máy; Nếu không điều trị, nguy cơ tử vong cao.

- Tử vong (Death): Bệnh nhân tử vong do TACO.

Phân loại mức độ liên quan TM trong quá tải tuần hoàn

Bảng 3. Phân loại mức độ liên quan đến TM theo CDC 2025 [12]

Mức độ liên quan	Định nghĩa
Chắc chắn (Definite)	Không có nguyên nhân nào khác có thể giải thích tình trạng quá tải tuần hoàn.
Có khả năng (Probable)	TM là yếu tố có khả năng gây TACO, và: – Bệnh nhân có nhận thêm dịch truyền khác HOẶC

	– Có tiền sử suy tim nhưng TM cũng có khả năng tương đương gây ra TACO.
Có thể (Possible)	Bệnh nhân có bệnh lý nền (như suy tim) nhiều khả năng là nguyên nhân chính gây quá tải tuần hoàn.
Nghi ngờ (Doubtful)	Có bằng chứng ủng hộ nguyên nhân khác ngoài TM, nhưng không thể loại trừ TM.
Loại trừ (Ruled out)	Có bằng chứng chắc chắn khẳng định nguyên nhân khác không liên quan TM.
Không xác định (Not determined)	Không rõ mối liên quan giữa phản ứng và TM.

Xử trí TACO: Khi nghi ngờ hoặc chẩn đoán TACO, cần thực hiện ngay các bước sau [1],[5]:

- (1). Ngừng TM ngay lập tức.
- (2). Cung cấp oxy bổ sung, đặt bệnh nhân ở tư thế ngồi thẳng (Fowler) nếu có thể, đồng thời theo dõi SpO₂.
- (3). Cân nhắc dùng thuốc lợi tiểu (như furosemide) nếu không chống chỉ định - để giảm gánh nặng tim và cải thiện triệu chứng.
- (4). Chuyển bệnh nhân đến đơn vị hồi sức và hỗ trợ hô hấp bằng máy thở nếu bệnh nhân bị TACO nặng.
- (5). Xem xét thở máy không xâm lấn (CPAP hoặc BiPAP) nếu không có chống chỉ định, và hội chẩn sớm với bác sĩ hồi sức/hô hấp.
- (6). Giáo dục nhân viên y tế về tầm quan trọng của việc báo cáo ngay các trường hợp nghi ngờ TACO cho khoa TM để điều tra.

Phòng tránh TACO

Sử dụng lợi niệu: Có thể có tác dụng tốt cho nhóm bệnh nhân có nguy cơ giúp dự phòng tăng thể tích tuần hoàn; Sarai (2015) cho rằng chưa có đủ bằng chứng khẳng định hiệu quả. Và cần lưu ý tác dụng phụ của lợi tiểu, như giảm thể tích máu và hạ kali máu [10].

Giảm thể tích TM và/hoặc tốc độ truyền:

Thực hiện truyền 1 đơn vị, sau đó kiểm tra lại và chỉ định truyền tiếp nếu cần; giảm liều hoặc chia nhỏ thể tích đơn vị máu cho phù hợp hoặc rửa để loại bỏ bớt huyết tương; hoặc truyền với tốc độ chậm hơn so (thông thường: 2,0–2,5 ml/kg/giờ, với bệnh nhân có nguy cơ cao mắc TACO: nên giảm xuống còn 1,0 ml/kg/giờ) [9].

Đảo ngược Warfarin: Với nhóm bệnh nhân có chảy máu hoặc rối loạn đông máu cần sử dụng huyết tương tươi đông lạnh để cung cấp các yếu tố đông máu phụ thuộc Vitamin K. Nhưng việc sử dụng huyết tương cần thể tích lớn và là nguy cơ gây TACO. FDA đã phê duyệt cho việc đảo ngược Warfarin khẩn cấp ở những bệnh nhân có xuất huyết nặng hoặc cần phẫu thuật cấp cứu bằng sử dụng phức hợp prothrombin bốn yếu tố (4 PCC). Một thử nghiệm ngẫu nhiên đã so sánh 4 PCC với huyết tương tươi đông lạnh ở những bệnh nhân chảy máu nặng, cho thấy có thể đạt INR <1.3 trong vòng 30 phút sau khi hoàn thành truyền; với thể tích trung vị của 4 PCC và huyết tương lần lượt là 99,4 và 813,5mL. 4 đơn vị phức hợp prothrombin có thể cung cấp đảo ngược warfarin với thể tích truyền nhỏ hơn đáng kể [14].

Giám sát chặt chẽ quá trình TM: Phòng ngừa bằng việc giám sát các dấu hiệu sinh

tồn để nhận diện sớm là một lựa chọn để ngăn ngừa TACO. Mặc dù triệu chứng của TACO không đặc hiệu, nhưng những thay đổi trị số tuyệt đối hoặc chênh lệch của huyết áp tâm thu, tâm trương và huyết áp trung bình (trên 20mmHg), giảm $SpO_2 > 5\%$... nếu được theo dõi trong thời gian thực, sẽ rất có giá trị cảnh báo xuất hiện TACO [9], [11].

Đào tạo cho bác sĩ lâm sàng: Khi các bác sĩ lâm sàng không nhận thức được nguy cơ và tỷ lệ TACO, họ sẽ ít có khả năng thực hiện các bước cần thiết để phòng TACO. Một khảo sát tiến hành tại Ấn Độ cho thấy 40% bác sĩ không nhận diện được TACO hoặc nhầm lẫn với các bệnh lý khác như suy tim hoặc viêm phổi [15]. Tổ chức y tế thế giới cũng khuyến cáo, cần thực hiện đào tạo và cập nhật thông tin cho các bác sĩ, điều dưỡng lâm sàng về việc nhận diện, phòng ngừa và điều trị TACO [1]. Ngoài ra, phần mềm hỗ trợ chỉ định TM của bác sĩ nên đưa ra những cảnh báo về các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân (suy tim, suy thận...) đối với TACO giúp họ thực hiện việc dự phòng bằng thuốc lợi tiểu, truyền liều tối thiểu, truyền chậm... [3], [5].

IV. PHÁT HIỆN TACO TRONG TRUYỀN MÁU TẠI VIỆT NAM

Những năm gần đây, Việt Nam có nhiều tiến bộ trong tuyển chọn, thu gom, sản xuất, sàng lọc máu và miễn dịch phát máu; chưa có hệ thống báo cáo, giám sát tai biến TM thống nhất toàn quốc. Tuy nhiên, lĩnh vực truyền máu lâm sàng và theo dõi các tai biến truyền máu đã được quan tâm, nghiên cứu và công bố những kết quả có giá trị và cập nhật.

Phạm Quang Thịnh (2022) theo dõi tại

bệnh viện Bạch Mai từ 2018-2020, với 244.341 lượt truyền máu, ghi nhận 132 trường hợp xuất hiện phản ứng truyền máu mức độ trung bình và nặng (0,054%, trong đó 48 trường hợp nặng); Nghiên cứu cũng ghi nhận 31,8% xuất hiện trong vòng 24h sau truyền máu, 43,9% có khó thở [16]. Tác giả cũng cho rằng, các thông báo về tai biến truyền máu được bắt đầu từ các khoa lâm sàng, nên có thể, một tỉ lệ bệnh nhân khi truyền máu có phản ứng không mong muốn không được báo cáo sẽ được bỏ qua trong nghiên cứu này.

Theo Nguyễn Tuấn Tùng (2023) tại Bệnh viện Bạch Mai, trong 4 tháng có 16.054 bệnh nhân được chỉ định truyền máu, có 129 chỉ định truyền máu tối cấp; trong đó 59 bệnh nhân trên 60 tuổi (45,7%); bệnh nhân tiêu hóa chiếm tỷ lệ cao nhất 32,6% (chủ yếu là xuất huyết tiêu hóa), tiếp theo là cấp cứu (24,0%) và gây mê hồi sức (17,8%). Nghiên cứu cũng ghi nhận còn 13 ca tử vong [17]. Mặc dù không rõ nguyên nhân tử vong nhưng chúng ta có thể thấy, với tình trạng chỉ định tối cấp, với nhóm bệnh nhân nhiều yếu tố nguy cơ, rất khó tránh khỏi nguy cơ các tai biến truyền máu nặng, không loại trừ có TACO.

Một nghiên cứu khác của Phạm Quang Vinh và cộng sự (2023) theo dõi 710 lượt truyền KTC 2020-2021, 49 lượt có phản ứng (6,90% lượt truyền); trong đó phản ứng nhẹ là 35 (71,43%), còn lại là phản ứng trung bình (28,57%), không có các phản ứng mức độ nặng [18].

Theo báo cáo của Bệnh viện Chợ Rẫy, năm 2024 truyền 159,803 đơn vị máu cho thấy, không ghi nhận ca nào có phản ứng

truyền máu mức độ nặng [19].

Nhiều nghiên cứu theo dõi tai biến truyền máu, chủ yếu phát hiện các tai biến nhẹ, đến trung bình, kể cả tai biến muộn như hình thành kháng thể bất thường và không ghi nhận trường hợp TACO nào. Các chương trình truyền máu đang tập trung rất tốt vào an toàn chế phẩm máu, tuy nhiên, vấn đề không hoàn toàn nằm ở chế phẩm, mà ở các quy trình truyền máu lâm sàng [3]. Tình trạng 'không ghi nhận ca nào' tại nhiều bệnh viện không hẳn đã phản ánh thực tế lâm sàng, mà có thể là ở hướng dẫn, cách nhận diện và thực hiện báo cáo và công bố.

V. BÀN LUẬN

Tần suất và gánh nặng do TACO

Việc theo dõi, phát hiện và báo cáo TACO đã được nhiều nước quan tâm, với sự khuyến khích và yêu cầu của Tổ chức Y tế thế giới và Hiệp hội truyền máu quốc tế. Tuy nhiên, số liệu thu được thiếu đồng nhất, phụ thuộc vào mục đích thống kê, báo cáo. Bảng 1 đã mô tả sơ bộ tỷ lệ gặp TACO trong TM ở một số chuyên khoa. Bảng 4 dưới đây tổng hợp thống kê từ hệ thống Giám sát tai biến truyền máu một số quốc gia, tuy nhiên, vẫn chưa đầy đủ [1], [4], [19].

Bảng 4. Tần suất mắc và tử vong do TACO tại một số quốc gia

Quốc gia	Số đơn vị máu truyền/năm	Tần suất TACO	Tần suất tử vong do TACO	Năm báo cáo
Anh (SHOT)	≈ 2.200.000	≈7,8/100.000	≈0,68/100.000 lần TM	2023 [1]
Canada (TTISS)	≈ 1.181.000	≈26,7/100.000	4 ca (chiếm 33,3% trong 12 ca tử vong liên quan TM)	2022 [20]
Ireland (NHO)	≈ 200.000	≈10,9/100.000	5 ca tử vong do TACO (trong tổng 31 ca tử vong báo cáo)	2010 [21]
Mỹ (FDA)	≈ 16.100.000	Không rõ	≈0,093/100.000 (15 ca tử vong)	2021 [4]
Pháp (ANSM)	≈ 2.800.000	≈9,4/100.000	2 ca tử vong do TACO (chiếm 100% trong 2 ca tử vong liên quan TM)	2023 [22]

Thống kê của SHOT cho thấy, tần suất gặp TACO là 7,8, với tỷ lệ tử vong không hề nhỏ, 0,68 trên 100.000 đơn vị máu truyền. Các quốc gia nêu trên đã áp dụng các chiến lược gồm: báo cáo bắt buộc, sử dụng biểu mẫu tiêu chuẩn chẩn đoán, giáo dục bác sĩ lâm sàng, nghiên cứu sâu về yếu tố nguy cơ ... [3], [4], [23], [24]. Tuy nhiên, chúng ta vẫn nhận thấy những vấn đề tồn tại lớn trong việc quản lý, theo dõi TACO.

Một số tồn tại, khoảng trống

Qua các nghiên cứu, các báo cáo cho thấy việc giám sát, báo cáo về TACO, cũng như các tai biến truyền máu trên toàn cầu nói chung, đang đối mặt với nhiều thách thức và hạn chế, đó chính là những “khoảng trống” cần được nhận diện, thừa nhận và khắc phục.

Báo cáo không đầy đủ và thiếu chính xác: Nhiều hệ thống hemovigilance trên thế giới phụ thuộc vào báo cáo thụ động, thường

xuất phát từ ghi nhận của bác sĩ, điều dưỡng lâm sàng, dẫn đến tình trạng báo cáo không đầy đủ. Bên cạnh đó, các triệu chứng của TACO thường không đặc hiệu, dễ bị nhầm lẫn với các tình trạng lâm sàng khác, dẫn đến việc bỏ sót hoặc chẩn đoán sai. Khảo sát của Tổ chức Y tế thế giới cho thấy, chỉ khoảng 55% số bệnh viện có báo cáo tai biến truyền máu [23].

Hạn chế về nguồn lực: Ở nhiều quốc gia thu nhập thấp và trung bình, việc thiếu hụt nhân lực, thiết bị và hạ tầng công nghệ thông tin cản trở việc triển khai hiệu quả các hệ thống hemovigilance. Theo WHO, chỉ có 49% các quốc gia báo cáo có hệ thống hemovigilance quốc gia [23].

Thiếu phối hợp hệ thống trong việc đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh, đó là sự kết nối chặt chẽ, hiệu quả giữa các đơn vị trong một bệnh viện: lâm sàng – ngân hàng máu – công nghệ thông tin – quản lý hệ thống.

Khó khăn trong việc xác định mức độ liên quan giữa truyền máu và phản ứng bất lợi do thiếu bằng chứng rõ ràng và công cụ hỗ trợ chẩn đoán, ví dụ như xét nghiệm BNP hoặc NT-proBNP, không phải bệnh viện nào cũng có thể thực hiện được [25].

Hạn chế về thông tin và thiếu đào tạo cho nhân viên y tế, đặc biệt là ở các cơ sở y tế tuyến dưới về các tai biến truyền máu, dẫn đến việc không nhận diện, không báo cáo hoặc báo cáo không đầy đủ các phản ứng liên quan đến truyền máu [1].

Tại Việt Nam, từ năm 2013, trong các báo cáo kết quả sử dụng máu, Viện Huyết học - Truyền máu TW đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc thực hiện đầy đủ các quy

định của Bộ Y tế liên quan đến theo dõi truyền máu, xử trí tai biến truyền máu, điều tra nguyên nhân, ghi chép hồ sơ, báo cáo sự cố, cũng như triển khai giám sát nguy cơ truyền máu [26], [27]. Tuy nhiên, thực tế cho thấy nhiều quy định vẫn chưa được triển khai đầy đủ, đúng quy cách và đồng bộ.

Theo Viện Huyết học - Truyền máu TW, năm 2024 cả nước tiếp nhận 1.745.963 đơn vị máu, sản xuất được 2.998.183 đơn vị chế phẩm máu [19]; ước tính truyền hơn 2 triệu đơn vị máu/năm ở hơn 700 bệnh viện từ trung ương tới tuyến huyện. Quy trình sản xuất chế phẩm máu, sử dụng máu theo hướng dẫn của Bộ Y tế từ 2013 [26]. Tuy nhiên, hiện các hướng dẫn chi tiết về chẩn đoán TACO cũng chưa được phổ biến rộng rãi. Tỷ lệ tai biến được báo cáo chủ yếu qua các nghiên cứu khoa học, chưa có thống kê đầy đủ, không phản ánh đúng gánh nặng thực tế, đòi hỏi triển khai một hệ thống hemovigilance toàn diện theo hướng dẫn của WHO [28].

Việc không phát hiện hoặc không báo cáo kịp thời các tai biến như TACO có thể dẫn đến việc bỏ sót những sự cố nặng nề có thể ảnh hưởng đến an toàn người bệnh. Những tồn tại này phản ánh các khoảng trống trong hệ thống giám sát, quản lý tai biến truyền máu, cần được nhận diện và khắc phục, tương tự như thực trạng tại nhiều quốc gia trên thế giới.

VI. KẾT LUẬN

Cho đến nay, TACO vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan truyền máu nhưng chưa được quan tâm đúng mức. Triệu chứng lâm sàng dễ nhầm lẫn khiến việc chẩn

đoán và xử trí bị chậm trễ, có thể gây hậu quả nghiêm trọng. Việc quan tâm, xác định các yếu tố nguy cơ TACO ở bệnh nhân trước khi truyền máu sẽ giúp triển khai kịp thời các biện pháp phòng ngừa.

Tử vong do TACO là có thể phòng tránh được nếu hệ thống y tế hành động đúng và kịp thời. Việc lấp đầy khoảng trống trong thực hành lâm sàng – bao gồm nâng cao nhận thức, đào tạo y tế, chuẩn hóa công cụ sàng lọc và tăng cường phối hợp giữa các khoa/phòng và thực hiện Chương trình giám sát tai biến truyền máu là yếu tố then chốt giúp giảm thiểu rủi ro, đảm bảo an toàn và nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Educational Modules on Clinical Use of Blood**, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
2. **Phạm Quang Vinh, Nguyễn Hà Thanh**, Bài giảng sau đại học Huyết học Truyền máu, tập 1. NXB Y học, 2019.
3. **M. N. Swarbrick**, “The 2023 Annual SHOT Report, Manchester: Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group,” 2023.
4. **FDA’s Center for Biologics Evaluation and Research**, “Annual Summary for Fiscal Year 2021, Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion.” [Online]. Available: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/report-problem-center-biologics-evaluation-research/transfusion-donation-fatalities>
5. **D. M. Regan and M. A. Markowitz**, “AABB, Transfusion-Associated Circulatory Overload, Association Bulletin Updated.” AABB.
6. **“The recipe for TACO: A narrative review on the pathophysiology and potential mitigation strategies of transfusion-associated circulatory overload,”** Blood Rev., vol. 52, p. 100891, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.blre.2021.100891.
7. **J. N. Huang, S. M. Amini, and C. Fadumiye**, “Transfusion-Associated Circulatory Overload in a Healthy Patient Following a Road Traffic Accident: A Case Report,” Int. Med. Case Rep. J., vol. 17, pp. 671–675, Jul. 2024, doi: 10.2147/IMCRJ.S472055.
8. **A. Piccin et al.**, “Transfusion-associated circulatory overload in gastroenterology,” Blood Transfus., no. Blood Transfusion-3 2021 (May-June), pp. 197–204, Oct. 2020, doi: 10.2450/2020.0086-20.
9. **L. Lieberman et al.**, “A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload,” Transfus. Med. Rev., vol. 27, no. 4, pp. 206–212, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.tmr.2013.07.002.
10. **R. B. Klanderman et al.**, “Prophylactic furosemide to prevent transfusion-associated circulatory overload: a randomized controlled study in rats,” Sci. Rep., vol. 12, no. 1, Jul. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-16465-z.
11. **J. C. Wiersum-Osselton et al.**, “Revised international surveillance case definition of transfusion-associated circulatory overload: a classification agreement validation study,” Lancet Haematol., vol. 6, no. 7, pp. e350–e358, Jul. 2019, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30080-8.
12. **“CDC- National Healthcare Safety Network, Biovigilance Component Hemovigilance Module, Surveillance Protocol v2.9, March 2025”**
13. **R. B. Klanderman et al.**,

- “Transfusion-associated circulatory overload—a systematic review of diagnostic biomarkers,” *Transfusion* (Paris), vol. 59, no. 2, pp. 795–805, Feb. 2019, doi: 10.1111/trf.15068.
14. **R. Sarode et al.**, “Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study,” *Circulation*, vol. 128, no. 11, pp. 1234–1243, Sep. 2013.
 15. **S. J. Panchawagh, S. Melinkeri, and M. J. Panchawagh**, “Assessment of Knowledge and Practice of Blood Transfusion Among Nurses in a Tertiary Care Hospital in India,” *Indian J. Hematol. Blood Transfus. Off. J. Indian Soc. Hematol. Blood Transfus.*, vol. 36, no. 2, pp. 393–398, Apr. 2020.
 16. **Phạm Quang Thịnh, Phạm Thị Mai Hoa, Nguyễn Thị Hồng**, “Đặc điểm phản ứng truyền máu mức độ trung bình và nặng tại bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2018–2020,” *Tạp Chí Học Việt Nam Tập 52 /2023 Số 137*, pp. 92–97, 2023.
 17. **Nguyễn Tuấn Tùng, Nguyễn Văn Hưng**, “Bước đầu nghiên cứu kết quả truyền máu tối cấp tại Bệnh viện Bạch Mai,” *Tạp Chí Học Lâm Sàng*, vol. Số 132, pp. 74–80, Tháng 2023.
 18. **Phạm Quang Vinh và cs**, “Một số phản ứng gặp khi truyền khối tiểu cầu tại Bệnh viện Bạch Mai 2020 - 2021,” *Tạp chí Y học lâm sàng*, vol. Số 137, pp. 92–97, tháng 2023.
 19. **Viện Huyết học - Truyền máu TW**, “Tài liệu Hội nghị truyền máu toàn quốc.” 2025.
 20. **P. H. A. of Canada**, “Transfusion Transmitted Injuries Surveillance System, 2022: Infographic.” Accessed: May 26, 2025.
 21. **A. Piccin, M. Cronin, R. Brady, J. Sweeney, L. Marcheselli, and E. Lawlor**, “Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010,” *Transfusion* (Paris), vol. 55, no. 6, pp. 1223–1230, 2015, doi: 10.1111/trf.12965.
 22. **“The French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Summary 2022 Annual Report.”** Accessed: May 26, 2025.
 23. **Global Status Report on Blood Safety and Availability 2021**, 1st ed. Geneva: World Health Organization, 2022.
 24. **“AABB News: Monitoring the Transfusion Chain to Ensure Blood Safety.”** Accessed: May 23, 2025.
 25. **A. R. Tobian, L. J. Sokoll, D. J. Tisch, P. M. Ness, and H. Shan**, “N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload,” *Transfusion* (Paris), vol. 48, no. 6, pp. 1143–1150, Jun. 2008, doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01656.x.
 26. **“Bộ Y tế (2013), Thông Tư hướng dẫn hoạt động truyền máu, số 26/2013/TT-BYT.”**
 27. **Viện Huyết học - Truyền máu TW (2014)**, “Tài liệu Giao ban các cơ sở truyền máu mở rộng.”
 28. **“WHO 2024**, Guidance on implementing patient blood management to improve global blood health status.”

TÍCH HỢP HỆ THỐNG QUẢN LÝ XÉT NGHIỆM THEO TIÊU CHUẨN JCI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Kim Định¹, Mai Thanh Truyền¹,
Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Việc tích hợp đồng thời các tiêu chuẩn quốc tế trong hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm tại các cơ sở y tế đóng vai trò then chốt trong việc nâng cao độ chính xác kết quả, giảm thiểu sai sót và đảm bảo an toàn người bệnh. Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã triển khai thành công mô hình tích hợp giữa tiêu chuẩn ISO 15189:2022 và tiêu chuẩn JCI phiên bản 7 tại toàn bộ 6 khoa xét nghiệm trên nền tảng hệ thống quản lý hiện hữu. Phương pháp tích hợp được thực hiện thông qua việc đối chiếu nội dung giữa các tiêu chuẩn ISO 15189:2022, ISO 9001:2015, Bộ tiêu chí 2429 và JCI; chuẩn hóa lại tài liệu, quy trình chuyên môn và xây dựng chiến lược đào tạo, giám sát, đánh giá phù hợp.

Kết quả, toàn bộ 6 khoa xét nghiệm đã được công nhận đạt chuẩn ISO 15189:2022 và hoàn thành 100% các tiêu chí AOP.5 theo yêu cầu của JCI vào cuối năm 2024, góp phần quan trọng trong việc đạt chứng nhận JCI toàn viện. Việc tích hợp được thực hiện một cách hiệu quả, không gây chông chéo nhờ sự đồng bộ trong cấu trúc quản lý giữa các tiêu chuẩn và sự phối hợp chặt chẽ giữa lãnh đạo bệnh viện với đội ngũ nhân viên chuyên môn, góp phần đảm bảo tính

nhất quán và xuyên suốt trong toàn hệ thống. Việc chuyển đổi sang tiêu chuẩn mới được thực hiện linh hoạt, tiết kiệm nguồn lực nhưng vẫn đảm bảo các yêu cầu khắt khe về chất lượng xét nghiệm và an toàn người bệnh.

Kinh nghiệm từ mô hình triển khai tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy việc áp dụng kết hợp các tiêu chuẩn quốc tế là hoàn toàn khả thi tại các cơ sở y tế công lập có nền tảng chất lượng sẵn có, đồng thời mở ra hướng tiếp cận toàn diện, bền vững trong nâng cao chất lượng dịch vụ xét nghiệm và chuẩn bị tốt cho quá trình hội nhập quốc tế.

Từ khóa: ISO 15189:2022, JCI, quản lý chất lượng xét nghiệm, tích hợp tiêu chuẩn, an toàn người bệnh.

SUMMARY

INTEGRATION OF LABORATORY MANAGEMENT SYSTEM WITH JCI STANDARDS AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

The concurrent integration of international standards into laboratory quality management systems plays a key role in enhancing result accuracy, minimizing errors, and ensuring patient safety. Blood Transfusion Hematology Hospital successfully implemented an integrated model of ISO 15189:2022 and JCI version 7 across six laboratories, building upon its existing management system. The integration was achieved through cross-referencing ISO 15189:2022, ISO 9001:2015, the 2429/MOH

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Định

SĐT: 0983.338.449

Email: dinh.qlclbth@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

criteria, and JCI requirements; standardizing documents, professional procedures, and developing appropriate training, monitoring, and evaluation strategies.

As a result, by the end of 2024, all six laboratories achieved ISO 15189:2022 accreditation and met 100% of the AOP.5 criteria under JCI, significantly contributing to the hospital's overall JCI accreditation.

This integration was effective and streamlined, thanks to consistent management structures, close collaboration between hospital leadership and professional staff, and prudent resource utilization while meeting strict quality and safety requirements.

The experience demonstrates that integrating international standards is entirely feasible in public healthcare facilities with existing quality frameworks, offering a comprehensive and sustainable approach to improving laboratory services and advancing international integration.

Keywords: ISO 15189:2022; JCI; laboratory quality management; standards integration; patient safety.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Với hành trình hơn một thập kỷ xây dựng và hoàn thiện hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm, Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã từng bước đạt được các chuẩn mực quốc tế quan trọng. Từ năm 2016, bệnh viện được công nhận ISO 15189:2012 [1], đến năm 2022 đạt mức 4 của Bộ tiêu chí 2429 cho 5 khoa xét nghiệm [2], và năm 2024 đã hoàn tất chuyển đổi toàn diện sang phiên bản ISO 15189:2022 [3]. Song song đó, cả 6 khoa xét nghiệm đều đạt 100% tiêu chí AOP.5 của JCI [4] – đánh dấu bước tiến trong tích hợp tiêu chuẩn quốc tế nhằm nâng cao chất lượng dịch vụ và an toàn người

bệnh.

ISO 15189:2022 là tiêu chuẩn quốc tế về hệ thống quản lý chất lượng và năng lực kỹ thuật của phòng xét nghiệm y tế. Phiên bản mới nhất này nhấn mạnh vào quản lý rủi ro, đảm bảo tính hiệu lực, độ tin cậy và cải tiến liên tục trong thực hành xét nghiệm [3]. Đồng thời, lần đầu tiên tiêu chuẩn này bao gồm các yêu cầu đối với xét nghiệm tại điểm chăm sóc (POCT). JCI – tổ chức công nhận bệnh viện toàn cầu – lại đặt trọng tâm vào tính an toàn người bệnh và hiệu quả toàn diện trong chăm sóc y tế, trong đó dịch vụ xét nghiệm là một cấu phần quan trọng [4].

Xuất phát từ thực tiễn triển khai và nền tảng sẵn có, bệnh viện đã định hướng tích hợp hai tiêu chuẩn ISO 15189:2022 và JCI như một chiến lược dài hạn. Mục tiêu là đảm bảo rằng hệ thống xét nghiệm không chỉ đạt chất lượng kỹ thuật mà còn gắn kết chặt chẽ với hoạt động lâm sàng và an toàn người bệnh. Việc tích hợp này được thực hiện trên nguyên tắc phân tách rõ ràng mục tiêu từng tiêu chuẩn nhưng triển khai đồng bộ trong quản lý.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Việc tích hợp tiêu chuẩn được tiến hành thông qua việc đối chiếu các nội dung của ISO 15189:2022, ISO 9001:2015, Bộ tiêu chí 2429 và JCI phiên bản 7. Bệnh viện rà soát hệ thống quản lý hiện hành, xác định các điểm tương đồng, chuẩn hóa quy trình và tài liệu theo hướng tiếp cận đồng bộ. Từng chương mục quản lý chất lượng xét nghiệm được phân tích, tích hợp theo các yêu cầu tương ứng của mỗi tiêu chuẩn, đảm bảo vừa đáp ứng khung pháp lý trong nước, vừa tuân thủ chuẩn mực quốc tế (bảng 1).

Bảng 1. Bảng tích hợp chi tiết giữa Bộ tiêu chí 2429, tiêu chuẩn ISO 15189:2022, ISO 9001:2015 và JCI (phiên bản 7)

Điều khoản				
Bộ TC 2429	ISO 15189:2022	ISO 9001:2015	JCI	KTBV
Chương 1: Tổ chức và quản lý PXN	5 Yêu cầu về tổ chức và quản trị (5.1, 5.2, 5.3, 5.4) 8. Các yêu cầu về hệ thống quản lý 8.1 Yêu cầu chung và lựa chọn (8.1.1, 8.1.2, 8.1.3) 8.2 Tài liệu hệ thống quản lý (8.2.1) 8.2.3 Bằng chứng về cam kết	4. Bối cảnh của tổ chức (4.1, 4.2, 4.3, 4.4) 5. Sự lãnh đạo (5.1, 5.2, 5.3) 6. Hoạch định (6.2, 6.3) 7.4 Trao đổi thông tin 7.5 Thông tin dạng văn bản 9. Đánh giá kết quả thực hiện (9.1, 9.2, 9.3)	ME1, MED2 của AOP.5.1: một hoặc nhiều cá nhân có đủ trình độ năng lực phụ trách quản lý khoa xét nghiệm.	Mục 20 của C8.2
Chương 2: Quản lý tài liệu và hồ sơ	8.3 Kiểm soát tài liệu hệ thống quản lý (8.3.1) 8.4 Kiểm soát hồ sơ (8.4.1, 8.4.2)	7.5 Thông tin tài liệu (7.5.1, 7.5.2, 7.5.3)	MOI.7: các tài liệu được quản lý một cách nhất quán và đúng tiêu chuẩn	Mục 10 của C8.2
Chương 3: Quản lý nhân sự	6.2. Nhân sự	7.1 Nguồn lực (7.1.2, 7.1.5, 7.1.6)	MED 3,4,5 của AOP.5.1: tất cả các nhân viên phòng xét nghiệm phải có trình độ, đào tạo, có năng lực và kinh nghiệm để chỉ định thực hiện xét nghiệm và giải thích kết quả.	Mục 4, 6, 11, 16, 18, 20 của C8.1 Mục 14, 15, 16 của C8.2
Chương 4: Cung cấp dịch vụ và quản lý khách hàng	4.1. Tính công bằng và khách quan 4.2. Bảo mật (4.2.1, 4.2.2, 4.2.3) 4.3 Yêu cầu của bệnh nhân 6.7 Thỏa thuận dịch vụ 6.8.2 Phòng xét nghiệm bên ngoài và nhà tư vấn bên ngoài 5.3.3 Các hoạt động tư vấn 7.7 Khiếu nại (7.7.1, 7.7.2, 7.7.3)	8.4 Kiểm soát các quy trình, sản phẩm và dịch vụ được cung cấp bên ngoài (8.4.1, 8.4.2, 8.4.3) 5.1.2 Hướng tới khách hàng	AOP.5.4: trả kết quả xét nghiệm kịp thời theo quy định AOP.5: dịch vụ xét nghiệm đáp ứng nhu cầu bệnh nhân và đáp ứng yêu cầu quy định pháp luật, quốc gia, địa phương. AOP.5.10: PXN bên ngoài được hợp đồng thì phải có giấy phép được công nhận hoặc chứng nhận bởi một cơ quan có thẩm quyền.	Mục 6, 10, 19, 22 của C8.1
Chương 5: Quản lý	6.4 Thiết bị (6.4.1, 6.4.2, 6.4.3, 6.4.4,	8.1 lập kế hoạch và kiểm soát các	AOP.5.5: tất cả các thiết bị sử dụng trong phòng xét nghiệm	Mục 5, 6, 7, 8,

HỘI NGHỊ KHOA HỌC TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC VIỆT NAM LẦN 8

trang thiết bị	6.4.5, 6.4.6, 6.4.7) 6.5 Hiệu chuẩn thiết bị và liên kết chuẩn đo lường (6.5.1, 6.5.2)	hoạt động 8.4 Kiểm soát các quy trình, sản phẩm và dịch vụ được cung cấp bên ngoài (8.4.1, 8.4.2, 8.4.3)	phải thường xuyên được kiểm tra bảo trì và hiệu chuẩn.	9, 12, 15, 17 của C8.1 Mục 12, 13 của C8.2
Chương 6: Đánh giá nội bộ	8.8 Đánh giá (8.8.1, 8.8.2, 8.8.3) 7.2.3 Cung cấp yêu cầu xét nghiệm 8.6.2 Phản hồi của nhân viên và người sử dụng dịch vụ	9.2 Đánh giá nội bộ		
Chương 7: Quản lý mua sắm, TTB, vật tư, hóa chất và sinh phẩm	6.6 Hoá chất và vật tư tiêu hao 6.8 Sản phẩm dịch vụ và đồ cung cấp bên ngoài	8.1 lập kế hoạch và kiểm soát các hoạt động 8.2 Các yêu cầu về sản phẩm và dịch vụ 8.4 Kiểm soát các quy trình, sản phẩm và dịch vụ được cung cấp bên ngoài (8.4.1, 8.4.2, 8.4.3)	AOP.5.6: thuốc thử và vật tư thiết yếu sẵn sàng và tất cả các thuốc thử được đánh giá để đảm bảo tính chính xác và độ chính xác của kết quả.	Mục 5, 6 của C8.1
Chương 8: Quản lý quá trình XN	7.2 Quá trình trước xét nghiệm 7.3 Quá trình xét nghiệm 7.4 Quá trình sau xét nghiệm	8.3 Thiết kế và phát triển sản phẩm và dịch vụ 8.5 Sản xuất và cung cấp dịch vụ 8.6 Phát hành sản phẩm và dịch vụ	AOP.5.7: thiết lập và triển khai quy trình thu thập nhận dạng xử lý vận chuyển an toàn và hủy mẫu bệnh phẩm. AOP.5.8: PXN thiết lập khoảng giá trị bình thường để giải thích và báo cáo kết quả xét nghiệm. AOP.5.9.1: các quy trình kiểm soát chất lượng XN. AOP.5.9.1: PXN có tham gia chương trình ngoại kiểm hoặc so sánh liên phòng	Mục 17, 18, 23 của C8.1 Mục 1 – 9, 11, 17, 18 của C8.2
Chương 9: Quản lý thông tin	7.6 Kiểm soát dữ liệu và hệ thống quản lý thông tin	7.4 Trao đổi thông tin		Mục 22, 23 của C8.1
Chương 10: Xác định SKPH,	7. 5 Công việc không phù hợp 8. 7. Hành động khắc phục	10.2 Sự không phù hợp và hành động khắc phục	QPS.7, QPS.7.1: xác định nhận diện và quản lý sự cố	Mục 20 của C8.2

hành động KP và hành động PN	8. 5 Hành động khi nhận diện rủi ro và cơ hội để cải tiến			
	5.6. Quản lý rủi ro	6.1 Hoạt động quản lý rủi ro và cơ hội	QPS.10: thực hiện liên tục chương trình quản lý rủi ro để xác định và chủ động hạn chế những sự cố bất lợi và những rủi ro an toàn khác cho bệnh nhân và nhân viên.	
Chương 11: Cải tiến liên tục	8.6 Cải tiến (8.6.1, 8.6.2)	10 Cải tiến	QPS.1: là quản lý các hoạt động cần thiết để thực hiện hiệu quả chương trình cải tiến chất lượng liên tục và an toàn người bệnh trong bệnh viện.	Mục 24 của C8.1 Mục 20, 21 của C8.2
Chương 12: Cơ sở vật chất và an toàn	6.3 Cơ sở vật chất và điều kiện môi trường (6.3.1, 6.3.2, 6.3.3, 6.3.4, 6.3.5)	7.1.3 Cơ sở hạ tầng 7.1.4 Môi trường hoạt động của các quá trình 7.1.5 Giám sát và đo lường các nguồn lực 7.1.6 Kiến thức tổ chức	AOP.5.3: chương trình an toàn phòng xét nghiệm được theo dõi và ghi nhận đảm bảo tuân thủ quản lý cơ sở vật chất kiểm soát nhiễm khuẩn. AOP.5.3.1: PXN triển khai giảm nguy cơ phơi nhiễm các bệnh truyền nhiễm và chất liệu, tác nhân nguy hại	Mục 1, 13, 14 của C8.1. ATSH cấp II

Ngoài việc tích hợp các nội dung hiện hữu, hệ thống cũng bổ sung tài liệu và quy trình cho các điều khoản mới của ISO 15189:2022 có liên quan trực tiếp đến các tiêu chí JCI. Một số lĩnh vực mới cần triển

khai bao gồm quản lý POCT, đánh giá nhà cung cấp bên ngoài, và xây dựng kế hoạch ứng phó tình huống khẩn cấp trong phòng xét nghiệm (bảng 2).

Bảng 2. Tích hợp bổ sung các điều khoản mới của ISO 15189: 2022 và JCI

STT	Điều khoản ISO 15189:2022	Tiêu chí JCI	Chuẩn hóa tài liệu
1	Phụ lục A: Yêu cầu bổ sung cho POCT	AOP.5.2: quản lý chương trình xét nghiệm tại giường (POCT)	Chương trình quản lý xét nghiệm tại giường (Xét nghiệm đo đường huyết tại giường, xét nghiệm trước truyền máu)
2	6.8.3. Xem xét, phê duyệt các sản phẩm và dịch vụ do bên ngoài cung cấp	AOP.5.10.1: xác định và theo dõi chất lượng của các dịch vụ được cung cấp bởi phòng xét nghiệm bên ngoài GLD	QT lựa chọn và sử dụng PXN, nhà tư vấn bên ngoài Chính sách quản lý dịch vụ thuê/ khoán ngoài BV Đánh giá nhà cung ứng

3	7.8. Lập kế hoạch duy trì liên tục và ứng phó tình huống khẩn cấp	FMS.5. Triển khai chương trình quản lý nhằm cung cấp CSVC an toàn thông qua kiểm tra, lập KH giảm thiểu rủi ro, đảm bảo môi trường FMS.8, FMS.8.1 – FMS.8.5: chương trình phòng cháy chữa cháy. FMS.11: Ứng phó tình huống khẩn cấp và thảm họa bên trong và bên ngoài có khả năng xảy ra tại bệnh viện.	Chương trình ứng phó khẩn cấp thiên tai, thảm họa Quy trình báo động hệ thống, ứng phó khi xảy ra cháy nổ. Hướng dẫn thực hiện trả KQXN khi hệ thống thông tin bị gián đoạn. Hướng dẫn giải quyết sự cố PXN

III. BÀN LUẬN

Việc tích hợp tiêu chuẩn quản lý chất lượng xét nghiệm không phải là khái niệm mới mà là xu thế tất yếu, đặc biệt tại các bệnh viện hướng đến an toàn người bệnh và hội nhập quốc tế. Các tiêu chuẩn như Bộ tiêu chí 2429, ISO 15189 hay JCI đều dựa trên nền tảng quản lý chất lượng giống nhau, khác biệt chủ yếu ở mức độ chuyên sâu từng lĩnh vực [5]. Điều quan trọng là nhận diện đúng yêu cầu từng tiêu chuẩn để xây dựng hệ thống vận hành hợp nhất, tránh chồng chéo, tối ưu hóa nguồn lực.

Mô hình tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy tích hợp ISO 15189:2022 và JCI không chỉ khả thi mà mang lại hiệu quả rõ rệt, góp phần đạt JCI toàn viện. Thành công này dựa trên nền tảng văn hóa chất lượng: cam kết toàn hệ thống, sự phối hợp liên khoa và tinh thần cải tiến liên tục. Việc chuẩn hóa tài liệu, quy trình đã có theo các điểm tương đồng giữa ISO 15189:2022 và JCI (bảng 1) giúp tiết kiệm nguồn lực và dễ dàng triển khai [3], [4].

Bên cạnh thuận lợi, quá trình triển khai cũng đối mặt không ít thách thức, đặc biệt là hạn chế về nguồn lực tài chính và nhân sự – đặc thù của bệnh viện công lập. Tuy nhiên, nhờ vận dụng linh hoạt nền tảng sẵn có, khoa xét nghiệm đã đáp ứng yêu cầu như quản lý

hóa chất, trang thiết bị, triển khai POCT, và tham gia đánh giá chất lượng thay thế khi không thể thực hiện ngoại kiểm ở một số kỹ thuật chuyên biệt [6].

Kinh nghiệm này khẳng định, tích hợp tiêu chuẩn không chỉ là yêu cầu kỹ thuật mà còn đòi hỏi sự đồng lòng, phối hợp và nỗ lực không ngừng của toàn hệ thống. Đặc biệt, khi so sánh với các mô hình tại Bệnh viện FV và Vinmec – hai bệnh viện tư nhân đã thực hiện tích hợp thành công, Bệnh viện Truyền máu Huyết học càng khẳng định tính khả thi của mô hình này trong điều kiện bệnh viện công lập với nguồn lực hạn chế hơn [7], [8].

IV. KẾT LUẬN

Việc tích hợp tiêu chuẩn ISO 15189:2022 và JCI tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã góp phần nâng cao chất lượng xét nghiệm, đảm bảo an toàn người bệnh và đáp ứng yêu cầu hội nhập quốc tế. Thành công này khẳng định vai trò của định hướng đúng, sự đồng thuận toàn hệ thống và cam kết cải tiến liên tục. Mô hình triển khai có thể là kinh nghiệm tham khảo cho các cơ sở y tế khác trong chiến lược nâng tầm chất lượng xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Organization for

- Standardization** (2018). ISO 15189-2012: Medical laboratories - Requirements for quality and competence. <https://www.iso.org/standard/56115.html>.
2. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định số 2429/QĐ-BYT ngày 12 tháng 6 năm 2017, Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm Y học.
 3. **ISO**. ISO 15189:2022 – Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva: International Organization for Standardization; 2022.
 4. **Joint Commission International**. JCI Accreditation Standards for Hospitals, 7th Edition. Oakbrook Terrace, IL: JCI, 2020.
 5. **Nguyễn Thị Kim Định, Nguyễn Phương Thảo, Nguyễn Văn Đạt, Nguyễn Thị Thùy, Tô Thị My Phương, Mai Thanh Truyền, Phan Nguyễn Thanh Vân, Phù Chí Dũng**. Những thuận lợi và khó khăn khi áp dụng Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học theo Quyết định 2429/QĐ-BYT trên nền tảng ISO 15189. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 2019;23(Suppl 6):89–94.
 6. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**. QMS24—Using Proficiency Testing and Alternative Assessment to Improve Medical Laboratory Quality. 3rd ed. Wayne (PA): CLSI; 2016 Sep.
 7. **FV Hospital**. Addition of 36 ISO 15189-certified medical tests at FV Hospital. 2024 Aug 14 [cited 2025 May 17]. Available from: <https://www.fvhospital.com/news/addition-of-36-iso-15189-certified-medical-tests-at-fv-hospital/>.
 8. **Vinmec Times City Laboratory has received the ISO 15189:2012 certification**. Vinmec. 2025 Jan 11 [cited 2025 May 17]. Available from: <https://www.vinmec.com/eng/blog/vinmec-times-city-laboratory-has-received-the-iso-15189-2012-certification>.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VIỆC TRIỂN KHAI CÁC MỤC TIÊU QUỐC TẾ VỀ AN TOÀN NGƯỜI BỆNH (IPSG) TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Phương Thảo¹, Trần Nguyễn Minh Thư¹, Phù Chí Dũng¹,
Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Phương Liên¹,
Võ Thị Thanh Trúc¹, Mai Thanh Truyền¹

TÓM TẮT

Vấn đề: Chương trình Mục tiêu Quốc tế về An toàn Người bệnh (IPSG) là một trong các chương quan trọng để quản lý chất lượng bệnh viện theo tiêu chuẩn JCI, nhằm tạo ra môi trường chăm sóc y tế an toàn, hiệu quả và lấy người bệnh làm trung tâm. Với 6 mục tiêu trọng yếu, chương IPSG không chỉ tập trung vào việc phòng ngừa các sai sót phổ biến như nhầm lẫn người bệnh, sai sót trong bàn giao hay sự cố dùng thuốc, mà còn thúc đẩy văn hóa an toàn người bệnh, tăng cường giám sát và cải tiến liên tục. Đây được xem là nền tảng để các bệnh viện hội nhập với chuẩn mực y tế quốc tế và nâng cao niềm tin của người dân vào dịch vụ y tế. **Mục tiêu:** Thu thập số liệu các chỉ số chất lượng bệnh viện áp dụng các mục tiêu theo IPSG nhằm đánh giá hiệu quả triển khai có đảm bảo được các mục tiêu theo tiêu chuẩn của JCI. **Đối tượng và phương pháp:** Đánh giá hiệu quả triển khai các Mục tiêu Quốc tế về An toàn Người bệnh (IPSG) tập trung vào sáu nội dung chính: xác định đúng người bệnh, cải thiện giao tiếp, bàn giao trong y tế, đảm bảo an toàn với thuốc nguy cơ cao, phòng ngừa sai sót trong thủ thuật, kiểm soát nhiễm khuẩn và giảm nguy cơ té ngã được thu thập và phân tích từ 21 chỉ số chất lượng liên

quan đến IPSG. **Kết quả:** Trong 180 quy trình theo tiêu chuẩn JCI, chúng tôi đã triển khai 17 quy trình, chính sách theo 6 nội dung chính, phối hợp với nhiều khoa phòng liên quan lên kế hoạch thực hiện và đạt 100% tổ chức tập huấn diện rộng trên toàn thể nhân viên trong bệnh viện. Ngoài ra chúng tôi còn lồng ghép các mục tiêu IPSG vào hệ thống chỉ số chất lượng bệnh viện, theo dõi thường xuyên, điều chỉnh mục tiêu phấn đấu nhằm nâng cao hiệu suất thực hiện và công khai kết quả cho toàn thể nhân viên, theo báo cáo tổng kết cuối năm đạt 100% mục tiêu phấn đấu đưa ra của 21 chỉ số. **Kết luận:** Các số liệu liên quan đến an toàn người bệnh được thu thập, phân tích và báo cáo hàng tháng, góp phần nâng cao ý thức tuân thủ, các chỉ số là cơ sở để cải tiến chất lượng các quy trình chăm sóc, hoạt động khám chữa bệnh và đảm bảo tính minh bạch trong quản lý chất lượng y tế nhằm đem lại một văn hóa an toàn người bệnh tại bệnh viện.

Từ khóa: IPSG, chỉ số chất lượng, cải tiến,...

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF IPSG IMPLEMENTATION AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Introduction: The International Patient Safety Goals (IPSG) program is one of the important parts of hospital quality management based on JCI standards. It aims to create a safe, effective, and patient-centered healthcare environment. With six main goals, IPSG not only focuses on preventing common mistakes such as patient misidentification, errors in handover, or

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Thảo

SĐT: 0918561269

Email: thaonp2512@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

medication incidents, but also promotes a culture of safety, strengthens monitoring, and supports continuous improvement. This is considered a foundation for hospitals to meet international healthcare standards and build public trust in medical services. **Objective:** To collect data from hospital quality indicators that apply IPSG goals, in order to evaluate whether the implementation meets the goals required by JCI standards. **Subjects and Methods:** The evaluation of IPSG implementation focused on six key areas: correct patient identification, improved communication, safe clinical handover, safe use of high-alert medications, ensuring procedural safety, infection control, and fall prevention. Data were collected and analyzed from 21 quality indicators related to IPSG. **Results:** Among 180 procedures following JCI standards, we implemented 17 policies and procedures under the six IPSG areas, in cooperation with many related departments. We also conducted hospital-wide training, reaching 100% of staff. In addition, the IPSG goals were integrated into the hospital's quality indicator system, monitored regularly, and performance targets were adjusted to improve implementation. Final year-end reports showed that 100% of the targets for the 21 indicators were achieved. **Conclusion:** Patient safety data were collected, analyzed, and reported monthly. This helped improve staff awareness and compliance. The indicators served as a basis for improving care processes, clinical activities, and ensuring transparency in quality management—thereby building a strong culture of patient safety in the hospital.

Keywords: IPSG, quality indicators, improvement, patient safety, ...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong hệ thống y tế hiện nay, việc bảo đảm an toàn cho người bệnh không chỉ là trách nhiệm mà còn là yêu cầu thiết yếu đối với mọi cơ sở y tế, từ bệnh viện tuyến trung ương đến các cơ sở y tế địa phương. An toàn

người bệnh không chỉ liên quan đến việc giảm thiểu các sai sót trong quá trình chăm sóc, điều trị mà còn phản ánh trực tiếp chất lượng dịch vụ y tế và sự hài lòng của người bệnh. Một môi trường chăm sóc y tế an toàn là yếu tố quan trọng không chỉ để bảo vệ sức khỏe người bệnh mà còn để nâng cao hiệu quả điều trị, giảm thiểu chi phí phát sinh do các sai sót y khoa và tăng cường niềm tin của người bệnh vào hệ thống y tế [1, 2, 3].

Sáu mục tiêu Quốc tế về An toàn người bệnh được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) xây dựng và có mối liên hệ chặt chẽ về định hướng và nội dung với chương trình IPSG của Joint Commission International (JCI) tập trung nhấn mạnh những khía cạnh y tế có nguy cơ cao và những giải pháp giảm thiểu hoặc tránh xảy ra những sự cố có thể phòng ngừa được, nhằm nâng cao thực hành an toàn người bệnh, áp dụng giải pháp toàn diện, đồng bộ và thống nhất trên phạm vi toàn bệnh viện. Các mục tiêu này bao gồm những nguyên tắc cơ bản nhưng quan trọng như: bảo đảm sử dụng đúng thuốc và liều lượng, thực hiện quy trình phẫu thuật/thủ thuật an toàn, kiểm soát nhiễm khuẩn, giao tiếp hiệu quả, và nhận diện chính xác người bệnh và ứng phó với các tình huống nguy hiểm [4, 5]. Đối với Bệnh viện Truyền máu Huyết học, những mục tiêu này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng trong việc đảm bảo an toàn cho những người bệnh có tình trạng sức khỏe phức tạp, trong đó có những người bệnh đang điều trị hóa trị liệu hoặc ghép tế bào gốc.

Bệnh viện Truyền máu Huyết học là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành khu vực phía Nam với chức năng chủ yếu là điều trị các bệnh lý về máu, thực hiện ghép tế bào gốc và các phương pháp điều trị chuyên sâu khác, là một trong những bệnh viện tuyến đầu trong lĩnh vực huyết học. Tuy nhiên, việc cung cấp dịch vụ cho các người bệnh, đặc biệt là những người bệnh có tình trạng sức khỏe phức tạp và yêu cầu chăm sóc đặc biệt, việc

đảm bảo an toàn cho người bệnh vẫn luôn là một thử thách lớn. Các sai sót trong điều trị, quy trình thủ thuật, sử dụng thuốc, hay nhiễm khuẩn bệnh viện có thể dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh và uy tín của bệnh viện. Việc triển khai các mục tiêu này không chỉ giúp giảm thiểu các rủi ro y khoa mà còn tạo ra một môi trường làm việc, chăm sóc người bệnh hiệu quả hơn, giúp bệnh viện nâng cao chất lượng dịch vụ, xây dựng niềm tin với người bệnh và cộng đồng. Đồng thời, trong quá trình chuẩn hóa các tiêu chuẩn cũng sẽ nâng cao được hiệu quả trong công tác quản lý, kiểm tra và giám sát quy trình chăm sóc.

Bài viết này sẽ nghiên cứu, phân tích và đề xuất các giải pháp cụ thể để triển khai sáu mục tiêu Quốc tế về an toàn người bệnh tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Các giải pháp sẽ được xây dựng dựa trên các đặc thù của bệnh viện, nhằm tối ưu hóa quy trình chăm sóc người bệnh, cải thiện năng lực đội ngũ y tế, đồng thời phát triển các hệ thống giám sát và phản hồi hiệu quả. Việc thực hiện thành công những mục tiêu này sẽ không chỉ giúp bảo vệ sự an toàn của người bệnh, đáp ứng các yêu cầu quan trọng của chương trình IPSG theo tiêu chuẩn JCI mà còn góp phần nâng cao chất lượng điều trị, giảm thiểu sai sót y khoa và tạo dựng một bệnh viện hiện đại, có thể đáp ứng các yêu cầu về chất lượng dịch vụ y tế trong môi trường ngày càng phát triển và cạnh tranh như hiện nay.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đánh giá hiệu quả triển khai các Mục tiêu Quốc tế về An toàn Người bệnh (IPSG) tập trung vào sáu nội dung chính: xác định đúng người bệnh, cải thiện giao tiếp, bàn giao trong y tế, đảm bảo an toàn với thuốc nguy cơ cao, phòng ngừa sai sót trong phẫu

thuật, kiểm soát nhiễm khuẩn và giảm nguy cơ té ngã được thu thập và phân tích từ các chỉ số chất lượng liên quan đến IPSG.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Bước 1: Phân tích thực trạng an toàn người bệnh qua các quy trình hiện hành tại Bệnh viện, xác định khó khăn, thiếu sót đang gặp phải.

Bước 2: Phân tích vai trò, tầm quan trọng của 6 mục tiêu an toàn người bệnh tại Bệnh viện.

Bước 3: Xây dựng các kế hoạch triển khai chi tiết để thực hiện các mục tiêu an toàn người bệnh, phù hợp với điều kiện và đặc thù của bệnh viện.

Bước 4: Xây dựng chương trình đào tạo, nâng cao nhận thức và kỹ năng cho nhân viên y tế về các quy trình an toàn người bệnh.

Bước 5: Xây dựng và cải tiến quy trình giám sát và đánh giá hiệu quả triển khai an toàn người bệnh:

Bước 6: Đánh giá tác động triển khai 6 mục tiêu an toàn người bệnh và phân tích các chỉ số đánh giá chất lượng dịch vụ y tế sau khi triển khai các mục tiêu an toàn người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh viện đã áp dụng và thực hiện nghiêm túc các hướng dẫn, quy định từ các tổ chức y tế quốc tế và các cơ quan quản lý y tế trong nước, bao gồm Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về các mục tiêu an toàn người bệnh [1], Thông tư 19/2013/TT-BYT của Bộ Y tế Việt Nam, quy định về quản lý chất lượng dịch vụ khám, chữa bệnh [6] và Quyết định 6858/QĐ-BYT của Bộ Y tế, quy định về các mục tiêu quốc gia về an toàn người bệnh [7]. Từ các tiêu chuẩn này, bệnh viện đã triển khai 06 mục tiêu An toàn người bệnh, nhằm

đảm bảo người bệnh được khám và điều trị trong môi trường an toàn, bệnh viện không ngừng đẩy mạnh hoạt động cải tiến chất lượng một cách liên tục. Các mục tiêu không chỉ được lồng ghép vào quy trình chuyên môn thường ngày mà còn được theo dõi, đánh giá định kỳ thông qua các công cụ như báo cáo sự cố, khảo sát hài lòng người bệnh, kiểm tra nội bộ, từ đó kịp thời phát hiện những nguy cơ tiềm ẩn và đưa ra biện pháp khắc phục phù hợp. Bệnh viện cũng tăng cường đào tạo nhân viên y tế, ứng dụng công nghệ thông tin và xây dựng văn hóa an toàn trong toàn hệ thống. Đây chính là nền tảng quan trọng góp phần nâng cao chất lượng dịch vụ và tạo niềm tin cho người bệnh trong suốt quá trình điều trị. Dựa trên 6 tiêu chí của Mục tiêu An toàn Người bệnh (IPSG), bệnh viện đã xây dựng hệ thống gồm 21 chỉ số chất lượng. Dưới đây là các chỉ số nổi bật thể hiện hiệu quả triển khai và cải tiến liên tục trong thực hành an toàn người bệnh tại bệnh viện.

3.1. Mục tiêu 1: Xác định chính xác người bệnh

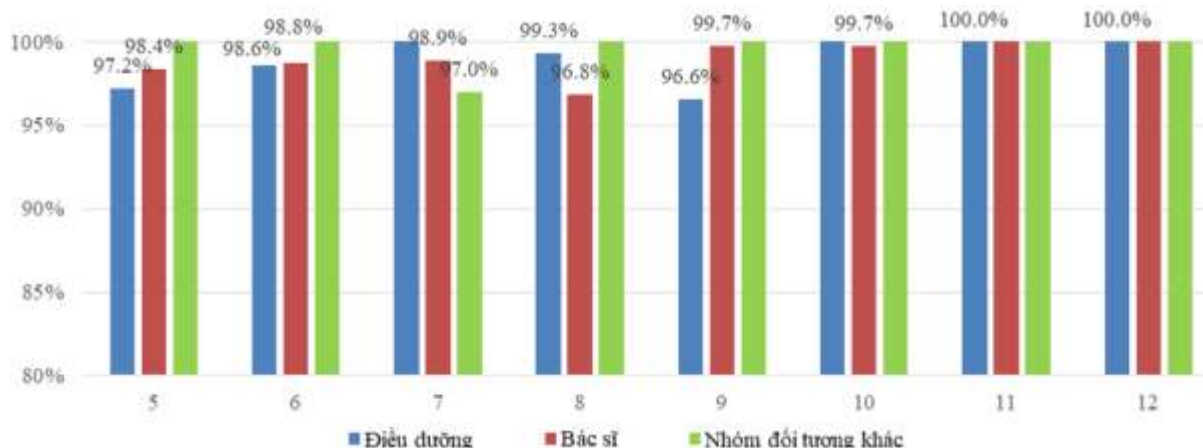
Bệnh viện đã cập nhật và triển khai Quy

trình nhận diện chính xác người bệnh khi cung cấp dịch vụ y tế trong đó quy định nhận diện tối thiểu 03 yếu tố theo TONI, đồng thời quy định rõ việc nhận diện trong một số trường hợp đặc biệt như khi người bệnh hôn mê, lú lẫn hoặc trường hợp trẻ sơ sinh khi cha mẹ chưa chọn tên ngay sau sinh. Quy trình cũng đã quy định việc nhận dạng khi cung cấp suất ăn cho người bệnh, thực hiện cận lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh. Bệnh viện sử dụng vòng đeo tay trong truyền máu, hóa trị liệu với chất liệu nhựa không thấm nước và trên vòng có dán tem nhãn thông tin người bệnh nhằm mục đích nhận diện.

Bên cạnh đó, bệnh viện cũng đã triển khai theo dõi chỉ số liên quan đến việc nhận diện người bệnh đối với Bác sĩ, điều dưỡng và các nhóm đối tượng khác có tiếp xúc với người bệnh thông qua việc lấy số lượng người bệnh được nhận diện đầy đủ thông tin theo quy định trước cung cấp dịch vụ theo hình thức ngẫu nhiên và kiểm tra bằng cách quan sát, bảng khảo sát thực hiện nhận diện người bệnh và hồ sơ bệnh án định kỳ mỗi tháng. Tỷ lệ nhận diện người bệnh đạt trên 90%.

Bảng 1. Thống kê tỷ lệ tuân thủ nhận diện đúng người bệnh của nhân viên qua các tháng

STT	Tháng	5	6	7	8	9	10	11	12
Phòng Điều dưỡng - Điều dưỡng									
1	Tử số	139	139	140	142	140	147	143	145
	Mẫu số	143	141	140	143	145	147	143	145
	Tổng	97,2%	98,6%	100,0%	99,3%	96,6%	100%	100%	100%
Phòng Kế hoạch tổng hợp - Bác sĩ									
2	Tử số	541	717	624	703	724	724	726	726
	Mẫu số	550	726	631	726	726	726	726	726
	Tổng	98,4%	98,8%	98,9%	96,8%	99,7%	99,7%	100%	100%
Phòng Quản lý chất lượng – Nhóm đối tượng khác									
3	Tử số	35	35	34	36	34	35	35	35
	Mẫu số	35	35	35	36	34	35	35	35
	Tổng	100%	100%	97%	100%	100%	100%	100%	100%



Biểu đồ 1. So sánh tỷ lệ tuân thủ nhận điện đúng người bệnh của nhân viên

3.2. Mục tiêu 2: Cải thiện giao tiếp trong chăm sóc người bệnh

Trao đổi thông tin hiệu quả, đúng thời điểm, chính xác, đầy đủ, rõ ràng và được hiểu rõ bởi người nhận, giúp giảm sai sót và đảm bảo an toàn người bệnh. Trong quá trình điều trị chăm sóc, các tình huống như ra y lệnh miệng hoặc y lệnh qua điện thoại, báo cáo kết quả xét nghiệm nguy cấp, báo cáo miệng tại chỗ hoặc qua điện thoại, bàn giao thông tin có thể bị dẫn đến sai sót do hậu quả của việc giao tiếp, trao đổi thông tin kém.

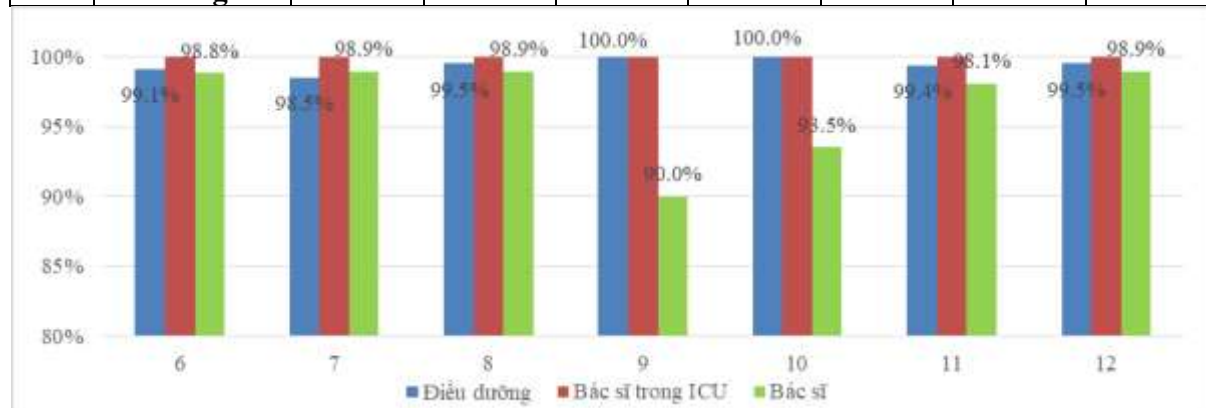
Bệnh viện đã triển khai các quy trình liên quan nhằm đảm bảo nâng cao hiệu quả trao đổi thông tin trong bệnh viện như Chính sách bàn giao người bệnh, quy trình thực hiện y

lệnh bằng lời và quy trình báo cáo các kết quả xét nghiệm chẩn đoán nguy cấp cho toàn bộ nhân viên. Thực hiện theo dõi chỉ số liên quan, tỷ lệ tuân thủ đạt trên 90% kiểm tra qua quan sát trên tổng số lần thực hiện bàn giao người bệnh đúng quy định thông qua hồ sơ bệnh án, sổ bàn giao định kỳ mỗi tháng, ngoài ra cũng có chỉ số chất lượng về báo cáo kết quả nguy cấp các khoa/phòng tuân thủ 100% việc báo cáo kết quả trong vòng 10 phút lấy số liệu từ số xét nghiệm có kết quả nguy cấp được thông báo trong vòng 10 phút qua số ghi nhận thông tin qua điện thoại định kỳ mỗi tháng từ các Khoa Xét nghiệm và Khoa Chẩn đoán hình ảnh.

Bảng 2. Thống kê tỷ lệ tuân thủ bàn giao người bệnh của nhân viên qua các tháng

STT	Tháng	6	7	8	9	10	11	12
Phòng Điều dưỡng - Điều dưỡng								
1	Tử số	215	196	200	188	205	175	191
	Mẫu số	217	199	201	188	205	176	192
	Tổng	99,1%	98,5%	99,5%	100%	100%	99,4%	99,5%
Phòng Kế hoạch tổng hợp - Bác sĩ								
2	Tử số	29.63	30.67	30.67	27	29	29.43	30.66
	Mẫu số	30	31	31	30	31	30	31.00
	Tổng	98,8%	98,9%	98,9%	90%	93,5%	98,1%	98,9%
Khoa Hồi sức tích cực – chống độc – Bác sĩ trong ICU								

3	Tử số	30	31	31	30	31	30	30
	Mẫu số	30	31	31	30	31	30	30
	Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



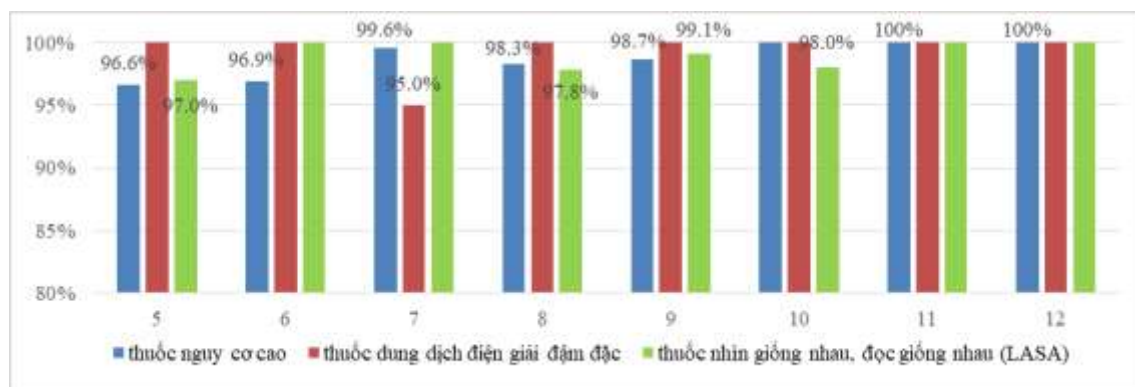
Biểu đồ 2. So sánh tỷ lệ tuân thủ bàn giao người bệnh của nhân viên qua các tháng

3.3. Mục tiêu 3: Cải tiến tính an toàn trong sử dụng thuốc

Bất kỳ loại thuốc nào, ngay cả những loại có thể được mua mà không cần toa, nếu sử dụng không đúng cách có thể gây tổn hại. Tuy nhiên, các loại thuốc nguy cơ cao gây ra tác hại có thể nghiêm trọng hơn khi có sai sót, điều này có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe người bệnh, tăng chi phí điều trị. Viện Thực hành Thuốc an toàn (ISMP) định nghĩa các loại thuốc có tính cảnh báo cao là loại thuốc có nguy cơ cao gây ra tác hại đáng kể cho người bệnh khi sử dụng sai [8].

Để đảm bảo an toàn cho người bệnh trong việc sử dụng thuốc có nguy cơ cao, bệnh viện

đã xây dựng các quy trình quản lý thuốc nguy cơ cao, LASA và dung dịch điện giải đậm đặc. Các loại thuốc này đều được cập nhật thường xuyên vào danh mục, dán tem nhãn cảnh báo để phân biệt với các loại thuốc khác, tránh nhầm lẫn trong quá trình sử dụng. Đặc biệt dung dịch điện giải đậm đặc được quản lý rất chặt chẽ, có tủ khóa riêng, có tem nhãn cảnh báo riêng. Khoa Dược cũng đã theo dõi các chỉ số liên quan đến việc quản lý và sử dụng các loại thuốc nguy cơ cao được phân chia bao gồm kho chứa, kho lẻ, phòng pha thuốc và nhà thuốc bằng cách thu thập số liệu hàng tháng tổng số loại thuốc theo từng loại được quản lý theo quy định.

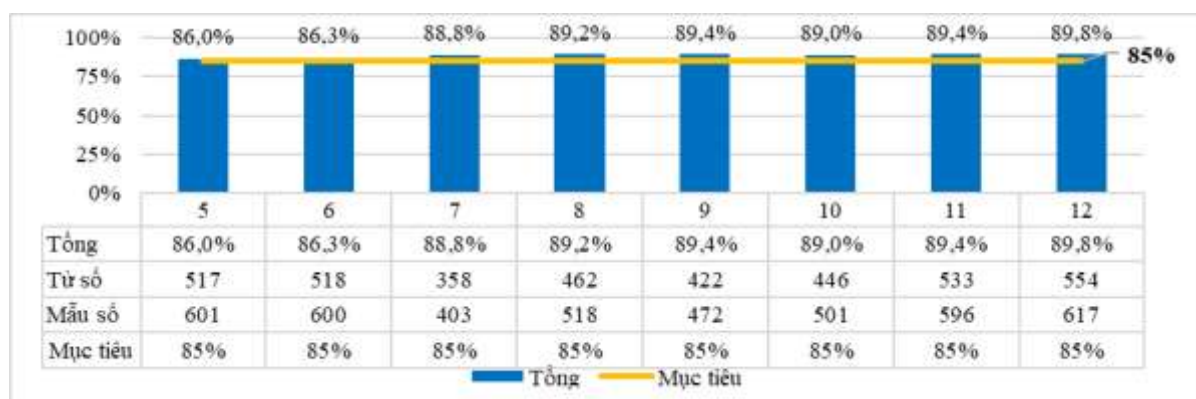


Biểu đồ 3. So sánh tỷ lệ quản lý và sử dụng các loại thuốc nguy cơ cao

3.4. Mục tiêu 4: Giảm thiểu các nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện

Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn không những là thách thức của riêng bệnh viện mà đó còn là thách thức của tất cả các cơ sở y tế. Bệnh viện đã thiết lập hệ thống kiểm soát nhiễm khuẩn chung, tổ chức xây dựng và triển khai các hoạt động tập huấn vệ

sinh tay không chỉ cho nhân viên bệnh viện mà cho cả các nhân viên bên ngoài như nhân viên vệ sinh, bảo vệ, công ty cung cấp suất ăn. Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay được kiểm tra qua cách thực hiện vệ sinh tay của nhân viên y tế thông qua quan sát trực tiếp hoặc đánh giá bằng bảng kiểm định kỳ hàng tháng.



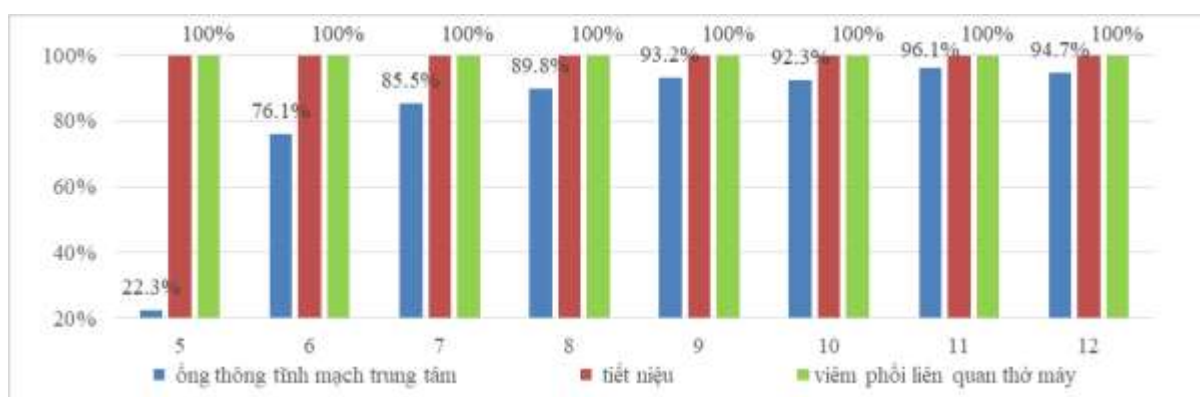
Biểu đồ 4. So sánh tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay

Bên cạnh đó bệnh viện cũng triển khai các gói can thiệp nhằm làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện như: gói biện pháp phòng ngừa nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi liên quan thở máy, nhiễm khuẩn ống sonde tĩnh mạch trung tâm. Việc triển khai đánh giá

t tuân thủ các gói phòng ngừa đạt trên 85% giám sát thông qua bảng kiểm trên hồ sơ bệnh án, bảng kiểm các gói phòng ngừa về số lần người bệnh được tuân thủ tất cả các gói phòng ngừa định kỳ hàng tháng.

Bảng 3. Thống kê tỷ lệ tuân thủ các gói phòng ngừa nhiễm khuẩn

STT	Tháng	5	6	7	8	9	10	11	12
Nhiễm khuẩn huyết liên quan ống thông tĩnh mạch trung tâm									
1	Từ số	25	54	94	132	151	180	245	232
	Mẫu số	112	71	110	147	162	195	255	245
	Tổng	22,3%	76,1%	85,5%	89,8%	93,2%	92,3%	96,1%	94,7%
Nhiễm khuẩn tiết niệu liên quan ống thông tiểu									
2	Từ số	5	10	8	8	18	9	5	3
	Mẫu số	5	10	8	8	18	9	5	3
	Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Viêm phổi liên quan thở máy									
3	Từ số	1	4	4	3	6	7	3	1
	Mẫu số	1	4	4	3	6	7	3	1
	Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



Biểu đồ 5. So sánh tỷ lệ tuân thủ giữa các gói phòng ngừa nhiễm khuẩn

3.5. Mục tiêu 5: Đảm bảo an toàn trong phẫu thuật/thủ thuật

Bệnh viện không thực hiện phẫu thuật, chỉ thực hiện các thủ thuật liên quan đến lĩnh vực huyết học. Tuy nhiên, bệnh viện vẫn triển khai đầy đủ các biện pháp liên quan đến các thủ thuật như: đánh dấu vị trí thủ thuật, bảng kiểm an toàn thủ thuật và thực hiện kiểm tra, giám sát thường xuyên việc tuân thủ của nhân viên y tế. Kết quả theo dõi chỉ

số cho thấy 100% nhân viên y tế tuân thủ việc thực hiện bảng kiểm, việc thực hiện “time out”, “sign out” trong quá trình thủ thuật thông qua kiểm tra số ca tuân thủ thực hiện đúng thời gian, lấy số liệu từ nhiều nguồn như kiểm tra, giám sát, hồ sơ bệnh án, bảng kiểm tuân thủ áp dụng bảng kiểm thủ thuật và các số liệu từ sự cố suýt xảy ra liên quan đều được thu thập và báo cáo về hệ thống.

Bảng 4. Thống kê tỷ lệ tuân thủ các bước trong thực hiện thủ thuật

STT	Tháng	5	6	7	8	9	10	11	12
Tỷ lệ tuân thủ thực hiện đánh dấu vị trí khi thực hiện thủ thuật									
1	Tử số	19	19	14	25	11	20	15	14
	Mẫu số	19	19	14	25	11	20	15	14
	Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tỷ lệ tuân thủ việc ghi nhận thời gian thực hiện giai đoạn time-out khi làm thủ thuật									
2	Tử số	50	50	45	49	50	52	50	51
	Mẫu số	50	50	45	49	50	52	50	51
	Tổng	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

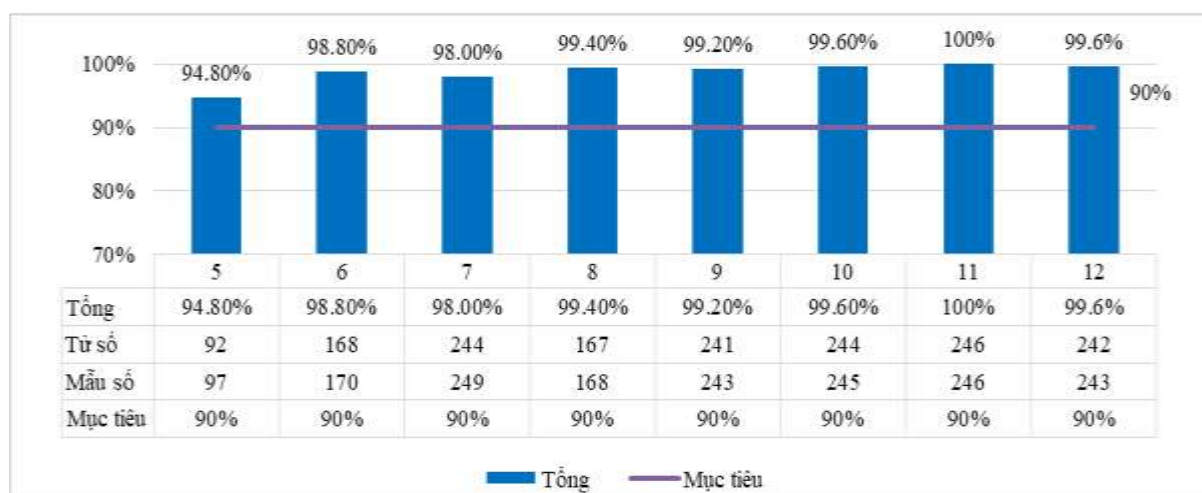
3.6. Mục tiêu 6: Giảm nguy cơ tổn thương do té ngã

Nhiều sự cố trong bệnh viện xảy ra do hậu quả của té ngã để lại cho người bệnh/thân nhân người bệnh có khi rất nặng, kéo dài thời gian điều trị. Bệnh viện đã xây

dựng và triển khai quy trình phòng chống té ngã cho cả người bệnh nội trú và ngoại trú, thực hiện đánh giá nguy cơ té ngã cho 100% người bệnh bao gồm cả người lớn và trẻ em bằng bảng kiểm đánh giá, sàng lọc phù hợp. Đối với nội trú sử dụng bảng đánh giá

MORSE cho người lớn, bảng Humpty Humpty cho trẻ em và có những khuyến cáo, phòng ngừa phù hợp cho từng mức độ nguy cơ. Đối với người bệnh nguy cơ cao sẽ được theo dõi và tái đánh giá lại hàng ngày và nguy cơ thấp, trung bình được đánh giá hàng tuần. Đồng thời bệnh viện cũng thường xuyên rà soát nâng cao cơ sở vật chất để xử lý hết các khu vực có nguy cơ té ngã cao cho

người bệnh. Hoạt động hỗ trợ người bệnh cũng được triển khai như việc cho mượn trả xe lăn hỗ trợ người bệnh khi di chuyển trong bệnh viện. Ngoài ra, còn đánh giá chỉ số người bệnh được đánh giá nguy cơ té ngã dựa vào số lượng người bệnh được đánh giá té ngã theo ghi nhận hồ sơ bệnh án và quan sát thực tế lấy số liệu định kỳ hàng tháng.



Biểu đồ 6. Tỷ lệ người bệnh được đánh giá nguy cơ té ngã qua các tháng

IV. KẾT LUẬN

Nhờ việc triển khai 6 mục tiêu quốc tế về an toàn người bệnh, bệnh viện đã triển khai 180 quy trình theo tiêu chuẩn JCI, có 17 quy trình, chính sách theo 6 mục tiêu và triển khai đến toàn bộ bệnh viện và nhận được kết quả như tỷ lệ tuân thủ quy trình xác định đúng người bệnh đạt trên 90% tại các khoa lâm sàng và khu vực xét nghiệm – truyền máu, riêng khu vực hành chánh tỷ lệ này đạt 100%. Sử dụng bảng kiểm an toàn phẫu thuật được thực hiện đầy đủ trước – trong – sau phẫu thuật tại khu vực phòng thủ thuật giúp không để xảy ra sai sót nhầm lẫn, tỷ lệ tuân

thủ rửa tay của nhân viên y tế đạt trên 85% và không ghi nhận các sự cố nghiêm trọng do nhầm lẫn thuốc nguy cơ cao hoặc sai sót y lệnh trong các kỳ báo cáo gần đây. Qua các đợt đào tạo, kiểm tra và truyền thông nội bộ, nhân viên bệnh viện đã hiểu rõ hơn về tầm quan trọng của các mục tiêu an toàn người bệnh. Sự thay đổi về nhận thức đã góp phần thay đổi hành vi trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Việc ban hành các quy trình chuẩn giúp giảm thiểu rủi ro và sai sót trong quá trình khám chữa bệnh. Công tác giám sát, kiểm tra chéo, phản hồi từ các khoa phòng cũng được thực hiện định kỳ và

nghiêm túc. Hạ tầng và trang thiết bị đã đầu tư nhiều hơn vào các trang thiết bị hỗ trợ an toàn như hệ thống khí sạch, hệ thống gọi cấp cứu, biển cảnh báo nguy cơ, hệ thống phần mềm báo cáo sự cố, camera theo dõi tuân thủ vệ sinh tay... Văn hóa an toàn người bệnh từng bước được hình thành thông qua các hoạt động truyền thông nội bộ, phát động tuần lễ an toàn người bệnh đã dần tạo dựng được môi trường làm việc hướng đến sự an toàn và trung tâm là người bệnh.

Tuy nhiên, bên cạnh những kết quả đạt được, vẫn còn một số khó khăn và thách thức cần phải cải tiến trong thời gian tới như duy trì tuân thủ đầy đủ 6 mục tiêu của nhân viên trong giờ cao điểm công việc, hệ thống báo cáo sự cố chưa đồng bộ, nhân viên vẫn còn tâm lý e ngại, sợ bị quy trách nhiệm và nguồn lực còn hạn chế. Cần nâng cấp đồng bộ hệ thống công nghệ thông tin, tích hợp hệ thống theo dõi người bệnh, kê đơn an toàn và cảnh báo sớm vẫn còn rời rạc, chưa liên thông mạnh mẽ giữa các bộ phận. Để nâng cao hiệu quả của việc thực hiện 6 mục tiêu an toàn người bệnh viện cần duy trì các lớp đào tạo định kỳ kèm với tình huống lâm sàng thực tế, đặc biệt cho nhân viên mới và các khoa có nguy cơ cao. Nâng cấp hệ thống phần mềm quản lý bệnh viện, tạo môi trường cởi mở, không quy trách nhiệm cá nhân, thường xuyên truyền thông nội bộ, lồng ghép các nội dung an toàn đến nhân viên và người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổ chức Y tế Thế giới.** An toàn người bệnh [Internet]. Geneva: WHO; Có tại: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>.
2. **Ủy ban An toàn và Chất lượng trong Chăm sóc Sức khỏe Úc.** Bộ tiêu chuẩn an toàn và chất lượng dịch vụ y tế quốc gia [Internet]. Có tại: <https://www.safetyandquality.gov.au/>
3. **Ủy ban Liên hợp Hoa Kỳ.** Cảnh báo sự kiện báo động [Internet]. Có tại: <https://www.jointcommission.org/>.
4. **Cổng thông tin khám chữa bệnh – Bộ Y tế.** Thực hiện các giải pháp toàn cầu về an toàn người bệnh [Internet]. Có tại: <https://kcb.vn/tin-tuc/thuc-hien-cac-giai-phap-toan-cau-ve-an-toan-nguoi-benh.html>.
5. **Ủy ban Liên hợp Quốc tế.** Infographic về các mục tiêu an toàn người bệnh quốc tế [Internet]. Có tại: <https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/news-and-support/coronavirus/jci...ic.pdf>.
6. **Bộ Y tế.** Thông tư số 19/2013/TT-BYT ngày 12/7/2013 hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng dịch vụ khám bệnh, chữa bệnh tại bệnh viện. Hà Nội: Bộ Y tế; 2013.
7. **Bộ Y tế.** Quyết định số 6858/QĐ-BYT ngày 18/11/2016 về việc ban hành Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam. Hà Nội: Bộ Y tế; 2016.
8. **Viện Thực hành Thuốc An toàn (ISMP).** Danh mục thuốc cảnh báo cao trong môi trường điều trị cấp tính [Internet]. Horsham, PA: ISMP; 2023. Có tại: <https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>.

BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC: BẮT ĐẦU TỪ TIÊU CHUẨN ISO 9001 ĐẾN TIÊU CHUẨN VÀNG JCI

Mai Thanh Truyền¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Nguyễn Thị Thu Hiền¹,
Nguyễn Phương Liên¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) thành lập từ năm 1975, đã trở thành đơn vị đầu ngành trong lĩnh vực huyết học và truyền máu tại Việt Nam. Từ khi áp dụng hệ thống quản lý chất lượng ISO 9001 đến mục tiêu đạt chứng nhận JCI là hành trình đầy thách thức nhưng cũng tự hào của tập thể bệnh viện.

Với hoài bão "Người bệnh an toàn hơn", "Chế phẩm máu chất lượng hơn", "Ngân hàng tế bào gốc hiện đại", BV TMHH đã không ngừng học hỏi và áp dụng các chuẩn chất lượng quốc tế như ISO 9001, ISO 15189, GMP và JCI. Thông qua sự kiên trì và chiến lược đúng đắn, bệnh viện đã đạt chứng nhận JCI năm 2024 - không chỉ là danh hiệu mà còn là minh chứng cho cam kết cung cấp dịch vụ y tế an toàn, hiệu quả và bền vững.

Từ khóa: ISO 9001, JCI, hệ thống quản lý chất lượng.

SUMMARY

BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL: TRANSFORMING FROM ISO 9001 STANDARD TO THE GOLD STANDARD OF JCI

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thanh Truyền

SĐT: 0918 923 636

Email: truyenmt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) was established in 1975 and has since become a leading institution in hematology and transfusion medicine in Vietnam. The journey from implementing the ISO 9001 quality management system to achieving JCI accreditation has been both challenging and a source of great pride for the entire hospital team.

Driven by the aspirations of "Safer patients" "Higher-quality blood products" and "A modern stem cell bank", BTH has continuously embraced international quality standards such as ISO 9001, ISO 15189, GMP, and JCI. Through perseverance and a well-defined strategy, the hospital successfully earned JCI accreditation in 2024 - not merely a title, but a testament to its unwavering commitment to delivering healthcare that is safe, effective, and sustainable.

Keywords: ISO 9001, JCI, quality management system.

I. MỞ ĐẦU

Quản lý chất lượng y tế đã trở thành ưu tiên hàng đầu của các cơ sở khám chữa bệnh toàn cầu. Trong bối cảnh tự chủ tài chính và yêu cầu ngày càng cao của người bệnh, việc thiết lập hệ thống quản lý chất lượng là xu thế tất yếu.

Tại Việt Nam, để đạt chuẩn quốc tế và tiệm cận mô hình bệnh viện hiện đại, nhiều đơn vị đã chủ động triển khai các hệ thống quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn quốc tế như ISO 9001, ISO 15189, GMP và JCI.

Bệnh viện Truyền máu Huyết học là một

trong những bệnh viện tiên phong trong lĩnh vực này. Chuyên đề này trình bày hành trình của bệnh viện từ ISO 9001 đến chứng nhận JCI - Joint Commission International.

II. GIỚI THIỆU VỀ BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

BV TMHH thành lập năm 1975, ban đầu là Trung tâm Truyền máu và Huyết học. Năm 2002 chính thức đổi tên thành Bệnh viện Truyền máu Huyết học, được xếp hạng II năm 2009 và hạng I năm 2014.

Chức năng chính:

- Khám chữa bệnh lý huyết học;
- Ngân hàng máu, Ngân hàng tế bào gốc;
- Đào tạo, nghiên cứu khoa học, hợp tác quốc tế;

Với quy mô gần 1000 nhân viên, hơn 35 khoa phòng, bệnh viện đóng vai trò đầu ngành trong lĩnh vực huyết học và truyền máu tại Việt Nam.

III. HỆ THỐNG CHẤT LƯỢNG BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

BV TMHH tiếp cận chuẩn mực quốc tế từ rất sớm:

- **2013:** Đạt chứng nhận ISO 9001:2008 cho khám chữa bệnh, ngân hàng máu, ngân hàng tế bào gốc.
- **2016:** Chuyển đổi ISO 9001:2015 và đạt ISO 15189:2012 cho các phòng xét nghiệm.
- **2017:** Hoàn thiện hệ thống GMP cho ngân hàng máu.
- **2024:** Chuyển đổi ISO 15189:2022.
- **2024:** Đạt chứng nhận chất lượng quốc tế JCI.

Đặc biệt, hệ thống quản lý ngân hàng tế bào gốc đã tiệm cận các chuẩn quốc tế như EuroCord và NetCord.

IV. NỀN TẢNG KHỞI ĐẦU: TIÊU CHUẨN ISO 9001

Khái niệm và đặc điểm của ISO 9001:

ISO 9001 là tiêu chuẩn quản lý chất lượng được công nhận rộng rãi trên toàn thế giới do Tổ chức Tiêu chuẩn hóa Quốc tế phát hành. Tiêu chuẩn này dựa trên các nguyên tắc: tập trung vào khách hàng, sự lãnh đạo, sự tham gia của nhân viên, cách tiếp cận quy trình, cải tiến liên tục, ra quyết định dựa trên bằng chứng và quản lý mối quan hệ.

ISO 9001 không quy định cách thức thực hiện cụ thể mà tập trung vào việc thiết lập hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả, đảm bảo tổ chức có khả năng cung cấp sản phẩm và dịch vụ đáp ứng yêu cầu của khách hàng và các yêu cầu pháp lý.

Quá trình triển khai ISO 9001 tại bệnh viện:

Việc triển khai ISO 9001 tại BV TMHH được thực hiện theo lộ trình có hệ thống:

- **Đánh giá hiện trạng:** Xác định khoảng cách so với yêu cầu tiêu chuẩn.
- **Thiết lập nhóm dự án:** Có sự tham gia của lãnh đạo bệnh viện và các trưởng khoa phòng chủ chốt.
- **Lập bản đồ quy trình:** Xác định các quy trình chính và quy trình hỗ trợ, mô tả chi tiết các bước thực hiện, trách nhiệm và tiêu chí chất lượng.
- **Xây dựng hệ thống tài liệu:** Bao gồm sổ tay chất lượng, quy trình làm việc, hướng dẫn thực hiện và biểu mẫu ghi chép.

Đặc biệt trong lĩnh vực truyền máu, việc ghi chép và truy xuất nguồn gốc có ý nghĩa cực kỳ quan trọng, đòi hỏi hệ thống tài liệu phải đảm bảo tính đầy đủ, chính xác và có thể truy xuất ngược được.

Những lợi ích ban đầu từ ISO 9001:

Chuẩn hóa quy trình: Giảm thiểu sai sót do yếu tố con người, đảm bảo tính nhất quán

trong hoạt động dù có sự thay đổi về nhân sự - đặc biệt quan trọng trong lĩnh vực truyền máu.

Đo lường chất lượng: Thiết lập các chỉ tiêu giúp bệnh viện có cái nhìn khách quan về hiệu suất hoạt động và xác định các lĩnh vực cần cải thiện.

Văn hóa cải tiến liên tục: Hình thành thông qua thu thập phản hồi, phân tích sự cố và triển khai các biện pháp khắc phục, tạo động lực cho toàn thể nhân viên tham gia nâng cao chất lượng.

Hạn chế của ISO 9001 trong lĩnh vực y tế

Mặc dù mang lại nhiều lợi ích, ISO 9001 vẫn có những hạn chế khi áp dụng trong lĩnh

vực y tế:

Tính tổng quát: Không có yêu cầu cụ thể cho lĩnh vực y tế, đặc biệt là truyền máu huyết học với những đặc thù riêng biệt.

Thiếu tính chuyên môn: Tập trung chủ yếu vào hệ thống quản lý và quy trình, chưa đi sâu vào các vấn đề về an toàn người bệnh, quản lý rủi ro lâm sàng và yêu cầu chuyên môn kỹ thuật.

Chưa toàn diện: Chưa có yêu cầu cụ thể về quản lý thông tin y tế, bảo mật dữ liệu người bệnh và các vấn đề đạo đức y học.

Những hạn chế này đã thúc đẩy bệnh viện tìm kiếm một tiêu chuẩn toàn diện hơn, phù hợp hơn với đặc thù hoạt động y tế.



Hình 1. Chứng nhận HTQLCL tiêu chuẩn ISO 9001

V. TIÊU CHUẨN VÀNG JCI VÀ Ý NGHĨA TRONG Y TẾ

Giới thiệu về JCI

Joint Commission International (JCI) là tổ chức chứng nhận y tế quốc tế uy tín, thành lập năm 1994, trực thuộc The Joint Commission (Hoa Kỳ). Sứ mệnh của JCI là

cải thiện chất lượng và an toàn người bệnh thông qua tư vấn, đào tạo và đánh giá chứng nhận.

Đặc điểm nổi bật

Tiêu chuẩn JCI tập trung vào an toàn người bệnh với 6 mục tiêu an toàn quốc tế như: nhận dạng đúng người bệnh, giao tiếp

hiệu quả, dùng thuốc an toàn, phòng ngừa sai sót phẫu thuật, kiểm soát nhiễm khuẩn và phòng ngừa té ngã. Ngoài ra, JCI yêu cầu quản lý bằng dữ liệu và cải tiến liên tục dựa trên chỉ số chất lượng.

Cấu trúc tiêu chuẩn

JCI chia thành hai nhóm tiêu chuẩn chính:

- **Tiêu chuẩn tập trung vào người bệnh:** tiếp cận - chăm sóc - quyền người bệnh - gây mê - sử dụng thuốc - giáo dục.
- **Tiêu chuẩn quản lý tổ chức:** kiểm soát nhiễm khuẩn, chất lượng – an toàn, lãnh đạo, cơ sở vật chất, nhân lực, quản lý thông tin.

Ý nghĩa trong lĩnh vực truyền máu huyết học

Tiêu chuẩn JCI đặc biệt quan trọng đối với truyền máu:

- Đảm bảo đúng người bệnh, đúng nhóm máu, đúng thời điểm truyền.
- Quản lý toàn bộ vòng đời của sản phẩm máu.
- Kiểm soát nhiễm khuẩn và truy xuất nguồn gốc.

- Bảo mật thông tin người hiến và người nhận máu.

VI. HÀNH TRÌNH CHUYỂN ĐỔI TỪ ISO 9001 SANG JCI

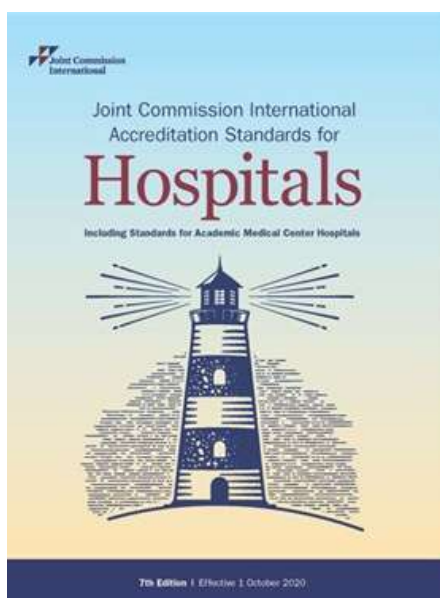
Quyết định chuyển đổi

Việc chuyển từ ISO 9001 sang JCI là chiến lược dài hạn, phản ánh mong muốn của bệnh viện trong việc nâng cao chất lượng chuyên sâu trong lĩnh vực y tế. Áp lực cạnh tranh, yêu cầu người bệnh, và hội nhập quốc tế là động lực thúc đẩy quá trình này. JCI không chỉ là chứng nhận mà là cam kết chất lượng toàn diện.

Lập kế hoạch và chuẩn bị

Bệnh viện thành lập Ban Chỉ đạo dự án, đánh giá khoảng cách giữa hiện trạng và tiêu chuẩn JCI (gap analysis), xây dựng kế hoạch chuyển đổi chi tiết.

Đào tạo nhân sự là ưu tiên hàng đầu: từ cán bộ cốt cán đi học JCI đến đào tạo toàn viện theo cấp độ, đảm bảo toàn bộ hệ thống cùng thay đổi theo hướng tiếp cận tiêu chuẩn quốc tế.



Hình 2. Tiêu chuẩn JCI phiên bản 7.0



Hình 3. Hành trình triển khai tiêu chuẩn JCI phiên bản 7.0

Item	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov
1 Hospital reviews reports																	
2 Hospital decides to go forward																	
3 Finalize timeline																	
4 Develop budget																	
5 Assign JCI Accreditation Steering Committee																	
6 Assign Chapter Champions																	
7 Training of Chapter Champions																	
8 Baseline assessment and gap analysis by Chapter Champions																	
9 Develop plan and timeline for gap closure																	
10 Map current BTH policies against JCI required policies																	
11 Develop required policies and procedures																	
12 Identify any infrastructure issues (will be minimal)																	
13 Identify those standards/elements where six months of data are required																	
14 Prioritize actions and activities to focus on the above first																	
15 Training on new and revised policies																	
16 Begin internal audits by Chapter Champions and Steering Committee																	
17 Review Gap Analysis to determine progress on closure																	
18 Mock survey																	
19 Assessment of readiness for accreditation																	
20 Notify JCI of intent to apply for accreditation																	
21 Closure of gaps identified in the mock survey.																	
22 Ensure continuous readiness by training and departmental audits																	
23 Internal mock surveys and audits																	
24 Intensive training of staff in preparation for survey																	
25 JCI Accreditation Survey																	
26 Celebrate and relax																	

Hình 4. Kế hoạch triển khai tiêu chuẩn JCI phiên bản 7.0

VII. GIAI ĐOẠN TRIỂN KHAI TIÊU CHUẨN JCI

Quá trình triển khai được chia theo ưu tiên an toàn người bệnh:

- **Giai đoạn 1:** Thiết lập hệ thống nhận dạng người bệnh bằng 2 thông tin độc lập, đặc biệt trong truyền máu có quy trình đối chiếu chặt chẽ.

- **Giai đoạn 2:** Cải tiến giao tiếp nội viện – đặc biệt trong báo cáo xét nghiệm khẩn, phản ứng sau truyền và cấp cứu.

- **Giai đoạn 3:** Thiết lập hệ thống quản lý chất lượng dựa trên dữ liệu, theo dõi các chỉ số như: phản ứng sau truyền, thời gian cung ứng máu, độ chính xác xét nghiệm, mức độ hài lòng.

Thời gian và nguồn lực đầu tư

- Quá trình triển khai JCI tại Bệnh viện kéo dài tổng cộng 18 tháng, bao gồm 6 tháng chuẩn bị, 10 tháng triển khai thực hiện và 2 tháng chuẩn bị cho khảo sát chính thức. Về tài chính, bệnh viện đã đầu tư đáng kể để nâng cấp cơ sở vật chất, thuê chuyên gia, tổ chức các chương trình đào tạo, tăng cường kiểm soát nhiễm khuẩn và đảm bảo chất lượng được phẩm. Về nhân lực, gần như toàn bộ nhân viên bệnh viện đều tham gia, trong đó đội ngũ lãnh đạo dành khoảng 30% thời gian làm việc cho các hoạt động liên quan đến JCI. Nhân viên tuyến đầu, đặc biệt là các khối lâm sàng, đã dành thêm trung bình từ 2 đến 3 giờ mỗi tuần để phục vụ công tác triển khai tiêu chuẩn.

Thách thức và giải pháp

- Trong quá trình triển khai, bệnh viện đối mặt với nhiều thách thức. Về nhận thức và văn hóa tổ chức, sự kháng cự với thay đổi và thiếu hiểu biết về JCI là những rào cản lớn. Để giải quyết, bệnh viện đã triển khai chiến lược truyền thông đa tầng, học hỏi từ các mô hình thành công trong nước và quốc tế, đồng thời chia sẻ lợi ích thiết thực của

việc áp dụng JCI đến từng cá nhân và bộ phận.

- Về tài chính và nguồn lực, do ngân sách hạn chế nhưng lại có nhiều hạng mục cần đầu tư, bệnh viện đã lựa chọn cách tiếp cận theo lộ trình phân kỳ đầu tư hợp lý, đồng thời sử dụng các số liệu và minh chứng thực tế để thuyết phục lãnh đạo về lợi ích dài hạn của việc đạt chuẩn quốc tế.

- Về kỹ thuật và chuyên môn, yêu cầu cao về truy xuất nguồn gốc, quản lý nhiệt độ và phân tích dữ liệu đòi hỏi sự đầu tư nghiêm túc về đào tạo. Bệnh viện đã tổ chức các khóa học chuyên sâu kết hợp lý thuyết, thực hành và mô phỏng để đảm bảo đội ngũ nắm vững kiến thức và vận hành hiệu quả.

- Về mặt thời gian và áp lực công việc, việc triển khai JCI song song với hoạt động thường nhật, đặc biệt tại các đơn vị cấp cứu và truyền máu, gây không ít khó khăn. Bệnh viện đã khéo léo chia nhỏ các giai đoạn thực hiện, hạn chế tối đa gián đoạn hoạt động, đồng thời thuê thêm nhân sự hỗ trợ tạm thời tại các điểm nóng.

Kết quả đạt được

- Những nỗ lực này đã mang lại kết quả ấn tượng. Về an toàn người bệnh, tỷ lệ sai sót trong nhận dạng người bệnh giảm 95%, không còn xảy ra trường hợp truyền nhầm nhóm máu, số lượng báo cáo sự cố tăng gấp 3 lần – một dấu hiệu tích cực cho thấy văn hóa an toàn đang dần hình thành. Thời gian cấp phát máu cấp cứu cũng giảm từ 45 phút xuống còn 25 phút.

- Chất lượng dịch vụ được nâng cao rõ rệt với độ chính xác xét nghiệm đạt 99,8%, tỷ lệ hài lòng từ các đơn vị sử dụng máu tăng từ 78% lên 94%, và tỷ lệ phản ứng sau truyền máu giảm 40%.

- Uy tín và vị thế của bệnh viện được nâng cao khi trở thành hình mẫu tham khảo

trong ngành, được mời tham gia nhiều chương trình hợp tác quốc tế, mở rộng cơ hội tiếp cận tri thức và công nghệ mới.

Bài học kinh nghiệm và khuyến nghị

- Từ thực tiễn triển khai, bài học lớn nhất là cam kết mạnh mẽ từ lãnh đạo. Cam kết này không chỉ dừng lại ở lời nói mà thể hiện qua hành động cụ thể như phân bổ nguồn lực, tham gia đào tạo và trực tiếp giám sát tiến độ triển khai.

- Đào tạo là nền tảng vững chắc. Bệnh viện đã xây dựng hệ thống đào tạo phân cấp theo nhóm đối tượng, đồng thời hình thành đội ngũ “đại sứ chất lượng” làm nòng cốt lan tỏa văn hóa cải tiến.

- Giao tiếp và quản lý thay đổi đóng vai trò then chốt. Bệnh viện duy trì thông tin liên tục, đa kênh, kết hợp minh họa bằng các câu chuyện thành công; đồng thời chủ động lắng nghe và giải đáp mối lo của nhân viên.

- Đối với các bệnh viện khác có định hướng triển khai JCI, chúng tôi khuyến nghị cần thực hiện đánh giá khoảng cách một cách kỹ lưỡng, đầu tư hệ thống quản lý thông tin bệnh viện (HIS) phù hợp, lựa chọn đối tác tư vấn uy tín và quan trọng nhất là duy trì hệ thống sau chứng nhận thông qua các chương trình cải tiến liên tục, đảm bảo tính bền vững và thực chất.

VIII. SAI LẦM PHỔ BIẾN KHI TRIỂN KHAI JCI & CÁCH KHẮC PHỤC

Bảng 1. Sai lầm phổ biến khi triển khai jci tiêu chuẩn JCI

Sai lầm	Khắc phục
Dùng JCI như bộ câu hỏi	Tích hợp vào chiến lược cải tiến dài hạn
Giao việc không rõ ràng	Dùng mô hình RACI, nhật ký hành động
Tập trung giấy tờ hơn thực hành	Audit thực tế, giám sát lâm sàng
Thiếu truyền thông nội bộ	Bản tin, video, họp nhóm, khảo sát hiểu biết
Chỉ giao cho P. QLCL	Mô hình mạng nhện, lồng ghép vào KPI
Đánh giá nội bộ hình thức	Theo dấu, điều tra nguyên nhân gốc rễ tại thực địa
Đào tạo chưa đủ	Đào tạo theo chuẩn năng lực, kiểm tra lại
Thiếu tài liệu song ngữ	Chuẩn hóa chính sách song ngữ, thống nhất thuật ngữ
Không duy trì sau JCI	Có kế hoạch 3 năm & QI Coach phụ trách
Coi JCI là mục tiêu cuối	Chuyển hướng sang cải tiến liên tục (CQI)

Bảng 2. So sánh tiêu chuẩn ISO 9001 và tiêu chuẩn JCI

Tiêu chí	ISO 9001	JCI
Phạm vi áp dụng	Tổng quát, mọi ngành	Chuyên biệt cho y tế
Tập trung chính	Hệ thống quản lý	An toàn người bệnh
Yêu cầu chuyên môn	Cơ bản	Chuyên sâu y tế
Đánh giá dựa trên	Hệ thống và quy trình	Kết quả và chất lượng chăm sóc
Tần suất đánh giá	3 năm	3 năm với kiểm tra giữa kỳ
Chi phí chứng nhận	Thấp	Cao
Thời gian chuẩn bị	6-12 tháng	12-24 tháng
Mức độ chi tiết	Cơ bản	Rất chi tiết
Uy tín quốc tế	Tốt	Xuất sắc
Khả năng áp dụng	Dễ	Khó

IX. KẾT LUẬN VÀ ĐỊNH HƯỚNG PHÁT TRIỂN

Hành trình chuyển đổi từ ISO 9001 đến JCI của Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã thành công một cách toàn diện, không chỉ đạt được chứng nhận JCI mà còn mang lại những thay đổi tích cực sâu sắc trong văn hóa tổ chức, chất lượng dịch vụ và hiệu quả hoạt động. Thành công này không chỉ có ý nghĩa đối với bản thân bệnh viện mà còn tạo ra một mô hình điển hình cho các cơ sở y tế khác trong việc nâng cao chất lượng dịch vụ y tế.

Quá trình chuyển đổi đã chứng minh rằng việc áp dụng các tiêu chuẩn chất lượng quốc tế không chỉ khả thi mà còn mang lại những lợi ích to lớn trong bối cảnh y tế Việt Nam. Sự kết hợp giữa cam kết lãnh đạo, đầu tư nguồn lực phù hợp, đào tạo nhân sự chất lượng và quản lý thay đổi hiệu quả đã tạo nên thành công của dự án.

Thành công của Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã tạo ra tác động tích cực lan tỏa trong hệ thống y tế. Nhiều bệnh viện khác đã chủ động tìm hiểu và học hỏi kinh nghiệm, tạo ra một phong trào nâng cao chất lượng y tế trong toàn ngành. Điều này góp phần quan trọng vào việc nâng cao chất lượng tổng thể của hệ thống y tế Việt Nam.

Mô hình chuyển đổi thành công này cũng đã thu hút sự quan tâm của các cơ quan quản lý nhà nước, các tổ chức quốc tế và trở thành case study để nghiên cứu và áp dụng rộng rãi hơn. Điều này không chỉ nâng cao uy tín của y tế Việt Nam trên trường quốc tế mà còn tạo cơ hội để thu hút đầu tư và hợp tác quốc tế trong lĩnh vực y tế.

Với nền tảng vững chắc từ chứng nhận JCI, Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã xây dựng kế hoạch phát triển dài hạn nhằm duy trì và nâng cao hơn nữa chất lượng dịch vụ. Kế hoạch này bao gồm việc áp dụng các

công nghệ tiên tiến như trí tuệ nhân tạo (AI) trong phân tích dữ liệu chất lượng, blockchain trong quản lý truy xuất nguồn gốc máu, và telemedicine trong hỗ trợ tư vấn cho các đơn vị sử dụng máu.

Bệnh viện cũng đặt mục tiêu trở thành trung tâm đào tạo và chuyển giao công nghệ về quản lý chất lượng y tế, không chỉ trong lĩnh vực truyền máu mà còn cho các chuyên khoa khác. Việc xây dựng các chương trình hợp tác quốc tế, tham gia nghiên cứu khoa học và phát triển các giải pháp chất lượng sáng tạo sẽ góp phần nâng cao vị thế của bệnh viện trong khu vực và trên thế giới.

Tinh thần cải tiến liên tục - một trong những nguyên tắc cốt lõi của JCI - đã trở thành DNA của Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Bệnh viện cam kết duy trì và phát triển hệ thống quản lý chất lượng không ngừng, luôn tìm kiếm những cách thức mới để nâng cao chất lượng dịch vụ và đảm bảo an toàn tối đa cho người bệnh.

Hệ thống đánh giá và cải tiến chất lượng được thiết lập để hoạt động liên tục, không chỉ trong giai đoạn chuẩn bị tái chứng nhận mà trong suốt quá trình hoạt động hàng ngày. Điều này đảm bảo rằng những thành tựu đạt được không chỉ được duy trì mà còn được phát triển lên tầm cao mới.

Hành trình từ ISO 9001 đến JCI của Bệnh viện Truyền máu Huyết học gửi đi thông điệp mạnh mẽ rằng việc áp dụng các tiêu chuẩn chất lượng quốc tế không chỉ là khả thi mà còn mang lại những lợi ích to lớn cho cả bệnh viện và người bệnh. Thành công này chứng minh rằng với quyết tâm, sự đầu tư đúng đắn và phương pháp tiếp cận khoa học, các cơ sở y tế Việt Nam hoàn toàn có thể đạt được các tiêu chuẩn chất lượng cao nhất thế giới.

Tầm nhìn của bệnh viện không chỉ dừng

lại ở việc duy trì chất lượng hiện tại mà còn hướng tới việc trở thành một trong những bệnh viện truyền máu hàng đầu trong khu vực, đóng góp tích cực vào sự phát triển của y học truyền máu và huyết học toàn cầu.

Bệnh viện mong muốn trở thành hình mẫu cho các cơ sở y tế khác, góp phần nâng cao chất lượng tổng thể của hệ thống y tế Việt Nam.



Hình 5. Bệnh viện đón nhận các chứng nhận quốc tế

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Joint Commission International.** Hospital Accreditation Standards. 7th ed. Oak Brook (IL): Joint Commission Resources; 2021.
2. **International Organization for Standardization.** ISO 9001:2015 – Quality management systems: Requirements. Geneva: ISO; 2015.
3. **World Health Organization.** Blood safety and quality. Technical Report Series. Geneva: WHO Press; 2020.
4. **Nguyen TH, et al.** Quality management in Vietnamese healthcare: Challenges and opportunities. Asian J Healthc Manag. 2019;15(3):45–62.
5. **Tran VM.** Implementing international standards in Vietnamese hospitals: A case study approach. Healthc Qual Int. 2018;22(4):112–28.
6. **Joint Commission International.** Comprehensive Accreditation Manual for Hospitals. 6th ed. Oak Brook (IL): Joint Commission Resources; 2019.
7. **Le KN, Pham DT.** Blood banking and transfusion medicine in Vietnam: Current status and future directions. Transfus Med Rev. 2020;34(2):78–85.
8. **International Society of Blood Transfusion.** Standards for blood banks and transfusion services. 30th ed. Amsterdam: ISBT Press; 2018.
9. **Hoang ML.** Healthcare quality improvement in developing countries: Lessons from Vietnam. Int J Health Policy. 2017;12(7):203–19.
10. **Joint Commission International.** Measuring performance in healthcare: A guide to data collection and analysis. Oak Brook (IL): Joint Commission Resources; 2020.

BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC: KINH NGHIỆM KHI TRIỂN KHAI TIÊU CHUẨN JCI

Mai Thanh Truyền¹, Võ Thị Thanh Trúc¹,
Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Nguyễn Phương Liên¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Chuyên đề này chia sẻ kinh nghiệm thực tiễn của Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH) trong quá trình triển khai và áp dụng bộ tiêu chuẩn vàng JCI (Joint Commission International). Từ một bệnh viện công lập có nền tảng ISO, BVTMHH đã có bước chuyển mình mạnh mẽ để tiệm cận các chuẩn mực quốc tế về chất lượng và an toàn người bệnh. Chuyên đề tập trung làm rõ các yếu tố then chốt giúp bệnh viện thành công, bao gồm: sự cam kết mạnh mẽ từ Ban Giám đốc, chiến lược triển khai đồng bộ, mô hình quản lý chất lượng tích hợp với chuyên môn, đào tạo liên tục và sự chuyển đổi văn hóa tổ chức. Ngoài ra, bài viết cũng trình bày những thách thức thực tế trong quá trình áp dụng JCI như thay đổi nhận thức, áp lực tài chính, và kiểm soát hệ thống tài liệu. Từ đó, chuyên đề đúc kết những bài học kinh nghiệm giá trị và đề xuất một số định hướng giúp các bệnh viện Việt Nam khác có thể vận dụng hiệu quả khi hướng đến chuẩn JCI, góp phần nâng cao chất lượng dịch vụ và an toàn cho người bệnh một cách bền vững.

Từ khóa: JCI, hệ thống quản lý chất lượng, an toàn người bệnh.

SUMMARY

BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL: EXPERIENCES IN THE IMPLEMENTATION OF JCI ACCREDITATION STANDARDS

This paper presents practical insights from the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTHH) in its journey toward implementing and complying with the gold-standard accreditation of Joint Commission International (JCI). Evolving from a public hospital with a foundation in ISO-based quality systems, BTHH has undergone a significant transformation to align with international benchmarks for healthcare quality and patient safety. The study highlights key success factors that contributed to the hospital's achievement, including: strong leadership commitment from the executive board, a comprehensive and synchronized implementation strategy, integration of quality management into clinical practice, continuous staff training, and a shift toward a safety-oriented organizational culture. In addition, the paper addresses real-world challenges encountered during the adoption of JCI standards, such as changing staff mindset, financial constraints, and managing documentation systems. From these experiences, the paper distills valuable lessons and proposes strategic recommendations to support other Vietnamese hospitals in effectively adopting JCI standards-ultimately aiming to enhance healthcare quality and patient safety in a sustainable manner.

Keywords: JCI, quality management system, patient safety.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thanh Truyền

SĐT: 0918 923 636

Email: truyenmt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. MỞ ĐẦU

Trong bối cảnh toàn cầu hóa và hội nhập quốc tế, việc áp dụng các tiêu chuẩn quản lý chất lượng y tế theo chuẩn mực quốc tế đang là xu hướng tất yếu tại Việt Nam. Tiêu chuẩn JCI được công nhận là "tiêu chuẩn vàng" trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe toàn cầu, với hơn 1.000 tổ chức y tế tại hơn 70 quốc gia đã đạt chứng nhận này. Tại Việt Nam, số lượng cơ sở y tế đạt chứng nhận JCI còn khiêm tốn, do đó việc nghiên cứu và chia sẻ kinh nghiệm từ những đơn vị tiên phong có ý nghĩa thiết thực.

Bệnh viện Truyền máu Huyết học là một trong những đơn vị đầu ngành trong lĩnh vực truyền máu và điều trị các bệnh lý huyết học tại Việt Nam. Với sứ mệnh nâng cao chất lượng chăm sóc người bệnh và đảm bảo an toàn truyền máu, Bệnh viện đã triển khai áp dụng tiêu chuẩn JCI từ năm 2019 và chính thức đạt chứng nhận vào năm 2021. Bài viết này nhằm chia sẻ kinh nghiệm thực tiễn trong quá trình chuẩn bị, triển khai và duy trì tiêu chuẩn JCI tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, với mong muốn cung cấp những bài học hữu ích cho các cơ sở y tế khác trong quá trình nâng cao chất lượng phục vụ.

II. SƠ LƯỢC BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Quá trình thành lập

Năm 1975, sau giải phóng, đơn vị được tiếp quản với tên gọi Trung Tâm Truyền máu và Huyết Học, với chức năng là một Ngân hàng máu. Năm 2002, Trung tâm Truyền máu và Huyết học được phép đổi tên thành Bệnh viện Truyền Máu – Huyết Học (Quyết định số 3496/QĐ-UB ngày 26/08/2002). Bệnh viện đã được Ủy ban Nhân dân thành phố Hồ Chí Minh (TP. HCM) xếp hạng II theo quyết định số 2697/QĐ-UBND ngày

01/06/2009. Bệnh viện đã được UBND TP. HCM xếp hạng I theo quyết định số 1893/QĐ-UBND ngày 17/04/2014.

Chức năng, nhiệm vụ của bệnh viện Truyền máu Huyết học

(1) Tiếp nhận cấp cứu, khám bệnh, điều trị các bệnh lý Huyết học ở TP. HCM và các tỉnh phía Nam.

(2) Điều trị các bệnh lý huyết học bằng hóa trị liệu liều cao, điều trị trúng đích, ghép tủy; Các xét nghiệm kỹ thuật cao để chẩn đoán chính xác và theo dõi điều trị.

(3) Là Ngân hàng máu khu vực: Thực hiện vận động người hiến máu, tuyển chọn, thu nhận, xét nghiệm sàng lọc các đơn vị máu thu nhận, điều chế các chế phẩm máu, bảo quản, phân phối máu và các chế phẩm máu cho tất cả các bệnh viện trong TP. HCM và một số tỉnh lân cận.

(4) Nghiên cứu khoa học, đào tạo, hướng dẫn, kiểm tra và chỉ đạo tuyến về chuyên ngành Truyền máu – Huyết học cho các tỉnh phía Nam.

(5) Ngân hàng tế bào gốc lưu trữ và phân phối tế bào gốc.

III. LÝ DO BVTMHH CHỌN TIÊU CHUẨN JCI

(1) Nâng cao chất lượng, đảm bảo dịch vụ y tế an toàn, hiệu quả.

(2) Tăng niềm tin và sự hài lòng của khách hàng.

(3) Tăng khả năng hợp tác quốc tế, thu hút chuyên gia và người bệnh nước ngoài về lĩnh vực huyết học.

(4) Nâng cao thương hiệu bệnh viện, phù hợp với xu hướng toàn cầu hóa và hội nhập y tế quốc tế.

(5) Năm 2023, Luật Khám bệnh, chữa bệnh khuyến khích các bệnh viện áp dụng tiêu chuẩn chất lượng nâng cao, tiêu chuẩn chất lượng quốc tế.

IV. TỔNG QUAN VỀ TIÊU CHUẨN JCI

JCI được thành lập năm 1994 như một bộ phận của The Joint Commission (Hoa Kỳ), với sứ mệnh cải thiện an toàn và chất lượng chăm sóc sức khỏe trong cộng đồng quốc tế. Tiêu chuẩn JCI bao gồm hơn 1.200 tiêu chí đánh giá, được phân thành hai nhóm chính: các tiêu chuẩn tập trung vào người bệnh (Patient-Centered Standards) và các tiêu chuẩn quản lý cơ sở y tế (Healthcare Organization Management Standards).

Tiêu chuẩn JCI phiên bản thứ 7 (áp dụng từ 2020) tập trung vào 13 lĩnh vực chính, bao gồm:

1. *Các mục tiêu an toàn người bệnh quốc tế (International Patient Safety Goals - IPSGs).*
2. *Tiếp cận và liên tục chăm sóc (Access to Care and Continuity of Care - ACC).*
3. *Quyền của người bệnh và gia đình (Patient and Family Rights - PFR).*
4. *Đánh giá người bệnh (Assessment of Patients - AOP).*
5. *Chăm sóc người bệnh (Care of Patients - COP).*
6. *Gây mê và phẫu thuật (Anesthesia and Surgical Care - ASC).*
7. *Quản lý thuốc và sử dụng thuốc (Medication Management and Use - MMU).*
8. *Giáo dục người bệnh và gia đình (Patient and Family Education - PFE).*
9. *Cải tiến chất lượng và an toàn người bệnh (Quality Improvement and Patient Safety - QPS).*
10. *Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn (Prevention and Control of Infections - PCI).*
11. *Quản trị, lãnh đạo và định hướng (Governance, Leadership, and*

Direction - GLD).

12. *Quản lý cơ sở vật chất và an toàn (Facility Management and Safety - FMS).*
13. *Đào tạo và năng lực nhân viên (Staff Qualifications and Education - SQE).*

V. QUÁ TRÌNH TRIỂN KHAI JCI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Thành lập Ban chỉ đạo và các nhóm chuyên trách

Bệnh viện đã thành lập Ban chỉ đạo triển khai JCI do Giám đốc làm Trưởng ban, cùng với 13 Trưởng chương chuyên trách tương ứng với các lĩnh vực của JCI. Mỗi nhóm gồm từ 5-7 thành viên đại diện cho các khoa phòng liên quan, do một lãnh đạo cấp cao phụ trách.

Đào tạo và tư vấn

Bệnh viện đã hợp tác với tổ chức JCI để tổ chức các khóa đào tạo cho toàn bộ nhân viên về tiêu chuẩn JCI, với sự tham gia của chuyên gia quốc tế. Đồng thời, mời các chuyên gia tư vấn từ các bệnh viện đã đạt JCI trong khu vực đến chia sẻ kinh nghiệm.

Đánh giá hiện trạng và xây dựng lộ trình

Ban chỉ đạo đã tiến hành đánh giá toàn diện hiện trạng bệnh viện theo bộ tiêu chuẩn JCI, xác định khoảng cách và xây dựng lộ trình chi tiết với các mốc thời gian cụ thể. Bệnh viện đã tổ chức đánh giá thử (Mock survey) 6 tháng một lần để đo lường tiến độ.

Chuẩn hóa quy trình và hướng dẫn thực hành

Bệnh viện đã rà soát, cập nhật và xây dựng mới hơn 200 quy trình, hướng dẫn và quy định nội bộ phù hợp với yêu cầu của JCI. Các quy trình này được phân loại theo 13 lĩnh vực trọng tâm và được cập nhật trên hệ thống quản lý văn bản điện tử của bệnh viện.

Thực hiện các Mục tiêu An toàn Người bệnh Quốc tế (IPSGs)

Đây là lĩnh vực được Bệnh viện ưu tiên triển khai đầu tiên, tập trung vào 6 mục tiêu cốt lõi:

- Xác định chính xác người bệnh;
- Cải thiện giao tiếp hiệu quả;
- Cải thiện an toàn thuốc có nguy cơ cao;
- Đảm bảo phẫu thuật đúng vị trí, đúng thủ thuật, đúng người bệnh;
- Giảm nguy cơ nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế;
- Giảm nguy cơ tổn thương do té ngã;

Bệnh viện đã triển khai hệ thống báo cáo sự cố tự nguyện và không trừng phạt, kết hợp với các buổi họp an toàn hàng ngày tại các khoa lâm sàng.

Nâng cấp cơ sở vật chất và trang thiết bị

Bệnh viện đã đầu tư nâng cấp cơ sở vật chất, trang thiết bị đáp ứng yêu cầu JCI về phòng cháy chữa cháy, hệ thống khí y tế, quản lý chất thải, phòng ngừa nhiễm khuẩn và an toàn môi trường. Hệ thống quản lý thuốc tự động được triển khai tại tất cả các khoa lâm sàng.

Áp dụng công nghệ thông tin

Bệnh viện đã triển khai hệ thống thông tin bệnh viện (HIS) tích hợp với hệ thống lưu trữ và truyền hình ảnh (PACS), hệ thống quản lý xét nghiệm (LIS) và hệ thống quản lý thuốc. Các công cụ cảnh báo thông minh được tích hợp để hỗ trợ ra quyết định lâm sàng và phòng ngừa sai sót.

Giai đoạn đánh giá và duy trì:

Đánh giá chính thức

Bệnh viện đã trải qua cuộc đánh giá chính thức từ tổ chức JCI vào tháng 10/2024, với sự tham gia của 4 chuyên gia đánh giá quốc tế trong thời gian 5 ngày. Kết quả đánh giá đạt 97,8% các tiêu chí, một tỷ lệ cao đối với bệnh viện đăng ký đánh giá lần đầu.

Duy trì và cải tiến liên tục

Sau khi đạt chứng nhận, Bệnh viện đã thiết lập cơ chế duy trì và cải tiến liên tục, bao gồm:

- Thực hiện đánh giá nội bộ hàng quý;
- Họp Ban chỉ đạo JCI hàng tháng;
- Thực hiện các dự án cải tiến chất lượng (QI projects) ở tất cả các khoa phòng;
- Tổ chức các buổi chia sẻ kinh nghiệm và bài học kinh nghiệm định kỳ.



Hình 1. Tóm tắt “Hành trình triển khai tiêu chuẩn JCI tại bệnh viện”

VI. KẾT QUẢ ĐẠT ĐƯỢC

Việc đạt được chứng nhận JCI là một dấu mốc mang tính lịch sử đối với Bệnh viện Truyền máu Huyết học, khẳng định nỗ lực không ngừng nghỉ của toàn thể cán bộ, nhân viên trong hành trình chuẩn hóa chất lượng và đảm bảo an toàn người bệnh theo tiêu chuẩn quốc tế.

Trước hết, thành tựu lớn nhất là chất lượng chăm sóc và điều trị người bệnh đã được nâng lên một tầm cao mới. Các quy trình lâm sàng, chăm sóc và vận hành đều được xây dựng, rà soát và triển khai nhất quán theo chuẩn mực quốc tế, lấy người bệnh làm trung tâm. Người bệnh không chỉ được chăm sóc toàn diện hơn mà còn được tham gia vào quá trình ra quyết định điều trị, qua đó tăng cường tính minh bạch, sự tin cậy và mức độ hài lòng.

Bên cạnh đó, hệ thống quản lý và vận hành của bệnh viện đã có bước cải tiến vượt bậc. Các chính sách, quy trình, biểu mẫu được chuẩn hóa và áp dụng đồng bộ trên toàn viện. Các hoạt động báo cáo sự cố, đánh giá rủi ro, phân tích nguyên nhân gốc và cải tiến liên tục đã trở thành một phần không thể thiếu trong văn hóa chất lượng nội viện. Bệnh viện đã vận hành hiệu quả mô hình quản lý chất lượng tích hợp, đặt nền tảng vững chắc cho các hệ thống ISO, GMP và chuyển đổi số sau này.

Không thể không nhắc đến sự trưởng thành rõ rệt về năng lực chuyên môn và tinh thần học hỏi của đội ngũ nhân viên y tế. Từ bác sĩ, điều dưỡng đến các bộ phận hỗ trợ chuyên môn đều được đào tạo kỹ lưỡng, thường xuyên cập nhật kiến thức và kỹ năng, đặc biệt là các chủ đề về an toàn người bệnh,

phản ứng khẩn cấp, kiểm soát nhiễm khuẩn và giao tiếp hiệu quả. Văn hóa học tập và cải tiến liên tục đã lan tỏa mạnh mẽ, tạo nên một môi trường làm việc tích cực và chuyên nghiệp.

Quá trình thực hiện JCI cũng giúp tăng cường sự phối hợp liên khoa, liên phòng và sự tham gia của các cấp quản lý. Các đơn vị hiểu rõ vai trò, trách nhiệm, quy trình phối hợp và được trao quyền để chủ động trong công tác cải tiến, giám sát chất lượng và phản ứng nhanh với sự cố phát sinh. Nhờ đó, bệnh viện đã xây dựng được hệ thống báo cáo – phản hồi thông tin hiệu quả, đặc biệt là trong các cuộc họp tổng kết định kỳ và hàng ngày.

Một kết quả nổi bật khác là uy tín, vị thế và thương hiệu của bệnh viện được nâng cao rõ rệt. Là bệnh viện chuyên khoa đầu tiên trong lĩnh vực huyết học – truyền máu tại Việt Nam đạt chứng nhận JCI, BVTMHH đã khẳng định được năng lực chuyên môn, tinh thần cải tiến và cam kết hướng đến an toàn người bệnh ở tầm quốc tế. Thành tích này không chỉ được cộng đồng chuyên môn trong nước và quốc tế ghi nhận mà còn tạo niềm tin sâu sắc từ người bệnh, người nhà và các đối tác chiến lược.

Cuối cùng, thành tựu đạt JCI đã góp phần quan trọng trong việc xây dựng văn hóa tổ chức gắn kết, đề cao giá trị trách nhiệm, hợp tác và tự hào nghề nghiệp. Mỗi thành viên trong bệnh viện đều nhận thức rõ vai trò của mình trong sứ mệnh chăm sóc và bảo vệ sự sống, từ đó đóng góp tích cực vào việc xây dựng một môi trường bệnh viện chất lượng, nhân văn và bền vững.

SAFER Matrix			
Program Name: Hospital			
Likelihood to harm a patient/visitor/ staff	ITL		
	High		
	Moderate	AOP.6.2 ME 4 FMS.10.2 ME 4* GLD.6.1 ME 1 IPSG.3.2 ME 1	FMS.8 ME 2 FMS.8.2 ME 2 MMU.4.2 ME 2 MMU.6.1 ME 5
	Low	FMS.10.1 ME 4 PCL.8 ME 2	COP.2 ME 5 SQE.10 ME 2
		Limited	Widespread
		Scope	

Hình 2. Ma trận kết quả đánh giá tiêu chuẩn JCI của BVTMHH

Trong 1.200 tiêu chí đánh giá, kết quả của BVTMHH: 01 NOT MET, 12 PARTIALLY MET



Hình 3. Chứng nhận tiêu chuẩn JCI của BVTMHH

VII. THÁCH THỨC VÀ GIẢI PHÁP

Trong quá trình xây dựng và đạt chứng nhận JCI, Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã đối mặt với nhiều rào cản cả về nhận thức, chuyên môn, nguồn lực và đặc thù ngành nghề. Tuy nhiên, nhờ sự quyết tâm của lãnh đạo cùng sự đồng lòng của toàn thể nhân viên, các thách thức ấy đã dần được tháo gỡ một cách bài bản, hiệu quả và có hệ thống.

** Những rào cản phổ biến và giải pháp vượt qua*

Một trong những khó khăn đầu tiên chính là thay đổi thói quen và nhận thức đã ăn sâu trong nhân viên y tế. Nhiều người cho rằng triển khai JCI chỉ là "tăng thêm việc", gây phiền phức. Để giải quyết, bệnh viện đã tổ chức nhiều buổi đối thoại mở giữa lãnh đạo và nhân viên, nhấn mạnh rằng JCI không phải là việc "thêm", mà là một cách làm mới – khoa học hơn, an toàn hơn và hiệu quả hơn. Đồng thời, việc truyền thông các câu chuyện thành công thực tế đã giúp tạo cảm hứng và thay đổi nhận thức tích cực.

Ngôn ngữ cũng là một rào cản không nhỏ, khi tài liệu JCI sử dụng tiếng Anh với nhiều thuật ngữ chuyên ngành khó hiểu. Bệnh viện đã chủ động thành lập nhóm dịch chuyên nghiệp để biên dịch toàn bộ tài liệu sang tiếng Việt, phát triển từ điển song ngữ và trình bày nội dung bằng sơ đồ, hình ảnh giúp dễ tiếp cận.

Về tài chính, chi phí cho JCI khá lớn – từ nâng cấp cơ sở hạ tầng, mua sắm thiết bị đến đào tạo và tư vấn. Tuy nhiên, với nền tảng cơ sở vật chất hiện đại, bệnh viện đã biết cách phân bổ nguồn lực theo lộ trình, ưu tiên những hạng mục liên quan đến an toàn người bệnh và kêu gọi được nhiều hỗ trợ từ nhà

nước và các chương trình quốc tế.

** Thách thức đặc thù trong lĩnh vực truyền máu và huyết học*

Là một bệnh viện chuyên khoa đầu ngành, BVTMHH còn phải đối mặt với các thách thức đặc thù, đặc biệt là trong quản lý chuỗi cung ứng máu an toàn – từ người hiến đến người nhận. Bệnh viện đã áp dụng hệ thống truy xuất nguồn gốc hiện đại bằng mã vạch và RFID, đồng thời thành lập Trung tâm Điều phối Máu sử dụng phần mềm thông minh để quản lý kho và điều phối máu hợp lý.

Ngoài ra, người bệnh ung thư máu và rối loạn đông máu cần quy trình điều trị chuyên biệt, sử dụng thuốc đặc thù và liên tục theo dõi sát. Bệnh viện đã phát triển hệ thống hướng dẫn điều trị lâm sàng (clinical pathway) cho từng nhóm bệnh và tích hợp cảnh báo sớm dựa trên dữ liệu sinh tồn, giúp phát hiện biến chứng sớm và can thiệp kịp thời.

** Những bài học kinh nghiệm từ hành trình chuẩn hóa JCI*

Qua hành trình triển khai JCI, nhiều bài học giá trị đã được đúc kết:

Cam kết lãnh đạo là yếu tố tiên quyết: Ban Giám đốc không chỉ chỉ đạo mà còn trực tiếp tham gia, dành ít nhất 20% thời gian cho công tác JCI và lồng ghép tiêu chí chất lượng vào KPI đánh giá cán bộ.

Không thể tách rời chất lượng và chuyên môn: Quản lý chất lượng phải gắn liền với cải thiện thực hành chuyên môn, không chỉ dừng lại ở giấy tờ.

Đào tạo và trao quyền là công cụ cốt lõi: Hơn 50.000 giờ đào tạo đã được triển khai cùng với mạng lưới 150 "Đại sứ Chất lượng"

đóng vai trò nòng cốt trong chuyển đổi thực hành.

Tiếp cận theo lộ trình giúp giảm áp lực: Bắt đầu từ các Mục tiêu An toàn Người bệnh (IPSGs), bệnh viện từng bước mở rộng sang các lĩnh vực khác, tạo nên chuỗi thành công nhỏ dẫn tới thay đổi lớn.

Ứng dụng công nghệ thông tin: Hệ thống báo cáo, truy cập tài liệu và cảnh báo lâm sàng được tích hợp trên nền tảng số, nâng cao hiệu quả vận hành và giảm thiểu sai sót.

Đo lường và cải tiến liên tục: Với hơn 200 chỉ số chất lượng được theo dõi định kỳ và các dự án QI áp dụng PDCA, Lean, bệnh viện duy trì nền tảng cải tiến bền vững.

*** Những sai lầm cần tránh khi triển khai JCI**

Bên cạnh các thành công, cũng có những bài học "đắt giá" từ các sai lầm cần tránh:

1. Xem JCI như bộ câu hỏi kiểm tra, thay vì kim chỉ nam cải tiến toàn hệ thống.
2. Phân công không rõ ràng, đùn đẩy trách nhiệm khi gặp chuyên gia khảo sát.
3. Tập trung quá mức vào giấy tờ, lơ là thực hành thực tế.
4. Thiếu truyền thông nội bộ, khiến nhân viên mù mờ về JCI.
5. Đổ gánh nặng lên Phòng Quản lý Chất lượng, thay vì huy động cả hệ thống.
6. Đánh giá nội bộ hình thức, không phản ánh đúng thực trạng.
7. Không đầu tư đào tạo, dẫn đến nhân viên yếu kỹ năng chuẩn quốc tế.
8. Thiếu tài liệu song ngữ, gây khó khăn khi tiếp đoàn quốc tế.
9. Không có kế hoạch duy trì sau khi đạt chuẩn, dễ bị "xuống cấp" sau chứng nhận.
10. Coi JCI là đích đến, thay vì một công

cụ để phát triển chất lượng bền vững.

VIII. KẾT LUẬN

Việc triển khai thành công tiêu chuẩn JCI tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là minh chứng rõ ràng rằng, mặc dù đối mặt với nhiều thách thức, các bệnh viện tại Việt Nam hoàn toàn có thể tiếp cận và đạt được những chuẩn mực quốc tế cao nhất về chất lượng và an toàn người bệnh. Đây không chỉ là một bước tiến về mặt kỹ thuật hay quy trình, mà còn là sự chuyển mình mạnh mẽ trong tư duy quản trị, văn hóa tổ chức và cách tiếp cận chăm sóc người bệnh.

Triển khai JCI đã giúp bệnh viện nâng tầm hệ thống quản lý chất lượng, chuẩn hóa quy trình điều trị, xây dựng môi trường làm việc an toàn và chuyên nghiệp, đồng thời cải thiện rõ rệt sự hài lòng của người bệnh và người nhà. Những yếu tố quyết định thành công trong quá trình này bao gồm: cam kết vững chắc từ lãnh đạo, tiếp cận tổng thể có lộ trình rõ ràng, đào tạo liên tục, ứng dụng công nghệ thông tin, và đo lường – cải tiến chất lượng một cách bền vững.

Từ kinh nghiệm thực tiễn, chúng tôi đề xuất một số khuyến nghị nhằm lan tỏa giá trị và thúc đẩy tiến trình nâng cao chất lượng dịch vụ y tế tại Việt Nam:

Đối với các bệnh viện, cần nhìn nhận việc áp dụng JCI không đơn thuần là tuân thủ một bộ tiêu chuẩn, mà là hành trình chuyển đổi toàn diện văn hóa tổ chức. Nên bắt đầu bằng lộ trình rõ ràng, ưu tiên các lĩnh vực có tác động trực tiếp đến an toàn người bệnh, đồng thời đầu tư vào đào tạo, đặc biệt là phát triển mạng lưới “Đại sứ Chất lượng” tại từng đơn vị. Việc ứng dụng công nghệ thông tin cũng cần được coi là chiến lược trọng tâm để

tin gọn quy trình, giảm sai sót và tăng hiệu quả.

Đối với các cơ quan quản lý nhà nước, cần xây dựng các chính sách hỗ trợ cụ thể, bao gồm cả tài chính, nhân lực và cơ sở vật chất để khuyến khích các bệnh viện áp dụng tiêu chuẩn quốc tế. Đồng thời, cần thúc đẩy hợp tác quốc tế, tăng cường trao đổi chuyên gia và phát triển hệ thống công nhận chất lượng bệnh viện phù hợp với bối cảnh Việt Nam nhưng không lệch khỏi chuẩn mực quốc tế.

Đối với các cơ sở đào tạo nhân lực y tế, việc tích hợp nội dung về quản lý chất lượng và an toàn người bệnh vào chương trình đào tạo chính quy là điều cần thiết. Bên cạnh đó, cần phát triển các chương trình đào tạo chuyên sâu, cấp chứng chỉ quốc tế về quản lý chất lượng y tế nhằm chuẩn bị lực lượng nhân sự có năng lực phù hợp cho tương lai.

Từ thành công tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, có thể khẳng định rằng: chuẩn quốc tế không phải là điều xa vời với ngành y tế Việt Nam, nếu có quyết tâm chính trị, chiến lược rõ ràng và sự đồng lòng từ cả hệ thống. Hành trình này tuy đầy thử thách nhưng là bước đi tất yếu để hướng tới mục tiêu chăm sóc sức khỏe chất lượng, an toàn và nhân văn cho toàn dân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Joint Commission International. Accredited Organizations [Internet].** Oak Brook (IL): JCI; 2023 [cited 2025 Jul 3]. Available from: <https://www.jointcommissioninternational.org/about-jci/accredited-organizations>.
2. **Joint Commission International.** Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals. 7th ed. Oak Brook (IL): Joint Commission Resources; 2020.
3. **Ngô Phúc Hạnh.** Giáo trình Quản lý chất lượng. Hà Nội: NXB Khoa học Kỹ thuật; 2011.
4. **Trường Đại học Y tế Công cộng.** Quản lý chất lượng bệnh viện. Hà Nội: NXB Lao động Xã hội; 2010.
5. **Trường Đại học Y tế Công cộng.** Nguyên lý Quản lý Bệnh viện. Hà Nội: NXB Lao động Xã hội; 2010.
6. **TCVN ISO 9001:2015.** Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu. Hà Nội: Tổng Cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng; 2016.
7. **Amerioun A, Tofighi Sh, Mahdavi SMS, Mamaghani H, Meskarpour-Amiri M.** Assessment of International Joint Commission (IJC) accreditation standard in a military hospital laboratory. Iran J Mil Med. 2011;13(2):69–76.
8. **Abou-Tarieh RR.** A case study exploring the impact of JCI standards implementation on staff productivity and motivation at the laboratory and blood bank. Int J Health Policy Manag. 2021;10(8):445–53.
9. **Saunders LW.** International benchmarking for performance improvement in construction safety and health. Procedia Eng. 2016;145:1456–63.

HÀNH TRÌNH 10 NĂM NÂNG TẦM CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Kim Định¹, Mai Thanh Truyền¹,
Nguyễn Thị Thu Hiền¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Trong suốt một thập kỷ qua, Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học đã không ngừng cải tiến hệ thống xét nghiệm, từng bước hội nhập với các chuẩn mực quốc tế hàng đầu.

- **2012–2014:** Bệnh viện khởi đầu bằng ISO 9001 [1], đặt nền tảng quản lý chất lượng toàn bệnh viện.
- **2015–2016:** Xây dựng và vận hành hệ thống ISO 15189:2012 [2] cho 5 khoa xét nghiệm, trở thành đơn vị đầu tiên tại Việt Nam được Văn phòng công nhận chất lượng (BoA) công nhận ISO 15189:2012 trong cùng một lần đánh giá.
- **2017–2022:** Tích hợp Bộ tiêu chí 2429/QĐ-BYT [3] vào nền tảng ISO. Năm 2021, 5 khoa xét nghiệm đều đạt mức 4 – mức cao của Bộ tiêu chí.
- **2023–2024:** Chuyển đổi sang ISO 15189:2022 [4] cho cả 6 khoa xét nghiệm. Đồng thời, tích hợp và đạt 100% tiêu chí chương AOP thuộc bộ tiêu chuẩn JCI phiên bản lần thứ 7 [5], đặc biệt là các tiêu chí AOP.5 – liên quan đến các yêu cầu đảm bảo cho một dịch vụ xét nghiệm đáng tin cậy và an toàn. Thành tựu này góp phần giúp bệnh viện đạt chứng nhận JCI toàn viện năm

2024.

Hành trình 10 năm của Bệnh viện Truyền máu Huyết học không chỉ được khắc họa qua các chứng nhận như ISO 15189, JCI hay mức 4 theo Bộ tiêu chí 2429, mà còn qua sự đầu tư bài bản từ những ngày đầu, với các phòng xét nghiệm đạt chuẩn an toàn sinh học cấp II. Tinh thần cải tiến không ngừng, sự đồng hành của Ban Giám đốc cùng đội ngũ nhân viên đã tạo nên một hệ thống quản lý chất lượng bền vững, lấy người bệnh làm trung tâm, hướng tới chất lượng dịch vụ vượt trội.

Từ khóa: ISO 15189:2022, hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm, Bộ tiêu chí 2429, JCI, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

SUMMARY

10 YEARS JOURNEY OF ENHANCING LABORATORY QUALITY MANAGEMENT AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Over the past decade, Blood Transfusion Hematology Hospital has continuously improved its laboratory system, progressively aligning with leading international standards.

- **From 2012 to 2014,** the hospital initiated its quality management system with ISO 9001, laying the foundation for a hospital-wide quality culture.
- **From 2015 to 2016,** the ISO 15189:2012 quality management system was implemented across five laboratories, making it the first hospital in Vietnam to receive simultaneous ISO

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Định

SĐT: 0983.338.449

Email: dinh.qlclbth@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

15189:2012 accreditation for all these laboratories.

- **Between 2017 and 2022**, the hospital integrated the national 2429/MOH criteria into its ISO-based system, achieving level 4 (the highest level) in 2021.
- **From 2023 to 2024**, the hospital transitioned to ISO 15189:2022 [4] for all six laboratories. Simultaneously, it integrated and achieved 100% compliance with the AOP chapter requirements of the 7th edition of the JCI standards [5], particularly the AOP.5 criteria related to ensuring a reliable and safe laboratory service. This achievement contributed significantly to the hospital's full JCI accreditation in 2024.

The 10-year journey of Blood Transfusion Hematology Hospital is reflected not only through accreditations such as ISO 15189, JCI, or level 4 under the 2429/MOH criteria, but also through its strategic investments from the early days, including laboratories meeting biosafety level II standards. The hospital's spirit of continuous improvement, together with the strong commitment of the leadership and staff, has established a sustainable quality management system centered on patients and oriented towards excellence in service quality.

Keywords: ISO 15189:2022; laboratory quality management system; 2429 criteria; JCI; Blood Transfusion Hematology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quản lý chất lượng (QLCL) xét nghiệm hiện đại bắt đầu từ Đạo luật Cải tiến Phòng thí nghiệm Lâm sàng (CLIA) ban hành năm 1967 tại Hoa Kỳ nhằm đảm bảo độ chính xác và độ tin cậy của kết quả xét nghiệm lâm sàng [6]. Năm 1969, Ủy ban Tiêu chuẩn Phòng thí nghiệm Lâm sàng Quốc gia (NCCLS, nay là CLSI) được thành lập để

chuẩn hóa quy trình chuyên môn [7].

Năm 2003, Tổ chức Tiêu chuẩn hóa Quốc tế (ISO) ban hành tiêu chuẩn ISO 15189, quy định yêu cầu về chất lượng và năng lực phòng xét nghiệm y học [8]. Tại Việt Nam, các văn bản quan trọng gồm Thông tư 01/2013/TT-BYT và Quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2017 đã tạo hành lang pháp lý cho việc xây dựng và đánh giá hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm [9].

Xuất phát từ yêu cầu đảm bảo chất lượng xét nghiệm gắn liền với an toàn người bệnh, Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã lựa chọn triển khai đồng thời ISO 15189 và Bộ tiêu chí 2429. Cuối năm 2023 đến cuối năm 2024, bệnh viện cũng tích hợp thêm tiêu chuẩn JCI, trong đó chương AOP (Assessment of Patients) là một yêu cầu đánh giá bệnh nhân – bắt buộc có sự phối hợp các chuyên môn, trong đó bao gồm cả yêu cầu kiểm soát chất lượng và độ tin cậy của dịch vụ xét nghiệm [5]. Việc đạt được 100% tiêu chí AOP và chứng nhận toàn viện từ JCI khẳng định định hướng đúng đắn trong chiến lược quản lý chất lượng xét nghiệm.

II. HÀNH TRÌNH 10 NĂM CẢI TIẾN CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM

Giai đoạn 2012–2014: Bệnh viện khởi động hệ thống quản lý chất lượng bằng việc áp dụng tiêu chuẩn ISO 9001, đặt nền tảng cho điều hành đồng bộ và văn hóa chất lượng toàn viện. Chứng nhận ISO 9001:2008 đạt được năm 2014 đã tạo tiền đề cho việc chuyên môn hóa trong lĩnh vực xét nghiệm.

Giai đoạn 2015–2016: Hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm (QLCLXN) theo ISO 15189:2012 được thiết lập cho 5 khoa xét nghiệm. Tháng 5/2016, bệnh viện trở thành đơn vị đầu tiên tại Việt Nam được BoA công nhận đồng thời ISO 15189 cho 5 khoa: Huyết

sinh học, Miễn dịch, Giải phẫu bệnh, Di truyền học phân tử, Sàng lọc máu. Cuối năm 2016, Khoa Vi sinh thành lập và áp dụng hệ thống ISO đồng bộ.

Giai đoạn 2017–2022: Bệnh viện tích hợp Bộ tiêu chí 2429 vào hệ thống QLCL hiện có. Đến năm 2021, 5 khoa xét nghiệm đạt mức 4 – mức cao nhất theo 2429, phản ánh sự chuẩn hóa toàn diện. Đặc biệt, việc tự đánh giá và cải tiến liên tục giúp đảm bảo duy trì hiệu quả hệ thống.

Giai đoạn 2023–2024: Hệ thống chuyển đổi sang ISO 15189:2022 – phiên bản nhấn mạnh quản lý rủi ro và dữ liệu. Tháng 8/2024, cả 6 khoa xét nghiệm đạt công nhận ISO 15189:2022 từ BoA. Đồng thời, bệnh viện triển khai tích hợp JCI, đặc biệt là AOP.5, đạt 100% tiêu chí vào tháng 11/2024, góp phần giúp toàn viện đạt chứng nhận JCI.

III. THÀNH TỰU VÀ YẾU TỐ THÀNH CÔNG

Sau 10 năm triển khai, hệ thống QLCLXN tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã đạt được nhiều dấu mốc quan trọng:

- **Năm 2016:** Được BoA công nhận ISO 15189:2012 cho 5 khoa xét nghiệm – lần đầu tiên một bệnh viện tại Việt Nam đạt đồng thời chứng nhận này cho tất cả các khoa xét nghiệm liên tiếp 3 năm/1 lần.

- **2016–2023:** Duy trì hiệu lực công nhận ISO 15189 qua 3 chu kỳ đánh giá, khẳng định tính ổn định và cam kết cải tiến liên tục của hệ thống.

- **Năm 2022:** 5 khoa xét nghiệm đạt mức 4 – mức cao nhất theo Bộ tiêu chí 2429/QĐ-BYT, phản ánh sự tuân thủ toàn diện về chuyên môn, tổ chức và an toàn.

- **Năm 2024:** 6 khoa chuyển đổi thành công sang ISO 15189:2022, nằm trong nhóm đơn vị đầu tiên phía Nam được BoA công

nhận theo phiên bản mới.

- **Cùng năm 2024:** Đáp ứng 100% tiêu chí AOP.5 của JCI – góp phần giúp bệnh viện đạt chứng nhận JCI toàn viện.

Thành công này là kết quả của các yếu tố then chốt:

- Sự cam kết mạnh mẽ của Ban Giám đốc: đầu tư toàn diện, xem cải tiến chất lượng là chiến lược dài hạn;

- Văn hóa chất lượng sâu rộng: được lan tỏa đến toàn bộ nhân viên hệ xét nghiệm, tạo sự đồng thuận trong triển khai;

- Đội ngũ nhân sự ổn định, chuyên môn cao: được đào tạo bài bản, phân công rõ ràng về phụ trách chất lượng;

- Hệ thống quản lý tích hợp: kết hợp linh hoạt ISO 15189, Bộ 2429, JCI và yêu cầu của phòng xét nghiệm An toàn sinh học cấp II [10], tăng tính tương thích và hiệu quả.

IV. THÁCH THỨC – GIẢI PHÁP – BÀI HỌC KINH NGHIỆM

4.1. Thách thức

Việc triển khai hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm tích hợp tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học không tránh khỏi những thách thức phức tạp. Đặc thù của hệ thống là phải đồng thời tuân thủ nhiều bộ tiêu chuẩn quốc tế và quốc gia với yêu cầu, cấu trúc và cách tiếp cận khác nhau. ISO 15189 tập trung vào năng lực kỹ thuật và kiểm soát chất lượng xét nghiệm; Bộ tiêu chí 2429 chú trọng công cụ đánh giá tổ chức và kỹ thuật; trong khi JCI lại đặt trọng tâm vào hành trình người bệnh và phối hợp liên chuyên khoa [5]. Việc hài hòa các tiêu chuẩn này đòi hỏi nỗ lực rất lớn trong việc phân tích, đối chiếu, tránh chồng lấp nhưng vẫn đảm bảo đầy đủ các yêu cầu. Bên cạnh đó, nguồn nhân lực chất lượng vẫn là bài toán khó, khi không phải khoa nào cũng có đội

ngũ chuyên trách QLCL đủ kỹ năng về quản lý rủi ro, phân tích dữ liệu, đặc biệt theo yêu cầu ISO 15189:2022 [4]. Văn hóa cải tiến chưa thật sự đồng đều giữa các khoa khiến tính chủ động, sự đồng thuận trong triển khai hệ thống đôi khi còn hạn chế. Ngoài ra, yêu cầu ứng dụng công nghệ thông tin trong quản lý xét nghiệm và tích hợp dữ liệu vào hệ thống HIS–LIS còn gặp trở ngại do năng lực khai thác dữ liệu giữa các khoa chưa đồng nhất.

4.2. Giải pháp

Để vượt qua những rào cản trên, bệnh viện đã xây dựng chiến lược triển khai hệ thống quản lý chất lượng theo lộ trình từng bước, có trọng điểm và kế thừa kinh nghiệm từ các giai đoạn trước. Việc chuyển từ ISO 9001 sang ISO 15189:2012, tích hợp Bộ tiêu chí 2429, rồi chuyển đổi ISO 15189:2022 và kết hợp JCI được thực hiện một cách tuần tự, vừa đảm bảo hiệu quả vừa giảm áp lực lên nguồn lực hệ thống [1], [3], [4]. Đào tạo được xác định là giải pháp cốt lõi: các chương trình định kỳ về đánh giá nội bộ, quản lý rủi ro, phân tích dữ liệu, yêu cầu JCI, đặc biệt là AOP.5 được tổ chức cho cả phụ trách khoa, nhân viên quản lý chất lượng và kỹ thuật viên [5]. Hệ thống quản lý chất lượng liên khoa được củng cố nhờ mô hình phân công rõ người phụ trách chất lượng tại từng khoa, kết nối chặt chẽ với Phòng Quản lý chất lượng để đảm bảo sự đồng bộ và tính liên tục của cải tiến. Song song đó, bệnh viện áp dụng giám sát chỉ số chất lượng theo thời gian thực, phân tích nguyên nhân gốc rễ qua các chỉ số như tỷ lệ lặp xét nghiệm, sai sót tiền phân tích, độ trễ báo cáo kết quả, phản hồi khách hàng..., từ đó thực hiện cải tiến toàn diện hướng tới an toàn và hài lòng người bệnh [10].

4.3. Bài học kinh nghiệm

Hành trình cải tiến chất lượng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã khẳng định rằng: cam kết và vai trò dẫn dắt của lãnh đạo là nền tảng quyết định cho thành công. Chính sự định hướng chiến lược, hỗ trợ về chính sách và nguồn lực đã tạo môi trường thuận lợi cho hệ thống quản lý chất lượng phát triển bền vững. Một bài học then chốt là tích hợp đa tiêu chuẩn cần được tiếp cận linh hoạt, dựa trên phân tích điểm tương đồng – khác biệt, tránh áp đặt máy móc, đảm bảo hệ thống đồng bộ và thực tiễn. Đặc biệt, văn hóa chất lượng phải được nuôi dưỡng từ bên trong hệ thống, với tư duy cải tiến là vì sự an toàn, chất lượng dịch vụ cho người bệnh chứ không đơn thuần để đạt giấy chứng nhận. Việc đầu tư cho đào tạo, nâng cao năng lực quản lý rủi ro, phân tích dữ liệu và ứng dụng công nghệ thông tin chính là chìa khóa giúp hệ thống xét nghiệm của bệnh viện không ngừng hoàn thiện và đáp ứng các chuẩn mực quốc tế [4], [5].

V. ĐỊNH HƯỚNG

Dựa trên nền tảng đã xây dựng, hệ thống QLCLXN tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học định hướng phát triển theo ba trụ cột chính:

- Củng cố ISO 15189:2022: Xây dựng ma trận rủi ro xét nghiệm theo từng khoa, ứng dụng dashboard theo dõi chỉ số chất lượng theo ba pha, và đánh giá nội bộ dựa trên phân tích dữ liệu [4].

- Tích hợp sâu với JCI: Mở rộng áp dụng các chương IPC (kiểm soát nhiễm khuẩn), QPS (cải tiến chất lượng) và GLD (quản trị lãnh đạo), tăng liên kết liên khoa và ứng dụng hành trình người bệnh trong thiết kế dịch vụ [5].

- Ứng dụng chuyển đổi số: Số hóa tài liệu chất lượng, tích hợp dữ liệu lỗi và đánh giá

đo lường thời gian thực trong hệ thống HIS–LIS, hướng tới mô hình bệnh viện thông minh.

Ngoài ra, bệnh viện tiếp tục mở rộng công nhận ISO cho các kỹ thuật mới như NGS (Next Generation Sequencing) và tăng cường hợp tác quốc tế trong đào tạo, đánh giá và nghiên cứu về hiệu quả quản lý chất lượng xét nghiệm.

VI. KẾT LUẬN

Hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là minh chứng rõ ràng cho việc tích hợp thành công các chuẩn quốc gia và quốc tế.

Hành trình 10 năm từ ISO 9001 đến ISO 15189:2022 và JCI đã giúp Bệnh viện Truyền máu Huyết học xây dựng hệ thống QLCLXN vững chắc, hiệu quả và hội nhập quốc tế. Việc đạt các cột mốc như ISO 15189:2022, mức 4 theo Bộ tiêu chí 2429 và 100% tiêu chí AOP.5 của JCI là minh chứng rõ ràng cho nỗ lực cải tiến liên tục.

Với định hướng phát triển bền vững, bệnh viện tiếp tục duy trì vận hành hệ thống chất lượng tích hợp, cập nhật tiêu chuẩn mới, tăng cường đào tạo nội bộ và mở rộng hợp tác chuyên môn. Mô hình triển khai tại đây có thể xem là tài liệu tham khảo hữu ích cho các cơ sở y tế đang hướng đến chuẩn hóa xét nghiệm theo hướng hội nhập quốc tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng.** TCVN ISO 9001:2015 – Hệ thống quản lý chất lượng – Các yêu cầu. Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật; 2015. Có tại: http://chicuctdc.gov.vn/vnt_upload/service/Lop_Hoc/2018/Thang4/tcvn_iso_90012015.pdf
2. **International Organization for Standardization** (2018). ISO 15189-2012: Medical laboratories - Requirements for quality and competence. <https://www.iso.org/>

<standard/56115.html>.

3. **Bộ Y tế** (2017), Quyết định số 2429/QĐ-BYT ngày 12 tháng 6 năm 2017, Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm Y học.
4. **International Organization for Standardization.** ISO 15189:2022 – Medical laboratories — Requirements for quality and competence. 4th ed. Geneva: ISO; 2022. Available from: <https://www.iaclld.com/UpFiles/Documents/2e096ce5-485b-4f22-b7be-e557fb7d06f8.pdf>
5. **Joint Commission International.** JCI Accreditation Standards for Hospitals. 7th ed. Oakbrook Terrace (IL): Joint Commission International; 2020. p. AOP.5
6. **Centers for Disease Control and Prevention.** Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). [Internet]. Atlanta: CDC. Available from: <https://www.cdc.gov/clia/php/about/index.html>
7. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** CLSI's History. [Internet]. Wayne, PA: CLSI. Available from: <https://clsi.org/about/clsi-s-history/>
8. **Wikipedia contributors.** ISO 15189 [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2025 May 16 [cited 2025 May 18]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/ISO_15189
9. **Nguyễn Thị Kim Định, Nguyễn Phương Thảo, Nguyễn Văn Đạt, Nguyễn Thị Thùy, Tô Thị My Phương, Mai Thanh Truyền, Phan Nguyễn Thanh Vân, Phù Chí Dũng.** Những thuận lợi và khó khăn khi áp dụng Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học theo Quyết định 2429/QĐ-BYT trên nền tảng ISO 15189. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 2019;23(Suppl 6):89–94
10. **World Health Organization.** Laboratory Quality Management System: Handbook. Geneva: WHO Press; 2011.

ỨNG DỤNG CHUẨN JCI TRONG CẢI TIẾN QUY TRÌNH LÂM SÀNG TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Hà Thị Thúy Diễm¹, Mai Thanh Truyền¹, Phù Chí Dũng¹,
Võ Thị Thanh Trúc¹, Nguyễn Phương Liên¹, Nguyễn Thị Thu Hiền¹

TÓM TẮT

Trong bối cảnh hội nhập quốc tế, việc nâng cao chất lượng khám chữa bệnh tại Việt Nam trở nên cấp thiết, đặc biệt là cải tiến các quy trình lâm sàng – yếu tố then chốt đảm bảo an toàn và hiệu quả điều trị. Thực tiễn tại nhiều bệnh viện, trong đó có Bệnh viện Truyền máu Huyết học, vẫn còn tồn tại các quy trình chưa đồng bộ, làm gia tăng nguy cơ sai sót. Tiêu chuẩn JCI với các yêu cầu khắt khe về an toàn và cải tiến liên tục được xem là công cụ định hướng quan trọng để chuẩn hóa và nâng cao chất lượng quy trình lâm sàng, đặc biệt trong môi trường điều trị các bệnh nhân có nguy cơ cao. **Mục tiêu:** ứng dụng tiêu chuẩn Joint Commission International (JCI) trong cải tiến quy trình lâm sàng tại bệnh viện nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc và đảm bảo an toàn người bệnh, tăng hài lòng cho người bệnh. **Đối tượng:** Các tài liệu (quy trình, chính sách, chương trình) tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Phương pháp:** Phân tích tài liệu chuẩn JCI phiên bản 7.0 kết hợp tổng hợp dữ liệu thực tiễn tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Kết quả:** Việc triển khai JCI giúp bệnh viện chuẩn hóa 110 tài liệu, trong đó có 40 tài liệu lâm sàng trọng yếu; cải thiện các quy trình khám,

điều trị, sử dụng thuốc, kiểm soát nhiễm khuẩn và chuyển giao chăm sóc. Tỷ lệ tuân thủ thực hành đúng tại các khoa/phòng tăng đáng kể (ví dụ: xác định người bệnh từ 92,2% lên 100%, bàn giao người bệnh từ 90% lên 98,9%). Số lượng sự cố được báo cáo tăng hơn 5 lần, cho thấy văn hóa an toàn người bệnh được cải thiện rõ rệt. **Kết luận:** Áp dụng tiêu chuẩn JCI mang lại giá trị thiết thực cho cải tiến quy trình lâm sàng, giúp nâng cao hiệu quả điều trị, tăng cường an toàn người bệnh và tối ưu hóa vận hành bệnh viện. Việc duy trì cải tiến liên tục và gắn kết chất lượng với đánh giá hiệu suất từng khoa là yếu tố then chốt cho phát triển bền vững.

Từ khóa: Chuẩn JCI trong cải tiến quy trình lâm sàng.

SUMMARY

APPLICATION OF JCI STANDARDS IN IMPROVING CLINICAL PROCESSES AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

In the context of international integration, improving the quality of medical examination and treatment in Vietnam has become essential, particularly the enhancement of clinical processes—a key factor in ensuring safety and treatment effectiveness. In practice, many hospitals, including the Blood Transfusion and Hematology Hospital, still have inconsistent procedures, increasing the risk of medical errors. The JCI standards, with their stringent requirements on safety and continuous improvement, are considered an important

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Hà Thị Thúy Diễm

SĐT: 0989007924

Email: hathuydiem@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

guiding tool for standardizing and enhancing the quality of clinical processes, especially in settings treating high-risk patients. **Objective:** To apply the Joint Commission International (JCI) standards in improving clinical processes at the hospital in order to enhance the quality of care, ensure patient safety, and increase patient satisfaction. **Subjects:** Documents (procedures, policies, and programs) at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Method:** Document analysis of the JCI standards version 7.0 combined with synthesis of practical data at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Results:** The implementation of JCI helped the hospital standardize 110 documents, including 40 key clinical documents; improve processes related to examination, treatment, medication use, infection control, and care transition. Compliance rates for correct practices in departments/units increased significantly (e.g., patient identification from 92.2% to 100%, patient handover from 90% to 98.9%). The number of reported incidents increased more than fivefold, indicating a significant improvement in the patient safety culture. **Conclusion:** The application of JCI standards provides practical value for improving clinical processes, enhancing treatment effectiveness, strengthening patient safety, and optimizing hospital operations. Maintaining continuous improvement and linking quality with the performance evaluation of each department are key factors for sustainable development.

Keywords: JCI Standards in Clinical Process Improvement.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bối cảnh hệ thống y tế Việt Nam đang từng bước hội nhập với các chuẩn mực quốc tế, yêu cầu nâng cao chất lượng khám, chữa bệnh và bảo đảm an toàn người bệnh tại

các cơ sở y tế ngày càng trở nên cấp thiết. Nhiều mô hình quản lý chất lượng, hệ thống tiêu chuẩn đã được áp dụng tại các bệnh viện, trong đó có các tiêu chuẩn quốc tế như ISO 9001:2015, ISO 15189:2022 và Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện do Bộ Y tế ban hành [1], đặc biệt là JCI (Joint Commission International) – một trong những bộ tiêu chuẩn toàn diện và khắt khe nhất hiện nay về chất lượng bệnh viện và an toàn người bệnh. **Tiêu chuẩn JCI (Joint Commission International)** là hệ thống tiêu chuẩn quốc tế do Tổ chức Ủy ban Liên hợp Quốc tế (Joint Commission International) ban hành, nhằm **đánh giá và công nhận chất lượng bệnh viện và cơ sở y tế trên toàn cầu [2]**.

JCI đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy chất lượng và an toàn trong chăm sóc sức khỏe trên toàn thế giới, cung cấp các dịch vụ tư vấn và cải tiến liên tục cho các tổ chức y tế và cơ quan y tế công cộng. JCI giải quyết các thách thức văn hóa, tôn giáo và pháp lý độc đáo mà các tổ chức chăm sóc sức khỏe trên khắp các quốc gia phải đối mặt [3]. Việc xây dựng các quy trình chuẩn hóa công tác chuyên môn là yếu tố rất quan trọng trong công tác an toàn người bệnh.

Quy trình lâm sàng là một trong những cấu phần quan trọng của hệ thống quản lý chất lượng bệnh viện. Đây là nơi diễn ra trực tiếp các hoạt động chẩn đoán, điều trị và chăm sóc người bệnh, có ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả điều trị, mức độ an toàn và sự hài lòng của người bệnh [4]. Tuy nhiên, tại nhiều cơ sở y tế, bao gồm cả những bệnh viện tuyến trung ương, vẫn tồn tại tình trạng thực hành không đồng nhất, thiếu chuẩn hóa giữa các khoa phòng và giữa các cá nhân hành nghề, từ đó làm tăng nguy cơ xảy ra sai sót y khoa và giảm hiệu quả điều trị.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học,

với đặc thù chuyên sâu điều trị các bệnh lý về huyết học và ung thư máu – nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao và yêu cầu chăm sóc đặc biệt – việc kiểm soát chặt chẽ các quy trình lâm sàng là yếu tố sống còn để đảm bảo an toàn và chất lượng điều trị. Trong những năm gần đây, bệnh viện đã triển khai đồng thời nhiều hệ thống quản lý chất lượng, với hơn 1.000 tài liệu quy trình, hướng dẫn và chính sách đang được vận hành. Đặc biệt, trong quá trình hướng tới áp dụng tiêu chuẩn JCI, bệnh viện đã xác định 164 tài liệu cần xây dựng và chuẩn hóa, trong đó có số lượng lớn liên quan đến quy trình lâm sàng và quy trình hỗ trợ lâm sàng.

Trong bối cảnh đó, việc nghiên cứu và ứng dụng các nguyên tắc quản lý theo tiêu chuẩn JCI vào cải tiến quy trình lâm sàng tại bệnh viện không chỉ nhằm đáp ứng yêu cầu kiểm định quốc tế, mà còn đóng vai trò chiến lược trong việc nâng cao chất lượng điều trị, giảm thiểu rủi ro, và xây dựng văn hóa chăm sóc người bệnh an toàn, hiệu quả, lấy bệnh nhân làm trung tâm [5], [6].

Mục tiêu: Xây dựng và ban hành chính thức hệ thống quy trình liên quan đến lâm sàng theo tiêu chuẩn JCI, cập nhật định kỳ dựa trên hướng dẫn y học mới, đánh giá hiệu quả ứng dụng bộ tiêu chuẩn JCI trong cải tiến quy trình lâm sàng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, tập trung vào các lĩnh vực có nguy cơ cao như truyền máu, hóa trị liệu, sử dụng thuốc và kiểm soát nhiễm khuẩn. Đồng thời, nghiên cứu hướng đến việc xây dựng một mô hình chuẩn hóa quy trình chăm sóc theo hướng lấy người bệnh làm trung tâm, từ đó nâng cao chất lượng và độ an toàn trong điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng: Hệ thống tài liệu, quy trình

liên quan đến lĩnh vực lâm sàng, đặc biệt trong các hoạt động có nguy cơ cao: truyền máu, hóa trị liệu, sử dụng thuốc, kiểm soát nhiễm khuẩn, giao tiếp và chuyển giao người bệnh. Nhân viên y tế tham gia triển khai thực hành quy trình và người bệnh sử dụng dịch vụ.

Phương pháp nghiên cứu: Phân tích tài liệu chuẩn JCI phiên bản 7.0 kết hợp tổng hợp dữ liệu thực tiễn tại bệnh viện Truyền máu huyết học. Xây dựng cải tiến, triển khai thực nghiệm cải tiến trong phạm vi thí điểm, và tiến hành đánh giá sau cải tiến dựa trên các tiêu chí định lượng như mức độ tuân thủ, thời gian xử lý quy trình và ý kiến phản hồi từ nhân viên và người bệnh. Bệnh viện tiến hành rà soát quy trình lâm sàng theo hướng chiếu với tiêu chuẩn JCI, chọn lĩnh vực nguy cơ cao để cải tiến điểm và đánh giá hiệu quả trước - sau cải tiến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chuẩn hóa tài liệu theo tiêu chuẩn JCI, ban hành, tập huấn cho các đối tượng liên quan và áp dụng nghiêm ngặt các quy trình nói chung và các quy trình về lâm sàng tại bệnh viện theo tiêu chuẩn JCI, chúng tôi còn lồng ghép các hoạt động tuân thủ các quy trình về lâm sàng vào hệ thống chỉ số chất lượng bệnh viện, theo dõi thường xuyên và công khai kết quả cho toàn thể nhân viên.

3.1. Việc xây dựng tài liệu chính sách

Việc triển khai tiêu chuẩn JCI (Joint Commission International) tại bệnh viện được thực hiện dựa trên nền tảng vững chắc của các hệ thống quản lý chất lượng hiện có, bao gồm ISO 9001:2015, ISO 15189:2022 và Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện do Bộ Y tế ban hành. Các hệ thống này đã tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh viện trong việc thiết lập cấu trúc tài liệu, chuẩn hóa quy trình, đồng

thời đảm bảo tính hệ thống, tính tuân thủ và khả năng cải tiến liên tục – những nguyên tắc cốt lõi trong tiêu chuẩn JCI.

- Soạn thảo mới và điều chỉnh tổng cộng 110 tài liệu, bao gồm quy trình vận hành chuẩn (SOP), hướng dẫn thực hành lâm sàng, chính sách quản lý và các biểu mẫu kiểm soát.
- Rà soát, tích hợp và chuẩn hóa hơn 60 tài liệu hiện có, vốn đang được áp dụng trong các hệ thống quản lý chất lượng ISO, nhằm đảm bảo tính đồng bộ và tương thích với các tiêu chí của JCI.
- Khoảng 40 tài liệu có liên quan trực tiếp đến lĩnh vực lâm sàng, tập trung vào các nội dung như chăm sóc người bệnh, quản lý đơn vị lâm sàng, an toàn người bệnh, quản lý thuốc, kiểm soát nhiễm khuẩn và cải tiến

chất lượng lâm sàng – đây là các nội dung trọng tâm trong cấu trúc tiêu chuẩn JCI.

Việc xây dựng hệ thống tài liệu theo định hướng JCI không chỉ nhằm đáp ứng yêu cầu thẩm định của tổ chức quốc tế mà còn góp phần nâng cao hiệu quả quản trị bệnh viện, cải thiện chất lượng chăm sóc, tăng cường an toàn người bệnh và hướng tới chuẩn mực điều trị toàn cầu.

❖ **Các thay đổi của một số quy trình chính sách cơ bản và quan trọng trước và sau khi áp dụng chuẩn JCI:**

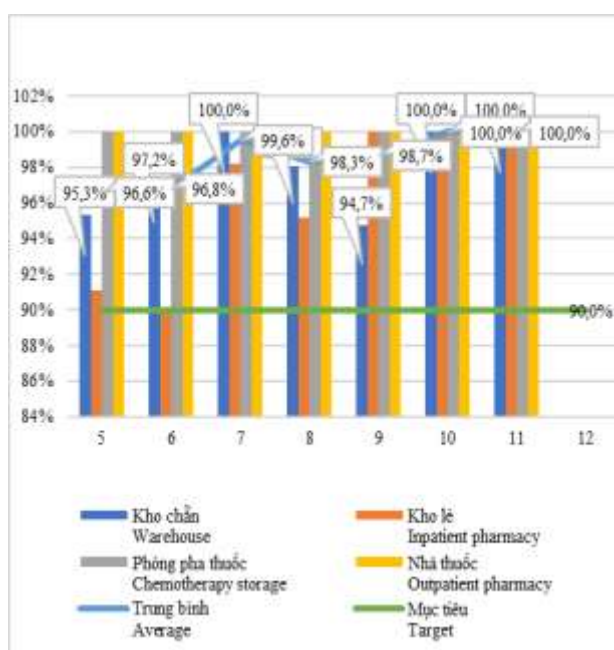
- **Nhóm quy trình liên quan tiêu chuẩn khám, điều trị và chăm sóc (Care of Patients – COP): quản lý ghi chép hồ sơ bệnh án, đánh giá ban đầu, theo dõi bàn giao người bệnh...**

Tiêu chí	Trước khi áp dụng tiêu chuẩn JCI	Sau khi áp dụng chuẩn JCI
Hồ sơ bệnh án	Ghi chép chưa đồng bộ giữa các nhân viên và giữa các khoa khoa	Chuẩn hóa biểu mẫu toàn viện, đầy đủ, có đầy đủ các mốc thời gian từng giai đoạn nhận định và ra y lệnh.
Đánh giá ban đầu	Thực hiện theo thói quen cổ điển và chưa đồng nhất, dễ bỏ sót các tiêu chí đánh giá ban đầu	Có checklist đánh giá toàn diện không bỏ sót, hoàn thiện thêm các nội dung đánh giá ban đầu (đau, nguy cơ loét, té ngã, tâm thần...) - Tỷ lệ người bệnh được hoàn thành đánh giá ban đầu tăng từ 80% lên 90%. - Đánh giá đau: đánh giá theo thói quen, sau khi áp dụng tiêu chuẩn tỷ lệ đánh giá 90% - 100%.

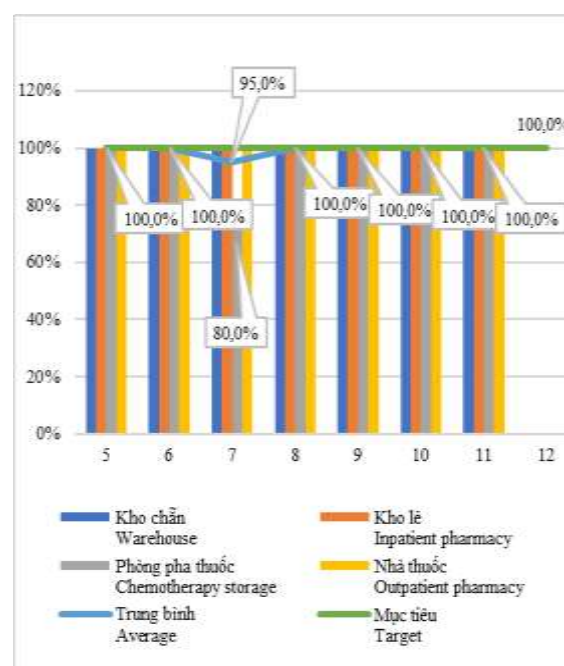
- **Nhóm các Quy trình liên quan đến tiêu chuẩn sử dụng thuốc (Medication Management – MMU): quản lý thuốc nguy cơ cao, Hướng dẫn kê đơn và sử dụng thuốc**

Tiêu chí	Trước khi áp dụng tiêu chuẩn JCI	Sau khi áp dụng chuẩn JCI
Thuốc nguy cơ cao (high alert)	- Không phân loại riêng, chưa có quy định và hướng dẫn cụ thể về các loại nhãn dán trên	- Có danh mục, nhãn đỏ, lưu trữ và kiểm soát nghiêm ngặt, tỷ lệ thuốc nguy cơ cao được dán nhãn cảnh báo đúng tại khoa Được đạt

	các loại thuốc nguy cơ cao. - Không ghi nhãn ống tiêm, dịch truyền và phân biệt các loại thuốc nguy cơ cao.	100%. - Có biểu mẫu, hướng dẫn và bắt buộc ghi nhãn ngay sau pha (tên thuốc, giờ, người chuẩn bị) tỷ lệ tuân thủ đạt 100%. - Có quy trình quy định cụ, hướng dẫn cụ thể.
Hướng dẫn kê đơn và sử dụng thuốc	Hướng dẫn chung về kê đơn và sử dụng thuốc.	Cụ thể hơn, bổ sung thêm các nội dung như thuốc “dùng khi cần”.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ thuốc nguy cơ cao được dán nhãn cảnh báo đúng

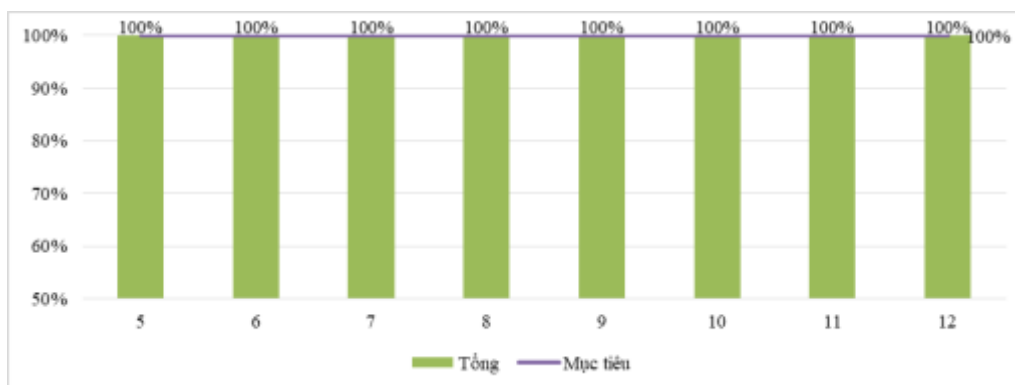


Biểu đồ 2. Tỷ lệ thuốc nguy cơ cao được dán nhãn cảnh báo đúng

Nhận xét: Sau khi áp dụng tiêu chuẩn tỷ lệ tuân thủ về quản lý thuốc tăng cao và tỷ lệ thuốc nguy cơ cao được dán nhãn đạt mục tiêu đưa ra >90%, tỷ lệ thuốc dung dịch điện giải đậm đặc được lưu trữ đúng đạt tương đương 100%. Đây cũng là một trong các cải tiến quan trọng trong công tác quản lý thuốc

và tăng an toàn cho người bệnh khi sử dụng thuốc.

• **Nhóm các Quy trình liên quan đến tiêu chuẩn an toàn phẫu thuật (IPSG.4 – Surgical Care):** Xác nhận người bệnh, vị trí thủ thuật, thực hiện bảng kiểm an toàn thủ thuật...

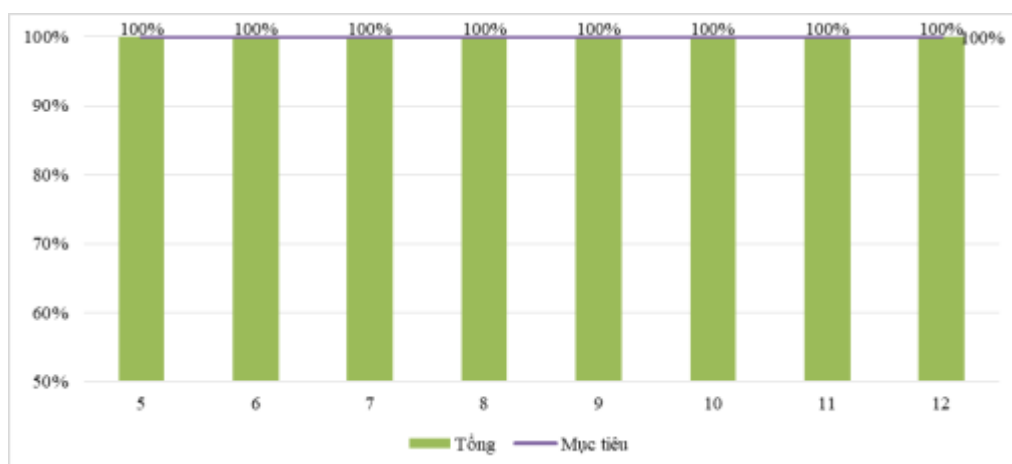


Biểu đồ 3. Tỷ lệ Tuân thủ thực hiện bảng kiểm an toàn thủ thuật

Nhận xét: Xác nhận người bệnh, vị trí thủ thuật giúp nâng cao mức độ an toàn cho người bệnh tối đa trước đây quy trình đã có nhưng thực hiện chưa đồng bộ đầy đủ hoặc thực hiện theo thói quen, không có chỉ dẫn cụ thể. Sau khi áp dụng theo tiêu chuẩn JCI Áp dụng đầy đủ WHO Surgical Safety Checklist, xây dựng quy trình chuẩn, hướng

dẫn cụ thể về đánh dấu vị trí trước khi thực hiện thủ thuật và kiểm tra thông tin người bệnh đầy đủ.

Tỷ lệ tuân thủ sau khi áp dụng JCI: 100% tuân thủ đánh dấu vị trí thực hiện thủ thuật, 100% tuân thủ thực hiện bảng kiểm trước thủ thuật.

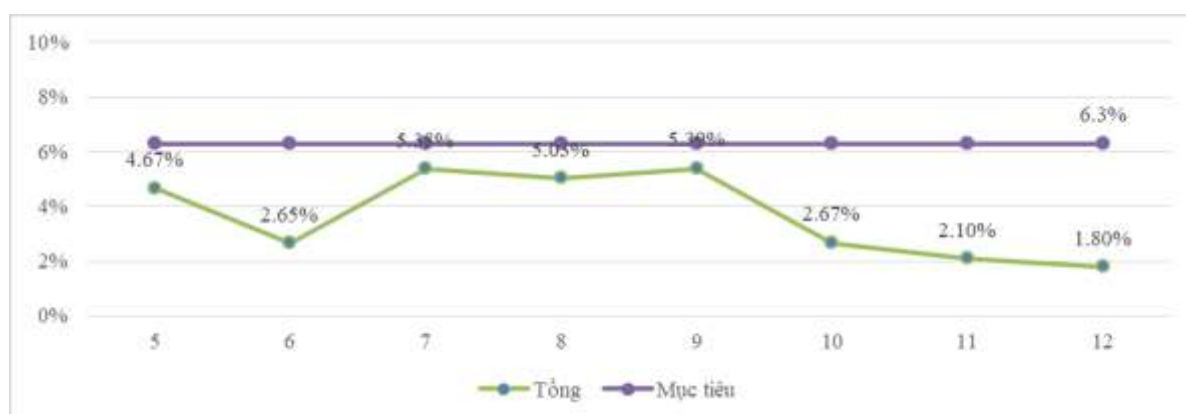


Biểu đồ 4. Tỷ lệ tuân thủ việc ghi nhận thời gian thực hiện giai đoạn time-out khi làm thủ thuật

Nhận xét: Kiểm tra người bệnh và các dụng cụ đã được chuẩn hóa thành quy trình, chính sách hướng dẫn thực hiện ghi nhận các mốc thời gian cụ thể và bảng kiểm kiểm tra người bệnh cũng như kiểm tra dụng cụ trước – trong – sau thực hiện thủ thuật, quy

trình thực hiện thủ thuật bắt buộc có checklist 3 bước: Sign In – Time Out – Sign Out và tỷ lệ theo dõi đánh giá sự tuân thủ là 100%.

• **Nhóm các Quy trình liên quan đến tiêu chuẩn kiểm soát nhiễm khuẩn (PCI)**



Biểu đồ 5. CLABSI/ Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết liên quan đến đường truyền trung tâm

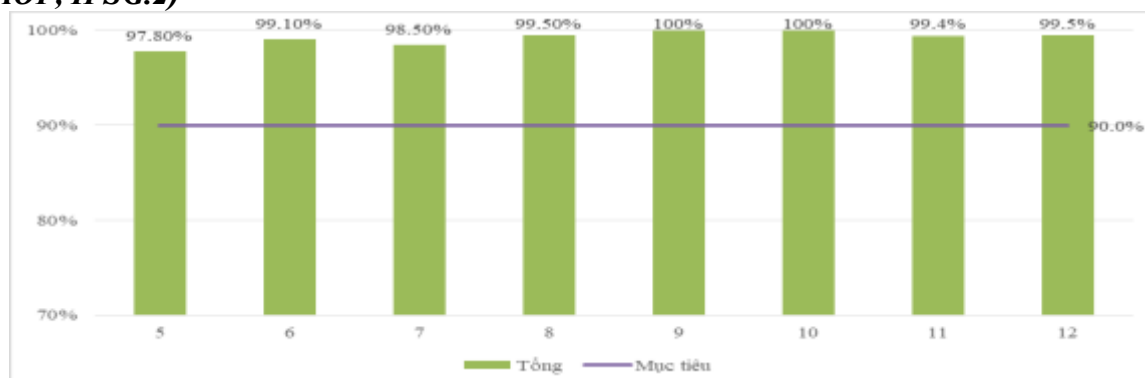
Trước khi áp dụng tiêu chuẩn JCI, hoạt động rửa tay trong bệnh viện chủ yếu được thực hiện theo thói quen cá nhân của nhân viên y tế, chưa tuân thủ theo quy trình chuẩn và không có sự giám sát chặt chẽ. Việc giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện cũng không được thực hiện thường xuyên và thiếu tính hệ thống. Tuy nhiên, sau khi triển khai tiêu chuẩn JCI, bệnh viện đã áp dụng đầy đủ **5 thời điểm rửa tay theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)**, đồng thời thiết lập cơ chế kiểm tra, giám sát việc tuân thủ ở nhiều đối tượng khác nhau. Bên cạnh đó, công tác giám sát nhiễm khuẩn được thực hiện định kỳ, với các báo cáo cụ thể về

nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế, bao gồm: viêm phổi liên quan đến thở máy, nhiễm trùng đường tiểu liên quan đến ống thông tiểu, nhiễm huyết liên quan đến đường truyền trung tâm,... Các loại nhiễm khuẩn này được theo dõi và đánh giá nhằm nâng cao chất lượng kiểm soát nhiễm khuẩn toàn viện. Thấy rõ nhất ở tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết liên quan đến đường truyền tĩnh mạch trung tâm ở các tháng đều dưới <6%.

• **Nhóm các Quy trình liên quan đến tiêu chuẩn cấp cứu và phản ứng nhanh (IPSG/COP): cấp cứu và báo động, báo động thiết bị, kết quả nguy cấp**

Tiêu chí	Trước khi áp dụng tiêu chuẩn JCI	Sau khi áp dụng chuẩn JCI
Cấp cứu và báo động	- Chưa thống nhất thực hiện giữa các khoa - Các báo động thiết bị chưa được theo dõi và xử trí hiệu quả	- Có mã CODE BLUE, biển hướng dẫn, nút gọi khẩn và quy trình hướng dẫn thực hiện đầy đủ. - Có diễn tập và ghi nhận hồ sơ các ca báo động đỏ. - Xây dựng hướng dẫn theo dõi và xử trí các báo động của thiết bị theo dõi người bệnh tại các khoa lâm sàng. - Xây dựng quy trình và hướng dẫn cụ thể.
Kết quả nguy cấp	- Chưa có quy định cụ thể	- Xây dựng quy định cụ thể, các mốc thời gian và hướng dẫn ghi nhận cụ thể các kết quả khẩn cấp. Theo dõi tỷ lệ tuân thủ thời gian thông báo kết quả nguy cấp trong vòng 10 phút đạt từ 99% đến 100%. ➔ Kịp thời xử trí, tăng hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ

• **Nhóm các Quy trình liên quan đến tiêu chuẩn giao tiếp và chuyển giao chăm sóc (AOP, IPSG.2)**



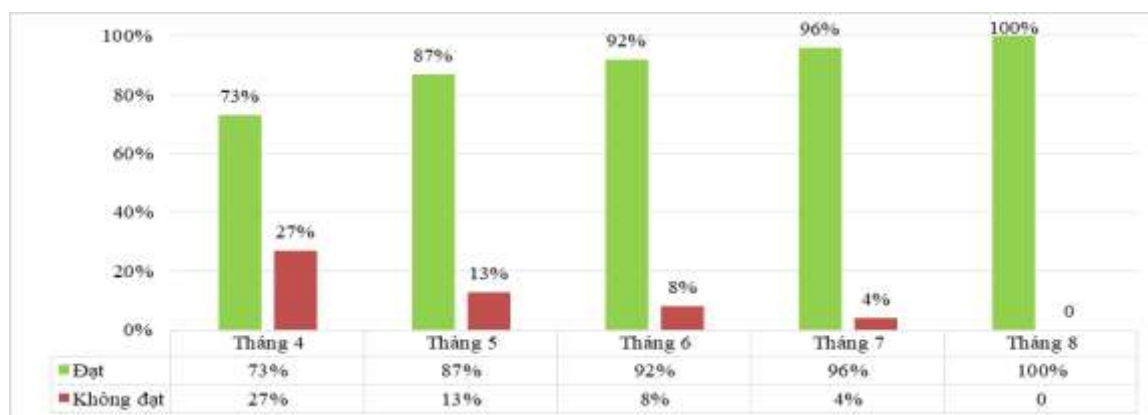
Biểu đồ 6. Tỷ lệ tuân thủ bàn giao người bệnh của điều dưỡng

Nhận xét: đối với tiêu chuẩn giao nhận người bệnh - Giao ban ca trực trước khi ứng dụng thiếu nội dung, chưa đầy đủ, chưa đồng bộ - chưa thống nhất sau khi áp dụng tiêu chuẩn JCI áp dụng đồng bộ mẫu SBAR: Tình trạng – Bối cảnh – Đánh giá – Khuyến nghị. Sau khi có quy định cụ thể, có bảng chấm, ghi nhận và chữ ký xác nhận vào hồ sơ bệnh án. Tỷ lệ tuân thủ bàn giao ở điều dưỡng trên 90% có tháng đạt 100%. Cho thấy được mức độ tuân thủ cao và giảm thiểu thiếu sót trong công tác bàn giao người bệnh.

3.2. Tập huấn và triển khai chính sách

Việc tổ chức tập huấn các quy trình theo tiêu chuẩn JCI được triển khai nhằm nâng cao năng lực thực hành và mức độ tuân thủ của nhân viên y tế. Chương trình huấn luyện,

tập huấn được lên kế hoạch và sắp xếp tổ chức theo lịch trình, các tài liệu được tập huấn được phân theo các đối tượng khác nhau. Phương pháp giảng dạy kết hợp giữa trình bày lý thuyết, mô phỏng tình huống thực tế và hướng dẫn thực hành tại chỗ giúp nhân viên dễ hiểu, dễ áp dụng, đồng thời thay đổi dần các thói quen làm việc chưa chuẩn. Bên cạnh đó kết hợp với ứng dụng công nghệ thông tin vào việc thực hiện tập huấn và đánh giá trên phần mềm. Kết quả khảo sát cho thấy điểm tham dự tập huấn và lượng giá kiến thức sau tập huấn có nhiều thay đổi tích cực, tỷ lệ tham gia tập huấn và thực hiện bài lượng giá đánh giá cũng tăng lên theo từng tháng.



Biểu đồ 7. Tỷ lệ tham dự tập huấn

Đáng chú ý, tỷ lệ tuân thủ thực hành đúng tại các khoa/phòng cũng được cải thiện đáng kể: xác định người bệnh tăng từ 92,2% lên 100%; Bàn giao người bệnh từ 90% lên 98,9%. Tỷ lệ quản lý sử dụng thuốc nguy cơ cao từ 96,6% lên 100%, tỷ lệ tuân thủ bàn giao từ 97,8% lên 99,5%, tỷ lệ người bệnh được đánh giá đau từ 91,5% lên 98,8% và tỷ lệ báo cáo sự cố tăng từ 20 sự cố mỗi tháng lên đến 109 sự cố/tháng. Điều này cho thấy không chỉ kiến thức mà cả hành vi thực hành cũng được cải thiện tích cực.

IV. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy việc áp dụng bộ tiêu chuẩn JCI trong cải tiến quy trình lâm sàng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học không chỉ mang lại sự chuẩn hóa và đồng bộ trong thực hành chuyên môn mà còn góp phần đáng kể vào việc nâng cao chất lượng chăm sóc và cũng đã đạt được nhiều cải tiến rõ rệt trong công tác khám chữa bệnh và quản lý chất lượng. Quy trình chuyên môn được chuẩn hóa và thống nhất toàn viện, giúp nâng cao hiệu quả điều trị và giảm thiểu rủi ro cho người bệnh. Việc triển khai các công cụ như checklist, mẫu SBAR, danh mục thuốc nguy cơ cao và quy trình phẫu thuật an toàn góp phần đảm bảo an toàn người bệnh ở mức cao nhất. Đồng thời, công tác kiểm soát nhiễm khuẩn, cấp cứu và giao tiếp nội viện được tăng cường, tạo nên môi trường chăm sóc toàn diện, liên tục và chuyên nghiệp. Những thay đổi này không chỉ nâng cao chất lượng dịch vụ y tế mà còn góp phần cải thiện uy tín và hình ảnh bệnh viện trong mắt người bệnh và cộng đồng.

Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy vai

trò thiết yếu của công tác đào tạo liên tục, giám sát chặt chẽ và duy trì văn hóa an toàn người bệnh trong toàn hệ thống. Việc triển khai các công cụ cải tiến như checklist, biểu mẫu chuẩn hóa và hệ thống báo cáo sự cố không trùng phạt đã tạo điều kiện thuận lợi để các thay đổi mang tính bền vững.

Sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ tuân thủ quy trình, giảm thiểu sai sót y khoa, cũng như nâng cao sự hài lòng của nhân viên và người bệnh là minh chứng cho tính hiệu quả và khả thi của mô hình ứng dụng JCI trong bối cảnh bệnh viện chuyên khoa tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Bộ tiêu chí chất lượng bệnh viện Việt Nam (phiên bản 2.0) (Ban hành kèm theo Quyết định số 6858/QĐ-BYT ngày 18 tháng 11 năm 2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
2. **Join Commission International Accreditation Standards for Hospitals 7th**, effective 1.1.2021 (updated 20.10.2020 to make typographical corrections and other clarifications.)
3. **vanOstenberg P. Joint Commission International (JCI): A Partner in Quality and Safety.** Joint Comm J Qual Saf. 2004;30:5–8.
4. **Brubakk K, Vist GE, Bukholm G, Barach P, Tjomsland O.** A systematic review of hospital accreditation: the challenges of measuring complex intervention effects. BMC Health Serv Res. 2015;15:280.
5. **WHO.** (2020). Patient Safety: Global Action on Patient Safety.
6. **Alhawajreh MJ, Paterson AS, Jackson WJ.** Impact of hospital accreditation on quality improvement in healthcare: a systematic review. PLoS ONE. 2023;18:e0294180.

PHẦN II. HUYẾT HỌC LÂM SÀNG

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CHẨN ĐOÁN SỚM RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU
CỦA PHƯƠNG PHÁP ĐO ĐÀN HỒI CỤC MÁU
Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI BỆNH VIỆN ĐÀ NẴNG****Đoàn Thị Cẩm Nhung¹, Phạm Thị Ngọc Ánh¹,
Hoàng Hữu Hiếu¹, Trần Thị Thanh Hương¹****TÓM TẮT**

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả chẩn đoán sớm rối loạn đông máu của phương pháp đo đàn hồi cục máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. So sánh tình trạng rối loạn đông máu phát hiện bằng phương pháp đo đàn hồi cục máu, đông máu thường quy giữa nhóm sống và nhóm tử vong và tìm yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. **Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân (BN) nhiễm khuẩn huyết nhập khoa Hồi sức tích cực có kết quả INR > 1,2 hoặc aPTTr > 1,2 được làm ROTEM trong vòng 24 giờ từ khi nhập viện. **Kết quả:** Từ tháng 01/2024 đến tháng 09/2024, với cỡ mẫu nghiên cứu là 53 bệnh nhân, bước đầu chúng tôi ghi nhận được kết quả như sau: ROTEM nhận diện các kiểu hình rối loạn đông máu (RLDM) khác nhau gồm tăng đông (9,4%), giảm đông (56,6%), bình thường (32,1%) và RLDM hỗn hợp tăng - giảm đông (1,9%). BN có INR > 1,2 có tỉ lệ giảm đông, tăng đông, RLDM hỗn hợp tăng - giảm đông và đông máu bình thường trên ROTEM lần lượt là 58,7%,

8,7%, 2,2% và 30,4%. BN có aPTTr > 1,2 có tỉ lệ giảm đông, tăng đông, RLDM hỗn hợp tăng - giảm đông và đông máu bình thường trên ROTEM lần lượt là 61,3%, 9,7%, 3,2% và 25,8%. Đối với các trường hợp giảm đông dựa trên đông máu thường quy có thể chỉ định truyền máu: BN có INR ≥ 1,6 cho thấy tỷ lệ tăng đông, bình thường, RLDM hỗn hợp tăng - giảm đông lần lượt là 12,5%, 6,3% và 6,3%; BN có aPTTr ≥ 1,6 cho thấy tỷ lệ đông máu bình thường là 21,4%, RLDM hỗn hợp tăng - giảm đông là 7,1%. Tỷ lệ tử vong chiếm 26,4%. Nhóm tử vong có nồng độ fibrinogen máu thấp hơn, INR và CT-extem cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống với $p < 0,05$. Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, INR và CT-extem là các yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong với OR lần lượt là 13,7 và 1,14 và p đều nhỏ hơn 0,05.

Từ khóa: aPTT, APTTr, Đo đàn hồi cục máu, Nhiễm khuẩn huyết, INR, Rối loạn đông máu, ROTEM.

SUMMARY

**EVALUATION OF THE
EFFECTIVENESS OF EARLY
DIAGNOSIS OF COAGULATION
DISORDERS USING ROTATIONAL
THROMBOELASTOMETRY IN
PATIENTS WITH SEPSIS AT DA NANG
HOSPITAL**

¹Bệnh viện Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Thị Cẩm Nhung

SĐT: 0967734789

Email: doannhung111@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Objectives: To evaluate the effectiveness of Rotational thromboelastometry (ROTEM) in the early diagnosis of coagulopathy in patients with sepsis. To compare the coagulation status as detected by ROTEM, routine coagulation tests between the survival and mortality groups and investigates risk factors predicting mortality in septic patients. **Subjects:** Patients with sepsis admitted to the Intensive Care Unit who present with an INR > 1.2 or an aPTT ratio > 1.2 undergo ROTEM testing within 24 hours of admission. **Results:** ROTEM identified various coagulopathy phenotypes, including hypercoagulability (9.4%), hypocoagulability (56.6%), normal coagulation (32.1%), and mixed hyper- and hypocoagulability (1.9%). Among patients with an INR > 1.2 , the rates of hypocoagulability, hypercoagulability, mixed coagulopathy, and normal coagulation on ROTEM were 58.7%, 8.7%, 2.2%, and 30.4%, respectively. Among patients with an aPTT ratio > 1.2 , these rates were 61.3%, 9.7%, 3.2%, and 25.8%, respectively. For patients classified as hypocoagulable based on conventional coagulation parameters and potentially eligible for blood transfusion: In patients with INR ≥ 1.6 , the rates of hypercoagulability, normal coagulation, and mixed coagulopathy were 12.5%, 6.3%, and 6.3%, respectively. In patients with an aPTT ratio ≥ 1.6 , the rate of normal coagulation was 21.4%, and mixed coagulopathy was 7.1%. The mortality rate was 26.4%. The deceased group had significantly lower plasma fibrinogen levels and significantly higher INR and CT-EXTEM values compared to the survivor group ($p < 0.05$). In multivariable logistic regression analysis, INR and CT-EXTEM were significant predictors of mortality, with odds ratios (OR) of 13.17 and 1.14, respectively ($p < 0.05$).

Keywords: aPTT_r, Thromboelastometry,

Sepsis, INR, Coagulopathy, ROTEM.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là tình trạng bệnh lý nặng có tỷ lệ tử vong cao mặc dù ngày càng có nhiều tiến bộ đã đạt được trong chẩn đoán và điều trị. Rối loạn đông máu (RLDM) là tình trạng rất thường gặp ở bệnh nhân NKH. Trong nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm của Nhật Bản, có đến hơn 60% bệnh nhân có rối loạn đông máu, và mặc dù đã được điều trị đông máu đặc hiệu, tỉ lệ tử vong là 33,6% [1]. Các hình thái rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn rất đa dạng và nặng nề RLDM có thể là nguyên nhân trực tiếp làm nặng thêm tình trạng suy tạng, đồng thời có thể ảnh hưởng đến cơ hội can thiệp thủ thuật, phẫu thuật trong quá trình điều trị, ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị bệnh nhân. Vì vậy, đánh giá sớm tình trạng rối loạn đông máu để có các biện pháp can thiệp kịp thời là rất cần thiết. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy xét nghiệm đông máu thường quy (ĐMTQ) không phản ánh chính xác trạng thái đông máu thật sự của cơ thể [2], [3], do đó có thể dẫn đến những can thiệp hoặc điều trị không cần thiết. Trong những năm gần đây, phương pháp đo đàn hồi cục máu (ROTEM) có thể cung cấp kết quả nhanh, toàn diện cũng như toàn bộ quá trình động học của sự hình thành cục máu đông nhờ đánh giá đông máu của máu toàn phần bao gồm huyết tương và thành phần tế bào trong máu toàn phần [2]. Trên thế giới đã có rất nhiều nước áp dụng kỹ thuật ROTEM trong hỗ trợ chẩn đoán, đánh giá điều trị rối loạn đông cầm máu. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về ROTEM chủ yếu tập trung trên nhóm bệnh nhân chấn thương, phẫu thuật và các bệnh lý huyết học. Trong khi đó, nghiên cứu về vai trò của

ROTEM ở BN nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn còn ít. Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá hiệu quả chẩn đoán sớm rối loạn đông máu của phương pháp đo đàn hồi cục máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

2. So sánh tình trạng rối loạn đông máu phát hiện bằng phương pháp đo đàn hồi cục máu, đông máu thường quy giữa nhóm sống và nhóm tử vong và tìm yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis-3 nhập khoa Hồi sức tích cực được làm đồng thời xét nghiệm công thức máu (số lượng tiểu cầu), INR, aPTT, Fibrinogen, sau đó được chỉ định xét nghiệm ROTEM (khi kết quả INR > 1,2 hoặc aPTT > 1,2) trong vòng 24 giờ từ khi nhập viện.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đã được truyền các chế phẩm máu trong vòng 24 giờ trước khi lấy mẫu máu (ngoại trừ hồng cầu khối). Có tiền sử bệnh lý rối loạn đông máu hoặc bệnh lý ác tính về máu. Đang dùng thuốc kháng đông hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu. Xơ gan Child - Pugh C. Bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang chạy thận chu kỳ. Ung thư, có thai. Những bệnh nhân không làm đồng thời các xét nghiệm ROTEM với xét nghiệm đông cầm máu thường quy và công thức máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả đoàn hệ tiền cứu.
- *Chọn mẫu:* theo mẫu thuận tiện.
- *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 01/2024 đến tháng 09/2024 tại khoa Hồi sức tích cực chống độc, Bệnh viện

Đà Nẵng.

2.3. Các biến số và kỹ thuật dùng trong nghiên cứu

Chẩn đoán NKH dựa trên “Hội nghị đồng thuận quốc tế về định nghĩa nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn” (Sepsis-3) năm 2016 [4]. Xét nghiệm INR, aPTT, và fibrinogen máu được thực hiện bằng máy đông máu tự động ACL TOP 500 CTS (Instrumentation Laboratory – Hoa Kỳ). Số lượng tiểu cầu được thực hiện bằng máy DXH 900 (của hãng BECKMAN COULTER, Hoa Kỳ). Xét nghiệm ROTEM được thực hiện bằng máy ROTEM® delta (TEM International GmbH, Đức). Các thông số của ROTEM được đưa vào phân tích bao gồm thời gian đông máu (CT), thời gian thành lập cục máu (CFT), biên độ cục máu đông tối đa (MCF) và chỉ số tiêu sợi huyết tối đa (ML) ở thời điểm 60 phút sau CT của hai kênh INTEM và EXTEM. Giảm đông được định nghĩa khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: CT kéo dài, CFT kéo dài, hoặc giảm MCF trên kênh INTEM hoặc EXTEM. Tăng đông được định nghĩa khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: CT ngắn, CFT ngắn, hoặc tăng MCF trên kênh INTEM hoặc EXTEM. Đông máu bình thường khi không thỏa cả hai tiêu chuẩn của tăng đông và giảm đông. Tình trạng tăng tiêu sợi huyết dựa trên xét nghiệm ROTEM được xác định khi có chỉ số tiêu sợi huyết tối đa (ML) 15% ở thời điểm 60 phút sau CT [2], [3]. Đối với ĐMTQ: Khuynh hướng giảm đông dựa trên XN ĐMTQ được xác định khi có 1 trong 4 tiêu chuẩn sau: INR > 1,2; aPTT > 1,2; số lượng tiểu cầu < 150 G/L và nồng độ fibrinogen huyết tương < 2 g/L. Khuynh hướng tăng đông được xác định khi có 1 trong 4 tiêu chuẩn sau: INR < 0,8; aPTT < 0,8; số lượng tiểu cầu > 150 G/L và

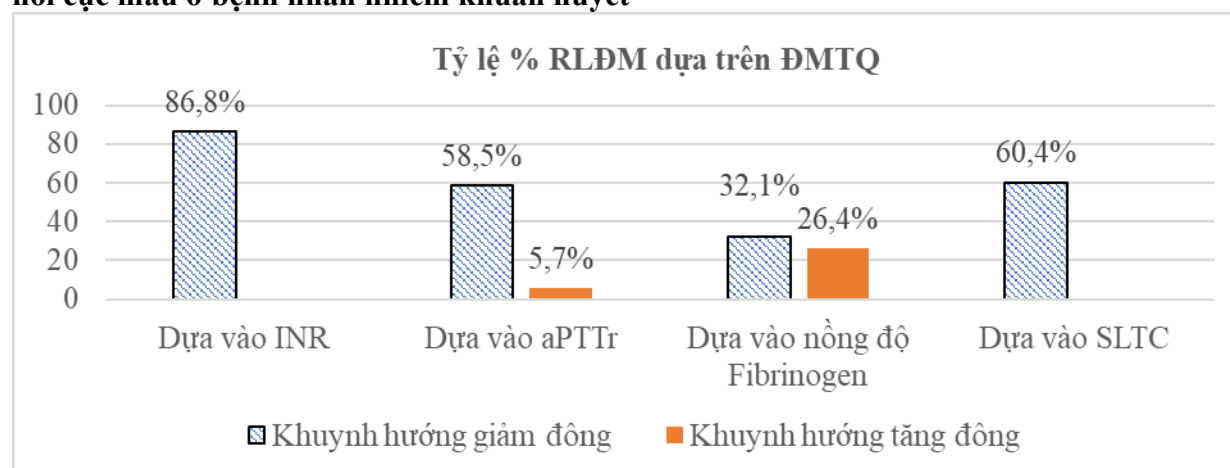
nồng độ fibrinogen huyết tương > 4 g/L. Khuynh hướng tăng - giảm đông hỗn hợp được xác định khi vừa có ít nhất một trong các tiêu chuẩn của khuynh hướng tăng đông vừa có ít nhất một trong các tiêu chuẩn của

khuynh hướng giảm đông [5]. Không có tiêu chuẩn cho tình trạng tăng tiêu sợi huyết trên ĐMTQ.

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

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá hiệu quả chẩn đoán sớm rối loạn đông máu của phương pháp đo đàn hồi cục máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết



Biểu đồ 1. Tỷ lệ RLĐM dựa trên đông máu thường quy

Nhận xét: Khuynh hướng giảm đông dựa vào INR, aPTTr, nồng độ fibrinogen, SLTC lần lượt là 86,8%, 58,5%, 32,1% và 60,4%. Có 5,7% trường hợp có khuynh hướng tăng đông dựa vào aPTTr.

Bảng 1. Hình thái RLĐM dựa vào kết quả ROTEM

Tình trạng đông máu	Tần số	Tỷ lệ (%)
Tăng đông	5	9,4
Giảm đông	30	56,6
Bình thường	17	32,1
RLĐM hỗn hợp	1	1,9

Nhận xét: ROTEM phát hiện 9,4% giảm đông và 1,9% rối loạn đông máu hỗn hợp tăng đông, 56,6% trường hợp bình thường.

Bảng 2. Hình thái RLĐM dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường INR.

RLĐM trên ROTEM	INR $< 0,8$ (n=0)	INR $> 1,2$ (n=46)
Tăng đông	0 (0%)	4 (8,7%)
Giảm đông	0 (0%)	27 (58,7%)
Bình thường	0 (0%)	14 (30,4%)
RLĐM hỗn hợp	0 (0%)	1 (2,2%)

Nhận xét: Giảm đông dựa trên INR $> 1,2$: tỷ lệ tăng đông, bình thường và RLĐM hỗn hợp lần lượt là: 8,7%, 30,4% và 2,2%.

Bảng 3. Hình thái RLĐM dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường aPTTr

RLĐM trên ROTEM	aPTTr	
	< 0,8 (n=3)	> 1,2 (n=31)
Tăng đông	0 (0%)	3 (9,7%)
Giảm đông	3 (100%)	19 (61,3%)
Bình thường	0 (0%)	8 (25,8%)
RLĐM hỗn hợp	0 (0%)	1 (3,2%)

Nhận xét: Giảm đông dựa trên aPTTr > 1,2: tỷ lệ tăng đông, bình thường, RLĐM hỗn hợp lần lượt là 9,7%, 25,8% và 3,2%.

Bảng 4. Hình thái RLĐM dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường số lượng tiểu cầu

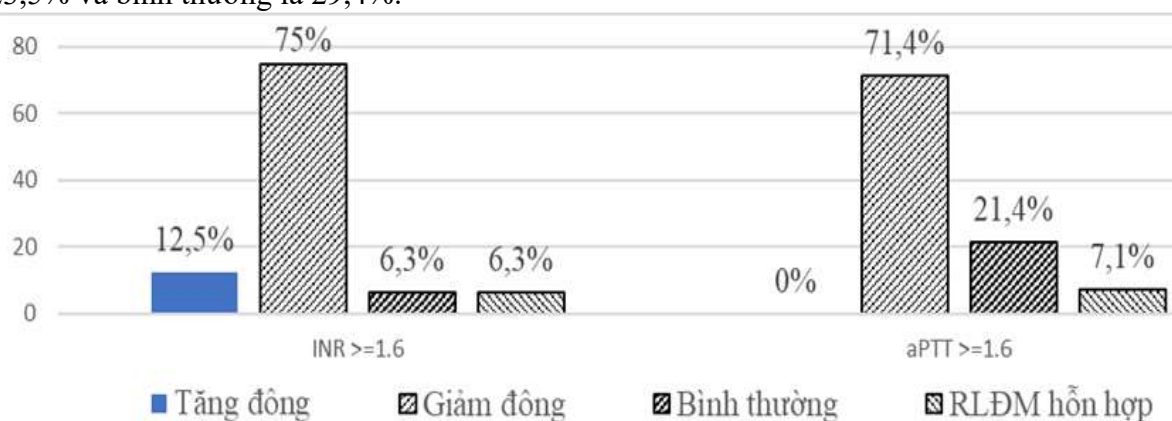
RLĐM trên ROTEM	Số lượng tiểu cầu (G/L)			
	< 50 (n=11)	< 100 (n=25)	< 150 (n=32)	> 450 (n=0)
Tăng đông	0 (0%)	0 (0%)	0 (0,0%)	0 (0%)
Giảm đông	11 (100%)	16 (64,0%)	21 (65,6%)	0 (0%)
Bình thường	0 (0%)	9 (36,0%)	10 (31,3%)	0 (0%)
RLĐM hỗn hợp	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	0 (0%)

Nhận xét: Trường hợp SLTC < 150G/L: Không có trường hợp nào có SLTC > 450 tỷ lệ giảm đông, ĐM bình thường và RLĐM G/L. hỗn hợp lần lượt là 65,6%, 31,3% và 3,1%.

Bảng 5. Hình thái RLĐM dựa trên bất thường nồng độ fibrinogen

RLĐM trên ROTEM	Nồng độ Fibrinogen	
	< 2g/L (n=17)	>4g/L (n=14)
Tăng đông	4 (23,5%)	1 (7,1%)
Giảm đông	8 (47,1%)	12 (85,7%)
Bình thường	5 (29,4%)	0 (0%)
RLĐM hỗn hợp	0 (0%)	1 (7,1%)

Nhận xét: Nhóm giảm đông dựa trên nồng độ fibrinogen < 2g/L có tỷ lệ tăng đông là 23,5% và bình thường là 29,4%.

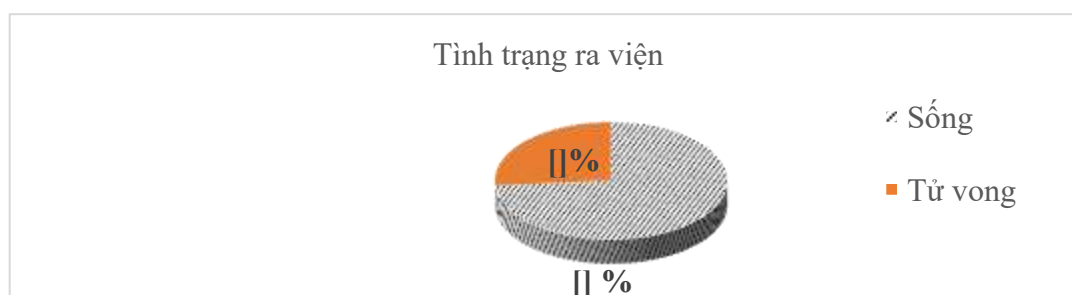


Biểu đồ 2. Các hình thái RLĐM ở ngưỡng truyền máu

Nhận xét: Ở đối tượng có thể cần truyền máu, tăng đông chiếm 12,5% và đông máu bình thường chiếm từ 6,3% đến 21,4%.

3.2. So sánh tình trạng rối loạn đông máu phát hiện bằng phương pháp đo đàn

hồi cục máu, đông máu thường quy giữa nhóm sống và nhóm tử vong và tìm yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết



Biểu đồ 3. Tình trạng ra viện

Nhận xét: Tỷ lệ sống ở BN NKH chiếm 73,6%, tử vong chiếm 26,4%

Bảng 6. So sánh kiểu hình RLĐM bằng ROTEM giữa hai nhóm NKH và SNK

Thông số	NKH (N=16)	SNK (N=37)	Giá trị p	OR (KTC 95%)
	N (%)	N (%)		
Tăng đông	2 (12,5%)	3 (8,1%)	0,618	0,62 (0,093-4,106)
Giảm đông	5 (31,3%)	25 (67,6%)	0,018	4,58 (1,298-16,182)
RLĐM hỗn hợp	0 (0%)	1 (2,7%)	0,999	444874304 (0,00-)

Nhận xét: SNK làm tăng nguy cơ giảm đông (1,298-16,182, $p=0,018$). Các dạng RLĐM đông máu trên ROTEM gấp 4,58 (KTC 95% khác không có sự khác biệt giữa hai nhóm).

Bảng 7. So sánh các chỉ số của xét nghiệm đông máu thường quy ở bệnh nhân sống và tử vong

Thông số	Khoảng tham chiếu	Tổng số bệnh nhân	Sống	Tử vong	Giá trị p
		Trung vị (Tứ phân vị)			
Tiểu cầu (G/L)	150-450	119 [75-213]	96 [75-207]	119 [48,25-316,5]	0,948
INR	0,8-1,2	1,3 [1,25-1,65]	1,3 [1,25-1,43]	1,94 [1,51-2,13]	0,024
aPTTr	0,8-1,2	1,27 [0,99-1,60]	1,18 [0,92-1,48]	1,44 [1,27-1,88]	0,071
Fibrinogen (g/L)	2-4	2,2 [1,8-4,38]	2,52 [2,1-5,13]	1,35 [1,0-1,61]	0,010

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tử vong có thấp hơn nhóm sống có ý nghĩa thống kê chỉ số INR cao hơn và nồng độ fibrinogen (p<0,05).

Bảng 8. So sánh các chỉ số của xét nghiệm Rotem ở bệnh nhân sống và tử vong

Thông số	Khoảng tham chiếu	Tổng số bệnh nhân	Sống	Tử vong	Giá trị p
		Trung vị (Tứ phân vị)			
CT intem	100-240	218 [198-274]	232 [203-281]	211,5 [197-226]	0,14
CFT intem	30-110	82 [61-136]	81 [62,5-124,5]	96 [54-170]	0,576

MCF intem	50-72	59 [49-66]	59 [51,5-65,5]	58,5 [47-67]	0,599
CT extem	38-79	73 [66-81]	70 [62-75]	98,5 [81-99]	0,009
CFT extem	34-159	70 [58-122]	68 [58-119]	108 [58-163]	0,309
MCF extem	50-72	59 [54-68]	62 [54-68,5]	59 [51-63]	0,491

Nhận xét: Giá trị trung vị CFT intem, kê. CT extem nhóm tử vong cao hơn nhóm CFT extem nhóm tử vong cao hơn nhóm sống (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$).

Bảng 9. Bất thường trên xét nghiệm đông máu thường quy và ROTEM lên tỷ lệ tử vong

Thông số		INR >1,2 (N= 46)	aPTT>1,2 (N= 32)
Giảm đông	Sống, n (%)	19 (54,3%)	10 (52,6%)
	Tử vong, n (%)	8 (72,7%)	9 (75,0%)
	p	0,279	0,213
Tăng đông	Sống, n (%)	1 (5,3%)	1 (5,3%)
	Tử vong, n (%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)
	p	0,238	0,543
RLDM hỗn hợp	Sống, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Tử vong, n (%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)
	p	0,071	0,201

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tử vong đều hợp cao hơn nhóm sống, sự khác biệt không có tỷ lệ giảm đông, tăng đông và RLDM hỗn có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 10. Mô hình hồi quy logistic đơn biến tìm yếu tố thuộc xét nghiệm đông máu liên quan với nguy cơ tử vong

Biến	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
	OR	KTC 95%	P	OR	KTC 95%	P
INR	30,913	3,694-261,884	0,002	20,48	1,243-337,321	0,035
aPTTr	0,975	0,651-1,461	0,903			
Fibrinogen	0,415	0,203-0,850	0,016	1,16	0,556-2,415	0,693
Số lượng TC	1,002	0,996-1,007	0,488			
CT intem	0,997	0,989-1,004	0,416			
CFT intem	1,003	0,994-1,012	0,462			
MCF intem	0,985	0,933-1,039	0,573			
CT extem	1,171	1,074-1,276	0,000	1,16	1,024-1,323	0,017
CFT extem	1,008	0,997-1,020	0,152	1,01	0,995-1,033	0,145
MCF extem	0,968	0,915-1,024	0,259			

Nhận xét: Chỉ số INR, Fibrinogen, CT đa biến. Trong phân tích đa biến, INR và CT extem và CFT extem được chọn để phân tích extem là yếu tố tiên lượng tử vong.

Bảng 11. Hồi quy logistic đa biến với mô hình stepwise backward tìm mối tương quan giữa các biến với nguy cơ tử vong

Biến	β -Coefficient	P	OR	KTC 95%
INR	2,62	0,039	13,7	1,139-164,867
CT extem	0,13	0,006	1,14	1,038-1,243
Hằng số	-15,13	0,000	0,000	

Nhận xét: Chỉ số INR và CT extem là yếu tố tiên lượng độc lập với nguy cơ tử vong trong phân tích đa biến với OR lần lượt là 13,7 và 1,14 và p đều nhỏ hơn 0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đánh giá hiệu quả chẩn đoán sớm rối loạn đông máu của phương pháp đo đàn hồi cục máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ROTEM nhận diện các kiểu hình rối loạn đông máu (RLDM) khác nhau gồm tăng đông (9,4%), giảm đông (56,6%) và RLDM hỗn hợp (1,9%). Các nghiên cứu khác cho thấy ROTEM phát hiện được các hình thái RLDM khác nhau: tăng đông, giảm đông, tiêu sợi huyết, nhưng tỷ lệ có thể khác nhau tùy thuộc mức độ nặng của bệnh và tỉ lệ NHK, SNK trong dân số nghiên cứu cũng như tiêu chuẩn tăng đông và giảm đông được áp dụng trong các nghiên cứu [5], [6]. Dựa trên ĐMTQ, ở BN NKH có xu hướng giảm đông bao gồm 86,8% BN có tăng INR, 58,5% BN có tăng aPTTr, 60,4% BN có giảm tiểu cầu <150 G/L và có 32,1% BN có giảm fibrinogen. Xu hướng tăng đông chỉ có 5,7% (3 ca) trường hợp có aPTTr giảm và không có trường hợp nào có INR giảm. Trong khi đó, theo kết quả INTEM/EXTEM

thì chỉ có 56,6% BN bị giảm đông và 9,4% BN có tăng đông trên ROTEM. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên (2023) với tỷ lệ tăng đông phát hiện qua ROTEM là 25,5% [5]. Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn. Như vậy nghiên cứu cho thấy có những bệnh nhân NKH có biểu hiện tình trạng giảm đông nặng trên kết quả đông máu thường quy với INR và aPTT kéo dài nhưng trên xét nghiệm ROTEM lại biểu hiện tăng đông. Những BN này được can thiệp ngoại khoa mà không cần phải truyền các chế phẩm máu để điều chỉnh đông máu trước mổ. Tỷ lệ giảm đông dựa trên kết quả ROTEM của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên (2023) với tỷ lệ 54,7 [5]. Giảm đông dựa trên ROTEM cũng thường gặp ở một số nghiên cứu ở BN NKH [3], [5], [7].

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 1,9% RLDM dạng hỗn hợp tăng-giảm đông. Tác giả Collins và cs đã mô tả hình thái RLDM dạng hỗn hợp trong kết quả nghiên cứu, tuy nhiên không mô tả tỉ lệ [7]. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa biết rõ kiểu RLDM hỗn hợp tăng giảm đông này ảnh hưởng lên tình trạng chảy máu lâm sàng hay thuyên tắc huyết khối như thế nào. Do đó cần có thêm nghiên cứu sâu hơn về vấn đề này.

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung phân tích RLDM dựa vào ROTEM trên nhóm có xu hướng giảm đông trên ĐMTQ. Kết quả cho thấy có sự khác nhau trong đánh giá tình trạng đông máu của hai phương pháp ROTEM và ĐMTQ. BN có biểu hiện giảm đông trên ĐMTQ có thể có tình trạng tăng đông, đông máu bình thường hoặc RLDM hỗn hợp, chỉ khoảng tối đa 65,6% trên số này là có rối loạn giảm đông trên ROTEM. Do đó theo nghiên cứu của chúng tôi nếu dựa vào các xét nghiệm ĐMTQ sẽ chẩn đoán quá mức tình trạng giảm đông khoảng 34,4%. Theo nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên, nếu dựa vào xét nghiệm ĐMTQ sẽ chẩn đoán quá mức tình trạng giảm đông khoảng 30% [5]. Nghiên cứu của Muzaffar SN và cs, trong những BN NKH không có biểu hiện xuất huyết lúc nhập viện, đánh giá RLDM trên INR thì có 37% BN có INR >1,6. Trong khi đó, dựa vào ROTEM thì có 17% BN giảm đông [6].

Chúng tôi chọn thêm ngưỡng INR và aPTT $\geq 1,6$ để phân tích là do khi ở trên ngưỡng này bệnh nhân thường phải truyền các chế phẩm máu trước khi can thiệp phẫu thuật. Nghiên cứu cho thấy ngay khi các giá trị của xét nghiệm đông máu thường quy nằm ở ngưỡng cần truyền máu thì vẫn có 12,5% trường hợp tăng đông và 6,3% đến 21,4% trường hợp đông máu bình thường. Kết quả INR hoặc aPTT cao lại có tăng đông trên ROTEM có thể lý giải do xét nghiệm INR và aPTT chỉ đánh giá thành phần đông máu của huyết tương mà không bao gồm thành phần tế bào như tiểu cầu. Trong khi đó,

ROTEM sử dụng máu toàn phần và đánh giá toàn bộ quá trình đông máu từ lúc hình thành cục máu đông cho đến khuếch đại và cuối cùng là ly giải cục máu [2]. Như vậy có một tỷ lệ rất đáng kể việc truyền máu hoặc chế phẩm máu không hợp lý nếu chỉ dựa vào kết quả ĐMTQ. Kết quả của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu khác [5], [6].

Nghiên cứu của Lukas và cộng sự tiến hành trên bệnh nhân NKH có bất thường INR (INR trung vị là 1,59) đồng thời có ROTEM bình thường và được tiến hành thủ thuật xâm lấn mà không cần truyền các chế phẩm máu để điều chỉnh rối loạn đông máu dựa vào chỉ số INR trước khi can thiệp thủ thuật, trong đó có 35,5% là thủ thuật có nguy cơ xuất huyết cao. Kết quả không có trường hợp nào có biến chứng xuất huyết nghiêm trọng [8]. Từ những kết quả này, chúng tôi nhận thấy tương lai cần làm rõ thêm hiệu quả của áp dụng kết quả ROTEM và các biến cố xuất huyết trên các đối tượng bệnh nhân cần can thiệp thủ thuật.

4.2. So sánh tình trạng RLDM của phương pháp ROTEM, ĐMTQ giữa nhóm sống và nhóm tử vong và tìm yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,4%, tỷ lệ này cũng tương đồng với một số nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên và cs [5].

Có rất ít nghiên cứu so sánh tình trạng RLDM được đánh giá bằng ROTEM giữa nhóm NKH và SNK. Về kiểu hình RLDM trên ROTEM, nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy SNK làm tăng nguy cơ giảm đông máu dựa trên ROTEM gấp hơn 4,58 lần so với nhóm NKH với $p = 0,018$. Các dạng RLDM khác không thấy sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên và cộng sự cũng cho thấy SNK làm tăng nguy cơ giảm đông máu trên ROTEM gấp 3,11 lần so với nhóm NKH [5].

Nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân tử vong có INR trung vị 1,94 [1,51 - 2,13] cao hơn so với nhóm bệnh nhân sống 1,3 [1,25-1,43] có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhóm tử vong có nồng độ fibrinogen trung vị 1,35 [1,0-1,61] thấp hơn so với nhóm bệnh nhân sống 2,52 [2,1 - 5,13] có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên, trong đó nhóm tử vong có INR trung vị cao hơn và nồng độ fibrinogen thấp hơn nhóm sống [5]. Các bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết tử vong có giá trị trung vị CT extem kéo dài hơn đáng kể so với nhóm sống, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên [5].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm bệnh nhân tử vong đều có tỷ lệ giảm đông, tăng đông và RLDM hỗn hợp cao hơn nhóm sống, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, điều này có thể được giải thích do tiêu chuẩn chọn bệnh, tiêu chuẩn loại trừ và các XN ROTEM chỉ được nghiên cứu phân tích tại thời điểm trong 24 giờ đầu nhập viện.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các chỉ số CT, CFT, MCF, INR, aPTTr, nồng độ

Fibrinogen và SL tiểu cầu đều được đưa vào để phân tích hồi quy Logistic đơn biến. Sau đó tiến hành chọn biến để đưa vào hồi quy đa biến nhằm xác định các yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến nguy cơ tử vong. Các biến có giá trị $p < 0,2$ được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến với mô hình stepwise backward với giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa. Sau phân tích hồi quy đơn biến chúng tôi chọn các chỉ số INR, Fibrinogen, CT extem, CFT extem vào phân tích đa biến vì thỏa mãn các điều kiện trên. Trong phân tích hồi quy logistic đa biến, chỉ số INR và CT-extem là hai yếu tố độc lập tiên lượng nguy cơ tử vong với OR lần lượt là 13,7 và 1,14; giá trị p đều nhỏ hơn 0,05. INR cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến nguy cơ tử vong trong nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên [5].

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân NKH có INR hoặc aPTTr tăng có thể có tình trạng tăng đông, giảm đông, RLDM hỗn hợp và đông máu bình thường trên ROTEM. Không có sự tương đồng về tình trạng RLDM giữa đông máu thường quy và ROTEM. Đông máu thường quy có thể chẩn đoán quá mức 34,4% tình trạng giảm đông. ROTEM làm giảm đáng kể việc truyền máu không phù hợp so với việc truyền máu theo chỉ dẫn của các thông số đông máu thường quy.

Nhóm bệnh nhân tử vong có INR cao hơn và nồng độ fibrinogen thấp hơn, CT extem kéo dài hơn so với nhóm sống. Sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Chỉ số INR của đông máu thường quy và CT extem của ROTEM là yếu tố độc lập liên quan đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân NKH (theo phân tích hồi quy logistic đa biến).

VI. KIẾN NGHỊ

Cần phối hợp ROTEM và XN ĐMTQ để có cái nhìn toàn diện về tình trạng đông máu của BN NKH. Những trường hợp NKH hoặc SNK có INR hoặc aPTT kéo dài nên chỉ định ROTEM sớm. Nên sử dụng ROTEM trong trường hợp bệnh nhân có bất thường về kết quả đông máu thường quy cần can thiệp ngoại khoa. Cần nghiên cứu thêm để đánh giá tác dụng của ROTEM trong việc dự đoán các biến cố xuất huyết hoặc huyết khối và góp phần hướng dẫn can thiệp ở BN bị NKH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Iba T., Di Nisio M., Levy J.H. et al (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*, 7 (9), e017046.
2. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE, eds. *Trauma Induced Coagulopathy*. Springer International Publishing; 2016:267-298.
3. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. Feb 10 2014;18(1):R30. doi:10.1186/cc13721
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. Feb 23 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
5. Bùi Thị Hạnh Duyên. Đánh giá rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn bằng đo độ đàn hồi cục máu (rotem), Luận án Tiến sĩ Y/Dược học (2023).
6. Muzaffar SN, Baronik AK, Azim A, et al. Thromboelastography for Evaluation of Coagulopathy in Nonbleeding Patients with Sepsis at Intensive Care Unit Admission. *Indian J Crit Care Med*. May 2017;21(5): 268-273. doi:10.4103/ijccm. IJCCM_72_17.
7. Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls. *Br J Haematol*. Oct 2006;135(2):220-7. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06281.x.
8. Lukas P, Durila M, Jonas J, Vymazal T. Evaluation of Thromboelastometry in Sepsis in Correlation With Bleeding During Invasive Procedures. *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis*. doi:10.1177/1076029617731624.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH HEMOPHILIA A MẮC PHẢI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phù Chí Dũng¹, Lê Quang Hoàng¹, Huỳnh Thiện Ngôn¹,
Nguyễn Thị Hồng Hoa¹, Trịnh Lê Quốc Vũ¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Hemophilia A mắc phải (AHA) là rối loạn tự miễn hiếm gặp gây chảy máu nặng do kháng thể kháng yếu tố VIII. Việc chẩn đoán và điều trị AHA còn nhiều thách thức.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và xác định tỉ lệ đáp ứng trên người bệnh (NB) Hemophilia A mắc phải sau điều trị các phác đồ ức chế miễn dịch. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu người bệnh được chẩn đoán AHA từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Thu thập dữ liệu về đặc điểm bệnh và kết quả điều trị từ hồ sơ bệnh án. Phân tích bằng Excel và SPSS 24. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn (CR) và một phần (PR) được định nghĩa trước [1], [2]. **Kết quả:** Có 14 NB (9 nữ, 5 nam) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, 3 NB bỏ theo dõi trước thời điểm 3 tuần của điều trị. 1 NB tử vong trong quá trình điều trị. Về đặc điểm sinh học: tuổi trung vị là 46 tuổi (36 - 84 tuổi). Bệnh lý đi kèm thường gặp là đái tháo đường tuýp 2, tăng huyết áp và viêm dạ dày. 35,7% NB không có bệnh lý đi kèm. Về đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện: Xuất huyết thường gặp ở vị trí dưới da và trong cơ. Có 28,4% NB có xuất huyết ở vị trí

đe dọa tính mạng. Về cận lâm sàng lúc nhập viện: Hemoglobin trung vị là 8,45 g/dL (6,4 - 14,7); nồng độ yếu tố VIII trung vị là 0% (0 - 18), chỉ số Bethesda trung vị là 15 BU (3,4 - 80). Về điều trị: 21,4% NB điều trị Corticosteroid đơn trị, 57,2% kết hợp Corticosteroid và Cyclophosphamide, 21,4% kết hợp 3 thuốc: Corticosteroid, Cyclophosphamide và Rituximab. 78,7% NB không xuất hiện biến cố xuất huyết mới. Khi xuất hiện biến cố xuất huyết nặng, 2 trong 3 NB được điều trị bằng phức hợp Prothrombin cô đặc (FEIBA). Tỉ lệ CR là 72,7%, tỉ lệ PR là 18,2%. 1 NB tử vong chiếm 7,1%. Chưa ghi nhận trường hợp tái phát trong nghiên cứu. **Kết luận:** Người bệnh AHA với đặc điểm thường gặp ở độ tuổi cao, nhiều bệnh đi kèm, biểu hiện xuất huyết đa dạng. Điều trị ức chế miễn dịch mang lại tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 72,7% cho thấy hiệu quả khả quan ban đầu, giúp ngăn ngừa xuất huyết tiến triển và từ đó giảm gánh nặng của điều trị cầm máu trên bệnh nhân AHA.

Từ khoá: Hemophilia A mắc phải, yếu tố VIII, chất ức chế, điều trị ức chế miễn dịch.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATING ACQUIRED HEMOPHILIA A AT THE HOSPITAL OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: Acquired Hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune bleeding disorder caused by anti-factor VIII antibodies, leading to

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Lê Quốc Vũ

SĐT: 0932126308

Email: vutrinh0812@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

severe hemorrhage. Diagnosis and treatment remain challenging. **Objectives:** Describe the clinical and biological characteristics and determine the partial and complete response rates in patients with acquired hemophilia A following treatment with immunosuppressive regimens. **Subjects and methods:** Retrospective, descriptive study of 14 non-hereditary AHA patients treated with immunosuppression at the Hospital of Hematology and Blood Transfusion from 01/2022 - 06/2023. Data on patient characteristics and treatment outcomes were collected from medical records. Analysis used Excel and SPSS 24. Response evaluated by CR and PR criteria. **Results:** The study included 14 patients (9 females, 5 males) who met the inclusion criteria. Three patients were lost to follow-up before the 3-week treatment endpoint. One patient experienced mortality during the treatment period. The median age of the cohort was 46 years (range, 36 - 84 years). Type 2 diabetes, hypertension, and gastritis were the most frequent comorbidities; 35.7% of patients presented with no comorbidities. At admission, common bleeding manifestations were purpura and intramuscular hemorrhage. A proportion of 35.7% of patients exhibited bleeding at life-threatening sites. Baseline laboratory values were: Median hemoglobin, 8.45 g/dL (6.4 - 14.7); median factor VIII level, 0% (0 - 18); and median Bethesda titer, 15 BU (3.4 - 80). Treatment regimens comprised: Corticosteroid monotherapy (21.4%), a combination of corticosteroid and cyclophosphamide (57.2%), or a three-drug combination of corticosteroid, cyclophosphamide, and rituximab (21.4%). The majority of patients (78.7%) did not develop new bleeding events. Two out of three patients with severe hemorrhage received FEIBA. Complete and partial response rates were 72.7% and 18.2%, respectively. Mortality occurred in 7.1%

of patients. No recurrence was observed during the study period. **Conclusion:** AHA patients commonly present with advanced age, multiple comorbidities, and diverse bleeding manifestations. Immunosuppressive therapy yields a promising initial complete response rate of 72.7%, effectively preventing progressive bleeding and thereby reducing the burden of hemostatic treatment in these patients.

Keywords: Acquired Hemophilia A, factor VIII, inhibitor, immunosuppressive therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A mắc phải (AHA) là rối loạn tự miễn hiếm gặp do kháng thể kháng yếu tố VIII (FVIII), gây cản trở hoạt động của FVIII và dẫn đến xuất huyết. Bệnh có tỷ lệ lưu hành khoảng 1,5/1 triệu người/năm [3], với hai đỉnh bệnh ở người lớn tuổi và phụ nữ sau sinh [4], [5]. Đặc trưng xét nghiệm là APTT kéo dài, nồng độ FVIII thấp, có chất ức chế FVIII phát hiện bằng Bethesda hoặc xét nghiệm ELISA. Điều trị AHA gồm cầm máu (bằng thuốc bắt cầu đông máu như rVIIa, aPCC) và ức chế miễn dịch [3]. Tại Việt Nam, AHA không phổ biến đối với bác sĩ không thực hành trong lĩnh vực huyết học và còn nhiều khó khăn trong vấn đề chẩn đoán do phụ thuộc vào khả năng xét nghiệm. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, chúng tôi đã chẩn đoán và điều trị một số trường hợp AHA với kết quả khả quan bước đầu. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng AHA và đánh giá tỷ lệ đáp ứng một phần, đáp ứng hoàn toàn với điều trị ức chế miễn dịch.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

• *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Người bệnh được chẩn đoán AHA được điều trị ức chế miễn

dịch tại bệnh viện.

• *Tiêu chuẩn loại trừ:* Hồ sơ không đầy đủ triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng lúc nhập viện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu thực hiện tại khoa Huyết học Người lớn 2, bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023.

• *Thiết kế nghiên cứu:* Hồi cứu, mô tả loạt ca.

• *Cỡ mẫu:* Lấy mẫu thuận tiện.

• *Phác đồ điều trị ức chế miễn dịch [6]:* Theo phác đồ điều trị được áp dụng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học dựa trên khuyến cáo của Ferrata Storti Foundation 2020:

- Điều trị Corticosteroid đơn trị khi nồng độ FVIII $\geq 1\%$ và nồng độ chất ức chế ≤ 20 BU, nếu không đáp ứng sau 3 - 4 tuần có thể bổ sung thêm Rituximab hoặc thuốc độc tế bào (Cyclophosphamide).

- Điều trị Corticosteroid kết hợp Cyclophosphamide hoặc Rituximab khi người bệnh có nồng độ FVIII $< 1\%$ và/ hoặc > 20 BU. Nếu không đáp ứng sau 3 - 4 tuần có thể bổ sung UCMD thứ 3 là Rituximab

hoặc thuốc độc tế bào.

• *Corticosteroid đơn thuần:* 1 mg/kg/ngày trong 6 tuần (Prednisone hoặc Prednisolone).

• *Corticosteroid kết hợp với Cyclophosphamide*

- Corticoid 1mg/kg/ngày (Prednisone hoặc Prednisolone) trong 6 tuần.

- Cyclophosphamide 1,5 – 2 mg/kg/ngày hoặc 100 mg – 200 mg trong 4 - 6 tuần.

• *Corticosteroid kết hợp Cyclophosphamide và Rituximab*

- Corticoid 1 mg/kg/ngày (Prednisone hoặc Prednisolone) trong 6 tuần.

- Cyclophosphamide 1,5 – 2 mg/kg/ngày hoặc 100 mg – 200 mg trong 4 - 6 tuần.

- Rituximab 375 mg/m² da/tuần trong 4 tuần.

• *Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng [1][2]*

- Lui bệnh hoàn toàn (CR): FVIII > 50 IU/dL, chất ức chế $\leq 0,6$ BU/mL, ngưng thuốc ức chế miễn dịch không tái phát.

- Lui bệnh một phần (PR): FVIII $> 50\%$, không chảy máu sau 24 giờ ngừng cầm máu.

• *Phân tích dữ liệu:* Sử dụng Microsoft Excel và SPSS 24.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 14 người bệnh AHA thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng lúc chẩn đoán

Bảng 1. Các bệnh lý đi kèm

Bệnh lý đi kèm	N (%)
Không có bệnh lý kèm	5 (35,7)
Viêm gan siêu vi B	1 (7,1)
Viêm gan siêu vi C	1 (7,1)
Thalassemia	1 (7,1)
Tăng huyết áp	2 (14,3)
Đái tháo đường tuýp 2	2 (14,3)
K trực tràng	1 (7,1)
Vảy nến	1 (7,1)
Viêm da cơ địa	1 (7,1)

Bệnh thận mạn	1 (7,1)
Viêm loét dạ dày	2 (14,3)

Nhận xét: Tuổi trung vị 46 (36 - 84). Tỷ lệ nữ/nam 1.8/1. Đa số NB có từ 1 đến 2 bệnh lý đi kèm. 35,7% NB không có bệnh đi kèm (Bảng 1).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện

Đặc điểm	N (%)
Có xuất huyết	14 (100)
Vị trí xuất huyết	
Dưới da	14 (100)
Niêm mạc miệng	2 (14,3)
Khớp gối, khuỷu	2 (14,3)
Cơ đùi, cơ dựng sống, cơ thành bụng, cơ dẻ	5 (35,7)
Cơ thắt lưng chậu	1 (7,1)
Tụ máu vùng mắt sau chấn thương	1 (7,1)
Tiểu máu	1 (7,1)
Xuất huyết tiêu hóa dưới (thứ phát do K đại tràng)	1 (7,1)
Sinh hiệu lúc nhập viện	
Có tụt HA	0 (0)
Mạch tăng ≥ 100 l/ph	3 (21,4)
Xử trí cầm máu ở tuyến trước	
Tranexamic acid	0 (0)
Cơ học	1 (7,1)

Nhận xét: Tất cả người bệnh có xuất huyết lúc nhập viện. Vị trí thường gặp: Dưới da, trong cơ. 28,4% có xuất huyết vị trí nguy hiểm*. Xử trí cầm máu ở tuyến trước cũng rất hạn chế (Bảng 2).

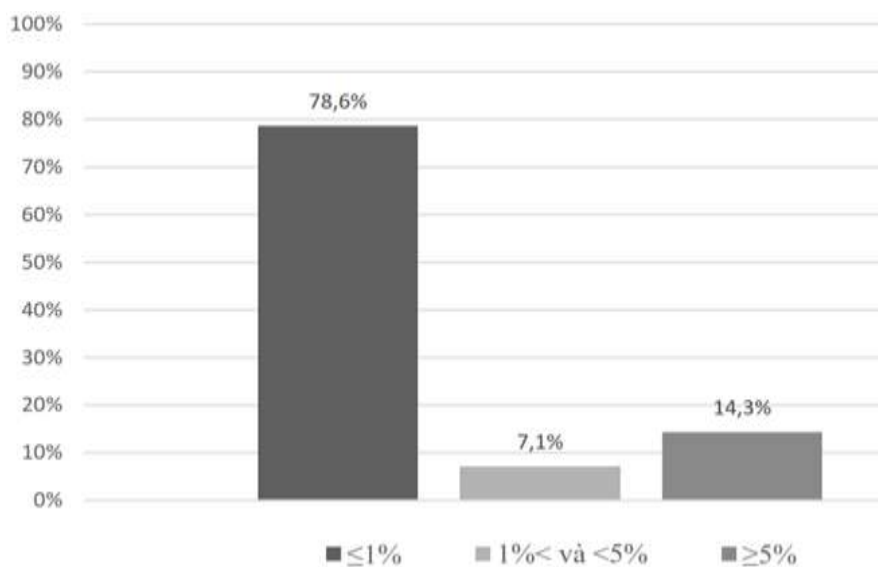
* Các vị trí nguy hiểm tính mạng bao gồm: cơ thắt lưng chậu, tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa dưới, tụ máu vùng mắt sau chấn thương, chảy máu lưỡi do vết thương.

Bảng 3. Xét nghiệm đông cầm máu lúc nhập viện

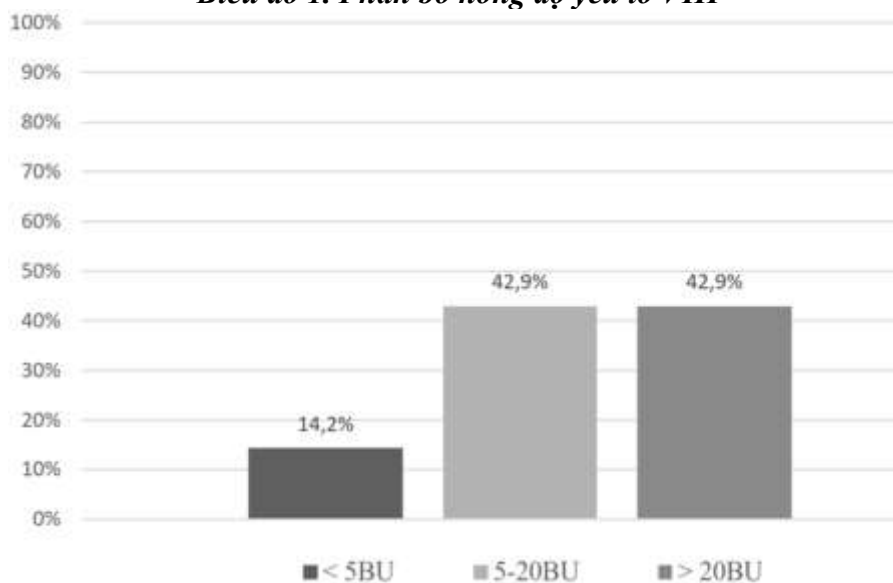
Xét nghiệm đông máu	Trung vị	Thấp nhất	Cao nhất
APTT (s)	78,25	53,3	96,5
PT (s)	13,1	10,4	15,5
Fibrinogen (g/dl)	4,51	2,76	6,63
FVIII (%)	0	0	18
Định lượng Bethesda (BU)	15	3,4	80

Nhận xét: Mức Hemoglobin trung bình là $8,44 \pm 0,73$. Số lượng tiểu cầu và bạch cầu trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ. Người bệnh nhập viện trong tình trạng thiếu máu nặng ($Hb < 8g/dL$) chiếm 42,8%, thiếu máu trung bình ($Hb: 8 - 10g/dL$) chiếm

21,4% và thiếu máu nhẹ/không thiếu máu ($Hb \geq 10g/dL$) chiếm 35,8%. Đặc điểm chung APTT kéo dài đơn độc, PT bình thường, Fibrinogen bình thường hoặc tăng. Xét nghiệm APTT hỗn hợp phụ thuộc thời gian không rút ngắn (Bảng 3).



Biểu đồ 1. Phân bố nồng độ yếu tố VIII



Biểu đồ 2. Phân bố định lượng chất ức chế yếu tố VIII

Nhận xét: Có 78,6% NB có nồng độ yếu tố VIII $\leq 1\%$ (mức độ nặng), chiếm đa số. Nhóm NB có nồng độ yếu tố VIII từ $> 1\%$ đến $< 5\%$ (mức độ trung bình) và nhóm $\geq 5\%$ (mức độ nhẹ) lần lượt là 7, 1% và 14,3% (Biểu đồ 1). Đa số NB có nồng độ chất ức chế yếu tố VIII từ 5 - 20BU và $> 20 \text{ BU}$ với tỉ lệ 42,9% cho mỗi nhóm. Nhóm người bệnh có nồng độ ức chế yếu tố VIII $< 5 \text{ BU}$ chỉ chiếm 14,2% (Biểu đồ 2).

3.2. Hiệu quả điều trị

Phác đồ điều trị: Corticoid đơn trị (3 trường hợp), phối hợp 2 thuốc Corticoid - Cyclophosphamide (8 trường hợp), phối hợp 3 thuốc Corticoid - Cyclophosphamide - Rituximab (3 trường hợp). Có 3 người bệnh khởi đầu điều trị với 2 thuốc, nhưng không đáp ứng sau 2 - 4 tuần điều trị và/hoặc có xuất huyết nặng được bổ sung thêm Rituximab.

Bảng 4. Biến cố xuất huyết và điều trị

Biến cố xuất huyết mới (N=14)	N (%)
Tiểu máu	1 (7,1)
Xuất huyết ổ bụng và cơ thắt lưng chậu	1 (7,1)
Chảy máu vết thương lười	1 (7,1)
Không	11 (78,7)
Số hồng cầu lắng được truyền (N=14)	
Truyền < 5 đơn vị hồng cầu lắng	5 (35,7)
Truyền > 5 đơn vị hồng cầu lắng	2 (14,3)
Không truyền hồng cầu lắng	7 (50)
Điều trị cầm máu (N=14)	
Tranexamic acid	4 (28,6)
Phức hợp Protrombin cô đặc (FEIBA)	2 (14,3)
Không cần điều trị cầm máu	8 (57,1)

Nhận xét: Trong suốt quá trình điều trị, 78,7% NB không ghi nhận biến cố xuất huyết mới. Trong nhóm có biến cố xuất huyết mới, 2/3 NB có xuất huyết nặng đe dọa tính mạng cần truyền > 5 đơn vị HCL và điều trị cầm máu bằng FEIBA (Bảng 4). Có 3 NB bỏ theo dõi. Trên 11 NB được theo dõi đầy đủ, 1 NB tử vong trước tuần thứ 3 do xuất huyết nặng, 72,7% (8/11) NB đạt CR, 18,1% (2/11) NB đạt PR. Thời gian nghiên cứu trung vị là 7 tháng với thời gian theo dõi thấp nhất là 2 tuần (NB tử vong) và dài nhất là 15 tháng. Đến thời điểm hoàn thành nghiên cứu, chưa ghi nhận trường hợp NB tái phát.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ học

Hemophilia A mắc phải là một bệnh lý rối loạn đông máu hiếm gặp, thường liên quan đến người lớn tuổi hoặc phụ nữ sau sinh [4], [5]. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung vị là 46 (dao động 36 - 84 tuổi), thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu trên thế giới như của Paul Knoebl (73,9 tuổi) hay Lay Tay (78 tuổi) [4], [7]. Tỷ lệ giới tính trong nghiên cứu là nữ/nam 1,8/1, tương tự

với dữ liệu của Peter W. Collins (1,34/1) nhưng khác biệt so với Paul Knoebl (0,88/1), có thể do cỡ mẫu hạn chế và sự khác biệt về chủng tộc [4], [8].

Về bệnh lý đi kèm, 64% người bệnh có ít nhất một bệnh lý đồng mắc, trong đó đái tháo đường tuýp 2, tăng huyết áp và viêm dạ dày là phổ biến nhất. Khoảng 21,4% người bệnh có từ hai bệnh lý đi kèm trở lên. Một trường hợp có kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính gợi ý khả năng liên quan đến bệnh tự miễn, mặc dù chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định.

4.2. Đặc điểm lâm sàng sinh học lúc nhập viện

Biểu hiện xuất huyết xảy ra ở tất cả NB. Vị trí xuất huyết dưới da chiếm 100% trường hợp. Các vị trí khác như xuất huyết niêm mạc miệng (14,3%), xuất huyết trong cơ (trừ cơ thắt lưng chậu) (35,7%) và xuất huyết khớp (14,3%) cũng được ghi nhận. Tỷ lệ xuất huyết khớp thấp, phù hợp với đặc điểm của AHA mắc phải, trái ngược với Hemophilia A bẩm sinh. Các vị trí xuất huyết đe dọa tính mạng như xuất huyết cơ thắt lưng chậu, tiểu máu, xuất huyết tiêu hóa dưới, tụ máu vùng mặt sau chấn thương, xuất huyết

vết thương ở lưỡi, xuất hiện đơn lẻ với tỷ lệ 7,1% cho mỗi loại. Đa số NB nhập viện trong tình trạng sinh hiệu ổn định, cho thấy xuất huyết lúc chẩn đoán thường không ở mức độ nghiêm trọng đe dọa ngay lập tức, tuy nhiên xuất huyết trong cơ tiềm ẩn nguy cơ chèn ép khoang. Hầu hết NB chưa được xử trí cầm máu thích hợp tại tuyến trước hoặc trước nhập viện, cùng với tình trạng thiếu máu lâm sàng lúc nhập viện, phản ánh sự chậm trễ trong chẩn đoán và khởi động điều trị.

Kết quả cận lâm sàng lúc nhập viện cho thấy đa số tình trạng thiếu máu với mức Hemoglobin trung bình là $8,44 \pm 0,73$ g/dL, trong đó 42,8% NB thiếu máu nặng. Số lượng tiểu cầu và bạch cầu thường trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ. Xét nghiệm đông máu đặc trưng là APTT kéo dài đơn độc, trong khi PT và Fibrinogen bình thường hoặc tăng. Mức APTT trung bình là $75,5 \pm 3,34$ giây. Xét nghiệm APTT hỗn hợp ủ 2 giờ không rút ngắn ở 93% NB, cùng với định lượng chất ức chế yếu tố VIII dương tính, khẳng định sự hiện diện của chất ức chế yếu tố VIII, đặc điểm then chốt trong chẩn đoán AHA. Hoạt tính yếu tố VIII giảm ở tất cả bệnh nhân ($< 50\%$), trong đó 78,6% có yếu tố VIII rất thấp ($\leq 1\%$), mức độ nặng, cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Peter W. Collins [8]. Nồng độ chất ức chế yếu tố VIII phổ biến ở mức 5 - 20 BU và > 20 BU (mỗi nhóm chiếm 42,9%), tương đồng với dữ liệu từ Vương quốc Anh [8]. Nhóm nghiên cứu cho rằng, khả năng chẩn đoán sớm và khả năng tiếp cận với y tế ảnh hưởng rất lớn đến tỉ lệ bệnh nặng lúc chẩn đoán trong nghiên cứu này.

4.3. Đánh giá hiệu quả điều trị

Mục tiêu điều trị là kiểm soát chảy máu và loại trừ chất ức chế. Các phác đồ ức chế

miễn dịch dựa trên khuyến cáo được áp dụng, bao gồm Corticosteroid đơn trị hoặc kết hợp với Cyclophosphamide hoặc Rituximab tùy thuộc mức độ yếu tố VIII và nồng độ chất ức chế. 78,5% NB. được khởi đầu bằng phác đồ kết hợp Corticosteroid và Cyclophosphamide. Ba NB được bổ sung Rituximab sau đó do không đáp ứng hoặc có biến cố xuất huyết nặng. Việc tiếp cận các chế phẩm bắc cầu đông máu như FEIBA hay rFVIIa còn rất hạn chế do chi phí cao, chỉ 2 trong 14 NB được sử dụng FEIBA để cầm máu. Sau khi loại trừ 3 NB bỏ theo dõi và 1 trường hợp tử vong sớm, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) là 72,7% (8/11 NB), gần với tỷ lệ CR trong các phác đồ có Corticosteroid từ các dữ liệu của Vương Quốc Anh trong nghiên cứu của Peter W. Collins (75 - 78%) [8]. Một trường hợp tử vong được ghi nhận là NB lớn tuổi nhất (84 tuổi), có nhiều bệnh nền và nồng độ chất ức chế không cao, nhưng vẫn diễn biến xuất huyết nặng, cho thấy tuổi cao và bệnh lý đi kèm có liên quan đến tiên lượng bệnh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bước đầu trên 14 người bệnh AHA tại bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng điển hình của bệnh, thường gặp ở người lớn tuổi, nhiều bệnh đi kèm, biểu hiện xuất huyết đa dạng, trong đó xuất huyết dưới da và trong cơ chiếm đa số. Điều trị ức chế miễn dịch mang lại tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 72,7% trên nhóm người bệnh được theo dõi đầy đủ, cho thấy hiệu quả khả quan ban đầu, giúp ngăn ngừa xuất huyết tiến triển và từ đó giảm gánh nặng của điều trị cầm máu trên người bệnh AHA.

VI. KIẾN NGHỊ

Để cải thiện kết cục bệnh nhân Hemophilia A mắc phải, việc tăng cường nhận diện và nâng cao kiến thức về bệnh lý này trong cộng đồng y khoa là tối quan trọng nhằm thúc đẩy chẩn đoán sớm và can thiệp kịp thời. Bên cạnh đó, các nghiên cứu trong tương lai cần được tiến hành với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá một cách toàn diện hiệu quả của các chiến lược điều trị hiện có và xác định rõ ràng hơn các yếu tố tiên lượng bệnh. Song song đó, việc cải thiện khả năng tiếp cận các liệu pháp cầm máu chuyên biệt, đặc biệt là các chế phẩm bypass, là cần thiết để quản lý hiệu quả các biến cố xuất huyết, qua đó nâng cao chất lượng chăm sóc cho người bệnh AHA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huth-Kühne, A., et al. (2009).** International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*, 94(4), 538-545.
2. **Tiede, A., et al. (2015).** Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*, 125(7), 1091-1097.
3. **Franchini, M., et al. (2017).** Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology*, 22(9), 514-520.
4. **Knoebl, P., et al. (2012).** Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *British Journal of Haematology*, 159(4), 622-631.
5. **Michiels, J. J. (2000).** Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 6(2), 82-86.
6. **Tiede, A., et al. (2020).** International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 105(7), 1791-1801.
7. **Tay, L., et al. (2009).** Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35(07), 769-777.
8. **Collins, P. W., et al. (2007).** Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*, 109(5), 1870-1877.

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN HEMOPHILIA ĐƯỢC CAN THIỆP PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Nguyễn Minh Tuấn¹, Trần Phương Uyển¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các đặc điểm dân số học, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ở bệnh nhi hemophilia được can thiệp phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca các bệnh nhân hemophilia nhập Bệnh viện Nhi đồng 1. **Kết quả:** Có 31 lượt bệnh nhân hemophilia có can thiệp phẫu thuật. Tuổi trung vị là 7,3 tuổi. Hemophilia mức độ trung bình chiếm 61,3%, nặng là 6,5%. Bệnh nhân có chất ức chế chiếm 16,1%. Tỷ lệ phẫu thuật lớn và phẫu thuật nhỏ lần lượt là 74,2%, 25,8%. Tỷ số aPTT/aPTT chứng có trung vị là 1,3. Trung vị lượng yếu tố đông máu cần truyền trước phẫu thuật ở bệnh nhân hemophilia A là 31,4 IU/kg/lần, hemophilia B là 66,7 IU/kg/lần. 51,6% bệnh nhân được dùng thuốc chống tiêu sợi huyết trước phẫu thuật. Tổng lượng yếu tố VIII cần truyền trong thời gian nằm viện có trung vị là 170,7 IU/kg, yếu tố IX là 113,1 IU/kg. Trung vị tổng thời gian điều trị yếu tố đông máu là 6 ngày. 71% bệnh nhân được sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết sau phẫu thuật. Tỷ lệ chảy máu nặng là 22,6%. Trung vị thời gian nằm viện hậu phẫu là 7 ngày. **Kết luận:** Can thiệp phẫu thuật ở bệnh nhân hemophilia là một thách thức nhưng có thể thực

hiện được nhờ tiến bộ trong điều trị và phối hợp đa chuyên khoa.

Từ khóa: Hemophilia, phẫu thuật, đặc điểm.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA IN PERIOPERATIVE PERIOD AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Objectives: Determine demographic, clinical, paraclinical characteristics and treatment in patients with hemophilia in perioperative period. **Materials and methods:** Descriptive case series study on patients with hemophilia admitted to Children's Hospital 1. **Results:** There were 31 hospitalizations of hemophilia patients with surgical intervention. The median age of patients was 7.3 years. Moderate phenotype accounted for 61.3% and severe phenotype at 6.5%. The inhibitor presence rate was 16.1%. The rates of major and minor surgeries were 74.2% and 25.8%, respectively. The median aPTT/aPTT control ratio was 1.3. The median amount of clotting factor infusion for preoperative period in hemophilia A patients was 31.4 IU/kg/dose, while for hemophilia B it was 66.7 IU/kg/dose. 51.6% of patients received antifibrinolytic medication before surgery. The median total amount of factor VIII required during hospitalization was 170.7 IU/kg and factor IX is 113.1 IU/kg. The median total duration of replacement clotting factor therapy was 6 days. 71% of patients were administered antifibrinolytic drugs postoperatively. The rate of severe bleeding was 22.6%. The median length

¹Khoa Sốt xuất huyết – Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 1

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Tuấn

SĐT: 0938007313

Email: tuannm@nhidong.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

of stay was 7 days. **Conclusions:** Surgical intervention in hemophilia patients is a challenge, but it is feasible due to advances in treatment and multidisciplinary collaboration.

Keywords: Hemophilia, surgery, characteristics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là bệnh rối loạn đông máu di truyền phổ biến, quản lý điều trị phẫu thuật (PT) cho bệnh nhân hemophilia rất quan trọng do nguy cơ biến chứng hậu phẫu cao [1]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy việc kết hợp đa ngành giúp giảm thiểu nguy cơ chảy máu và tử vong sau PT [2], [3]. Tuy nhiên, tình trạng hạn chế về nguồn lực và thiếu nghiên cứu về hiệu quả điều trị tại Việt Nam đã đặt ra nhu cầu nghiên cứu thêm về đặc điểm và điều trị bệnh nhân hemophilia sau PT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả hàng loạt ca.

2.2. Dân số nghiên cứu: Bệnh nhân hemophilia nhập khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi đồng 1 tháng 01/2018 đến tháng 09/2024 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.1. Tiêu chí chọn mẫu

Bệnh nhân hemophilia nhập khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 01/2018 đến tháng 09/2024 và thỏa

3 tiêu chí bao gồm: (1) Chẩn đoán xác định hemophilia dựa trên xuất huyết trên lâm sàng và thời gian aPTT kéo dài và định lượng yếu tố VIII/IX < 40%; hay xuất huyết trên lâm sàng và có giấy xuất viện được chẩn đoán hemophilia A hay B; (2) Được phẫu thuật và theo dõi tại Bệnh viện Nhi đồng 1; (3) Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chí loại ra

- Bệnh nhân hemophilia mắc phải hoặc hồ sơ bệnh án dưới 80% thông tin cần thu thập.

2.3. Cỡ mẫu: Lấy trọn mẫu.

2.4. Phân tích số liệu

Chúng tôi phân loại tình trạng chảy máu hậu phẫu gồm mức độ chảy máu nặng, nhẹ, không chảy máu theo Schulman dựa trên đánh giá mức độ mất máu trước và sau PT, có chảy máu tái phát hay chảy máu ở cơ quan quan trọng hay không vì dân số trong nghiên cứu đa số là hồi cứu [4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 31 lượt bệnh nhân hemophilia nhập viện có can thiệp PT và điều trị, trong đó có 26 bệnh nhân hemophilia với 1 bệnh nhân nhập viện can thiệp PT 3 lần, 3 bệnh nhân nhập viện can thiệp PT 2 lần.

3.1. Đặc điểm dân số học, lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhi hemophilia trước can thiệp PT

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhi hemophilia trước can thiệp phẫu thuật

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi (năm)	7,3 (5,4 – 10,2)
Giới	
Nam	31 (100)
Nữ	0 (0)

Tình trạng dinh dưỡng	
Béo phì	3 (9,7)
Thừa cân	7 (22,6)
Không béo phì/thừa cân	21 (67,7)
Loại hemophilia	
Hemophilia A	21 (67,7)
Hemophilia B	10 (32,3)
Mức độ nặng hemophilia	
Nặng	2 (6,5)
Trung bình	19 (61,3)
Nhẹ	10 (32,3)
Chất ức chế trước phẫu thuật	
Có	5 (16,1)
Bệnh lý đồng mắc	
Có	14 (45,2)
Loại phẫu thuật	
Phẫu thuật lớn	23 (74,2)
Phẫu thuật nhỏ	8 (25,8)
Điều trị dự phòng	
Có	0 (0)

Độ tuổi trung vị được can thiệp PT là 7,3 tuổi. Tình trạng mắc chất ức chế ghi nhận trước PT là 16,1%. Trong 5 ca mắc chất ức chế, có 1 bệnh nhân hemophilia B, 4 ca còn lại là hemophilia A.

45,2% trường hợp có bệnh lý đồng mắc khi được can thiệp PT bao gồm điếc thần

kinh, chẻ vòm, di chứng não, thông liên thất, suy tim, viêm ruột thừa, viêm túi thừa Meckel, viêm loét dạ dày tá tràng do *Helicobacter pylori*, xuất huyết tiêu hoá trên/dưới, áp xe mũi, nhiễm trùng huyết.

3.2. Đặc điểm các loại phẫu thuật

Bảng 2. Đặc điểm các loại phẫu thuật ở bệnh nhi hemophilia

Đặc điểm		Kết quả
Phẫu thuật lớn (ca) (N = 23)	Đầu mặt cổ	6 (26,1)
	Lồng ngực - mạch máu	2 (8,7)
	Bụng	5 (21,7)
	Chỉnh hình	6 (26,1)
	Nội soi tiêu hoá	4 (17,4)
Phẫu thuật nhỏ (ca) (N= 8)	Nhỏ răng	5 (62,5)
	Da, niêm mạc	3 (37,5)

Trong nhóm PT lớn, PT đầu mặt cổ và PT chỉnh hình chiếm ưu thế (52,2%), cụ thể, trong nhóm PT chỉnh hình, 5 trường hợp bị

gãy xương vì tai nạn cần nhập viện mổ kết hợp xương và nhập viện lần 2 để rút đinh kết hợp xương, 1 trường hợp PT đoạn chi vì biến

chứng khối u giả do hemophilia ở khớp ngón 1 tay gây hoại tử ngón 1; ở nhóm PT đầu mặt cổ, 1 trường hợp PT tạo hình vòm họng vì dị tật hở vòm họng bẩm sinh, 1 trường hợp PT cấy ốc tai vì điếc thần kinh bẩm sinh, 2 trường hợp PT dẫn lưu, bóc tách khối máu tụ vùng mặt, 2 trường hợp PT biến chứng khối u giả do hemophilia ở xương gò má/xương

hàm trên. Trong nhóm PT lớn, PT vùng đầu mặt cổ và cơ xương khớp chiếm ưu thế hơn 50% các ca nhập viện PT. Trong nhóm PT nhỏ, nhỏ răng chiếm gần 2/3 các ca nhập viện PT.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhi hemophilia trước can thiệp phẫu thuật

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhi hemophilia trước can thiệp PT

Đặc điểm (N là số ca được thực hiện xét nghiệm tương ứng)	Kết quả
PT (giây) (N = 31)	13,7 (13,3 – 15,4)
INR (N = 31)	1,1 (1,0 – 1,2)
APTT (giây) (N = 31)	36,2 (32,9 – 38,5)
APTT ratio (N = 31)	1,3 (1,1 – 1,3)
Số lượng tiểu cầu (K/uL) (N = 31)	310 (245 – 352)
Hgb trước phẫu thuật (g/dL) (N = 31)	11,3 (9,7 – 12,7)
Hct trước phẫu thuật (%) (N = 31)	33,3 (29,9 – 37,4)

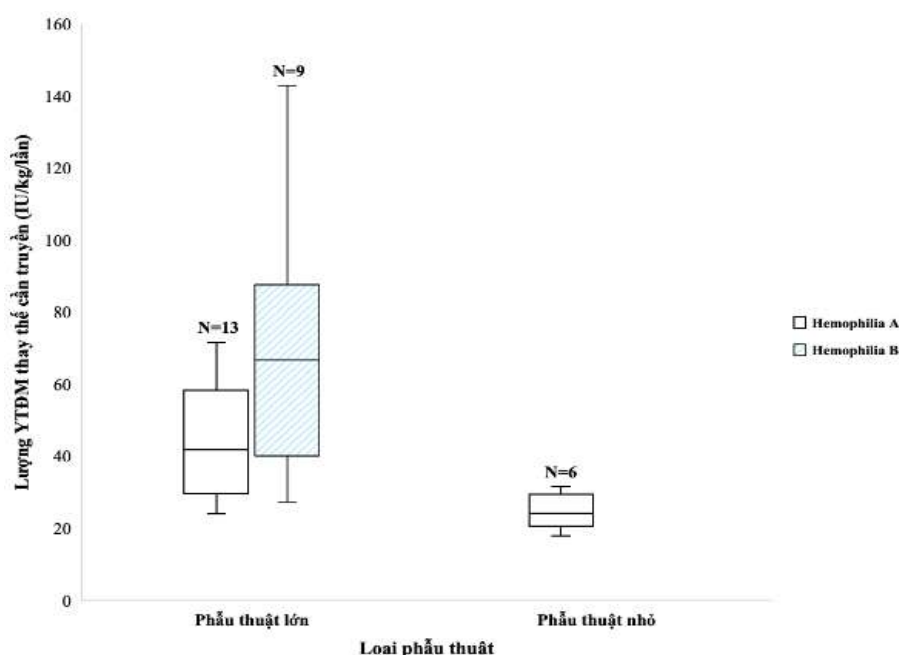
3.4. Đặc điểm điều trị bằng chế phẩm chứa yếu tố đông máu (YTĐM) và các phương pháp hỗ trợ ở bệnh nhi hemophilia trước can thiệp phẫu thuật

Bảng 4. Đặc điểm điều trị trước can thiệp phẫu thuật

Đặc điểm (N là số ca được điều trị tương ứng)	Kết quả
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền hồng cầu lắng trước PT	7 (22,6)
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền kết lửa lạnh trước PT	9 (29)
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền huyết tương tươi đông lạnh trước PT	4 (12,9)
Thể tích hồng cầu lắng cần truyền trước PT (mL/kg) (N = 7)	8,3 (5,1 – 15,6)
Thể tích kết lửa lạnh cần truyền trước phẫu thuật (mL/kg) (N = 9)	14,5 (11 – 16,2)
Thể tích huyết tương tươi đông lạnh cần truyền trước PT (mL/kg) (N=4)	21,8 (11,9 – 34,3)
Lượng YTĐM thay thế cần truyền trước phẫu thuật (IU/kg/lần)	
Hemophilia A (N=19)	31,4 (25 – 50)
Hemophilia B (N=9)	66,7 (40 – 87,5)
Sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết trước phẫu thuật	
Có	16 (51,6)
Sử dụng rVIIa trước phẫu thuật	
Có	0 (0)
Sử dụng DDAVP trước phẫu thuật	
Có	0 (0)
Sử dụng APCC trước phẫu thuật	
Có	1 (3,2)

Trung vị lượng YTĐM cần truyền trước PT ở nhóm bệnh nhân hemophilia A là 31,4 IU/kg/lần, thấp hơn so với nhóm bệnh nhân hemophilia B là 66,7 IU/kg/lần. 1 bệnh nhân

được dùng APCC trước PT, không ghi nhận trường hợp nào được dùng rVIIa, DDAVP trước PT.



Biểu đồ 1. Biểu đồ mô tả lượng YTĐM thay thế cần truyền trước phẫu thuật

Lượng yếu tố VIII cần truyền trước PT ở nhóm bệnh nhân PT lớn là 41,7 IU/kg/lần (khoảng tứ phân vị 29,6 – 58,3 IU/kg/lần), yếu tố IX là 66,7 IU/kg/lần (khoảng tứ phân vị 40 – 87,5 IU/kg/lần).

Nhóm PT nhỏ có 6 bệnh nhân hemophilia A được dùng YTĐM trước PT, không có

bệnh nhân hemophilia B, lượng yếu tố VIII dùng trước PT có trung vị là 24,2 IU/kg/lần (khoảng tứ phân vị 20,7 – 29,3 IU/kg/lần).

3.5. Đặc điểm điều trị bằng chế phẩm chứa YTĐM và các phương pháp hỗ trợ ở bệnh nhi hemophilia sau can thiệp phẫu thuật

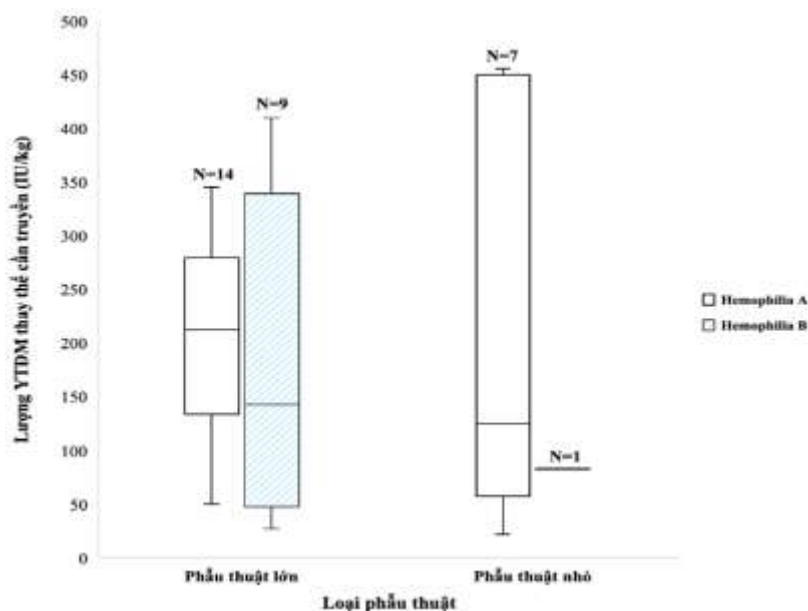
Bảng 5. Đặc điểm điều trị sau can thiệp phẫu thuật

Đặc điểm (N là số ca được điều trị tương ứng)	Kết quả
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền hồng cầu lắng sau PT	7 (22,6)
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền kết lửa lạnh sau PT	4 (12,9)
Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền huyết tương tươi đông lạnh sau PT	6 (19,4)
Thể tích hồng cầu lắng cần truyền sau phẫu thuật (mL/kg) (N = 7)	11,3 (8,1 – 12,5)
Thể tích kết lửa lạnh cần truyền sau phẫu thuật (mL/kg) (N = 4)	10,9 (10,2 – 13,8)

Thể tích huyết tương tươi đông lạnh cần truyền sau phẫu thuật (mL/kg) (N = 6)	14,5 (13,1 – 16,7)
Lượng YTĐM thay thế cần truyền sau phẫu thuật (IU/kg/ngày)	
Hemophilia A (N=19)	25,2 (22,2 – 32,3)
Hemophilia B (N=7)	22,0 (15 – 37,5)
Tổng lượng YTĐM thay thế cần truyền trong thời gian nằm viện (IU/kg)	
Hemophilia A (N=21)	170,7 (113,6 – 301,7)
Hemophilia B (N=10)	113,1 (48,8 – 333,7)
Sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết sau phẫu thuật	
Có	22 (71)
Sử dụng rVIIa sau phẫu thuật	
Có	0 (0)
Sử dụng DDAVP sau phẫu thuật	
Có	0 (0)
Sử dụng APCC sau phẫu thuật	
Có	1 (3,2)
Tổng thời gian sử dụng YTĐM thay thế (ngày)	6 (2 – 8)

Tỉ lệ bệnh nhân cần truyền máu sau PT chiếm gần ¼ trường hợp. Trung vị lượng yếu tố VIII và IX cần dùng sau PT lần lượt là 25,2 IU/kg/ngày và 22,0 IU/kg/ngày. Tổng lượng YTĐM VIII và IX cần truyền trong thời gian nằm viện lần lượt có trung vị là

170,7 IU/kg và 113,1 IU/kg. 70% bệnh nhân được sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết sau PT. 1 bệnh nhân được dùng APCC sau PT (3,2%), không ghi nhận trường hợp nào được dùng rVIIa, DDAVP sau PT.



Biểu đồ 2. Biểu đồ mô tả lượng YTĐM thay thế cần truyền trong thời gian nằm viện

Tổng lượng yếu tố VIII cần truyền trong thời gian nằm viện ở nhóm bệnh nhân PT lớn là 212,6 IU/kg (khoảng tứ phân vị 133,7 – 279,9 IU/kg), yếu tố IX là 142,9 IU/kg (khoảng tứ phân vị 47,5 – 339,2 IU/kg). Tổng lượng yếu tố yếu tố VIII dùng trong thời gian nằm viện ở nhóm PT nhỏ là 125

IU/kg (khoảng tứ phân vị 57,1 – 450 IU/kg), chỉ có 1 bệnh nhân hemophilia B trong nhóm PT nhỏ với lượng yếu tố IX được dùng là 83,3 IU/kg.

3.6. Kết quả điều trị bệnh nhi hemophilia được can thiệp phẫu thuật

Bảng 6. Kết quả điều trị bệnh nhi hemophilia được can thiệp phẫu thuật

Đặc điểm		Kết quả
Tình trạng chảy máu hậu phẫu	Chảy máu nặng	7 (22,6)
	Chảy máu nhẹ	7 (22,6)
	Không chảy máu	17 (54,8)
Thời gian nằm viện (ngày)		7 (4 – 12)
Thời gian chảy máu hậu phẫu (ngày)		2 (1 – 6)
Tử vong	Có	0 (0)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số học, lâm sàng của bệnh nhi hemophilia trước can thiệp phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân hemophilia có tình trạng dinh dưỡng bình thường hoặc suy dinh dưỡng, phù hợp với xu hướng chung trên thế giới [5]. Tỷ lệ thừa cân và béo phì ở bệnh nhân hemophilia đang gia tăng, gây khó khăn trong quản lý điều trị, làm nặng thêm các vấn đề viêm khớp, rối loạn cơ, tăng nguy cơ tim mạch và cần tăng liều YTĐM. Kết quả nghiên cứu có 5/31 ca mắc chất ức chế, trong đó có 4 ca là bệnh nhân hemophilia A, 1 ca là bệnh nhân hemophilia B, điều này phù hợp với ghi nhận của y văn. Tỷ lệ bệnh nhân có chất ức chế của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của NHL Giang là 7,4% và NTM Lan là 1,88% [6], [7]. Sự chênh lệch này có thể giải thích vì các bệnh nhi hemophilia trước khi được can thiệp PT sẽ được tầm soát chất ức chế, bên cạnh đó việc tầm soát chất ức chế tại Việt Nam hiện vẫn

chưa được thực hiện thường quy như khuyến cáo. Ngoài ra, chúng tôi tầm soát chất ức chế bằng phương pháp aPTT hỗn hợp, không kiểm tra lại bằng phương pháp Bethesda. Xét nghiệm aPTT hỗn hợp ghi nhận xét nghiệm này có độ nhạy là 7%, độ đặc hiệu 100% trong việc tầm soát chất ức chế, điều này đặt ra vấn đề nghiên cứu của chúng tôi cần sử dụng một xét nghiệm có độ nhạy cao hơn. Brendan Kleiboer ghi nhận tỷ lệ có chất ức chế là 12% và chất ức chế là nguy cơ gây chảy máu nặng sau PT [2].

4.2. Đặc điểm các loại phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận PT lớn chiếm ưu thế hơn so với nhóm PT nhỏ. Trong nhóm PT lớn, PT đầu mặt cổ và PT chỉnh hình chiếm ưu thế (52,2%). Trong nhóm PT nhỏ, nhổ răng chiếm ưu thế các trường hợp (62,5%), điều này phù hợp vì các bệnh nhi ở lứa tuổi này đang trong giai đoạn thay răng sữa, những trường hợp còn lại bao gồm rạch lẹo mi mắt, cắt lọc khối máu tụ niêm mạc má. Theo dữ liệu của Chương trình cải thiện chất lượng PT quốc

gia của Học viện ngoại khoa Hoa Kỳ dành cho Nhi khoa, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ các loại PT trong nhóm bệnh nhi hemophilia chúng tôi nghiên cứu và nhóm bệnh nhi trong dân số chung của Mỹ tương đồng, trong đó tỉ lệ PT cơ xương khớp của chúng tôi cao hơn [8].

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân hemophilia trước can thiệp phẫu thuật

Trung vị aPTT của chúng tôi là 36,2 giây, tương tự nghiên cứu của Ruben Rhoades là 37,1 giây [3]. Chỉ số aPTT trong nghiên cứu của chúng tôi là kết quả của xét nghiệm máu lấy sau khi bệnh nhân được chích YTĐM 30 phút. Tỉ số aPTT/aPTT chứng phần lớn đạt $< 1,5$ với trung vị là 1,3, không có chống chỉ định PT, có 2 trường hợp ghi nhận tỉ số aPTT/aPTT chứng của bệnh nhân $> 1,5$ và 2 bệnh nhân này đều có chất ức chế và có biến chứng chảy máu hậu phẫu.

4.4. Đặc điểm và kết quả điều trị bằng chế phẩm chứa YTĐM và các phương pháp hỗ trợ ở bệnh nhi hemophilia được can thiệp phẫu thuật

Trung vị của lượng yếu tố VIII và IX được dùng trước PT là 31,4 IU/kg/lần và 66,7 IU/kg/lần với dự kiến nâng yếu tố lên 62,8% và 66,7%. Nghiên cứu của A. Srivastava (1998), yếu tố VIII và IX được dùng trước PT lần lượt là 76 IU/kg/lần và 77 IU/kg/lần [9]. Sự khác biệt này có thể vì nghiên cứu của A. Srivastava bao gồm 18 bệnh nhân hemophilia mức độ nặng và được PT lớn. Tổng lượng YTĐM VIII và IX được sử dụng trong quá trình nằm viện của nghiên cứu chúng tôi lần lượt là 170,7 IU/kg và 113,1 IU/kg. Trong nghiên cứu của tác giả A. Srivastava, liều trung bình của yếu tố VIII là 260 IU/kg và yếu tố IX là 300 IU/kg, chúng tôi lí giải sự khác biệt này là vì nghiên cứu

của A. Srivastava tập trung ở nhóm hemophilia nặng được PT lớn nên lượng YTĐM dùng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [9].

Tỉ lệ sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết trong nghiên cứu của chúng tôi là 51,6%, cao hơn so với nghiên cứu của Ruben Rhoades là 6,4%, Brendan Kleiboer là 30,4% [2], [3]. Nghiên cứu của Brendan Kleiboer ghi nhận không sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết là một trong các nguy cơ gây chảy máu nặng [2]. Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp sử dụng APCC vì có chất ức chế lưu hành ở bệnh nhân hemophilia A mức độ trung bình. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 5 ca mắc chất ức chế, trong đó có 3 ca được thực hiện PT nhỏ, 2 ca được thực hiện PT lớn. Trong 3 ca mắc chất ức chế được thực hiện PT nhỏ, liều YTĐM dự phòng trước nhỏ răng là 50 – 70 IU/kg, chúng tôi ghi nhận có 2 ca bị chảy máu hậu phẫu và tái nhập viện vì chảy máu tiếp diễn tại vị trí can thiệp. Cả 2 trường hợp trên đều không được sử dụng thuốc chống tiêu sợi huyết trước nhổ răng. Điều trị cầm máu sau nhổ răng 2 trường hợp này bằng kết hợp yếu tố VIII cô đặc lặp lại mỗi 12 giờ và xử lý vết thương tại chỗ gồm gòn tẩm oxy già và thuốc chống tiêu sợi huyết trong 2 ngày thì ngưng chảy máu, có thể do bệnh nhân thuộc chất ức chế nồng độ thấp vì đều thuộc nhóm hemophilia A mức độ trung bình. Trong 2 ca có chất ức chế được PT lớn, 1 bệnh nhân là hemophilia B được điều trị yếu tố IX trước PT chỉnh hình với liều 80 IU/kg, không ghi nhận chảy máu nặng hay tái nhập viện; trường hợp còn lại là hemophilia A được sử dụng APCC 75 IU/kg phối hợp với yếu tố VIII cô đặc với liều yếu tố VIII cô đặc là 50 IU/kg trước PT nội soi, em có chảy máu mức độ nặng sau PT với vị trí xuất huyết ở đường tiêu hoá, bệnh nhân

này sau đó được truyền yếu tố VIII cô đặc liên tục với liều 10 - 12 IU/kg/giờ trong 5 ngày phối hợp với thuốc chống tiêu sợi huyết, sau đó tình trạng của bệnh nhân ổn định, không ghi nhận xuất huyết thêm.

Tỉ lệ chảy máu hậu phẫu chiếm 45,2%, trong đó 22,6% trường hợp bị chảy máu nặng, 22,6% chảy máu nhẹ, 54,8% bệnh nhân không bị chảy máu hậu phẫu. Nghiên cứu của Ruben Rhoades ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân không chảy máu sau PT 93,7%, chảy máu nhẹ 1,6%, chảy máu nặng là 4,8%, nhìn chung tỉ lệ không chảy máu sau PT trong nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, lí giải cho sự khác biệt này chúng tôi cho rằng tỉ lệ bệnh nhân hemophilia mức độ nhẹ trong nghiên cứu của Ruben Rhoades chiếm ưu thế (50,8%), tỉ lệ bệnh nhân có chất ức chế cũng thấp hơn (1,6%) [3].

V. KẾT LUẬN

Can thiệp phẫu thuật ở bệnh nhân hemophilia là thách thức do nguy cơ chảy máu, nhưng có thể thực hiện nhờ tiến bộ trong điều trị và phối hợp đa chuyên khoa, giúp cải thiện và giảm biến chứng. Cần nghiên cứu quy mô lớn hơn, đặc biệt về hemophilia có chất ức chế và theo dõi nồng độ YTĐM, để nâng cao hiệu quả điều trị, nhất là ở các quốc gia có nguồn lực hạn chế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **MD WJR.** Major surgery in haemophilia. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1980;63:111-117.
2. **Kleiboer B, Lamer MA, Cahir LA, et al.** Postoperative bleeding complications in patients with hemophilia undergoing major

orthopedic surgery: A prospective multicenter observational study. J Thromb Haemost. Apr 2022;20(4):857-865.

3. **Ruben Rhoades Mea.** Perioperative Outcomes of Patients with Bleeding Disorders Undergoing Major Surgery at an Academic Hemophilia Treatment Center. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2023;29:1-8
4. **Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, et al.** Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. J Thromb Haemost. 2010;8(1):202-204
5. **Khair K, Little A, Will A, von Mackensen S.** The impact of sport on children with haemophilia. Haemophilia. Nov 2012;18(6):898-905.
6. **Ngô Hoàng Lam Giang, Nguyễn Minh Tuấn, Lâm Thị Mỹ.** Đặc điểm tổn thương khớp trên Xquang của bệnh nhi Hemophilia tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh; 2023; 526(1B).
7. **Nguyễn Thị Mai Lan, Ngô Thụy Minh Nhi, Vũ Đỗ Uyên Vy.** Đặc điểm bệnh nhân hemophilia tại bệnh viện nhi đồng 2 từ 01/2009 đến 12/2011. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2012;16(4)
8. **Raval MV, Dillon PW, Bruny JL, et al.** American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Pediatric: a phase 1 report. J Am Coll Surg. Jan 2011;212(1):1-11.
9. **Srivastava A, Chandy M, Sunderaj GD, et al.** Low-dose intermittent factor replacement for post-operative haemostasis in haemophilia. Haemophilia. Nov 1998;4(6): 799-801.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CẦM MÁU ĐỢT ĐẦU CỦA BỆNH NHÂN HEMOPHILIA A MẮC PHẢI TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2022 - 2024

Nguyễn Thị Hương Ly¹, Nguyễn Thị Mai², Nguyễn Hà Thanh¹

TÓM TẮT

Hemophilia A mắc phải (Acquired Haemophilia - AHA) là bệnh lý rối loạn đông máu hiếm gặp do tự kháng thể kháng yếu tố VIII gây nên. Bệnh thường biểu hiện xuất huyết tự nhiên, có thể mất máu nặng dẫn đến nguy cơ tử vong, bởi thế điều trị cầm máu được đặt lên hàng đầu. **Mục tiêu:** Mô tả kết quả điều trị cầm máu lần đầu ở bệnh nhân AHA tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2024. **Đối tượng:** 31 bệnh nhân AHA điều trị yếu tố đông máu tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. **Phương pháp:** Mô tả phân tích, chọn mẫu toàn bộ. **Kết quả:** Nhóm bắt đầu điều trị bằng yếu tố bypass (rVIIa hoặc aPCC) có tỷ lệ cầm máu bước đầu cao hơn so với nhóm bắt đầu bằng yếu tố VIII (92,3% so với 50%, $p < 0,05$). Có 87,1% (27/31) bệnh nhân cầm máu trong đợt điều trị đầu tiên, 12,9% (4/31) bệnh nhân không cầm máu và đều tử vong do xuất huyết tạng trong 2 tuần đầu. Tỷ lệ xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu là 25,9%, đều xuất hiện khi chưa đạt nồng độ ức chế về âm tính, không có sự khác biệt giữa tỷ lệ xuất huyết lần 2

xuất hiện ở vị trí mới và vị trí cũ. **Kết luận:** Việc sử dụng sớm bypass trong điều trị cầm máu có liên quan đến tăng tỷ lệ cầm máu bước đầu so với sử dụng yếu tố VIII. Tỷ lệ tử vong do xuất huyết còn tương đối cao (12,9%). Tỷ lệ xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu còn khá cao (25,9%), không có sự khác biệt giữa tỷ lệ xuất huyết lần 2 ở vị trí mới và vị trí cũ.

Từ khóa: Hemophilia A mắc phải, cầm máu đợt đầu.

SUMMARY

INITIAL HEMOSTATIC TREATMENT RESULTS IN ACQUIRED HEMOPHILIA A AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, 2022 – 2024

Acquired Hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies against coagulation factor VIII. The disease often presents with spontaneous hemorrhage, which may lead to life-threatening hemorrhage; therefore, hemostatic therapy is considered a primary treatment. **Objective:** To describe the outcomes of initial hemostatic therapy in patients with AHA at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion (NIHBT) from January 2022 to December 2024. **Subjects:** 31 patients with AHA who received coagulation factor therapy at NIHBT. **Methods:** descriptive analysis, total population sampling. **Results:** The group that initiated therapy with bypassing agents (rFVIIa or aPCC) had a higher initial

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương Ly
SĐT: 0326433338

Email: drlyhmu1998@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

hemostasis rate compared to the group that began with factor VIII (92.3% vs. 50%, $p < 0,05$). Hemostasis was achieved in 87.1% (27/31) patients during the initial therapy course, while 12.9% patients (4/31) died due to visceral hemorrhage within the first two weeks of therapy. The rate of recurrent bleeds within the first 60 days were relatively high (25.9%), all occurring before achieving a negative inhibitor titer, no significant difference between recurrence at new sites and at previous bleeding sites. **Conclusion:** Early use of bypassing agents in hemostatic management is associated with improved initial hemostasis rates compared to therapy with factor VIII. The mortality rate due to bleeding in AHA was relatively high (12.9%). The rate of recurrent bleeding in the first 60 days is high (25.9%) with no significant difference between recurrent at new anatomical sites and recurrence at previous bleeding sites.

Keywords: Acquired Hemophilia A, Initial Hemostatic Treatment

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A mắc phải (AHA) là một bệnh lý tự miễn hiếm gặp, tần suất bệnh AHA xấp xỉ từ 1 đến 1,5 trên 1 triệu dân mỗi năm, phần lớn gặp ở người lớn tuổi [1]. Bệnh xảy ra do sự xuất hiện của kháng thể kháng yếu tố VIII, gây giảm cả về nồng độ và chức năng của yếu tố VIII. Lâm sàng thường biểu hiện xuất huyết tự nhiên, đột ngột ở những bệnh nhân (BN) không có tiền sử gia đình hoặc cá nhân xuất huyết trước đó. Việc điều trị bao gồm điều trị cầm máu song song điều trị ức chế miễn dịch nhằm loại bỏ kháng thể. Do biểu hiện xuất huyết của bệnh nhân rất đa dạng, từ không xuất huyết đến xuất huyết nghiêm trọng, nếu không kiểm soát kịp thời gây mất máu nặng nề có nguy cơ đe dọa tính mạng nên điều trị cầm máu được đặt lên ưu

tiên hàng đầu. Để cầm máu, BN AHA có thể sử dụng các tác nhân bắc cầu bao gồm yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp (rFVIIa) hoặc phức hợp Prothrombin hoạt hóa (aPCC). Ngoài ra, liệu pháp bổ sung yếu tố VIII bằng yếu tố VIII cô đặc hoặc tua lạnh có thể được sử dụng để cầm máu ở BN AHA. AHA là bệnh lý hiếm gặp, các hướng dẫn hiện nay trên lâm sàng chỉ giới hạn ở ý kiến các chuyên gia và trung tâm nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm góp phần làm rõ đặc điểm điều trị cầm máu của BN AHA trong dân số Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân được chẩn đoán lần đầu Hemophilia A mắc phải, được điều trị yếu tố đông máu. Tiêu chuẩn loại trừ: BN đang dùng các thuốc chống đông máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 01/2022 – tháng 12/2024 tại Trung tâm Hemophilia, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

• *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả phân tích.

• *Phương pháp:* Chọn mẫu toàn bộ.

• *Chỉ số nghiên cứu:* Đặc điểm bệnh nhân (tuổi, giới, đặc điểm xuất huyết, vị trí xuất huyết, mức độ xuất huyết), chỉ số đông máu (rAPTT, hoạt tính yếu tố VIII, nồng độ ức chế yếu tố VIII), kết quả điều trị cầm máu đợt đầu, xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu.

• *Quy trình áp dụng:* Định lượng rAPTT trên máy ACL-TOP, định lượng hoạt tính yếu tố VIII trên máy ACL-TOP, định lượng nồng độ ức chế yếu tố VIII bằng phương pháp Nijmegen Bethesda tại khoa Đông máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

• *Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu*

cứu:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định Hemophilia A mắc phải theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế 2022 [2].

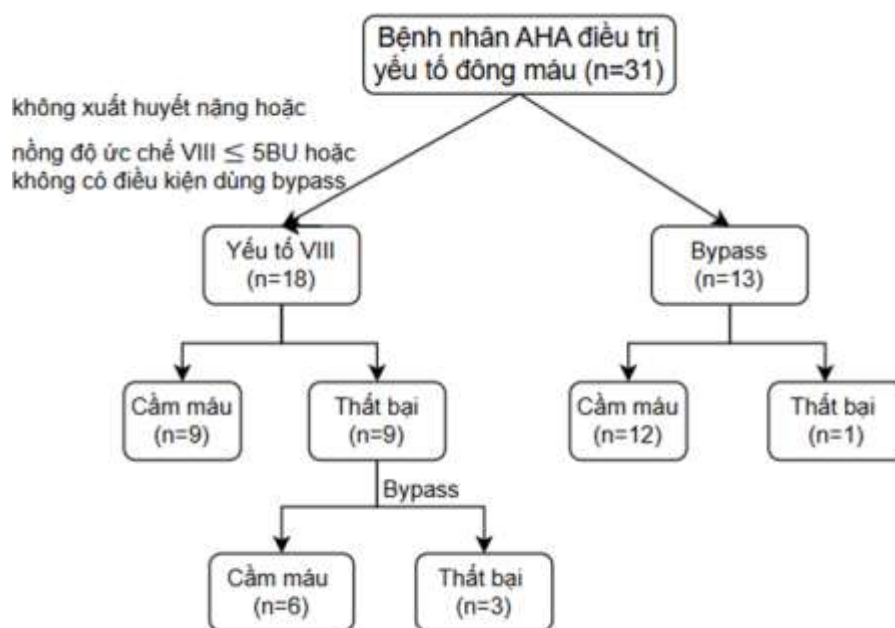
- Đánh giá mức độ xuất huyết theo ISTH 2005 (International Society on Thrombosis

and Haemostasis) [3].

- Tiêu chuẩn thất bại cầm máu theo đồng thuận của các chuyên gia huyết học 2009 [4].

- Tiêu chuẩn cầm máu theo đồng thuận của các chuyên gia huyết học năm 2019 [5].

2.3. Xử lý số liệu



Sơ đồ 1. Các bước tiến hành nghiên cứu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20, tính giá trị trung bình, trung vị, tỷ lệ phần trăm, sử dụng phép so sánh tỷ lệ với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin được bảo mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm lần đầu vào viện

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		N	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 65 tuổi	9	29,0
	≥ 65 tuổi	22	71,0
Tuổi trung bình: $70,1 \pm 2,5$ (Nhỏ nhất – Lớn nhất): (29 - 89)			
Giới	Nam	15	48,4
	Nữ	16	51,6
Tổng số		31	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân ≥ 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao (71,0%). Tỷ lệ trong nghiên cứu là $70,1 \pm 2,5$ tuổi với số bệnh nhân nam và nữ tương đương nhau với $p > 0,05$.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân lần đầu vào viện

		N	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm xuất huyết	Tự nhiên	29	93,5
	Sau chấn thương	1	3,2
	Sau can thiệp	1	3,2
Vị trí xuất huyết	Xuất huyết dưới da	29	93,5
	Xuất huyết trong cơ	20	64,5
	Xuất huyết tạng	9	29,0
	Xuất huyết niêm mạc	3	9,7
Mức độ xuất huyết	Xuất huyết nghiêm trọng	19	61,3
	Xuất huyết không nghiêm trọng	12	38,7
Tổng số bệnh nhân		31	100

Nhận xét: Tỷ lệ xuất huyết tự nhiên chiếm đa số (93,5%). Hai vị trí hay gặp xuất huyết là xuất huyết dưới da (93,5%) và xuất huyết trong cơ (64,5%), tỷ lệ xuất huyết tạng chiếm khá cao (29%). Tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng chiếm khá cao (61,3%).

Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm vào viện lần đầu

Đặc điểm xét nghiệm		N	Tỷ lệ (%)	Trung vị (Nhỏ nhất – Lớn nhất)
rAPTT				2,7 (1,3 - 5,0)
Hoạt tính yếu tố VIII (%)	Mức độ nặng (< 1%)	12	38,7	3,0 (0,1 - 23,1)
	Mức độ trung bình và nhẹ ($\geq 1\%$ và < 40%)	19	61,3	
Nồng độ ức chế yếu tố VIII (BU)	Nồng độ thấp (≤ 5 BU)	3	9,7	36,6 (1,0 - 1318,3)
	Nồng độ cao (> 5 BU)	28	90,3	
Tổng số		31	100	

Nhận xét: APTT của tất cả bệnh nhân đều kéo dài, rAPTT trung vị là 2,7. Nồng độ yếu tố VIII của tất cả đối tượng nghiên cứu đều giảm, tỷ lệ bệnh nhân có hoạt tính yếu tố VIII mức độ nặng là 38,7%. Nồng độ ức chế

yếu tố VIII trung vị là 36,6 BU, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ ức chế yếu tố VIII cao chiếm đến 90,3%.

3.2. Đặc điểm điều trị cầm máu đợt đầu

Bảng 4. Kết quả điều trị cầm máu đợt đầu theo nhóm thuốc

	Bắt đầu với yếu tố VIII (N = 18)	Bắt đầu với yếu tố Bypass (N = 13)	Tổng (N = 31)	Giá trị p
Đáp ứng với phương pháp cầm máu đầu tiên (N) (%)	9 (50,0%)	12 (92,3%)	21 (67,7%)	p < 0,05
Cầm máu sau cả đợt điều trị lần đầu (N) (%)	15 (83,3%)	12 (92,3%)	27 (87,1%)	
Không cầm máu sau cả đợt điều trị lần đầu (N) (%)	3 (16,7%)	1 (7,7%)	4 (12,9%)	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân cầm máu bước đầu bằng bypass (92,3%) cao hơn cầm máu bước đầu bằng yếu tố VIII (50%) với p < 0,05.

Tỷ lệ đáp ứng với yếu tố đông máu cả đợt điều trị đạt khá cao (87,1%). Tuy nhiên, có 12,9% (4/31) bệnh nhân không cầm được máu, đều tử vong do xuất huyết tạng trong vòng 2 tuần đầu.

Bảng 5. Tỷ lệ xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu điều trị (n = 27)

	Xuất huyết vị trí cũ	Xuất huyết vị trí mới	Tổng	Giá trị p
Xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu	4 (14,8%)	3 (11,1%)	7 (25,9%)	p > 0,05
Trung vị nồng độ ức chế yếu tố VIII (BU) (Nhỏ nhất – Lớn nhất)	45,5 (7,9 – 377,5)			

Nhận xét: Tỷ lệ xuất huyết lần 2 xuất hiện trong 60 ngày đầu là 25,9%, tất cả các bệnh nhân này đều chưa đạt nồng độ ức chế VIII về âm tính. Tỷ lệ xuất huyết lần 2 xuất hiện trong 60 ngày đầu giữa vị trí mới và cũ là như nhau với p > 0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm lần đầu vào viện

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 70,1 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 29 và lớn nhất là 89; trong đó 71% các bệnh nhân lớn tuổi, có tuổi ≥ 65 . Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu EACH2 khi nhận thấy bệnh nhân AHA có tuổi dao động từ 62 – 80 tuổi [1]. Theo bảng 1, không có sự khác biệt về giới trong nhóm nghiên cứu với tỷ lệ nam/nữ là 15/16.

Xuất huyết tự nhiên với mức độ nghiêm trọng trở thành đặc điểm lâm sàng nổi bật của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ xuất huyết nghiêm trọng chiếm khá cao, lên đến 61,3%. Chúng tôi nhận thấy vị trí xuất huyết khá đa dạng, bệnh nhân có thể xuất huyết ở một hay nhiều vị trí trong đó xuất huyết dưới da và xuất huyết trong cơ là vị trí hay gặp, với tỷ lệ lần lượt là 93,5% và 64,5%. Mặc dù xuất huyết dưới da là triệu chứng hay gặp nhưng lại ít nguy hiểm, nếu chỉ có xuất huyết dưới da đơn thuần bệnh nhân thường không cần điều trị cầm máu. Xuất huyết trong cơ có thể gây mất máu và gây hội chứng chèn ép khoang, điều trị cầm máu là rất quan trọng. Tỷ lệ xuất huyết tạng chiếm khá cao (29%), xuất huyết tạng là xuất huyết nặng, có thể gây nguy hiểm tính mạng

nếu không được điều trị sớm.

Bệnh gây ra do tự kháng thể liên kết với các vị trí hoạt động trên yếu tố VIII gây ức chế làm giảm nồng độ yếu tố VIII. Bảng 3 cho thấy 100% bệnh nhân có APTT kéo dài, trung vị rAPTT là 2,7 (1,3 - 5). Trung vị hoạt tính yếu tố VIII là 3% (0,1% - 23,1%), trong đó hoạt tính yếu tố VIII mức độ nặng (< 1%) chiếm 38,7%. Trung vị nồng độ chất ức chế VIII là 36,6 BU (1,0 BU - 1318,3 BU,) trong đó tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ chất ức chế cao là 90,3%. Những nghiên cứu lớn như EACH2 hay nghiên cứu của UKHCDO nhận thấy không có mối liên quan giữa hoạt tính yếu tố VIII của bệnh nhân và chất ức chế với mức độ nặng xuất huyết [1], [6], bởi vậy hiện tại theo dõi điều trị cầm máu vẫn đánh giá chủ yếu dựa vào lâm sàng.

4.2. Đặc điểm cầm máu đợt đầu

Hướng dẫn điều trị AHA đồng thuận quốc tế cập nhật năm 2020 dựa trên kinh nghiệm của chuyên gia và dữ liệu nghiên cứu vẫn thống nhất nguyên tắc điều trị bao gồm điều trị cầm máu và điều trị ức chế miễn dịch, trong đó điều trị cầm máu là cấp cứu đặt lên hàng đầu [7]. Theo bảng 4, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ cầm máu bước đầu của nhóm bắt đầu bằng bypass cao hơn so với nhóm bắt đầu bằng yếu tố VIII (92,3% so với 50,0%, $p < 0,05$). Hiệu quả của nhóm bypass hơn yếu tố VIII cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của EACH2 [1]. Điều này được giải thích do yếu tố bypass (rFVIIa hay aPCC) hoạt hóa thrombin theo con đường không cần kích hoạt yếu tố VIII nên thuốc không bị ảnh hưởng bởi chất ức chế, bởi vậy yếu tố bypass được chọn là phương pháp điều trị cầm máu ưu tiên hàng đầu, đặc biệt trên những bệnh

nhân có xuất huyết nghiêm trọng [7].

Tiếp tục phác đồ điều trị, nhận thấy tỷ lệ cầm máu trong cả đợt điều trị khá cao và là 87,1%. Tỷ lệ này tương đương với con số 90% trong nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tùng trên 29 bệnh nhân AHA điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy [8] và con số 84% trong nghiên cứu Nguyễn Văn Nghi (2016) [9]. Mặc dù vậy chúng tôi cũng ghi nhận có 4 bệnh nhân (chiếm 12,9%) không cầm máu, đều tử vong do xuất huyết tạng trong 2 tuần đầu điều trị.

Mặc dù 27 bệnh nhân đã đạt được cầm máu nhưng có đến 25,9% (7/27) xuất hiện xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu tiên, đều xảy ra khi bệnh nhân chưa đạt nồng độ ức chế VIII về âm tính. Điều này có thể được giải thích do nguy cơ chảy máu tái phát sẽ còn tồn tại khi vẫn còn chất ức chế yếu tố VIII và điều này cũng được thể hiện trong Khuyến cáo quốc tế về chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia A mắc phải năm 2020 [7]. Vì thế bên cạnh điều trị cầm máu, nên sớm kết hợp điều trị ức chế miễn dịch khi có chẩn đoán xác định để sớm đưa nồng độ ức chế yếu tố VIII về âm tính. Ngoài ra từ bảng 5, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa tỷ lệ xuất huyết lần 2 giữa vị trí mới và cũ trong 60 ngày đầu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 31 trường hợp bệnh nhân AHA điều trị yếu tố đông máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2022 - 2024 cho một số kết quả sau:

1. Có 87,1% (27/31) bệnh nhân cầm máu trong đợt điều trị đầu tiên, 12,9% (4/31) bệnh nhân không cầm máu và đều tử vong do xuất huyết tạng trong 2 tuần đầu điều trị.

2. Kiểm soát xuất huyết bằng bypass có tỷ lệ cầm máu bước đầu cao hơn (92,3% so với 50%, $p < 0,05$).

3. Tỷ lệ xuất huyết lần 2 trong 60 ngày đầu tiên còn khá cao (25,9%), không có sự khác biệt giữa tỷ lệ xuất huyết lần 2 xuất hiện ở vị trí mới và vị trí cũ.

VI. KIẾN NGHỊ

Việc sử dụng sớm các yếu tố bypass trên những bệnh nhân AHA có xuất huyết có liên quan đến việc tăng tỷ lệ cầm máu bước đầu. Sau khi bệnh nhân đã đạt cầm máu vẫn cần theo dõi sát để phát hiện sớm xuất huyết lần hai, đồng thời nên sớm kết hợp điều trị ức chế miễn dịch ngay từ khi chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baudo F et al (2012).** Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 120(1), 39–46..
2. **Bộ Y Tế. (2022).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/07/2022.
3. **Schulman S. và Kearon C. (2005).** Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **3**(4), 692–694.
4. **Tiede et al (2009).** International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*.
5. **Tiede et al (2019).** Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. *Haemophilia*, 25(6), 969–978.
6. **Collins P.W et al. (2007).** Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*, **109**(5), 1870–1877.
7. **Tiede et al (2020).** International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 105(7), 1791–1801.
8. **Trần Thanh Tùng và cộng sự (2023),** Chẩn đoán và điều trị bệnh hemophilia A mắc phải tại khoa Huyết học - Bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 532 - tháng 11 - Số đặc biệt - 2023, 220-228.
9. **Nguyễn Văn Nghi và cộng sự (2016).** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và đáp ứng điều trị của bệnh nhân Hemophilia mắc phải gặp tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 446- tháng 9- Số đặc biệt - 2016, 1080-1087.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ TRUYỀN MÁU TRÊN NGƯỜI BỆNH THALASSEMIA PHỤ THUỘC TRUYỀN MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Thị Hồng Hoa¹, Nguyễn Phạm Bảo Trân¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Thalassemia là nhóm bệnh huyết sắc tố di truyền phổ biến nhất thế giới với tỷ lệ đột biến chuỗi globin xuất hiện trong khoảng 5% dân số, trong số đó 34% có biểu hiện bệnh [1], [2], [3]. Thể bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu (Transfusion dependent Thalassemia -TDT), đặc trưng bởi tình trạng thiếu máu trầm trọng, đời sống của người bệnh phụ thuộc vào truyền hồng cầu để duy trì hoạt động căn bản hằng ngày. Việc truyền máu đúng và đủ là một yếu tố quan trọng giúp người bệnh TDT duy trì cuộc sống [1]. Điều trị truyền máu trên TDT là một quá trình bao gồm nhiều giai đoạn, từ mục tiêu của việc truyền máu, giám sát truyền máu từ người cho, phân tách thành phần máu, các chứng nghiệm phù hợp và miễn dịch. Song song đó là các tiêu chuẩn quyết định truyền máu, ngưỡng và tần suất truyền máu, thể tích máu truyền vào cùng với việc theo dõi các phản ứng trong và sau quá trình truyền máu [1]. Mục tiêu của truyền máu là cung cấp một chế độ truyền máu an toàn và hiệu quả, đồng thời giảm thiểu gánh nặng của truyền máu đối với cuộc sống hằng ngày, góp phần làm gia tăng chất lượng cuộc sống và hạn chế các biến chứng do tình trạng thiếu máu và do quá tải sắt do máu truyền gây ra trên người bệnh TDT [1], [4], [5]. Từ đó làm gia tăng chất lượng cuộc sống và giảm

thiếu nguy cơ tử vong sớm cho người bệnh TDT. Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học – BTH quản lý số lượng người bệnh TDT khá lớn, trên 1.000 người bệnh tái khám hàng năm và truyền máu định kỳ. **Mục tiêu:** Chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả truyền máu trên người bệnh TDT với mục tiêu mô tả đặc điểm truyền máu trên người bệnh TDT, tỷ lệ truyền máu hiệu quả và xác định các biến cố bất lợi của truyền máu. **Kết quả:** Chúng tôi thu nhận được 300 người bệnh TDT, với tuổi trung vị là 21 tuổi, nữ ưu thế hơn nam (53% so với 47%), thể bệnh nhiều nhất là β -Thalassemia thể nặng/trung bình (76,3%). Với các đặc điểm Hb trước truyền trung bình là $7 \pm 0,5$ g/dL. Trong đó, nhóm < 16 tuổi cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi (7,5 so với 6,95 g/dL) ($p < 0,01$). Tỷ lệ người bệnh có Hb > 9g/dL trước truyền < 16 tuổi cao hơn người bệnh ≥ 16 tuổi (1% so với 0,3%). Thể tích máu thực truyền trung vị là 99 ml/kg/năm. Nhóm < 16 tuổi có thể tích máu thực truyền cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi (117 so với 93 ml/kg/năm) ($p < 0,01$). Truyền máu cùng nhóm ABO Rh chiếm 82%; Truyền máu cùng phenotype hồng cầu chiếm 17,7%. Đặc biệt tỷ lệ truyền máu cùng phenotype hồng cầu ở nhóm < 16 tuổi cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi (59,5% so với 4%) ($p < 0,01$). Tỷ lệ người bệnh có tần suất truyền máu ở mức thấp, trung bình, cao lần lượt là 51,3%, 38,3%, 10,3%. Tần suất truyền máu mức độ thấp ở nhóm ≥ 16 tuổi cao hơn so với nhóm < 16 tuổi (58% so với 31,1%). Hiệu quả truyền máu xét trên 52 người bệnh với 156 lượt truyền có nồng độ Hb trung bình trước truyền là 6,8g/dL, sau truyền máu là 8,8 g/dL ($p < 0,01$), tỷ lệ đạt hiệu quả truyền máu 33,3%. Biến cố bất lợi của truyền máu dựa trên lượng sắt tích tụ hàng ngày do truyền máu ở nhóm < 16 tuổi cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi (0,35 so với

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phạm Bảo Trân
SĐT: 0937480993

Email: tranpb@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

0,27mg/kg/ngày) ($p < 0,01$). Tỷ lệ số lượt có phản ứng truyền máu cấp xảy ra là 1,23%. **Kết luận:** Chúng tôi nhận thấy cần cân nhắc nâng Hb trước truyền đến ngưỡng khuyến cáo tối ưu của tổ chức Thalassaemia thế giới (TIF – Thalassaemia International Federation) ($Hb \geq 9g/dL$), đặc biệt chú trọng người bệnh < 16 tuổi. Ngoài ra, cần tăng cường chỉ định truyền máu cùng phenotype hồng cầu, cân đối giữa tần suất truyền máu, thể tích máu thực truyền và mục tiêu duy trì Hb trước truyền cho phù hợp, cũng như hạn chế lượng sắt tích tụ do truyền máu. Áp dụng các tiêu chuẩn sử dụng máu sao cho đạt hiệu quả truyền máu lâm sàng cao nhất ở người bệnh TDT. Các yếu tố cần chú ý như: thời gian lưu trữ túi hồng cầu lắng < 14 ngày, đăng ký đủ thể tích khối hồng cầu, truyền máu cùng phenotype hồng cầu, chu kỳ truyền máu hợp lý...

Từ khóa: Thalassaemia phụ thuộc truyền máu, nhu cầu truyền máu, mục tiêu truyền máu.

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF BLOOD TRANSFUSION IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIA PATIENTS AT BLOOD AND TRANSFUSION HOSPITAL

Thalassaemia is the most common disorder of genetic hemoglobinopathies in the world with the rate of globin chain mutations occurring in about 5% of the population, in which there are 34% manifestations of the disease. TDT – Transfusion dependent Thalassaemia – characterized by severe anemia, dependence on transfusion to maintain basic daily activities. The adequate and sufficient blood transfusion is an important factor in helping TDT patients maintain their life. Haemovigilance is a multi-stage process, from the aims of blood transfusions, monitoring blood donation, blood component specification, compatibility testing and alloimmunisation. Besides, there are criteria for initiating transfusion therapy, transfusion thresholds and

frequency and volume to be transfused along with monitoring of reactions during and after the blood transfusion process. The aim of blood transfusion is to deliver a safe and effective transfusion regimen whilst minimising the burden of transfusion therapy on everyday life which contributing to increasing the quality of life and limiting complications due to anemia and iron over load. Thereby increasing the quality of life and reducing the risk of premature death for TDT patients. Blood and transfusion hospital manage a lot of TDT patients, annually over 1.000 patients are examined and received regular blood transfusions. We conducted a study to evaluate the effectiveness of blood transfusion in TDT which the aim of describing the characteristics of blood transfusion in TDT, the effective rate and determining adverse events. We had 300 TDT patients, median age 21, female more than male (53% with 47%), the most disease is moderate to severe β Thalassaemia (76,3%). Medium of Pre-transfusion Hb level is $7 \pm 0,5$ g/dL. The patients under 16 years old is higher than over 16 (7,5 with 6,95 g/dL) ($p < 0,01$). The rate of patients with $Hb > 9g/dL$ pre-transfusion in group under 16 years old higher than over 16 (1% with 0,3%). Median annual blood requirement 99mm/kg/year. Group under < 16 year old have annual blood requirement higher than group ≥ 16 year old (117 with 93 ml/kg/year) ($p < 0,01$). The rate of transfused with ABO Rh is 82% and with phenotype red cell is 17,7%. In particular, the rate of transfused phenotype red cell in group under < 16 year old higher than group ≥ 16 year old (59,5% with 4%) ($p < 0,01$). The rate of transfusion in low, medium and high was 51,3%, 38,3% and 10,3%. The low rate of transfusion in group under < 16 year old lower than group ≥ 16 year old (31,1% with 58%). The effectiveness of blood transfusion was evaluated on 52 patient with 156 transfusions. The average Hb before transfusion was 6,8g/dL, after transfusion was

8,8 g/dL ($p < 0,01$). Complication based on annual transfusional iron loading in group under < 16 year old is higher than group ≥ 16 year old (0,35 with 0,27mg/kg/day) ($p < 0,01$). The rate of acute transfusion reactions occurring was 1,23%. Thereby, we consider the necessary to raising Hb level pre-transfusion to the optimal threshold recommended by TIF, especially in patients < 16 year old. In addition, we need to increase the indication for transfusion with the same phenotype red blood cell, balance the frequency of blood transfusion, the actual blood volume transfused and limit annual transfusional iron loading. Investigate applying maximum blood standards to achieve the highest clinical blood transfusion efficiency in TDT patients. The important factors include: storage time < 14 days, registration of sufficient blood volume, transfusion the same red blood cell phenotype, reasonable blood transfusion cycle ...

Keywords: Transfusion dependent thalassemia, demand of transfusion, aim of transfusion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là nhóm bệnh được đặc trưng bởi sự giảm hay không tổng hợp một hay nhiều chuỗi globin bình thường. Hiện nay, dựa trên độ nặng của lâm sàng và nhu cầu truyền máu của người bệnh, về mặt kiểu hình Thalassemia được chia làm 2 nhóm chính: Thalassemia phụ thuộc truyền máu và Thalassemia không phụ thuộc truyền máu. Thể bệnh Thalassemia phụ thuộc truyền máu (Transfusion dependent Thalassemia -TDT), đặc trưng bởi tình trạng thiếu máu trầm trọng, đời sống của người bệnh phụ thuộc vào truyền hồng cầu để duy trì hoạt động căn bản hằng ngày. Việc truyền máu đúng và đủ là một yếu tố quan trọng giúp người bệnh TDT duy trì cuộc sống [4]. Điều trị truyền máu trên TDT là một quá trình bao gồm

nhiều giai đoạn, từ mục tiêu của việc truyền máu, giám sát truyền máu từ người cho, phân tách thành phần máu, các chứng nghiệm phù hợp và miễn dịch. Song song đó là các tiêu chuẩn quyết định truyền máu, ngưỡng và tần suất truyền máu, thể tích máu truyền vào cùng với việc theo dõi các phản ứng trong và sau quá trình truyền máu [3], [5], [11]. Việc truyền máu đúng và đủ, góp phần làm gia tăng chất lượng cuộc sống và hạn chế các biến chứng do tình trạng thiếu máu và quá tải sắt do máu truyền gây ra trên người bệnh TDT [3], [7], [11]. Từ đó làm gia tăng chất lượng cuộc sống và giảm thiểu nguy cơ tử vong sớm cho người bệnh TDT. Để mô tả thực trạng truyền máu trên nhóm người bệnh này, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu với 3 mục tiêu chuyên biệt: Mô tả đặc điểm truyền máu trên người bệnh TDT, xác định tỷ lệ truyền máu hiệu quả và xác định tỷ lệ các biến cố bất lợi của truyền máu trên người bệnh TDT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là người bệnh TDT được điều trị tại BTH từ 01/04/2023 đến 01/04/2024. Với thiết kế nghiên cứu là mô tả hàng loạt ca, áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ chúng tôi tính toán được cỡ mẫu cần ít nhất là 300. Chúng tôi nhận tất cả trường hợp thỏa tất cả tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại trừ. Nội dung nghiên cứu là khảo sát một số đặc điểm về huyết học và truyền máu trên người bệnh TDT điều trị tại BTH: Xác định loại máu truyền, thể tích máu truyền, tần suất truyền máu. Xác định tỷ lệ người bệnh truyền máu đạt hiệu quả mong muốn, xác định các biến cố bất lợi của truyền máu thông qua lượng sắt tích tụ hàng ngày do truyền máu và tỷ lệ phản ứng truyền máu.

Thu thập bằng các chỉ tiết trong hồ sơ bệnh án, phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS16 với độ tin cậy 95%, ngưỡng $p = 0,05$ được chọn có ý nghĩa thống kê cho tất cả các phép kiểm. Các chỉ tiết về thông tin hành chánh, đặc điểm về lâm sàng thể bệnh, nhóm máu. Và đặc điểm về truyền máu, cùng các hiệu quả truyền máu dựa trên nồng độ Hb

sau truyền. Đặc điểm biến cố bất lợi của truyền máu dựa trên lượng sắt tích tụ do truyền máu và các phản ứng truyền máu được ghi nhận.

Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức của bệnh viện, cùng với việc bảo mật các dữ liệu và không phục vụ cho mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Thông tin chung của người bệnh TDT (n=300)

Biến số		Giá trị
Tuổi (năm) (Trung vị và tứ phân vị 25% - 75%) (nhỏ nhất - lớn nhất)		21 (16-32) (3-67)
Giới (n,%)	Nam	141 (47%)
	Nữ	159 (53%)
Nơi cư ngụ (n,%)	TPHCM	127 (42,3%)
	Ngoài TPHCM	173 (57,7%)
Cân nặng (kg) (Trung vị và tứ phân vị 25%-75%) (nhỏ nhất- lớn nhất)		44 (36-50) (12-75)
Thể bệnh (n,%)	Bệnh HbH không mất đoạn	21 (7%)
	Beta thalassemia thể nặng/ trung bình	229 (76,3%)
	Beta thalassemia/ HbE thể nặng/ trung bình	42 (14%)
	Anpha+HbE	1 (0,3%)
	Anpha+Beta+HbE	7 (2,3%)
Nhóm máu (n,%)	A Rh (+)	53 (17,7%)
	B Rh (+)	89 (29,7%)
	AB Rh (+)	23 (7,7%)
	O Rh (+)	134 (44,7%)
	O Rh âm	1 (0,3%)
Phenotype hồng cầu (n,%)	Có	54 (18%)
	Không	246 (82%)

Chúng tôi thu nhận 300 người bệnh vào nghiên cứu, sau khi phân tích chúng tôi thu được các giá trị sau: Tuổi trung vị là 21, giới nữ đa số (53%) nơi cư ngụ ngoài thành phố Hồ Chí Minh đa số (57,7%). Thể bệnh chủ yếu Beta thalassemia thể nặng/ trung bình

(76,3%). Nhóm máu chủ yếu O Rh(+) 44,7%. Có 18% được định phenotype hồng cầu, trong đó phần lớn (83%) là nhóm <16 tuổi. Nhóm có nồng độ Hb trước truyền 6-9g/dL chiếm tỷ lệ cao nhất 88,3%.

Bảng 2. Đặc điểm truyền máu của người bệnh TDT (n=300)

Biến số		Tổng (n=300)	< 16 tuổi (n=74)	≥ 16 tuổi (n=226)	p
Hb trước truyền (g/dL)		7±0,5 (4,2-9,4)*	7,5±0,1 (5,5-9,4)*	6,95 (6,4-7,4)**	<0,01 ^I
Thể tích máu thực truyền (ml/kg/năm)		99 (77-132)**	117 (94-141)**	93 (73-123)**	<0,01 ^I
Loại máu truyền (n,%)	Cùng nhóm ABO Rh	246 (82)	29 (39,2)	217 (96)	<0,01 ^{II}
	Cùng phenotype hồng cầu	53 (17,7)	44 (59,5)	9 (4)	
	Xạ	1 (0,3)	1 (1,4)	0	
Tần suất truyền máu [3] (n,%)	Thấp	154 (51,3)	23 (31,1)	131 (58)	<0,01 ^{II}
	Trung bình	115 (38,3)	42 (56,8)	73 (32,3)	
	Cao	31 (10,3)	9 (12,2)	22 (9,7)	

*Trung bình ± độ lệch chuẩn (nhỏ nhất-lớn nhất), **trung vị và tứ phân vị 25%-75%
^I phép kiểm Mann Whitney, ^{II} phép kiểm χ^2 , ^{III} phép kiểm FISH exact, ^{IV} phép kiểm t test

Nồng độ Hb trước truyền trung bình 7g/dL (4,2-9,4 g/dL) nhóm <16 tuổi là 7,5g/dL cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi (p<0,01).

Thể tích máu thực truyền nhóm <16 tuổi là 117 ml/kg/năm cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi 93 ml/kg/năm (p<0,01). Đa số có tần suất truyền máu thấp 51,3% trong đó chủ yếu là nhóm ≥ 16 tuổi (85%). Tương tự với tần suất truyền máu mức độ cao ở nhóm < 16 cao hơn so nhóm ≥ 16 tuổi (12,2% so với 9,7%) (p < 0,01).

Bảng 3. Nồng độ Hb trước và sau truyền máu (n=156 lượt trên 52 người bệnh)

Biến số (n=156)	Trước truyền	Sau truyền	p
Hb (g/dL)	6,8 ± 0,1 (5,5-8,4)*	8,8 ± 0,1 (6,6-11,7)*	< 0,01 ^{IV}

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng Hb sau truyền máu (n=156 lượt trên 52 người bệnh)

Biến số (n=156)	Đạt	Không đạt	Tổng số
Đáp ứng Hb sau truyền máu (n,%)	52 (33,3%)	104 (66,7%)	156

Hiệu quả truyền máu: xét trên 52 người bệnh với 156 lượt truyền máu, chúng tôi thu nhận được Hb trước truyền trung bình là 6,8 ± 0,1 g/dL, sau truyền máu đã tăng lên thành 8,8 ± 0,1 g/dL (p < 0,01). Có 52 lượt truyền (33,3%) đạt mục tiêu Hb sau truyền.

Bảng 5. Biến cố bất lợi của truyền máu (n=300)

Biến số	Tổng (n=300)	< 16 tuổi (n=74)	≥ 16 tuổi (n=226)	p
Lượng sắt tích tụ do truyền máu (mg/kg/ngày) [3]	0,29 (0,23-0,39)**	0,35 (0,28-0,42)**	0,27 (0,22-0,37)**	<0,01 ^I

Biến cố bất lợi của truyền máu thể hiện qua lượng sắt tích tụ do truyền máu trung vị là 0,29 mg/kg/ngày trong đó nhóm < 16 tuổi

là 0,35 mg/kg/ngày, cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi là 0,27 mg/kg/ngày (p < 0,01).

IV. BÀN LUẬN

Thalassemia bản chất là bệnh di truyền liên quan gen lặn, không liên quan đến giới tính, tuổi. Do đó tỷ lệ phân bố giới tính, tuổi không có sự khác biệt (bảng 1). Ngoài ra, hiện tại BTH là bệnh viện đầu ngành, với việc truyền máu đã được tối ưu hóa, cộng thêm tình hình cung cấp máu ổn định, được thực hiện trong ngày, thuận tiện cho người bệnh, kết hợp với việc điều trị tích cực hỗ trợ cải thiện biến chứng lâu dài, nên số lượng người bệnh ở các tỉnh lân cận và tỉnh xa vẫn ưu tiên chọn điều trị tại BTH (bảng 1).

Người bệnh TDT là nhóm bệnh có tình trạng thiếu máu mạn tính lâu dài, khiến việc phát triển thể chất không đầy đủ, có nguy cơ cao thấp còi, nhẹ cân, nên đa số người bệnh có cân nặng thấp đến trung bình so với tuổi. Biểu hiện quan trọng tình trạng cân nặng trung vị 44kg (tứ phân vị 12-75kg). Bên cạnh đó, nhóm bệnh Beta thalassemia thể trung bình đến nặng chiếm tỷ lệ cao nhất 229 trường hợp (76,3%) điều này khá phù hợp với ghi nhận của y văn về kiểu hình lâm sàng của Beta thalassemia dường như có vẻ nặng hơn anpha thalassemia.

Nhóm máu đa số O Rh(+) (44,7%), phù hợp với phân bố nhóm máu bình thường của người Việt Nam. Ở đây, cho thấy nhu cầu cao của máu loại O Rh(+), cần chú ý điều này khi thu thập và tiếp nhận hiến máu. Song song đó, vẫn có những trường hợp máu hiếm, thường gặp khó khăn trong việc cung cấp máu đầy đủ, đây cũng là một nhu cầu cần được chú ý trong thực hành truyền máu.

Đã có nhiều nỗ lực trong sự cải thiện và nâng cao chất lượng công tác truyền máu cho người bệnh tại BTH, thể hiện qua tỷ lệ truyền Phenotype tăng cao ở nhóm <16 tuổi, với tỷ lệ 83% nhóm truyền phenotype. Tuy nhiên, tình trạng truyền cùng nhóm Phenotype vẫn còn là một thách thức do nhu cầu khá lớn,

nhưng nguồn cung chưa đủ để bảo đảm việc truyền máu Phenotype được duy trì đều đặn, đây là một trong những mục tiêu quan trọng cần được quan tâm để có thể nâng cao chất lượng và hiệu quả truyền máu tại Việt Nam, đến gần hơn với những tiêu chuẩn của quốc tế.

Nồng độ Hb trước truyền là 7 g/dL, thấp hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa là $8 \pm 0,4$ g/dL [6]. Sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về tiêu chuẩn chọn mẫu cũng như mục tiêu nghiên cứu. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa là nghiên cứu can thiệp tiền cứu, nên mục tiêu giữ Hb trước truyền của nhóm nghiên cứu được chú trọng ngay từ đầu. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu quan sát và ghi nhận số liệu là hồi cứu. Điều này cho thấy nồng độ Hb chưa đạt được mức độ khuyến cáo của liên đoàn Thalassemia quốc tế, cần chú ý và cân nhắc lại tiêu chuẩn truyền máu phù hợp với từng người bệnh, nhu cầu, điều kiện kinh tế và nhất là hạn chế tối đa tình trạng biến chứng do truyền máu không đầy đủ. Thực tế, tình trạng này cũng được ghi nhận ở các nước như nghiên cứu của tác giả Shah và cộng sự năm 2010 [7] trên 142 bệnh nhân β -Thalassemia từ 3 tuổi trở lên. Nghiên cứu này cũng ghi nhận 76 NB (53,5%) không được truyền máu đầy đủ. Lý do dẫn đến thực trạng này khá nhiều, liên quan đến nguồn lực của cơ sở y tế, nguồn cung ứng chế phẩm máu, chất lượng túi máu, chi phí điều trị, phản ứng truyền máu, độ tuân thủ của người bệnh ...

Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ Hb trước truyền ở nhóm < 16 tuổi là $7,5 \pm 0,1$ g/dL, cao hơn nhóm ≥ 16 tuổi là 6,95 g/dL ($p < 0,01$), điều này phù hợp với chính sách quản lý người bệnh TDT, đặc biệt chú trọng đối tượng trẻ em vì nhu cầu cao hơn để có thể phát triển đầy đủ và hạn chế biến dạng

xương. Bên cạnh đó, trẻ em thường được quan tâm và chăm sóc đầy đủ từ phụ huynh hay người giám hộ. So sánh với kết quả của một nghiên cứu cắt ngang khác tại Ấn Độ năm 2014 của tác giả Nonita và cộng sự [8] cho thấy trong 241 bệnh nhân (từ 2-18 tuổi), số tuổi NB càng lớn thì tỷ lệ tuân thủ truyền máu càng thấp, nên Hb trước truyền của người bệnh người lớn thường dưới ngưỡng khuyến cáo.

Thể tích máu thực truyền trung vị là 99 ml/kg/năm. Thể tích này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Hoa [6] là 133ml/kg/năm. Tại Anh, theo tác giả Shah và cộng sự năm 2021 [8] trên 165 NB, cho thấy NB có lượng máu trung bình được truyền 175,5 ml/kg/năm $\pm$ 57,5 ml/kg/năm, còn cao hơn nữa. Điều này hoàn toàn phù hợp với nồng độ Hb trước truyền của họ cũng cao, đạt ngưỡng khuyến cáo của TIF. Kinh tế và các chính sách công cũng là một rào cản lớn trong việc thực hành lâm sàng truyền máu trên người bệnh. Tuy nhiên, chúng tôi cũng ghi nhận nhóm bệnh < 16 tuổi có thể tích máu thực truyền là 117 ml/kg/năm, cao hơn nhóm bệnh $\geq$ 16 tuổi là 93 ml/kg/năm ($p < 0,01$). Cho thấy những nỗ lực cải thiện trong thực hành lâm sàng tại BTH nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh, kết hợp với sự tuân thủ và hợp tác từ gia đình của người bệnh.

Hầu hết người bệnh truyền máu cùng nhóm ABO Rh, chiếm 82%. Chỉ có 17,7% là truyền máu cùng phenotype hồng cầu. Đặc biệt truyền máu cùng phenotype hồng cầu ở nhóm < 16 tuổi là 59,5%, cao hơn nhóm $\geq$ 16 tuổi là 4% ($p < 0,01$). Chúng ta thấy rằng, đa số trẻ em được truyền hồng cầu Phenotype và tỷ lệ này đang dần được nâng cao so với trước đây. Đây cũng là một cố gắng trong việc cải thiện hiệu quả truyền máu cho người bệnh TDT tại BTH.

Ở bảng 3, nồng độ Hb trước truyền trên nhóm này là 6,8g/dL. Nồng độ này nằm ở mức trung bình từ 6-9g/dL, và cũng tương đương với các nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [3] và của Nguyễn Ngọc Quang [3] tại Việt nam. Nhìn chung hầu như các cơ sở có điều trị người bệnh TDT tại Việt nam đều chưa đạt ngưỡng khuyến cáo chung của TIF. Nồng độ Hb sau truyền là 8,8 g/dL ($p < 0,01$). Kết quả này cho thấy việc truyền máu đã đạt mục đích làm tăng Hb sau truyền; tuy nhiên chưa đủ để đạt được mục tiêu truyền máu trên người bệnh như khuyến cáo của TIF. Thực tế lâm sàng cho thấy nhiều trường hợp chỉ đủ điều kiện duy trì truyền máu tối thiểu để duy trì sinh hoạt tối thiểu hằng ngày. Đây cũng là đặc điểm chung của phần lớn người bệnh TDT được quản lý tại các cơ sở điều trị của nước ta. Vì vậy người bệnh khó đạt được những tiêu chuẩn tối thiểu của việc điều trị. Từ đó ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của người bệnh TDT.

Ở bảng 4, chúng tôi ghi nhận rằng trên 156 lượt truyền chỉ có 33,3% lượt truyền đạt được nồng độ Hb tính toán dự kiến sau truyền máu, nghĩa là Hb xét nghiệm sau truyền lớn hơn hay bằng Hb dự kiến tính toán sau truyền. Trước tiên, là vì người bệnh TDT thường được truyền máu nhiều lần, làm cho cơ thể sinh dị miễn dịch, được tích lũy dần qua nhiều lần truyền, từ đó làm cho hiệu quả truyền máu bị hạn chế. Thứ hai, các khuyến cáo đã chỉ ra rằng, máu truyền cho người bệnh TDT nên là hồng cầu mới được lưu giữ trong vòng 14 ngày [1], [9], [10] để có thể đạt được hiệu quả cao nhất. Tuy nhiên thực tế, người bệnh có thể được truyền túi máu có thời gian dự trữ lâu hơn 14 ngày. Thứ ba, giá trị HCT túi máu cũng là khoảng dao động được cung cấp từ ngân hàng máu, chứ không phải đo riêng trên từng túi, nên có thể có khoảng sai số, miễn là trong mức chấp

nhận được. Ngoài ra, còn nhiều yếu tố khác có thể làm cho Hb đo được sau truyền không đạt giá trị bằng Hb dự kiến khi tính toán như: thể tích túi máu không đủ, túi máu tự ngưng kết, vón cục, truyền không đủ thể tích đăng ký, hủy 1 phần túi máu do phản ứng truyền máu cấp ...

Ở bảng 5, chúng tôi ghi nhận lượng sắt tích tụ hàng ngày do truyền máu là 0,29 mg/kg/ngày. Nhóm người bệnh <16 tuổi là 0,35 mg/kg/ngày, cao hơn nhóm người bệnh ≥16 tuổi là 0,27 mg/kg/ngày ($p < 0,01$). Bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đến tình trạng quá tải sắt trên nhóm trẻ em để can thiệp kịp thời và đủ liều để hạn chế các biến chứng bất lợi của quá tải sắt. Kết luận: hiện tại, vẫn chưa đạt được mức độ truyền máu theo khuyến cáo của liên đoàn Thalassemia thế giới, với Hb trước truyền 6,8g/dL. Tỷ lệ đạt hiệu quả truyền máu chỉ 33,3%.

V. KIẾN NGHỊ

Cần xem xét áp dụng tối đa các tiêu chuẩn sử dụng máu sao cho đạt hiệu quả lâm sàng cao nhất ở người bệnh TDT. Các yếu tố cần chú ý như: thời gian lưu trữ <14 ngày, đăng ký đủ thể tích khối hồng cầu, truyền máu cùng phenotype hồng cầu, chu kỳ truyền máu hợp lý... Đặc biệt cần lưu ý tăng cường truyền máu phenotype đặc biệt ở trường hợp người bệnh mới.

Cần đối giữa tần suất truyền máu, thể tích máu thực truyền và mục tiêu duy trì Hb trước truyền phù hợp tối ưu theo như khuyến cáo của TIF, cũng như hạn chế lượng sắt tích tụ do truyền máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Farmakis, D., et al.,** 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere, 2022. 6(8): p. e732
2. **Dhirar, N., et al.,** Thalassemia Major: how do we improve quality of life? Springerplus, 2016. 5(1): p. 1895.
3. **Nguyễn Thị Thu Hà, Đ.T.V.H., Vũ Thị Hương, Nguyễn Ngọc Dũng, Nguyễn Thị Chi, Hoàng Phương Linh, Nguyễn Hà Thanh, Bạch Quốc Khánh,** Mô tả đặc điểm thể bệnh, nồng độ huyết sắc tố và mức độ quá tải sắt của bệnh nhân Thalassemia điều trị tại Viện Huyết Học Truyền Máu Trung Ương năm 2020. Tạp chí y học Việt Nam, 2021. 502: p. 159-165.
4. **Albagshi, M.H., et al.,** Blood Demand and Challenges for Patients With Beta-Thalassemia Major in Eastern Saudi Arabia. Cureus, 2021. 13(8): p. e17470.
5. **Tedone, F., et al.,** Quality of Life and Burden of Disease in Italian Patients with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia. J Clin Med, 2021. 11(1).
6. **Nguyễn Thị Hồng Hoa, P.T.D.A., Nguyễn Phạm Bảo Trân,** Đánh giá tình trạng quá tải sắt trên bệnh nhân Thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện Truyền Máu Huyết học từ 2014 đến 2017. Tạp chí y học Việt Nam, 2019. 22: p. 405-422.
7. **Shah, F., et al.,** Routine management, healthcare resource use and patient and carer-reported outcomes of patients with transfusion-dependent β -thalassaemia in the United Kingdom: A mixed methods observational study. EJHaem, 2021. 2(4): p. 738-749.
8. **Nguyễn Thị Thu Hà, N.T.V., Ngô Mạnh Quân, Ngô Huy Minh, Nguyễn Ngọc Dũng, Lê Xuân Hải, Dương Quốc Chính, Nguyễn Anh Trí, Bạch Quốc Khánh,** Tổng Quan Thalassemia, thực trạng, nguy cơ và giải pháp kiểm soát bệnh Thalassemia ở Việt Nam. tạp chí y học Việt Nam, 2021. 502.
9. **Lal, A., et al.,** The transfusion management of beta thalassemia in the United States. Transfusion, 2021. 61(10): p. 3027-3039.
10. **Shah, F.T., et al.,** Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. Blood Rev, 2019. 37: p. 100588.

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG Ở BỆNH NHÂN BETA-THALASSEMIA TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG, NĂM 2024

Bùi Thị Mai An¹, Nguyễn Thị Thu Hà², Vũ Đức Bình²,
Tạ Thị Kim Liên¹, Hoàng Thị Ngọc Anh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: β -Thalassemia là một bệnh lý di truyền phổ biến nhất trên thế giới với đặc điểm nổi bật là tình trạng thiếu máu và tan máu. Bệnh nhân (BN) mắc β -thalassemia có nguy cơ cao thiếu hụt dinh dưỡng do truyền máu thường xuyên. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá tình trạng dinh dưỡng trên nhóm đối tượng này. **Mục tiêu:** Mô tả tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân β -Thalassemia thể vừa và thể nặng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, năm 2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên toàn bộ BN được chẩn đoán bệnh beta - thalassemia thể vừa và thể nặng từ 18 tuổi trở lên, đang điều trị nội trú và ngoại trú tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Tình trạng dinh dưỡng được đánh giá dựa vào các chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index-BMI), công cụ sàng lọc suy dinh dưỡng (Malnutrition screening tool-MST) và chỉ số thành phần cơ thể bao gồm: phần trăm mỡ cơ thể, khối mỡ cơ thể, khối nạc cơ thể, khối cơ và tổng lượng nước cơ thể. **Kết quả:** Trong 297 BN β -thalassemia tham gia nghiên cứu, hơn một nửa đối tượng nghiên cứu là nữ giới và ở trong độ tuổi từ 18-40. Có 48,5% BN thiếu cân với BMI < 18,5 (48,5%); tỷ lệ này

tương đối bằng nhau ở nhóm bệnh nhân thể trung bình và thể nặng. Bên cạnh đó, tỷ lệ BN có nguy cơ suy dinh dưỡng với MST ≥ 2 là 31%, cao hơn ở bệnh nhân β -thalassemia nặng (19,2%) so với nhóm thể trung bình (11,8%). Bệnh nhân β -thalassemia thể nặng có tỷ lệ giảm cân không cố ý và giảm cảm giác thèm ăn cao hơn gần gấp đôi so với bệnh nhân mắc thể trung bình (20,9% so với 12,1% và 32,3% so với 16,8%). Hơn một nửa đối tượng nghiên cứu có khối lượng cơ dưới 40kg (75,9%) và khối lượng xương dưới 2kg (55,2%). **Kết luận:** Bệnh nhân β -thalassemia có nguy cơ cao suy dinh dưỡng, đặc biệt là nhóm bệnh nhân β -thalassemia thể nặng.

Từ khóa: β -thalassemia, thể vừa, thể nặng, BMI, MST, suy dinh dưỡng.

SUMMARY

NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, 2024

Background: β -Thalassemia is one of the most common inherited diseases worldwide, characterized by chronic anemia and hemolysis. Patients with β -thalassemia are at high risk of nutritional deficiencies due to frequent blood transfusions. However, no studies in Vietnam have evaluated the nutritional status of this patient group. **Objective:** To describe the nutritional status of patients with moderate and severe β -thalassemia at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion of year 2024. **Methods:** A cross-sectional study was

¹Đại học Phenikaa

²Viện Huyết học Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mai An

SĐT: 0915 182 859

Email: buimaian@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

conducted among all inpatients and outpatients aged 18 and above who had been diagnosed with moderate or severe β -thalassemia at the Institute. Nutritional status was assessed using Body Mass Index (BMI), the Malnutrition Screening Tool (MST) and body composition compositions including: body fat percentage, body fat mass, lean body mass, muscle mass, and total body water. **Results:** Among 297 patients with β -thalassemia enrolled in the study, over half were female and aged between 18 and 40 years. Nearly half of the patients were underweight (BMI < 18.5), with similar proportions in both the moderate and severe subgroups. Additionally, 31% of patients were at risk of malnutrition based on MST scores ≥ 2 , with a higher prevalence in patients with severe β -thalassemia (19.2%) compared to those with the moderate form (11.8%). Patients with severe β -thalassemia reported unintentional weight loss and decreased appetite nearly twice as often as those with the moderate form (20.9% vs. 12.1%, and 32.3% vs. 16.8%, respectively). Over half of the participants had muscle mass below 40 kg (75.9%) and bone mass below 2 kg (55.2%). **Conclusion:** Patients with β -thalassemia, especially those with the severe form, are at high risk of malnutrition.

Keywords: β -thalassemia intermediate, β -thalassemia major, BMI, MST, underweight.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh β -thalassemia là một bệnh lý di truyền phổ biến trên thế giới với đặc điểm nổi bật là tình trạng thiếu máu và tan máu. Bệnh nhân (BN) β -thalassemia thể nặng cần được truyền máu định kỳ hàng tháng. Việc truyền máu cùng với cơ chế tự tăng hấp thu sắt khiến BN bị quá tải sắt [1], [2], [3], [4]. Tình trạng ứ sắt trong các cơ quan có thể ảnh hưởng đến chức năng của cơ thể và gây ra rối

loạn hấp thu canxi kết hợp với tình trạng thiếu máu mãn tính đã có tác động không nhỏ đến sự phát triển thể chất của BN. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BN β -thalassemia có nguy cơ suy dinh dưỡng [3], [4].

Mặc dù tỷ lệ bệnh nhân β -thalassemia tại Việt Nam cao so với các nước trong khu vực, nhưng hiện nay chưa có nghiên cứu nào về tình trạng dinh dưỡng ở nhóm đối tượng này. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu *“Tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân β -Thalassemia tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, năm 2024”* với mục tiêu mô tả tình trạng dinh dưỡng ở bệnh nhân β -Thalassemia thể vừa và thể nặng tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, năm 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

297 BN được chẩn đoán β -thalassemia từ 18 tuổi trở lên và đang điều trị tại Trung tâm Thalassemia, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn từ 4/2020- 4/2024. Chúng tôi loại trừ bệnh nhân bất động dài ngày không thể cân đo được chỉ số cơ thể và bệnh nhân suy thận và đang dùng liệu pháp corticoid.

➤ 155 BN beta-thalassemia thể nặng, bệnh thường biểu hiện sớm từ 6 tháng đến 2 tuổi sau sinh và có biểu hiện: Thiếu máu nặng (Hb < 7 g/dL), chậm phát triển, có biến dạng xương mặt (mũi tẹt, trán dô, xương gò má nhô). Có gan to, lách to. Có các biến chứng do truyền máu kéo dài và ứ sắt (tim, gan, nội tiết).

➤ 142 BN beta-thalassemia thể trung bình: là thể trung gian giữa thể nhẹ và nặng, bệnh thường xuất hiện sau 2 tuổi, không cần truyền máu thường xuyên, nhưng phải truyền

trong các đợt nhiễm trùng. Bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu với mức độ trung bình (Hb khoảng 7–10 g/dL) và gan to, lách to, xương mặt có biến dạng nhẹ, các biến chứng tăng nếu truyền máu không kiểm soát hoặc ứ sắt.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

2.2.2. Biến số nghiên cứu

- Tình trạng dinh dưỡng là tình trạng sức khỏe được đo lường thông qua rất nhiều khía cạnh như chế độ ăn, thể trạng và sự tăng trưởng. Trong bối cảnh nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung đo lường thể trạng của bệnh nhân thông qua chỉ số khối cơ thể (Body mass index – BMI); bộ công cụ sàng lọc suy dinh dưỡng (Malnutrition screening tool-MST); và thành phần cơ thể bao gồm: phần trăm mỡ cơ thể, khối mỡ cơ thể, khối nạc cơ thể, khối cơ và tổng lượng nước cơ thể.

- Chỉ số BMI công thức được tính bằng cân nặng (kilogram) chia cho bình phương chiều cao (mét). Theo tiêu chuẩn cho người Châu Á, BMI <18,5 được đánh giá là suy dinh dưỡng.

- Chỉ số MST nguy cơ suy dinh dưỡng do ăn uống kém (0 điểm/không và 1 điểm/có) và giảm cân không chủ ý vì bất kỳ lý do gì như: do giảm cảm giác thèm ăn, no sớm, nuốt hoặc nhai khó khăn trong 6 tháng gần đây (0 điểm/không giảm cân, 1 điểm/giảm 1-5kg, 2 điểm/không biết, không chắc chắn hoặc giảm 6-10kg, 3 điểm/giảm 11-15 kg và 4 điểm/giảm trên 15 kg). Bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng khi MST≥2 điểm.

- Các chỉ số thành phần cơ thể được đo lường bởi cân điện tử TANITA InnerScan

BC-541N. Đây là cân chuyên dụng để đo thành phần cơ thể bằng cách sử dụng phân tích trở kháng điện sinh học. Khi bệnh nhân đứng lên cân, một dòng điện mật độ rất thấp (50 kHz) được dẫn truyền qua cơ thể để đo khối lượng nạc và mô mỡ.

- Phòng vấn trực tiếp bệnh nhân về các thông tin về tuổi, giới tính, dân tộc ...

2.2.3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức của trường Đại học Phenikaa thông qua (Số 024-02.08/ĐHP-HĐĐĐ).

2.2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập, được trích xuất từ phần mềm KoboToolbox sang Excel, được làm sạch để xử lý và phân tích.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Trong tổng số 297 BN β -Thalassemia được nghiên cứu:

- Phân bố theo thể bệnh: Có 155 BN mắc thể nặng, chiếm tỷ lệ 52,2%, và 142 BN mắc thể trung bình, chiếm 47,8%.

- Phân bố theo giới tính: Có 160 BN nữ (53,9%) và 137 BN nam (46,1%). Trong nhóm BN mắc thể nặng, tỷ lệ nam cao hơn nữ (27,6% so với 24,6%). Ngược lại, ở nhóm mắc thể trung bình, tỷ lệ nữ cao hơn nam (29,3% so với 18,5%).

- Phân bố theo nhóm tuổi: Nhóm BN dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai thể bệnh, với 218/297 BN (73,4%). Các nhóm tuổi từ 40–60 và trên 60 chiếm tỷ lệ lần lượt là 21,2% và 5,4%.

3.2. Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân β -Thalassemia điều trị nội trú và ngoại trú tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Bảng 3.1. Đặc điểm dinh dưỡng của bệnh nhân β -Thalassemia theo BMI

Nguy cơ dinh dưỡng	BMI (Kg/m ²)	Thể bệnh		Tổng (n,%)
		Thể trung bình (n, %)	Thể nặng (n, %)	
Thiếu cân	<18,5	70 (23,6)	74 (24,9)	144 (48,5)
Trung bình	18,5 - 25	71 (23,9)	80 (26,9)	151 (50,8)
Thừa cân	>25	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)
Tổng		142 (47,8)	155 (52,2)	297 (100)

Kết quả trình bày tại Bảng 3.1 cho thấy, nhóm này, tỷ lệ mắc thể nặng và thể trung bình lần lượt là 24,9% và 23,6%. Trong khi đó, nhóm thừa cân hiếm gặp, chỉ ghi nhận 1 chiếm tỷ lệ tương đối cao, với 48,5%. Trong trường hợp, tương ứng với tỷ lệ 0,7%.

Bảng 3.2. Đặc điểm dinh dưỡng của bệnh nhân β -Thalassemia theo thang đo MST

Thang đo sàng lọc tình trạng dinh dưỡng MST		Thể bệnh		Tổng (n, %)
		Thể trung bình (n, %)	Thể nặng (n, %)	
Giảm cân không chủ ý gần đây	Không	104 (35)	93 (31,3)	197 (66,3)
	Có, giảm 1-5 kg	36 (12,1)	62 (20,9)	98 (33)
	Có, giảm 6-10 kg	2 (0,7)	0 (0,0)	2 (0,7)
Tình trạng ăn uống kém	Không	92 (31)	59 (19,8)	151 (50,8)
	Có	50 (16,8)	96 (32,3)	146 (49,1)
Tổng		142 (47,8)	155 (52,2)	297 (100)

Kết quả trình bày tại Bảng 3.2 cho thấy, bệnh nhân mắc thể trung bình, lần lượt là 20,9% và 32,3% so với 12,1% và 16,8%.

không chủ ý và ăn uống kém cao hơn so với

Bảng 3.3. Đánh giá nguy cơ suy dinh dưỡng ở bệnh nhân β -Thalassemia

Nguy cơ SDD	Thể trung bình (n, %)	Thể nặng (n, %)	Tổng (n, %)
Không có nguy cơ SDD (MST = 0 - 1)	107 (36)	98 (33)	205 (69)
Có nguy cơ SDD (MST $\geq$ 2)	35 (11,8)	57 (19,2)	92 (31)
Tổng	142 (47,8)	155 (52,2)	297 (100)

Kết quả ở bảng 3.3. cho thấy: Khi phân loại theo mức độ nguy cơ SDD dựa trên thang điểm MST, có 205 bệnh nhân (69,02%) không có nguy cơ SDD (MST = 0–1) và 92 bệnh nhân (30,98%) có nguy cơ SDD (MST $\geq$ 2).

Bảng 3.4. Thành phần cơ thể của bệnh nhân β -thalassemia

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Phần trăm mỡ cơ thể (%)	1 – 20	58	50,0%
	21 – 40	58	50,0%
Khối lượng xương (kg)	0,5 – 2	64	55,2%
	2,1 – 3	52	44,8%
Phần trăm nước cơ thể (%)	45 – 60	105	90,5%
	>60	11	9,5%
Khối lượng cơ (kg)	20 – 40	88	75,9%
	>40	28	24,1%
Độ béo nội tạng (độ)	1 – 5	101	87,1%
	6 – 10	15	12,9%

Tỷ lệ phần trăm mỡ cơ thể ở BN phân bố đều giữa hai nhóm 1–20% và 21–40%, mỗi nhóm chiếm 50%. Có 55,2% bệnh nhân có khối lượng xương dao động từ 0,5 đến 2 kg, trong khi 75,9% có khối lượng cơ trong khoảng 20–40 kg. Đa số bệnh nhân (90,5%) có tỷ lệ nước trong cơ thể nằm trong khoảng bình thường (45–60%). Bên cạnh đó, 87,1% bệnh nhân có mức độ béo nội tạng ở mức thấp (từ độ 1 đến độ 5).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân β -thalassemia có chỉ số BMI dưới ngưỡng suy dinh dưỡng (BMI < 18,5) lên tới 48,5%, cho thấy gần một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu đang trong tình trạng thiếu cân. Tỷ lệ này tương đương nhau ở cả hai thể trung bình và thể nặng, phản ánh mức độ phổ biến của suy dinh dưỡng trong nhóm bệnh lý này. Đây là con số đáng lo ngại và cao hơn so với dân số chung, cho thấy bệnh β -thalassemia là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến suy giảm thể trạng [5]. Điều này phù hợp với các nghiên cứu quốc tế trước đây, vốn chỉ ra mối liên hệ giữa thiếu máu mạn

tính, quá tải sắt và rối loạn hấp thu vi chất dinh dưỡng ở bệnh nhân thalassemia [6], [7].

Công cụ MST đã xác định 31% bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng, đặc biệt nổi bật ở nhóm thể nặng với tỷ lệ cao hơn hẳn so với thể trung bình (19,2% so với 11,8%). Sự chênh lệch này cho thấy thể bệnh có liên quan rõ rệt đến nguy cơ dinh dưỡng, có thể do nhóm bệnh nhân thể nặng thường phải truyền máu thường xuyên hơn, dẫn đến ảnh hưởng lớn đến chức năng tiêu hóa và chuyển hóa [6]. Đặc biệt, các biểu hiện lâm sàng như sụt cân không chủ ý và giảm cảm giác thèm ăn cũng phổ biến hơn ở nhóm này, góp phần làm trầm trọng thêm tình trạng dinh dưỡng.

Bên cạnh BMI và MST, các chỉ số thành phần cơ thể cũng phản ánh rõ sự suy giảm khối cơ, khối xương và tổng nước cơ thể ở bệnh nhân. Gần 76% bệnh nhân có khối cơ dưới 40kg và hơn 55% có khối xương dưới 2kg, phản ánh tình trạng thiếu hụt khối lượng cơ nạc và mật độ xương - yếu tố quan trọng liên quan đến sức khỏe lâu dài. Sự suy giảm này không chỉ ảnh hưởng đến khả năng vận động, chất lượng sống mà còn làm tăng nguy

cơ loãng xương và các biến chứng nội khoa khác, đặc biệt trong bối cảnh bệnh lý mạn tính như thalassemia. Việc tích hợp đánh giá dinh dưỡng định kỳ vào quy trình điều trị là cần thiết, nhằm phát hiện sớm, can thiệp kịp thời và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Ngoài ra, cần có thêm các nghiên cứu can thiệp và theo dõi dọc để đánh giá hiệu quả của các biện pháp hỗ trợ dinh dưỡng cho nhóm đối tượng đặc biệt này.

V. KẾT LUẬN

1. Bệnh nhân β -thalassemia thể nặng và thể trung bình đang điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2020–2024 có tỷ lệ thiếu cân và nguy cơ suy dinh dưỡng cao, đặc biệt ở nhóm thể nặng.

2. Có 48,5% bệnh nhân có BMI <18,5 và hơn 30% có điểm MST ≥ 2 , cho thấy BN có nguy cơ suy dinh dưỡng cao. Bệnh nhân β -thalassemia thể nặng có xu hướng giảm cảm giác thèm ăn và giảm cân không chủ ý cao hơn so với nhóm thể trung bình.

3. Những phát hiện này nhấn mạnh sự cần thiết của các can thiệp dinh dưỡng phù hợp trong quá trình chăm sóc toàn diện cho nhóm bệnh nhân này.

Kinh phí: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Phenikaa theo mã số đề tài PU2023-2-D-09/DHP-DHNCKHCS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Ngọc Anh, Bùi Thị Mai An và

cộng sự (2024), Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân β -thalassemia major: Tổng quan luận điểm. Tạp chí y học cộng đồng.

2. **P T.** Effect of nutrition support on immunity in paediatric patients with beta-thalassaemia major. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;12(1):61
3. **Lidoriki I SG, Schizas D, Frountzas M, Fotis L, Kapelouzou A, Kokkota S, Fyntanidou B, Kotzampassi K.** Nutritional Status in a Sample of Patients With β -Thalassemia Major. *Cureus.* 2022;14(8):e27985.
4. **Elalfy MS EF, El Gendy YG, Zaki MM, Kalifa ASA.** Body Composition in Egyptian Children With Transfusion-dependent Thalassemia: The Impact of Nutrition and Metabolic Profile. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(5):e334-e9.
5. **Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, et al.** Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2009 Jun;84(6):344–8.
6. **Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al.** Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord.* 2003 Aug 12;3(1):4.
7. **Soliman A, Yassin M, Alyafei F, Alaaraj N, Hamed N, Osman S, et al.** Nutritional studies in patients with β -thalassemia major: A short review. *Acta Biomed.* 2023;94(3):e2023187.

XÁC ĐỊNH NGƯỠNG GIÁ TRỊ CỦA HUYẾT SẮC TỔ HỒNG CẦU LƯỚI TRONG CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU THIẾU SẮT Ở NGƯỜI BỆNH CÓ HỒNG CẦU NHỎ NHƯỢC SẮC

Nguyễn Thị Hồng Hoa¹, Vương Thảo Nguyên¹, Nguyễn Phạm Bảo Trân¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Thiếu máu thiếu sắt là tình trạng lượng sắt dự trữ trong cơ thể giảm xuống quá thấp để hỗ trợ quá trình sản xuất tế bào hồng cầu bình thường. Đây là dạng thiếu máu dinh dưỡng phổ biến nhất trên toàn thế giới, gặp ở mọi vùng miền, tỷ lệ cao nhiều ở các nước nghèo. Huyết sắc tố hồng cầu lưới (RET-HE) phản ánh tình trạng hemoglobin giảm sớm hơn so với tham số HGB, HCT, MCV, MCHC, xét nghiệm RET-HE cho kết quả nhanh hơn và đỡ tốn kém hơn các chỉ số sinh hóa sắt. **Mục tiêu:** Xác định mối liên quan giữa RET-HE với các chỉ số sắt: Ferritin huyết thanh, Sắt huyết thanh, Độ bão hòa Transferrin. Xác định ngưỡng giá trị của RET-HE nhằm phát hiện thiếu máu thiếu sắt. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên người bệnh mới đến khám tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2023 đến tháng 4/2024 ≥ 16 tuổi, có hồng cầu nhỏ nhược sắc, không mắc bệnh viêm nhiễm mãn tính, bệnh thận mạn, ung thư. **Kết quả:** Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được 392 bệnh nhân, gồm người bệnh nữ là chủ yếu với 315 ca (80,4%), nam chỉ khoảng gần 1/5 với 77 ca (19,6%). Tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 38. Tất cả sự khác biệt về chỉ số huyết học gồm HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, RET-HE

đều có ý nghĩa với $p < 0,05$. RET-HE tương quan thuận, mức độ yếu với ferritin, tương quan thuận, mức độ vừa với sắt huyết thanh và độ bão hòa transferrin, $p < 0,01$ có ý nghĩa thống kê. Ngưỡng RET-HE 22,85 pg được chọn với độ nhạy 82,4% và đặc hiệu 51,9%. **Kết luận:** RET-HE có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với ferritin huyết thanh, sắt huyết thanh, độ bão hòa transferrin. Ngưỡng giá trị RET-HE là 22,85 pg với độ nhạy là 82,4% và độ đặc hiệu là 51,9% gợi ý thiếu máu thiếu sắt ở bệnh nhân có hồng cầu nhỏ nhược sắc.

Từ khóa: RET-HE, thiếu máu thiếu sắt, hồng cầu nhỏ nhược sắc, ferritin, sắt huyết thanh, độ bão hòa transferrin.

SUMMARY

DETERMINING THE CUT-OFF OF RETICULOCYTE HEMOGLOBIN IN DIAGNOSING IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH MICROCYTIC HYPOCHROMIC ANEMIA

Background: Iron deficiency anemia is a condition where the iron stores in the body decrease too much to support normal red blood cell production. It represents the most common form of nutritional anemia globally, found across all geographical areas, with particularly elevated rates in resource-limited nations. Reticulocyte hemoglobin (RET-HE) reflects early hemoglobin deficiency more quickly than HGB, HCT, MCV, and MCHC parameters. RET-HE testing provides faster and cheaper results than biochemical iron indices. **Objectives:** Determine the relationship between RET-HE and iron

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Vương Thảo Nguyên

SĐT: 0815933311

Email: saphira2501@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

indices: Serum ferritin, serum iron, Transferrin saturation. Identify the cut-off of RET-HE for detecting iron deficiency anemia. **Subjects and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted on new patients visiting the Blood Transfusion - Hematology Hospital from October 2023 to April 2024, aged 16 and above, with microcytic hypochromic anemia, and without chronic infection, chronic kidney disease, or cancer. **Results:** Our study included 392 patients, primarily female with 315 cases (80.4%), and 77 male cases (19.6%). The median age was 38. All differences in hematological indices including HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, and RET-HE were significant with $p < 0.05$. RET-HE had a significant correlation with serum ferritin with a weak level, a significant correlation with serum iron, transferrin saturation with a moderate level and $p\text{-value} < 0.01$. The RET-HE cut-off 22.85 pg was chosen with a sensitivity of 82.4% and specificity of 51.9%. **Conclusion:** RET-HE has a statistically significant correlation with serum ferritin, serum iron, and transferrin saturation. The RET-HE cut-off 22.85 pg has a sensitivity of 82.4% and specificity of 51.9% in detecting iron deficiency anemia in patients with microcytic hypochromic anemia.

Keywords: RET-HE, iron deficiency anemia, microcytic hypochromic anemia, ferritin, serum iron, transferrin saturation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu thiếu sắt (TMTS) là dạng thiếu máu dinh dưỡng phổ biến nhất trên toàn thế giới, gặp ở mọi vùng miền, tỷ lệ cao nhiều ở các nước nghèo. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi và ở cả hai giới nhưng phụ nữ độ tuổi sinh đẻ và trẻ em chiếm tỷ lệ cao. Số liệu của cuộc Tổng điều tra dinh dưỡng năm 2020 tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi là 19,6%, phụ nữ là có thai là 25,6% và ở phụ

nữ tuổi sinh đẻ là 16,2% so với năm 2010, thì tỷ lệ thiếu máu của các đối tượng trên là 29,2%, 36,5% và 28,8% [1]. Chẩn đoán sớm, chính xác tình trạng thiếu sắt là rất cần thiết để điều trị bổ sung sắt kịp thời cho người bệnh, tránh tình trạng thiếu máu nặng, suy kiệt do thiếu sắt (TS). Tuy nhiên, trong điều kiện khám chữa bệnh ngoại trú hiện nay, việc chẩn đoán tình trạng TS đòi hỏi phải có các xét nghiệm sinh hóa bổ sung, bao gồm ferritin, độ bão hòa transferrin, sắt huyết thanh. Ferritin huyết thanh là chỉ số cụ thể nhất để đánh giá tình trạng thiếu sắt, tuy nhiên, đây là một chất phản ứng ở giai đoạn cấp tính nên có thể bình thường hoặc tăng ở những người bệnh thiếu sắt kèm theo các bệnh lý khác (nhiễm trùng, mất máu cấp,...). Các chỉ số hồng cầu trưởng thành không thể phát hiện sớm sự thiếu sắt trong quá trình tạo hồng cầu do tốc độ luân chuyển hồng cầu chậm trong tuần hoàn (khoảng 120 ngày). Hàm lượng huyết sắc tố hồng cầu lưới (RET-HE) thể hiện lượng sắt có sẵn để tạo hồng cầu ở tủy xương, giúp đánh giá sớm tình trạng thiếu sắt chức năng vì hồng cầu lưới được giải phóng sớm nhất vào máu và lưu thông chỉ trong 1 đến 2 ngày, nên có thể sử dụng thay thế các chỉ số sinh hóa sắt. Xét nghiệm cũng được thực hiện trong thời gian ngắn và không phát sinh nhiều chi phí. Từ những thập niên 90 đến nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh RET-HE là một chỉ số quan trọng giúp chẩn đoán tình trạng thiếu sắt, đặc biệt trên nhóm người bệnh thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc. RET-HE cũng là một công cụ hữu ích để theo dõi đáp ứng sớm của người bệnh với điều trị bổ sung sắt. Tuy nhiên, tại VN, mặc dù tỷ lệ người bệnh TMTS chiếm tương đối cao nhưng các nghiên cứu về RET-HE vẫn còn hạn chế hoặc chỉ khu trú trên vài nhóm

người bệnh cụ thể như suy thận, phụ nữ mang thai. RET-HE cũng chưa được sử dụng trong các phác đồ chẩn đoán và điều trị TMTS ở VN, kể cả các bệnh viện chuyên ngành huyết học, cụ thể là ở Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BVTMHH). Đây là lý do chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này trên nhóm người bệnh hồng cầu nhỏ nhược sắc với 2 mục tiêu chuyên biệt: (1) Xác định mối liên quan giữa RET-HE với các chỉ số sắt gồm Ferritin huyết thanh, Sắt huyết thanh, Độ bão hòa Transferrin; (2) Xác định ngưỡng giá trị của RET-HE nhằm phát hiện thiếu máu thiếu sắt.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc mới đến khám tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2023 đến tháng 4/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu - cỡ mẫu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

Cỡ mẫu:

- Số lượng cỡ mẫu để ước tính độ nhạy có thể tính bằng 2 công thức (1) và (2) sau đây:

$$TP + FN = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p_{se} \times (1 - p_{se})}{w^2} \quad (1)$$

$$n_{se} = \frac{TP + FN}{p_{dis}} \quad (2)$$

Trong đó:

TP+FN là số dương tính thật và âm tính giả.

Z_{α} là hằng số của phân phối chuẩn. Nếu $\alpha = 0,05$; hằng số Z_{α} bằng 1,96.

p_{se} là độ nhạy (tức xác suất dương tính thật), chọn là 0,8.

w là sai số của hai xác suất dương tính

thật và âm tính thật, chọn là 0,1 (tức độ nhạy dao động trên dưới 10%).

n_{se} là số cỡ mẫu cho độ nhạy.

p_{dis} là tỷ lệ lưu hành của bệnh trong quần thể, chọn 0,16 (theo số liệu CDC 2021).

Thay vào 2 công thức (1) và (2), ta có cỡ mẫu (n_{se}) bằng 385.

- Với tỷ lệ bỏ cuộc dự kiến 10%, thì số lượng đối tượng cần là $385/(1-0,1) = 427$ người bệnh.

Thực tế chúng tôi chọn được 392 người bệnh và không ca nào bỏ cuộc.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn người bệnh thỏa tất cả tiêu chuẩn nhận vào và không có bất kỳ tiêu chuẩn loại trừ nào.

- Tiêu chuẩn chọn vào: Tuổi ≥ 16 tuổi, có $MCV \leq 80$ fl hay $MCHC \leq 32$ g/dl, không mắc bệnh viêm nhiễm mãn tính, bệnh thận mạn, ung thư.

- Tiêu chuẩn loại trừ: phụ nữ có thai.

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Cách thu thập: Thu thập các dữ liệu trong hồ sơ bệnh án theo phiếu thu thập số liệu. Sau đó nhập thông tin các biến số từ phiếu thu thập số liệu vào máy vi tính bằng phần mềm STATA và xử lý bằng phần mềm STATA 16.0. Ngày thu thập: từ tháng 01/10/2023 đến tháng 30/04/2024.

Các biến số được đo lường: Thông tin chung: Tuổi, giới. Chỉ số sinh học: ferritin huyết thanh, sắt huyết thanh, transferrin, Độ bão hòa Transferin, Hemoglobin, MCV, MCH, MCHC, số lượng tiểu cầu, huyết sắc tố hồng cầu lưới (RET-HE).

Phương pháp toán thống kê được áp dụng: Xác định sự khác biệt giữa các biến số định lượng bằng phép kiểm Anova (nếu là biến số định lượng phân phối chuẩn) hay phép kiểm Kruskal-Wallis (nếu là biến số định lượng phân phối lệch). Xác định sự

khác biệt giữa các biến số định tính bằng phép kiểm χ^2 hay Fisher. Mối liên quan giữa các biến số định lượng được tính bằng hệ số tương quan Pearson (nếu là biến số định lượng phân phối chuẩn) hay Spearman (nếu là biến số định lượng phân phối lệch). Sử dụng đường cong ROC để xác định ngưỡng giá trị RET-HE tối ưu giúp phát hiện tình trạng TMTS bằng cách tính độ nhạy và độ đặc hiệu ở các ngưỡng giá trị khác nhau.

2.4. Vấn đề y đức

Đây là nghiên cứu quan sát, không can

thiệp lên người bệnh. Các xét nghiệm đã được thực hiện thường quy trong phác đồ điều trị tại BV TMHH. Các dữ liệu trong nghiên cứu đều được bảo mật. Nghiên cứu này ngoài mục đích phục vụ khoa học thì không có mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu nhận được 392 người bệnh vào mẫu nghiên cứu. Sau khi phân tích số liệu, chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm dịch tễ và sinh học

Bảng 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu (N = 392)

Biến số		Tổng số (N=392)	TMTS (n=284)	TMKTS (n=71)	KTMKTS (n=37)	p
Tuổi trung vị (25%-75%)		38 (28-46)	38 (28-45)	35 (28-54)	33 (29-41)	0,36 ^a
Giới (n,%)	Nam	77 (19,6)	32 (11,3)	18 (25,4)	27 (73)	<0,01 ^b
	Nữ	315 (80,4)	252 (88,7)	53 (74,6)	10 (27)	

^a phép kiểm Kruskal Wallis test; ^b phép kiểm χ^2

TMTS: thiếu máu thiếu sắt; TMKTS: thiếu máu không thiếu sắt; KTMKTS: không thiếu máu không thiếu sắt

Nhận xét: Tuổi trung vị của mẫu nghiên

cứu là 38. Giới nữ chiếm đa số (315 ca, chiếm 80,4%). Tỷ lệ nữ trong các nhóm TMTS, TMKTS, KTMKTS lần lượt là 88,7% và 74,6% và 27%. Có sự khác biệt về giới tính có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Bảng 2. Đặc điểm các chỉ số sắt của mẫu nghiên cứu (N = 392)

Biến số	Tổng số (N=392)	TMTS (n=284)	TMKTS (n=71)	KTMKTS (n=37)	p ^a
Ferritin (ng/ml) trung vị (25%-75%)	8,3 (4,9-72,3)	5,8 (4,2-9,4)	261 (139,7-548,6)	377 (218-495)	<0,01
Sắt huyết thanh ($\mu\text{mol/l}$) trung vị (25%-75%)	3,1 (2,1-15,2)	2,5 (2-3,6)	18,8 (17-21,4)	20,5 (18,4-23,8)	<0,01
TSAT (%) trung vị (25%-75%)	3,5 (2,3-28,9)	2,8 (2,1-3,9)	35 (31-42)	35 (32-39,6)	<0,01

^a phép kiểm Kruskal Wallis test; TSAT: Transferrin Saturation (độ bão hòa Transferrin)

TMTS: thiếu máu thiếu sắt; TMKTS: thiếu máu không thiếu sắt; KTMKTS: không thiếu máu không thiếu sắt

Nhận xét: Nồng độ Ferritin, sắt huyết thanh, TSAT thấp nhất ở nhóm TMTS với giá trị lần lượt là 5,8 ng/ml và 2,5 $\mu\text{mol/l}$ và 2,8%. Tất cả sự khác biệt về chỉ số sắt gồm ferritin, sắt huyết thanh, TSAT đều có ý nghĩa với $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm các chỉ số huyết học mẫu nghiên cứu (N = 392)

Biến số	Tổng số (N=392)	TMTS (n=284)	TMKTS (n=71)	KTMKTS (n=37)	P ^a
HGB (g/dl)	9 (7,4-10,5)*	8,3 (7,1-9,4)*	10,6 (7,6-12,9)**	13,6 (12-16)**	<0,01
MCV (fl)	66 (62-70)*	66 (48-81)**	66 (62-70)*	68 (59-78)**	0,04
MCH (pg)	19,2 (12-29,6)**	18,6 (12-24,8)**	20,2 (18,9-21,5)*	21,1 (18,4-25,4)**	<0,01
MCHC (g/dl)	29,1 (27,4-30,5)*	28,4 (23,2-32,1)**	30,2 (24,8-35,4)**	31 (30,5-31,8)*	<0,01
PLT (K/ μ L)	312 (250-412)*	349 (286-435)*	226 (195-290)*	246 (150-412)**	<0,01
RET-HE (pg)	21 (18,3-23)*	19,9 (17,2-22,3)*	22,5 (17,4-31,8)**	23,9 (22,9-24,7)*	<0,01

* trung vị (tứ phân vị 25%-75%),
 **trung bình (nhỏ nhất - lớn nhất); ^a phép
 kiểm Kruskal Wallis test

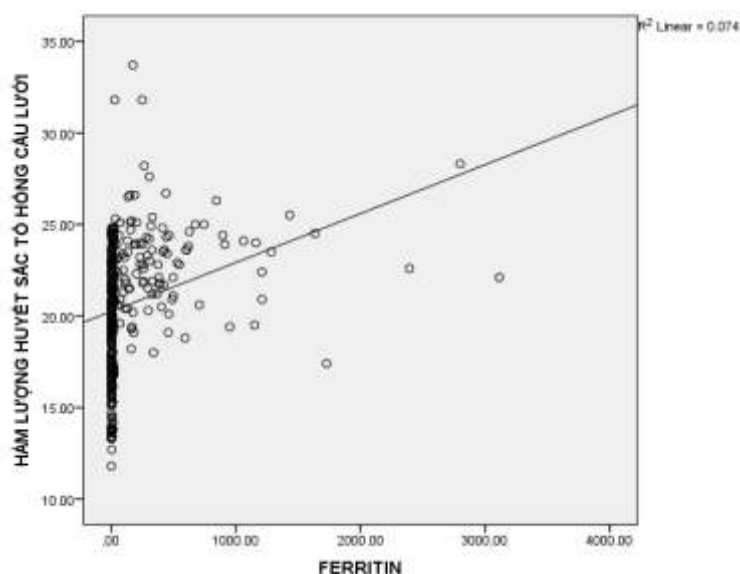
TMTS: thiếu máu thiếu sắt; TMKTS:
 thiếu máu không thiếu sắt; KTMKTS: không
 thiếu máu không thiếu sắt

Nhận xét: HGB, MCV, MCH, MCHC,
 RET-HE có giá trị thấp nhất ở nhóm TMTS
 và tăng dần ở nhóm TMKTS và cao nhất ở

nhóm KTMKTS. Tất cả sự khác biệt về chỉ
 số huyết học gồm HGB, MCV, MCH,
 MCHC, PLT, RET-HE đều có ý nghĩa với p
 < 0,05.

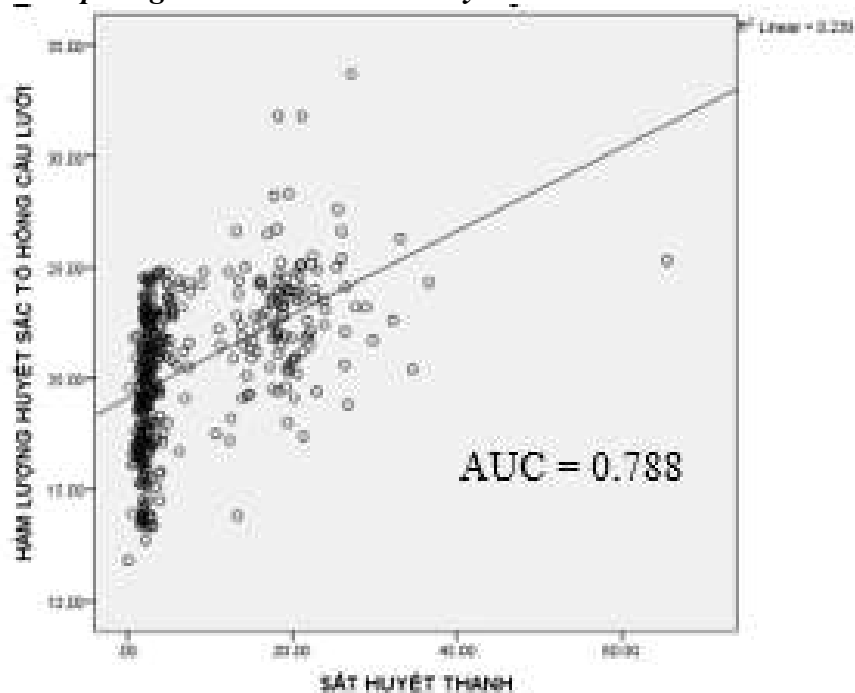
3.2. Xác định mối liên quan giữa RET- HE với các chỉ số sắt

3.2.1. Mối liên quan giữa RET-HE và Ferritin

**Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa RET-HE và Ferritin**

Hệ số tương quan Pearson: 0,272, tương quan thuận, mức độ yếu (p<0,01).

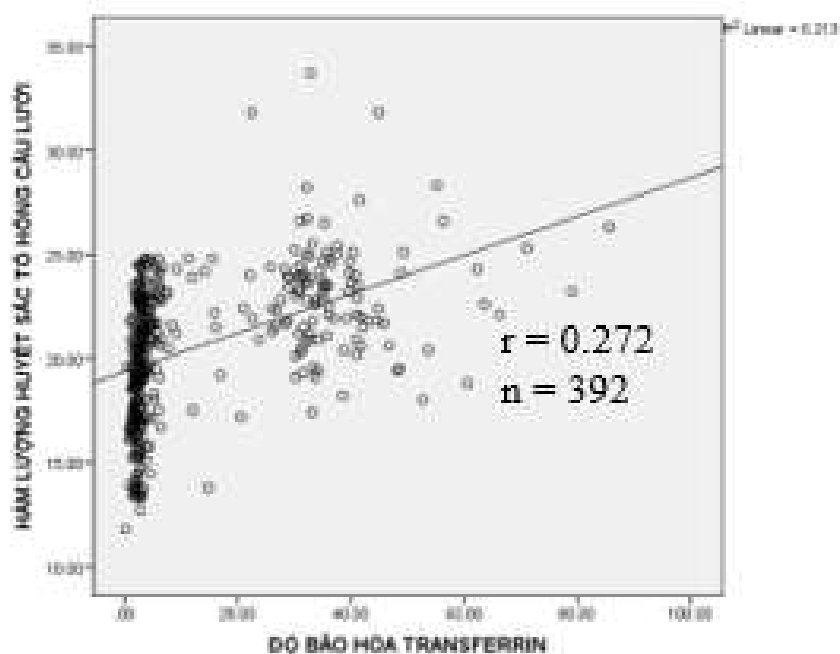
3.2.2. *Mối liên quan giữa RET-HE và sắt huyết thanh*



Biểu đồ 2. *Mối liên quan giữa RET-HE và sắt huyết thanh*

Hệ số tương quan Pearson: 0,489, tương quan thuận, mức độ vừa ($p < 0,01$).

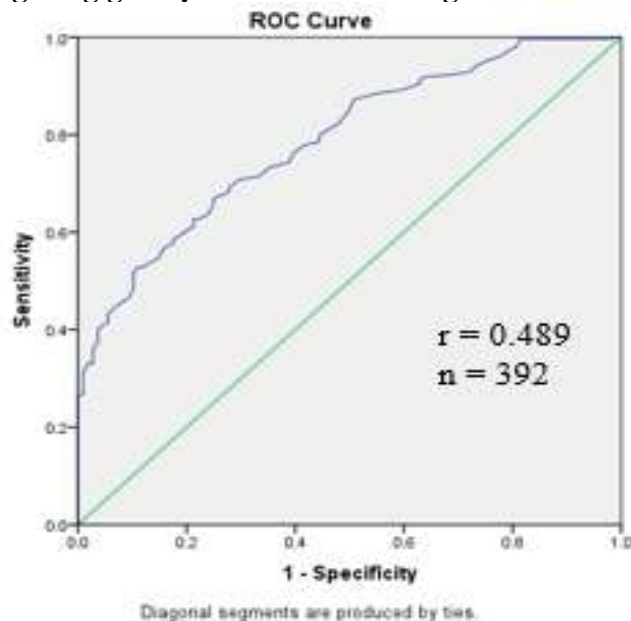
3.2.3. *Mối liên quan giữa RET-HE và độ bão hòa Transferrin*



Biểu đồ 3. *Mối liên quan giữa RET-HE và độ bão hòa Transferrin*

Hệ số tương quan Pearson: 0,462, tương quan thuận, mức độ vừa ($p < 0,01$).

3.3. Xác định ngưỡng giá trị của RET-HE trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt



Biểu đồ 4. Xác định ngưỡng giá trị của RET-HE trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt so với nhóm không thiếu sắt ($\pm$ thiếu máu)

AUC là 0,788 đánh giá chẩn đoán trung bình.

Ngưỡng RET-HE 22,85 pg được chọn với độ nhạy 82,4% và đặc hiệu 51,9%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ và sinh học của mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 38. Nhóm TMTS có độ tuổi dao động từ 29 đến 45 tuổi, đây là độ tuổi sinh sản của nữ giới. Trong nhóm này, tỷ lệ nữ TMTS chiếm 64,3%. Độ tuổi này thường gặp các vấn đề liên quan đến mất máu do chu kỳ kinh nguyệt, ăn uống, thai kỳ và nuôi con.

Số lượng bệnh nhân nữ trong toàn bộ mẫu nghiên cứu cao hơn nam giới, với nữ giới chiếm 80,4% và nam giới chiếm 19,6%. Đặc biệt, tỉ lệ nữ cao hơn nam trong các nhóm TMTS (64,3%). Điều này cho thấy

máu thường gặp ở nữ giới nhiều hơn, đặc biệt là TMTS, do các yếu tố sinh lý đặc thù của nữ giới. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, củng cố quan điểm rằng thiếu máu là một vấn đề sức khỏe phổ biến ở nữ giới trong độ tuổi sinh sản [1],[3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng, ở nhóm TMTS, các thông số của hồng cầu trưởng thành như HGB, MCV, MCH và MCHC đều giảm đáng kể. Điều này cho thấy rằng TMTS ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng và chức năng của hồng cầu. Ngoài ra, nồng độ sắt huyết thanh, nồng độ Ferritin, TSAT và RET-HE cũng giảm so với các nhóm còn lại. Tất cả sự khác biệt trên đều có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Abdullah I. Aedh và cộng sự năm 2023 [2], tác giả Phan Thị Cẩm Luyện và cộng sự năm 2021 [3], tác giả Mehmet Ali Uçar và cộng sự năm 2019 [4], tác giả Toki

và cộng sự năm 2017 [5].

Kết quả trên cho thấy nhóm TMTS trong nghiên cứu của chúng tôi có các chỉ số hồng cầu và chỉ số sắt đều giảm. Điều này chứng tỏ đa số người bệnh đến với chúng tôi đã trải qua giai đoạn cạn kiệt sắt dự trữ và chuyển sang giai đoạn thiếu máu.

4.2. Xác định mối liên quan giữa RET-HE với các chỉ số sắt

4.2.1. Mối liên quan giữa RET-HE và ferritin

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ RET-HE tương quan thuận mức độ yếu với ferritin huyết thanh và có ý nghĩa thống kê ($r = 0,272$ và $p < 0,01$) (biểu đồ 1), tức là khi RET-HE giảm, ferritin xu hướng giảm. Mối tương quan thuận này cũng được thể hiện ở nghiên cứu của tác giả Phan Thị Cẩm Luyện và cộng sự (2021), thực hiện trên phụ nữ có thai với $r = 0,652$; giá trị $p < 0,001$ [3]. Tương tự, theo tác giả Hồ Xuân Trường và cộng sự, trên người bệnh có bệnh thận mạn giai đoạn cuối cũng kết luận rằng RET-HE có thể gián tiếp đánh giá tình trạng ferritin trong cơ thể với $r = 0,511$ [6].

Các yếu tố dẫn đến sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác bao gồm sự chênh lệch về cỡ mẫu nghiên cứu và các yếu tố khách quan như đặc tính dân số nghiên cứu, yếu tố di truyền và các yếu tố bệnh lý có thể ảnh hưởng đến giá trị ferritin huyết thanh. Tuy nhiên, mặc dù mối tương quan trong nghiên cứu của chúng tôi yếu hơn, kết quả vẫn ủng hộ việc sử dụng RET-HE như một chỉ số gián tiếp để đánh giá tình trạng dự trữ sắt tại tủy xương.

Nhìn chung, ferritin huyết thanh là một loại protein dự trữ và giải phóng sắt một cách

có kiểm soát, đóng vai trò như dấu hiệu phản ánh tổng lượng sắt dự trữ trong cơ thể. Việc sử dụng xét nghiệm mức ferritin trong huyết thanh để phát hiện thiếu sắt gặp nhiều thách thức do các yếu tố như: tuổi tác, béo phì và tình trạng viêm nhiễm. Điều này dẫn đến việc kết quả không phản ánh chính xác tình trạng thiếu sắt, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố như viêm mãn tính. Người cao tuổi và những người mắc các bệnh viêm mãn tính có thể có mức ferritin cao nhưng vẫn thiếu sắt, làm phức tạp việc chẩn đoán và điều trị. Do đó, tìm kiếm các phương pháp gián tiếp như xét nghiệm RET-HE là rất quan trọng để cải thiện độ chính xác chẩn đoán. Nghiên cứu của tôi tìm thấy mối tương quan thuận giữa RET-HE và ferritin huyết thanh, đồng thời sự biến đổi của ferritin do các yếu tố bên ngoài có thể ảnh hưởng đến độ mạnh của mối tương quan này.

4.2.2. Mối liên quan giữa RET-HE và sắt huyết thanh

Đối với nồng độ RET-HE và sắt huyết thanh, kết quả của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận mức độ vừa ($r = 0,489$ và $p < 0,01$) (biểu đồ 2). Nghiên cứu của tác giả Hồ Xuân Trường và cộng sự năm 2022 cũng đánh giá mối tương quan giữa nồng độ RET-HE và sắt huyết thanh. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa RET-HE và sắt huyết thanh với $r = 0,511$ và giá trị $p < 0,01$; tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [6]. Theo tác giả Toki và cộng sự năm 2017, nghiên cứu mối tương quan của RET-HE với các xét nghiệm chẩn đoán thiếu sắt đã quan sát thấy mối tương quan thuận giữa RET-HE và sắt huyết thanh ($r = 0,654$), đồng thời ủng

hệ việc sử dụng RET-HE như một dấu hiệu phản ánh nhanh chóng về tình trạng sắt trong máu [5].

Sắt huyết thanh đo lượng sắt lưu thông trong máu. Nó cung cấp một dấu hiệu trực tiếp về lượng sắt có sẵn cho quá trình tạo hồng cầu. Mỗi tương quan thuận giữa RET-HE và sắt huyết thanh biểu thị rằng nồng độ sắt huyết thanh cao hơn có liên quan đến giá trị RET-HE cao hơn, cho thấy lượng sắt sẵn có tốt hơn để sản xuất huyết sắc tố trong hồng cầu lưới.

4.2.3. Mối liên quan giữa RET-HE và độ bão hòa transferrin (TSAT)

TSAT là một chỉ số quan trọng, phản ánh khả năng gắn và vận chuyển sắt của transferrin trong huyết tương. Tương tự như chỉ số ferritin huyết thanh và sắt huyết thanh, TSAT có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với RET-HE. Kết quả của nghiên cứu chúng tôi cho thấy mối tương quan này có $r = 0,462$ và giá trị $p < 0,01$, cho thấy mối tương quan mức độ vừa (biểu đồ 3). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Mehmet Ali Ucar và cộng sự năm 2019, trong đó tìm thấy mối tương quan thuận giữa RET-HE và độ bão hòa Transferrin với $r = 0,351$, giá trị $p = 0,01$ [4].

Theo tác giả Toki và cộng sự năm 2017, nghiên cứu đã quan sát thấy mối tương quan chặt chẽ giữa RET-HE và TSAT ($r = 0,666$), chứng minh rằng RET-HE phản ánh hiệu quả lượng sắt sinh khả dụng cần thiết cho quá trình tổng hợp hemoglobin trong hồng cầu lưới [5].

TSAT là thước đo tỷ lệ phần trăm transferrin (một loại protein trong máu liên kết và vận chuyển sắt) được bão hòa với sắt.

TSAT là một thông số quan trọng vì nó phản ánh lượng sắt sẵn có ngay lập tức cho quá trình tạo hồng cầu. RET-HE đã cho thấy mối tương quan tích cực, cho thấy rằng khi lượng sắt sẵn có tăng lên (giá trị độ bão hòa transferrin cao hơn), mức RET-HE cũng tăng lên.

4.3. Xác định ngưỡng giá trị của RET-HE trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt

Số lượng hồng cầu lưới trong tuần hoàn giảm là dấu hiệu sự giảm sút hoạt động của tủy xương. RET-HE phản ánh lượng hemoglobin trong hồng cầu lưới, giảm trong các trường hợp giảm tổng hợp hemoglobin do nhiều nguyên nhân và thiếu sắt là một trong số đó. Bên cạnh đó, vì tuổi thọ trung bình của tế bào hồng cầu lưới trong máu ngoại vi chỉ khoảng 1 đến 2 ngày, do đó có thể sử dụng RET-HE trong kiểm soát đáp ứng sớm các liệu pháp điều trị TMTS.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, RET-HE của nhóm TMTS có trung vị là 19,9 pg, thấp hơn nhóm TMKTS và nhóm KTMKTS, lần lượt là 22,5 pg và 23,9 pg (bảng 3).

Việc sử dụng ưu tiên độ nhạy hay độ đặc hiệu là thường do tùy thuộc mục đích của nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi muốn sử dụng chỉ số RET-HE nhằm mục đích tầm soát nên ưu tiên chọn độ nhạy cao, và độ đặc hiệu ở mức độ vừa phải.

Thông qua đánh giá đường cong ROC, chỉ số RET-HE có độ chính xác ở mức trung bình trong việc phát hiện TMTS với giá trị AUC là 0,788. Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ RET-HE ở ngưỡng giá trị 22,85 pg có độ nhạy là 82,4% và độ đặc hiệu là 51,9% trong phát hiện TMTS ở đối tượng nghiên cứu (biểu đồ 4). Điều này đặc biệt ý

ngĩa trong lâm sàng với mục đích sử dụng RET-HB như 1 công cụ sàng lọc phát hiện sớm thiếu máu thiếu sắt nếu RET-HB <22,85 pg, trong lúc chờ kết quả chỉ số sinh hóa để có thể chẩn đoán xác định chính xác sau đó.

Khoảng tham chiếu RET-HE đã được xác định bởi nhiều tác giả, có thể khác nhau chút ít tùy thuộc quần thể nghiên cứu cũng như mục đích nghiên cứu. Một nghiên cứu của Abdullah I. Aedh và cộng sự năm 2023 về ngưỡng giá trị của RET-HE để sàng lọc TMTS, cho thấy giá trị ngưỡng RET-HE là 21,2 pg (độ nhạy 100,0% và độ đặc hiệu 64,1%), có thể giúp phát hiện sớm tình trạng thiếu sắt và được xem như một xét nghiệm sàng lọc TMTS. Với độ nhạy 100%, RET-HE được cân nhắc để đưa vào phác đồ giúp sàng lọc TMTS. Các thông số đặc hiệu hơn về hồng cầu trưởng thành và sinh hóa sắt vẫn cần thiết trong chẩn đoán. Tác giả cũng chỉ ra rằng việc thay đổi ngưỡng giá trị có thể cải thiện độ chính xác chẩn đoán tùy thuộc vào quần thể được nghiên cứu [2].

Nhìn chung, việc sử dụng chỉ số RET-HE có thể cung cấp một phương pháp đáng tin cậy hơn và sớm hơn để đánh giá tình trạng sắt và chẩn đoán các rối loạn liên quan đến sắt mà không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố ngoại cảnh và biến động sinh học khác. Điều này giúp cải thiện độ chính xác và hiệu quả trong chẩn đoán và điều trị thiếu sắt và các bệnh liên quan.

Tóm lại, ngưỡng RET-HE được quan sát của chúng tôi là 22,85 pg cung cấp một phương tiện tin cậy để phát hiện tình trạng TMTS trong quá trình chẩn đoán TMTS,

cũng nằm trong phạm vi các giá trị được báo cáo ở các nghiên cứu trên, phản ánh nhu cầu cho các tiêu chí chẩn đoán tùy chỉnh dựa trên các quần thể bệnh nhân cụ thể và bối cảnh lâm sàng. Việc hiểu rõ những khác biệt giúp tối ưu hóa việc sử dụng RET-HE đơn độc hay kết hợp với các xét nghiệm khác (Hepcidin,...) trong các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, hỗ trợ cho việc chẩn đoán TMTS được chính xác và hiệu quả.

Với những ưu điểm nổi bật của xét nghiệm RET-HE, chúng ta có thể cân nhắc đưa chỉ số RET-HE vào phác đồ chẩn đoán TMTS như một công cụ hữu ích giúp sàng lọc các trường hợp thiếu máu do thiếu sắt ở người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc, bên cạnh các chỉ số sắt và chỉ số hồng cầu trưởng thành.

Quần thể nghiên cứu trong đề tài là đặc trưng của người bệnh tại BVTMHH, thường là hồng cầu nhỏ có kèm thiếu máu hay không, và thường được bổ sung sắt trước đó tại 1 cơ sở y tế khác mà không cải thiện, nên không có nhóm chứng không bệnh. Vì vậy, ngưỡng giá trị RET-HE của chúng tôi chỉ có ý nghĩa phát hiện tình trạng TMTS trong quần thể thiếu máu hồng cầu nhỏ, đặc biệt sau khi đã loại trừ tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ do viêm nhiễm kéo dài, ung thư, bệnh thận mạn. Ngoài ra tình trạng TMTS có kèm bệnh thalassemia/ bệnh Hemoglobin hay không không nằm trong phạm vi của nghiên cứu này.

V. KẾT LUẬN

1. RET-HE và ferritin có tương quan

thuận, mức độ yếu, $p < 0,01$ có ý nghĩa thống kê. RET-HE và sắt huyết thanh có tương quan thuận, mức độ vừa, $p < 0,01$ có ý nghĩa thống kê. RET-HE và độ bão hòa transferrin có tương quan thuận, mức độ vừa, $p < 0,01$ có ý nghĩa thống kê.

2. Ngưỡng giá trị RET-HE là 22,85 pg, có độ nhạy là 82,4% và độ đặc hiệu là 51,9% trong phát hiện thiếu máu thiếu sắt ở bệnh nhân có hồng cầu nhỏ nhược sắc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Tổng điều tra Dinh dưỡng năm 2019-2020, 2020.
2. Aedh Abdullah I, Khalil Mohamed SM, Abd-Elkader Alaa S, et al. (2023). Reticulocyte hemoglobin as a screening test for iron deficiency anemia: A new cut-off. Hematology Reports, 15 (1), pp. 201-211.
3. Phan Thị Cẩm Luyện, Hà Thị Anh, Trần Quý Phương Linh, et al. (2022). Đánh giá giá trị huyết sắc tố hồng cầu lưới trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt ở phụ nữ mang thai ba tháng đầu. Tạp chí Y học Việt Nam, 519 (1).
4. Uçar Mehmet Ali, Falay Mesude, Dağdas Simten, et al. (2019). The importance of RET-He in the diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia and the evaluation of response to oral iron therapy. Journal of medical biochemistry, 38 (4), pp. 496.
5. Toki Yasumichi, Ikuta Katsuya, Kawahara Yoshie, et al. (2017). Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. International journal of hematology, 106, pp. 116-125.
6. Hồ Xuân Trường, Lý Tuấn Khải, Ngô Quân Vũ, et al. (2022). Nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số hồng cầu và hồng cầu lưới máu ngoại vi ở bệnh nhân bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Journal of 108-Clinical Medicine and Pharmacy.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÁU NGOẠI VI VÀ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM CHUYỂN HÓA SẮT Ở BỆNH NHÂN THIẾU MÁU HỒNG CẦU NHỎ NHƯỢC SẮC

Hoàng Thị Anh Thu¹, Nguyễn Đắc Duy Nghiêm¹, Lê Phan Minh Triết¹,
Hà Nữ Thùy Dương¹, Nguyễn Văn Quang¹, Phù Thị Hoa¹, Tà Yên Đông¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc (TMHCNNS) là một tình trạng phổ biến và nghiêm trọng nếu không được điều trị. Xét nghiệm máu, sắt huyết thanh và ferritin đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và hướng dẫn xác định nguyên nhân gây thiếu máu.

Mục tiêu: (1). Mô tả các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân TMHCNNS. (2). Xác định giá trị điểm cắt của một số chỉ số chuyển hóa sắt ở các nhóm bệnh nhân TMHCNNS. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang được tiến hành trên 60 bệnh nhân bị TMHCNNS đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, ba nhóm nguyên nhân bao gồm thiếu máu thiếu sắt (IDA), bệnh lý hemoglobin (HGP), thiếu máu do bệnh mạn tính (ACD). **Kết quả:** Các triệu chứng lâm sàng của TMHCNNS rất đa dạng. Triệu chứng phổ biến nhất là da niêm mạc nhợt (76,7%), theo sau đó là các biểu hiện mệt mỏi (65,0%), chán ăn (36,7%), khó thở khi gắng sức (16,7%), ù tai (11,7%), rụng tóc (10,0%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu về nồng độ hemoglobin (HGB), sắt huyết thanh, Ferritin

huyết thanh, độ bão hòa transferrin (TfS) ($p < 0,05$). Điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn bộ (TIBC) và khả năng gắn sắt không bão hòa (UIBC) trong dự báo IDA so với ACD lần lượt là 3,06 g/L, 77,1 $\mu\text{mol/L}$ và 76,2 $\mu\text{mol/L}$; và của IDA so với HGP lần lượt là 3,16 g/L, 79,6 $\mu\text{mol/L}$ và 78,7 $\mu\text{mol/L}$. Điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh, TIBC trong dự báo HGP so với thiếu máu do ACD lần lượt là 1,99 g/L, 50,1 $\mu\text{mol/L}$. **Kết luận:** Bệnh nhân TMHCNNS có biểu hiện lâm sàng đa dạng; có sự khác biệt các chỉ số chuyển hóa sắt giữa các nhóm nghiên cứu và điểm cắt trong dự báo IDA của các chỉ số transferrin, TIBC và UIBC so với (ACD, HGP) lần lượt là (3,06; 3,16 g/L), (77,1; 79,6) $\mu\text{mol/L}$ và (76,2; 78,7) $\mu\text{mol/L}$; điểm cắt của các chỉ số transferrin và TIBC trong dự báo HGP so với ACD lần lượt là 1,99 g/L, 50,1 $\mu\text{mol/L}$.

Từ khóa: TMHCNNS, sắt, ferritin, transferrin huyết thanh, TfS, TIBC, UIBC.

SUMMARY

RESEARCH ON PERIPHERAL BLOOD CHARACTERISTICS AND SOME IRON METABOLISM TESTS IN PATIENTS WITH HYPOCHROMIC MICROCYTIC ANEMIA

Background: Hypochromic microcytic anemia (HMA) is a prevalent and serious condition if left untreated. Haemogram, serum iron, and ferritin tests play a crucial role in diagnosis and in guiding the identification of

¹Trường Đại Học Y-Dược, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Anh Thu
SĐT: 0935520754

Email: htathu@hueuni.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

underlying causes. **Objectives:** 1. To describe the clinical and paraclinical characteristics of patients with HMA. 2. To determine the cut-off values of some iron metabolism indices in groups of patients with HMA. **Subjects and methods:** A cross-sectional study was conducted on 60 patients with HMA who visited and were treated at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, three groups of causes include iron deficiency anemia (IDA), hemoglobinopathy (HGP), and anemia of chronic disease (ACD). **Results:** The clinical symptoms of HMA are very diverse. The most common symptom was pale skin and mucous membranes (76.7%), followed by fatigue (65.0%), anorexia (36.7%), dyspnea on exertion (16.7%), tinnitus (11.7%), hair loss (10.0%). There were statistically significant differences between groups in HGB, serum iron, serum ferritin, transferrin saturation (TfS) ($p < 0.05$). The cut-off points of serum transferrin, TIBC, and UIBC in predicting IDA versus ACD were 3.06 g/L, 77.1 $\mu\text{mol/L}$, and 76.2 $\mu\text{mol/L}$, respectively; and those of IDA versus HGP were 3.16 g/L, 79.6 $\mu\text{mol/L}$, and 78.7 $\mu\text{mol/L}$, respectively. The cut-off points of serum transferrin, TIBC, and UIBC in predicting HGP versus ACD were 1.99 g/L, 50.1 $\mu\text{mol/L}$, respectively. **Conclusions:** Patients with HMA had diverse clinical manifestations; there were differences in iron metabolism indices between the study groups and the cut-off points in predicting IDA of transferrin, TIBC and UIBC indices compared to (ACD, HGP) were (3.06; 3.16 g/L), (77.1; 79.6) $\mu\text{mol/L}$ and (76.2; 78.7) $\mu\text{mol/L}$, respectively; the cut-off points of transferrin and TIBC indices in predicting HGP compared to ACD were 1.99 g/L, 50.1 $\mu\text{mol/L}$, respectively.

Keywords: HMA, serum iron, ferritin, transferrin, TfS, TIBC, UIBC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng hồng cầu nhỏ nhược sắc đặc trưng bởi hồng cầu có kích thước nhỏ với giá trị thể tích trung bình của một hồng cầu (MCV) dưới 80 fL và có màu nhạt hơn trên tiêu bản nhuộm Giemsa do hàm lượng hemoglobin trong mỗi tế bào hồng cầu (MCH) thấp hơn bình thường, thể hiện qua giá trị nồng độ hemoglobin trung bình trong một tế bào hồng cầu dưới 27 pg [1], [2].

Có 5 nhóm nguyên nhân gây TMHCNNS trên lâm sàng đó là thiếu sắt (iron deficiency anemia, IDA), bệnh lý huyết sắc tố (hemoglobinopathy, HGP), viêm/bệnh mạn tính (anemia of chronic diseases, ACD), thiếu máu nguyên bào sắt và ngộ độc chì. Ngoài ra, các đặc điểm của hồng cầu trên phết máu ngoại vi như hình dạng, kích thước, màu sắc,... cũng là những thông tin cần thiết có trong huyết đồ giúp định hướng nguyên nhân thiếu máu [3]. Chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân trên ở bệnh nhân TMHCNNS trên lâm sàng chủ yếu dựa vào cận lâm sàng như sắt và ferritin huyết thanh, TfS, điện di hemoglobin và chuyên sâu hơn là phân tích đột biến gene alpha, beta thalassemia.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu chủ yếu chỉ tập trung vào từng nhóm nguyên nhân gây TMHCNNS, bên cạnh đó các chỉ số chuyển hóa sắt chưa được khai thác một cách tối ưu nhất. Xuất phát từ những lý do trên nhóm chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu “Nghiên cứu đặc điểm máu ngoại vi và một số xét nghiệm chuyển hóa sắt ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ nhược sắc” với các mục tiêu: mô tả các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân TMHCNNS; xác định giá trị điểm cắt của một số chỉ số chuyển hóa sắt ở các nhóm bệnh nhân TMHCNNS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân TMHCNNS đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 01/2025 tới tháng 04/2025.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân được chẩn đoán TMHCNNS:

+ Bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán thiếu máu dựa trên nồng độ hemoglobin theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới (cập nhật 2024) [4].

Bảng 1. Phân loại thiếu máu trên từng đối tượng [4]

	Không thiếu máu	Mức độ nhẹ	Mức độ vừa	Mức độ nặng
Phụ nữ không có thai	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Phụ nữ có thai	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Nam giới	≥ 130	110-129	80-109	< 80

+ Hồng cầu nhỏ được đánh giá dựa trên chỉ số MCV dưới 80 fL.

+ Hồng cầu nhược sắc được đánh giá dựa trên chỉ số MCH dưới 28 pg.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thiếu máu do mất máu cấp, ung thư di căn xâm lấn tủy, bệnh lý ác tính tại tủy xương.

- Người bệnh đang được điều trị thuốc bổ sung sắt bởi các cơ sở y tế.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp lấy mẫu thuận tiện được thực hiện trên bệnh nhân TMHCNNS đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y- Dược Huế.

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được thực hiện trên máy đếm tế bào tự động Sysmex XN550 và phân tích hình thái tế bào máu dưới kính hiển vi quang học.

Xét nghiệm sắt, ferritin và transferrin huyết thanh được thực hiện trên máy tự động

Cobas-8000 tại Khoa Sinh hóa-Miễn dịch, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Chúng tôi tính TfS theo công thức của tác giả Steven M. Truscott (2020) [5]:

$$TfS = \frac{\text{Sắt huyết thanh } (\mu\text{g/dl})}{\text{Transferrin huyết thanh } (\text{mg/dl})} \times 0,673 \times 100\%$$

Chúng tôi tính TIBC theo công thức của tác giả Ishmael K. và Joris D. (2002) [6]:

$$TIBC (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrin } (\text{g/L}) \times 25,2$$

$$UIBC (\mu\text{mol/L}) = TIBC (\mu\text{mol/L}) - \text{sắt huyết thanh } (\mu\text{mol/L})$$

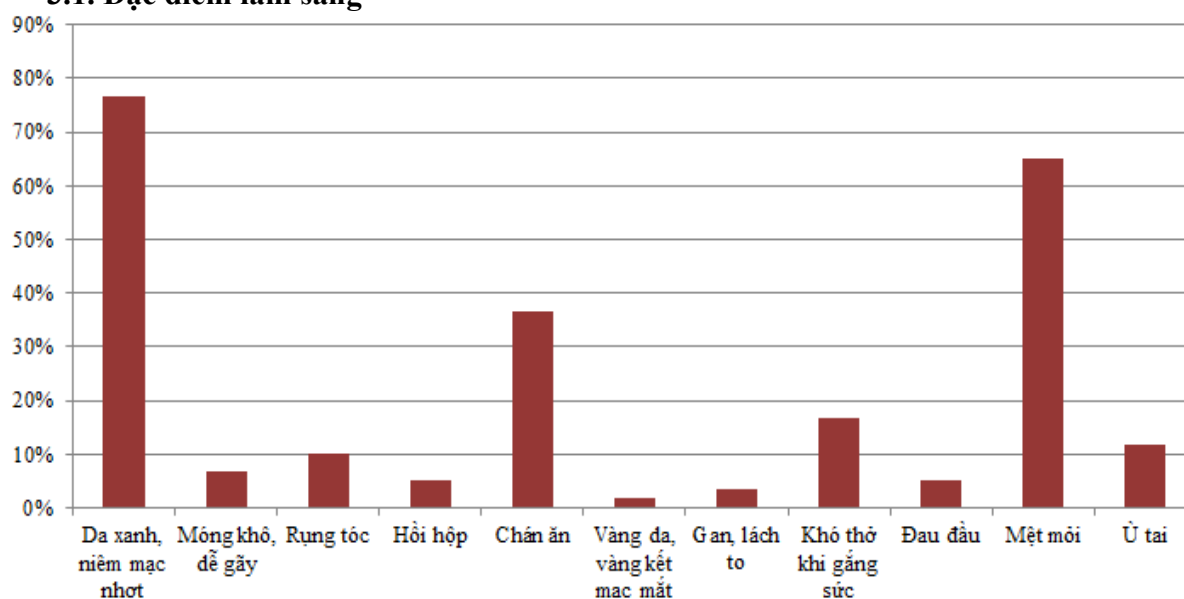
$$\text{Sắt huyết thanh } (\mu\text{mol/L}) = \frac{\text{Sắt huyết thanh } (\mu\text{g/dl})}{5,59}$$

Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 365, phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. Thống kê mô tả: Biến số định tính được mô tả bằng số lượng và tỷ lệ phần trăm; biến định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

Vấn đề đạo đức: số liệu thu thập được sự đồng ý từ bệnh nhân và chỉ nhằm cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 1. Biểu hiện lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng của TMHCNNS rất đa dạng. Triệu chứng phổ biến nhất là da niêm mạc nhợt (76,7%), theo sau đó là các biểu hiện mệt mỏi (65,0%), chán ăn (36,7%), khó thở khi gắng sức (16,7%), ù tai (11,7%), rụng tóc (10,0%), móng khô dễ gãy (6,7%), hôi hóp (5,0%), đau đầu (5,0%), gan lách to (3,3%).

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm nghiên cứu

	IDA (N1) (n=38)	HGP (N2) (n=9)	ACD (N3) (n=13)	p (N1-2)	p (N1-3)	p (N2-3)
RBC (T/L)	4,1 ± 0,8	4,7 ± 0,6	4,3 ± 1,1	0,305	0,195	0,062
HGB (g/L)	78,5 ± 20,2	88,2 ± 9,7	87,8 ± 20,1	0,022	0,997	0,027
MCV (fL)	65,9 ± 7,2	62,4 ± 8,4	67,0 ± 6,5	0,564	0,752	0,427
MCH (pg)	19,1 ± 3,3	19,1 ± 3,2	20,8 ± 2,4	0,839	0,460	0,337
MCHC (g/L)	285,3 ± 19,6	306,0 ± 16,3	311,5 ± 21,1	0,521	0,832	0,739
RDW (%)	18,9 ± 2,9	18,6 ± 4,0	17,9 ± 5,1	0,417	0,115	0,659
Sắt (μmol/L)	4,6 ± 3,4	11,6 ± 7,9	9,6 ± 12,6	0,002	0,003	0,609
Ferritin (ng/mL)	11,3 ± 10,5	293,1 ± 208,3	1747,3 ± 2668,6	<0,001	<0,001	0,006
Transferrin (g/L)	3,2 ± 0,4	2,3 ± 0,6	1,8 ± 0,6	0,222	0,166	0,998
TfS (%)	5,7 ± 4,9	19,4 ± 11,8	20,6 ± 22,6	0,001	<0,001	0,341
TIBC (μmol/L)	81,6 ± 11,3	58,9 ± 14,8	44,4 ± 14,8	0,222	0,166	0,998
UIBC (μmol/L)	77,0 ± 12,7	47,2 ± 16,9	34,9 ± 17,7	0,533	0,144	0,658

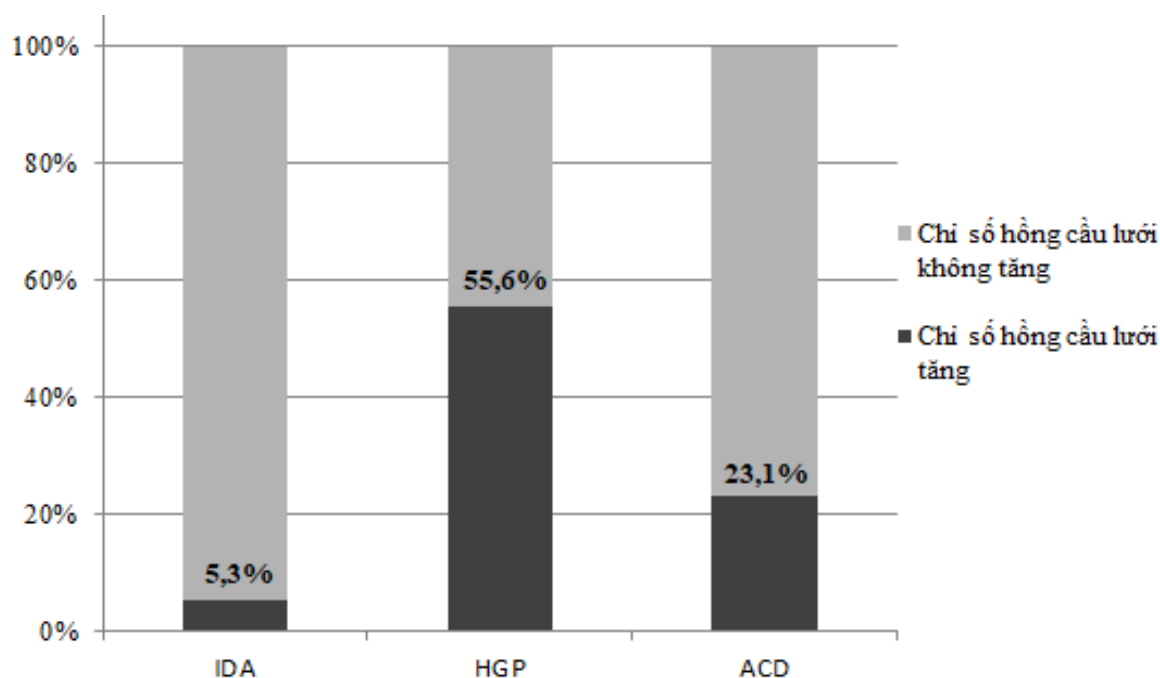
Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa bệnh nhân IDA so với 2 nhóm còn lại và thống kê về sắt huyết thanh, TfS của nhóm ferritin giữa 3 nhóm ($p < 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm hình thái hồng cầu của đối tượng nghiên cứu

		IDA (n, %)	HGP (n, %)	ACD (n, %)	Tổng (n, %)
Kích thước không đều		36 (94,7)	9 (100,0)	12 (92,3)	57 (95,0)
Hình dạng	Hình nhân	31 (81,6)	7 (77,8)	11 (84,6)	49 (81,7)
	Hình bia	5 (13,2)	6 (66,7)	4 (30,8)	15 (25)
	Hình thoi bút chì	24 (63,2)	1 (11,1)	3 (23,1)	28 (46,7)
	Hình giọt nước	6 (15,8)	5 (55,6)	1 (7,7)	13 (20,0)
	Hình gai	2 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,3)
	Hình miệng	4 (10,5)	1 (11,1)	0 (0,0)	5 (8,3)
	Hình liềm	1 (2,6)	2 (22,2)	0 (0,0)	3 (5,0)
	Mảnh vỡ hồng cầu	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (1,7)

Nhận xét: Đa số đối tượng nghiên cứu có hồng cầu kích thước không đều (95%). Hình nhân là hình dạng hồng cầu bất thường hay gặp nhất. Tỷ lệ tìm thấy hồng cầu hình thoi

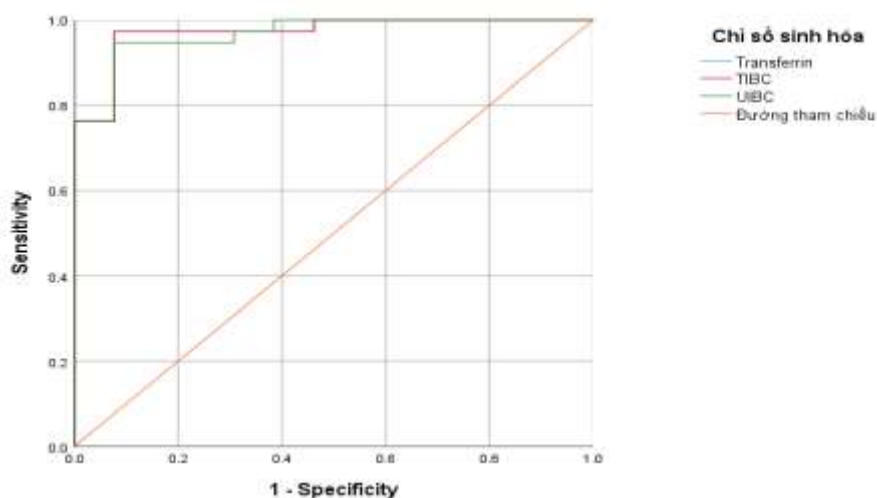
bút chì ở nhóm IDA là 63,2%. Hình bia có tỷ lệ xuất hiện trong nhóm HGP là cao nhất (66,7%).



Biểu đồ 2. Đặc điểm chỉ số hồng cầu lưới của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Hồng cầu lưới tăng chủ yếu gặp ở nhóm HGP với tỷ lệ 55,6%.

3.3. Điểm cắt sinh hóa trong dự báo các nhóm bệnh lý

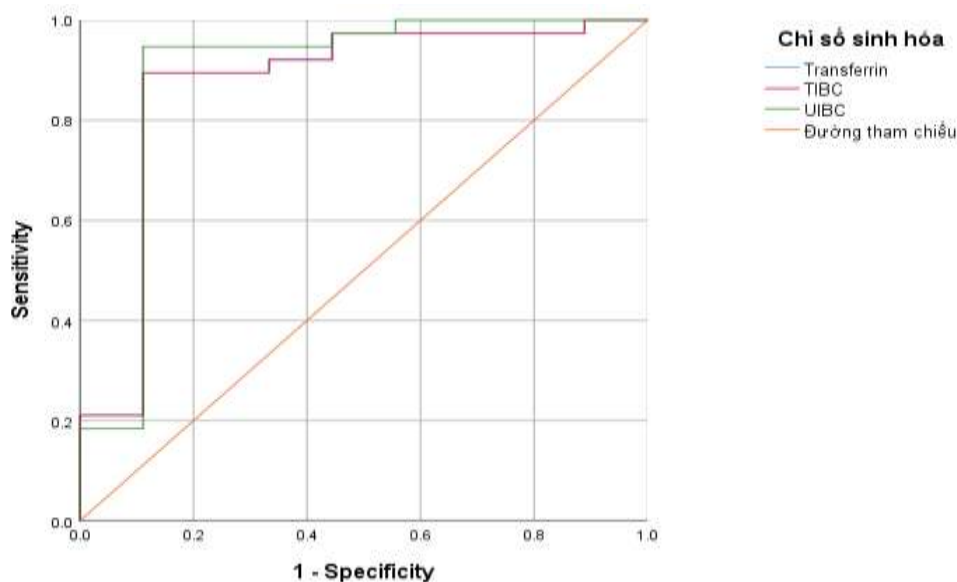


	AUC*	Điểm cắt	Độ nhạy (Se)	Độ đặc hiệu (Sp)	95% CI	p
Transferrin (g/L)	0,972	3,06	71,1%	100%	0,928 – 1,000	<0,001
TIBC (μmol/L)	0,972	77,1	71,1%	100%	0,928 – 1,000	<0,001
UIBC (μmol/L)	0,968	76,2	65,8%	100%	0,923 – 1,000	<0,001

* The area under the curve: diện tích dưới đường cong

Biểu đồ 3. Điểm cắt của transferrin, TIBC, UIBC trong dự báo IDA so với ACD

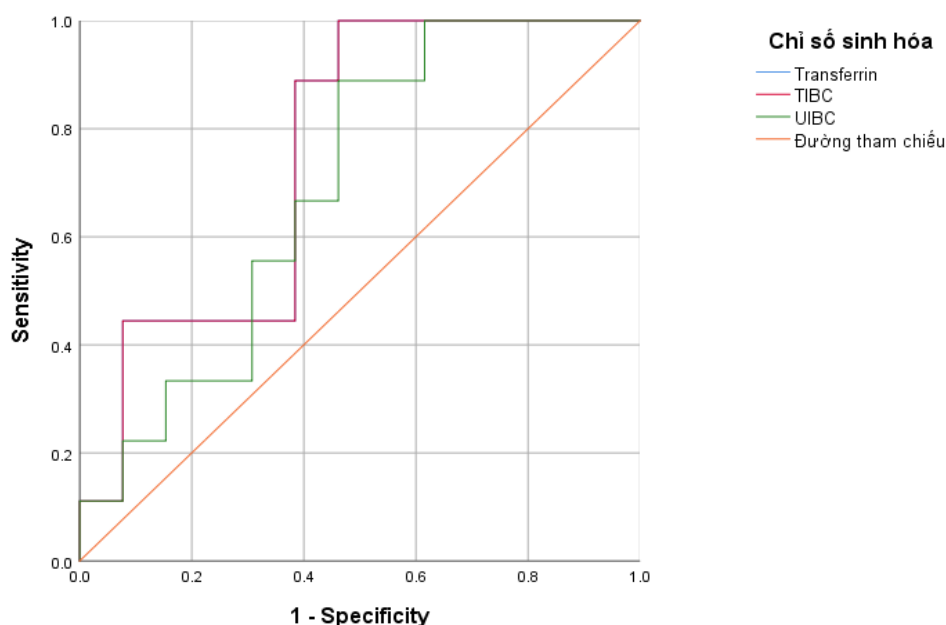
Nhận xét: Điểm cắt của các chỉ số dự báo IDA so với ACD lần lượt là 3,06 g/L, transferrin huyết thanh, TIBC và UIBC trong 77,1 μmol/L và 76,2 μmol/L.



	AUC	Điểm cắt	Se	Sp	95% CI	p
Transferrin (g/L)	0,868	3,16	65,8%	88,9%	0,705 – 1,000	0,001
TIBC (μmol/L)	0,868	79,6	65,8%	88,9%	0,705 – 1,000	0,001
UIBC (μmol/L)	0,889	78,7	57,9%	88,9%	0,721 – 1,000	< 0,001

Biểu đồ 4. Điểm cắt của transferrin, TIBC, UIBC trong dự báo IDA so với HGP

Nhận xét: Điểm cắt của các chỉ số dự báo IDA so với HGP lần lượt là 3,16 g/L, transferrin huyết thanh, TIBC và UIBC trong 79,6 $\mu\text{mol/L}$ và 78,7 $\mu\text{mol/L}$.



	AUC	Điểm cắt	Se	Sp	95% CI	p
Transferrin (g/L)	0,752	1,99	55,6%	61,5%	0,545 – 0,959	0,049
TIBC ($\mu\text{mol/L}$)	0,752	50,1	55,6%	61,5%	0,545 – 0,959	0,049
UIBC ($\mu\text{mol/L}$)	0,692	38,3	57,9%	88,9%	0,471 – 0,914	0,133

Biểu đồ 5. Điểm cắt của transferrin, TIBC, UIBC trong dự báo HGP so với ACD

Nhận xét: Điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh, TIBC trong dự báo HGP so với ACD lần lượt là 1,99 g/L, 50,1 $\mu\text{mol/L}$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng ở nhóm nghiên cứu

Có 5 nguyên nhân gây nên TMHCNNS bao gồm IDA, HGP, ACD, thiếu máu nguyên bào sắt và nhiễm độc chì. Trong nghiên cứu của chúng tôi 2 nhóm đối tượng bao gồm thiếu máu nguyên bào sắt và nhiễm độc chì không đưa vào nghiên cứu, lý do hiện nay chúng tôi không triển khai phương

pháp nhuộm Perls. Với 3 nhóm nguyên nhân còn lại chúng tôi nhận thấy triệu chứng khá đa dạng từ cơ năng như mệt mỏi, chán ăn, chóng mặt, hồi hộp, khó thở khi gắng sức; cho đến thực thể với da, niêm mạc nhợt, móng khô dễ gãy, vàng da, gan lách lớn.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm nghiên cứu

So sánh các chỉ số huyết học ở máu ngoại vi cho thấy ở nhóm HGP có RBC ($4,7 \pm 0,6$ T/L) và HGB ($88,2 \pm 9,7$) cao hơn 2 nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), có thể được giải thích vì khi mang đột biến gene tổng hợp hemoglobin làm chất lượng hồng cầu giảm, cơ thể phải tăng sinh hồng cầu để

bù đắp cho chất lượng hồng cầu bị suy giảm ảnh hưởng tới chức năng vận chuyển oxy trong máu, hơn nữa trong những đối tượng HGP trong nghiên cứu chúng tôi có tình trạng tan máu không quá nặng để làm giảm số lượng hồng cầu. Nghiên cứu của Nguyễn Chí Thành và cộng sự (2022) trên 122 bệnh nhân ACD cho giá trị RBC trung bình là $3,91 \pm 1,0$ T/L [7], thấp hơn giá trị nhóm ACD trong nghiên cứu chúng tôi là $4,3 \pm 1,1$ T/L; có thể lý giải là trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chí Thành đã chọn những đối tượng ACD bao gồm cả TMHCNNS và thiếu máu bình sắc. Trong khi đó nhóm ACD có chỉ số MCV ($67,0 \pm 6,5$ fL), MCH ($20,8 \pm 2,4$ pg) cao nhất; chỉ số MCV ($62,4 \pm 8,4$ fL) thấp nhất ở nhóm HGP; chỉ số RDWs ($18,9 \pm 2,9\%$) cao nhất ở nhóm IDA, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của chúng tôi ($p > 0,05$).

Đánh giá trên huyết đồ cho thấy chủ yếu các bệnh nhân có hồng cầu kích thước không đồng đều nhau chiếm 95,0% trong đó 100% bệnh nhân HGP có sự khác biệt về kích thước hồng cầu. Hồng cầu hình nhẵn phản ánh mức độ nhược sắc của hồng cầu, nghiên cứu của chúng tôi có 81,7% bệnh nhân có hồng cầu hình nhẵn, hồng cầu hình bia bắn và giọt nước xuất hiện chủ yếu ở nhóm HGP với tỷ lệ lần lượt là 66,7% và 55,6%; trong khi đó hồng cầu hình thoi bút chì chủ yếu gặp ở nhóm IDA (63,2%) (bảng 3). Phân tích hình thái hồng cầu giúp định hướng nguyên nhân gây TMHCNNS, điển hình như hồng cầu hình bia bắn và hình giọt nước xuất hiện nhiều ở nhóm đối tượng HGP, trong khi đó hồng cầu hình thoi bút chì lại là đặc trưng của IDA. Đánh giá về chỉ số hồng cầu lưới (HCL) (biểu đồ 2) cho kết quả nhóm HGP có 55,6% tăng số lượng HCL (khi số lượng hồng cầu lưới $\geq 75000/\text{mm}^3$ ở người lớn và $\geq$

$100000/\text{mm}^3$ ở trẻ nhỏ), điều này phù hợp với sinh bệnh học của HGP với tình trạng tan máu kích thích tủy xương tăng tạo hồng cầu; đáng chú ý có 5,3% bệnh nhân IDA có tăng số lượng HCL.

Theo kết quả trình bày tại bảng 2, trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy transferrin cao nhất ở nhóm IDA với $3,2 \pm 0,4$ g/L, có thể giải thích cho tình trạng này là khi cơ thể thiếu hụt sắt sẽ kích thích gan tăng sản xuất transferrin nhằm mục đích tăng cường vận chuyển sắt đến tủy xương cho quá trình tạo hồng cầu, ngược lại trong 2 nhóm HGP và ACD, chính thừa sắt (tăng ferritin) ở hệ liên võng nội mô ức chế quá trình sản xuất transferrin tại gan, trong đó thấp nhất ở nhóm ACD, có lẽ là vì ở nhóm HGP không có nhiều bệnh nhân thalassemia thể nặng nên quá tải sắt không quá nặng nề. Khi so sánh giữa 2 nhóm ACD và HGP thì nồng độ sắt huyết thanh ở nhóm ACD ($11,6 \pm 7,9$ $\mu\text{mol/L}$) khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm HGP ($9,6 \pm 12,6$ $\mu\text{mol/L}$). Giá trị Ferritin của nhóm ACD cao nhất và khác biệt so với IDA và HGP, vì nghiên cứu của chúng tôi nhóm HGP chủ yếu là những bệnh nhân thalassemia thể nhẹ và vừa, không phụ thuộc truyền máu nên nồng độ Ferritin huyết thanh không cao như nhóm ACD. Đánh giá về TfS, nhóm bệnh nhân IDA có TfS thấp hơn so với 2 nhóm còn lại ($p < 0,05$), điều này phù hợp vì trong thiếu sắt, khi tiến triển đến giai đoạn thiếu máu thì kho dự trữ sắt gần như cạn kiệt, sự huy động sắt khó khăn. Bên cạnh đó, nhóm IDA có chỉ số TIBC và UIBC cao hơn với 2 nhóm còn lại ($p < 0,05$), tuy nhiên sự khác biệt lại chưa có ý nghĩa thống kê; TIBC và UIBC tỷ lệ thuận với transferrin huyết thanh, trong thiếu máu do thiếu sắt thì khả năng gắn sắt của transferrin và một số protein khác cũng như khả năng

gắn sắt dự phòng của transferrin chưa bão hòa sẽ tăng lên nhằm tăng quá trình lấy sắt cho quá trình tạo hồng cầu tại tủy xương.

Phân tích đường cong ROC tìm nguy cơ mắc IDA so với nhóm ACD ở biểu đồ 3 có kết quả điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh, TIBC và UIBC lần lượt là 3,06 g/L (AUC = 0,972, Se = 71,1%, Sp = 100,0%), 77,1 $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,972, Se = 71,1%, Sp = 100,0%) và 76,2 $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,968, Se = 65,8%, Sp = 100,0%). Dựa trên kết quả ở biểu đồ 4, điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh, TIBC và UIBC ở nhóm IDA so với HGP lần lượt là 3,16 g/L (AUC = 0,868, Se = 65,8%, Sp = 88,9%), 79,6 $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,868, Se = 65,8%, Sp = 88,9%) và 78,7 $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,889, Se = 57,9%, Sp = 88,9%). Với 2 nhóm HGP và ACD, chúng tôi phân tích cho điểm cắt của các chỉ số transferrin huyết thanh và TIBC lần lượt là 1,99 g/L (AUC = 0,752, Se = 55,6%, Sp = 61,5%), 50,1 $\mu\text{mol/L}$ (AUC = 0,752, Se = 55,6%, Sp = 61,5%) (biểu đồ 5); độ nhạy và độ đặc hiệu của 2 chỉ số này trong phân biệt 2 nhóm bệnh này khá thấp nên không có giá trị ứng dụng cao trong thực hành lâm sàng. Cỡ mẫu nghiên cứu còn bé là một hạn chế của chúng tôi trong nghiên cứu, tuy nhiên qua đó một phần nào giúp định hướng hơn cho những nghiên cứu sau này với sự mở rộng cỡ mẫu và kết hợp thêm giữa các chỉ số sinh hóa.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 60 bệnh nhân TMHCNNS, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau:

- Các triệu chứng lâm sàng của TMHCNNS rất đa dạng gồm các triệu chứng cơ năng đến thực thể. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu về

nồng độ hemoglobin, sắt huyết thanh, Ferritin huyết thanh, TfS ($p < 0,05$).

- Điểm cắt trong dự báo IDA của các chỉ số transferrin, TIBC và UIBC so với (ACD, HGP) lần lượt là (3,06; 3,16 g/L), (77,1; 79,6) $\mu\text{mol/L}$ và (76,2; 78,7) $\mu\text{mol/L}$.

- Điểm cắt của các chỉ số transferrin và TIBC trong dự báo HGP so với ACD lần lượt là 1,99 g/L, 50,1 $\mu\text{mol/L}$.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ Quỹ nghiên cứu khoa học của Đại học Huế, mã số đề tài DHH2025-04-238.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **McCurdy PR.** Microcytic hypochromic anemias. Postgrad Med [Internet]. 1977 Aug 14; 61(6):147–51.
2. **Jameson J. L. et al.** Harrison's Principles of Internal Medicine, 2018, 20th Edition.
3. **Ford J.** "Red blood cell morphology", Int J Lab Hematol 2013, 35(3), pp. 351-357.
4. **Tổ chức Y tế thế giới.** Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations, 2024, trang 3.
5. **Truscott SM.** Chapter 6 - Laboratory calculations. In: Clarke W, Marzinke MA, editors. Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition): Academic Press; 2020. pp. 97-117.
6. **Ishmael K., Joris D.** "Total Iron Binding Capacity and Transferrin Concentration in the Assessment of Iron Status", Clin Chem Lab Med 2002, 40(10), pp. 1014-1018.
7. **Nguyễn Chí Thành và các cộng sự.** "Một số đặc điểm xét nghiệm huyết học của bệnh nhân thiếu máu do viêm mạn tính tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội", Tạp chí Nghiên cứu Y học 2022, 159(11), tr. 187-194.

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SUY TỦY TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Trương Quang Huy¹, Nguyễn Đình Văn²,
Phan Thị Thu Trang², Đào Thị Thanh An^{1,3}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy tủy là bệnh huyết học hiếm gặp ở trẻ em, gây giảm ba dòng tế bào máu ngoại biên, dẫn đến nguy cơ thiếu máu, nhiễm trùng và xuất huyết nghiêm trọng. Việc khảo sát đặc điểm bệnh nhằm hỗ trợ chẩn đoán và quản lý bệnh.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ, trung bình các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị suy tủy trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

Đối tượng - phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 52 bệnh nhân dưới 16 tuổi được chẩn đoán suy tủy lần đầu từ 01-2016 đến 12-2022.

Kết quả: Có 52 bệnh nhi suy tủy lần đầu, chủ yếu <10 tuổi, tỷ lệ nam giới là 50%, tỷ lệ dân tộc thiểu số là 34,6%. Triệu chứng khởi phát thường gặp là thiếu máu, xuất huyết và sốt. Hầu hết có giảm nặng các dòng tế bào máu. Nguyên nhân chủ yếu là vô căn (69,2%), tiếp theo là di truyền và thứ phát cùng chiếm 15,4%. Tỷ lệ suy tủy nặng và rất nặng là 78,9%. Chỉ 21,2% được

điều trị đặc hiệu bằng ghép tế bào gốc tạo máu, liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc corticoid. Nhiễm trùng huyết thường do vi khuẩn gram âm (67,7%), trong đó có *Pseudomonas aeruginosa*. Tỷ lệ tử vong là 32,7%, chủ yếu do nhiễm trùng nặng và xuất huyết nặng. Không có trường hợp nào tử vong trong nhóm được điều trị đặc hiệu.

Kết luận: Suy tủy trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 2 thường nặng, chủ yếu do nguyên nhân vô căn, với tỷ lệ tử vong cao do nhiễm trùng và xuất huyết.

Từ khóa: Suy tủy trẻ em.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL, LABORATORY, DIAGNOSTIC, AND TREATMENT CHARACTERISTICS OF PEDIATRIC APLASTIC ANEMIA AT THE CHILDREN'S HOSPITAL 2

Background: Aplastic anemia is a rare hematologic disorder in children, characterized by pancytopenia, leading to serious risks of anemia, infection, and life-threatening hemorrhage. Assessing its clinical characteristics is essential to support diagnosis and management.

Objectives: To describe the epidemiological, clinical, laboratory, diagnostic, and treatment features of pediatric aplastic anemia at the Children's Hospital 2.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted on 52 patients under 16 years old newly diagnosed with aplastic anemia from January 2016 to December 2022.

¹Bộ môn Nhi – Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh

³Bệnh viện Nhi đồng Thành phố, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thanh An

SĐT: 0907053968

Email: daothithanhan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Results: Among 52 newly diagnosed cases, most were under 10 years old; 50% were male and 34.6% belonged to ethnic minorities. Common initial symptoms included anemia, bleeding, and fever. Most patients had severe reductions in all blood cell lines. The leading cause was idiopathic (69.2%), followed by inherited and secondary aplastic anemia (each 15.4%). Severe or very severe aplastic anemia accounted for 78.9% of cases. Only 21.2% received specific treatment with hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressive therapy, or corticosteroids. Sepsis was mainly due to gram-negative bacteria (67.7%), including *Pseudomonas aeruginosa*. The mortality rate was 32.7%, mainly due to severe infections and hemorrhage. No mortality was observed in the group receiving specific therapy.

Conclusions: Aplastic anemia at the Children's Hospital 2 is typically severe, predominantly idiopathic, with a high mortality rate primarily related to infections and bleeding.

Keywords: Aplastic anemia in children.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy là hội chứng đặc trưng bởi sự giảm sinh tế bào tạo máu trong tủy, dẫn đến giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi. Hậu quả là bệnh nhân (BN) có nguy cơ thiếu máu, nhiễm trùng và xuất huyết nghiêm trọng. Bệnh được phân thành hai nhóm chính là suy tủy di truyền (STDT) và suy tủy mắc phải (STMP), trong đó STMP gồm suy tủy thứ phát và suy tủy vô căn. Từ vọng do suy tủy chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng và xuất huyết nặng. Hiện nay, hai phương pháp điều trị đặc hiệu được chứng minh hiệu quả là ghép tế bào gốc tạo máu (GTBGTM) và liệu pháp ức chế miễn dịch (LPUCMD) bằng Antithymocyte globulin (ATG) kết hợp với Cyclosporine A (CSA) [1, 2].

Tại bệnh viện Nhi Đồng 2, điều trị suy tủy chủ yếu vẫn là điều trị hỗ trợ. Các nghiên cứu về đặc điểm suy tủy ở trẻ em trong nước chưa nhiều, do đó nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị suy tủy ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 2, từ đó góp phần hỗ trợ lâm sàng và quản lý bệnh hiệu quả hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán suy tủy tại bệnh viện Nhi Đồng 2 trong thời gian từ ngày 01-01-2016 đến ngày 31-12-2022.

Tiêu chí chọn mẫu

Bệnh nhân <16 tuổi được chẩn đoán xác định suy tủy lần đầu tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

Chẩn đoán xác định suy tủy [3]:

- Có ít nhất hai trong ba tiêu chuẩn sau: nồng độ hemoglobin < 100 g/L, số lượng tiểu cầu < 50 k/ μ l, và số lượng bạch cầu trung tính < 1,5 k/ μ l. Và

- Sinh thiết tủy có tình trạng tủy giảm sinh, không có hiện tượng thâm nhiễm bất thường hay xơ hóa tủy.

Nếu chẩn đoán suy tủy di truyền: bệnh nhân phải có kiểu hình và xét nghiệm phù hợp với hội chứng STDT, hoặc có kết quả xét nghiệm di truyền phát hiện đột biến gen gây bệnh, hoặc có tiền căn gia đình (anh chị em ruột hoặc cha/mẹ) bị suy tủy.

Tiêu chí loại trừ

Hồ sơ bệnh án có chẩn đoán suy tủy nhưng về sau được xác định lại là không phải suy tủy, hoặc thiếu dữ liệu nghiên cứu trên 20%.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả.

Phân tích dữ liệu: Số liệu nghiên cứu được mã hóa và nhập liệu bằng phần mềm Epidata, xử lý và phân tích số liệu với phần mềm Stata 17.0.

Các biến định tính được trình bày bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn; các biến không phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (25th–75th).

Y đức: Đề tài nghiên cứu này được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nhi Đồng 2 chấp thuận theo Giấy chứng nhận số 213/GCN-BVND2, ký ngày 16-05-2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01-2016 đến 12-2022, tại bệnh viện Nhi Đồng 2, có 52 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu.

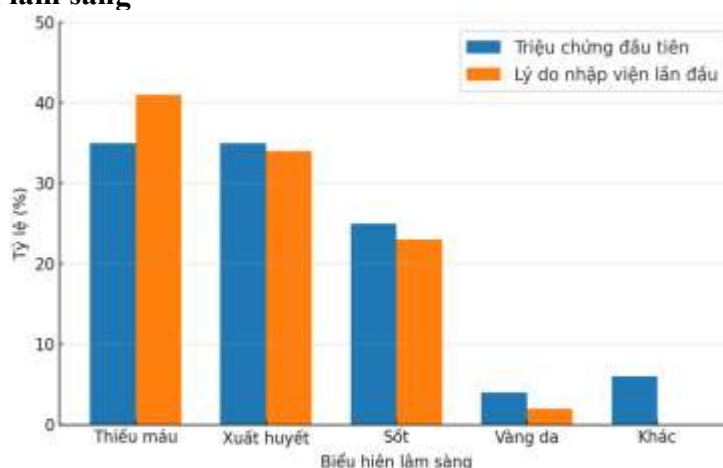
3.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ của bệnh nhi suy tủy (N=52)

		Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	50
	Nữ	50
Dân tộc	Kinh	65,4
	Thiểu số	34,6
Tuổi	<1 tuổi	15,4
	1 - <5 tuổi	21,2
	5 - <10 tuổi	40,4
	≥ 10 tuổi	23,1
Tiền căn gia đình	Có anh chị em suy tủy	3,8
	Không tiền căn gia đình	96,2

Nhận xét: Tỷ lệ nam bằng nữ. BN là người dân tộc thiểu số chiếm 34,6% như Cơ ho, Mnông, Ê đê, Stiêng, Dao, Ra Glay,... 76,9% trẻ biểu hiện bệnh trước 10 tuổi. Tiền căn gia đình có anh chị em ruột suy tủy chiếm 3,8%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 1. Triệu chứng đầu tiên và lý do nhập viện lần đầu của bệnh nhân suy tủy (N=52)

Chỉ ghi nhận được 2 trong số 8 BN STDT (25%) có bất thường hình thể như bất thường xương cẳng tay, không có xương quay, thận độc nhất và dát tăng sắc tố da.

Nhận xét: Triệu chứng đầu tiên chủ yếu

là thiếu máu, xuất huyết và sốt, với lần lượt 34,6%, 34,6% và 23,1%. Đây cũng là 3 lý do nhập viện chính của BN suy tủy. Tỷ lệ bất thường hình thể trong nhóm STDT không cao (chỉ 25%).

Bảng 2. Đặc điểm xuất huyết của bệnh nhi suy tủy trong quá trình theo dõi (N=52)

Phân độ xuất huyết nặng nhất	Tỷ lệ (%)
Không xuất huyết	13,5
Xuất huyết dưới da	23,1
Xuất huyết niêm (chưa cần can thiệp ngay)	28,8
Xuất huyết niêm nặng/nội tạng (cần can thiệp ngay)	19,2
Xuất huyết nguy kịch (não, sốc mất máu, tử vong do xuất huyết)	15,4

Nhận xét: Mức độ xuất huyết nặng nhất trong quá trình theo dõi chủ yếu là xuất huyết niêm chưa cần can thiệp ngay (28,8%). Xuất huyết niêm nặng, nội tạng và xuất huyết nguy kịch chiếm tỷ lệ khá cao (34,6%).

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Các chỉ số huyết học máu ngoại vi (N=52)

Chỉ số	Ngưỡng giá trị	Tần số	Tỷ lệ (%)	Trung bình/Trung vị
HGB (g/dl)	<7	24	46,2	7,1 ± 2,8
	7 – <10	22	42,3	
	≥10	6	11,5	
MCV (fl)	<80	18	34,6	83,5 ± 9,1
MCH (pg)	<28	23	44,2	28,3 ± 3,4
#RETIC (g/l)	<50	33	80,5	27,9 (14,8 – 48,7)
%RETIC (%)	<1	20	48,8	1,0 (0,4 – 1,8)
BC (k/μl)	<4	26	50,0	3,7 (2,1 – 5,6)
BCTT (k/μl)	<0,2	11	21,1	0,5 (0,3 – 1,5)
	0,2 - <0,5	15	28,9	
	0,5 - <1,5	11	21,1	
	≥1,5	15	28,9	
TC (k/μl)	<20	37	71,2	13,7 (5,1 – 24,5)
	20 - <100	9	17,3	
	≥100	6	11,5	

Nhận xét: Phần lớn giảm nặng 3 dòng tế bào máu, với 46,2% có HGB <7 g/dl,

50% có BCTT <0,5 k/μl, 71,2% có TC <20 k/μl.

Bảng 4. Đặc điểm sinh thiết tủy xương của bệnh nhi suy tủy (n=46)

Tỷ lệ mỡ hóa tủy xương	Tần số	Tỷ lệ (%)
≥70%	19	41,3
50 – <70%	14	30,4
<50%	0	0,0
Không ghi nhận được tỷ lệ	13	28,3

Nhận xét: Trong 46 BN được sinh thiết tủy, mỡ hóa tủy xương ≥70% chiếm tỷ lệ cao (41,3%).

Bảng 5. Phân bố vị trí nhiễm trùng và tác nhân phân lập từ bệnh phẩm

Chẩn đoán nhiễm trùng	Tỷ lệ (%) (n = 181)	Phân lập tác nhân nhiễm trùng	
		Bệnh phẩm và số ca phân lập được tác nhân	Tác nhân và tỷ lệ (%)
Sốt giảm bạch cầu hạt	31,5	0	
Nhiễm trùng hô hấp dưới	31,5	Đàm: 5 ca	VK gram âm (40,0%): Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa Nấm (60,0%): Candida albicans, Candida parapsilosis, Aspergillus flavus
Nhiễm trùng huyết	14,4	Máu: 31 ca	VK gram âm (67,7%): Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia VK gram dương (16,1%): Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus viridans Virus (16,1%): EBV, CMV, HBV, virus Dengue, sởi
Nhiễm trùng da, mô mềm	12,2	Mủ áp xe: 3 ca	VK gram âm (66,7%) VK gram dương (33,3%)
Nhiễm trùng tiêu hóa	11,6	Phân: 1 ca	Ký sinh trùng (100%): Giardia
Nhiễm trùng tai – mũi – họng	7,2	Mủ tai: 2 ca	VK gram âm (50,0%) VK gram dương (50,0%): Staphylococcus aureus
Nhiễm trùng hô hấp trên	6,6	0	
Nhiễm trùng hệ tiết niệu	1,7	0	

Nhận xét: Các chẩn đoán nhiễm trùng chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt và nhiễm trùng hô hấp dưới, với cùng tỷ lệ 31,5%. Nhiễm trùng huyết (14,4%) và nhiễm trùng da, mô mềm (12,2%) cũng thường gặp. Trong các tác nhân phân lập được từ máu,

chủ yếu là các vi khuẩn gram âm (67,7%) bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*. Nấm chiếm tới 60% các tác nhân phân lập được từ đàm.

3.4. Đặc điểm chẩn đoán

Chẩn đoán và phân loại mức độ nặng suy tủy theo tiêu chuẩn Camitta (1975) có chỉnh sửa [4, 5]:

- Suy tủy nặng:

✓ Giảm 2 trong 3 dòng tế bào máu ngoại

biên: BCTT <0,5 k/ μ l, số lượng TC <20 k/ μ l, hồng cầu lưới <60 k/ μ l và

✓ Mật độ tế bào tủy <25%, hoặc mật độ tế bào tủy từ 25% đến 50% trong đó tế bào tạo máu <30%.

- Suy tủy rất nặng: như suy tủy nặng nhưng BCTT <0,2 k/ μ l.

- Suy tủy không nặng: không đủ tiêu chuẩn suy tủy nặng hoặc rất nặng ở trên.

Bảng 6. Phân loại nguyên nhân suy tủy và mức độ nặng (N=52)

Nguyên nhân suy tủy		Tỷ lệ %	Mức độ nặng (tỷ lệ %)		
			Không nặng	Nặng	Rất nặng
Suy tủy di truyền	Thiếu máu Diamond-Blackfan, thiếu máu Fanconi, hội chứng Shwachman-Diamond, chưa xác định hội chứng	15,4	50,0	37,5	12,5
Suy tủy thứ phát	Nhiễm EBV, virus Dengue, viêm gan không ABC, viêm gan siêu vi B, viêm gan do CMV, bệnh Wilson	15,4	12,5	50,0	37,5
Suy tủy vô căn		69,2	16,7	61,1	22,2
Chung		100	21,1	55,8	23,1

Nhận xét: Nguyên nhân suy tủy chủ yếu là suy tủy vô căn (69,2%). STDT và suy tủy thứ phát cùng có tỷ lệ 15,4%. Bệnh có phân bố mức độ nặng chủ yếu là nặng (55,8%) và rất nặng (23,1%).

3.5. Đặc điểm điều trị

Bảng 7. Phương pháp điều trị bệnh nhi suy tủy

Phương pháp điều trị		STDT (n = 8)	ST thứ phát (n = 8)	ST vô căn (n = 36)	Chung (N = 52)
Điều trị hỗ trợ đơn thuần		5 (62,5%)	5 (62,5%)	31 (86,1%)	41 (78,8%)
Điều trị đặc hiệu	Ghép tế bào gốc tạo máu	0	2 (25,0%)	1 (2,8%)	3 (5,8%)
	Liệu pháp ức chế miễn dịch (ATG phối hợp CSA; CSA đơn thuần)	0	1 (12,5%)	4 (11,1%)	5 (9,6%)
	Corticoid	3 (37,5%)	0	0	3 (5,8%)

Nhận xét: Phương pháp điều trị chủ yếu là điều trị hỗ trợ đơn thuần (78,8%). GTBGM được thực hiện cho 3 BN (5,8%), những BN này có nguyên nhân suy tủy là suy tủy thứ phát liên quan nhiễm EBV, virus Dengue và suy tủy vô căn. Có 5 BN (9,6%)

Giá trị được thể hiện dưới dạng số ca (tỷ lệ %) được điều trị với LPUCMD, chủ yếu trong số đó là suy tủy vô căn. Có 3 BN (5,8%) được chẩn đoán thiếu máu Diamond-Blackfan và được điều trị với corticoid.

3.6. Tỷ lệ tử vong

Tình trạng sống còn đến ngày 30-04-

2024: tỷ lệ còn sống là 26,9%, tử vong 32,7%, mất liên lạc 40,4%. Nguyên nhân tử vong chủ yếu là nhiễm trùng nặng (52,9%) và xuất huyết nặng (23,5%), còn lại không rõ nguyên nhân (23,5%). Đáng chú ý, không có trường hợp tử vong nào trong số 11 BN được điều trị đặc hiệu.

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong cao (32,7%) chủ yếu do nhiễm trùng và xuất huyết nặng. Nhóm được điều trị đặc hiệu không ghi nhận trường hợp tử vong.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Trong nghiên cứu, tỷ lệ nam bằng nữ (50%), phù hợp với nghiên cứu của Montané [6], ghi nhận tỷ lệ nam/nữ là 1,18. Tuy nhiên, một số nghiên cứu trong nước [7, 8] lại ghi nhận tỷ lệ nam cao hơn (1,65 và 1,4). Sự khác biệt này có thể do sai số chọn mẫu.

Tỷ lệ BN là người dân tộc thiểu số chiếm 34,6%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ dân tộc thiểu số trong dân số Việt Nam. Sự chênh lệch này càng rõ rệt hơn trong nhóm STDT, khi 50% là dân tộc thiểu số. Điều này gợi ý khả năng tồn tại một số yếu tố nguy cơ đặc thù ở nhóm dân tộc thiểu số, bao gồm: sự lưu hành của các gen bệnh trong quần thể, tình trạng hôn nhân cận huyết, điều kiện vệ sinh và môi trường sống bất lợi, hạn chế về kinh tế – xã hội. Một nghiên cứu tại Thái Lan [9] cũng ghi nhận nguy cơ mắc suy tủy tăng cao ở nhóm dân số có thu nhập thấp.

Về độ tuổi, 76,9% BN được chẩn đoán suy tủy trước 10 tuổi, trong đó nhóm 5 - <10 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (40,4%). Trẻ nhỏ nhất khởi phát bệnh ở 1 tháng tuổi. Kết quả này khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], nhóm tuổi thường gặp nhất là 1 – <5 tuổi (36,1%). Đáng chú ý, 50% BN STDT trong nghiên cứu khởi phát bệnh trước

1 tuổi và không có trường hợp nào sau 10 tuổi. Điều này phù hợp với đặc điểm sinh bệnh học của STDT. Ngược lại, các trường hợp khởi phát sau 10 tuổi trong nghiên cứu đều thuộc nhóm STMP, phù hợp với các nghiên cứu tại Thái Lan [10] và Tây Ban Nha [6], ghi nhận hai đỉnh mắc bệnh ở thanh niên (15 – 24 tuổi) và người cao tuổi (>65 tuổi).

Về tiền căn gia đình, chỉ có 2 trong số 8 bệnh nhi STDT (25%) có anh chị em ruột cũng mắc bệnh. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], ghi nhận 32,3% BN STDT có tiền sử gia đình tương tự. Các thể bệnh STDT gặp trong nghiên cứu như thiếu máu Diamond–Blackfan, thiếu máu Fanconi (FA), hội chứng Shwachman–Diamond (SDS) đều có kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đó tiền căn gia đình có thể không rõ ràng. Việc chẩn đoán xác định STDT vẫn cần dựa vào đánh giá lâm sàng kết hợp với xét nghiệm gen.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng khởi phát và lý do nhập viện chủ yếu là thiếu máu, xuất huyết và sốt. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], triệu chứng xuất huyết vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất (45,4%), tiếp theo là sốt (39,7%) và thiếu máu (36,1%). Các số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung tương đồng, ngoại trừ tỷ lệ bệnh nhân đi khám vì sốt thấp hơn.

Trong nghiên cứu này, chỉ có 2 trong số 8 bệnh nhân STDT (25%) có bất thường hình thể hay dị tật như không có xương quay, thận độc nhất hoặc dát tăng sắc tố da. Tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], trong đó có tới 90,3% bệnh nhân STDT có bất thường hình thể. Sự chênh lệch này có thể do ghi nhận

lâm sàng ban đầu chưa đầy đủ hoặc chưa thực hiện đầy đủ các cận lâm sàng như siêu âm tim, bụng, ...

Trong nghiên cứu, mức độ xuất huyết nặng nhất chủ yếu là xuất huyết niêm mạc (28,8%), phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], trong đó xuất huyết dưới da và niêm mạc là thường gặp nhất. Một số trường hợp xuất huyết được ghi nhận như xuất huyết nội nhãn (2 ca), xuất huyết nang buồng trứng (1 ca), xuất huyết tủy sống (1 ca), và xuất huyết não (6 ca). Các vị trí này có thể gây biến chứng nặng nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Về các chỉ số huyết học, phần lớn BN có thiếu máu mức độ vừa đến nặng, giảm nặng tiểu cầu và bạch cầu trung tính. Các kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước trong nước [7].

Các xét nghiệm sinh hóa như AST, ALT, LDH và uric acid hầu hết trong giới hạn bình thường, điều này là phù hợp với y văn [11], giúp chẩn đoán phân biệt suy tủy với các bệnh lý gây giảm 3 dòng tế bào máu khác như bệnh bạch cầu, hội chứng thực bào máu.

Những BN được sinh thiết tủy xương đều có tỷ lệ mỡ hóa tủy $\geq 50\%$, trong đó gần một nửa có tỷ lệ mỡ hóa tủy $\geq 70\%$. Kết quả này phù hợp y văn [11], cho thấy đặc điểm mô học điển hình của suy tủy: giảm mật độ tế bào tạo máu và thay thế bằng mô mỡ.

Chẩn đoán nhiễm trùng thường gặp nhất là sốt giảm bạch cầu hạt và nhiễm trùng hô hấp dưới (cùng chiếm 31,5%), tiếp theo là nhiễm trùng huyết (14,4%), da mô mềm (12,2%) và tiêu hóa (11,6%). Kết quả tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7], với các vị trí thường gặp gồm viêm phế quản phổi (42,3%), nhiễm virus huyết EBV/CMV (34,1%), nhiễm trùng huyết

(14,4%). Tình trạng giảm bạch cầu trung tính khiến BN suy tủy dễ bị nhiễm trùng nặng và tái đi tái lại.

Các tác nhân gây nhiễm trùng chủ yếu được phân lập từ máu, với vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (67,7%), chủ yếu là *Pseudomonas aeruginosa*. Do đó, phác đồ điều trị theo kinh nghiệm cần bao phủ phổ vi khuẩn gram âm và có hoạt tính kháng *Pseudomonas*. Vi khuẩn gram dương chiếm tỷ lệ thấp hơn, thường gặp là các chủng *Staphylococcus spp.*, liên quan đến nhiễm trùng huyết, áp xe mô mềm và viêm tai giữa. Đáng lưu ý, các mẫu cấy đàm ghi nhận 60% là nấm, gồm *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* và *Aspergillus flavus*, điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của dự phòng và điều trị nấm trên BN suy tủy có giảm bạch cầu kéo dài.

4.4. Đặc điểm chẩn đoán

Trong nghiên cứu, nguyên nhân suy tủy chủ yếu là vô căn (69,2%), STDT và suy tủy thứ phát đều chiếm 15,4%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7]. Trong nhóm STMP, các nguyên nhân thứ phát gồm nhiễm EBV, virus Dengue và viêm gan, được xác định bởi các xét nghiệm chẩn đoán như EBV IgM trong máu, PCR EBV trong máu, Dengue Elisa IgM, HBsAg,... So với nghiên cứu của Montané [6], trong đó 28,5% bệnh nhân có yếu tố nguy cơ rõ như dùng thuốc hay tiếp xúc độc chất, thì tỷ lệ suy tủy vô căn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, có thể do hạn chế trong khai thác bệnh sử và xét nghiệm cận lâm sàng.

Trong nhóm STDT, nguyên nhân chủ yếu là DBA, 1 ca FA, 1 ca SDS và 3 ca chưa xác định hội chứng cụ thể. Kết quả này khác với các nghiên cứu trước [7, 12], trong đó FA thường chiếm tỷ lệ cao. Chẩn đoán chủ yếu

dựa vào tiền căn gia đình có anh chị em mắc suy tủy, trẻ có dị tật/bất thường hình thể, hoặc đối với DBA chẩn đoán dựa trên trẻ bị thiếu máu hồng cầu to với hồng cầu lưới giảm ở những tháng đầu sau sinh mà không tìm được nguyên nhân nào khác. Chỉ 1 ca được xét nghiệm gen chẩn đoán SDS, các trường hợp còn lại không được làm xét nghiệm gen. Do đó, tỷ lệ DBA cao trong nghiên cứu có thể chưa phản ánh đúng thực tế.

Về phân độ suy tủy, tỷ lệ suy tủy nặng và rất nặng trong nghiên cứu này (78,9%) tương đồng với nghiên cứu của Montané [6] (83,8%). Như vậy, có thể nói suy tủy là một bệnh lý nặng.

4.5. Đặc điểm điều trị

Đa số BN trong nghiên cứu chỉ được điều trị hỗ trợ (78,8%), tỷ lệ điều trị đặc hiệu như LPUCMD, GTBGTM hoặc corticoid chỉ là 21,2%. Kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Montané [6], trong đó hơn 79% BN được điều trị đặc hiệu. Nguyên nhân chủ yếu là do hạn chế về kinh tế, nguồn ghép và tiếp cận điều trị. 3 ca GTBGTM được thực hiện tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM. Nguồn cho tế bào gốc từ tủy xương của anh chị em ruột của bệnh nhi. Trong nhóm STDT, 3 bệnh nhân mắc DBA được điều trị với corticoid, chỉ 1 trường hợp đáp ứng và không phụ thuộc truyền máu sau đó, tuy nhiên không ghi nhận được thời gian dùng thuốc do bệnh nhi được điều trị ngoại trú. 2 trường hợp còn lại không đáp ứng corticoid, được ngưng thuốc sau 4 tuần và vẫn phụ thuộc truyền máu. Không ghi nhận tác dụng phụ đáng kể do dùng corticoid. Ở nhóm suy tủy vô căn, chỉ 11,1% BN được điều trị với LPUCMD, trong khi nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7] ghi nhận tỷ lệ lên tới 75,7%.

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu là 32,7%, với nguyên nhân tử vong chủ yếu là nhiễm trùng nặng (52,9%) và xuất huyết (23,5%), tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương Mai [7] với tỷ lệ tử vong là 33%, nguyên nhân nhiễm trùng và xuất huyết là chủ yếu (62,5% và 34,4% tương ứng). Nhóm 11 BN được điều trị đặc hiệu không ghi nhận trường hợp nào tử vong cho thấy hiệu quả cao của các biện pháp điều trị đặc hiệu như GTBGTM và LPUCMD với ATG kết hợp với CSA.

V. KẾT LUẬN

Phần lớn bệnh nhi suy tủy dưới 10 tuổi, tỷ lệ nam giới là 50%, dân tộc thiểu số chiếm 34,6%. Biểu hiện thường gặp là thiếu máu, xuất huyết và sốt, kèm giảm nặng cả ba dòng tế bào máu. Các xét nghiệm sinh hóa đa số bình thường. Nguyên nhân chủ yếu là vô căn (69,2%), với 78,9% trường hợp suy tủy mức độ nặng hoặc rất nặng. Chỉ 21,2% bệnh nhân được điều trị đặc hiệu bằng ghép tế bào gốc tạo máu, liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc corticoid. Nhiễm trùng huyết thường do vi khuẩn gram âm (67,7%), đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*. Tỷ lệ tử vong cao (32,7%), chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng và xuất huyết nặng. Không có trường hợp nào tử vong trong nhóm được điều trị đặc hiệu.

LỜI CẢM ƠN

Chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhi Đồng 2 đã hỗ trợ để nhóm nghiên cứu hoàn thành đề tài nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dufour C., Pillon M., Socié G., et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A

- study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2015; 169(4):565-573.
2. **Rogers Z. R., Nakano T. A., Olson T. S., et al.** Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica.* 2019; 104(10):1974-1983.
 3. **Kulasekararaj A., Cavenagh J., Dokal I., et al.** Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2024;204(3):784–804.
 4. **Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43–70.
 5. **Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al.** Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood.* 1975; 45: 355-363.
 6. **Montané E., Ibáñez L., Vidal X., et al.** Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica.* 2008; 93(4):518-523.
 7. **Nguyễn Thị Hương Mai.** Nghiên cứu dịch tễ lâm sàng, huyết học, điều trị suy tủy xương toàn bộ ở trẻ em bằng Antithymocyte Globuline và Cyclosporine A. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2021.
 8. **Nguyễn Hoàng Nam.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng huyết học suy tủy xương chưa rõ nguyên nhân ở trẻ em. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ Y khoa. Đại học Y Hà Nội; 2001.
 9. **Issaragrisil S., Kaufman D. W., Anderson T. E., et al.** An association of aplastic anaemia in Thailand with low socioeconomic status. Aplastic Anemia Study Group. *Br J Haematol.* 1995; 91(1):80-4.
 10. **Issaragrisil S., Kaufman D. W., Anderson T., et al.** The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. *Blood.* 2006; 107(4):1299-1307.
 11. **Vlachos A. and J.M. Lipton.** Chapter 8 - Bone Marrow Failure. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th ed. P. Lanzkowsky, J.M. Lipton, and J.D. Fish; 2016:102-133.
 12. **Alter B. P.** Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:29-39.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH ĐÁI HUYẾT SẮC TỔ KỊCH PHÁT ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Võ Thế Hiếu¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Phạm Thị Ngọc Phương¹,
Đặng Trần Hữu Hiếu¹, Nguyễn Thanh Sơn¹, Lê Thị Yến Nhi¹,
Nguyễn Thị Thanh Minh¹, Nguyễn Văn Anh¹, Phạm Thị Phương Ni¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Đái huyết sắc tố kịch phát (PNH – Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) là một bệnh lý huyết học mắc phải hiếm gặp, do đột biến gen PIG – A (Phosphatidylinositol Glycan Class A), dẫn đến tan máu nội mạch qua trung gian bổ thể, suy tủy và nguy cơ huyết khối cao. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị, PNH vẫn là một thách thức do biểu hiện lâm sàng đa dạng và khả năng gây biến chứng nặng. **Mục tiêu:** Báo cáo một trường hợp PNH có suy thận cấp tại Bệnh viện Trung ương Huế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Chúng tôi tiến hành phân tích hồi cứu một trường hợp nam 28 tuổi, được chẩn đoán PNH từ năm 2022, nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Huế với sốt cao, đau bụng và tiêu chảy. Các xét nghiệm máu, sinh hóa, nước tiểu và chẩn đoán hình ảnh được thực hiện để đánh giá tình trạng bệnh. Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm tế bào dòng chảy (Flow Cytometry). **Kết quả:** Sau 10 lần lọc máu liên tục và điều trị hỗ trợ, bệnh nhân cải thiện tình trạng suy thận và được xuất viện. **Kết luận:** Điều trị hỗ trợ tích cực giúp cải thiện tiên lượng trong bối cảnh chưa tiếp cận được thuốc ức chế bổ thể.

Từ khóa: Đái huyết sắc tố kịch phát, tan máu nội mạch, biến chứng huyết khối, suy thận, điều trị hỗ trợ, tế bào dòng chảy.

SUMMARY

A CASE OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA TREATED AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Background: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired hematologic disorder caused by a mutation in the PIG-A gene, leading to complement-mediated intravascular hemolysis, bone marrow failure, and thrombotic complications. Despite advances in treatment, PNH remains a challenging disease due to its heterogeneous presentation and potential for severe complications. **Objective:** To report a case of PNH with acute kidney injury treated at Hue Central Hospital. **Subjects and methods:** A retrospective case analysis was conducted on a 28-year-old male diagnosed with PNH in 2022, who was admitted to Hue Central Hospital with symptoms of high fever, abdominal pain, and diarrhea. Clinical and laboratory evaluations, including complete blood count, biochemical tests, urinalysis, and imaging studies, were performed to assess disease progression and complications. Flow cytometry was used to confirm the diagnosis. **Results:** After 10 sessions of continuous renal replacement therapy (CRRT), the patient recovered renal function and was discharged. **Conclusion:**

¹Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Võ Thế Hiếu

SĐT: 0914623835

Email: drthehieuvo@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Supportive care plays a vital role in managing complications in PNH patients without access to complement inhibitors.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, intravascular hemolysis, thrombotic complications, renal failure, supportive care, flow cytometry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

PNH là một bệnh lý huyết học hiếm gặp do đột biến gen PIG – A trên nhiễm sắc thể X làm thiếu hụt các Protein Neo GPI (Glycosylphosphatidylinositol), trong đó CD55 và CD59 là hai phân tử then chốt ngăn cản sự hoạt hóa bổ thể trên bề mặt hồng cầu. Thiếu hụt hai Protein này khiến hồng cầu dễ bị tấn công bởi bổ thể, gây tan máu nội mạch [1], [2], [3]. Các biểu hiện lâm sàng có thể nhẹ hoặc nặng, bao gồm thiếu máu mạn tính, huyết khối, suy thận cấp. Tỷ lệ mắc bệnh rất thấp, ước tính khoảng 1 – 1,5 trường hợp/triệu dân [2], [4]. Tại Việt Nam, chưa có số liệu cụ thể về tần suất mắc PNH, tuy nhiên đây là bệnh thường phát hiện muộn, chi phí điều trị cao và khó tiếp cận thuốc ức chế bổ thể (Eculizumab, Ravulizumab) là thách thức lớn. Nhận diện sớm đợt tan máu kịch phát và xử trí biến chứng quyết định tiên lượng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp điển hình PNH được theo dõi tại Bệnh viện Trung ương Huế, với biểu hiện khởi phát cấp, đái máu đại thể, nhiễm trùng tiêu hóa và suy thận cấp, nhằm làm rõ đặc điểm diễn tiến và đáp ứng điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nam, 28 tuổi, tiền sử thiếu máu từ năm

2019, PNH được chẩn đoán từ năm 2022 bằng Flow Cytometry (thiếu hụt CD55/CD59 trên hồng cầu và bạch cầu).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Báo cáo ca lâm sàng. Thu thập thông tin bệnh sử, triệu chứng lúc nhập viện, các xét nghiệm huyết học – sinh hóa – nước tiểu – hình ảnh học, quá trình điều trị và đáp ứng từ 23/8/2024 đến 05/10/2024.

2.3 Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định

PNH cổ điển dựa theo WHO: Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt thiếu hụt CD55 và CD59 trên $\geq 50\%$ bằng Flow Cytometry. Có bằng chứng rõ tan máu trong lòng mạch (tăng hồng cầu lưới, tăng Bilirubin gián tiếp, tăng LDH (Lactate Dehydrogenase), nước tiểu đỏ. Không có tổn thương tủy xương [1].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân: NGUYỄN H. N. Q.

Địa chỉ: Phường Đông Ba – Thành phố Huế.

Ngày vào viện: 15h30 - 23/8/2024.

Ngày ra viện: 05/10/2024.

Lí do vào viện: Sốt, đau bụng, tiêu chảy.

Bệnh sử

Trước nhập viện 1 ngày, bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng: sốt cao (39°C), đau bụng âm ỉ vùng hạ vị, tiêu chảy lỏng 6 – 7 lần/ngày. Dùng thuốc hạ sốt không đỡ nên nhập viện.

Tiền sử thiếu máu mạn tính từ năm 2019 thỉnh thoảng có nhập viện truyền máu và uống thuốc bổ sắt, đã được xác định PNH qua Flow Cytometry từ tháng 09/2022 tại Nhật Bản và Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Bảng 1. Đặc điểm tiền sử của người bệnh

	9/2022 Nhật Bản	12/2022 Viện Huyết học Truyền máu
Hb (Hemoglobin) (g/l)	6,7	8,7
HC (hồng cầu) lưới %	4,48	4,45
LDH (Lactate dehydrogenase) (u/l)	1456	2852
Bilirubin toàn phần (TP) (umol/l)	Bình thường	23,1
Haptoglobin (mg/dl)	6	3
Coombs gián tiếp, trực tiếp	(-)	(-)
Flow Cytometry	HC: CD59 thiếu 52,08%	HC: CD59 thiếu 43% HC: CD55 thiếu 34,5% BC (bạch cầu): CD59 thiếu 68,8%, BC: CD55 thiếu 76%

Khám bệnh: Thể trạng trung bình khá. Sinh hiệu: Mạch 90 l/ph, huyết áp: 90/60 mmHg, nhiệt độ 39°C. Bệnh mệt nhiều, tiếp xúc chậm (Glasgow 14 điểm), môi khô, lưỡi bẩn, chi tím, lạnh ẩm, da niêm mạc nhợt, vàng mắt, nôn, bụng chướng căng, đau toàn

bụng, chưa tiểu tiện, chưa đại tiện lại. Các cơ quan khác chưa phát hiện bệnh lý.

Người bệnh được đặt sonde tiểu, nước tiểu qua sonde màu đen, thể tích khoảng 100 ml.

Cận lâm sàng

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm lúc vào viện (23/8)

Thông số	Kết quả	Giá trị bình thường
Công thức máu		
Bạch cầu (BC) (K/ μ l)	9,7	4 – 10
Hemoglobin (g/dl)	11,5	13 – 17
MCV (fl)	106,8	85 – 95
Tiểu cầu (TC) (K/ μ l)	109	150 – 450
Phết máu ngoại biên: Giảm 2 dòng máu ngoại vi hồng cầu và tiểu cầu		
Chức năng đông máu		
PT (Prothrombin time) (s)	16	11 – 13
APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) (s)	35	26 – 36
Fibrinogen (g/l)	5,1	2 – 4
D-Dimer (ng/ml)	3658	< 500
Sinh hóa		
AST (Aspartate Transaminase) (u/l)	322	< 50
ALT (Alanine Transaminase) (u/l)	54	< 50
Creatinin (μ mol/l)	184,23	59 – 104
Bilirubin TP (μ mol/l)	62,8	3,4 – 17,1
Bilirubin trực tiếp (μ mol/l)	3,7	0 – 7
LDH (u/l)	1852	140 – 280

Procalcitonin (PCT)(ng/ml)	22 ng/ml	< 0,05
Chỉ số lọc cầu thận ước tính (eGFR) ước tính ban đầu < 15 ml/phút/1,73 m²		
Nước tiểu		
Hồng cầu	+++	-
Bạch cầu	++	-
Glucose	++	-
Protein	+	-
pH	Acid (4,8)	5,5 – 7,5
Siêu âm bụng: Ú dịch, phù nề thành đại tràng, ruột non		

Chẩn đoán: Đau bụng cấp chưa rõ nguyên nhân (CRNN)/Đái huyết sắc tố CRNN/Td nhiễm khuẩn đường tiết niệu/Suy thận cấp/Cảnh giác huyết khối tĩnh mạch sâu.

⇒ **Chuyển Khoa Hồi sức tích cực (HSTC) tiếp tục điều trị.**

Quá trình điều trị

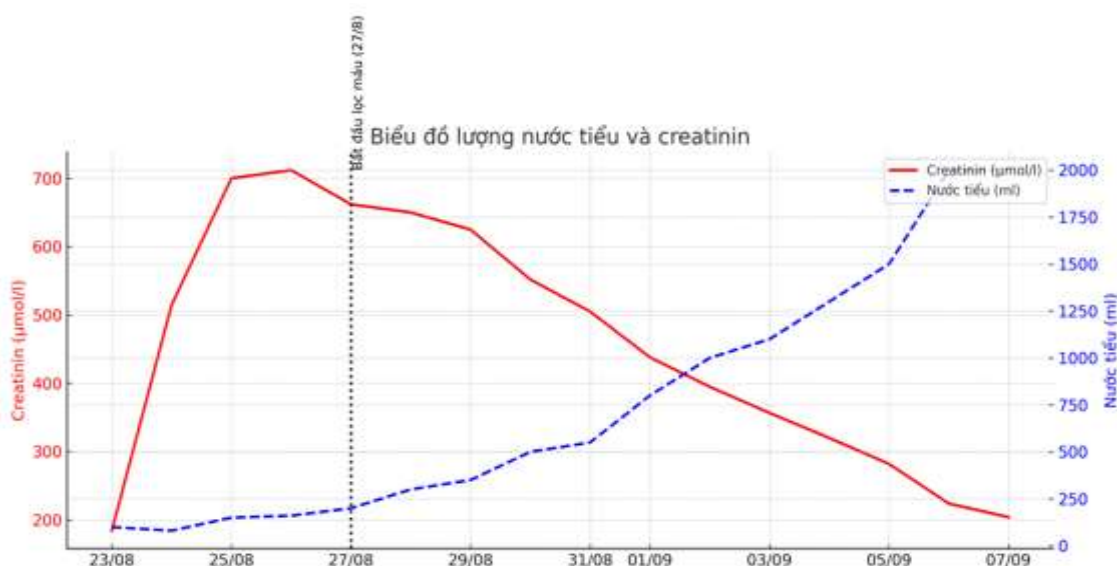
Tại khoa HSTC bệnh nhân vẫn sốt cao liên tục, khó thở nhiều, bụng chướng căng. Tiểu máu qua sonde khoảng 100ml/24h, tế bào vi trùng niệu 30% hồng cầu méo mó. Bệnh nhân được chẩn đoán theo dõi bệnh lý vi mạch huyết khối ⇒ Chỉ định thay huyết tương liên tục từ 24 – 26/8, tuy nhiên thay huyết tương không hiệu quả.

Hội chẩn với khoa Huyết học lâm sàng chẩn đoán: PNH có biến chứng suy thận cấp sau nhiễm trùng nghi từ tiêu hóa. Thống nhất phương pháp điều trị: Kháng sinh mạnh tích cực phối hợp Corticoid liều thấp 1 mg/kg cân nặng và lọc máu liên tục. Tiếp tục cấy máu, cấy phân, nước tiểu để tìm vi khuẩn gây bệnh.

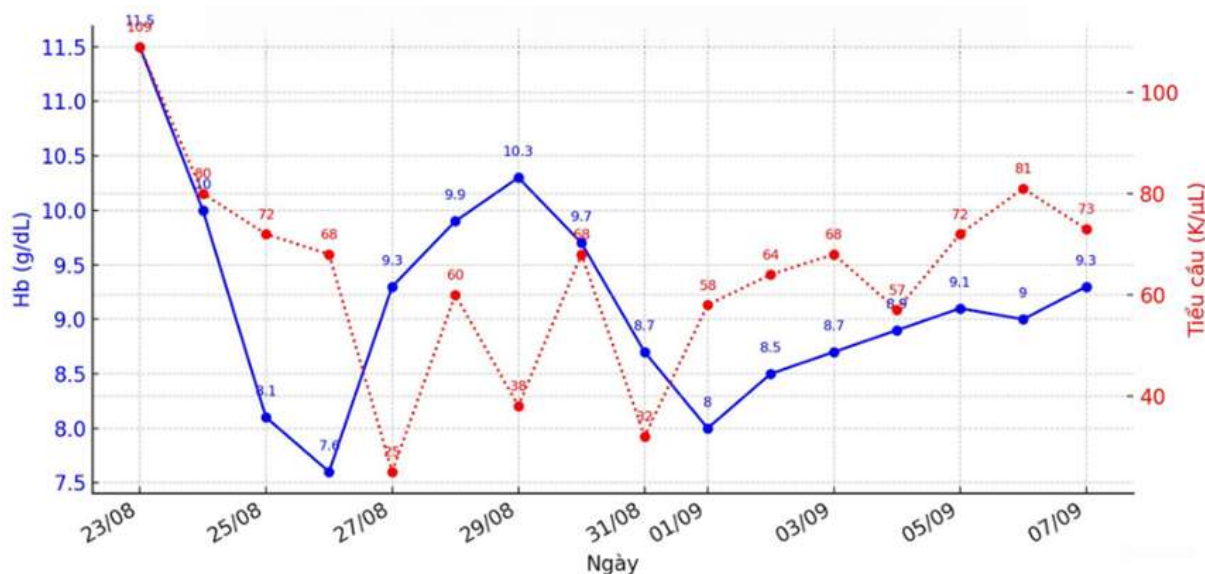
• Ngày 5 (27/8): Bắt đầu lọc máu liên tục. Tổng cộng 10 lần.

• Bệnh nhân được làm tủy đồ (30/8): Giảm 2 dòng tế bào máu (HC, TC), hình ảnh đại thực bào hoạt hóa thực bào máu.

• Sau mỗi lần lọc, lượng nước tiểu tăng dần, Creatinin giảm dần (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Diễn tiến lượng nước tiểu và Creatinine



Biểu đồ 2. Diễn tiến của Hemoglobin và tiểu cầu

Ngoài việc lọc máu, điều trị nhiễm trùng bằng các kháng sinh: Meropenem, Amikacin... hạ huyết áp: Nicardipin; duy trì Corticoid liều thấp. Bệnh nhân còn được truyền các chế phẩm máu: Hồng cầu khối, tiểu cầu khối, duy trì Hb > 8g/dl; số lượng tiểu cầu (TC) > 30 g/l (Biểu đồ 2).

Trong quá trình lọc máu, bệnh nhân có buồn nôn, đau đầu, bụng chướng nhẹ, táo bón, tăng huyết áp, nhưng tình trạng này được cải thiện theo thời gian. Sau 10 lần lọc máu, lượng nước tiểu của bệnh nhân bắt đầu tăng, Creatinin giảm, lâm sàng ổn nên chuyển Huyết học lâm sàng tiếp tục điều trị 15/9/2024.

Bệnh nhân được ra viện ngày 5/10 sau hơn 40 ngày điều trị tích cực với tình trạng lâm sàng ổn định, nước tiểu 2,5l/24h.

IV. BÀN LUẬN

Về nguyên nhân: Bệnh nhân có tiền sử bệnh PNH, vào viện vì sốt cao, đau bụng, đi cầu phân lỏng 6 – 7 lần/ngày, nôn. Siêu âm bụng có hình ảnh ứ dịch, phù nề thành đại tràng, ruột non gợi ý tình trạng nhiễm trùng đường tiêu hóa, đây được xem là yếu tố khởi

phát làm bộc lộ bệnh cảnh lâm sàng của PNH [4], [5], [6], [7].

Về phân loại bệnh: Trường hợp này biểu hiện điển hình của PNH cổ điển với đại huyết sắc tố, thiếu máu, tăng LDH, giảm Haptoglobin, tăng Bilirubin gián tiếp và test Coombs âm tính [1], [2], [3], [7].

Ở bệnh nhân chúng tôi ghi nhận sự thiếu hụt CD55, CD59 trên cả dòng hồng cầu và bạch cầu, chưa ghi nhận tổn thương tủy, phù hợp với PNH cổ điển được ghi nhận trong y văn. Tỷ lệ hồng cầu thiếu CD59 trong hai lần xét nghiệm Flow Cytometry có sự chênh lệch (52,08% và 43%). Sự khác biệt này có thể do dao động tự nhiên của dòng PNH theo thời gian, ảnh hưởng của truyền máu làm pha loãng tế bào bất thường, hoặc khác biệt kỹ thuật giữa các phòng xét nghiệm. Đáng lưu ý, kết quả trên bạch cầu cho thấy tỷ lệ dòng PNH cao, ít bị ảnh hưởng bởi truyền máu, do đó phản ánh chính xác hơn kích thước dòng bệnh. Tuy nhiên vẫn cần kiểm tra lại số lượng CD55, CD59 hồng cầu bạch cầu lúc chẩn đoán và sinh thiết tủy xương để có sự đánh giá, theo dõi và điều trị phù hợp [3], [4], [7], [8].

Về biến chứng: Hội chứng tan máu, giảm tiểu cầu, tăng D-Dimer, tăng Creatinin nên cần thận trọng biến chứng vi mạch huyết khối. Tình trạng hoạt hóa đại thực bào tế bào máu trong tủy: nhiễm trùng. Suy thận cấp...

PNH là bệnh lý nguy hiểm với biến chứng đa dạng. Ở bệnh nhân này có biểu hiện của biến chứng suy thận cấp – tình trạng hiếm gặp nhưng nguy hiểm, được ghi nhận trong nhiều ca bệnh PNH.

Cơ chế tổn thương thận trong PNH bao gồm:

- Độc tính trực tiếp của Hemoglobin tự do lên ống thận.
- Lắng đọng Hemosiderin và các sắc tố heme trong biểu mô ống thận gây tắc nghẽn.
- Giảm Nitric Oxide do Hemoglobin tự do làm tăng co mạch thận.

Một yếu tố thúc đẩy đợt cấp trong trường hợp này là nhiễm trùng tiêu hóa, gây hoạt hóa bổ thể và thúc đẩy tan máu. Nhiễm trùng là yếu tố khởi phát thường gặp trong các đợt bùng phát PNH [6], [7], [9], [10], [12].

Về điều trị: Việc chẩn đoán nhanh chóng và điều trị hỗ trợ tích cực (lọc máu liên tục, truyền máu, Corticoid, điều trị nhiễm trùng) đã giúp bệnh nhân phục hồi tốt. Lọc máu liên tục giúp cải thiện nhanh chóng chức năng thận, hiệu quả hơn so với thay huyết tương. Có thể do lọc máu giúp loại bỏ Hemoglobin tự do, ổn định huyết động và kiểm soát toan chuyển hóa tốt hơn. Một số nghiên cứu và báo cáo ca bệnh đã ghi nhận hiệu quả của lọc máu trong điều trị suy thận cấp do PNH: Chow et al. (2001) mô tả một bệnh nhân PNH với suy thận cấp không thiếu niệu, được điều trị bằng lọc máu tạm thời và hồi phục hoàn toàn chức năng thận sau 3 tuần. Hillmen et al. (2006) cho thấy điều trị bằng Eculizumab giúp cải thiện chức năng thận ở bệnh nhân PNH, tuy nhiên trong trường hợp

suy thận cấp nặng, CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ điều trị. Tác giả Choi et al. (2023) báo cáo một trường hợp bệnh nhân PNH phát triển suy thận cấp do lắng đọng Hemosiderin, yêu cầu lọc máu để phục hồi chức năng thận. Trong khi điều trị đặc hiệu với thuốc ức chế bổ thể như Eculizumab hoặc Ravulizumab vẫn chưa thể tiếp cận tại nhiều cơ Sở Y tế Việt Nam, điều trị hỗ trợ vẫn đóng vai trò thiết yếu [5], [6], [8], [9], [11], [12].

V. KẾT LUẬN

PNH là một bệnh lý huyết học hiếm gặp nhưng nguy hiểm, có thể diễn tiến nặng với các biến chứng đe dọa tính mạng như suy thận cấp, tan máu nội mạch nặng và huyết khối. Trường hợp chúng tôi báo cáo là một biểu hiện điển hình của thể PNH cổ điển với khởi phát cấp tính, đái huyết sắc tố, nhiễm trùng tiêu hóa và suy thận cấp. Việc điều trị hỗ trợ tích cực bao gồm lọc máu liên tục, truyền máu, kháng sinh phổ rộng và Corticoid liều thấp đã giúp bệnh nhân phục hồi tốt trong bối cảnh chưa thể tiếp cận thuốc ức chế bổ thể.

Cần triển khai xét nghiệm Flow Cytometry rộng rãi hơn ở các cơ sở tuyến tỉnh để chẩn đoán sớm PNH – tránh bỏ sót hoặc chẩn đoán muộn dẫn đến biến chứng nặng.

VI. KIẾN NGHỊ

Kiến nghị Bộ Y tế và các cơ quan chuyên môn xem xét đưa thuốc ức chế bổ thể (Eculizumab, Ravulizumab) vào danh mục thuốc được chi trả bảo hiểm y tế cho bệnh lý hiếm gặp như PNH.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn Bệnh viện Trung ương Huế đã hỗ trợ điều trị và cung cấp thông tin y khoa cho báo cáo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2022).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh lý huyết học, tr. 26 - 30.
2. **Nguyễn Thị Thảo và Cộng sự (2022).** Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm của bệnh nhân đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm tại Viện Huyết học Truyền máu TW. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 520, số đặc biệt, tr. 466 - 474.
3. **Canadian PNH Network 2024.** <https://www.pnhnetwork.ca>.
4. **Jalbert JJ, et al. 2019.** Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*, 134:340 - 347.
5. **Cancado RD, et al. 2021.** Open-access Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*, 43: 341 – 348.
6. **Chow KM, et al. 2001.** Acute renal failure in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nephrol Dial Transplant*, 16(4): 846 - 847.
7. **Devalet B, et al. 2015.** Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*, 95(3):190–198.
8. **Choi YJ, et al. 2023.** Hemosiderin induced acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *Medicine*, 102:40.
9. **Hillmen P, et al. 2006.** The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J. Med.* 355(12): 1233–1243.
10. **Hill A, et al. 2017.** Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*, 3:1702 -1708.
11. **Ram R, et al. 2017.** Renal Manifestations in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Indian J Nephrol*, 27(4):289 – 293.
12. **Risitano AM, et al. 2012.** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Adv Exp Med Biol.*, 735:115 – 172.

ĐẶC ĐIỂM THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN BẤT THƯỜNG CHỨC NĂNG TIỂU CẦU GLANZMANN ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2014 - 2024

Bùi Thị Thảo¹, Trần Thị Kiều My¹,
Nguyễn Thị Mai², Trần Thị Quyên²

TÓM TẮT³⁴

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm mục tiêu khảo sát đặc điểm thiếu máu và chỉ định truyền máu ở bệnh nhân bất thường chức năng tiểu cầu Glanzmann, đồng thời mô tả đặc điểm thiếu sắt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu, tiến cứu trên 69 bệnh nhân được chẩn đoán Glanzmann. Các thông tin được thu thập bao gồm các chỉ số huyết học, sắt huyết thanh, Ferritin huyết thanh, mức độ thiếu máu và chỉ định truyền máu. **Kết quả:** Tỷ lệ thiếu máu cao ở trẻ em (91,1%) và người lớn (70,7%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$). Thiếu sắt phổ biến, với hơn 70% bệnh nhân có sắt huyết thanh $<7 \mu\text{mol/l}$ và trên 50% bệnh nhân có Ferritin $<15 \text{ ng/ml}$. Nồng độ Ferritin thấp liên quan với mức độ xuất huyết nặng hơn ($p < 0,05$). Trẻ em có chỉ định truyền khối hồng cầu cao hơn người lớn ($p = 0,016$). **Kết luận:** Thiếu máu do thiếu sắt thường gặp ở bệnh nhân Glanzmann, đặc biệt ở trẻ em. Ferritin huyết thanh là chỉ điểm tiềm năng đánh giá mức độ xuất huyết. Cần theo dõi và điều trị thiếu máu – thiếu sắt tích cực để

cải thiện chất lượng sống và tiên lượng bệnh nhân.

Từ khóa: Glanzmann, thiếu máu thiếu sắt, chảy máu mạn tính.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH GLANZMANN'S THROMBASTHENIA TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2014 – 2024

Objective: The study aimed to assess the characteristics of anemia and indications for blood transfusion in patients with Glanzmann thrombasthenia, and to describe iron deficiency in this patient population. **Subjects and Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted on 69 patients diagnosed with Glanzmann's thrombasthenia. Collected data included hematological parameters, serum iron, serum ferritin, anemia severity, and transfusion indications. **Results:** The prevalence of anemia was high in both children (91.1%) and adults (70.7%), with a statistically significant difference ($p = 0.002$). Iron deficiency was common, with over 70% of patients having serum iron levels $<7 \mu\text{mol/L}$ and more than 50% with serum ferritin $<15 \text{ ng/mL}$. Lower ferritin levels were associated with more severe bleeding ($p < 0.05$). Children had a higher rate of red blood cell transfusion indications compared to adults ($p = 0.016$).

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học – Truyền máu trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thảo

SĐT: 0336999897

Email: buithao1704hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Conclusion: Iron deficiency anemia is frequently observed in patients with Glanzmann's thrombasthenia, particularly in children. Serum ferritin may serve as a useful marker for assessing bleeding severity. Active monitoring and management of anemia and iron deficiency are essential to improve patient outcomes and quality of life.

Keywords: Glanzmann, iron deficiency anemia, chronic bleeding.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Glanzmann là một rối loạn chảy máu bẩm sinh do bất thường chức năng kết tập tiểu cầu, gây xuất huyết kéo dài và tái phát. Thiếu máu, đặc biệt do thiếu sắt là biểu hiện thường gặp ở nhóm bệnh này, ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh. Thiếu sắt không chỉ làm nặng thêm mức độ thiếu máu mà còn có thể ảnh hưởng đến mức độ xuất huyết. Ferritin huyết thanh, một chỉ dấu gián tiếp đánh giá tình trạng dự trữ sắt, được cho là có mối liên quan với mức độ xuất huyết ở bệnh nhân rối loạn đông máu nói chung, tuy nhiên còn ít dữ liệu trên nhóm bệnh nhân Glanzmann. Do đó, đề tài “Đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhân bất thường chức năng tiểu cầu Glanzmann điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2014 – 2024” được thực hiện với hai mục tiêu: (1) Khảo sát đặc điểm thiếu máu và chỉ định truyền máu ở bệnh nhân bất thường chức năng tiểu cầu Glanzmann tại Viện huyết học – Truyền máu Trung ương giai đoạn 2014 – 2024. (2) Mô tả đặc điểm thiếu sắt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu gồm 69 bệnh nhân được chẩn đoán Bất thường chức năng tiểu cầu Glanzmann và điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW từ 2014 – 2024.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bất thường chức năng tiểu cầu Glanzmann gồm: xuất huyết kéo dài và tái diễn nhiều lần; số lượng và hình thái tiểu cầu bình thường; giảm hoặc không ngưng tập với ADP, collagen nhưng vẫn đáp ứng với ristocetin, cùng với sự giảm biểu hiện phức hợp GPIIb/IIIa trên màng tiểu cầu [1].

- Chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt khi Hb <130 g/l (nam), Hb <120 g/l (nữ), Hb <110 g/l (trẻ em) và nồng độ Ferritin huyết thanh < 30 ng/ml [2], [3].

- Dựa vào nồng độ Hb, thiếu máu được phân thành 4 mức độ: nhẹ, trung bình, nặng, rất nặng [2].

- Chỉ định truyền KHC khi Hb < 70 g/l hoặc khi Hb từ 70 – 100 g/l cân nhắc truyền tùy theo triệu chứng và bệnh nền [2].

- Theo WHO, mức độ xuất huyết được phân thành 4 độ: nhẹ, trung bình, nặng, rất nặng [4].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu, tiền cứu.

- **Phương pháp chọn mẫu:** thuận tiện.

- **Xử lý số liệu:** Số liệu được nhập, phân tích, xử lý theo thuật toán thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0. Test khi bình phương khi so sánh tỷ lệ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p value < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm phân bố tuổi của nhóm nghiên cứu

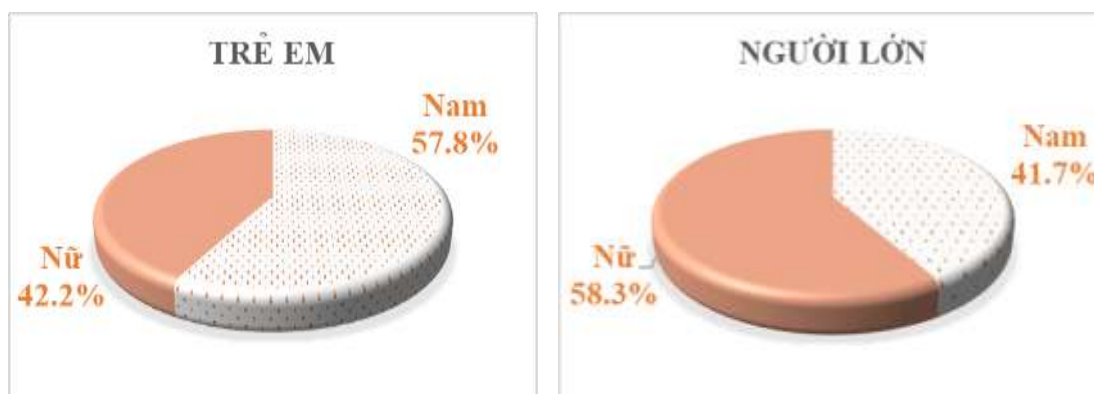
Bảng 1. Tỷ lệ độ tuổi trong nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi		n	%
Trẻ em	< 2 tuổi	1	2,2
	2 – 11 tuổi	29	64,5
	12 – 16 tuổi	15	33,3
	Tổng	45	100
Người lớn	17 – 30 tuổi	19	79,2
	31 – 50 tuổi	5	20,8
	>50 tuổi	0	0
	Tổng	24	100

Nhận xét: Trong nhóm trẻ em, nhóm tuổi 2 – 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 64,5%, nhóm <2 tuổi chiếm rất ít, chỉ chiếm 2,2%. Trong nhóm người lớn, nhóm tuổi 17 – 30

tuổi chiếm đa số, tương ứng 79,2%, không ghi nhận trường hợp nào ở nhóm tuổi >50 tuổi.

3.1.2 Đặc điểm phân bố về giới của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ giới trong nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân là trẻ em, tỷ lệ nam cao hơn tỷ lệ nữ (nam chiếm 57,8%, nữ chiếm 42,2%). Trong nhóm bệnh nhân là người lớn, tỷ lệ nữ cao hơn tỷ lệ nam

(nữ chiếm 58,3%, nam chiếm 41,7%).

3.2. Đặc điểm thiếu máu của bệnh nhân và chỉ định truyền KHC trong nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Giá trị trung bình các chỉ số của hồng cầu

Chỉ số HC	Trẻ em	Người lớn	p
Hb (g/l)	90,8 ± 3,5 (53 – 137)	96,3 ± 5,8 (39 – 139)	0,494
MCV (fl)	74,3 ± 1,5 (53 – 93)	73,8 ± 2,2 (59 – 89)	0,326
MCH (pg)	22,8 ± 0,6 (15 – 30)	22,5 ± 0,9 (16 – 29)	0,183
MCHC (g/l)	305,4 ± 3,1 (265 – 340)	302,5 ± 4,3 (251 – 335)	0,640

Nhận xét: Ở nhóm trẻ em và người lớn, và có sự tương đồng giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). các chỉ số về nồng độ Hb, MCV, MCH, Các chỉ số này cho thấy thiếu máu hồng cầu MCHC đều giảm so với giới hạn bình thường nhỏ, nhợt sắc.

Bảng 3. Tỷ lệ thiếu máu của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

Nhóm	Thiếu máu		Không thiếu máu	
	n	%	n	%
Trẻ em	41	91,1	4	8,9
Người lớn	17	70,7	7	29,2
Tổng	58	84,1	11	15,9
p	p = 0,002		p = 0,549	

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu máu chiếm tỷ lệ thiếu máu cao hơn so với người lớn ($p =$ cao ở cả 2 nhóm trẻ em và người lớn (91,1% 0,002). Trong khi đó, tỷ lệ không thiếu máu trẻ em và 70,7% người lớn). Trẻ em có tỷ lệ tương đồng giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 4. Tỷ lệ phân bố mức độ thiếu máu của bệnh nhân nghiên cứu theo giới

Giới \ Mức độ thiếu máu		Rất nặng		Nặng		Vừa		Nhẹ	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Trẻ em	Nam	0	0	3	12	7	28	15	60
	Nữ	0	0	4	25	5	31,2	7	43,8
p				p = 0,705		p = 0,564		p = 0,088	
Người lớn	Nam	0	0	2	28,6	3	42,8	2	28,6
	Nữ	0	0	1	10	3	30	6	60
p				p = 0,564		p = 1,00		p = 0,157	

Nhận xét: Ở cả 2 nhóm trẻ em và người mức độ thiếu máu giữa nam và nữ ở cả 2 lớn, không ghi nhận trường hợp nào thiếu nhóm trẻ em và người lớn ($p > 0,05$). máu rất nặng. Không có sự chênh lệch về

Bảng 5. Tỷ lệ truyền KHC trong nhóm nghiên cứu

Nhóm	Không truyền KHC		Truyền KHC	
	n	%	n	%
Trẻ em	29	64,4	16	35,6
Người lớn	19	79,2	5	20,8
p	p = 0,149		p = 0,016	

Nhận xét: Tỷ lệ không truyền KHC cao hơn so với người lớn ($p = 0,016$). Trong hơn tỷ lệ truyền KHC ở cả 2 nhóm trẻ em và khi đó, tỷ lệ không truyền KHC tương đồng người lớn. Trẻ em có chỉ định truyền KHC giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.3. Đặc điểm thiếu sắt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 6. Giá trị trung bình của các chỉ số sắt huyết thanh

Nhóm bệnh	Chỉ số	Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	Ferritin (ng/ml)
Trẻ em		$7,02 \pm 0,87$	$24,69 \pm 5,52$
Người lớn		$6,06 \pm 1,3$	$21,07 \pm 7,59$

Nhận xét: Ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều có sắt huyết thanh và nồng độ Ferritin giảm.

Bảng 7. Phân bố tỷ lệ % nhóm tuổi theo các mức độ nồng độ sắt huyết thanh

Nhóm bệnh	Sắt ($\mu\text{mol/l}$)	<7		7 - 27		>27	
		n	%	n	%	n	%
Trẻ em		29	64,4	16	35,5	0	0
Người lớn		18	75	6	25	0	0
Tổng		47	68,1	22	31,9	0	0

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, không có trường hợp nào có nồng độ sắt huyết thanh $>27 \mu\text{mol/l}$. Phần lớn bệnh nhân có nồng độ sắt huyết thanh $<7 \mu\text{mol/l}$ (68,1%).

Bảng 8. Phân bố tỷ lệ % nhóm tuổi theo các mức độ nồng độ Ferritin

Nhóm bệnh	Ferritin (ng/ml)	<15		15 – 30		>30	
		n	%	n	%	n	%
Trẻ em	<2 tuổi	0	0	1	100	0	0
	2 – 11 tuổi	15	51,7	9	31,1	5	17,2
	12 – 16 tuổi	7	46,6	4	26,7	4	26,7
Tổng		22	48,9	14	31,1	9	20
Người lớn	17 – 30 tuổi	11	57,9	6	31,6	2	10,5
	31 – 50 tuổi	4	80	0	0	1	20
Tổng		15	62,5	6	25	3	12,5

Nhận xét: Tình trạng thiếu sắt rất phổ biến trong toàn bộ quần thể nghiên cứu, trong đó 48,9% trẻ em và 62,5% người lớn có nồng độ Ferritin $< 15 \text{ ng/ml}$. Trong nhóm trẻ em, nhóm từ 2 – 11 tuổi thiếu sắt nhiều hơn so với nhóm tuổi 12 – 16 tuổi. Trong nhóm người lớn, nhóm từ 17 – 30 tuổi thiếu sắt nhiều hơn so với nhóm tuổi còn lại.

Bảng 9. Phân bố tỷ lệ % mức độ xuất huyết (tiêu chuẩn WHO) theo các mức độ nồng độ Ferritin

Ferritin (ng/ml)		<15		15 – 30		>30	
Mức độ xuất huyết		n	%	n	%	n	%
Trẻ em	Nhẹ (1)	10	38,5	9	34,6	7	26,9
	Trung bình (2)	10	71,4	3	21,4	1	7,2
	Nặng (3)	2	40,0	2	40,0	1	20,0
Tổng		22	48,9	14	31,1	9	20,0
p		$p_{12} > 0,05, p_{13} < 0,05, p_{23} < 0,05$					
Người lớn	Nhẹ (1)	6	46,2	5	38,5	2	15,3
	Trung bình (2)	6	85,7	1	14,3	0	0,0
	Nặng (3)	3	75,0	0	0,0	1	25,0
Tổng		15	62,5	6	25,0	3	12,5
p		$p_{12} > 0,05, p_{13} < 0,05, p_{23} < 0,05$					

Nhận xét: Có sự khác biệt giữa nhóm xuất huyết nhẹ và trung bình với nhóm xuất huyết nặng khi so sánh với độ Ferritin < 15 ng/ml với các mức độ khác ở cả 2 nhóm bệnh nhân trẻ em và người lớn.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Trong 69 bệnh nhân được chẩn đoán Glanzmann, nhóm bệnh nhân trẻ em có tỷ lệ nam chiếm 57,8%, nữ chiếm 42,2% (Biểu đồ 1). Như vậy, kết quả này tương đồng với tác giả N.T. Hương (nam 70,4%, nữ 29,6%). Nhóm bệnh nhân người lớn, nữ chiếm 58,3%, nam chiếm 41,7%, kết quả này tương tự với nghiên cứu của Savoia A và cộng sự (41/70 bệnh nhân) [9].

Trong số 45 trẻ em được chẩn đoán Glanzmann, nhóm tuổi 2 – 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (64,5%), tiếp theo là nhóm 12 – 16 tuổi (33,3%), nhóm nhỏ hơn 2 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu

tương tự với nghiên cứu của Savoia và cộng sự (2011) [9], trong đó trẻ em thường được chẩn đoán muộn hơn do triệu chứng xuất huyết không đặc hiệu ở giai đoạn nhũ nhi. Nguyên nhân có thể do ở trẻ dưới 2 tuổi, các biểu hiện xuất huyết chưa rõ ràng hoặc dễ nhầm lẫn với các nguyên nhân khác như thiếu vitamin K hoặc chấn thương thường gặp ở trẻ nhỏ. Trong số 24 bệnh nhân là người lớn, độ tuổi 17 – 30 tuổi chiếm cao nhất (79,2%) (Bảng 1). Tỷ lệ này cũng tương đồng với nghiên cứu của Poon MC và cộng sự [5], cho thấy đa số bệnh nhân trưởng thành được chẩn đoán ở độ tuổi thanh niên do các biến cố xuất huyết nghiêm trọng. Trong nhóm này, tỷ lệ nữ chiếm ưu thế, phù hợp với nhiều báo cáo trước đó, cho thấy phụ nữ thường được chẩn đoán sớm hơn do biểu hiện lâm sàng dễ nhận biết như rong kinh, băng huyết sau sinh hoặc khó cầm máu sau can thiệp phụ khoa, ...

4.2. Đặc điểm thiếu máu và chỉ định

truyền khối hồng cầu ở bệnh nhân chẩn đoán Glanzmann

Kết quả nghiên cứu cho thấy thiếu máu là biến chứng huyết học nổi bật ở cả trẻ em và người lớn mắc Glanzmann, với tỷ lệ lần lượt là 91,1% và 70,7% (Bảng 3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$) cho thấy trẻ em có nguy cơ thiếu máu cao hơn đáng kể. Điều này có thể giải thích rằng, ở trẻ nhỏ, tình trạng xuất huyết tái diễn thường khó kiểm soát hơn, đồng thời dự trữ sắt hạn chế và nhu cầu tăng cao trong giai đoạn phát triển nhanh, dễ dẫn đến thiếu máu mạn tính.

Các chỉ số Hb, MCV, MCH, MCHC đều giảm so với ngưỡng bình thường, cho thấy tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc, phù hợp với cơ chế mất máu kéo dài.

Về điều trị, tỷ lệ không truyền KHC cao hơn tỷ lệ truyền, cho thấy phần lớn bệnh nhân có thể được kiểm soát mà không cần truyền máu. Tuy nhiên, trẻ em có chỉ định truyền KHC nhiều hơn so với người lớn, phản ánh mức độ mất máu ảnh hưởng nhiều hơn đến nhóm tuổi nhỏ do khả năng bù trừ kém và ngưỡng can thiệp điều trị sớm hơn.

Những kết quả nghiên cứu cho thấy cần đánh giá sát tình trạng thiếu máu ở bệnh nhân Glanzmann, đặc biệt ở nhóm trẻ nhỏ, từ đó có chiến lược điều trị hợp lý, theo dõi định kỳ, hạn chế các biến chứng lâu dài liên quan đến thiếu máu mạn tính.

4.3. Đặc điểm thiếu sắt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

4.3.1. Sắt huyết thanh

Trong nghiên cứu này, chỉ số sắt huyết thanh trung bình ở trẻ em là $7,02 \pm 0,87$ ($\mu\text{mol/l}$), ở người lớn là $6,06 \pm 1,3$ ($\mu\text{mol/l}$) (Bảng 6). Trong đó, 64,4% trẻ em và 75%

người lớn có lượng sắt huyết thanh <7 ($\mu\text{mol/l}$). Có 22/69 trường hợp có sắt huyết thanh trong giới hạn $7 - 27$ ($\mu\text{mol/l}$), không có trường hợp nào có nồng độ sắt huyết thanh >27 ($\mu\text{mol/l}$) (Bảng 7). Điều này cho thấy thiếu sắt là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân Glanzmann, góp phần vào thiếu máu hồng cầu nhỏ, nhược sắc đã ghi nhận. Do đó, việc bổ sung sắt nên được cân nhắc thường quy, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có xuất huyết kéo dài.

4.3.2. Nồng độ Ferritin huyết thanh và mối liên quan với mức độ xuất huyết.

Kết quả nghiên cứu cho thấy thiếu sắt thể hiện qua nồng độ Ferritin thấp là tình trạng phổ biến ở cả trẻ em và người lớn mắc Glanzmann, với tỷ lệ Ferritin <15 (ng/ml) lần lượt là 48,9% và 62,5% (Bảng 8). Đặc biệt, nồng độ Ferritin thấp có liên quan rõ rệt đến mức độ xuất huyết nặng hơn. Ở cả 2 nhóm trẻ em và người lớn, xuất huyết trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất tại mức Ferritin <15 (ng/ml). Trong khi đó, khi Ferritin tăng >30 (ng/ml), tình trạng xuất huyết có xu hướng nhẹ hơn rõ rệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Bảng 9), khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa dự trữ sắt và mức độ nặng của xuất huyết. Việc theo dõi nồng độ Ferritin định kỳ và can thiệp điều chỉnh thiếu sắt kịp thời có thể góp phần giảm tần suất và mức độ xuất huyết.

V. KẾT LUẬN

Thiếu máu và thiếu sắt là những biểu hiện huyết học phổ biến ở bệnh nhân Glanzmann, đặc biệt ở nhóm trẻ em. Nồng độ Ferritin thấp có liên quan đến mức độ xuất huyết nặng hơn. Việc đánh giá định kỳ

tình trạng thiếu máu và dự trữ sắt có ý nghĩa quan trọng trong theo dõi và điều trị toàn diện bệnh nhân Glanzmann.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nair, Ghosh, Kulkarni, Shetty & Mohanty, D. (2002).** Glanzmann's thrombasthenia: Updated. *Platelets*, 13(7), 387–393.
2. **World Health Organization (2011).** Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.
3. **World Health Organization (2001).** Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers.
4. **World Health Organization.** WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48. Geneva: WHO; 1979.
5. **Poon MC. (2009).** Management of Glanzmann thrombasthenia: a review of current literature. *Transfusion Medicine Reviews*, 23(2), 93–105.
6. **Seligsohn U. (2002).** Glanzmann thrombasthenia: a model disease which paved the way to our understanding of integrin function. *Thrombosis and Haemostasis*, 88(6), 105–109.
7. **Pai M, Key NS, et al. (2012).** Hereditary platelet function disorders: Overview and treatment options. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(3), 429–447.
8. **Solh Z, et al. (2017).** Iron Deficiency and Anemia in Chronic Bleeding Disorders. *Hematology Reports*, 9(4), 7234.
9. **Savoia A et al. "Spectrum of clinical and molecular findings in 70 patients with Glanzmann thrombasthenia."** *Haematologica*.20

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CẮT LÁCH Ở BỆNH NHÂN BỆNH LÝ HUYẾT HỌC TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đặng Trần Hữu Hiếu¹, Nguyễn Nhật Quang²,
Tôn Thất Minh Trí¹, Phạm Trung Vỹ², Nguyễn Đình Thiện¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Cắt lách là một trong những phương pháp điều trị bệnh lý về máu. Có 2 phương pháp được sử dụng để phẫu thuật cắt bỏ lách là phương pháp phẫu thuật nội soi và phương pháp mổ mở truyền thống. Bệnh nhân bị bệnh về máu phải cắt lách thường là những bệnh nhân đã trải qua điều trị nội khoa, sử dụng nhiều thuốc, truyền nhiều máu hoặc các chế phẩm máu. Những bệnh nhân này thường trong bệnh cảnh giảm tế bào máu, dễ xuất huyết, dễ nhiễm trùng và thiếu máu. Do vậy cắt lách cho những bệnh nhân bị bệnh về máu có những yêu cầu cần ưu tiên riêng đó là hạn chế mất máu, hạn chế các can thiệp nặng nề để chảy máu và nhiễm khuẩn. **Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu, 56 bệnh nhân có bệnh lý huyết học được phẫu thuật cắt lách tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 2020-2024. **Kết quả:** Lứa tuổi hay gặp nhất là 16-60 tuổi (85,7%), giảm tiểu cầu miễn dịch chiếm: 39,3%, Cường lách: 35,7%, Thalassemia: 21,4%, U lympho lách: 3,6%. Kích thước lách bình thường và to vừa (< 15 cm) chiếm 64,3%. Kích thước lách to (≥ 15 cm)

chiếm 25%, trong đó lách rất to (≥ 20 cm) chiếm 10,8%. Mổ nội soi chiếm 57,1%, mổ hở chiếm 42,9%. Đối với nhóm bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch, tỷ lệ BN có tiểu cầu > 50 G/L sau phẫu thuật là 90,9%, đáp ứng tốt là 81,8%, đáp ứng trung bình là 18,2%. Đối với nhóm bệnh khác, tỷ lệ bệnh nhân tăng Hb > 90g/L sau phẫu thuật là 76,5%. **Kết luận:** Phẫu thuật cắt lách góp phần quan trọng trong điều trị bệnh lý huyết học.

Từ khóa: cắt lách, giảm tiểu cầu miễn dịch, thalassemia.

SUMMARY

STUDY ON THE EFFECTIVENESS OF SPLENECTOMY IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC DISORDERS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Introduction: Splenectomy is one of the therapeutic approaches for hematologic disorders. There are two surgical methods for splenectomy: laparoscopic surgery and traditional open surgery. Patients with hematologic disorders requiring splenectomy are often those who have undergone extensive medical treatment, used multiple medications, received numerous blood transfusions or blood products. These patients typically present with cytopenia, a high risk of bleeding, infections, and anemia. Therefore, splenectomy for patients with hematologic disorders requires special priorities, including minimizing blood loss and limiting invasive procedures that may increase the risk of bleeding and infection. **Subjects and Methods:** This retrospective cross-sectional descriptive

¹Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế

²Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Trần Hữu Hiếu

SĐT: 0905605356

Email: bs.dthhieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

study included 56 patients with hematologic disorders who underwent splenectomy at Hue Central Hospital from 2020 to 2024. **Results:** The most common age group was 16–60 years (85.7%). Immune thrombocytopenic (ITP) accounted for 39.3%, hypersplenism 35.7%, thalassemia 21.4%, and splenic lymphoma 3.6%. Normal or moderately enlarged spleens (<15 cm) made up 64.3%. Enlarged spleens (≥ 15 cm) accounted for 25%, with markedly enlarged spleens (≥ 20 cm) constituting 10.8%. Laparoscopic splenectomy was performed in 57.1% of cases, while open surgery accounted for 42.9%. In the ITP group, 90.9% of patients achieved a postoperative platelet count >50 G/L, with 81.8% showing a good response and 18.2% showing a moderate response. In other hematologic disorders, 76.5% of patients achieved a postoperative hemoglobin level >90 G/L. **Conclusion:** Splenectomy plays a crucial role in the treatment of hematologic disorders.

Keywords: Splenectomy, immune thrombocytopenic (ITP), thalassemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cắt lách là một trong những phương pháp điều trị bệnh lý về máu. Cắt lách được chỉ định điều trị ở bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch, thalassemia, cường lách... nhằm đạt hồi phục các dòng tế bào máu. Ngoài ra, cắt lách trong một số bệnh lý như lymphoma nhằm đạt hiệu quả là cải thiện chất lượng cuộc sống và góp phần chẩn đoán bệnh [1].

Có 2 phương pháp được sử dụng để phẫu thuật (PT) cắt bỏ lách là phương pháp phẫu thuật nội soi (PTNS) và phương pháp mổ mở truyền thống (MMTT). Bệnh nhân bị bệnh về máu phải cắt lách thường là những bệnh nhân đã trải qua điều trị nội khoa, sử dụng nhiều thuốc, truyền nhiều máu hoặc các chế phẩm máu. Những bệnh nhân này thường

trong bệnh cảnh giảm tế bào máu, dễ xuất huyết, dễ nhiễm trùng và thiếu máu. Do vậy cắt lách cho những bệnh nhân bị bệnh về máu có những yêu cầu cần ưu tiên riêng đó là hạn chế mất máu, hạn chế các can thiệp nặng nề để chảy máu và nhiễm khuẩn [2].

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm tổng kết các trường hợp bệnh lý về máu được chỉ định cắt lách, từ đó rút ra một số kinh nghiệm điều trị tại đơn vị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 56 bệnh nhân có bệnh lý huyết học được phẫu thuật cắt lách tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 2020-2024.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân ≥ 16 tuổi được chẩn đoán bệnh lý huyết học tại khoa Huyết Học Lâm sàng, có chỉ định phẫu thuật cắt lách để điều trị bệnh về máu sau khi đã hội chẩn với các bác sỹ ngoại khoa: giảm tiểu cầu (GTC) miễn dịch, cường lách, thalassemie, u lympho ...

Tiêu chuẩn loại trừ

Phẫu thuật cắt lách nhưng kết quả giải phẫu bệnh là những bệnh lý khác như u mạch lách hay viêm hoại tử, không phải bệnh lý về máu.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang hồi cứu.

Phương pháp thu thập dữ liệu:

Thiết lập phiếu điều tra theo mẫu phù hợp với các mục tiêu nghiên cứu.

Nguồn thu thập thông tin: Phòng vấn bệnh nhân, người nhà, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng.

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu thu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của người tham gia nghiên cứu đều được bảo mật, chỉ phục vụ cho việc nghiên cứu. Bệnh viện Trung ương Huế. Tất cả thông tin

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Lứa tuổi	n	%
≤ 60	48	85,7
> 60	8	14,3
Tuổi trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)	39,9 (17 – 68)	

Nhận xét: Lứa tuổi hay gặp nhất là ≤ 60 tuổi chiếm 85,7%. Tuổi trung bình là 39,9 tuổi.

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Giới	n	%
Nam	18	32,1
Nữ	38	67,9
Tổng	56	100

Nhận xét: Số BN nữ nhiều hơn nam. Tỷ lệ nam/nữ = 1/2,1.

3.2. Bệnh lý về huyết học có chỉ định phẫu thuật

Bảng 3. Bệnh lý về huyết học có chỉ định phẫu thuật

	n	%
GTC miễn dịch	22	39,3
Cường lách	20	35,7
Thalassemie	12	21,4
U lympho lách	2	3,6
Tổng	56	100

Nhận xét: Chỉ định cắt lách chủ yếu là bệnh lý GTC miễn dịch có 22 BN (39,3%), Cường lách 20 BN (35,7%), Thalassemie 12 BN (21,4%) và u lách 2 BN (3,6%).

3.3. Đặc điểm lâm sàng trước phẫu thuật

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng trước phẫu thuật

Biểu hiện		Số BN	
		n	%
Xuất huyết	Dưới da	32	57,1
	Niêm mạc	8	14,3
Thiếu máu	Nhẹ (Hb >90-120g/L)	6	10,7
	Vừa (Hb 70-90g/L)	12	21,4
	Nặng (Hb <70g/L)	16	28,6
Tức nặng vùng hạ sườn trái		16	28,6
Khám lách trên lâm sàng	Lách không to	36	64,3
	Lách to	20	35,7

Nhận xét: Trên lâm sàng, biểu hiện xuất huyết dưới da chiếm chủ yếu với tỷ lệ 57,1%, thiếu máu chiếm 60,6%. Lách to trên lâm sàng chiếm 35,7%.

3.4. Số lượng tiểu cầu (TC) trước phẫu thuật

Bảng 5. Số lượng tiểu cầu trước phẫu thuật

Số lượng tiểu cầu trước phẫu thuật (TC: đơn vị G/L)	n	%
GTC miễn dịch (n = 22)	$2 \leq TC < 20$	18
	$20 \leq TC < 50$	4
	Tổng	22
	Giá trị trung bình	15,8
Bệnh lý khác (n = 34)	Giá trị trung bình	125,7

Nhận xét: Bệnh nhân trong nhóm GTC miễn dịch giá trị trung bình TC trước PT là 15,8 G/l. Trong nhóm bệnh lý về máu khác, giá trị trung bình TC trước PT là 125,7 G/l.

3.5. Kích thước lách trên siêu âm

Bảng 6. Kích thước lách trên siêu âm

Kích thước lách (KTL)	n	%
$7\text{cm} \leq \text{KTL} < 11\text{ cm}$	26	46,4
$11\text{ cm} \leq \text{KTL} < 15\text{ cm}$	10	17,8
$15\text{ cm} \leq \text{KTL} < 20\text{ cm}$	14	25,0
$20\text{ cm} \leq \text{KTL} \leq 22\text{ cm}$	6	10,8
Tổng	56	100

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có kích thước lách bình thường và to vừa chiếm 64,3%. Kích thước lách to có 14 trường hợp (TH) (25%), trong đó lách rất to 6 TH (10,8%).

3.6. Phương pháp phẫu thuật

Bảng 7. Phương pháp phẫu thuật

	n	%
Nội soi	32	57,1
Mổ mở	24	42,9
Tổng	56	100

Nhận xét: Trong 56 trường hợp, PTNS cắt lách hoàn toàn thực hiện 32 TH chiếm 57,1%. 24 TH mổ mở chiếm 42,9%.

3.7. Thời gian phẫu thuật

Bảng 8. Thời gian phẫu thuật

Thời gian mổ (TGM:phút)	Mổ nội soi		Mổ mở		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
$60 \leq \text{TGM} < 90$	4	12,5	10	41,7	14	25,0
$90 \leq \text{TGM} \leq 120$	20	62,5	12	50,0	32	57,1
$\text{TGM} > 120$	8	25,0	2	8,3	10	17,9
Tổng	32	100	24	100	56	100

Nhận xét: Thời gian mổ 90-120 phút chiếm đa số ở cả hai nhóm nội soi (62,5%) và mổ (50%).

3.8. Thời gian nằm viện**Bảng 9. Thời gian nằm viện**

Thời gian nằm viện sau phẫu thuật (ngày)	n	%
Dưới 7 ngày	16	28,6
Từ 7 ngày - 10 ngày	26	46,4
Trên 10 - 14 ngày	10	17,9
Trên 14 ngày	4	7,1
Tổng	56	100
Trung bình (ngày)	7,8	

Nhận xét: Thời gian nằm viện trung bình là 7,8 ngày, ngắn nhất là 6 ngày, lâu nhất là 15 ngày sau mổ.

3.9. Tình trạng đáp ứng sớm của tiểu cầu sau PT của nhóm bệnh GTC miễn dịch**Bảng 10. So sánh số lượng tiểu cầu trước PT, sau phẫu thuật 24h-48h**

Thời điểm		Số lượng TC máu ngoại vi(G/l) (n = 22)				$\bar{X} \pm SD$
		< 20	20 - < 50	50- <100	≥ 100	
Trước mổ	Số BN	18	4	0	0	15,8
	Tỷ lệ %	81,8	18,2	0	0	
Sau mổ 24h-48h	Số BN	0	2	2	18	132,8
	Tỷ lệ %	0	9,1	9,1	81,8	

Nhận xét: Tỷ lệ BN có tiểu cầu trước mổ < 50 G/L là 100%. Sau mổ 24-48h tỷ lệ BN có tiểu cầu > 50 G/L là 90,9%.

3.10. Tình trạng đáp ứng sớm của Hemoglobin (Hb) sau PT của nhóm bệnh khác**Bảng 11. So sánh lượng Hb thời điểm trước PT, sau phẫu thuật 24h-48h**

Thời điểm		Hemoglobin (g/L) (n = 34)				$\bar{X} \pm SD$
		< 70	70 - < 90	90- <120	> 120	
Trước mổ	Số BN	16	12	6	0	8,8
	Tỷ lệ %	47,1	35,3	17,6	0	
Sau mổ 24h-48h	Số BN	0	8	14	12	11,2
	Tỷ lệ %	0	23,5	41,2	35,3	

Nhận xét: Tỷ lệ BN có Hb trước mổ < 90 g/L là 82,4%. Sau mổ 24-48h tỷ lệ BN có Hb > 90 g/L là 76,5%.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Tuổi và giới**

56 bệnh nhân cắt lách trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân nam là 18 và số bệnh nhân nữ là 38, tỉ lệ nam/nữ là 1/2,1. Như vậy, bệnh nhân nữ chiếm đa số. Theo Zheng và cộng sự [3] qua nghiên cứu ở 203

bệnh nhân sau cắt lách trong đó có 122 BN nữ và 81 BN nam, trong khi nghiên cứu của Nirav Y. Patel và cộng sự [4] (60 bệnh nhân cắt lách) tỉ lệ nữ chiếm 63%. Tỷ lệ nữ giới cũng chiếm 60,8% theo Carlos Rodriguez [5] khi nghiên cứu 439 TH PTCL nội soi. Nhìn chung, trong các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mắc bệnh về máu gặp nhiều ở nữ giới hơn nam giới, đặc biệt trong nhóm GTC miễn dịch.

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân

trong nghiên cứu của chúng tôi là: 39,9 tuổi, bao gồm các bệnh nhân có độ tuổi từ 16 tuổi đến 68 tuổi. Nghiên cứu của Chul C.W [6], bệnh nhân GTC miễn dịch cắt lách có tuổi trung bình 34 tuổi, bao gồm các bệnh nhân từ 17 đến 56 tuổi. Như vậy, các nghiên cứu đều có điểm chung là phẫu thuật cắt lách của các bệnh nhân GTC miễn dịch gặp chủ yếu là tuổi trẻ.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Những bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu, có biểu hiện xuất huyết dưới da chiếm tỉ lệ cao 32 bệnh nhân (57,1%), biểu hiện thiếu máu có 34 bệnh nhân (60,7%); 36 bệnh nhân (64,3%) có lách kích thước bình thường, còn lại 20 bệnh nhân có lách to theo thăm khám trên lâm sàng, cảm giác tức nặng vùng hạ sườn trái gặp ở 28,6% các trường hợp. Xuất huyết là triệu chứng chính và thường gặp trong các bệnh lý về máu, đặc biệt là bệnh nhân GTC miễn dịch, xuất huyết có thể là xuất huyết dưới da tự nhiên, chảy máu chân răng, chảy máu mũi, nôn ra máu, đi ngoài phân đen, kinh nguyệt kéo dài, đi tiểu ra máu... Biểu hiện thiếu máu thường tương xứng với mức độ xuất huyết. Trong nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu 60,7%, một phần do bệnh lý đã được chẩn đoán và điều trị truyền máu trước đó.

4.3. Chỉ định phẫu thuật

Qua nghiên cứu 56 TH bệnh lý về máu có chỉ định cắt lách, bệnh lý lành tính có 54 TH, chủ yếu là GTC miễn dịch và cường lách chiếm tới 75. Trong trường hợp bệnh máu lành tính, giảm tiểu cầu miễn dịch là chỉ định phổ biến nhất trong hầu hết các nghiên cứu, chiếm đến 50-80% trường hợp cắt lách nội soi. Các trường hợp giảm tiểu cầu miễn

dịch có triệu chứng mà không đáp ứng với điều trị nội khoa thì cũng nên cân nhắc áp dụng PTCLNS, ví dụ như các trường hợp phải dùng corticoids tới liều độc để đạt được sự lui bệnh hay ban xuất huyết tái phát sau khi đã đáp ứng với điều trị ban đầu bằng corticoids.

Phẫu thuật cắt lách đối với BN bệnh máu ác tính chủ yếu nhằm mục đích chẩn đoán, hoặc xác định giai đoạn bệnh, hiếm khi nhằm để điều trị [2]. Chỉ 2 trong số 56 BN của chúng tôi được chẩn đoán trước mổ là u lách. Kết quả giải phẫu bệnh là u lympho Non-Hodgkin. Chúng tôi cũng đã loại ra khỏi đối tượng nghiên cứu những trường hợp trước mổ chẩn đoán là u lách được phẫu thuật cắt lách nhưng kết quả giải phẫu bệnh là những bệnh lý khác như u mạch lách hay viêm hoại tử, không phải bệnh lý về máu. Nhìn chung, những trường hợp u lách, lách có kích thước thường to. Trong nghiên cứu, không có bệnh nhân nào đã có bệnh lý về máu ác tính được chẩn đoán trước mổ, mà còn phù hợp với chỉ định mổ cắt lách nội soi, những trường hợp này đều đòi hỏi phải mổ mở vì lách quá to. Chỉ định cắt lách trong bệnh máu ác tính đối với PTCLNS và MMTT là như nhau. Ngày nay, chỉ định cắt lách trong bệnh máu ác tính giảm đáng kể do sự phát triển của chuyên ngành huyết học, chẩn đoán hình ảnh và ung thư. Tuy vậy, trong một số trường hợp nhất định, cắt lách có thể được áp dụng để ngăn sự gia tăng của tế bào hạt và giảm triệu chứng của lách to gây ra như căng bụng, cảm giác đầy tức chán ăn hay để chẩn đoán giai đoạn trong trường hợp bệnh lách ác tính, mặc dù trường hợp bệnh lách ác tính có thể chẩn đoán bằng các

phương tiện khác.

4.4. Số lượng tiểu cầu trước phẫu thuật

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân chủ yếu là GCT miễn dịch có 22 TH chiếm 39,3%. Chúng tôi chia số lượng tiểu cầu thành 4 nhóm (<20 G/L, 20-50 G/L, 50G/L – 100G/L và >100 G/L) dựa vào sự đáp ứng hay không đáp ứng với điều trị nội khoa ở bệnh nhân GTC miễn dịch. Số lượng tiểu cầu máu ngoại vi dưới 20 G/L chiếm tỉ lệ khá cao 18 bệnh nhân (81,8%), 4 bệnh nhân (18,2%) có số lượng tiểu cầu 20 - <50 G/L, như vậy nhóm bệnh nhân có số lượng tiểu cầu trước mổ < 50 chiếm đến 100% các TH. Từ đó, có thể thấy không có bệnh nhân nào đáp ứng với điều trị nội khoa.

Đối với những trường hợp giảm tiểu cầu miễn dịch, khi số lượng tiểu cầu xuống thấp hơn 20 G/L thì nên điều trị trước bằng steroid hay globulin miễn dịch, có thể truyền tiểu cầu trong mổ cho những bệnh nhân không đáp ứng điều trị nội khoa trước mổ. Theo quan điểm của hội phẫu thuật nội soi châu Âu lượng tiểu cầu trước mổ trên 50 G/L có thể chấp nhận được. Trong trường hợp, số lượng tiểu cầu thấp thì có nguy cơ cao chảy máu trong mổ nên điều trị bằng prednisolon 1mg/kg ngày khoảng 5-7 ngày trước mổ để nâng được số lượng tiểu cầu lên 50 G/L. Tuy nhiên, nếu không đưa được số lượng tiểu cầu lên mức này thì cũng không phải là chống chỉ định của cắt lách PTNS cắt lách vì liệu pháp điều trị bằng steroid kéo dài cũng không đảm bảo được kết quả tốt hơn [2].

4.5. Kích thước lách trên siêu âm

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được lên lịch mổ cắt lách đều phải được

siêu âm đánh giá kích thước và thể tích lách trước mổ. Kích thước lách bình thường và to vừa (<15 cm) chiếm 64,3%. Có 6 TH kích thước lách > 20cm chiếm 10,8%.

4.6. Phương pháp phẫu thuật

Trong 56 trường hợp, PTNS cắt lách hoàn toàn thực hiện 32 TH chiếm 57,1%. 24 TH mổ hở chiếm 42,9%.

Chảy máu là một trong những biến chứng chính và là nguyên nhân phải chuyển mổ mở của PTNS cắt lách. Gần đây dao siêu âm và dao LigaSureTM được sử dụng để cầm máu khi bóc tách các bó mạch cực của lách và các nhánh vị ngấn, mô giàu mạch máu, thậm chí cả mạch máu lớn vùng rốn lách. Romano và cộng sự [7] báo cáo tính an toàn khi sử dụng LigaSureTM cắt bó mạch rốn lách với đường kính lên đến 7mm ở những bệnh nhân có lách kích thước từ bình thường đến hơi to. Tác giả này cũng báo cáo lượng máu mất ít hơn, thời gian phẫu thuật ngắn hơn và thậm chí chi phí thấp hơn so với các kỹ thuật khác.

4.7. Thời gian phẫu thuật

Thời gian mổ 90-120 phút chiếm đa số ở cả hai nhóm nội soi (62,5%) và mổ (50%). PTNS có thời gian phẫu thuật kéo dài hơn so với mổ mở cắt lách. Nhưng theo các tác giả khác nhau khoảng thời gian này cũng có sự khác biệt lớn. Tuy nhiên, có một xu hướng là thời gian phẫu thuật sẽ rút ngắn dần lại nhờ có những tiến bộ trong kỹ thuật cũng như trình độ của phẫu thuật viên. Những bài báo cáo gần đây cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về thời gian phẫu thuật giữa 2 phương pháp này trong các trường hợp cắt lách có kích thước trung bình và hơi lớn. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng thời gian phẫu thuật có tương quan trực tiếp với kích

thước của lách, nghiên cứu này cũng báo cáo 100% các trường hợp cắt lách có chiều dài hơn 27cm phải chuyển sang mổ mở [8].

4.8. Thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện trung bình là 7,8 ngày, ngắn nhất là 6 ngày, lâu nhất là 15 ngày sau mổ. Trong đó có 13 trường hợp (46,4%) nằm điều trị tại khoa sau phẫu thuật từ 7 đến 10 ngày. Theo Lê Phương Linh [9] trong 57 TH là 4,89 ngày, trong đó có 32 trường hợp (chiếm 60,38%) điều trị tại khoa từ 4 đến 6 ngày. So với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Hùng [10] tại Bệnh viện Việt Đức 2006 - 2007, trong số 20 bệnh nhân cắt lách nội soi (với các nguyên nhân khác nhau), thời gian nằm viện trung bình là 5 ngày. Còn theo nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bích và cộng sự [11], trong 60 trường hợp phẫu thuật cắt lách nội soi cho các bệnh nhân thường gặp tại bệnh viện Bạch Mai (tháng 5 - 2005 đến tháng 7 - 2008), thời gian nằm viện trung bình là 4,5 ngày. Như vậy, khoảng thời gian nằm điều trị tại viện sau phẫu thuật cắt lách của nhóm chúng tôi là cao hơn, có thể là do nhóm chúng tôi bao gồm cả mổ hở, ngoài ra có thể do đa số bệnh nhân có TC trước mổ dưới 20G/l nên sau mổ hồi phục đáp ứng chậm hơn và nằm viện lâu hơn.

4.9. Kết quả sớm sau PT về tiểu cầu của nhóm bệnh GTC miễn dịch

Tỷ lệ BN có tiểu cầu trước PT < 50 G/L là 100%. Sau PT 24-48h tỷ lệ BN có tiểu cầu > 50 G/L là 90,9%.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi bệnh nhân chủ yếu là GTC miễn dịch chiếm 11/28 (39,3%). Những bệnh nhân này thường có số lượng tiểu cầu trước mổ rất thấp. Đặc biệt

bệnh nhân có số lượng tiểu cầu < 50G/L chiếm 100%. Sau mổ, số lượng tiểu cầu của bệnh nhân tăng lên đáng kể, trung bình 152,8 G/L, tiểu cầu của bệnh nhân > 50G/L sau 24-48h chiếm 90,9%. So với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Bắc và cộng sự [12] thì sau 48h, số lượng tiểu cầu tăng lên trung bình là 100G/L. Theo nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Bích và cộng sự [12], số lượng tiểu cầu tăng lên sau mổ 24h là 16G/L.

4.10. Kết quả sớm sau PT về Hemoglobin của nhóm bệnh khác

Tỷ lệ BN có Hb trước mổ < 90 g/L là 82,4%. Sau mổ 24-48h tỷ lệ BN có Hb > 90 g/L là 76,5%. Trung bình Hb trước mổ là 8,8 g/L, và sau mổ được tăng lên là 11,2 g/L.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân là Thalassemie và cường lách 32/56 (57,1%). Những bệnh nhân này thường có thiếu máu Hg giảm dưới 90 G/l. Sau mổ, số lượng Hb của bệnh nhân tăng lên đáng kể, trung bình 11,2 G/l, chứng tỏ hiệu quả của việc cắt lách cải thiện vấn đề thiếu máu.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt lách góp phần quan trọng trong điều trị bệnh lý huyết học. Sau cắt lách bệnh nhân hồi phục tốt về các tế bào máu như hồng cầu, tiểu cầu. Cả hai phương pháp phẫu thuật (nội soi và mổ hở truyền thống) đều đem lại kết quả an toàn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. B. Habermalz S, Sauerland G, Decker B et al (2008). Neugebauer-Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). Surg Endosc. 22, 821-848.
2. Hiatt Phillips. Morgenstern (Eds) (1996).

- Surgical Diseases of the Spleen,131-142.
3. **Zheng CX, Zheng D, Chen LH, Yu JF, Wu ZM.** (2011). Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution. Chin Med J (Engl). 124,1175-1180.
 4. **Nirav Y. Patel, M.D et al** (2012). Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. The American Journal of Surgery, Vol 204, No 6.
 5. **Carlos Rodriguez-Otero Luppi1, Eduardo M et al** (2016). Clinical, Anatomical, and Pathological Grading Score to Predict Technical Difficulty in Laparoscopic Splenectomy for Non-traumatic Diseases. World J Surg.00268-016-3683
 6. **Chul -Woon C et al** (1999). Laparoscopic Splenectomy for Immune Thrombocytopenic Purpura – Long term result of 40 Laparoscopic Splenectomies. Yonsei Medical. Vol. 40. 578-582.
 7. **Romano F, Caprotti R, Franciosi C, De Fina S, Colombo G, Uggeri F** (2002). Laparoscopic splenectomy using Ligasure: preliminary experience. Surg Endosc. 16:1608–1611.
 8. **Michels NA** (1995). Blood supply and Anatomy of the upper Abdominal Organ, with a Descriptive Atlas, Philadelphia, JB Lippincott.
 9. **Lê Phương Linh** (2012). Nhận xét kết quả phẫu thuật cắt lách nội soi điều trị bệnh giảm tiểu cầu vô căn tại khoa ngoại bệnh viện Bạch Mai. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa khóa 2006-2012. Đại học Y Hà Nội.
 10. **Nguyễn Ngọc Hùng, Quách Văn Kiên, Nguyễn Văn Trường và cộng sự** (2008). Cắt lách nội soi: một số nhận xét về chỉ định, kỹ thuật và biến chứng. Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 12 - Phụ bản của Số 4 – 2008. 137-142.
 11. **Nguyễn Ngọc Bích** (2009). Kết quả phẫu thuật nội soi cắt lách cho các bệnh máu thường gặp tại bệnh viện Bạch Mai 2005-2008. Tạp chí Y học thực hành. Tập 662. Phụ bản số 5, 34-36.
 12. **Nguyễn Hoàng Bắc, Huỳnh Nghĩa, Lê Quan Anh Tuấn.** (2003). Phẫu thuật nội soi cắt lách điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu. Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 7. Phụ bản số 1.56-59.

ỨNG DỤNG CÔNG CỤ TÍNH XÁC SUẤT HSCORE TRONG CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG THỰC BÀO MÁU

Nguyễn Văn Anh¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Lê Thanh Hải¹, Bùi Minh Đức¹,
Phạm Thị Ngọc Phương¹, Võ Thế Hiếu¹, Nguyễn Thanh Sơn¹,
Lê Phan Minh Triết², Phan Thị Thuỳ Hoa³, Nguyễn Đắc Duy Nghiêm²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng thực bào máu (HCTBM) là một hội chứng tăng viêm nghiêm trọng gây ra bởi kích hoạt bất thường của các đại thực bào và tế bào lympho T gây độc tế bào. Đây là một bệnh lý diễn tiến nhanh, gây tử vong cao nếu không được điều trị kịp thời. Công cụ tính toán trực tuyến (HScore) được xem là một công cụ mới trong chẩn đoán HCTBM. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 96 bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương (BVTW) Huế từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023 có hình ảnh thực bào tế bào máu ở tuỷ xương. Sử dụng đường cong ROC để mô tả độ nhạy và độ đặc hiệu của thang điểm HScore. **Kết quả:** Tỷ lệ nam/nữ = 1,09/1. Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc nhập viện là 56,67. Độ chính xác dự đoán tốt nhất đối với HCTBM được thấy ở điểm cắt HScore là 207 với độ nhạy là 93,75% và độ đặc hiệu là 97,5%. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong của bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại

tuỷ xương bao gồm tuổi (OR = 1,060; KTC 95%, $p < 0,001$), giới tính nam (OR = 4,684; KTC 95%, $p = 0,005$) và chỉ số HScore (OR = 1,013; KTC 95%, $p = 0,017$). **Kết luận:** Điểm cắt HScore là 207 cho thấy độ nhạy 93,75% và độ đặc hiệu 97,5% có độ chính xác cao trong chẩn đoán HCTBM.

Từ khoá: Hội chứng thực bào máu, Thực bào máu tại tuỷ xương, HScore.

SUMMARY

APPLICATION OF HSCORE PROBABILITY CALCULATOR IN HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS DIAGNOSIS

Background/Objectives: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe hyperinflammatory syndrome induced by aberrantly activated macrophages and cytotoxic T cells. This rapidly progressing disease causes high mortality if not treated promptly. The HLH-probability calculator (HScore) is a new tool for diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Methods:** This cross-sectional descriptive study involved 96 patients treated at Hue Central Hospital between June 2021 and June 2023, who exhibited hemophagocytosis in their bone marrow. We performed receiver operating characteristics (ROC) analysis to determine prediction accuracy. **Results:** The male-to-female ratio was 1.09/1, with a mean age of 56.67 years. We found the best prediction

¹Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế

²Trường Đại học Y Dược Huế

³Phòng khám Đa khoa Việt Nhật

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Anh

Điện thoại: 0333.734.100

Email: anhdhy96@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

accuracy of HLH diagnosis for the HScore cutoff of 207, with 93.75% sensitivity and 97.5% specificity. Multivariable logistic regression analysis showed that factors associated with the mortality rate of patients with hemophagocytosis in bone marrow included: age (OR = 1.060; 95% CI, $p < 0.001$), male gender (OR = 4.684; 95% CI, $p = 0.005$) and HScore (OR = 1.013; 95% CI, $p = 0.017$). **Conclusions:** An HScore cutoff of 207 revealed a sensitivity of 93.75% and a specificity of 97.5%, with high accuracy in diagnosing hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytosis in bone marrow, HScore.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thực bào máu (Hemophagocytic lymphohistiocytosis – HLH) là một hội chứng tăng viêm do giải phóng quá nhiều cytokine, được kích hoạt bởi sự hoạt động quá mức do di truyền hoặc mắc phải của đại thực bào, tế bào lympho T và tế bào diệt tự nhiên (NK) [1]. Hội chứng thực bào máu được xem là một bệnh lý hiếm gặp, khó chẩn đoán với biểu hiện lâm sàng đa dạng và diễn tiến tử vong nhanh chóng nếu không được điều trị kịp thời [2], [3]. Cho đến nay, chẩn đoán chủ yếu dựa vào dữ liệu thu được từ các nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân nhi khoa [4]. Henter và cộng sự đã nghiên cứu và đưa ra tiêu chuẩn HLH-2004, theo đó chẩn đoán HLH được xác định nếu đạt 5 trong số 8 tiêu chí: Sốt cao kéo dài, lách to, giảm 2 trong 3 dòng tế bào máu ở ngoại vi, triglyceride tăng hoặc fibrinogen giảm, có hình ảnh thực bào máu tại tủy xương, tăng ferritin, tăng CD25 và giảm tế bào Natural killer (NK) [5]. Tuy nhiên để thực hiện tiêu chuẩn về tăng CD25 và đo hoạt độ, số lượng tế bào NK cần phương tiện

kỹ thuật chuyên khoa sâu nên chưa thể áp dụng rộng rãi ở Việt Nam và các nước đang phát triển. Năm 2014, Fardet và cộng sự đã nghiên cứu và đưa ra thang điểm HScore bằng cách tính tổng điểm của 9 biến số lâm sàng và cận lâm sàng để đánh giá xác suất của HLH [6]. Mỗi biến được gán một mức điểm tối đa khác nhau trong khoảng từ 18 đến 64 điểm. Xác suất mắc hội chứng thực bào máu dao động từ $<1\%$ với điểm HScore ≤ 90 và $>99\%$ với điểm HScore ≥ 250 .

Trong các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thực bào máu thì tiêu chuẩn có hình ảnh thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy xương được xem là một trong những tiêu chuẩn đặc trưng nhất. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên các bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Huế có kết quả xét nghiệm tủy đồ có hình ảnh thực bào máu để tính độ nhạy và độ đặc hiệu của thang điểm HScore.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023 có chỉ định thăm dò tủy xương và kết quả tủy đồ có hình ảnh đại thực bào thực bào tế bào máu trên tiêu bản tủy.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết đồ - tủy đồ có hình đại thực bào đang thực bào hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn loại trừ

Chỉ tìm thấy đại thực bào thực bào tế bào hồng cầu trên tiêu bản tủy xương.

Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang với phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.2. Cỡ mẫu

Ước lượng cỡ mẫu:

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

- n: Cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.
- Z: Giá trị phân phối tương ứng với độ tin cậy.
- p: Ước lượng tỷ lệ phần trăm trong quần thể.
- d: Sai số chấp nhận được giữa tỷ lệ thu được từ mẫu trong quần thể.

Theo nghiên cứu của Ramos-Casals và cộng sự, tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng và cận lâm trong tiêu chí chẩn đoán HLH - 2004 thay đổi từ 42% đến 96% [7]. Do đó chọn p = 0,42. Chọn độ tin cậy là 95% do đó Z = 1,96. Chọn khoảng sai lệch d = 0,1. Với công thức trên, cỡ mẫu tối thiểu là 94 bệnh nhân.

2.2.3. Phương pháp thu thập dữ liệu

Thiết lập phiếu điều tra theo mẫu phù hợp với các mục tiêu nghiên cứu.

Nguồn thu thập thông tin: Phòng vấn bệnh nhân, người nhà, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng.

Sử dụng máy tính thang điểm xác suất HLH (HScore) trực tuyến dựa trên trang

Web (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>) đã được ASH đưa vào trong khuyến cáo [4].

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu thu được sẽ xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng kiểm định T (T test) để so sánh 2 trung bình cho biến số định lượng có phân phối chuẩn. Giá trị HScore trong chẩn đoán HCTBM được phân tích bằng đường cong ROC để mô tả độ nhạy, đặc hiệu của thang đo. Mô hình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để tính nguy cơ tử vong của bệnh nhân.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Dược Huế theo quyết định số H2021/223. Tất cả thông tin của người tham gia nghiên cứu đều được bảo mật, chỉ phục vụ cho việc nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 06/2021 đến tháng 06/2023, có 3352 bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết tủy đồ, trong đó có 96 bệnh nhân được xác định có hình ảnh thực bào máu trên lam tủy thỏa mãn những tiêu chí chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	n	Tỷ lệ
Nam	50	52,1%
Nữ	46	47,9%
Tổng	96	100%
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	56,67 $\pm$ 19,91	
Điểm HScore trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	145,56 $\pm$ 58,42	

Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc nhập viện là 56,67 $\pm$ 19,91 tuổi. Bệnh nhân nhỏ nhất là 16 tuổi và bệnh nhân lớn nhất là 91 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ = 1,09/1.

Điểm HScore trung bình là 145,56 $\pm$ 58,42, bệnh nhân có điểm HScore cao nhất là 274, bệnh nhân có điểm HScore thấp nhất là 35.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng**

Triệu chứng lâm sàng		n	Tỷ lệ
Sốt kéo dài	Có	65	67,7%
	Không	31	32,3%
Xuất huyết da	Có	21	21,9%
	Không	75	78,1%
Xuất huyết niêm mạc	Có	19	19,8%
	Không	77	80,2%
Xanh xao	Có	85	88,5%
	Không	11	11,5%
Vàng da	Có	17	17,7%
	Không	79	82,3%
Đau sưng khớp	Có	29	30,2%
	Không	67	69,8%
Gan to	Có	23	24,0%
	Không	73	76,0%
Lách to	Có	25	26,0%
	Không	71	74,0%
Hạch to	Có	18	18,8%
	Không	78	81,3%
Tổn thương hô hấp	Có	36	37,5%
	Không	60	62,5%
Tổn thương thần kinh	Có	16	16,7%
	Không	80	83,3%

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp là sốt hô hấp 37,5%, đau khớp 30,2%, lách to 26%, kéo dài 67,7%, xanh xao 88,5%, tổn thương gan to 24%, xuất huyết da 21,9%.

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng

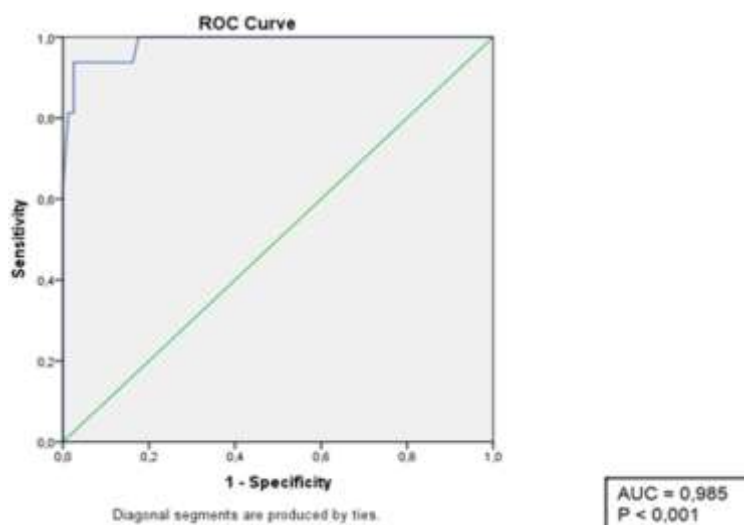
Đặc điểm		n	Tỷ lệ
Hb<9g/dL	Có	66	68,8%
	Không	30	31,3%
SLBCTT (<1,0×10 ⁹ /L)	Có	34	35,4%
	Không	62	64,6%
SL tiểu cầu (<100×10 ⁹ /L)	Có	70	72,9%
	Không	26	27,1%
Ferritin tăng (≥500ng/mL)	Có	47	65,3%
	Không	25	34,7%
Triglyceride tăng (≥3mmol/L)	Có	16	21,6%
	Không	58	78,4%

Fibrinogen giảm (<1,5g/L)	Có	6	8,7%
	Không	63	91,3%
LDH tăng (≥ 500 U/L)	Có	17	23,9%
	Không	54	76,1%
APTT kéo dài (>42giây)	Có	12	17,4%
	Không	57	82,6%
Giảm Tỷ Prothrombin (<70%)	Có	31	39,2%
	Không	48	60,8%
SGOT tăng (>40U/L)	Có	53	55,2%
	Không	43	44,8%
SGPT tăng (>40U/L)	Có	41	42,7%
	Không	55	57,3%
CRP tăng (>8mg/L)	Có	64	81,0%
	Không	15	19,0%
Bilirubin TP tăng (>21μmol/L)	Có	25	31,6%
	Không	54	68,4%

Biểu hiện cận lâm sàng: 35,4% có giảm neutrophil <1000/mm³; 68,8% có giảm Hemoglobin <9g/dl; 72,9% giảm tiểu cầu <100.000/mm³; 65,3% tăng ferritin và 21,6% tăng triglyceride; fibrinogen giảm trong 8,7%; giảm tỷ Prothrombin 39,2%; APTT kéo dài chiếm tỷ lệ 17,4%; tăng SGOT chiếm tỷ lệ 55,2%; tăng SGPT chiếm tỷ lệ 42,7%; tăng LDH 23,9%; tăng CRP trong 81%; tăng bilirubin toàn phần 31,6%.

3.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của thang điểm HScore trong chẩn đoán HCTBM

Trong tổng số 96 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 16 bệnh nhân đạt từ 5/8 tiêu chí trở lên theo tiêu chuẩn chẩn đoán HLH-2004. Đường cong ROC đáp ứng thang điểm HScore được thể hiện trong Biểu đồ 1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các điểm cắt được trình bày trong Bảng 4.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC thể hiện độ nhạy và độ đặc hiệu thang điểm Hscore

Dựa vào biểu đồ ta thấy diện tích dưới ý nghĩa rất tốt trong chẩn đoán HCTBM với đường biểu diễn ROC (AUC - Area under the curve) của thang điểm HScore bằng 0,985 có $p < 0,001$.

Bảng 4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của thang điểm HScore

Thông số	AUC (KTC 95%)	Điểm Cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Chỉ số Youden (J)
Điểm HS	0,985 (0,936–0,999)	145	100%	66,25%	0,6625
		153	100%	68,75%	0,6875
		166	100%	78,75%	0,7875
		175	100%	82,50%	0,825
		189	93,75%	87,50%	0,8125
		196	93,75%	93,75%	0,875
		207	93,75%	97,50%	0,9125
		213	81,25%	97,50%	0,7875
		230	50%	100%	0,5

Độ chính xác dự đoán tốt nhất đối với HCTBM được thấy ở điểm cắt HScore là 207 với độ nhạy là 93,75% và độ đặc hiệu là 97,5%. Với điểm cắt HScore là 175 có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu 82,5% cũng có giá trị trong sàng lọc HCTBM.

3.4. Thang điểm HScore trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân thực bào máu

Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân thực bào máu

Đồng biến	Điểm HS		
	OR	KTC 95%	Giá trị P
Tuổi	1,060	1,026–1,094	<0,001
Giới tính (nam)	4,684	1,575–13,926	0,005
Điểm HScore	1,013	1,002–1,023	0,017
Giảm 3 dòng tế bào máu	0,282	0,079–1,004	0,051

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tử vong của bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tuỷ xương bao gồm tuổi (OR = 1,060; KTC 95%, $p < 0,001$), giới tính nam (OR = 4,684; KTC 95%, $p = 0,005$) và chỉ số HScore (OR = 1,013; KTC 95%, $p = 0,017$). Nếu bệnh nhân tăng lên 1 tuổi, tỷ lệ

tử vong tăng 6%, chỉ số HScore tăng 1 điểm tỷ lệ tử vong tăng 1,3% và tỷ lệ tử vong ở giới nam cao gấp 4,68 lần so với nữ giới.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ nam/nữ ở nghiên cứu là 1,09/1 không có sự chênh lệch nhiều, tương tự nghiên cứu của tác giả Ali Abdelhay [8]. Độ

tuổi trung bình trong nghiên cứu là 56,67 lớn hơn so với độ tuổi trung bình là 49,03 trong nghiên cứu của tác giả Ramos-Casals [7].

Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Ramos-Casals, có thể do trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ lấy một tiêu chuẩn để chọn mẫu là bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tủy xương [7]. Tỷ lệ thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Bửu Châu, trong khi đó tỷ lệ tăng ferritin và tăng triglyceride trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu này [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại điểm cắt HScore 207 có độ chính xác cao nhất để chẩn đoán HCTBM với độ nhạy là 93,75% và độ đặc hiệu là 97,5%, tương tự điểm cắt tối ưu trong nghiên cứu của tác giả Lisa Bilston là HScore ≥ 200 [10]. Điểm cắt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Cornelia Knaak với điểm cắt HScore = 168 (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 94,1%) và nghiên cứu của tác giả Meena với điểm cắt là 143,5 (độ nhạy 90% và độ đặc hiệu 90%) [11], [12].

Thang điểm HScore có liên quan đến tỷ lệ tử vong của bệnh nhân HCTBM, tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Cornelia Knaak và cộng sự [11].

V. KẾT LUẬN

Các biểu hiện thường gặp của bệnh nhân có hình ảnh thực bào máu tại tủy xương là sốt kéo dài, da xanh, lách to, thiếu máu, giảm

tiểu cầu, tăng ferritin, tăng CRP và tăng men gan. Điểm cắt HScore là 207 cho thấy độ nhạy 93,75% và độ đặc hiệu 97,5% có độ chính xác cao trong chẩn đoán HCTBM. Thang điểm HScore có giá trị trong việc tiên lượng tử vong ở bệnh nhân thực bào máu, với chỉ số HScore tăng 1 điểm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân tăng thêm 1,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lachmann G, La Rosee P, Schenk T, Brunkhorst FM, Spies C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a diagnostic challenge on the ICU. *Anaesthesist*. 2016;65(10):776–786.
2. Chandrakasan, Shanmuganathan; Filipovich, Alexandra H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163(5):1253–1259.
3. Cornelia Knaak, Schuster Friederike S, Spies Claudia, Vorderwülbecke Gerald, Nyvlt Peter, Schenk Thomas et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *SHOCK*. 2020;53(6): 701–709.
4. Paul La Rosée, AnnaCarin Horne, Melissa Hines, Tatiana von Bahr Greenwood, Rafal Machowicz, Nancy Berliner et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477.
5. Jan-Inge Henter; AnnaCarin Horne; Maurizio Aricó; R. Maarten Egeler; Alexandra H. Filipovich; Shinsaku Imashuku et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic

- lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–131.
6. **Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al.** Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–2620.
 7. **Ramos-Casals M; Brito-Zerón P; López-Guillermo A; Khamashta MA; Bosch X.** Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516.
 8. **Ali Abdelhay, Amir A Mahmoud, Omar Al Ali, Anas Hashem, Abdullah Orakzai, Saad Jamshed.** Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: a national, retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;62: 102143.
 9. **Lê Bửu Châu.** Hội chứng thực bào máu liên quan đến nhiễm trùng ở bệnh nhân người lớn tại bệnh viện nhiệt đới. Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2019.
 10. **Lisa Bilston, Jennifer Croden, Minakshi Taparia, Mohammad Karkhaneh, Jennifer Grossman, Haowei Linda Sun et al.** Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort. *Eur J Haematol*. 2022;109(2):129-137.
 11. **Cornelia Knaak, Peter Nyvlt, Friederike S. Schuster, Claudia Spies, Patrick Heeren, Thomas Schenk et al.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care*. 2020;24(1):244.
 12. **Meena NK, Sinokrot O, Duggal A, Alpat D, Singh ZN, Coviello JM et al.** The Performance of Diagnostic Criteria for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(12):1476-1482.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ ELTROMBOPAG TRÊN BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH NGUYÊN PHÁT ĐIỀU TRỊ TẠI VIỆN HUYẾT HỌC TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2019 – 2024

Nguyễn Hoài Thu¹, Lê Quang Tường¹, Phan Quang Hoà¹,
Nguyễn Thị Thảo¹, Hà Thị Sen¹, Tống Thị Hương¹,
Đỗ Thị Phương Thảo¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát là bệnh lý huyết học phổ biến, các thuốc đồng vận thụ thể thrombopoietin (thrombopoietin-receptor-agonist – TPO-RA như Eltrombopag) có tác dụng tăng sản xuất tiểu cầu. Tại Việt Nam, từ năm 2019 bệnh nhân đã được tiếp cận với Eltrombopag như là một lựa chọn điều trị tốt. Hiện chưa có nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị Eltrombopag cũng như tác dụng không mong muốn của thuốc trên nhóm bệnh nhân ITP điều trị tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương.

Mục tiêu: Mô tả kết quả điều trị Eltrombopag trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương, giai đoạn 2019 – 2024. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 99 bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát được điều trị bằng Eltrombopag. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $49,7 \pm 18,0$ tuổi; tỷ lệ nữ/nam: 1,15. Số lượng tiểu cầu trước điều trị trung bình là 13,5 G/l. Liều khởi đầu điều trị chủ yếu là 50 mg/ngày (87,9%). Điều chỉnh liều Eltrombopag trong quá trình điều trị: giảm liều

chiếm 46,5%. Tỷ lệ đáp ứng đạt 75,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 68,7%, đáp ứng 1 phần 7,1%. Bệnh nhân giữ đáp ứng sau ngừng thuốc chiếm 22,6% với thời gian theo dõi sau ngừng thuốc trung bình là $45 \pm 31,6$ tuần. Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị Eltrombopag giữa bệnh nhân cắt lách hay chưa cắt lách, giữa các giai đoạn bệnh. Bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn là 13,1%, hầu hết là mức độ 1, bao gồm tăng men gan, mệt mỏi, đau cơ, nhức đầu, khô da, viêm da dị ứng, buồn nôn. **Kết luận:** Điều trị Eltrombopag là an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát.

Từ khóa: giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát, Eltrombopag.

SUMMARY

THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF ELTROMBOPAG IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA TREATED AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION 2019 – 2024

Primary immune thrombocytopenia is a common hematological disorder, and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA), such as Eltrombopag, are effective in increasing platelet production. In Vietnam, since 2019, patients have had access to Eltrombopag as a good treatment option. To date, no studies have been conducted to assess the therapeutic response to Eltrombopag or its associated adverse effects

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoài Thu
SĐT: 0988085322

Email: hoaitu.nihbt@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving treatment at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Objective:** To describe the treatment outcomes of Eltrombopag in patients with primary immune thrombocytopenia at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, 2019 – 2024. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study on 99 patients with primary immune thrombocytopenia treated with Eltrombopag. **Results:** The mean age was 49.7 ± 18.0 years; the female/male ratio was 1.15. The average platelet count before treatment was 13.5 G/l. The most common initial dose was 50 mg/day (87.9%). Eltrombopag dose adjustment during treatment: dose reduction occurred in 46.5% of cases. The response rate was 75.8%, including complete response in 68.7% and partial response in 7.1%. The rate of sustained response after stopping the medication was 22.6%, with an average follow-up period after stopping the medication of 45 ± 31.6 weeks. Treatment response to Eltrombopag did not differ significantly between splenectomized and non-splenectomized patients, nor across different disease phases. Adverse effects were reported in 13.1% of patients, mostly of grade 1 severity, including elevated liver enzymes, fatigue, muscle pain, headache, dry skin, allergic dermatitis, and nausea. **Conclusion:** Eltrombopag treatment is safe and effective for patients with primary immune thrombocytopenia.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, Eltrombopag.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (ITP: Primary Immune ThrombocytoPenia) là một bệnh tự miễn do sự phá hủy tiểu cầu có gắn kháng thể bởi các đại thực bào. Điều trị ITP hàng một theo các hướng dẫn của IWG, ASH là IVIG, Corticoid, Anti D, trong đó Corticoid chiếm

chủ yếu, và khoảng 80% bệnh nhân ITP người lớn thất bại với corticoid hoặc trở nên lệ thuộc và phải yêu cầu điều trị hàng hai [1]. Hiện nay, điều trị hàng hai thường dùng bao gồm cắt lách, Rituximab hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác. Tuy nhiên, các thuốc đồng vận thụ thể thrompoietin (thrombopoietin-receptor-agonist – TPO-RA như Eltrombopag) ngày càng được lựa chọn để tăng hiệu quả điều trị cũng như giảm tác dụng không mong muốn. Năm 2008, FDA chấp thuận sử dụng những thuốc này cho bệnh nhân ITP mạn tính, tái phát sau điều trị cắt lách và kháng với các điều trị khác (IVIG, Corticoid) hoặc những người chống chỉ định với cắt lách. Năm 2015, việc sử dụng Eltrombopag mở rộng ra với bệnh nhân ITP mạn tính, miễn là không đáp ứng với điều trị nội khoa khác hoặc cắt lách. Đối với ITP dai dẳng ($\geq 3-12$ tháng) ở người lớn, theo ICR và ASH năm 2019 nêu TPO-RA có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị hàng hai ở những bệnh nhân phụ thuộc corticoid hoặc không đáp ứng với corticoid [2], [3].

Tại Việt Nam, từ năm 2019 bệnh nhân đã được tiếp cận với Eltrombopag như là một lựa chọn điều trị tốt đối với các bệnh nhân ITP kháng trị. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị Eltrombopag cũng như các tác dụng không mong muốn của thuốc trên nhóm ITP tại Việt Nam. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: Mô tả kết quả điều trị Eltrombopag trên bệnh nhân ITP tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương, giai đoạn 2019 – 2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 99 bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát được điều trị bằng Eltrombopag điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu TW, giai đoạn 2019 – 2024.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân trên 15 tuổi, được chẩn đoán ITP theo tiêu chuẩn IWG 2009 tại Viện HHTMTW, đã được điều trị Eltrombopag trong giai đoạn từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 5 năm 2024.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân điều trị Eltrombopag dưới 4 tuần.

- Bệnh nhân có yếu tố nghi ngờ giảm tiểu cầu do nguyên nhân khác ở bất kỳ thời điểm nào: bệnh tự miễn như hội chứng Evans, Lupus, hội chứng tăng sinh Lympho, giảm tiểu cầu giả, giảm tiểu cầu do bệnh lý gan, mật.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang
- Phương pháp tiến hành nghiên cứu: hồi cứu và tiến cứu hồ sơ bệnh án của 99 người bệnh ITP thỏa tiêu chí chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

Ghi nhận các thông tin hành chính, lâm sàng, cận lâm sàng, diễn tiến và kết cục điều trị: đánh giá tại các thời điểm trước khi điều trị, sau 1, 2, 3, 4, 8, 12 tuần điều trị, khi đạt đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng 1 phần), khi ngừng thuốc sau đáp ứng.

2.5. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Nhập liệu bằng Excel, xử lý số liệu phần mềm SPSS 22.0. Biến số định tính sử dụng các bảng tần số và phần trăm. Biến số định lượng được thể hiện bởi hai thông số là trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn hoặc trung vị nếu biến không có phân phối chuẩn. So sánh khác biệt giữa biến định lượng bằng phép kiểm định T-test hoặc Mann-Whitney, so sánh cho các biến định tính bằng phép kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher-test.

2.6. Vấn đề đạo đức

Đề cương nghiên cứu được thông qua hội đồng xét duyệt đề cương của Viện Huyết Học truyền máu Trung ương. Tuân thủ các quy định của đạo đức nghiên cứu.

2.7. Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị, phân loại mức độ xuất huyết, tiêu chuẩn đánh giá giai đoạn bệnh: theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh huyết học Bộ Y Tế năm 2022 [4].

- Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng phụ: Theo Tiêu chuẩn Thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) phiên bản 5.0 [5].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành xác định các đặc điểm sau:

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng đối tượng nghiên cứu (n=99)

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình		49,7 ± 18 (tuổi)	
Giới tính: nữ/nam		1,15	
Giai đoạn bệnh	Mới mắc	29	29,3
	Dai dẳng	11	11,1
	Mạn tính	59	59,6
Số lượng TC trung bình trước điều trị Eltrombopag		13,5 ± 13,3 (G/l)	

Xuất huyết trên lâm sàng	Độ 0		2	2,0
	Độ 1		55	55,6
	Độ 2		22	22,2
	Độ 3 + 4		20	20,2
Cắt lách	Có		35	35,4
	Không		64	64,4
Bệnh mắc kèm	Có		42	42,4
	Không		57	57,6
Đáp ứng điều trị	Đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	68	68,7
		Đáp ứng 1 phần	7	7,1
		Tổng	75	75,8
	Không đáp ứng		24	24,2

Nhận xét: Tuổi trung bình là $49,7 \pm 18$ (tuổi), tỷ lệ nữ/nam: 1,15, bệnh nhân ở giai đoạn mạn tính chiếm tỷ lệ cao nhất (58,6%), số lượng tiểu cầu trung bình trước điều trị là $13,5 \pm 13,3$ (G/l), mức độ xuất huyết trước điều trị chủ yếu là độ 1 (55,6%), 35,4% bệnh nhân đã cắt lách, 42,4% bệnh nhân có bệnh mắc kèm. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị đạt 75,8%, với 68,7% là đáp ứng hoàn toàn.

Bảng 2. Đặc điểm đáp ứng điều trị

Số lượng tiểu cầu (G/l)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	p
Trước điều trị (n=99)	$13,5 \pm 13,3$	10	1	114	
Tuần 1 từ khi bắt đầu điều trị (n=99)	$58,9 \pm 63,7$	43	4	431	<0,01*
Tuần 2 từ khi bắt đầu điều trị (n=99)	$88,1 \pm 81,9$	72	4	478	<0,01**
Tuần 3 từ khi bắt đầu điều trị (n=46)	$82,6 \pm 96,5$	45	1	472	0,09***
Tuần 4 từ khi bắt đầu điều trị (n=99)	$126,8 \pm 114,0$	100	4	526	<0,01*
Tuần 8 từ khi bắt đầu điều trị (n=89)	$153,2 \pm 148,8$	118	4	800	0,74**
Tuần 12 từ khi bắt đầu điều trị (n=67)	$155,0 \pm 123,8$	117	10	565	0,90*
Thời gian bắt đầu đạt đáp ứng (tuần)	$1,7 \pm 1,2$	1	1	7	
Thời gian điều trị (tuần)	$26,7 \pm 33,7$	12	4	176	
Thời gian theo dõi (tuần)	$36,0 \pm 42,0$	32	4	192	

Ghi chú: * So sánh tuần 1 và trước điều trị; cầu của tuần 1 so với trước điều trị, tuần 2 so với tuần 1, tuần 4 so với tuần 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

** So sánh tuần 1 và tuần 2; *** So sánh tuần 2 và tuần 3;

* So sánh tuần 3 và tuần 4; ** So sánh tuần 8 và tuần 4; * So sánh tuần 12 và tuần 8.

Nhận xét: Sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của tuần 1 so với trước điều trị, tuần 2 so với tuần 1, tuần 4 so với tuần 3 có ý nghĩa thống kê. Thời gian bắt đầu đạt đáp ứng trung bình là $1,7 \pm 1,2$ tuần, thời gian điều trị có trung vị là 12 tuần. Thời gian theo dõi có trung vị là 32 tuần.

Bảng 3. Đặc điểm liên quan đến liều thuốc điều trị

Biến số		n	%
Liều khởi đầu (mg/ngày)	25	8	8,1
	50	87	87,9
	75	4	4,0
Thay đổi liều	Tăng	8	8,1
	Giảm	46	46,5
	Giữ nguyên	30	30,3
	Kết hợp	15	15,1
Giảm liều sau đáp ứng (n=75)		53	70,7
Ngừng thuốc sau đáp ứng (n=75)		31	41,3
Giữ đáp ứng sau ngừng thuốc (n=31)		7	22,6
Gián đoạn sử dụng thuốc (n=99)		31	31,3
Điều trị phối hợp	Chỉ dùng Eltrombopag	2	2
	Eltrombopag + Corticoid	67	67,7
	Eltrombopag + UCMĐ ± Corticoid	30	30,3

Nhận xét: chủ yếu khởi đầu với liều 50mg/ngày (87,9%), 46,5% bệnh nhân được giảm liều trong quá trình điều trị. Trong nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị, 70,7% bệnh nhân giảm liều sau đáp ứng; 41,3%

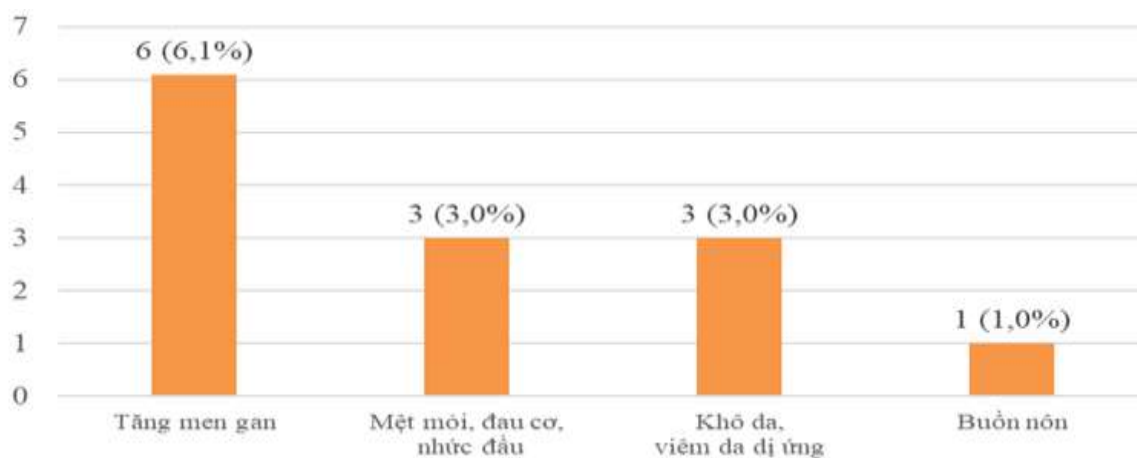
bệnh nhân ngừng thuốc sau đáp ứng. Trong số bệnh nhân ngừng thuốc có 7/31 (22,6%) bệnh nhân giữ được đáp ứng. 67,7% bệnh nhân điều trị phối hợp Eltrombopag và Corticoid.

Bảng 4. Kết quả điều trị của nhóm giữ đáp ứng sau ngừng thuốc (n=7)

Đặc điểm sau ngừng thuốc	Kết quả
Đặc điểm đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn: 100%
Thời gian theo dõi	$\bar{X} \pm SD$: 45,0 $\pm$ 31,6 (tuần) min – max: 6 – 82 (tuần)

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân giữ đáp ứng sau ngừng thuốc có 100% bệnh nhân giữ đáp ứng hoàn toàn và thời gian

theo dõi sau ngừng thuốc là 45,0 $\pm$ 31,6 tuần (6 – 82).

**Biểu đồ 1. Tác dụng không mong muốn của Eltrombopag**

Nhận xét: Có 13/99 (13,1%) bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn khi điều trị, trong đó 6,1% bệnh nhân có tăng men gan. Còn lại tác dụng: mệt mỏi, đau cơ nhức đầu; khô da, viêm da dị ứng đều gặp ở 3 bệnh nhân; chỉ ghi nhận 01 bệnh nhân có buồn nôn khi sử dụng thuốc

IV. BÀN LUẬN

Thời gian nghiên cứu từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 5 năm 2024 ghi nhận 99 bệnh nhân với 59 bệnh nhân ở giai đoạn mạn tính (59,6%), 11 bệnh nhân ở giai đoạn dai dẳng (11,1%) và 29 bệnh nhân mới mắc (29,3%). Việc sử dụng TPO-RA bậc hai trước 3 tháng sau khi chẩn đoán ITP không được khuyến nghị ở quốc tế hiện tại, cụ thể là ASH 2019 [3] và báo cáo đồng thuận quốc tế (ICR) 2019 [2]. Ở Châu Âu, các chuyên gia nhấn mạnh sự cần thiết của phương pháp điều trị cá thể hoá, tuyên bố đồng thuận của các chuyên gia đã nêu kết luận xem xét TPO-RA cho ITP mới được chẩn đoán (< 3 tháng) [6].

Nghiên cứu có 75,8% bệnh nhân đạt đáp ứng với thời gian bắt đầu đạt đáp ứng trung bình là $1,7 \pm 1,2$ tuần. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tiền cứu và hồi cứu trước đây đã báo cáo. Như nghiên cứu của tác giả Adam Rosenberg (2022) thấy nhóm bệnh nhân sau thất bại hàng 1 cần điều trị Revolade có tỷ lệ đáp ứng là 72,1% với thời gian đáp ứng trung bình là 16,6 ngày [7]. Và nghiên cứu ELEXTRA tại Pháp thấy có 86,7% đạt được đáp ứng tổng thể và 70,7% đáp ứng hoàn toàn với Eltrombopag [8].

Số lượng tiểu cầu trung bình ở các tuần sau thường cao hơn so với tuần trước. Đáp ứng tiểu cầu thường đạt được trong khoảng 4 tuần điều trị đầu tiên. Thực tế trong nghiên cứu có bệnh nhân điều trị đến tháng thứ 4

mới đáp ứng tiểu cầu hoàn toàn. Thời gian bắt đầu đạt đáp ứng trung bình là $1,7 \pm 1,2$ tuần (từ 1 đến 7 tuần), thời gian điều trị có trung vị là 12 tuần (từ 4 – 176 tuần), thời gian theo dõi có trung vị là 32 tuần (từ 4 đến 192 tuần). Tác giả Nguyễn Thị Ngọc Sang khi hồi cứu 43 bệnh nhân ITP kháng corticoid cũng ghi nhận số lượng tiểu cầu tăng dần sau từng tuần điều trị ở giai đoạn 3 tuần đầu tiên với thời gian sử dụng thuốc trung bình $7,3 \pm 7,4$ tháng (giới hạn 1 – 36 tháng) và thời gian đạt đáp ứng sau điều trị từ 1 đến 16 tuần, trung bình $3,44 \pm 3,12$ tuần [9].

Liều khởi đầu điều trị chủ yếu là 50 mg/ngày (87,9%). Trong số các bệnh nhân ngừng thuốc Eltrombopag sau đáp ứng, có 7/31 (22,6%) bệnh nhân giữ được đáp ứng và không sử dụng thêm bất cứ điều trị gì khác, với 100% giữ đáp ứng hoàn toàn và thời gian theo dõi sau ngừng thuốc là $45,0 \pm 31,6$ tuần (6 – 82). Ngoài ra, chúng tôi gặp 12/31 bệnh nhân đạt đáp ứng nhưng không quay lại khám. Đến thời điểm dừng nghiên cứu, qua phỏng vấn, chúng tôi ghi nhận những bệnh nhân này ổn định không xuất huyết, họ có xét nghiệm tại các cơ sở y tế khác còn đạt đáp ứng và không cần điều trị gì. Song chúng tôi chưa ghi nhận vào nhóm giữ đáp ứng sau ngừng thuốc Eltrombopag do không trực tiếp tầm soát xét nghiệm cho họ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Ghanima W và cộng sự khi thấy tỷ lệ đáp ứng sau ngừng thuốc còn 10-30% [10].

Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị của 3 nhóm giai đoạn bệnh không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này tương tự với tác giả Gonzalez-Lopez và cộng sự [11]. Tỷ lệ đạt đáp ứng trên bệnh nhân đã cắt lách có cao hơn nhóm bệnh nhân chưa cắt lách, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê ($p = 0,69$). Kết quả của chúng tôi là tương đồng với các thử nghiệm ngẫu nhiên, lớn đối với thuốc chủ vận thụ thể TPO, bao gồm Eltrombopag khi cho thấy các đáp ứng tiểu cầu tương tự nhau bất kể tình trạng cắt lách trước khi điều trị hay chưa cắt lách [12]. Việc sử dụng Eltrombopag trong điều trị hàng hai cho những bệnh nhân đã kháng trị Corticoid giúp tránh cho bệnh nhân phải trải qua cuộc phẫu thuật. Bên cạnh đó, những bệnh nhân đã điều trị Eltrombopag trước cắt lách mà không đạt đáp ứng hoặc mất đáp ứng sau ngừng thuốc, sau cắt lách họ điều trị tiếp Eltrombopag có thể đạt hiệu quả. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 4 trường hợp như vậy, sau cắt lách 4 bệnh nhân điều trị tiếp Eltrombopag đều đạt được đáp ứng hoàn toàn. Ngoài ra, nghiên cứu gặp 1 trường hợp điều trị Eltrombopag không đạt đáp ứng ở cả 2 thời điểm trước và sau cắt lách. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân kháng trị sau cắt lách sẽ được bảo hiểm y tế thanh toán thuốc Eltrombopag, giúp họ có cơ hội đạt kết quả điều trị cao hơn và giảm gánh nặng kinh tế.

Bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn chiếm 13,1%, hầu hết là mức độ 1, cụ thể: tăng men gan, mệt mỏi đau cơ nhức đầu và khô da viêm da dị ứng, buồn nôn lần lượt là 6,1%, 3,0%, 3,0% và 1,0%. Gặp 2 bệnh nhân tăng men gan mức độ 2, 3 trên nền viêm gan virus tái hoạt động, khi điều trị Eltrombopag đều không có hiệu quả, phải dừng điều trị Eltrombopag. Như vậy tình trạng viêm gan virus tiến triển có thể là yếu tố hạn chế với điều trị Eltrombopag. Còn lại các tác dụng không mong muốn khác đều nhẹ, không ảnh hưởng tới quá trình điều trị. Kết quả từ một nghiên cứu hồi cứu ở Tây Ban Nha cho thấy Eltrombopag có hiệu quả và nhìn chung được dung nạp tốt ở những

bệnh nhân không được chọn lọc [13]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có biện pháp cụ thể để theo dõi sát đối với các biến cố được quan tâm đặc biệt khi sử dụng Eltrombopag, như biến cố huyết khối (TEEs), xơ tủy thứ phát, do đó, có thể đã bỏ sót các biến cố này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điều trị Eltrombopag là an toàn và hiệu quả trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát, ở tất cả các giai đoạn bệnh. Tác dụng không mong muốn thường gặp là tăng men gan, hầu hết là mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cindy Neunert, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, Sara K. Vesely, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia, *Blood Adv* 2019; 3 (23): 3829–3866. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>.
2. Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ (2019), Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia, *Blood Adv* 3(22):3780–3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.

3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shi-manek H, Vesely SK (2019), American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia, *Blood Adv* 3(23):3829–3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>.
4. Viện Huyết học Truyền máu Trung ương, Bộ Y tế (2022), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, NXB Đồng Nai, Trang 60-71.
5. Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng phụ https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
6. Dražen Pulanić, Angelika Bátorová, Imre Bodó, Libor Červinek, Ioana Ionita, Toshko Lissitchkov, Anahit Melikyan, Maria Podolak-Dawidziak, Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus, *Annals of Hematology* (2023) 102:715–727. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05114-8>
7. Rosenberg A, Cashion C, Ali F, et al, Treatment of immune thrombocytopenia in Australian adults: A multicenter retrospective observational study, *Res Pract Thromb Haemost*, Aug 2022;6(6): e12792. [doi:10.1002/rth2.12792](https://doi.org/10.1002/rth2.12792)
8. Guillaume Moulis, Manuela Rueter, MSc, Margaux Lafaurie, PharmD, PhD student, Maryse Lapeyre-Mestre, MD PhD, Eltrombopag for Immune Thrombocytopenia in Adult Patients in the Real-World in France, *Final Results of the Elextra Study, Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 11–12. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-139967>
9. Nguyễn Thị Ngọc Sang, Lê Thanh Chương, Hoàng Thị Thúy Hà, Trần Thanh Tùng, Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ có Eltrombopag trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch kháng corticoid, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2022;520 (Số đặc biệt): 410-415.
10. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB, Thrombopoietin receptor agonists: ten years later, *Haematologica*, Jun 2019;104(6):1112-1123. [doi:10.3324/haematol.2018.212845](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845).
11. González-López T, Fernández-Fuertes F, Hernández-Rivas J, Sánchez-González B, Martínez-Robles V, Alvarez-Román M, Pérez-Rus G, Pascual C, Bernat S, Arrieta-Cerdán E, Aguilar C, Báez A, Peñarrubia M, Olivera P, Fernández-Rodríguez A, Cabo E de, García-Frade L, González-Porras J, Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice, *International Journal of Hematology*, 2017;106:508-16. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2275-4> PMID:28667351
12. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al, Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study, *Lancet* 2011;377:393-402.
13. TJ Gonzalez-Lopez, MT Alvarez-Roman, C Pascual, et al, Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice, *Eur J Haematol*, 97 (3) (2016), pp. 297-302.

BÁO CÁO CA BỆNH ĐA U Tủy XƯƠNG Ở PHỤ NỮ MANG THAI: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nguyễn Lan Phương¹, Vũ Đức Bình¹, Lê Thị Thu¹

TÓM TẮT

Đa u tủy xương là một bệnh lý máu ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng tế bào plasmo trong tủy xương và một số cơ quan khác. Tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 67 đến 70 tuổi và chỉ có 3% trường hợp được chẩn đoán trước 40 tuổi. Hơn nữa, đa u tủy xương gặp ở nam nhiều hơn nữ giới. Do đó, sự xuất hiện đa u tủy xương ở phụ nữ mang thai được coi là rất hiếm. Quá trình chẩn đoán đa u tủy xương trong bối cảnh này có thể gặp khó khăn và chậm trễ vì một số triệu chứng và dấu hiệu hay gặp của bệnh như đau lưng và thiếu máu, có thể hiện diện trong thai kỳ bình thường. Và lúc này, khi chẩn đoán được đặt ra thì việc lựa chọn các phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn là một thách thức, đặc biệt là nếu muốn tiếp tục duy trì mang thai. Ở đây, chúng tôi trình bày chi tiết trường hợp của một phụ nữ được chẩn đoán là đa u tủy xương IgG- Kappa, trong thời kỳ mang thai. Bệnh nhân đã sinh một em bé khỏe mạnh ở tuần thứ 36 của thai kỳ. Chúng tôi trình bày tổng quan về tất cả các trường hợp đã báo cáo về bệnh đa u tủy xương đã biết tiến triển trong thời kỳ mang thai và thời kỳ hậu sản, các phương pháp điều trị đã áp dụng và các kết quả đã đạt được.

Từ khóa: Đa u tủy xương, phụ nữ mang thai.

SUMMARY

MULTIPLE MYELOMA DIAGNOSED DURING PREGNANCY: A CASE REPORT AND COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW

Multiple myeloma is a malignant blood disease characterized by monoclonal proliferation of plasma cells in the bone marrow and other organs. Multiple myeloma usually affects older patients with a median age at diagnosis of 67 to 70 years and only 3% of cases are diagnosed before the age of 40. Furthermore, multiple myeloma is more common in male. Therefore, the occurrence of multiple myeloma in pregnant women is considered very rare. The diagnosis of multiple myeloma in this setting can be difficult and delayed because some of the common symptoms and signs of the disease, such as back pain and anemia, can be present in normal pregnancy. And when the diagnosis is made, choosing effective and safe treatments is a challenge, especially if the pregnancy is to be continued. Here, we present the case of a woman diagnosed with IgG Kappa multiple myeloma during pregnancy. The patient gave birth to a healthy baby at 36 weeks of gestation. We present an overview of all reported cases of multiple myeloma known to progress during pregnancy and the perinatal period, the treatments applied, and the outcomes achieved.

Keywords: multiple myeloma, pregnancy.

I. GIỚI THIỆU

Đa u tủy xương (ĐUTX) là tình trạng tăng sinh ác tính tế bào plasma trong tủy

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thu

SĐT: 0965063458

Email: lethithu163183@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

xương, chiếm 1% trong số tất cả các bệnh ung thư và khoảng 10% trong số tất cả các bệnh ác tính về huyết học [1]. Độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 67–70 tuổi và chỉ có 3% bệnh nhân được chẩn đoán trước 40 tuổi. Thêm vào đó, ĐUTX hay gặp ở nam hơn, gấp khoảng 1,5 lần với nữ giới [3]. Do đó, tình trạng mang thai và ĐUTX xảy ra đồng thời là rất hiếm. Trường hợp đầu tiên được mô tả là vào năm 1965. Và từ năm 1965 đến năm 2020, 44 trường hợp ĐUTX được chẩn đoán trong hoặc xung quanh thời kỳ mang thai đã được báo cáo. Các triệu chứng ban đầu phổ biến nhất của MM là đau xương (58% bệnh nhân), mệt mỏi (32%) và nhiễm trùng tái phát. Tổn thương cơ quan đích bao gồm tăng canxi huyết (28%), suy thận (48%), thiếu máu (73%) và đau xương (20–25%). Các triệu chứng này cũng có thể là do quá trình mang thai gây ra. Chính vì vậy, đặt ra thách thức ngay cả trong quá trình chẩn đoán.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, tiền sử sản khoa PARA 1001, mang thai lần thứ hai. Trong lần mang thai đầu tiên, bệnh nhân được chẩn đoán tăng huyết áp thai kỳ và sinh non ở tuần thai thứ 36, trẻ sơ sinh nặng 1,9 kg.

Trong lần mang thai hiện tại, khi thai được 16 tuần tuổi, bệnh nhân được sàng lọc

tiền sản giật và phát hiện thiếu máu kèm protein niệu. Bệnh nhân được đánh giá là có nguy cơ cao tiền sản giật. Đến ngày 10/12/2024 (tuổi thai 23 tuần), xét nghiệm kiểm tra chuyên sâu ghi nhận tình trạng thiếu máu, protein niệu và tăng protein máu toàn phần. Trên cơ sở đó, chẩn đoán theo dõi đa u tủy xương được đặt ra, và bệnh nhân được chuyển đến Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương để đánh giá chuyên sâu.

Khi nhập viện, bệnh nhân không có triệu chứng đau xương, huyết áp ổn định (130/80 mmHg), biểu hiện thiếu máu rõ rệt. Đánh giá huyết học ghi nhận tăng sinh dòng tế bào plasma (plasmo 46% trên huyết tủy đồ), có số lượng bạch cầu, tiểu cầu bình thường, không rối loạn chức năng thận, không tăng calci máu, không tổn thương xương trên MRI toàn thân. Xét nghiệm miễn dịch ghi nhận tăng IgG đơn dòng kappa, protein niệu 0,5 g/L, β 2-microglobulin 1,85 mg/L, điện di protein và miễn dịch huyết thanh xác định thành phần đơn dòng IgG-Kappa. Karyotype và FISH không phát hiện bất thường. Chẩn đoán xác định là đa u tủy xương IgG Kappa giai đoạn I, nguy cơ tiêu chuẩn theo hệ thống phân loại Durie-Salmon và Revised International Staging System (R-ISS). Các đặc điểm bệnh ban đầu của bệnh nhân được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân thời điểm nhập viện

Chỉ số	Kết quả
Tổng phân tích máu ngoại vi	Hemoglobin: 81 g/L
	Số lượng tiểu cầu: 411 G/L, số lượng bạch cầu: 5,58 G/L
Chức năng thận	Ure 4,2 mmol/L, creatinin 46 μ mol/L
β 2 microglobulin	1,85 mg/L
Protein toàn phần/albumin, A/G	100,8 g/L/35.6 g/L, A/G 0.55
Protein niệu	0,5 g/l
Calci toàn phần	2,35 mmol/l

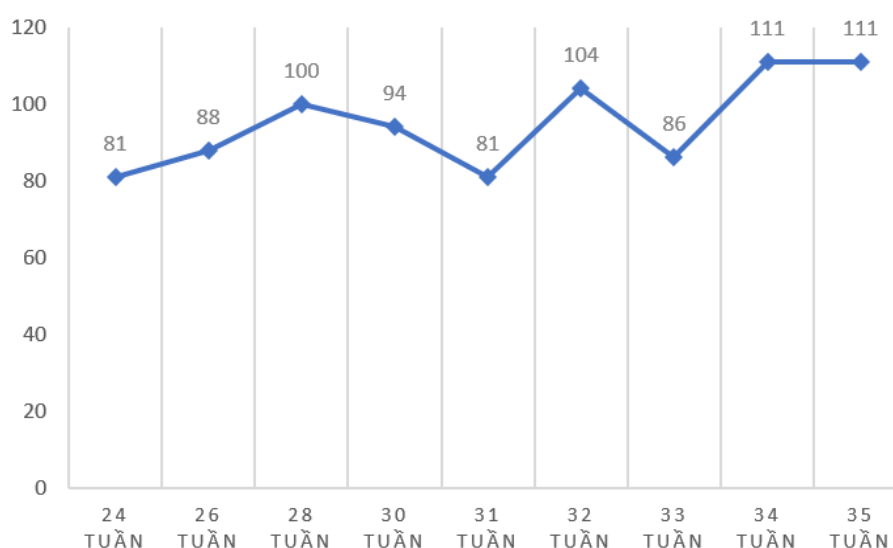
Sắt huyết thanh/ferritin	6,7 ng/mL, 27,6 ng/ml
Định lượng Ig, Kappa	IgG 4240 mg/ml, Kappa 692 mg/l
Điện di miễn dịch protein	Tăng gamma globulin đơn dòng
Điện di miễn dịch huyết thanh	Hình ảnh đơn dòng IgG-K
Huyết tủy đồ	Tăng sinh plasmo, tỷ lệ 46%
FISH	Âm tính
Công thức nhiễm sắc thể	Bình thường
MRI toàn thân	Không có tổn thương xương

Với các biểu hiện thiếu máu, không suy thận, không tăng calci máu, không tổn thương xương, bệnh nhân vẫn duy trì mang thai, phương pháp điều trị tiếp theo là truyền khối hồng cầu, dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới bằng aspirin, phối hợp chặt chẽ với sản khoa. Bệnh nhân được theo dõi lâm sàng, huyết áp hằng ngày, xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, các chỉ số: ure, creatinin, protein máu toàn phần, albumin, calci toàn phần, protein niệu, siêu âm thai mỗi 2 lần một tuần.

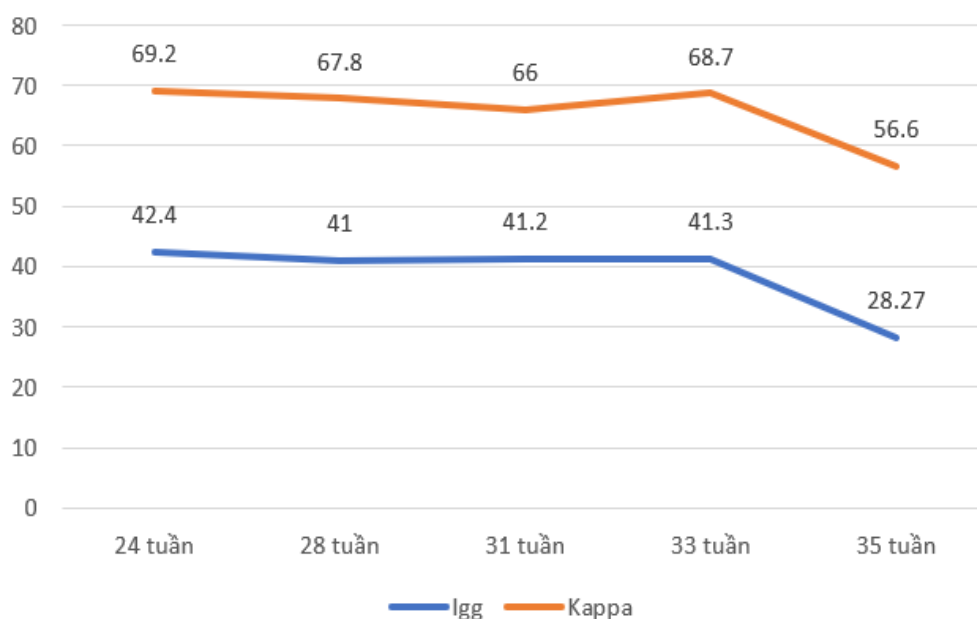
Đến tuần thai 33, mặc dù tình trạng lâm sàng ổn định, siêu âm ghi nhận thiếu ối và tình trạng chậm tăng trưởng thai. Hemoglobin giảm dần dù đã truyền máu,

protein toàn phần tiếp tục tăng, nồng độ IgG và Kappa tăng rõ (Biểu đồ 2). Điều trị corticosteroid liều cao được khởi động với phác đồ dexamethasone 40 mg/ngày vào các ngày 1–4, 8–11, 19–21. Bệnh nhân được chuyển sang dự phòng huyết khối bằng gemaparin 4000 UI/ngày.

Sau tuần đầu điều trị, nồng độ hemoglobin ổn định trở lại (Biểu đồ 1), protein toàn phần giảm từ 100 g/L còn 92 g/L, chỉ số miễn dịch (IgG, Kappa) giảm đáng kể. Huyết áp tăng nhẹ vào buổi sáng (140–150/90 mmHg) nhưng ổn định trong theo dõi 24 giờ bằng Holter. Siêu âm thai ghi nhận thai phát triển tốt hơn, cân nặng tăng từ 1,6 kg lên 1,8 kg.



Biểu đồ 1. Diễn biến nồng độ Hb



Biểu đồ 2. Diễn biến nồng độ IgG, Kappa

Đến tuần thai 36, do tình trạng thiếu ỏi tăng dần, bệnh nhân được chỉ định nhập viện để theo dõi sát và chuẩn bị mổ lấy thai. Tại thời điểm mổ (tuần thai 35 tuần 5 ngày), bệnh nhân ổn định lâm sàng, Hb 110 g/L. Thai nhi được lấy chủ động bằng phương pháp mổ lấy thai, một bé gái nặng 1860g, Apgar 9–10 tại phút thứ 1 và 5.

Hiện tại, sau sinh một tuần, bệnh nhân ổn định về mặt lâm sàng và xét nghiệm. Kế hoạch điều trị tiếp theo sau sinh là khởi động

phác đồ phối hợp ba thuốc gồm bortezomib, lenalidomide và dexamethasone (VRd).

III. BÀN LUẬN

Tỷ lệ mắc ĐUTX trong thời kỳ mang thai không phổ biến. Cho đến nay, 46 trường hợp (bao gồm cả trường hợp hiện tại) mắc ĐUTX, được chẩn đoán xung quanh hoặc trong thời kỳ mang thai, đã được báo cáo trong tài liệu (Bảng 2) [2], [4], [5], [6].

Bảng 2. Tóm tắt các trường hợp mắc bệnh đa u tủy trong thai kỳ
(bao gồm cả báo cáo hiện tại)

Tham số	Báo cáo ca bệnh (n = 46)
Tuổi (năm)	21-43
Thời điểm chẩn đoán ĐUTX	
+ Trước khi mang thai	8 (5 người là ĐUTX, 1 người là MGUS, 2 người là ĐUTX tái phát khi mang thai)
+ Trong thời gian mang thai	33
Tam cá nguyệt đầu tiên	7
Tam cá nguyệt thứ 2	15
Tam cá nguyệt thứ 3	11
+ Sau sinh	5

Sau sinh 1 em bé khỏe mạnh	4
Sau phá thai	1
Điều trị	
Trước mang thai	5
Trong mang thai	16
Không điều trị trong thời kỳ mang thai	12
Tình trạng sơ sinh	
Khoẻ mạnh	42
Chấm dứt thai kỳ	3
Sảy thai tự nhiên	1
Thai chết lưu	1

Tất cả năm bệnh nhân có bệnh hoạt động đều được điều trị bằng thuốc điều trị ĐUTX trước khi mang thai 6. Có 16 bệnh nhân đã được điều trị bệnh đa u tủy trong thời kỳ mang thai: 7 người chỉ dùng steroid [2], [5] và 9 bệnh nhân còn lại được điều trị bằng nhiều liệu pháp khác nhau [4]. Có 12 bệnh nhân không được điều trị trong thời kỳ mang thai, hầu hết là do họ chưa có chỉ định điều trị trong khi mang thai. 32 trong số 45 bệnh nhân đã được điều trị bằng liệu pháp chống ĐUTX sau khi sinh hoặc chấm dứt thai kỳ [2], [5], [6], [7].

41 phụ nữ đã sinh ra 42 đứa trẻ khỏe mạnh, bao gồm một cặp song sinh. Một bệnh nhân mắc bệnh tiến triển và tử vong sau khi sinh. Một trẻ sơ sinh có điểm Apgar là 5, sau đó là quá trình sơ sinh không biến chứng, và một trẻ khác bị co giật khi sinh liên quan đến khó khăn trong việc điều chỉnh canxi, nhưng vẫn khỏe mạnh khi theo dõi. Ba thai kỳ đã bị chấm dứt [7]. Một phụ nữ đã bị sảy thai tự nhiên, sau đó được chẩn đoán mắc ĐUTX; người phụ nữ này đã sinh ra một đứa trẻ khỏe mạnh 5 năm sau đó, mặc dù bệnh tái phát trong thời kỳ mang thai.

Sau khi chẩn đoán được xác định, việc điều trị được bắt đầu để làm chậm quá trình

tiến triển của bệnh và tổn thương thêm đến các cơ quan đích trong khi vẫn đảm bảo an toàn cho thai nhi. Phác đồ điều trị bao gồm cyclophosphamide và liều cao dexamethasone giúp hoàn thành thai kỳ và sinh ra một em bé khỏe mạnh. Hầu hết các tác nhân chống ĐUTX đã cho thấy khả năng gây tử vong phôi hoặc quái thai khi được sử dụng trong thời kỳ mang thai trong các nghiên cứu trên động vật. Mặc dù corticosteroid được sử dụng rộng rãi trong các phác đồ ĐUTX, corticosteroid liều cao gây ra nguy cơ dị tật thai nhi cao hơn một chút trong tam cá nguyệt đầu tiên và nguy cơ biến chứng sản khoa cao hơn trong tam cá nguyệt thứ hai hoặc thứ ba [9]. Prednisolone là steroid được ưu tiên vì nó được chuyển hóa bởi nhau thai, chỉ có 10% liều dùng của mẹ đến được thai nhi. Trong trường hợp được mô tả ở đây, bệnh nhân đã được dùng liều cao dexamethasone. Cyclophosphamide được dùng cho hai bệnh nhân mang thai khác - một người trong tam cá nguyệt thứ hai và một người trong tam cá nguyệt thứ ba - nhưng không ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi [4].

Bảng 3. Tóm tắt bằng chứng về tính an toàn của các nhóm liệu pháp ĐUTX chính trong thai kỳ

Thuốc	Cơ chế hoạt động	Tác dụng lên thai nhi
Corticosteroid	Hoạt động chống viêm và ức chế miễn dịch rộng rãi.	Nguy cơ dị tật lớn tăng nhẹ sau khi tiếp xúc với corticosteroid trong ba tháng đầu tiên. Tăng gấp 3,4 lần nguy cơ hở hàm ếch, vỡ màng ối non, ảnh hưởng đến sự phát triển trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận của thai nhi sinh non, ĐTD ở mẹ.
Chất alkyl hóa		
Cyclophosphamid (CTX)	Chất alkyl hóa. Chất chuyển hóa mù tạt phosphoramidate tạo thành các liên kết chéo DNA không thể đảo ngược giữa và trong các sợi DNA tại các vị trí guanine N-7, dẫn đến apoptosis TB	Bệnh lý phôi thai do CTX, bao gồm hạn chế tăng trưởng, bất thường ở tai và khuôn mặt, thiếu ngón tay và chân tay teo nhỏ. Liệu pháp CTX tĩnh mạch liều thấp có thể không gây nguy hiểm cho thai nhi trong gest cuối.
Melphalan	Chất alkyl hóa. Chất tương tự mù tạt nitơ. Nhắm mục tiêu vào các tế bào đang phân chia tích cực.	Bằng chứng về khả năng gây tử vong phôi thai và quái thai khi dùng trong thời kỳ mang thai trong các nghiên cứu trên động vật. Tác dụng ở người chưa được biết rõ.
Thuốc điều hòa miễn dịch		
IMiDs	Tác dụng chống tăng sinh và thúc đẩy apoptosis trên tế bào ác tính, chức năng điều hòa miễn dịch, ngăn chặn tương tác vi môi trường khối u.	Các khuyết tật nghiêm trọng của thai nhi và tử vong phôi thai.
Chất ức chế proteasome		
Thuốc Bortezomib	Ức chế sự phân hủy protein thông qua hệ thống ubiquitin-proteasome -> tích tụ các protein bị gấp sai hoặc không gấp trong TB plasma -> kích hoạt các tín hiệu ủng hộ và chống tăng sinh, can thiệp vào chu kỳ TB và kích hoạt các con đường apoptosis	Tử vong phôi thai ở thỏ. Không có dữ liệu được kiểm soát về việc sử dụng bortezomib trong thai kỳ của con người.

Carfilzomib		Độc tính phôi thai ở thỏ. Không có khả năng gây quái thai ở chuột mang thai
Kháng thể đơn dòng		
Daratumumab	Một mAb Ig G1-kappa được nhân hóa nhắm vào CD38, được biểu hiện rộng rãi trên các tế bào plasma.	Chưa có dữ liệu

IV. KẾT LUẬN

Mặc dù hiếm gặp trường hợp mắc ĐUTX ở phụ nữ mang thai, nhưng chẩn đoán này vẫn phải được lưu ý đến ở những bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng có thể là do ĐUTX để không làm chậm trễ việc chẩn đoán và quyết định tiếp tục mang thai cũng như bắt đầu liệu pháp phù hợp, an toàn và hiệu quả. Chính vì vậy cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa sản khoa và huyết học từ khi chẩn đoán đến theo dõi và đặc biệt là trong suốt quá trình điều trị. Cho đến nay, các hướng dẫn về quản lý và điều trị ĐUTX trong thời kỳ mang thai là không sẵn có, khiến việc điều trị trở nên rất khó khăn; do đó, cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa về chủ đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Giordano C.** [Multiple myeloma and pregnancy (1st case in the world literature)]. *Matern Infanc* 1965; 24: 158–184.
2. **Kim MJ, Kim JH, Kim IY, et al.** Light chain deposition disease associated with multiple myeloma developing in late pregnancy. *Iran J Kidney Dis* 2018; 12: 132–134.
3. **Jurczynski A, Olszewska-Szopa M, Vesole AS, et al.** Multiple myeloma in pregnancy – a review of the literature and a case series. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: e39–e45.
4. **Garg A, Aggarwal M, Kashyap R.** Pregnancy and its successful outcome in a patient with multiple myeloma. *J Obstet Gynaecol India* 2021; 71: 78–81.
5. **Willmott F, Agarwal N, Heath M, et al.** Plasma cell myeloma diagnosed in pregnancy. *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr0420102901.
6. **Smith D, Stevens J, Quinn J, et al.** Myeloma presenting during pregnancy. *Hematol Oncol* 2014; 32: 52–55.
7. **Khot AS, Prince HM, Harrison SJ, et al.** Myeloma and pregnancy: strange bedfellows? *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 966–968.
8. **Cabanas-Perianes V, Macizo M, Salido E, et al.** Management multiple myeloma during pregnancy: a case report and review. *Hematol Oncol* 2016; 34: 108–114.
9. **Quinn J, Rabin N, Rodriguez-Justo M, et al.** Multiple myeloma presenting with spinal cord compression during pregnancy. *Ann Hematol* 2009; 88: 181–182. [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC: BÁO CÁO 10 CA LÂM SÀNG

Nguyễn Oanh Thùy Linh¹, Lê Thế Đức Tài¹,
Trịnh Thùy Dương¹, Trần Quốc Tuấn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Waldenström macroglobulinemia (WM) là một dạng bệnh lý u lympho không Hodgkin hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng tăng sinh các tế bào lympho B trong tủy xương cùng với sản xuất quá mức IgM. Mặc dù đã có những báo cáo quốc tế về đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị, tại Việt Nam nói chung và khu vực phía Nam nói riêng, dữ liệu vẫn còn hạn chế. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của các bệnh nhân WM tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của người bệnh mắc Waldenström macroglobulinemia tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hàng loạt ca, hồi cứu trên 10 bệnh nhân Waldenström. Thời gian thu thập dữ liệu từ 01/2018 đến 12/2022, hồi cứu hồ sơ bệnh án ghi nhận các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng, phác đồ điều trị, kết cục điều trị, biến chứng điều trị.

Kết quả: Nghiên cứu khảo sát trên 10 bệnh nhân, độ tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu

là 63,8 tuổi, trong đó 50% là nam giới. Đa số bệnh nhân đều có biểu hiện triệu chứng lâm sàng tại thời điểm phát hiện bệnh, thiếu máu chiếm tỉ lệ nhiều nhất 90%; kế đến là triệu chứng B 60%. Có 2/10 bệnh nhân được xét nghiệm MYD88^{L265P} và đều có mang đột biến. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị bằng hóa trị liệu hoặc thuốc nhắm trúng đích phối hợp với Rituximab, trong đó chỉ có 1/10 bệnh nhân sử dụng phác đồ có Ibrutinib, và 7/10 bệnh nhân sau khi điều trị tấn công tiếp tục điều trị duy trì với Rituximab mỗi 3 tháng trong 2 năm. Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) sau 6 chu kỳ 60%, bao gồm đáp ứng tối thiểu (MR) (40%), 1 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (PR), 1 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) (10%). Tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng này cải thiện khi tiếp tục theo dõi, có 20% bệnh nhân đạt CR sau khi kết thúc duy trì Rituximab. Sau thời gian theo dõi trung vị là 50 tháng, xác suất sống còn toàn bộ (OS) tại thời điểm 3 năm là 90%. Xác suất sống không bệnh tiến triển (PFS) 3 năm là 80%. Biến chứng trong quá trình điều trị rất ít gặp, chủ yếu là các tác dụng phụ huyết học (như giảm bạch cầu, tiểu cầu) hoặc nhiễm trùng mức độ nhẹ - trung bình.

Kết luận: Kết quả đánh giá ban đầu trên 10 ca bệnh này cho thấy hiệu quả điều trị bệnh Waldenström bằng phác đồ có phối hợp thuốc Rituximab. Tuy nhiên, do cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi còn hạn chế đặc biệt trên nhóm bệnh u lympho tiến triển chậm, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và thời gian nghiên cứu dài hơn.

Từ khóa: Waldenström macroglobulinemia,

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Oanh Thùy Linh

SĐT: 0987051621

Email: oanhthuylinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

IgM, hóa trị, IPSS-WM, triệu chứng lâm sàng, biến chứng điều trị, tiên lượng.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL: A REPORT OF 10 CLINICAL CASES

Background: Waldenström macroglobulinemia (WM) is a rare subtype of non-Hodgkin lymphoma characterized by the proliferation of clonal B lymphocytes in the bone marrow, accompanied by excessive production of immunoglobulin M (IgM). Although international studies have reported on the clinical features and treatment outcomes of WM, data from Vietnam—particularly from the southern region—remain limited. This study aims to describe the clinical and laboratory characteristics and evaluate treatment outcomes in WM patients at the Blood Transfusion and Hematology Hospital.

Objective: To evaluate the treatment outcomes of patients with Waldenström macroglobulinemia at the Blood Transfusion Hematology Hospital.

Subjects and Methods: This was a descriptive case series study involving 10 patients diagnosed with WM. Data were retrospectively collected from medical records between January 2018 and December 2022. Information included clinical presentations, laboratory findings, treatment regimens, therapeutic outcomes, and treatment-related complications.

Results: Data from 16 patients were analyzed. The median age was 63.8 years, with 50% being male. Nearly all patients presented with clinical symptoms at diagnosis, the most

common being anemia (90%), followed by B symptoms (60%). MYD88 L265P mutation testing was performed in 2/10 patients, of whom two were positive. All patients received either chemotherapy or targeted therapy in combination with Rituximab. One patient received an Ibrutinib-containing regimen. Additionally, 70% of the patients underwent Rituximab maintenance therapy every three months for two years following induction. The overall response rate (ORR) after 6 cycles was 60%, comprising minimal response (MR) in 40%, partial response (PR) in 10%, and complete response (CR) in 10%. However, the response rate improved with continued follow-up, with 20% of patients eventually achieving CR after completion of Rituximab maintenance. After a median follow-up duration of 50 months, the three-year overall survival (OS) rate was 90%, and the three-year progression-free survival (PFS) rate was 80%. Treatment-related complications were uncommon and primarily consisted of hematologic toxicities (e.g., neutropenia, thrombocytopenia) and mild to moderate infections.

Conclusion: Primary results from this 10-patient cohort indicate that treatment regimens incorporating Rituximab are effective for Waldenström macroglobulinemia. However, due to the small sample size and limited follow-up duration—especially for this indolent lymphoma—further studies with larger cohorts and longer follow-up are needed.

Keywords: Waldenström macroglobulinemia, IgM, chemotherapy, clinical symptoms.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Waldenström macroglobulinemia (WM) là một bệnh lý u lympho không Hodgkin tế bào B hiếm gặp, thuộc nhóm bệnh lymphoma lymphoplasmacytic, đặc trưng bởi

sự thâm nhiễm tủy xương bởi các tế bào lymphoplasma ác tính (lymphoplasmacytic cell) kèm tăng sinh globulin miễn dịch đơn dòng IgM huyết thanh [1]. WM chiếm tỉ lệ khoảng 1–2% các bệnh lý ung thư huyết học, với tỷ lệ mắc khoảng 3–5 ca trên một triệu người mỗi năm [1]. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, nam giới mắc nhiều gấp đôi nữ giới [1]. Tại châu Á, tỷ lệ mắc WM thấp hơn đáng kể, chỉ khoảng 0,31–0,43 ca trên một triệu người [2]. Bệnh nhân (BN) WM có thể biểu hiện các triệu chứng như mệt mỏi, chóng mặt do thiếu máu, tình trạng gan lách to, hạch to gặp trong các trường hợp bệnh ở giai đoạn tiến triển [1]. Hội chứng tăng độ nhớt máu (nhức đầu, nhìn mờ, chảy máu niêm mạc) do tăng nồng độ IgM huyết thanh là triệu chứng đặc trưng nhưng rất ít gặp (<15% trường hợp) [1]. Ngoài ra, bệnh nhân cũng có thể biểu hiện triệu chứng B (sốt, sụt cân, mồ hôi đêm) và rối loạn đông máu như xuất huyết do tăng IgM và giảm yếu tố đông máu mắc phải. Về đặc điểm di truyền học phân tử, đột biến gen MYD88 L265P có mặt ở >90% trường hợp WM [4].

Cho tới hiện nay vẫn chưa có phương pháp điều trị có thể chữa khỏi hoàn toàn bệnh lý WM. Các nghiên cứu cho thấy bệnh tiến triển chậm và có thể chỉ cần theo dõi ở giai đoạn chưa biểu hiện triệu chứng. Khi bệnh nhân có biểu hiện cần điều trị (như thiếu máu nặng, tổn thương cơ quan, hội chứng tăng độ nhớt máu, ...), lựa chọn hàng đầu hiện nay là phác đồ hóa trị phối hợp liệu pháp miễn dịch kháng thể đơn dòng kháng CD20 (Rituximab) [4]. Nhiều phác đồ phối hợp Rituximab đã được chứng minh có hiệu quả, như R-CD (Rituximab + Cyclophosphamide + Dexamethasone), BDR (Bortezomib + Dexamethasone + Rituximab), Bendamustine + Rituximab

(BR),... Trong đó, một nghiên cứu tại trung tâm Mayo Clinic cho thấy phác đồ BR cho tỷ lệ đáp ứng cao và thời gian lui bệnh kéo dài hơn so với DRC hay BDR [5]. Bên cạnh hóa trị, các thuốc ức chế Bruton's tyrosine kinase (BTKi) như Ibrutinib, Zanubrutinib qua các nghiên cứu đã nổi lên một liệu pháp nhắm trúng đích hiệu quả, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có đột biến MYD88 và không có CXCR4 [6], tuy nhiên trên thực tế nhóm thuốc này có chi phí cao và các khuyến cáo hiện tại chỉ mới đề nghị điều trị cho nhóm bệnh nhân tái phát kháng trị. Tại Việt Nam, WM là bệnh lý rất hiếm gặp, do đó dữ liệu về lâm sàng, cận lâm sàng, hiệu quả điều trị còn rất hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn của phác đồ phối hợp Rituximab trên bệnh nhân WM tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm và độc tính của phác đồ có Rituximab trên 10 bệnh nhân Waldenström macroglobulinemia điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ 01/2018 đến 12/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định Waldenström macroglobulinemia (WM) tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong khoảng thời gian từ tháng 01/2018 đến 12/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hàng loạt ca.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu: hồi cứu hồ sơ bệnh án, thu thập các dữ liệu lâm sàng, xét nghiệm và kết quả điều trị từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ; bao gồm tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán WM và có điều trị phác đồ có Rituximab trong thời gian nghiên cứu. Không áp dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên do cỡ mẫu bệnh nhân WM rất hạn chế.

Tiêu chí đánh giá: Thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng (triệu chứng thiếu máu, xuất huyết, gan lách to, hạch to, suy thận, triệu chứng B,...), xét nghiệm cận lâm sàng (nồng độ IgM, huyết đồ, chức năng thận, β_2 -microglobulin,...), phân tầng nhóm nguy cơ theo thang điểm IPSS-WM (International Prognostic Scoring System for WM). Kết cục điều trị được đánh giá qua đáp ứng điều trị, biến cố bất lợi, sau 6 chu kỳ hóa trị và sau giai đoạn duy trì Rituximab, phân loại theo tiêu chuẩn đáp ứng của IWWM:

- Đáp ứng hoàn toàn (CR): Biến mất hoàn toàn protein IgM đơn dòng, tủy xương bình thường, hồi phục các bất thường lâm sàng.
- Đáp ứng rất tốt một phần (VGPR): Giảm $\geq 90\%$ nồng độ IgM so với ban đầu, cải thiện rõ các triệu chứng.
- Đáp ứng một phần (PR): Giảm $\geq 50\%$ nồng độ IgM, cải thiện một phần triệu chứng.
- Đáp ứng tối thiểu (MR): Giảm 25– $<50\%$ nồng độ IgM, triệu chứng ổn định hoặc cải thiện nhẹ.
- Bệnh ổn định (SD): Thay đổi nồng độ IgM $<25\%$, bệnh không tiến triển.
- Bệnh tiến triển (PD): Tăng $>25\%$ IgM hoặc xuất hiện tổn thương mới.
- Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS): Tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.
- Thời gian sống toàn bộ (OS): Tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi tử vong do bất kỳ

nguyên nhân nào. Những trường hợp chưa có biến cố tại thời điểm phân tích sẽ được tính tại thời điểm theo dõi cuối cùng.

• Đánh giá tác dụng phụ theo Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá Các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) phiên bản 4.03.

Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: Sử dụng thống kê mô tả để xác định tỷ lệ, trung vị. Phân tích sống còn được thực hiện bằng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS).

Đạo đức nghiên cứu: Do là nghiên cứu hồi cứu, thông tin bệnh nhân được bảo mật và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức nghiên cứu khoa học của bệnh viện chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi đã tiến hành thu thập dữ liệu của 10 bệnh nhân. Tuổi trung vị là 63,8 (dao động 55 – 72 tuổi) với tỉ lệ Nam: Nữ = 1:1. Số bệnh nhân <65 tuổi chiếm 60%. Đa phần bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao theo thang điểm IPSS-WM (50%). Các triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất khi chẩn đoán bao gồm: thiếu máu và triệu chứng B; các triệu chứng khác ít gặp hơn như xuất huyết (xuất huyết dưới da, chảy máu niêm mạc, xuất huyết kết mạc mắt), lách to; hạch to ngoại vi. Biểu hiện thần kinh như đau đầu, nhìn mờ do hội chứng tăng độ nhót máu nặng chỉ gặp ở 1 trường hợp, cần phải lọc huyết tương trước khi hóa trị. Ngoài ra chúng tôi cũng ghi nhận 1 BN có hội chứng Bing-Neels, xác định có tế bào ác tính trong dịch não tủy và hình ảnh u trên MRI. Về đặc điểm cận lâm sàng, nồng độ IgM máu trung vị là

14,8 g/L (dao động 11,6 – 18,2 g/L). Không có bệnh nhân nào ghi nhận nồng độ IgM tăng cao trên 50 g/L; nồng độ hemoglobin trung vị là 8,3 g/dL (dao động từ 6,4 – 12,4 g/dL); hầu hết bệnh nhân đều có Hgb <10 g/dL (90%); số lượng tiểu cầu trung vị là $228 \times 10^9/L$; chỉ có 1 bệnh nhân có số lượng tiểu cầu < $100 \times 10^9/L$. Chỉ số β_2 -microglobulin trung vị là 5,2 mg/L (1,4 – 9,8 mg/L), tổn thương thận gặp ở 2 bệnh nhân, chỉ số

Creatinine trung vị là 98,9 $\mu\text{mol/L}$ (64,6 – 201 $\mu\text{mol/L}$). Chỉ có 2 bệnh nhân được xét nghiệm tìm đột biến MYD88 L265P do hạn chế về mặt kỹ thuật xét nghiệm ở thời điểm chẩn đoán, kết quả dương tính ở tất cả các trường hợp. Đột biến CXCR4 không được chỉ định ở bất kỳ bệnh nhân nào. Bộ nhiễm sắc thể (Karyotype) bất thường gặp ở 2 bệnh nhân.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm	Bệnh nhân, n(%) (N=10)
Tuổi tại thời điểm chẩn đoán, trung vị (khoảng dao động)	63,8 $\pm$ 6,1
Giới tính: Nam	5 (50)
Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán	
Thiếu máu	9 (90)
Xuất huyết	3 (30)
Triệu chứng B	6 (60)
Triệu chứng hạch to	2 (20)
Triệu chứng lách to	3 (30)
Hội chứng tăng độ nhớt máu	1 (10)
Hội chứng Bing-Neels	1 (10)
IPSS-WM tại thời điểm chẩn đoán	
Thấp	3 (30)
Trung Bình	2 (20)
Cao	5 (50)
Hgb <10 g/dL	9 (90)
Số lượng tiểu cầu < $100 \times 10^9/L$	1 (10)
Nồng độ IgM (g/dL), trung vị (khoảng dao động)	14,8 $\pm$ 1,9
LDH trên giới hạn trên của xét nghiệm	0 (0)
Beta-2 microglobulin > 3 mg/L	7 (70)

IgM, immunoglobulin M; IPSS-WM, Chỉ số tiên lượng quốc tế IPSS dành cho WM; LDH, lactate dehydrogenase

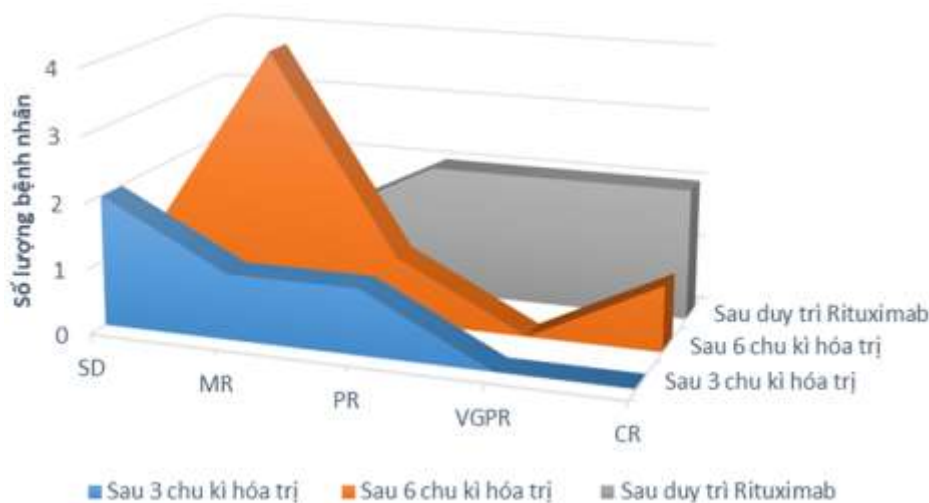
3.2. Các phương pháp điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị

Chúng tôi ghi nhận phác đồ đầu tay được sử dụng phổ biến nhất trong số bệnh nhân khảo sát là các phác đồ hóa trị liệu phối hợp

với Rituximab, trong đó phác đồ BDR (Rituximab phối hợp Bortezomib và Dexamethasone) chiếm tỉ lệ 70% (7 bệnh nhân); phác đồ Bendamustine và Rituximab (BR) được sử dụng cho 1 bệnh nhân (10%), chỉ có 1 bệnh nhân sử dụng phác đồ Ibrutinib phối hợp Rituximab ngay từ đầu do bệnh nhân có tình trạng u xâm lấn thần kinh trung

ương. Tất cả bệnh nhân đều nhận đủ 6 chu kỳ hóa trị liệu. Sau điều trị 6 chu kỳ, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) (bao gồm các bệnh nhân đáp ứng từ MR trở lên) là 60% (6/10 bệnh nhân đạt đáp ứng). Trong đó, chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (CR); không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng một phần rất tốt (VGPR); đáp ứng một phần (PR) là 1/10 bệnh nhân; đáp ứng tối thiểu (MR) là 40% (4/10 bệnh nhân). Ngoài ra, ghi nhận có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng bệnh duy trì ổn định (SD) và 1 trường hợp bệnh tiến triển sau 6 chu kỳ hóa trị. Sau điều trị 6 chu kỳ, 6/10 bệnh nhân tiếp tục được điều trị duy trì Rituximab mỗi 12 tuần, với thời gian duy trì trung bình là 2 năm. 1 bệnh nhân PD và 2 bệnh nhân SD được đổi phác đồ điều trị sau khi đánh giá không đạt được đáp ứng mong muốn, 1 bệnh nhân SD do điều kiện kinh tế không đồng ý đổi phác đồ, chúng tôi ghi

nhận bệnh nhân được tiếp tục điều trị Rituximab đơn trị theo liệu trình duy trì. Tại thời điểm đánh giá sau khi kết thúc giai đoạn duy trì (hoặc tại thời điểm kết thúc nghiên cứu), tỷ lệ đáp ứng cải thiện thêm so với sau 6 chu kỳ. Trong số 7 bệnh nhân được điều trị duy trì, số bệnh nhân đạt CR tăng từ 1 bệnh nhân lên 2 bệnh nhân, do có 1 bệnh nhân từ MR chuyển thành CR trong quá trình duy trì; VGPR (2/7); PR (2/7); MR (1/7). Không ghi nhận bệnh nhân mới nào bị tiến triển trong thời gian duy trì. Như vậy, ORR cuối cùng (MR trở lên) đạt 70% và tỷ lệ đáp ứng sâu (CR và VGPR) tăng lên 50%. Hiện tượng “Độ sâu đáp ứng cải thiện dần” này được ghi nhận ở 4/7 bệnh nhân có duy trì Rituximab khi nồng độ IgM tiếp tục giảm và mức đáp ứng nâng cao hơn sau vài tháng kết thúc hóa trị, phù hợp với tình trạng đáp ứng chậm của Rituximab.



Hình 1. Sự thay đổi mức độ đáp ứng thời gian điều trị (trong 7 bệnh nhân hoàn tất duy trì Rituximab)

SD – Ổn định; MR – Đáp ứng tối thiểu; PR – Đáp ứng một phần; VGPR – Đáp ứng một phần rất tốt; CR – Đáp ứng hoàn toàn

3.3. Kết cục điều trị

Thời gian theo dõi trung vị của nhóm

nghiên cứu là 50 tháng. Tại thời điểm phân tích, có 9 bệnh nhân còn sống. Trong đó, có 6 bệnh nhân vẫn đang duy trì đáp ứng và có 3 bệnh nhân tiến triển bệnh. Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trung vị và thời

gian sống toàn bộ (OS) trung vị chưa xác định. Xác suất sống còn 3 năm ước tính là 90% (OS) và 80% (PFS). Nhìn chung, nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp và trung bình có xu hướng PFS dài hơn so với nhóm nguy cơ cao, nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu rất nhỏ.

3.4. Biến cố bất lợi của điều trị

Phác đồ điều trị được dung nạp tương đối tốt. Phản ứng dị ứng khi truyền Rituximab xảy ra ở 1/10 bệnh nhân trong lần truyền đầu, được ghi nhận chỉ ở độ I (lạnh run, nổi ban dị ứng da). Về độc tính huyết học: giảm bạch cầu hạt độ 3-4 xảy ra chỉ ở 1/10 bệnh nhân (10%), giảm tiểu cầu độ 3-4 ghi nhận có 2/4 bệnh nhân. Các độc tính khác ngoài huyết học như: nhiễm trùng độ 1-2 ở 4/10 bệnh nhân (40%) – trong đó 1 bệnh nhân nhiễm trùng tại phổi, 3 bệnh nhân không xác định được ổ nhiễm trùng, 1 bệnh nhân ghi nhận có tình trạng nhiễm viêm gan siêu vi B mới xuất hiện, bệnh nhân đã được điều trị viêm gan siêu vi B kịp thời; chán ăn (1/10); buồn nôn – nôn ói (3/10); bệnh lý thần kinh ngoại biên cảm giác (1/10); tăng men gan (2/10). Không có bệnh nhân nào có tình trạng chuyển dạng sang loại lymphoma tiến triển nhanh (chuyển dạng Richter) hay mắc bệnh ác tính thứ hai trong thời gian theo dõi.

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù cỡ mẫu khá nhỏ (10 bệnh nhân), kết quả của chúng tôi nhìn chung tương đồng với các báo cáo quốc tế về đặc điểm bệnh và hiệu quả điều trị. Về lâm sàng, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu (63,8 tuổi) tương tự độ tuổi mắc bệnh thường gặp của WM (khoảng 63–68 tuổi) [1]. Các triệu chứng thường gặp như thiếu máu, triệu chứng B xuất hiện với tần suất tương đương mô tả

trong các nghiên cứu tại các nước phương Tây [1]. Tỷ lệ hội chứng tăng độ nhớt (10%) cũng tương tự như số liệu đã được báo cáo của Viện Dana-Farber (Boston, Mỹ) là 14% [7]. Về đặc điểm di truyền học phân tử, do hạn chế về kỹ thuật xét nghiệm tại thời điểm lấy mẫu nghiên cứu, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trường hợp được thực hiện xét nghiệm tìm đột biến MYD88 L265P và ghi nhận dương tính 2/2 bệnh nhân, cho thấy gần với tỷ lệ ~90–95% thường gặp [4].

Hiệu quả điều trị của phác đồ phối hợp Rituximab trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tương đối tốt. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) sau 6 chu kỳ là 60% (6/10), trong đó CR+VGPR chiếm 20% (2/10). Kết quả này thấp hơn so với kết quả báo cáo của các phác đồ hóa trị liệu miễn dịch trên thế giới. Chẳng hạn, phác đồ DRC kinh điển cho tỷ lệ ORR khoảng 80–88% (CR+VGPR khoảng 5–10%). Phác đồ BR được báo cáo có ORR lên đến khoảng 95–98%, với tỷ lệ đáp ứng sâu ($\geq$ PR) khoảng 96% [6]. Điều này có thể do một số yếu tố sau: cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ ($n=10$), do đây là bệnh lý hiếm gặp và nghiên cứu được tiến hành tại một trung tâm đơn lẻ, nên tỷ lệ đáp ứng có thể bị dao động mạnh và chưa phản ánh đầy đủ hiệu quả thực sự của phác đồ; ngoài ra đa số bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ BDR, chỉ có một bệnh nhân sử dụng BR – phác đồ có hiệu quả cao nhất theo một số báo cáo hiện nay – do đó ảnh hưởng đến tổng thể độ sâu mức đáp ứng [4].

Thời gian sống còn toàn bộ bước đầu ghi nhận khả quan, mặc dù thời gian theo dõi chưa dài. Sau thời gian theo dõi trung vị 50 tháng, PFS trung vị chưa xác định. Xác suất sống còn toàn bộ 3 năm (OS - 90%) hay PFS 3 năm là 80% cũng tương đương các nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ BR (PFS - 89%,

OS - 95%) [4]. Hiện nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận có 1 bệnh nhân tử vong do bệnh tiến triển trong nhóm nghiên cứu, có thể do thời gian theo dõi còn ngắn và cỡ mẫu nhỏ. Nhờ các liệu pháp điều trị trúng đích mới, tiên lượng bệnh có xu hướng cải thiện; nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy thời gian sống thêm trung vị của bệnh nhân có thể đạt 14–16 năm sau chẩn đoán, tiệm cận tuổi thọ chung của quần thể cùng lứa tuổi [3]. Do đó, cần tiếp tục theo dõi lâu dài nhóm bệnh nhân này để đánh giá chính xác hơn OS và các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng.

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu – hóa trị phối hợp Rituximab – phù hợp với khuyến cáo hiện hành trong điều trị WM trên thế giới. Rituximab đơn thuần hiện ít được khuyến cáo do tỷ lệ đáp ứng thấp (khoảng 30–40%) và thời gian đáp ứng ngắn. Thay vào đó, phối hợp Rituximab với hóa chất (alkyl hóa, bendamustine) hoặc thuốc khác (bortezomib, ức chế BTK) cho kết quả vượt trội [4]. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân đều có đáp ứng (ít nhất MR), tình trạng bệnh lý SD chỉ ghi nhận khoảng 2/10 bệnh nhân, tuy nhiên 2 bệnh nhân này đều có cải thiện về mặt huyết học, không còn lệ thuộc truyền máu và cải thiện chất lượng cuộc sống, phần nào cho thấy vai trò thiết yếu của Rituximab trong phác đồ. Mặc dù vậy, cần lưu ý hiện tượng IgM “flare” khi dùng Rituximab: có khoảng 10–15% bệnh nhân WM gặp tăng IgM thoáng qua trong vài tuần đầu điều trị do phản ứng giải phóng cytokine [6]. Hiện tượng này có thể làm nặng thêm mức độ quánh máu tạm thời, do đó cần theo dõi sát và có thể cân nhắc thay huyết tương dự phòng ở bệnh nhân có IgM rất cao trước điều trị [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận hiện tượng “flare” IgM này.

Một điểm đáng chú ý trong phác đồ điều trị của chúng tôi là có áp dụng duy trì Rituximab sau hóa trị cho các bệnh nhân có đáp ứng. Liệu pháp duy trì với Rituximab đã được chứng minh hiệu quả trong một số lymphoma tiến triển chậm như lymphoma nang. Tuy nhiên, trong WM, vai trò của Rituximab duy trì còn nhiều tranh cãi. Hiện chưa có thử nghiệm ngẫu nhiên lớn nào chứng minh duy trì Rituximab cải thiện sống còn toàn bộ ở WM [8]. Một số báo cáo hồi cứu cho thấy duy trì có thể kéo dài thêm thời gian lui bệnh (PFS), đặc biệt ở những bệnh nhân chỉ đạt đáp ứng một phần sau điều trị ban đầu [8]. Ngược lại, nếu bệnh nhân đã đạt đáp ứng rất tốt hoặc hoàn toàn, lợi ích của duy trì chưa cho thấy cải thiện PFS hay OS. Hơn nữa, duy trì Rituximab kéo dài có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và tăng chi phí điều trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận một số bệnh nhân cải thiện mức đáp ứng (từ MR-PR lên VGPR/CR) sau giai đoạn duy trì, gợi ý tiềm năng lợi ích có thể có của việc duy trì Rituximab trong việc cải thiện mức đáp ứng. Tuy nhiên, do số lượng ít và thời gian theo dõi ngắn, chúng tôi chưa thể kết luận được gì về hiệu quả duy trì. Cần có nghiên cứu đối chứng hoặc mẫu lớn hơn để đánh giá đúng vai trò của Rituximab duy trì ở WM. Hiện tại, việc quyết định duy trì tại bệnh viện chúng tôi dựa trên việc cá thể hóa theo phân nhóm nguy cơ và mức đáp ứng của từng bệnh nhân, ngoài ra còn phải cân nhắc giữa lợi ích kiểm soát bệnh và nguy cơ tác dụng phụ, chi phí tốn kém của việc điều trị duy trì.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế cần được đề cập đến. Đầu tiên, cỡ mẫu nhỏ (chỉ có 10 bệnh nhân) làm giảm khả năng tổng quát hóa kết quả. Yếu tố hạn chế thứ hai, thời gian theo dõi của chúng tôi còn

ngắn (trung vị chỉ 50 tháng), chưa đủ để đánh giá đầy đủ các chỉ số sống thêm dài hạn như OS, cũng như chưa phản ánh hết được tỷ lệ tái phát muộn. WM là bệnh diễn tiến chậm, nhiều bệnh nhân có thể lui bệnh dài >5 năm và thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân có thể kéo dài lên đến 10 năm; do đó cần tiếp tục theo dõi lâu hơn để tiếp tục cập nhật kết quả về sau. Ngoài ra, đây là nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm, không thể tránh khỏi các yếu tố nhiễu (như sự không đồng nhất về phác đồ điều trị giữa các bệnh nhân, tình trạng bệnh đi kèm khác nhau) có thể ảnh hưởng đến kết quả. Cuối cùng, do điều kiện nguồn lực và điều kiện tại cơ sở y tế, không phải tất cả bệnh nhân đều được làm xét nghiệm sinh học phân tử (ví dụ gen MYD88, CXCR4), nên việc phân tích sâu hơn về mối liên quan gen và mức độ đáp ứng chưa thực hiện được. Những hạn chế này mở ra hướng cho các nghiên cứu tiếp theo với quy mô đa trung tâm lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn và kết hợp phân tích các dấu ấn sinh học, nhằm trả lời những câu hỏi còn bỏ ngỏ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cho thấy phác đồ hóa trị phối hợp Rituximab mang lại hiệu quả điều trị tích cực cho bệnh nhân Waldenström macroglobulinemia tại Việt Nam. Tỷ lệ đáp ứng chung cao, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển bước đầu đánh giá khả quan. Phác đồ điều trị không có nhiều tác dụng phụ, tác dụng phụ phổ biến nhất là nhiễm trùng; không ghi nhận biến cố tử vong do độc tính. Ngoài ra, nghiên cứu gợi ý tiềm năng của duy trì Rituximab trong việc kéo dài thời gian lui bệnh, dù cần thận trọng cân nhắc từng trường hợp. Trong tương lai, cần thực hiện thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn, điều

đó giúp hoàn thiện chiến lược điều trị WM, một bệnh lý hiếm gặp nhưng ngày càng có nhiều lựa chọn điều trị, giúp mang lại lợi ích tối đa cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hobbs M, Fonder A, Hwa YL. Waldenström macroglobulinemia: Clinical presentation, diagnosis, and management. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(4):391–402.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International agency for research on cancer; 2008.
3. International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF). Prognosis in Waldenström's Macroglobulinemia – IWMMF Fact Sheet. Sarasota, FL: IWMMF; 2020.
4. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Feb;98(2):348-358.
5. Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2021 Aug 1;96(8):945-953.
6. Chan, WL., Chong, V.C.L., Wee, I.J.Y. et al. Efficacy and safety of front-line treatment regimens for Waldenström macroglobulinaemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cancer J*. 13, 140 (2023).
7. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood*. 2018 Sep 27;132(13):1379-1385.
8. Ansell SM, Coleman M. Rituxan maintenance vs no maintenance. Presented at: 2019 International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation Educational Forum; June 7-9, 2019; Philadelphia, PA.

GIẢI MẮN CẢM 16 BƯỚC Ở NGƯỜI BỆNH DỊ ỨNG MỨC NẶNG VỚI RITUXIMAB: BÁO CÁO 1 TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Kim Ngân¹, Quảng Hữu Tài¹,
Kiều Thị Mỹ Liên¹, Lê Thế Đức Tài^{1,2}, Trịnh Thuỳ Dương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp U lympho không Hodgkin tế bào B lớn dị ứng nặng với Rituximab được điều trị thành công bằng phương pháp giải miễn cảm 16 bước. **Đối tượng nghiên cứu:** Người bệnh nữ, 47 tuổi, chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B lớn, không đặc hiệu, nhóm trung tâm mầm dị ứng mức độ nặng với Rituximab. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả trường hợp. **Kết quả:** Người bệnh nữ 47 tuổi, được chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan toả, không đặc hiệu, nhóm không trung tâm mầm. Phác đồ hoá trị liệu đa tác nhân phối hợp với Rituximab được lựa chọn để điều trị. Tuy nhiên, người bệnh bị phản vệ độ III với 2 loại chế phẩm Rituximab (Mabthera và Rixathone) và Obinuzumab (kháng thể đơn dòng kháng CD20 thế hệ 2). Điều này, khiến cho người bệnh chỉ được điều trị ban đầu với phác đồ hoá trị liệu CHOEP nhưng căn bệnh lại tiến triển và xâm lấn thần kinh trung ương sau khi kết thúc 6 chu kỳ điều trị. Tại thời điểm này chúng tôi, buộc lòng phải sử dụng phác đồ hoá trị bước 2 phối hợp với Rituximab. Trong đó, Rituximab được truyền theo phương pháp giải miễn cảm 16

bước. Mặc dù vẫn còn xảy phản ứng trong lúc truyền thuốc nhưng mức độ nhẹ hơn và kiểm soát được, nên người bệnh đã được sử dụng đầy đủ liều Rituximab. Những lần truyền Rituximab sau đó người bệnh vẫn tiếp tục sử dụng phương pháp giải miễn cảm 16 bước này và không có bất kì dấu hiệu nào phản ứng với Rituximab. **Kết luận:** Giải miễn cảm 16 bước là phương pháp giải miễn cảm tiềm năng giúp người bệnh bị phản ứng với Rituximab trước đó có thể dung nạp và sử dụng loại thuốc kháng thể đơn dòng này. Điều dưỡng giữ vai trò quan trọng trong chăm sóc, theo dõi người bệnh, phối hợp và xử trí kịp thời các phản ứng, qua đó đảm bảo quy trình giải miễn cảm diễn ra an toàn, thành công.

Từ khóa: Phản ứng rituximab, giải miễn cảm 16 bước.

SUMMARY

16-STEP DESENSITIZATION IN PATIENT WITH SEVERE ALLERGIC WITH RITUXIMAB: A CASE REPORT

Objective: To report a case of Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma with severe allergic reaction to Rituximab successfully treated using a 16-step desensitization protocol. **Study subject:** A 47-year-old female patient diagnosed with Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, not otherwise specified (NOS), germinal center subtype, who experienced a severe allergic reaction to Rituximab. **Method:** Case report. **Result:** A 47-year-old female patient was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, non-specific,

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Trường Đại học Khoa Học Sức Khỏe

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Ngân
SĐT: 0374567123

Email: nganntk2@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

non-germinal center group. A multi-agent chemotherapy regimen combined with Rituximab was chosen for treatment. However, the patient had grade III anaphylaxis to 2 types of Rituximab preparations (Mabthera and Rixathone) and Obinuzumab (2nd generation anti-CD20 monoclonal antibody). As a result, the patient only received the CHOEP chemotherapy regimen at first. However, after six treatment cycles, the disease worsened progressing to the central nervous system. At this point, we were forced to use the 2nd step chemotherapy regimen combined with Rituximab. In which, Rituximab was infused using the 16-step desensitization method. Although there were still reactions during the drug infusion, the severity was milder and controllable, so the patient was given the full dose of Rituximab. The patient continued to receive this 16-step desensitization regimen for subsequent Rituximab infusions and showed no signs of reaction to Rituximab. **Conclusion:** 16-step desensitization is a potential desensitization protocol that could potentially assist patients who have been previously hypersensitive to Rituximab to tolerate and use this monoclonal antibody. Nurses play an important role in patient care, close monitoring, interdisciplinary coordination, and prompt management of adverse reactions, thereby ensuring the desensitization protocol is conducted safely and effectively.

Keywords: Rituximab reaction, 16-step desensitization protocol.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rituximab là một kháng thể đơn dòng kháng CD20, đóng vai trò thiết yếu trong các phác đồ điều trị các u lympho không Hodgkin tế bào B, giúp cải thiện đáng kể tiên lượng cho người bệnh. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc này cũng đặt ra nhiều thách thức do nguy cơ gây phản ứng quá mẫn từ nhẹ

đến rất nghiêm trọng, bao gồm cả sốc phản vệ. Trên thực tế, tỷ lệ người bệnh gặp phản ứng trong lần truyền Rituximab đầu tiên khá cao, và khoảng 5–10% số lần truyền có biểu hiện phản ứng kiểu dị ứng IgE (trong đó có phản vệ) [1]. Những phản ứng nặng nề này thường khiến người bệnh buộc phải ngừng thuốc, dẫn đến việc gián đoạn hoặc thất bại điều trị. Giải mẫn cảm với thuốc là phương pháp cuối cùng có thể áp dụng khi hiện nay Rituximab vẫn là liệu pháp điều trị tối ưu trên mặt bệnh này. Quy trình này cho phép người bệnh tiếp xúc lại với Rituximab bằng cách tăng dần liều từng bước một cách thận trọng, nhằm tạo ra sự dung nạp tạm thời. Trên thế giới, nhiều cơ sở đã triển khai thành công các phác đồ giải mẫn cảm nhanh đối với Rituximab – phổ biến nhất là phác đồ 12 bước và trong trường hợp người bệnh có tiền sử phản vệ nặng có thể áp dụng phác đồ 16 bước [1].

Điều dưỡng giữ vai trò rất quan trọng trong việc thực hiện giải mẫn cảm an toàn, từ khâu chuẩn bị thuốc theo đúng các bước pha loãng tăng dần, theo dõi sát sao dấu hiệu sinh tồn và triệu chứng của người bệnh trong suốt quá trình truyền, cho đến hỗ trợ bác sĩ xử trí kịp thời khi có dấu hiệu quá mẫn. Việc cập nhật kiến thức và chia sẻ kinh nghiệm về giải mẫn cảm Rituximab từ góc độ thực hành điều dưỡng là rất cần thiết. Tuy nhiên, cho đến nay tại Việt Nam các bài báo cáo hay nghiên cứu được công bố về phương pháp này vẫn còn rất hạn chế. Do đó, chúng tôi báo cáo một trường hợp người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa có tiền sử phản ứng phản vệ mức độ nặng với Rituximab đã được điều trị thành công bằng phác đồ giải mẫn cảm 16 bước.

II. CA LÂM SÀNG

Người bệnh nữ 47 tuổi, được chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan toả, không đặc hiệu, nhóm không trung tâm mầm. Phác đồ hoá trị liệu đa tác nhân phối hợp với Rituximab được lựa chọn để điều trị. Tuy nhiên người bệnh mắc phản vệ độ III với 2 loại chế phẩm Rituximab (Mabthera và Rixathone) và Obinuzumab (kháng thể đơn dòng kháng CD20 thế hệ 2). Điều này, khiến cho người bệnh chỉ được điều trị ban đầu với phác đồ hoá trị liệu CHOEP nhưng căn bệnh lại tiến triển và xâm lấn thần kinh trung ương sau khi kết thúc 6 chu kì điều trị. Tại thời điểm này chúng tôi, buộc lòng phải sử dụng phác đồ hoá trị bước 2 phối hợp với Rituximab. Trong đó, Rituximab được truyền theo phương pháp giải mẫn cảm 16 bước. Mặc dù vẫn còn xảy ra phản ứng trong lúc truyền thuốc nhưng mức độ nhẹ hơn và kiểm soát được, nên người bệnh đã được sử dụng đầy đủ liều Rituximab. Những lần truyền Rituximab sau đó người bệnh vẫn tiếp tục sử dụng phương pháp giải mẫn cảm 16 bước

này và không có bất kì dấu hiệu nào phản ứng với Rituximab.

Quá trình giải mẫn cảm trên người bệnh của chúng tôi được thực hiện như sau

Thông thường phác đồ thực hiện Rituximab sẽ được truyền kéo dài trong khoảng 5 -7 giờ ở những người bệnh tạm ổn, không quá mẫn cảm với tác dụng phụ xảy ra khi truyền thuốc. Tuy nhiên, ở người bệnh trong trường hợp này, với mức phản vệ từ độ 3 trở lên, thì thời gian truyền thuốc chúng tôi sẽ kéo dài đến 12 -13 giờ, song song với chia nhỏ liều thuốc kết hợp pha loãng từng đơn vị thuốc lên gấp nhiều lần so với phác đồ thông thường, người bệnh được theo dõi liên tục mỗi 15 phút truyền và sẽ tăng dần tốc độ lên gấp đôi tốc độ trước, với nguyên tắc: các dấu hiệu sinh tồn của người bệnh vẫn ổn cho đến khi hoàn tất quá trình truyền thuốc. Các loại thuốc ngăn ngừa phản ứng dị ứng vẫn được áp dụng trước thời gian bắt đầu truyền thuốc 1 giờ: hydrocortison, methylprednison... nhằm đảm bảo an toàn người bệnh.

Bảng 1. Bảng minh họa chi tiết cách pha thuốc và theo dõi

Liều thuốc	Nồng độ pha	Tốc độ truyền	Thời gian theo dõi
Rituximab 100mg 1 lọ	0,5mg + 500ml Natriclorid 0,9 %	2ml trong 15 phút đầu 5ml trong 15 phút tiếp theo 10ml trong 15 phút tiếp theo 20ml trong 15 phút tiếp theo	Mỗi 15 phút nếu người bệnh ổn sẽ tiếp tục chỉnh tốc độ như phác đồ
Rituximab 100mg 1 lọ	5mg + 500ml Natriclorid 0,9 %	2ml trong 15 phút đầu 5ml trong 15 phút tiếp theo 10ml trong 15 phút tiếp theo 20ml trong 15 phút tiếp theo	Mỗi 15 phút nếu người bệnh ổn sẽ tiếp tục chỉnh tốc độ như phác đồ
Rituximab 100mg 1 lọ	50mg + 500ml Natriclorid 0,9 %	5ml trong 15 phút đầu 10ml trong 15 phút tiếp theo 20ml trong 15 phút tiếp theo 40ml trong 15 phút tiếp theo	Mỗi 15 phút nếu người bệnh ổn sẽ tiếp tục chỉnh tốc độ như phác đồ
Rituximab 500mg 1 lọ	500mg + 500ml Natriclorid 0,9 %	5ml trong 15 phút đầu 10ml trong 15 phút tiếp theo 20ml trong 15 phút tiếp theo 40ml trong 736 phút tiếp theo	Mỗi 15 phút đến khi kết thúc nếu người bệnh ổn sẽ tiếp tục chỉnh tốc độ như phác đồ

III. BÀN LUẬN

Người bệnh trong báo cáo này có tiền sử dị ứng mức độ nặng với Rituximab nhưng đã được điều trị thành công bằng quy trình giải mẫn cảm 16 bước. Nhờ sự theo dõi sát sao trong suốt quá trình truyền thuốc kéo dài, và kịp thời phát hiện những dấu hiệu sớm của phản ứng quá mẫn, do đó chúng tôi đã có thể can thiệp ngay lập tức – tạm ngưng truyền thuốc, sử dụng thuốc chống dị ứng. Kết quả là người bệnh dung nạp được toàn bộ liều Rituximab dự kiến mà không gặp biến cố nghiêm trọng.

Kết quả trên phù hợp với các nghiên cứu lớn trên thế giới về giải mẫn cảm thuốc. Đối với các kháng thể đơn dòng, nghiên cứu của Brennan và cộng sự (2009) cũng cho thấy tỷ lệ phản ứng trong quá trình giải mẫn cảm là khoảng 29%, đa số là nhẹ và chỉ 2 ca phản ứng nặng, khẳng định tính khả thi của giải mẫn cảm cho Rituximab và các thuốc sinh học khác [2]. Gần đây, một phân tích hồi cứu năm 2024 trên 45 người bệnh dị ứng với các thuốc sinh học (trong đó có Rituximab) đã cho thấy có 258/262 lượt giải mẫn cảm (98,4%) được thực hiện thành công – từ đó phương pháp này được chứng minh tính an toàn và hiệu quả cao; chỉ khoảng 13,9% lượt truyền xuất hiện phản ứng dị ứng thoáng qua trong quá trình giải mẫn cảm và đều được xử trí ổn [3]. Những dữ liệu này có thấy rằng hầu hết người bệnh dị ứng thuốc, kể cả dị ứng nặng, đều có thể được giải mẫn cảm thành công với tỷ lệ lên tới ~98–99%, nếu quy trình được thực hiện đúng và theo dõi chặt chẽ [3].

Về phác đồ giải mẫn cảm, nhiều trung tâm khuyến cáo phác đồ 3 túi dung dịch, 12 bước cho đa số trường hợp, với tổng thời gian truyền khoảng dưới 6 giờ. Phác đồ này sử dụng ba dung dịch với nồng độ tăng dần,

truyền qua 12 bước – mỗi bước khoảng 15 phút, liều lượng tăng dần theo hệ số 2–2,5 lần và bước cuối truyền cho đến hết tổng liều [4]. Trong trường hợp người bệnh nguy cơ cao (ví dụ có tiền sử phản vệ độ 3–4 với Rituximab, hoặc có bệnh tim phổi nặng), các nghiên cứu và báo cáo đề xuất mở rộng thành phác đồ 4 túi, 16 bước để tăng mức độ an toàn. Cụ thể, phác đồ 16 bước bổ sung 4 bước truyền đầu tiên với dung dịch pha loãng 1/1000 liều tổng, mỗi bước 15 phút trước khi tiến vào 12 bước tiêu chuẩn. Tổng thời gian truyền của phác đồ 16 bước khoảng 6 giờ 40 phút, dài hơn khoảng 40 phút so với phác đồ 12 bước thông thường [5]. Nhìn chung, phác đồ 16 bước mặc dù phức tạp và tốn thời gian hơn, nhưng được lựa chọn khi cần tối ưu hóa độ an toàn cho người bệnh nguy cơ cao.

Điều dưỡng giữ vai trò rất quan trọng trong việc triển khai thành công quy trình giải mẫn cảm Rituximab. Trước hết, điều dưỡng phải được tập huấn đầy đủ để có thể nhận diện sớm các dấu hiệu phản ứng dị ứng ngay từ những phút đầu truyền thuốc: ví dụ như cảm giác nóng bừng, ngứa da, mẩn đỏ, mề đay, ngứa họng, ho khan, tức ngực, thay đổi huyết áp, nhịp tim,... Đây thường là những triệu chứng sớm báo hiệu phản ứng quá mẫn tức thì. Đồng thời, điều dưỡng nhanh chóng báo bác sĩ và thực hiện y lệnh cấp cứu, cụ thể trong trường hợp người bệnh của chúng tôi, đội ngũ điều dưỡng hồi sức tích cực đã kịp thời báo bác sĩ ngay từ những thời điểm đầu khi người bệnh có các triệu chứng cảnh báo (quá trình giải mẫn cảm của người bệnh được thực hiện và theo dõi sát sao tại khoa hồi sức tích cực), các xử trí sau đó bao gồm: thuốc kháng histamin, corticosteroid tĩnh mạch, truyền dịch, và chuẩn bị sẵn sàng adrenaline nếu có dấu hiệu sốc phản vệ. Nhờ quy trình xử trí đồng bộ

này, hầu hết các phản ứng dị ứng trong quá trình giải mẫn cảm đều được khống chế kịp thời và người bệnh ổn định trở lại.

Bên cạnh việc theo dõi lâm sàng, đội ngũ điều dưỡng trực tiếp chăm sóc cần phải điều phối việc truyền dịch và chuẩn bị thuốc một cách nhịp nhàng trong suốt 16 bước. Trước mỗi ca giải mẫn cảm, đội ngũ điều trị phối hợp với khoa Dược để đảm bảo các dung dịch pha loãng Rituximab được chuẩn bị chính xác về nồng độ và thể tích theo từng giai đoạn (ví dụ: dung dịch 1/1000, 1/100, 1/10...). Trong quá trình truyền thuốc, điều dưỡng sẽ thiết lập tốc độ truyền ban đầu rất chậm và tăng tốc cứ mỗi 15 phút. Mỗi lần trước khi tăng liều, điều dưỡng đánh giá lại người bệnh và đo các dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO₂, nhiệt độ) mỗi 15 phút. Việc theo dõi sát sao từng giai đoạn nhỏ như vậy giúp phát hiện ngay khi có thay đổi bất thường về sinh hiệu hoặc triệu chứng cơ năng. Công việc này đòi hỏi sự tập trung cao độ và thực hành thuần thục: điều dưỡng gần như túc trực 100% thời gian bên giường bệnh trong nhiều giờ liền để bảo đảm không bỏ sót diễn biến nào. Hiện nay, nhiều cơ sở trên thế giới khuyến cáo phải bố trí tỷ lệ điều dưỡng/bệnh nhân là 1:1 cho những ca giải mẫn cảm nguy cơ cao, nhằm theo dõi liên tục và xử trí kịp thời nếu có sự cố [6]. Trong ca lâm sàng này, sự hợp tác nhịp nhàng giữa điều dưỡng – bác sĩ – dược sĩ đã đảm bảo sự chăm sóc toàn diện, xử trí kịp thời mọi diễn biến, qua đó hoàn thành điều trị an toàn. Ngoài ra, từ kinh nghiệm ca bệnh này, có thể thấy nhu cầu cần phát triển đội ngũ điều dưỡng chuyên trách về giải mẫn cảm.

IV. KẾT LUẬN

Giải mẫn cảm 16 bước là phương pháp giải mẫn cảm tiềm năng giúp người bệnh bị phản ứng với Rituximab trước đó có thể dung nạp và sử dụng loại thuốc kháng thể đơn dòng này. Ngoài ra, sự thành công của quá trình giải mẫn cảm này còn cho thấy tầm quan trọng của việc phối hợp nhuần nhuyễn của đội ngũ nhân viên y tế điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fouda GE, Bavbek S. Rituximab Hypersensitivity: From Clinical Presentation to Management. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 8;11:572863.
2. Amorós-Reboredo P, Sánchez-López J, et al. Desensitization to rituximab in a multidisciplinary setting. *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):744-8.
3. Unutmaz Erkaya DG, Bayrak Durmaz MS, Görgülü Akın B, Bavbek S. Retrospective analysis of rapid drug desensitization with biologic agents: A single center experience. *Clin Transl Allergy*. 2024 Oct;14(10):e12397.
4. Ataca P, Atilla E, Kendir R, Bavbek S, Ozcan M. Successful desensitization of a patient with rituximab hypersensitivity. *Case Reports Immunol*. 2015;2015:524507.
5. Villarreal-González R, E de Lira-Quezada C, N González-Díaz S, L Carrasco-Díaz L, González-Llano O. Rituximab desensitization in pediatric acute lymphoblastic leukemia with severe anaphylaxis. *J Oncol Pharm Pract*. 2021 Apr;27(3):747-750.
6. Hong DIC. Desensitization for Allergic Reactions to Chemotherapy. *Yonsei Med J*. 2019 Feb;60(2):119-125.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: MỘT TRƯỜNG HỢP U LYMPHO VÙNG RÌA NGUYÊN PHÁT TẠI TỦY XƯƠNG BIỂU HIỆN THIẾU MÁU TÁN HUYẾT MIỄN DỊCH

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Đặng Hoàng Thiên¹, Trịnh Lê Quốc Vũ¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: U lympho vùng rìa nguyên phát tại tủy xương (Primary Bone Marrow Marginal Zone Lymphoma - PBMZL) là một dạng hiếm gặp của u lympho không Hodgkin, thường có biểu hiện không điển hình. Việc chẩn đoán thường gặp khó khăn do triệu chứng mơ hồ và không đặc hiệu, cần đến sự kết hợp giữa lâm sàng, mô bệnh học và hình ảnh học. **Ca lâm sàng:** Bệnh nhân nữ, 70 tuổi, nhập viện vì thiếu máu kéo dài không rõ nguyên nhân. Xét nghiệm ghi nhận thiếu máu tán huyết miễn dịch Coombs âm tính, lách to nhẹ 14cm, không sờ thấy hạch ngoại vi. Sinh thiết tủy xương xác định quần thể lympho B với kiểu hình bất thường CD20+ CD5- CD10-, phù hợp U lympho vùng rìa (Marginal Zone Lymphoma – MZL). PET/CT phát hiện tăng hấp thu FDG lan tỏa tại tủy xương, không ghi nhận tổn thương ngoài tủy. Bệnh nhân được chẩn đoán MZL nguyên phát tại tủy xương và điều trị bằng Rituximab-Bendamustin. **Bàn luận:** Trường hợp này làm nổi bật vai trò của sinh thiết tủy xương và PET/CT trong chẩn đoán các bệnh lý hiếm gặp như MZL nguyên phát tại tủy. Ngoài ra, sự hiện diện của thiếu máu tán huyết miễn dịch có thể là dấu hiệu gợi ý quan trọng giúp phát

hiện u lympho. **Kết luận:** Ca bệnh nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tiếp cận chẩn đoán đa mô thức trong các ca bệnh không điển hình để đảm bảo phát hiện và điều trị kịp thời.

Từ khóa: U lympho vùng rìa nguyên phát tại tủy xương, thiếu máu tán huyết miễn dịch, sinh thiết tủy xương, PET/CT.

SUMMARY

CASE REPORT: A RARE CASE OF PRIMARY BONE MARROW MARGINAL ZONE LYMPHOMA PRESENTING WITH AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Introduction: Primary Bone Marrow Marginal Zone Lymphoma (PBMZL) is a rare subtype of non-Hodgkin lymphoma, often presenting with atypical manifestations. Diagnosis is challenging due to vague and nonspecific symptoms, requiring a combination of clinical, histopathological, and imaging approaches. **Case Presentation:** A 70-year-old female was admitted with prolonged anemia of unknown cause. Laboratory findings revealed immune hemolytic anemia with negative Coombs test, mild splenomegaly, without peripheral lymphadenopathy. Bone marrow biopsy identified an abnormal B-lymphocyte population (CD20+ CD5- CD10-), leading to a diagnosis of Marginal Zone Lymphoma (MZL). PET/CT revealed localized bone marrow involvement without evidence of extramedullary tumors. The patient was diagnosed primary bone marrow MZL and treated with Rituximab-

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân

SĐT: 0902345003

Email: ngantnk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Bendamustine. **Discussion:** This case underscores the critical role of bone marrow biopsy and PET/CT in diagnosing rare conditions like primary bone marrow MZL. Additionally, the presence of immune hemolytic anemia may serve as an important clue to detect underlying lymphoma. **Conclusion:** This case highlights the importance of a multimodal diagnostic approach for atypical presentations to ensure timely detection and treatment.

Keywords: Primary bone marrow marginal zone lymphoma, autoimmune hemolytic anemia, bone marrow biopsy, PET/CT.

I. GIỚI THIỆU

U lympho vùng rìa (Marginal Zone Lymphoma – MZL) là một loại u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm, xuất phát từ các tế bào lympho B vùng rìa. MZL được phân loại thành ba nhóm chính: u lympho vùng rìa liên quan đến mô lympho niêm mạc (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma – MALT lymphoma), u lympho vùng rìa thể lách (Splenic marginal zone lymphoma – SMZL), và u lympho vùng rìa thể hạch (Nodal marginal zone lymphoma – NMZL) [1]. MZL nguyên phát tại tủy xương là một thể bệnh hiếm gặp và không điển hình, thường gây khó khăn trong chẩn đoán do thiếu các triệu chứng đặc trưng của như gan lách to, hạch ngoại vi to...

Thiếu máu tán huyết miễn dịch (Autoimmune Hemolytic Anemia – AIHA) là một bệnh lý liên quan đến rối loạn miễn dịch. Tỷ lệ AIHA trên u lympho không Hodgkin là 0,91%; nhưng đến 55% trường hợp chẩn đoán muộn u lympho do triệu chứng AIHA che lấp [2]. Điều này cho thấy AIHA có thể là dấu hiệu gợi ý giúp phát hiện

sớm u lympho. Tuy nhiên, các biểu hiện chồng lấp giữa hai bệnh lý này có thể dẫn đến chẩn đoán muộn hoặc bỏ sót.

Chúng tôi trình bày một ca bệnh MZL nguyên phát tại tủy xương hiếm gặp với biểu hiện ban đầu là thiếu máu tán huyết miễn dịch. Báo cáo nhấn mạnh vai trò quan trọng của sinh thiết tủy xương và PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) trong xác định chẩn đoán, từ đó cung cấp thêm hiểu biết về chiến lược chẩn đoán và điều trị cho bệnh lý hiếm gặp này.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 70 tuổi, nhập viện với tình trạng thiếu máu kéo dài. Không ghi nhận sốt, đổ mồ hôi đêm, không sụt cân. Tiền sử cá nhân không ghi nhận sử dụng thuốc hoặc hóa chất độc hại, và không có yếu tố nguy cơ đặc biệt liên quan đến bệnh lý huyết học.

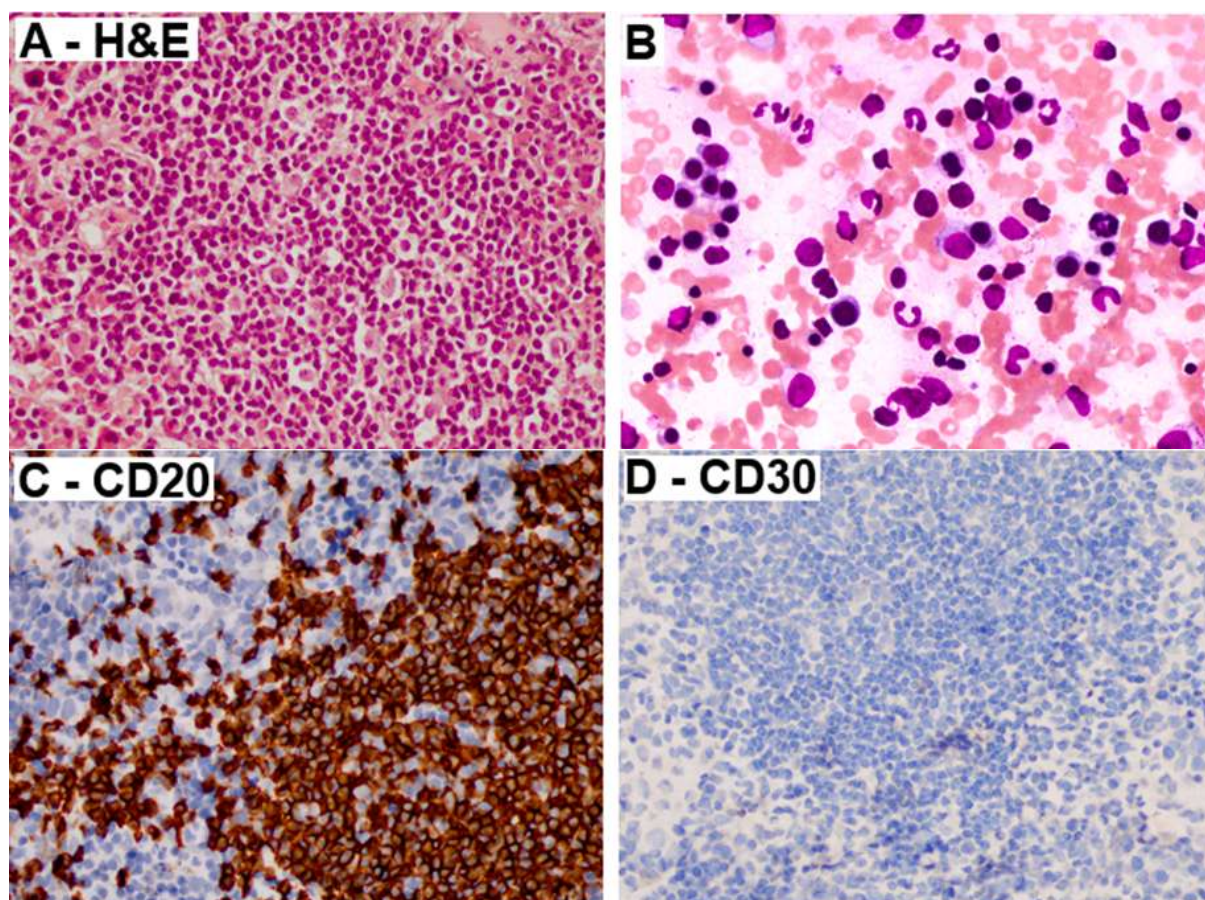
Khám thực thể không ghi nhận gan to hay lách to, bụng mềm, không đau, không sờ thấy hạch ngoại vi. Các triệu chứng đường tiêu hóa và hô hấp không rõ. Xét nghiệm huyết học ghi nhận tình trạng thiếu máu với hemoglobin 6,9 g/dL, tiểu cầu giảm nhẹ ($118 \times 10^9/L$), và số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường. Chỉ số hồng cầu lưới RI (Reticulocyte Index) 1,8. LDH 484U/L, tăng bilirubin toàn phần 56 $\mu\text{mol/L}$ với bilirubin gián tiếp chiếm ưu thế 45 $\mu\text{mol/L}$, haptoglobin giảm còn 0,06 g/L. Test Coombs trực tiếp âm tính. Các xét nghiệm miễn dịch như ANA, anti-dsDNA và anti-Sm đều âm tính. Định lượng bổ thể C3 và C4 giảm (C3: 0,37 g/L, C4: 0,01 g/L); beta-2 microglobulin trong giới hạn bình thường (2,9 mg/L). Bilan

chẩn đoán PNH (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) âm tính. CT scan bụng xác định kích thước lách là 14,0 cm với cấu trúc đồng nhất; không có tổn thương bất thường khác. Sinh thiết tủy xương cho thấy mật độ tế bào tăng so với tuổi (80%), lympho kích thước nhỏ chiếm 25%, phân bố dạng mô kẽ và dạng nốt, tỉ lệ lympho B/lympho T = 2/1. Bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu tán huyết miễn dịch Coombs âm tính không rõ nguyên nhân và được điều trị với methylprednisolone liều 1 mg/kg/ngày. Sau 4 tuần, hemoglobin duy trì khoảng 7-9 g/dL và lệ thuộc truyền máu. Bệnh nhân được giảm liều steroid dần dần và ngừng điều trị.

Bệnh nhân được đánh giá lại. Xét nghiệm huyết học ghi nhận hemoglobin 8,7 g/dL; chỉ số hồng cầu lưới RI 2,91 chứng tỏ tủy xương có đáp ứng. Số lượng tiểu cầu trong giới hạn bình thường ($245 \times 10^9/L$), số lượng bạch cầu trong giới hạn bình thường. Phết máu ngoại biên không ghi nhận lympho có hình thái bất thường. LDH 334 U/L, tăng bilirubin toàn phần $56 \mu\text{mol/L}$ với bilirubin gián tiếp chiếm ưu thế ($45 \mu\text{mol/L}$), và haptoglobin giảm $<0,05 \text{ g/L}$. Xét nghiệm sinh hóa ghi nhận beta-2 microglobulin tăng nhẹ ($4,07 \text{ mg/L}$). CT scan cho kết quả tương tự lần chẩn đoán trước. PET/CT phát hiện tăng hấp thu FDG lan tỏa tại tủy xương (The Maximum Standardized Uptake Value – SUVmax 2.9), lách lớn (14cm) nhưng không tăng hấp thu FDG, và không phát hiện các tổn thương bất thường tại hạch bạch huyết hoặc các cơ quan khác. Sinh thiết tủy xương cho kết quả tương tự lần trước với tăng mật độ tế bào tủy

(80%), lympho chiếm 25%, đa số lympho kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất thô; phân bố dạng mô kẽ và dạng nốt, không ghi nhận xâm lấn dạng xoang. Khảo sát kiểu hình miễn dịch tế bào u lympho dương tính với CD20 và BCL2; âm tính với CD5, CD10, CD23, BCL6, Cyclin D1, SOX11, và LEF1. Đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy xương (Flow cytometry) phát hiện quần thể tế bào B trưởng thành bất thường (10%), dương tính với CD19, CD20, CD22, FMC7 và CD43dim, âm tính với CD5, CD23, smIgk và smIgλ.

Để hỗ trợ chẩn đoán và loại trừ u lympho tương bào lympho bào (Lymphoplasmacytic lymphoma - LPL) trên một trường hợp u lympho tế bào B CD5- và CD10-, bệnh nhân được thực hiện thêm xét nghiệm định lượng globulin miễn dịch. Kết quả ghi nhận protein toàn phần giảm nhẹ ($61,83 \text{ g/L}$; khoảng tham chiếu $66-83 \text{ g/L}$), albumin trong giới hạn bình thường ($38,71 \text{ g/L}$), IgA và IgG trong giới hạn tham chiếu, trong khi IgM tăng nhẹ ($3,13 \text{ g/L}$; khoảng tham chiếu $0,4-2,3 \text{ g/L}$). Do không có sự tăng IgM vượt trội, bệnh nhân không được chỉ định thực hiện điện di protein huyết thanh (Serum Protein Electrophoresis) và điện di miễn dịch cố định (Immuno Fixation Electrophoresis). Ngoài ra, bệnh nhân không ghi nhận hội chứng tăng độ quánh máu, không có tăng IgM rõ rệt, không có rối loạn thần kinh ngoại biên không giải thích được hoặc rối loạn đông máu. Các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng không ủng hộ chẩn đoán LPL nên không có chỉ định xét nghiệm phát hiện đột biến MYD88.



Hình 1. Sinh thiết tủy xương (400x)

(A) Nhuộm Hematoxylin & Eosin (H&E): Tế bào u phân bố dạng mô kẽ và dạng nốt.

(B) Nhuộm Wright-Giemsa: Quan sát rõ các tế bào u lympho kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất thô, bào tương hẹp.

(C) Nhuộm hóa mô miễn dịch CD20 dương tính mạnh.

(D) Nhuộm hóa mô miễn dịch CD30 âm tính.

Các xét nghiệm ủng hộ chẩn đoán u lympho vùng rìa (MZL). PET/CT không ghi nhận tổn thương nào ngoài tủy xương. Bệnh nhân được chẩn đoán AIHA trên nền MZL nguyên phát tại tủy xương. Bệnh nhân được lựa chọn phác đồ điều trị Rituximab-Bendamustin cho MZL.

Bệnh nhân đã hoàn tất 6 chu kỳ điều trị Rituximab-Bendamustin. PET/CT cho thấy không còn dấu hiệu tăng chuyển hóa bất thường. Sinh thiết tủy xương không phát hiện tế bào ác tính. Xét nghiệm huyết học ghi nhận: Hb 11,4 g/dL (12,0–15,6), PLT 155 K/ μ L (150–450), Neu 1,07 K/ μ L (1,7–7,5) cho thấy tình trạng huyết học đang hồi phục. Xét nghiệm sinh hóa LDH, AST, ALT và creatinin trong giới hạn bình thường, phản ánh chức năng gan thận ổn định. Không ghi nhận biến chứng sau hóa trị liệu. Bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt, đạt lui bệnh hoàn toàn và không ghi nhận biến chứng sau hóa trị.

III. BÀN LUẬN

U lympho nguyên phát tại tủy xương (Primary Bone Marrow Lymphoma - PBML) là một dạng hiếm gặp của u lympho không Hodgkin, chủ yếu ảnh hưởng đến tủy xương mà không kèm theo hạch to hoặc khối u nguyên phát khác. Tiêu chuẩn chẩn đoán PBML bao gồm sự xâm nhập tủy xương bởi tế bào u lympho được xác nhận qua mô bệnh học, đồng thời không có sự tổn thương tại hạch hoặc các vị trí ngoài hạch. Do các biểu hiện ban đầu không đặc hiệu, PBML dễ bị bỏ sót, dẫn đến chẩn đoán muộn và tiên lượng xấu. Việc nhận diện PBML đòi hỏi sự kết hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, mô bệnh học, và hình ảnh học [3].

MZL là loại u lympho mức độ thấp phổ biến thứ hai, chiếm khoảng 7% trong số các trường hợp u lympho không Hodgkin. MZL được phân loại thành ba nhóm chính: u lympho MALT liên quan đến mô lympho niêm mạc (70%), u lympho vùng rìa thể lách (SMZL) (20%), và u lympho vùng rìa hạch (NMZL) (10%), mặc dù tỷ lệ này có thể thay đổi tùy theo khu vực địa lý. Đặc điểm chung của nhóm bệnh này là các tế bào lymphoma nhỏ đến trung bình với hình thái tương tự nhau và cùng kiểu miễn dịch học, nhưng khác biệt về lâm sàng và vị trí khởi phát. Tỷ lệ xâm nhập tủy xương được xác định qua mô học tại thời điểm chẩn đoán là 90% đối với SMZL, 22% đối với MALT lymphoma, và 54% đối với NMZL ($p < 0,0001$) [4]. Do đó, hầu hết trường hợp MZL xâm lấn tủy là thứ phát từ vị trí nguyên phát ở lách, hạch hoặc mô lympho ngoại biên. Việc chẩn đoán u lympho vùng rìa nguyên phát tại tủy (Primary bone marrow marginal zone

lymphoma – PBMZL) đòi hỏi loại trừ toàn diện các vị trí nguyên phát thường gặp như lách, hạch ngoại vi hoặc các cơ quan có mô lympho niêm mạc. Trong thực hành, nhiều trường hợp được gọi là “PBMZL” thực chất là SMZL không lách to hoặc NMZL giai đoạn sớm chưa phát hiện được hạch. Vì vậy, việc xác định đúng PBMZL có ý nghĩa đặc biệt về mặt chẩn đoán và nghiên cứu.

Trong trường hợp này, do không có mẫu mô học từ hạch, lách hay mô lympho ngoài tủy, chẩn đoán hoàn toàn dựa trên mẫu sinh thiết tủy xương. Chẩn đoán u lympho trên mô tủy đơn độc luôn là một thách thức lớn. Câu hỏi đặt ra trong các trường hợp tăng sinh lympho trong tủy đơn độc là liệu các tế bào lympho có bản chất tân sinh hay chỉ là phản ứng. Mặc dù trên ca bệnh này, hình thái tế bào và kiểu phân bố không điển hình, nhưng hóa mô miễn dịch và đếm tế bào dòng chảy phát hiện quần thể lympho B CD20+ với kiểu hình bất thường. Đồng thời, bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu tán huyết miễn dịch không đáp ứng corticoid - một đặc điểm lâm sàng không thường gặp trong các tình trạng phản ứng. Kết hợp các dữ kiện đó giúp loại trừ tăng sinh lympho phản ứng và hướng đến chẩn đoán u lympho tế bào B. Vấn đề đặt ra tiếp theo là xác định chính xác phân nhóm u lympho.

Sinh thiết tủy xương và đếm tế bào dòng chảy ghi nhận quần thể lympho B CD20+, kích thước nhỏ, phân bố dạng mô kẽ và nốt nhỏ, CD5-, CD23-, LEF1-, loại trừ bệnh bạch cầu mạn dòng lympho (Chronic Lymphocytic Leukemia – CLL); Cyclin D1-, SOX11-, loại trừ u lympho tế bào áo nang (Mantle Cell Lymphoma – MCL); CD10-,

BCL6-, không xâm nhập cạnh bề xương, không phù hợp u lympho dạng nang (Follicular Lymphoma – FL). Flow cytometry không ghi nhận biểu hiện các marker CD103, CD25, CD11c kèm hình thái tế bào cũng không có đặc điểm “hairy cell”, giúp loại trừ u lympho tế bào tóc (Hairy Cell Leukemia – HCL). Thành phần tương bào không tăng sinh rõ, không có lympho plasmacytoid cells, không có tăng IgM rõ rệt hay hội chứng tăng độ quánh máu – không ủng hộ u lympho tương bào lympho bào (Lymphoplasmacytic lymphoma – LPL). Trong hoàn cảnh này, xét nghiệm MYD88 L265P không được chỉ định vì không có bằng chứng nghi ngờ LPL về lâm sàng hay huyết thanh học. Tương tự, khảo sát clonality gen IgH (Immunoglobulin Heavy chain gene) không có giá trị phân biệt giữa các thể lymphoma tế bào B nhỏ và không cần thiết khi mô học và kiểu hình miễn dịch đã khẳng định bản chất tế bào B đơn dòng. Một số marker mới như MNDA và IRTA1 được ghi nhận có độ nhạy tương đối cao cho MZL. Tuy nhiên, đây không phải là marker đặc hiệu và chưa được ứng dụng rộng rãi trong thực hành thường quy. Đáng tiếc là tại thời điểm chẩn đoán, bệnh viện chúng tôi chưa có điều kiện triển khai hai marker này.

Dù vậy, tổng hợp toàn bộ các yếu tố mô học, miễn dịch học và huyết thanh học, chúng tôi vẫn khẳng định đây là một trường hợp MZL. Vấn đề trọng tâm còn lại không nằm ở phân loại mà là câu hỏi: Liệu đây có phải thực sự là một MZL nguyên phát tại tủy xương hay không?

Mặc dù vai trò của PET/CT trong đánh giá giai đoạn và đáp ứng điều trị ở u lympho

Hodgkin (Hodgkin Lymphoma) và u lympho không Hodgkin diễn tiến nhanh (aggressive Non-Hodgkin Lymphoma) đã được xác lập rõ ràng, nhưng giá trị của PET/CT trong các u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm (indolent Non-Hodgkin Lymphoma) như MZL lại hạn chế. Do khả năng hấp thụ FDG thấp của các u lympho diễn tiến chậm, phân loại Lugano không ủng hộ việc sử dụng PET/CT để đánh giá giai đoạn, chủ yếu dựa vào CT scan [5].

Trong MZL, nghiên cứu cho thấy độ nhạy của PET/CT là 96%, với giá trị tiên đoán âm (Negative Predictive Value – NPV) đạt 100% và giá trị tiên đoán dương (Positive Predictive Value – PPV) là 83,3%. Khi phân tích từng phân nhóm, độ nhạy của PET/CT được ghi nhận như sau: MALT 95,5%, NMZL và SMZL 100%. Về chỉ số hấp thụ tối đa (SUV), MALT có SUV trung bình là 6,9 (SD = 3,7), NMZL là 6,1 (SD = 1,8), và SMZL thấp nhất với giá trị 3,4 (SD = 0,2). Sự khác biệt trong SUV giữa các phân nhóm phản ánh mức độ hoạt động chuyển hóa khác nhau của khối u. Dù không được khuyến cáo thường quy trong u lympho không Hodgkin diễn tiến chậm, PET/CT có giá trị lớn trong các trường hợp không điển hình, giúp cải thiện chẩn đoán và điều trị [6].

Trên trường hợp này, với đặc điểm tủy xương ủng hộ MZL, bệnh nhân được khảo sát hình ảnh học để tầm soát khối u nguyên phát. Kết quả CT scan không ghi nhận tổn thương bất thường rõ ràng. PET/CT phát hiện tăng hấp thụ FDG lan tỏa tại tủy xương (SUVmax 2,9), lách lớn (14cm) nhưng không tăng hấp thụ FDG, và không phát hiện các tổn thương bất thường tại hạch bạch

huyết hoặc các cơ quan khác. Trong trường hợp MZL nguyên phát tủy, PET/CT có thể giúp xác nhận chỉ có xương bắt FDG lan tỏa, không có ổ ngoại vi, hỗ trợ chẩn đoán giai đoạn khu trú ở tủy. Mặc dù SMZL có mức hấp thụ FDG thấp nhất trong các nhóm MZL, nhưng độ nhạy 100% và giá trị tiên đoán dương 100% nên bằng chứng tổn thương tại lách trên PET/CT không được ủng hộ.

Tuy nhiên bệnh nhân đã được điều trị corticoid trong một thời gian trước đó. Corticoid có thể làm mờ các triệu chứng lâm sàng và giảm hoạt động chuyển hóa của tế bào u lympho. Khả năng PET/CT âm tính giả do Corticoid hay không là một vấn đề cần quan tâm. Nghiên cứu trên nhóm u lympho không Hodgkin diễn tiến nhanh đã cho thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể về SUVmax giữa nhóm sử dụng corticoid và nhóm không sử dụng ($p = 0,61$). Điều này chứng minh rằng corticoid không làm giảm độ nhạy hoặc khả năng phát hiện của PET/CT trong u lympho không Hodgkin diễn tiến nhanh, nơi FDG có xu hướng được hấp thụ cao [7]. Rất tiếc chúng tôi không tìm được nghiên cứu về vấn đề này ở nhóm u lympho diễn tiến chậm (như MZL). Tuy nhiên Corticoid còn được ghi nhận là có thể làm thay đổi mô bệnh học, ảnh hưởng đến kết quả sinh thiết. Trên ca bệnh này, sau thời gian điều trị corticoid, hình thái tủy xương của bệnh nhân không thay đổi, mật độ tế bào và tỷ lệ tế bào lympho vẫn tương tự như ban đầu; kèm theo kích thước lách không thay đổi. Cho thấy tế bào u không bị ảnh hưởng đáng kể bởi corticoid. Điều này ủng hộ rằng corticoid có khả năng thấp gây ảnh hưởng đến giá trị SUVmax trong trường hợp này.

Tổng quan cho thấy bệnh nhân không có các đặc điểm điển hình thường gặp trong SMZL, bao gồm lách to đáng kể hoặc tăng bạch cầu lympho máu ngoại vi. Trên phết máu ngoại biên, không phát hiện tế bào lympho bất thường dạng villous – một dấu hiệu đặc trưng của SMZL. Đồng thời, sự xâm nhập của tế bào u lympho vào tủy xương không có kiểu phân bố dạng xoang, vốn là đặc điểm đặc trưng của SMZL. Ngoài ra, kết quả PET/CT cũng không hỗ trợ chẩn đoán SMZL. Dựa trên các bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng nêu trên, chẩn đoán phù hợp nhất trong trường hợp này là PBMZL.

Thiếu máu tan máu tự miễn (Autoimmune Hemolytic Anemia – AIHA) là tình trạng các kháng thể tự miễn tấn công hồng cầu, gây tan máu, và có mối liên hệ với các bệnh lý tăng sinh lympho. Khoảng 7-10% bệnh nhân u lympho không Hodgkin có thể kèm theo AIHA, trong đó MZL chiếm tỷ lệ đáng kể. AIHA có thể xuất hiện trước, đồng thời hoặc sau chẩn đoán u lympho, và đôi khi là dấu hiệu đầu tiên gợi ý bệnh nền ác tính. Nếu AIHA biểu hiện nổi bật, che lấp các triệu chứng điển hình của u lympho có thể khiến chẩn đoán trở nên khó khăn hơn [8].

Trên trường hợp này, thiếu máu là biểu hiện nổi bật ngay từ đầu, với bằng chứng tán huyết (LDH tăng, haptoglobin giảm, Coombs dương tính), nhưng lại không kèm lách to hay hạch lớn – các dấu hiệu thường gặp của u lympho. AIHA khởi phát đơn độc khiến việc định hướng ban đầu thiên về nguyên nhân miễn dịch hơn là ác tính huyết học. Tuy nhiên, diễn tiến không đáp ứng corticoid

buộc phải tìm nguyên nhân thứ phát. Nhờ tiếp cận hệ thống bao gồm sinh thiết tủy, đếm tế bào dòng chảy mẫu tủy và PET/CT – đã giúp phát hiện PBMZL. Như vậy, AIHA không chỉ là biến chứng của u lympho mà còn là dấu hiệu chỉ điểm quan trọng trong chẩn đoán sớm.

Bệnh nhân được điều trị 6 chu kỳ Rituximab – Bendamustin, đạt lui bệnh hoàn toàn (Complete remission - CR) cả về huyết học, mô học và hình ảnh học. Đáp ứng tốt với RB – phác đồ chuẩn của MZL theo NCCN – càng củng cố tính hợp lý của chẩn đoán và cho thấy đây là một trường hợp PBMZL thực sự.

IV. KẾT LUẬN

U lympho vùng rìa nguyên phát tại tủy xương là một thể bệnh hiếm gặp, dễ bị bỏ sót. Trường hợp này cho thấy chẩn đoán chỉ được xác lập sau khi tổng hợp các dữ kiện mô học, hóa mô miễn dịch, đếm tế bào dòng chảy, PET/CT và đáp ứng điều trị. Báo cáo nhấn mạnh giá trị của tiếp cận đa mô thức, đặc biệt trong các trường hợp không điển hình, để kịp thời chẩn đoán và điều trị hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2023; 98 (10), pp. 1645-57.
2. Zhou J-c, Wu M-q, Peng Z-m, Zhao W-h, Bai Z-j. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia: A retrospective study. *Med Health* 2020; 99 (7), pp. e19015.
3. Wang HY, Yang CF, Chiou TJ, Gau JP, Chen PM, Tsai CY, et al. Primary bone marrow lymphoma: A hematological emergency in adults with fever of unknown origin. *Cancer Medicine* 2018; 7 (8), pp. 3713-21.
4. Boveri E, Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Rizzi S, Vanelli L, et al. Bone marrow histology in marginal zone B-cell lymphomas: correlation with clinical parameters and flow cytometry in 120 patients. *Ann Oncol* 2009; 20 (1), pp. 129-36.
5. Gauthaman DK, Subramanyam P, Palaniswamy SS. Atypical Presentation of Marginal Zone Lymphoma as Isolated Diffuse Bone Marrow Involvement: Utility of F-18 FDG PET/CT in Diagnosis and Response Assessment. *World J Nucl Med* 2022; 21 (04), pp. 329-33.
6. Carrillo-Cruz E, Marín-Oyaga VA, de la Cruz Vicente F, Borrego-Dorado I, Ruiz Mercado M, Acevedo Banez I, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2015; 33 (4), pp. 151-8.
7. Geiger KR, Pasvolsky O, Berger T, Raanani P, Shochat T, Gurion R, et al. Effect of steroid treatment on the diagnostic yield of baseline 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive B cell lymphoma. *EJNMMI research* 2022; 12 (1), pp. 59.
8. Xing L, Zhao M, Wang Y, Feng Y, Qu Y, Duan N, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: A single-centre retrospective analysis. *Sci Rep* 2019; 9 (1), pp. 19716.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG POEMS KHÔNG ĐIỂN HÌNH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Lê Thị Yến Nhi¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Võ Thế Hiếu¹,
Nguyễn Đình Thiện¹, Lê Nguyễn Huy Thành¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng POEMS là một hội chứng cận ung thư hiếm gặp, tiên lượng nặng và liên quan đến tình trạng rối loạn dòng tương bào. Hội chứng POEMS bao gồm các biểu hiện viêm đa dây thần kinh, phì đại các tạng, bệnh lý nội tiết, tăng protein đơn dòng và các bất thường về da. Tuy nhiên, không phải người bệnh nào cũng có đầy đủ các triệu chứng trên và chẩn đoán của hội chứng này thường bị bỏ qua do biểu hiện lâm sàng đa dạng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo một trường hợp nam giới, 34 tuổi, tiền sử viêm đa dây thần kinh 05 năm, vào viện vì yếu tứ chi, phù toàn thân và sạm da. Qua thăm khám và xét nghiệm cận lâm sàng, ghi nhận tràn dịch đa màng, tổn thương xương, gan lách lớn, suy thận, tăng áp phổi, suy giáp và 5% plasmocyte trên tủy đồ. Người bệnh được chẩn đoán xác định là hội chứng POEMS không điển hình, được điều trị bằng phác đồ Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone và có đáp ứng lâm sàng. **Kết quả:** Báo cáo đóng góp thêm dữ liệu về đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và điều trị hội chứng POEMS.

Từ khoá: bệnh lý đa dây thần kinh, rối loạn dòng tương bào, hội chứng POEMS.

SUMMARY

A CASE OF POEMS SYNDROME AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Background: POEMS syndrome is a rare paraneoplastic syndrome associated with plasma cell neoplasm. The acronym of POEMS stands for polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes, but not all these conditions are present simultaneously. The diagnosis for this syndrome is frequently missed due to its varied clinical presentation. **Subjects and method:** Here we present a case of a 34-year-old man with a history of polyneuritis for 05 years, who was hospitalized due to weak limbs, swelling of bilateral lower limbs and abdomen, and skin pigmentation. Examination revealed multisystem effusion, bone lesions, hepato-splenomegaly, kidney failure, pulmonary hypertension, hypothyroidism, and 5% plasmocyte in bone marrow. A diagnosis of POEMS syndrome was made, and the patient responded to treatment with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone. **Result:** Our case report contributes more data on clinical features, diagnosis, and treatment in patients with POEMS syndrome.

Keywords: polyneuropathy, plasma cell dyscrasia, POEMS syndrome.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng POEMS (Polyneuropathy – bệnh lý đa dây thần kinh, Organomegaly – phì đại tạng, Endocrinopathy – rối loạn nội

¹Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yến Nhi

SĐT: 0942198607

Email: nganlac6798@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

tiết, M-protein – protein đơn dòng, Skin changes – thay đổi về da) là một nguyên nhân gây bệnh đa thần kinh mất myelin, kết hợp với loạn sản tế bào plasma và sản xuất quá mức yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) [1]. Đây là một tình trạng bệnh lý rất hiếm gặp, với tỷ lệ mắc < 1/1.000.000 ca mỗi năm trên toàn thế giới và khoảng 0,3/100.000 ca mỗi năm ở Nhật Bản [2]. Độ tuổi chẩn đoán trung bình trên 50 tuổi; bệnh phổ biến hơn ở nam giới với tỷ lệ nam:nữ là 2,5:1 [2].

Mặc dù cơ chế bệnh sinh của hội chứng POEMS chưa được hiểu rõ, các nghiên cứu gần đây cho thấy sự tăng sinh tế bào plasma đơn dòng và đa dòng dẫn đến việc sản xuất các cytokine tiền viêm và chất trung gian tạo mạch đóng vai trò trung tâm. Trong các chất trung gian tạo mạch, sự tăng sinh quá mức VEGF là yếu tố chính gây ra nhiều triệu chứng của bệnh. Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa trên việc đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn bắt buộc gồm bệnh lý đa dây thần kinh và protein đơn dòng, cùng với sự hiện diện của ít nhất một tiêu chuẩn chính (bệnh Castleman, tổn thương xương xơ cứng hoặc VEGF tăng cao) và ít nhất một tiêu chuẩn phụ [3].

Hiện nay vẫn chưa có hướng dẫn điều trị thống nhất cho bệnh lý này. Mục tiêu điều trị nhắm vào ức chế sự tăng sinh tế bào plasma đơn dòng. Ghép tế bào gốc tự thân từ máu ngoại vi kết hợp với hóa trị liều cao có thể mang lại cải thiện lâm sàng đáng kể và được khuyến cáo là phương pháp điều trị đầu tay cho những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn [3]. Tuy nhiên phương pháp này không được chỉ định cho các bệnh nhân trên 65 tuổi hoặc suy đa tạng nặng. Nhóm bệnh nhân này thường được điều trị bằng các thuốc điều hòa miễn dịch và chất ức chế proteasome [3]. Khi chẩn

đoán và điều trị sớm, thời gian sống trung bình là 13,7 năm [3].

Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp hội chứng POEMS đã hoàn tất ba đợt điều trị với phác đồ Bortezomib – Cyclophosphamide – Dexamethasone tại Bệnh viện Trung ương Huế. Mục đích của chúng tôi là chia sẻ những phát hiện quan sát được trong ca lâm sàng này, đặt chúng trong mối liên hệ với dữ liệu từ y văn.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 34 tuổi, có tiền sử viêm đa dây thần kinh từ tháng 11/2019 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Khoảng 3 tháng trước khi vào viện, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng yếu 2 chân, chướng bụng, da xạm. Bệnh nhân được người nhà đưa đi khám và nhập viện điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng, được chẩn đoán tràn dịch đa màng/viêm đa dây thần kinh/suy thận/suy tim. Các triệu chứng tiến triển nặng, yếu tứ chi, phù toàn thân, hạn chế vận động nên xin chuyển Bệnh viện Trung ương Huế tiếp tục điều trị. Bệnh nhân vào viện với triệu chứng nổi trội phù toàn thân, creatinin 446,7mmol/L và yếu tứ chi nên được điều trị ban đầu tại khoa Nội Thận Bệnh viện Trung ương Huế.

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân khi vào viện: Tỉnh táo, không sốt, mệt nhiều, da sạm đen và khô, niêm mạc mắt vàng, không xuất huyết dưới da. Bệnh nhân phù toàn thân, khám hạch ngoại vi âm tính. Khó thở, mệt ngực, khám hô hấp phổi giảm thông khí hai bên, ran ẩm rải rác hai phế trường, tim đều. Bệnh nhân có triệu chứng đau và hạn chế vận động vai trái và vùng cột sống thắt lưng nhiều, không thể tự đi lại mà cần có sự hỗ trợ từ gia đình. Khám lâm sàng yếu cơ tứ chi, chi dưới yếu nhiều hơn chi trên, đối xứng,

trương lực cơ giảm, phản xạ gân xương giảm, Babinski âm tính. Chụp MRI cột sống thắt lưng và cột sống cổ ghi nhận hẹp nhẹ lỗ liên hợp và phình các đĩa đệm, chưa thấy hẹp ống sống có ý nghĩa. Kết quả điện cơ đồ mất đáp ứng vận động và cảm giác thần kinh ngoại biên 2 chi dưới. Kết hợp tiền sử viêm đa dây thần kinh trước đây, hướng tới nguyên nhân gây ra triệu chứng thần kinh trên bệnh nhân này do bệnh lý viêm đa dây

thần kinh mạn tính. Siêu âm và chụp cắt lớp vi tính toàn thân ghi nhận tràn dịch đa màng: dịch màng bụng lượng nhiều, tràn dịch màng phổi hai bên lượng vừa, tràn dịch màng ngoài tim; EF 69%, PAPs = 70 mmHg; lách lớn # 17cm. Xquang xương cánh tay trái và chụp CT ngực ghi nhận hình ảnh tổn thương phổi hợp vôi ổ tiêu xương và xơ cứng xương ở đầu trên xương cánh tay trái.



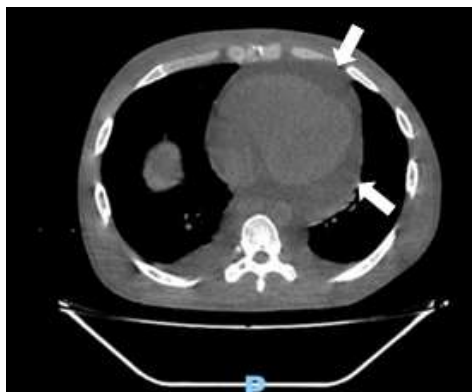
Hình 1. Hình ảnh vôi ổ tiêu xương ở 1/3 trên X-quang xương cánh tay (trái)



Hình 2. Hình ảnh tổn thương xơ cứng và tiêu xương cánh tay trái trên CT ngực



Hình 3. Hình ảnh tràn dịch màng bụng và lách lớn trên CT ổ bụng

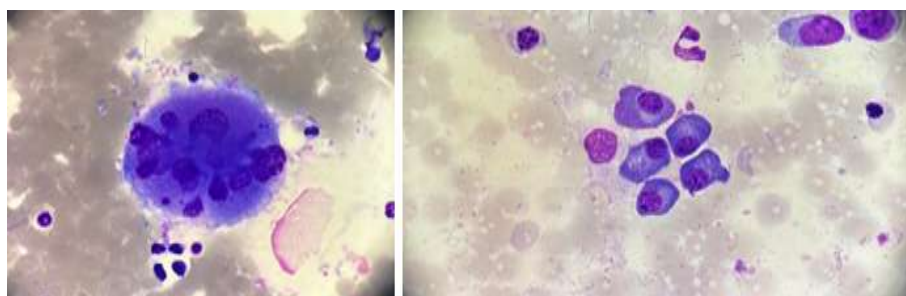


Hình 4. Hình ảnh tràn dịch màng ngoài tim trên CT ngực

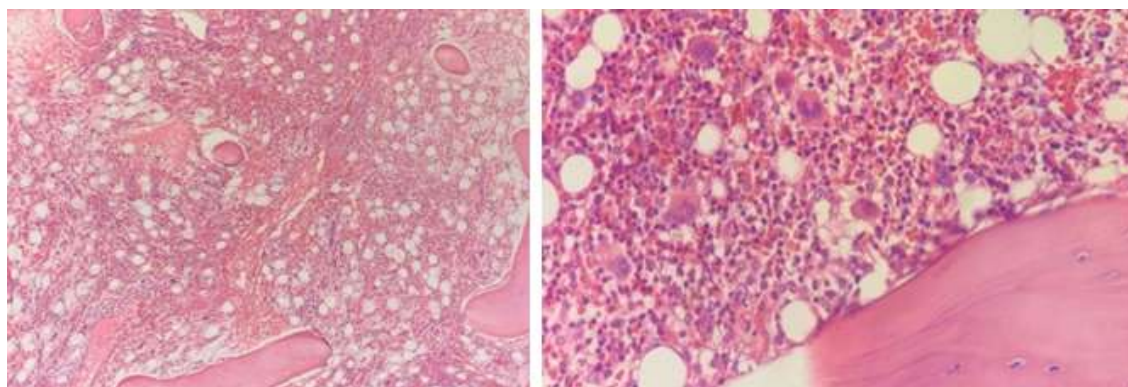
Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi chỉ ghi nhận lượng thiếu máu nhẹ (huyết sắc tố 11,1g/dL). Các xét nghiệm sinh hóa cho thấy calci toàn phần (1,77mmol/L) và canxi ion (0,8mmol/L) giảm, ure (37,43mmol/L) và creatinine (446,7mmol/L) tăng, protein và albumin máu giảm nhẹ, các giá trị sắt huyết thanh, ferritin, LDH, men gan, bilirubin gián tiếp nằm trong giới hạn bình thường. Xét nghiệm miễn dịch ghi nhận men tim tăng (pro-BNP > 35000pg/mL, hs Troponin-T 0,618ng/mL), hormon giáp tăng (FT4 10,3pmol/L, TSH 9,91μIU/mL), β_2 -microglobulin tăng nhẹ (12,6mg/L). Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân đa dạng, được chẩn đoán viêm đa dây thần kinh mạn tính/tràn dịch đa màng/suy thận/tăng áp phổi/suy giáp dưới lâm sàng, tiên lượng dè dặt.

Bệnh nhân được điều trị các thuốc giảm

đau, lợi tiểu, kháng giáp, kháng sinh, chọc tháo dịch bàng ô bụng; tuy nhiên các triệu chứng của bệnh nhân không thuyên giảm, lâm sàng và xét nghiệm diễn biến phức tạp, có nguy cơ tử vong. Hội chẩn đa ngành được tổ chức giữa các bác sĩ huyết học, nội thận, nội thần kinh. Bệnh nhân có tình trạng thiếu máu nhẹ, suy thận, chụp Xquang xương phát hiện xơ cứng xương và tiêu xương ở 1/3 trên xương cánh tay trái, do đó bệnh lý rối loạn dòng tương bào được đặt ra. Tiến hành chọc tủy và sinh thiết tủy xương đánh giá hình ảnh tế bào học, mô bệnh học tủy xương. Kết quả tủy đồ có sự hiện diện khoảng 5% tế bào plasma, nhân tròn, lệch tâm, có khoảng sáng cạnh nhân, nhiễm sắc chất kiềm, hình thái méo mó, đứng tập trung thành từng đám nhỏ; sinh thiết tủy xương bắt gặp tăng mật độ mẫu tiểu cầu, tạo cụm, gần bề xương, kích thước lớn, nhân tăng chia múi (hình 5, hình 6).



Hình 5. Tủy đồ quan sát dưới kính hiển vi vật kính x100 (tiêu bản nhuộm Giemsa)



Hình 6. Sinh thiết tủy xương quan sát dưới kính hiển vi vật kính x10 (bên trái) và x40 (bên phải)

Kết hợp tất cả các dữ liệu, hướng đến chẩn đoán hội chứng POEMS trên bệnh nhân này được đặt ra (bảng 1), chuyển bệnh nhân đến khoa Huyết học lâm sàng tiếp tục điều trị.

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng POEMS theo y văn

Tiêu chuẩn bắt buộc
- Bệnh lý viêm dây đa thần kinh mạn tính
Tiêu chuẩn chính
- Tổn thương xơ cứng xương ở 1/3 trên xương cánh tay trái
Tiêu chuẩn phụ
- Bất thường về hệ nội tiết: Tăng hormone tuyến giáp
- Bất thường về da: Da sạm và khô
- Lách lớn
- Quá tải thể tích ngoại mạch: Phù toàn thân, tràn dịch đa màng (màng bụng, màng ngoài tim, màng phổi)

Sau khi có sự tìm hiểu y văn, các khuyến cáo quốc tế về phác đồ điều trị, chúng tôi lựa chọn phác đồ VCD là một trong những lựa chọn điều trị tạm thời phù hợp trong bối cảnh hiện tại. Được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình, chúng tôi quyết định dùng phác đồ VCD (bortezomib 1,3mg/m² da tiêm tĩnh mạch ngày 1, 4, 8, 11 kết hợp cyclophosphamide 900mg/m² da/ngày truyền tĩnh mạch ngày 1 và dexamethasone 40mg/ngày tiêm tĩnh mạch từ ngày 1 - 4) kết hợp kháng sinh, lợi tiểu giảm phù nề và 25ug Levothyrox điều trị suy giáp dưới lâm sàng. Theo dõi sát các dấu hiệu lâm sàng, các chỉ

số sinh hóa và thăm dò hình ảnh. Kết thúc ba đợt điều trị, tình trạng yếu tứ chi, đau xương của bệnh nhân giảm nhiều, bệnh nhân có thể vận động, đi lại bình thường; dịch màng phổi, dịch màng bụng gần như không còn, còn tràn dịch màng ngoài tim lượng ít; giảm khô da, cải thiện sắc tố da. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và sinh hoá máu trong giới hạn bình thường, còn suy giáp dưới lâm sàng.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng POEMS là một hội chứng cận ung thư hiếm gặp, xuất phát từ rối loạn tăng sinh dòng tế bào plasma. Cơ chế bệnh sinh

của POEMS chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng được cho là xảy ra do sự hiện diện quần thể tế bào plasma đơn dòng cùng với sự gia tăng VEGF, IL-6, TNF- α và IL-1 β [1]. IL-1 β và IL-6 có khả năng kích thích sản xuất VEGF. VEGF là cytokine được biểu hiện bởi tạo cốt bào trong tủy xương, đại thực bào, tế bào u (bao gồm tế bào plasma) và mẫu tiểu cầu/tiểu cầu [3]. VEGF được cho là đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh, nhờ tác động lên tế bào nội mô, gây gia tăng nhanh và có hồi phục tính thấm thành mạch, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo mạch. Sự sản xuất quá mức VEGF có khả năng gây ra nhiều triệu chứng, bao gồm tràn dịch màng phổi, cổ trướng và phù nề, u mạch máu ở da, và có thể là cả bệnh lý thần kinh ngoại biên. Hơn 95% bệnh nhân mắc hội chứng POEMS có các tế bào plasma đơn dòng chỉ sản xuất chuỗi nhẹ lambda, các tế bào plasma này thường sử dụng nhóm gen mã hóa chuỗi nhẹ immunoglobulin lambda (IGLV1) cùng một số đột biến định hình trong các gen IGLV1-40 và IGLV1-44 [4]. Ngoài ra, nhiều bất thường nhiễm sắc thể có liên quan đến căn nguyên và tiên lượng của hội chứng POEMS gồm: monosomy 13, trisomy 3 và 7, chuyển đoạn 14q32, mất đoạn 13q14 [3].

Giống như các hội chứng khác có sinh lý bệnh chưa rõ ràng, hội chứng POEMS được chẩn đoán dựa trên chùm các triệu chứng, dấu hiệu và xét nghiệm. Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa trên việc đáp ứng đầy đủ hai tiêu chuẩn bắt buộc gồm bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên và bằng chứng về sự tăng sinh protein đơn dòng, cùng với sự hiện diện của ít nhất một tiêu chuẩn chính (bệnh Castleman, tổn thương xương xơ cứng hoặc nồng độ VEGF tăng cao) và ít nhất một tiêu chuẩn phụ: bệnh lý nội tiết (tuyến giáp, tuyến

cận giáp, tuyến yên, tuyến thượng thận, tuyến tụy, tuyến sinh dục), bất thường về da, gan/lách/hạch to, quá tải thể tích ngoại mạch, tăng tiểu cầu hoặc đa hồng cầu, phù gai thị [3]. Trên bệnh nhân của chúng tôi ghi nhận tiêu chuẩn bắt buộc có bệnh lý viêm đa dây thần kinh mạn tính, tiêu chuẩn chính có tổn thương xương xơ cứng ở 1/3 trên xương cánh tay trái, và 4/6 tiêu chuẩn phụ gồm tăng hormone giáp, lách lớn, da khô và sạm, tràn dịch đa màng. Mặc dù chưa có các xét nghiệm định lượng M-protein đơn dòng, định lượng chuỗi nhẹ, điện di protein hay điện di miễn dịch cố định để cung cấp bằng chứng về tăng sinh đơn dòng tế bào plasma, tuy nhiên chẩn đoán hội chứng POEMS không điển hình vẫn được đặt ra. Nghiên cứu của He và cộng sự đã ghi nhận trên 13 trường hợp mắc hội chứng POEMS không điển hình không phát hiện được tình trạng tăng sinh đơn dòng của tế bào plasma; tỷ lệ mắc bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên, phì đại các cơ quan, biến đổi ở da, quá tải thể tích ngoại mạch lần lượt là 100%, 100%, 92% và 100% [5].

Bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên liên quan đến rối loạn tế bào plasma chủ yếu thuộc thể mất myelin. Triệu chứng điển hình thường bắt đầu bằng rối loạn cảm giác đối xứng ở xa, sau đó tiến triển thành yếu cơ vận động, lan dần đến các vùng gần. Mặc dù cơ chế tổn thương thần kinh chưa được làm rõ, một số bệnh nhân có tăng IgM đơn dòng có glycoprotein liên kết với protein M trên bao myelin, các báo cáo gần đây cũng gợi ý tổn thương thần kinh có thể qua trung gian bổ thể [6]. Do đó, hội chứng POEMS thường nhầm lẫn với bệnh viêm đa dây thần kinh huỷ myelin mạn tính (CIDP). Bệnh nhân của chúng tôi được làm điện cơ đồ, kết quả ghi nhận mất đáp ứng vận động và cảm giác thần

kinh ngoại biên 2 chi dưới, không phù hợp CIDP. Do có tình trạng rối loạn tăng sinh tế bào plasma, hội chứng POEMS có thể bị nhầm lẫn với một số bệnh như đa u tủy xương, bệnh tăng gamma đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (MGUS) và bệnh amyloidosis [3]. Đặc điểm tủy xương kết hợp xét nghiệm miễn dịch giúp phân biệt hội chứng POEMS với các bệnh lý tăng sinh tế bào plasma khác. Khoảng 50% bệnh nhân POEMS có tỷ lệ tế bào plasma chỉ chiếm khoảng 5%, thấp hơn nhiều so với đa u tủy xương [7]. Trong một nghiên cứu, 94% bệnh nhân POEMS sinh thiết tủy xương ghi nhận mật độ mẫu tiêu cầu tăng và tập trung thành đám, bắt gặp các đám tế bào lympho phản ứng, kèm tăng cao VEGF; những đặc điểm này không có trong MGUS, đa u tủy xương hay bệnh amyloidosis [8]. Bệnh nhân của chúng tôi tiến hành chọc tủy và sinh thiết tủy xương ghi nhận tỷ lệ tế bào plasma trong tủy khoảng 5%, nhân tròn, lệch tâm, có khoảng sáng cạnh nhân, hình thái méo mó, rải rác hoặc tập trung thành các cụm nhỏ, mật độ mẫu tiêu cầu tăng cao, nhân tăng chia múi, tập trung thành đám, rải rác cạnh bề xương.

Do sự hiếm gặp của hội chứng POEMS nên hiện tại vẫn chưa có hướng dẫn điều trị chuẩn. Mặc dù có mối liên quan giữa sự đáp ứng bệnh và nồng độ VEGF giảm, nhưng phần lớn kinh nghiệm lâm sàng cho thấy kết quả điều trị thành công chủ yếu gắn liền với việc nhắm vào rối loạn tế bào plasma đơn dòng thay vì chỉ tập trung vào VEGF bằng kháng thể kháng VEGF [3]. Xạ trị được khuyến cáo cho những bệnh nhân có 1 - 3 tổn thương xương khu trú, không xâm lấn tủy xương trên sinh thiết mào chậu. Đối với những bệnh nhân hình ảnh học ghi nhận có trên 3 tổn thương xương hoặc có xâm lấn tủy xương trên sinh thiết mào chậu, ASCT được

khuyến cáo là liệu pháp điều trị đầu tay [7]. Theo nghiên cứu của Suichi và cộng sự (2019) tại Nhật Bản, ASCT đã chứng minh hiệu quả cao nhất, tỷ lệ sống sót không tái phát sau 5 năm đạt 78% [2]. Tuy nhiên ASCT không được chỉ định ở những bệnh nhân lớn tuổi, có tình trạng suy chức năng cơ quan hoặc tràn dịch nặng [7]. Đối với nhóm bệnh nhân không đủ điều kiện ghép tế bào gốc, cân nhắc điều trị tiêu chuẩn với một trong các lựa chọn: lenalidomide hoặc thalidomide kết hợp dexamethasone, mephalan liều thấp kết hợp dexamethasone, bortezomib kết hợp dexamethasone và/hoặc cyclophosphamide. Đối với nhóm bệnh nhân nguy cơ cao, tái phát hoặc cần đánh giá thêm, daratumumab được khuyến cáo [7].

Trường hợp bệnh nhân của chúng tôi là nam giới còn trẻ (34 tuổi), tuy nhiên bệnh nhân có tình trạng tràn dịch đa màng nặng, suy nhiều chức năng cơ quan như suy thận, suy giáp, tăng áp phổi; do đó không thể lựa chọn phương pháp điều trị đầu tay là ASCT, cần điều trị hỗ trợ ổn định tình trạng bệnh trước. Chúng tôi lựa chọn điều trị phác đồ bortezomib kết hợp dexamethasone và cyclophosphamide cho bệnh nhân này. Bortezomib là một chất ức chế proteasome, ức chế bài tiết VEGF và IL-6, ngăn chặn sự tạo mạch và thúc đẩy tế bào B chết theo chu trình. Bortezomib có thể giúp giảm tràn dịch màng phổi, cổ trướng và tăng áp động mạch phổi trong POEMS [7]. Các báo cáo ca lâm sàng nổi bật việc sử dụng liệu pháp bortezomib và dexamethasone kết hợp xạ trị hoặc ASCT mang lại cải thiện đáng kể nồng độ VEGF huyết thanh cũng như bệnh lý thần kinh ngoại biên mà không gây độc tính đáng kể [9]. Bệnh nhân có tình trạng quá tải dịch và phù toàn thân, bao gồm phù ngoại vi, cổ trướng, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng

ngoài tim, suy thận. Trong một số nghiên cứu, phác đồ VCD giúp cải thiện đáng kể triệu chứng, giúp bệnh nhân giảm tình trạng phù mà không phụ thuộc vào lợi tiểu [10]. Một nghiên cứu khác tại Thượng Hải – Trung Quốc sử dụng phác đồ cyclophosphamide - bortezomib - dexamethasone 3 – 6 chu kỳ điều trị cho 20 bệnh nhân POEMS mới chẩn đoán, ghi nhận tỷ lệ đáp ứng huyết học là 76%, 88% có đáp ứng VEGF, không ghi nhận trường hợp nào diễn tiến thần kinh xấu đi [9].

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị hội chứng POEMS dựa trên nhiều yếu tố: (1) đáp ứng huyết học: giảm nồng độ protein M trong máu, số lượng tế bào plasma trong tủy xương; (2) giảm nồng độ VEGF; (3) đáp ứng về sự tiến triển của tổn thương xương trên hình ảnh X-quang/CT/MRI/PET; (4) cải thiện triệu chứng lâm sàng, giới hạn ở các hệ cơ quan gây nhiều biến chứng lâm sàng nhất, như đánh giá bệnh lý thần kinh ngoại biên, thăm dò chức năng hô hấp và đánh giá tình trạng quá tải dịch ngoài mạch [3].

Bệnh nhân của chúng tôi sau ba đợt điều trị với phác đồ VCD (bortezomib 1,3mg/m² da tiêm tĩnh mạch ngày 1, 4, 8, 11 kết hợp cyclophosphamide 900mg/m² da/ngày truyền tĩnh mạch ngày 1 và dexamethasone 40mg/ngày tiêm tĩnh mạch từ ngày 1 - 4) có đáp ứng đáng kể về mặt lâm sàng. Tình trạng yếu tứ chi, đau xương giảm nhiều, bệnh nhân có thể vận động, đi lại bình thường; dịch màng phổi, dịch màng bụng gần như không còn, còn tràn dịch màng ngoài tim lượng ít; giảm khô da, cải thiện sắc tố da. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và sinh hoá máu trong giới hạn bình thường, còn suy giáp dưới lâm sàng. Tiếp tục theo dõi điều trị thêm, nếu lâm

sàng của bệnh nhân ổn định, phù hợp ghép tế bào gốc sẽ được đưa vào chương trình ghép.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng POEMS là một bệnh hiếm gặp. Các tài liệu và nghiên cứu về kết quả của những bệnh nhân này cũng khan hiếm. Mặc dù việc điều trị còn chưa rõ ràng, tuy nhiên nếu chẩn đoán và điều trị sớm, tiên lượng bệnh khá. Ca bệnh của chúng tôi cung cấp một cái nhìn chi tiết mô tả trường hợp hội chứng POEMS không điển hình, chưa có bằng chứng tăng sinh đơn dòng của tế bào plasma, có biến chứng viêm đa dây thần kinh mạn tính, tràn dịch đa màng, rối loạn nội tiết. Bệnh nhân đã hoàn tất ba đợt điều trị, đạt được đáp ứng ban đầu về lâm sàng; tuy thời gian theo dõi không dài nhưng cũng thấy hiệu quả tích cực và an toàn của phác đồ VCD, mở ra hy vọng nâng cao tỷ lệ sống sót và lui bệnh trong tương lai.

V. KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy trường hợp POEMS này không thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán bắt buộc, do đó đây là một trường hợp không điển hình. Chúng tôi xin đưa ra một số kiến nghị như sau: Để chẩn đoán xác định hội chứng POEMS cần phân biệt viêm đa dây thần kinh trong hội chứng này với CIPD, viêm đa dây thần kinh do tự miễn,... và làm thêm các xét nghiệm tìm bằng chứng tăng sinh đơn dòng tế bào plasma như xét nghiệm định lượng M-protein đơn dòng, định lượng chuỗi nhẹ, điện di protein hay điện di miễn dịch cố định để thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán bắt buộc của bệnh. Bên cạnh sự cải thiện triệu chứng lâm sàng, cần theo dõi đáp ứng điều trị thêm bằng các xét nghiệm như kiểm tra nồng độ protein M trong máu, đánh giá số lượng tế bào plasma

bằng tủy đồ, các xét nghiệm hình ảnh đánh giá sự tiến triển của tổn thương xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I.** Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *The Lancet*. 1996 Mar 9;347(9002):702.
2. **Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, et al.** Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology*. 2019 Sep 3;93(10):e975–83.
3. **Dispenzieri A.** POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2023;98(12):1934–50.
4. **Bender S, Javaugue V, Saintamand A, Ayala MV, Alizadeh M, Filloux M, et al.** Immunoglobulin variable domain high-throughput sequencing reveals specific novel mutational patterns in POEMS syndrome. *Blood*. 2020 May 14;135(20):1750–8.
5. **He T, Zhao A, Zhao H, Cai H, Feng J, Zhang L, et al.** Clinical characteristics and the long-term outcome of patients with atypical POEMS syndrome variant with undetectable monoclonal gammopathy. *Ann Hematol*. 2019 Mar;98(3):735–43.
6. **Braun PE, Frail DE, Latov N.** Myelin-Associated Glycoprotein Is the Antigen for a Monoclonal IgM in Polyneuropathy. *Journal of Neurochemistry*. 1982;39(5):1261–5.
7. **Bou Zerdan M, George TI, Bunting ST, Chaulagain CP.** Recent Advances in the Treatment and Supportive Care of POEMS Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Nov 27;11(23):7011.
8. **Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A, Morice WG, Kurtin PJ, Hoyer JD.** Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011 Jun 16;117(24):6438–44.
9. **He H, Fu W, Du J, Jiang H, Hou J.** Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *British Journal of Haematology*. 2018;181(1):126–8.
10. **Warsame R, Kohut IE, Dispenzieri A.** Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS. *Eur J Haematol*. 2012 Jun;88(6):549–50.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP CHUYỂN DẠNG RICHTER HIẾM GẶP TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hồng Sơn¹, Trần Thu Thủy¹, Phí Thị Nguyệt Anh¹,
Trần Đăng Quân¹, Nguyễn Quốc Nhật¹, Bạch Quốc Khánh^{1,2}

TÓM TẮT

Chuyển dạng Richter (Richter transformation - RT) đại diện cho sự phát triển của u Lympho xâm lấn ở những người đã từng hoặc được chẩn đoán đồng thời mắc Lơ xê mi kinh dòng Lympho (CLL) và được đặc trưng bởi sự mở rộng hạch. Đây là một trạng thái bệnh lý hiếm gặp, chiếm khoảng 2 - 10% số người bệnh chẩn đoán CLL. Ở đây, chúng tôi mô tả một người bệnh chẩn đoán chuyển dạng Richter – U Lympho tế bào B lớn lan tỏa sau CLL đã điều trị thất bại với 2 phác đồ Rituximab-chlorambucin (RC) và Acalabrutinib. Hiện tại người bệnh đã đạt được lui bệnh với phác đồ điều trị thuốc mới ức chế chọn lọc BCL2 kết hợp với hóa trị liệu R-EPOCH. Chúng tôi cũng thực hiện đánh giá tài liệu toàn diện về RT, đặc biệt nhấn mạnh vào mô hình sinh học, ý nghĩa tiên lượng, phương pháp điều trị hiện có và các hướng mới trong phương thức điều trị.

Từ khóa: Chuyển dạng Richter, Lơ xê mi kinh dòng Lympho, u Lympho tế bào B lan tỏa lớn, Acalabrutinib.

SUMMARY

A RARE CASE OF RICHTER'S TRANSFORMATION AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Richter transformation (RT) represents the development of aggressive Lymphoma in individuals with a previous or concurrent diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL) and is characterized by lymph node enlargement. It is a rare disease state, accounting for approximately 2-10% of patients diagnosed with CLL. Here, we describe a patient diagnosed with Richter's transformation - Diffuse large B-cell lymphoma after CLL who was treated unsuccessfully with 2 regimens rituximab-chlorambucin (RC) and acalabrutinib. The patient has now achieved remission with a new treatment regimen of selective BCL2 inhibitors combined with R-EPOCH chemotherapy. We also performed a comprehensive literature review of RT, with particular emphasis on the biological model, prognostic significance, current treatments, and new directions in treatment modalities.

Keywords: Richter transformation (RT), chronic lymphocytic leukemia (CLL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), acalabrutinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù bệnh Lơ xê mi kinh dòng Lympho (CLL) được xếp vào nhóm bệnh ung thư độ ác tính thấp, tiến triển chậm, nhưng khoảng 2 – 10% trường hợp người

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn

SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

bệnh sẽ tiến triển thành u Lympho có độ ác tính cao, điển hình là u Lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) và đôi khi thành u Lympho Hodgkin [1]. Hội chứng này được mô tả lần đầu vào năm 1928 bởi Maurice Richter ở trên người bệnh có liên quan đến CLL; và phải đến khoảng 40 năm sau, năm 1964, thuật ngữ "Hội chứng Richter" (Richter syndrome - RS) mới được đưa ra để mô tả những trường hợp DLBCL xảy ra ở những người bệnh mắc CLL [2]. Đến năm 2022, trong bản cập nhật lần thứ năm của WHO đã đưa ra thuật ngữ chuyển dạng Richter (Richter transformation - RT) thay thế cho hội chứng Richter (RS) [3]. Khoảng 80% trường hợp DLBCL tiến triển sau CLL có liên quan với CLL về mặt nguồn gốc và thời gian sống trung bình của những người bệnh này là khoảng 1 năm. Ngược lại, 20% người bệnh còn lại có DLBCL thứ phát không liên quan về mặt nguồn gốc với CLL và có tiên lượng tương tự như DLBCL mới chẩn đoán [2].

RT thường đặc trưng bởi tình trạng lâm sàng xấu đi đột ngột, các triệu chứng toàn thân rầm rộ, sự tăng nhanh chóng về kích thước và số lượng của hạch to hoặc tổn thương ngoài hạch. Các đặc điểm ít được báo cáo hơn bao gồm sự hiện diện của bệnh lý Globulin đơn dòng, tổn thương tiêu xương và nhiều thay đổi về di truyền tế bào - những yếu tố này hiếm thấy trong CLL. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày một trường hợp lâm sàng chuyển dạng RT trên nền CLL đã được chẩn đoán và theo dõi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Người bệnh nam 52 tuổi được chẩn đoán CLL giai đoạn Binet B từ tháng 03/2021 với trạng thái gen Immunoglobulin chuỗi nặng biến đổi (IGHV) không bị đột biến, đột biến

gen TP53 âm tính, lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) cho thấy bất thường nhiễm sắc thể Trisomy 12 dương tính, kiểu hình miễn dịch đặc trưng của CLL (LAIPs: CD19+/CD20+/CD23+/CD5+/CD22+/Kappa/FMC7-). Người bệnh đã được đăng ký vào một thử nghiệm lâm sàng lựa chọn điều trị 6 chu kỳ phác đồ Ritunimab kết hợp Chlorambucil, kết thúc vào tháng 09/2021. Tuy nhiên, người bệnh chỉ đạt được đáp ứng lui bệnh một phần, sau đó được tiếp tục theo dõi định kỳ. Đến tháng 03/2022, số lượng bạch cầu Lympho máu ngoại vi có xu hướng tăng dần và đến tháng 08/2022, người bệnh xuất hiện trở lại các triệu chứng về nhiều hạch to, gan to và lách to, người bệnh đã được đánh giá lại huyết tủy đồ, phân loại miễn dịch; chẩn đoán CLL giai đoạn tiến triển và đã được chuyển đổi lựa chọn điều trị với Acalabrutinib 100 mg, 2 lần/ngày, dùng liên tục hàng ngày.

Sau gần hai năm điều trị bằng Acalabrutinib, người bệnh tái khám trong tình trạng số lượng bạch cầu ngoại vi tăng cao, nổi nhiều hạch lớn tiến triển nhanh, gan lách to và xuất hiện rõ các triệu chứng B (mệt mỏi, sụt cân 5 kg/2 tháng). Ngày 03/07/2024, thuốc Acalabrutinib được ngừng. Khoảng hai tuần sau, người bệnh nhập viện với nhiều hạch lớn vùng cổ, nách, bẹn hai bên (kích thước lớn nhất 2×3 cm), kèm gan và lách to rõ. Xét nghiệm ghi nhận: Số lượng bạch cầu 250,53 g/l (Lympho chiếm 98%), LDH máu 24,409 u/l, β 2-microglobulin 2,250 μ g/l. Chụp CT toàn thân cho thấy xâm lấn hạch diện rộng tại trung thất, ổ bụng, gan và lách. Do bạch cầu tăng quá cao và nguy cơ tiêu u, bệnh nhân được chỉ định gạn bạch cầu tạm thời.

Trong thời gian này, chúng tôi tiến hành đánh giá lại toàn diện nhằm xác định giai đoạn bệnh và nguyên nhân gây biểu hiện lâm

sàng rằm rộ. Huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương cho thấy tăng sinh mạnh tế bào Lympho B trưởng thành (**Bảng 1, Hình 1**). Phân tích miễn dịch tủy xương ghi nhận kiểu hình gần tương đồng với thời điểm chẩn đoán

(CD19+/CD20+/CD22+/CD23+/CD200+/CD79b+/Kappa+/FMC7-). Tuy nhiên, xuất hiện sự biểu hiện mạnh của các dấu ấn HLA - DR và CD20 trong giai đoạn hiện tại. CD5 không được đánh giá do cơ sở hết hóa chất.

Điểm khác biệt quan trọng nhất so với thời điểm chẩn đoán là kết quả mô bệnh học mảnh sinh thiết hạch cổ. Cấu trúc hạch bị phá vỡ hoàn toàn, mô u gồm các tế bào kích

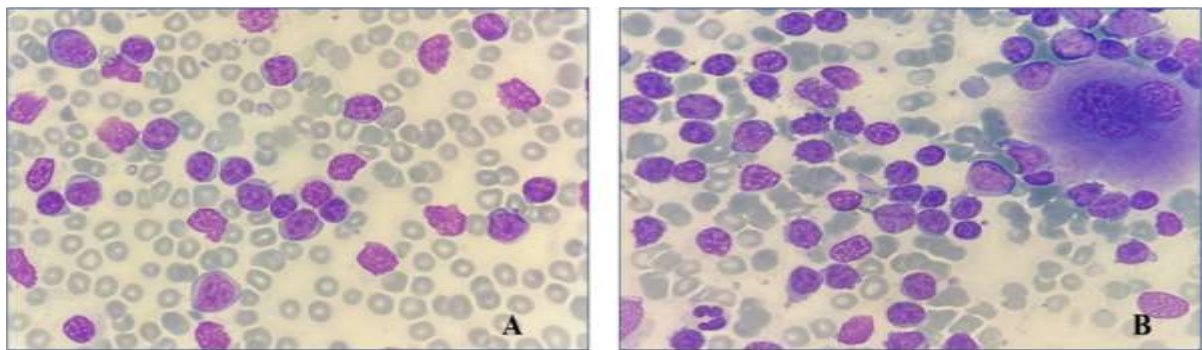
thước lớn, nhân to có hạt nhân rõ, nguyên sinh chất hẹp, gặp nhiều hình ảnh phân bào. Hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính với CD20, CD79a, CD5, CD23, BCL2, MUM1, CD43 và Ki-67 khoảng 60%. Hình ảnh phù hợp với u Lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) type không tâm mầm thứ phát sau CLL – đặc trưng của chuyển dạng Richter (**Hình 2**).

Về đặc điểm di truyền: Tế bào Lympho tủy xương có FISH dương tính với Trisomy 12; nhiễm sắc thể phân bào (Mitose) âm tính. Giải trình tự tế bào Lympho máu ngoại vi cho kết quả âm tính với đột biến TP53, và IGHV ở trạng thái không đột biến (**Bảng 1**).

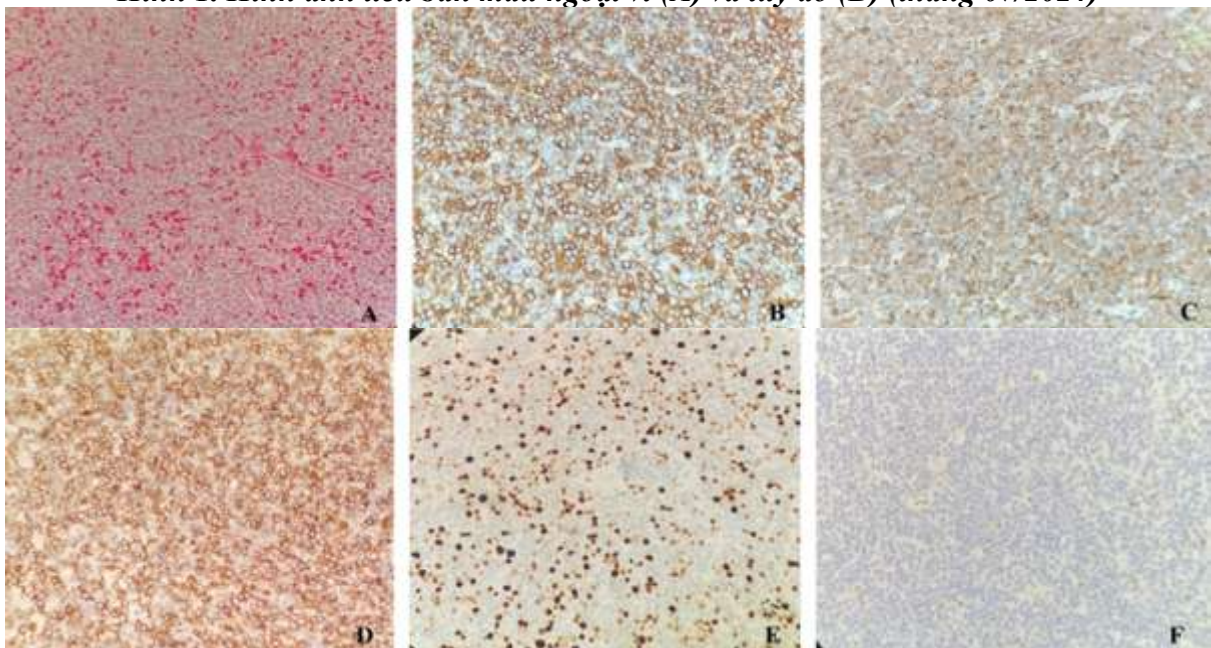
Bảng 1. Các xét nghiệm khi chuyển dạng Richter (tháng 07/2024)

Tên xét nghiệm	Nội dung
Tổng phân tích tế bào máu	Hb 103 g/l, số lượng tiểu cầu 201 g/l, SLBC 250,53 g/l (dòng Lympho chiếm 98%)
Sinh hóa máu	Ure 6,9, Creatinine 129, Acid uric 696, LDH 24409, K ⁺ 3,58, Canxi TP 2,39, B2M 8,47
Định lượng các Ig	IgA 12,8, IgG 772,4, IgM 29,1, IgE < 17,5, Kappa 175, Lambda 9,88
Tủy đồ	Số lượng tế bào tủy 690 g/l. Tăng sinh mạnh tế bào Lympho trưởng thành (chiếm 91%, trong đó tỷ lệ tiền lympho chiếm 9%)
Sinh thiết tủy xương	Tăng sinh tế bào dòng Lympho (khoảng 80%): Kích thước nhỏ và trung bình, nhân thô, nguyên sinh chất hẹp, phân bố lan tỏa. Xơ ít.
Phân loại miễn dịch	Tăng tỷ lệ Lympho B trưởng thành trong tủy xương, với kiểu hình miễn dịch CD22+/CD23+/FMC7-/CD200+/CD79b+, nghĩ đến LXM kinh dòng Lympho B
Sinh thiết hạch cổ	Cấu trúc hạch bị phá vỡ hoàn toàn. Mô u tăng sinh lan tỏa tế bào kích thước lớn, nhân lớn, có hạt nhân, NSC hẹp. Gặp nhiều nhân chia
Hóa mô miễn dịch hạch	Dương tính: CD20, CD79a, CD5, CD23, BCL2, MUM1, CD43, Ki-67 (60%) Âm tính: CD3, CD10, BCL6, Cyclin D1, Sox11, C-Myc -> Hình ảnh phù hợp với u Lympho tế bào B lớn lan tỏa type không tâm mầm (sau CLL)
Công thức nhiễm sắc thể	Mitose âm tính (không có kỳ giữa có thể phân tích để phân tích nhiễm sắc thể)
FISH	Âm tính: del(17p13), del(13q14), del(13q34)

	Dương tính: + 12
Giải trình tự gen (NGS)	TP53: Âm tính Tình trạng gen IGHV: Không đột biến
Cắt lớp vi tính toàn thân	Gan to (kích thước dọc gan 22,5 cm), lách to (kích thước dọc lách 16 cm). Nhiều hạch vùng góc hàm, dọc bó mạch cảnh, hố thượng đòn hai bên. Nhiều hạch vùng trung thất, rốn phổi, góc tâm hoành. Hạch nách 2 bên. Nhiều hạch tập trung thành đám vùng rốn gan, rốn lách, bao quanh các mạch máu lớn, hạch bẹn. Hạch kích thước lớn nhất 2x4 cm.

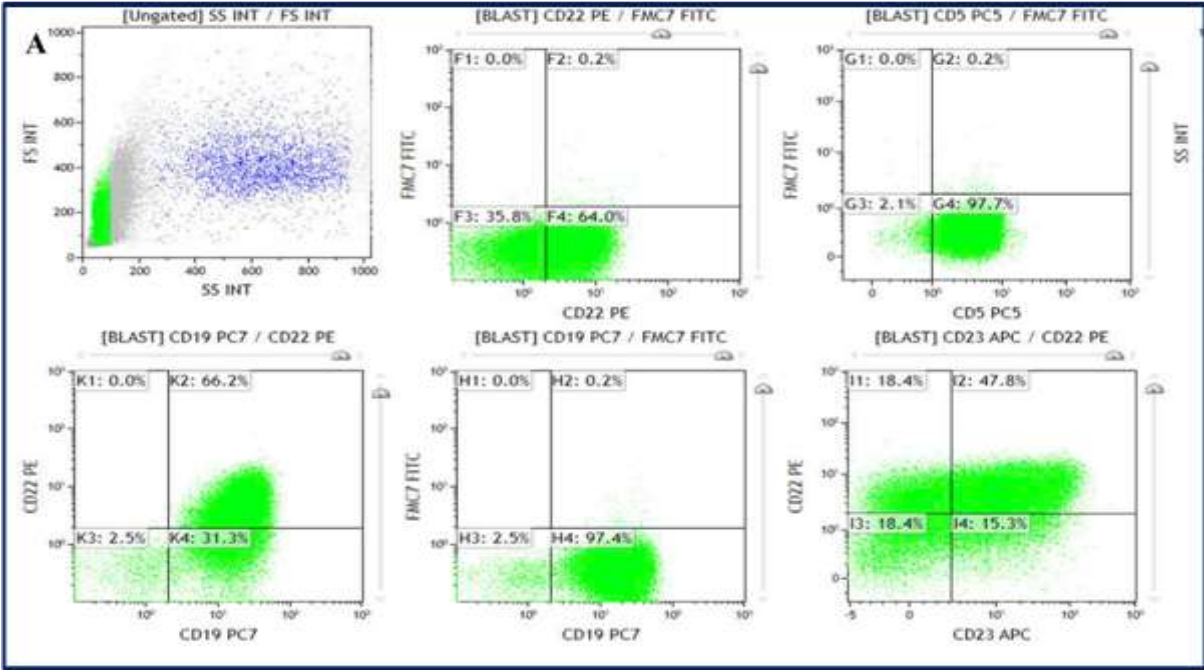


Hình 1. Hình ảnh tiêu bản máu ngoại vi (A) và tủy đồ (B) (tháng 07/2024)

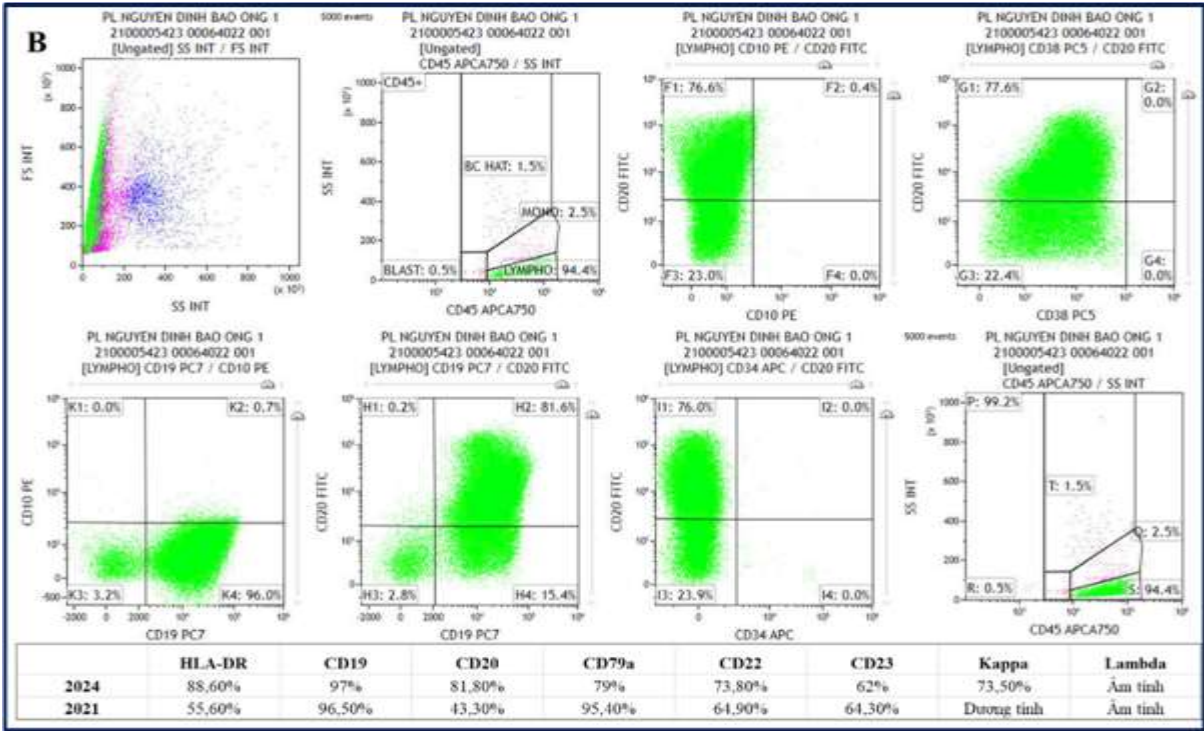


Hình 2. Hình ảnh sinh thiết hạch cổ. Chẩn đoán u lympho tế bào B lớn lan tỏa

Cấu trúc hạch bị phá vỡ hoàn toàn. Mô u tăng sinh lan tỏa tế bào kích thước lớn, nhân lớn, có hạt nhân, NSC hẹp, gặp nhiều nhân chia (A, Hematoxylin eosin). Các tế bào lớn dương tính với CD20 (B), BCL2 (C), CD5 dương tính (D) và Ki-67 (E), âm tính với Cyclin D1 (F).



A. Hình ảnh PLMD lúc chẩn đoán năm 2021

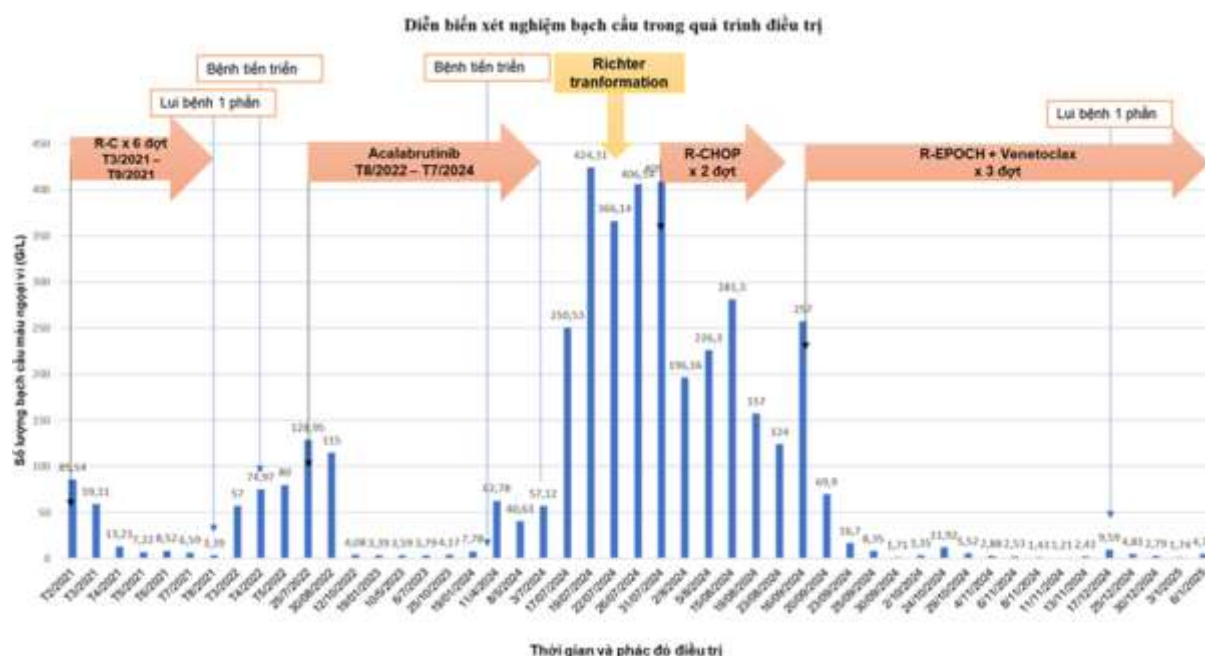


B. Hình ảnh PLMD khi chuyển dạng Richter năm 2024

Hình 3. Hình ảnh phân loại miễn dịch (PLMD) tủy xương

Bệnh nhân được chẩn đoán chuyển dạng Richter sang u Lympho tế bào B lớn lan tỏa sau Lơ xê mi kinh dòng Lympho. Trước bối cảnh lâm sàng rầm rộ, số lượng bạch cầu tăng cao, các chiến lược điều trị đã được đưa ra. (1) Cần phải giảm nhanh chóng số lượng bạch cầu và dự phòng nguy cơ tiêu khối u. Một số phác đồ điều trị được đặt ra bao gồm: Hóa trị liệu miễn dịch với phác đồ R-CHOP, R-methylprednisolone liều cao (R-HDMP),

FCR, BR... (2) Cân nhắc việc có nên sử dụng lại Acalabrutinib, hoặc thay thế sang thuốc BTKi khác hoặc lựa chọn một thuốc nhắm đích mới, Venetoclax. (3) Đánh giá khả năng tiếp cận với ghép tế bào gốc tự thân hoặc đồng loài. Sau khi trao đổi tình trạng bệnh với gia đình và người bệnh, dựa trên khả năng tiếp cận, chi phí điều trị; phác đồ R-CHOP đã được lựa chọn.



Hình 4. Diễn biến đáp ứng điều trị

Sau 2 đợt được điều trị với phác đồ R-CHOP, tình trạng hạch và gan lách to không có xu hướng nhỏ lại; số lượng bạch cầu máu ngoại vi vẫn ở mức rất cao 257 g/l. Người bệnh được đánh giá là đáp ứng kém với phác đồ R-CHOP. Chính vì vậy, việc lựa chọn phác đồ tiếp rất khó khăn khi bệnh nhân đã thất bại với 2 phác đồ điều trị (RC, Acalabrutinib), không đáp ứng với phác đồ R-CHOP. Sau đó, chúng tôi đã quyết định

lựa chọn phác đồ R-EPOCH kết hợp với Venetoclax (Hình 4). Bệnh nhân đã đạt được lui bệnh một phần sau 2 đợt điều trị phác đồ VR-EPOCH. Hiện tại bệnh nhân vẫn đang tiếp tục liệu trình điều trị tiếp theo.

III. BÀN LUẬN

3.1. Tổng quan, cơ chế bệnh sinh

Chuyển dạng Richter (RT) là sự biến đổi mô học của CLL thành các thể u Lympho ác

tính hơn, thường gặp nhất là DLBCL hoặc Hodgkin Lymphoma, với tỉ lệ khoảng 2 – 10% trong suốt quá trình bệnh. Cơ chế bệnh sinh chưa hoàn toàn rõ, nhưng có liên quan đến các đặc điểm di truyền như IGHV không đột biến, del (17p), đột biến TP53, NOTCH1, MYC và mất CDKN2A [4], [5]. Những bất thường này góp phần tạo nên kiểu hình xâm lấn và kháng điều trị của RT. Tỷ lệ RT cũng tăng theo số lượng phác đồ đã sử dụng [6]. Ở ca bệnh của chúng tôi là trường hợp đầu tiên tại Việt Nam ghi nhận RT sau điều trị Acalabrutinib.

3.2. Chẩn đoán xác định, chẩn đoán phân biệt

RT thường biểu hiện với hạch lớn nhanh, triệu chứng toàn thân và thâm nhiễm ngoài hạch. PET/CT giúp lựa chọn vị trí sinh thiết tối ưu, với SUVmax ≥ 10 trên ảnh chụp PET đã được chứng minh là một dấu hiệu tin cậy để phân biệt chuyển dạng Richter với CLL [1], [7]. Chẩn đoán xác định dựa vào mô bệnh học hạch, với hình ảnh nguyên bào miễn dịch và kiểu hình tế bào B không tâm mầm. Cần phân biệt RT với CLL tăng tốc (Ki-67 $> 40\%$) hoặc sự tiến triển thành Lơ xê mi kinh dòng tiền Lympho (CLL/PLL), vốn không được xem là sự chuyển đổi mô học mà

là tự tiến triển của CLL. Trong ca bệnh của chúng tôi, chẩn đoán xác định RT dựa trên sinh thiết hạch cổ, loại trừ CLL/PLL nhờ huyết tủy đồ (tiền lympho chiếm 9%, tăng sinh mạnh mẽ tế bào Lympho trưởng thành 82%) và đặc điểm mô bệnh học đặc trưng của DLBCL sau CLL (**Bảng 1, Hình 2**).

3.3. Tiên lượng và điều trị

Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất là mối liên quan dòng tế bào giữa DLBCL và CLL. Chuyển dạng Richter sang DLBCL không liên quan đến dòng tế bào CLL ban đầu, khi đó bệnh có tiên lượng tương đối tốt và được điều trị như một trường hợp DLBCL mới mắc. Ngược lại, DLBCL có liên quan đơn dòng với CLL có tiên lượng xấu hơn, với thời gian sống trung vị dưới 1 năm và việc tham gia thử nghiệm lâm sàng là lựa chọn ưu tiên [2]. Trong trường hợp không có thử nghiệm phù hợp, có thể sử dụng các phác đồ hóa trị miễn dịch chuẩn dành cho DLBCL như R-CHOP, R-EPOCH, R-hyper-CVAD, hoặc các phối hợp có Venetoclax (VR-CHOP, VR-EPOCH), dù tỷ lệ đáp ứng còn hạn chế. Việc lựa chọn phác đồ điều trị cần dựa trên độ tuổi, tiền sử điều trị CLL và các bệnh lý đi kèm của người bệnh.

Bảng 2. Kết quả điều trị RT sang DLBCL sau CLL trong một số báo cáo

Một số báo cáo	Phác đồ	Số bệnh nhân	Tuổi trung bình	ORR	CR	OS
Langerbeins và CS [8] (2003-2008)	R-CHOP	15	69	67%	7%	21 tháng
Tsimberidou [9] (1999-2001)	R-hyper CVAD	30	59	43%	18%	8,5 tháng
Matthew S. Davids [10] (2022)	VR-EPOCH	26	63	62%	50%	19,6 tháng
Matthew S. Davids [11] (2023)	VR-CHOP	27	72	68%	48%	19,5 tháng

R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine và Prednisone), EPOCH (Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide và Doxorubicin), R-hyper-CVAD (Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Daunorubicin, Dexamethasone xen kẽ với Methotrexate và Cytarabine), VR (Venetoclax, Rituximab).

Do đáp ứng với hóa trị liệu miễn dịch thường không bền vững, ghép tế bào gốc đồng loài được ưu tiên xem xét ở những bệnh nhân Richter's transformation (RT) có đáp ứng sau điều trị ban đầu. Tuy nhiên, chỉ khoảng 10 – 15% bệnh nhân có thể tiếp cận được phương pháp này do các yếu tố như tuổi cao, tình trạng toàn thân kém và thiếu người cho phù hợp. Ghép tự thân có thể là một lựa chọn thay thế cho các trường hợp đạt đáp ứng nhưng không đủ điều kiện ghép đồng loài [12].

Trong ca lâm sàng của chúng tôi, bệnh nhân RT trên nền CLL đã từng được điều trị với hai phác đồ: Rituximab kết hợp Chlorambucil và Acalabrutinib. Sau khi hội chẩn và thảo luận với người bệnh cùng gia đình, các lựa chọn điều trị được cân nhắc dựa trên tính sẵn có và khả năng chi trả. Phác đồ R-CHOP được lựa chọn bước đầu, nhưng sau hai chu kỳ, đánh giá cho thấy đáp ứng kém. Chúng tôi đã chuyển sang phác đồ mạnh hơn có bổ sung thuốc ức chế chọn lọc BCL2 – Venetoclax (VR-EPOCH) và bệnh nhân đã đạt lui bệnh một phần sau hai chu kỳ (Hình 4). Hiện tại, người bệnh vẫn đang tiếp tục liệu trình điều trị này.

IV. KẾT LUẬN

RT là một tình trạng bệnh lý ác tính hiếm gặp, tiên lượng hoàn toàn trái ngược với CLL và có thể dễ dẫn đến những khó khăn trong chẩn đoán xác định. Việc lựa chọn chính xác vị trí chuyển đổi RT để sinh thiết là rất quan trọng trong chẩn đoán xác định. Việc đánh giá mối quan hệ giữa CLL và RT có ý nghĩa rất lớn đối với cả tiên lượng và quản lý điều trị cho bệnh nhân. Hiểu rõ cơ chế sinh bệnh và các đột biến phân tử sẽ mở ra hướng điều trị nhắm trúng đích hiệu quả hơn trong tương lai. Các phác đồ điều trị hiện tại vẫn còn hạn chế về hiệu quả. Ca bệnh của chúng tôi là trường hợp đầu tiên báo cáo về chuyển dạng Richter sau CLL điều trị với Acalabrutinib tại Việt Nam, cho thấy cần thêm nhiều nghiên cứu để cải thiện chẩn đoán và điều trị tình trạng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Parikh S.A., Kay N.E., and Shanafelt T.D. (2014). How we treat Richter syndrome. *Blood*, 123(11), 1647–1657.
2. Condoluci A. and Rossi D. (2022). Biology and Treatment of Richter Transformation. *Front Oncol*, 12, 829983.
3. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748.
4. Thompson P.A. and Siddiqi T. (2022). Treatment of Richter's syndrome. *Hematology*, 2022(1), 329–336.
5. El Hussein S., Medeiros L.J., Lyapichev K.A., et al. (2023). Immunophenotypic and

- genomic landscape of Richter transformation diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)*, 55(4), 514–524.
6. **Parikh S.A., Rabe K.G., Call T.G., et al. (2013).** Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Richter Syndrome) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Cohort Study of Newly Diagnosed Patients. *Br J Haematol*, 162(6), 774–782.
7. **Michallet M., Sobh M., Morisset S., et al. (2011).** Risk factors for invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia patients prophylactically treated with posaconazole. *Med Mycol*, 49(7), 681–687.
8. **Langerbeins P., Busch R., Anheier N., et al. (2014).** Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. *Am J Hematol*, 89(12), E239–243.
9. **Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Cortes J., et al. (2003).** Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 97(7), 1711–1720.
10. **Dauids M.S., Rogers K.A., Tyekucheva S., et al. (2022).** Venetoclax plus dose-adjusted R-EPOCH for Richter syndrome. *Blood*, 139(5), 686–689.
11. **Dauids M.S., Rogers K.A., Jain N., et al. (2023).** Initial results of a multicenter phase 2 study of venetoclax in combination with R-CHOP (VR-CHOP) for patients with Richter Syndrome. *Hematol Oncol*, 41(S2), 466–468.
12. **Cwynarski K., van Biezen A., de Wreede L., et al. (2012).** Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 30(18), 2211–2217.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH ĐA U TUYẾT XƯƠNG VỚI U TƯƠNG BÀO NGOÀI TUYẾT TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Lý Thái Minh Hiếu¹, Huỳnh Dương Bích Trâm¹,
Trần Thị Thanh Trâm¹, Phan Công Hoàng¹, Trần Ngọc Hân²,
Trần Ngọc Xuân Thy², Trần Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Đa u tuyết xương là bệnh lý huyết học ác tính có đáp ứng điều trị đa dạng, không điều trị khỏi hoàn toàn. Trong đó, người bệnh đa u tuyết xương với u tương bào ngoài tủy (ĐUTXVUTBNT) là nhóm có nguy cơ cao kém đáp ứng điều trị, dễ tái phát, tiến triển và kháng trị. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học, đánh giá đáp ứng điều trị ở người bệnh ĐUTXVUTBNT được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca được thực hiện trên đối tượng người bệnh ĐUTXVUTBNT tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2023 đến tháng 01/2025. Chúng tôi sử dụng kỹ thuật chụp cắt lớp phát xạ positron (PET/CT scan) và/hoặc cộng hưởng từ (MRI) toàn thân để xác định các u tương bào ngoài tủy. Thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học và điều trị của người bệnh ĐUTXVUTBNT được thu thập từ phần mềm FPT Soft và hồ sơ bệnh án. **Kết quả:** Nghiên cứu khảo sát trên 42 người bệnh. Độ tuổi mắc bệnh trung bình là 53 ± 12 tuổi, tỉ số nam: nữ là 1:1.

Đa số người bệnh nhập viện vì đau nhức xương, chiếm 57,1%. Vị trí u tương bào ngoài tủy thường gặp nhất là cột sống (38,1%), tiếp đến là vùng ngực (19,1%). Thể bệnh hay gặp nhất là IgG Lambda (21,4%). Người bệnh có tình trạng thiếu máu chiếm 57,4% với mức hemoglobin trung vị lúc chẩn đoán là $10,5 \pm 2$ g/dL, suy thận chiếm 33,3%. Tỉ lệ các phác đồ được chọn lựa ban đầu là phác đồ VRD (45,2%), VCD (21,4%) và VDTSPACE (16,7%). Tỉ lệ lui bệnh từ PR trở lên và tái phát sau điều trị bước 1 lần lượt là 60,6% và 18,9%. **Kết luận:** Cần có nhiều nghiên cứu thêm về lựa chọn phác đồ điều trị ĐUTXVUTBNT trong điều kiện thực tế Việt Nam.

Từ khóa: đa u tuyết, u tương bào ngoài tủy.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMAS AT CHO RAY HOSPITAL

Background: Multiple myeloma is a malignant hematologic disorder with heterogeneous treatment responses and remains difficult to cure. Among these, patients with extramedullary multiple myeloma (EMD) represent a high-risk subgroup characterized by poor treatment response, frequent relapses, and early progression to refractory disease.

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lý Thái Minh Hiếu
SĐT: 0979999045

Email: lythaiminhhiieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Objectives: Describe the clinical and biological characteristics of EMD patients and to evaluate treatment response in those diagnosed and treated at Cho Ray Hospital. **Subjects and methods:** A descriptive case series study conducted on patients diagnosed with EMD. Extramedullary plasmacytomas were identified using whole-body positron emission tomography-computed tomography (PET/CT scan) and/or magnetic resonance imaging (MRI). Clinical, biological, and treatment-related data were retrieved from the FPT Soft database and patient medical records, covering the period from January 2023 to January 2025. **Results:** There were 42 patients in the study. The median age was 53 ± 12 years old, the male: female ratio was 1:1. The majority of patients were hospitalized for bone pain, accounting for 57,1%. The most common location of plasmacytoma was the spine, 38,1%, followed by the chest, accounting for 19,1%. The most common type was IgG Lambda (21,4%). Patients with anemia accounted for 57,4%, with a median hemoglobin level at diagnosis of $10,5 \pm 2$ g/dL, and renal failure accounted for 33,3%. The proportion of initially selected regimens was VRD (45,2%), VCD (21,4%) and VDTSPACE (16,7%). The remission and relapse rates after first-line treatment were 60,6% and 18,9%, respectively. **Conclusion:** More research is needed on the choice of treatment regimen for EMD in the actual conditions of Vietnam.

Keywords: multiple myeloma, extramedullary plasmacytomas.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là bệnh lý huyết học ác tính, đặc trưng bởi sự tăng sinh đơn dòng của tương bào trong tủy xương, làm xuất hiện protein đơn dòng trong huyết thanh, nước tiểu và gây tổn thương các cơ quan đích. Đến hiện tại, ĐUTX vẫn là bệnh

không thể chữa khỏi và sự đáp ứng với điều trị là khác nhau giữa các người bệnh [1]. Các bất thường về di truyền tế bào, sinh hoá, giai đoạn cao và u tương bào ngoài tủy là những yếu tố giúp phân nhóm nguy cơ và tiên lượng trong điều trị người bệnh ĐUTX [2].

Gần đây, với sự xuất hiện ngày càng nhiều tác nhân điều trị mới đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống còn và mang lại nhiều hy vọng cho điều trị người bệnh ĐUTX. Tuy nhiên, một số người bệnh ĐUTX có tiên lượng xấu. Trong đó, tỷ lệ ngày càng tăng của một loại ĐUTX tiến triển nhanh - u tương bào ngoài tủy trên bệnh nhân ĐUTX. U tương bào ngoài tủy được định nghĩa bởi sự hiện diện của các tương bào ở ngoài tủy xương, ví dụ như mô mềm hoặc các cơ quan, đặc biệt trong giai đoạn muộn của bệnh. Sự xuất hiện u tương bào mô mềm được xem là dạng ĐUTX tiến triển nhanh, đặc trưng bởi khả năng phát triển độc lập với vi môi trường tủy xương (bone marrow microenvironment), điều này liên quan đến sự hiện diện các gen nguy cơ cao, tăng khả năng tăng sinh và đề kháng với điều trị. Có 3 yếu tố làm cho u tương bào mô mềm phát triển ở người bệnh ĐUTX: (1) Tăng trưởng trực tiếp từ các khối u xương sau sự phá vỡ vỏ xương, (2) Lan truyền theo đường máu mà không tiếp xúc với các cấu trúc xương và phát triển tại cơ quan hoặc mô mềm, (3) Tăng trưởng do các thủ thuật xâm lấn. Người bệnh ĐUTXVUTBNT thường có các bất thường di truyền nguy cơ cao, tiên lượng xấu về khả năng tái phát sớm, tiến triển và kháng trị [3]. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự hiện diện của U tương bào ngoài tủy tại thời điểm chẩn đoán hoặc lúc tái phát đều mang lại tiên lượng xấu.

Hiện nay, dữ liệu về điều trị cho ĐUTXVUTBNT vẫn còn ít và chưa có sự

đồng thuận rõ ràng. Người bệnh có thể được điều trị với các phác đồ hóa trị tích cực kết hợp với xạ trị, nhưng tiên lượng và thời gian sống vẫn còn hạn chế.

Tại Việt Nam, ĐUTXVUTBNT đã được nhận diện và điều trị nhiều năm nay. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nghiên cứu báo cáo về đặc điểm lâm sàng, sinh học và hiệu quả điều trị người bệnh ĐUTXVUTBNT. Vì vậy, để trả lời cho câu hỏi: “Hiệu quả điều trị người bệnh ĐUTXVUTBNT trong điều kiện thực tế Việt Nam như thế nào?”, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị người bệnh ĐUTXVUTBNT tại Bệnh viện Chợ Rẫy”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh ĐUTXVUTBNT được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Chợ Rẫy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả nhiều trường hợp. Thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 01/2025.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Người bệnh ĐUTXVUTBNT được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đa u tủy xương quốc tế (International Myeloma Working Group, IMWG 2016) [4] và có các u tương bào ngoài tủy được xác định bằng PET/CT scan và/hoặc MRI toàn thân kết hợp giải

phẫu bệnh.

Tiêu chuẩn đánh giá: Chúng tôi đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn IMWG 2016 [5].

Phương pháp toán thống kê được áp dụng: Các thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học, điều trị sau đó được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án và phần mềm FPT Soft sẽ được xử lý bằng phần mềm Excel và SPSS. Các biến số định tính sẽ được trình bày theo tần số và tỉ lệ. Các biến số định lượng sẽ được mô tả theo trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị.

Vấn đề đạo đức: nghiên cứu hồi cứu hồ sơ bệnh án, không can thiệp vào điều trị, mọi thông tin của các đối tượng nghiên cứu được mã hóa, đảm bảo bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến tháng 01/2025, có 42 người bệnh thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu và được thu thập dữ liệu để nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Độ tuổi mắc bệnh của người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi thường ở giai đoạn trung niên, tỉ lệ nam nữ gần bằng nhau, đa số người bệnh có tổng trạng trung bình (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học (N=42)

Đặc điểm lâm sàng, sinh học	N = 42 (%)
Tuổi chẩn đoán trung bình	53 ± 12
Giới nam	20 (47,6)
ECOG 0-1 điểm	27 (64,3)
Lí do nhập viện	
• Đau nhức xương	24 (57,1)
• Nổi u (hốc mũi, trán)	4 (9,6)
• Khác	14 (33,3)

Thiếu máu	22 (57,4)
Số lượng tiểu cầu lúc chẩn đoán, $\times 10^9/L$	242,4 (74 - 507)
Số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán, $\times 10^9/L$	6,6 (3 - 12)
Hemoglobin lúc chẩn đoán, g/dL	$10,5 \pm 2,2$
Suy thận	14 (33,3)
Albumin máu, g/dL	$3,5 \pm 0,8$
LDH trung vị, U/L	249 (102 - 727)
$\beta 2$-microglobulin trung vị, $\mu g/L$	7562,2 (1451 - 32310)
Tăng calci máu	2 (4,7)
Thể bệnh	
• IgG	18 (43)
• IgA	8 (19)
• Không tiết chuỗi nặng	16 (38)
• Kappa	13 (31)
• Lambda	15 (35,7)
• Không tiết chuỗi nhẹ	14 (33,3)
Giai đoạn I (R-ISS)	17 (40,5)
Giai đoạn II (R-ISS)	12 (28,6)
Giai đoạn III (R-ISS)	13 (30,9)
Bệnh kèm theo	
• Viêm gan siêu vi B mạn	19 (45,2)
• Tim mạch (bệnh mạch vành, tăng huyết áp, suy tim)	9 (21,4)
• Đái tháo đường tuýp 2	4 (9,5)

3.2. Vị trí các u tương bào ngoài tuỷ

Các u tương bào được đánh giá dựa trên xét nghiệm PET/CT scan và/ hoặc MRI scan toàn thân. Tổn thương nghi ngờ đều được sinh thiết đánh giá bản chất. Trong đó các vị

trí được ghi nhận gồm cột sống, vùng ngực (xương đòn, xương sườn, xương vai, thành ngực, màng phổi), vùng sọ (xương sọ, màng não, trán), hốc mũi, các xương dài, vùng chậu (bảng 2).

Bảng 2. Vị trí các u tương bào ngoài tuỷ

Vị trí u tương bào	N = 42 (%)
Cột sống	16 (38,1)
Vùng ngực	8 (19,1)
Sọ	5 (11,9)
Hốc mũi	3 (7,1)
Xương dài	4 (9,5)
Vùng chậu	2 (4,7)
Khác	5 (11,9)

3.3. Đặc điểm di truyền tế bào

Người bệnh tại thời điểm chẩn đoán đều được đánh giá về bất thường di truyền tế bào có ý nghĩa tiên lượng gồm xét nghiệm lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) và nhiễm sắc

thể đồ. Trong đó, chúng tôi không ghi nhận del(17p), t(14;16) và t(14;20). Các bất thường nguy cơ cao khác được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Bất thường di truyền tế bào

Bất thường di truyền nguy cơ cao	N = 42 (%)
t(4;14)	2 (4,8)
gain(1q)	4 (9,6)
Bộ nhiễm sắc thể phức tạp	4 (9,6)

3.4. Đánh giá kết quả điều trị

Phần lớn (2/3 số người bệnh) được điều trị bước 1 bằng phác đồ hoá trị phối hợp 3 thuốc chứa Bortezomib bao gồm phác đồ VRD (Bortezomib – lenalidomide –

dexamethasone) và VCD (Bortezomib – cyclophosphamide – dexamethasone) tùy vào tình trạng suy thận lúc chẩn đoán. Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận 2 trường hợp có xạ trị (phối hợp và xạ trị đơn thuần) (Bảng 4).

Bảng 4. Phác đồ điều trị bước 1

Phác đồ điều trị bước 1	N = 42 (%)
VRD	19 (45,2)
VCD	9 (21,4)
VDT PACE	7 (16,7)
Khác (MTP, Bortezomib, VD, DRd)	5 (11,9)
Xạ trị	2 (4,8)

(VRD: Bortezomib – lenalidomide – dexamethasone, VCD: Bortezomib – cyclophosphamide – dexamethasone, VDT PACE: Bortezomib - dexamethasone – thalidomide – cisplatin – doxorubicin - cyclophosphamide – etoposide, MTP: Melphalan – thalidomide – prednisolone, VD: Bortezomib – dexamethasone, DRd: Daratumumab – lenalidomide – dexamethasone)

Có 33 người bệnh được đánh giá đáp ứng điều trị (hoàn tất ít nhất 2 chu kì) theo tiêu chuẩn IMWG 2016. Không có người bệnh nào đạt đáp ứng hoàn toàn (CR) hay đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) (Bảng 5). Số chu kì điều trị bước 1 trung vị là 5 (1 – 8) chu kỳ.

Bảng 5. Kết quả đáp ứng điều trị bước 1 (theo tiêu chuẩn IMWG 2016)

Đáp ứng điều trị	Sau 2 CK N=33 (%)	Sau 4 CK N=27 (%)	Sau 6 CK N=22 (%)	Sau 8 CK N=19 (%)
PR	32 (96)	25 (92,5)	22 (100)	19 (100)
PD	1 (3,3)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)

(CK: Chu kỳ, PR: đáp ứng một phần; PD: bệnh tiến triển)

Tỉ lệ đạt lui bệnh (mức từ PR trở lên) và tái phát sau điều trị bước 1 đạt lần lượt 60,6% và 18,9% (Bảng 6).

Bảng 6. Tình trạng sau điều trị bước 1

Đáp ứng sau điều trị bước 1	N = 33 (%)
Lui bệnh	20 (60,6)
Tái phát	6 (18,9)
• Tái phát sớm	2 (6,7)
• Tái phát muộn	4 (12,2)
Ghép	2 (6,7)
Kháng trị	3 (3,3)

Khi xét từng phác đồ, tỉ lệ đạt lui bệnh ở phác đồ VRD, VCD và VDTSPACE lần lượt là 88,2%, 75% và 100%.

Chúng tôi ghi nhận 1 người bệnh được điều trị với phác đồ DRd ngay ở bước 1, hiện hoàn tất 6 chu kì đạt đáp ứng 1 phần.

Có 9 người bệnh được điều trị bước 2 khi bệnh kháng trị, tái phát. Các phác đồ điều trị bước 2 gồm VRD (2), VDTSPACE (2), VCD (1), DRd (1), PLD VTD (1), VMP (1), xạ trị (1).

Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận có 2 người bệnh điều trị từ 3 phác đồ trở lên.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh học

Nghiên cứu chúng tôi trên 42 người bệnh ĐUTVUTBNT cho thấy hầu hết người bệnh thuộc độ tuổi trung niên – lớn tuổi với tỉ lệ nam nữ gần bằng nhau, tương tự như các báo cáo trong nước và trên thế giới [6], [7]. Các u tương bào ngoài tủy trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nhiều nhất là vùng cột sống (38,1%) và vùng ngực (gồm mô mềm thành ngực, màng phổi, xương đòn và xương sườn, chiếm 19,1%), tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới như tác giả Rahma (2012) [8] và Bladé (2022) [12]. Các vị trí u tương

bào ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi khó khảo sát bằng hình ảnh CT-scan đơn thuần, cho thấy vai trò của việc khảo sát u tương bào ngoài tủy bằng MRI scan toàn thân và PET/CT scan kết hợp với giải phẫu bệnh trong chẩn đoán nhóm bệnh này. Ngoài ra, các bất thường về di truyền tế bào nguy cơ cao được ghi nhận gồm t(4;14) (4,8%), gain(1q) (9,6%) và bộ NST phức tạp (9,6%), cũng được ghi nhận trong các báo cáo trên thế giới như tác giả Karin ghi nhận tỉ lệ t(4;14) chiếm 15,6% [9].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Các phác đồ điều trị bước 1 được ưu tiên là phác đồ hoá trị phối hợp 3 thuốc chứa bortezomib gồm (VRD và VCD, chiếm 66,6%). Khảo sát về hiệu quả điều trị các thuốc ở bước 1 hiện tại trên người bệnh ĐUTXVUTBNT ghi nhận tỉ lệ đạt lui bệnh và tái phát lần lượt là 60,6% và 18,9%. Kết quả này tương đồng với báo cáo của tác giả Hàn Việt Trung (2021) với tỉ lệ đáp ứng chung đạt 63,06%, bệnh không đáp ứng hoặc tiến triển chiếm 22,52% [7]. Tuy nhiên, tỉ lệ đạt lui bệnh thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Quang (2022) ghi nhận phác đồ VRD và VTD có tỉ lệ kiểm soát bệnh cao 100% và 96,6% trong khi phác đồ

VCD chỉ đạt 60% [10], có thể do khác biệt về đối tượng nghiên cứu chúng tôi gồm người bệnh với u tương bào ngoài tủy vốn thuộc nhóm nguy cơ cao trong khi nghiên cứu của tác giả thực hiện trên nhóm người bệnh ĐUTX không có u tương bào ngoài tủy.

Theo khuyến cáo mới nhất của Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) phiên bản 2.2025, lựa chọn đầu tay cho người bệnh đa u tủy có hướng ghép hoặc không ghép tế bào gốc đều là phác đồ chứa Daratumumab (DRd hoặc DVRd). Dữ liệu về hiệu quả của Daratumumab trên người bệnh có kèm u tương bào vẫn còn hạn chế [11]. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 1 người bệnh được điều trị bằng phác đồ DRd đạt lui bệnh sau 6 chu kì điều trị. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận 2 người bệnh được ghép tế bào gốc tự thân đạt lui bệnh, cho thấy triển vọng của nhóm thuốc mới và vai trò của ghép tế bào gốc tự thân trong điều trị nhóm bệnh khó chữa này.

V. KẾT LUẬN

ĐUTXVUTBNT là một bệnh lý huyết học ác tính của dòng tương bào, có nguy cơ cao tái phát và kháng trị. Điều trị ĐUTVUTBNT có thể phối hợp giữa hoá trị và xạ trị. Hiện tại điều trị người bệnh ĐUTVUTBNT với các phác đồ hoá trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho kết quả khả quan, tuy nhiên vẫn cần nhiều nghiên cứu ở các trung tâm điều trị khác để đánh giá hiệu quả và lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu cho nhóm bệnh này. Ngày nay, các nghiên cứu

điều trị bước 1 sử dụng thuốc kháng thể đơn dòng tác động lên CD38 cho thấy một số kết quả ban đầu nhiều triển vọng và đây có thể là hướng phát triển mới trong điều trị nhóm bệnh lý này trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
2. **Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al.** Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(12): 1281–1301. doi:10.6004/jnccn.2023.0061
3. **Bansal R, Rakshit S, Kumar S.** Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2021;11(9):161. doi:10.1038/s41408-021-00527-y
4. **Rajkumar SV.** Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35: e418-23. doi: 10.1200/EDBK_159009. PMID: 27249749.
5. **Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., et al** (2016). International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*, 17(8), e328–e346.
6. **Vương Sơn Thành,** “Nghiên cứu đặc điểm tế bào và mô bệnh học tủy xương ở bệnh nhân đa u tủy xương tại khoa Huyết học-Truyền máu bệnh viện Bạch Mai.” Luận văn

- bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội, 2017.
7. **Hàn Viết Trung** (2021). Nghiên cứu đặc điểm và giá trị của các yếu tố tiên lượng tới kết quả của một số phác đồ điều trị đa u tủy xương từ 2015 - 2018, Luận văn Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội,.
 8. **Warsame R, Gertz MA, Lacy MQ, et al.** Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol.* 2012;87(7):647-651. doi:10.1002/ajh.23201.
 9. **Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al.** Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease. *Br J Haematol.* 2013;161:87–94
 10. **Nguyễn Tiến Quang, Đỗ Huyền Nga, Nguyễn Thanh Tùng** (2022). Đánh giá hiệu quả của phác đồ có bortezomib trong điều trị bước đầu đa u tủy xương tại Bệnh viện K. *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 510(1). <https://doi.org/10.51298/vmj.v510i1.1927>.
 11. **Jelinek, T., Sevcikova, T., Zihala, D. et al.** Limited efficacy of daratumumab in multiple myeloma with extramedullary disease. *Leukemia* 36, 288–291 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01343-w>
 12. **Bladé, J., Beksac, M., Caers, J. et al.** Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review. *Blood Cancer J.* 12, 45 (2022).

TỔNG QUAN VỀ RỐI LOẠN TĂNG SINH LYMPHO Ở BỆNH NHÂN SAU GHEP THẬN

Vũ Đức Bình¹, Nguyễn Lan Phương¹, Ngô Trung Dũng²

TÓM TẮT

U Lympho không Hodgkin phát triển sau khi ghép thận thuộc về các rối loạn tăng sinh Lympho sau ghép xảy ra với tỷ lệ mắc bệnh là 2 – 3%. Hai yếu tố nguy cơ chính của bệnh là gánh nặng ức chế miễn dịch tích lũy và tác động gây ung thư của virus Epstein-Barr. Chẩn đoán dựa trên sinh thiết mô và hóa mô miễn dịch cùng với chụp PET/CT để đánh giá giai đoạn. Giảm thiểu tình trạng ức chế miễn dịch là phương pháp điều trị chính, tiếp theo là sử dụng Rituximab chống lại kháng nguyên CD20. Các phác đồ hóa trị kết hợp được điều chỉnh theo thể bệnh và giai đoạn bệnh u Lympho. Bài tổng quan này nhằm cung cấp thông tin về dịch tễ, cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán và chiến lược điều trị bệnh u Lympho không Hodgkin sau ghép thận.

Từ khóa: U Lympho không Hodgkin, NHL, ghép thận, rối loạn tăng sinh Lympho sau ghép, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

OVERVIEW OF POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

²*Trường Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Trung Dũng

SĐT: 0388690097

Email: dungcbg99@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) occur after kidney transplantation belongs to post-transplant lymphoproliferative disorders occurring with an incidence of 2 – 3%. Two main risk factors are the cumulative immunosuppressive burden and the oncogenic impact of the Epstein-Barr virus. Diagnosis is based on tissue biopsy and immunohistochemistry, coupled with PET/CT imaging for staging. Minimizing of immunosuppression is a primary management, followed by the use of rituximab in B-cell NHLs CD20+. Specific chemotherapeutic protocols are based on the type and stage of lymphoma. This review provides a comprehensive overview of the epidemiology, pathogenesis, diagnostic and treatment strategies of non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma, (NHL), Kidney transplantation, Post-transplant lymphoproliferative disorders, NIHT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là một trong các phương pháp điều trị thay thế tối ưu cho những bệnh nhân bị suy thận mạn giai đoạn cuối. Hầu hết các trường hợp sau ghép thận đều được cải thiện về chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, bệnh nhân thường phải đối mặt với nguy cơ biến chứng do chức năng thận ghép suy giảm dần và tác dụng không mong muốn của các thuốc ức chế miễn dịch dùng sau ghép. Những người ghép thận có nguy cơ mắc hoặc tử vong do ung thư cao hơn ít nhất gấp đôi so với dân số nói chung. Ung thư sau ghép là biến chứng và là nguyên nhân gây tử vong

phổ biến thứ hai ở người nhận thận. Bệnh u Lympho xảy ra sau khi cấy ghép nội tạng đều được phân loại là rối loạn tăng sinh Lympho sau cấy ghép (PTLD - Post Transplant Lymphoproliferative Disorder). PTLD xảy ra sau ghép tạng xảy ra với tỷ lệ cao nhất ở các ca ghép ruột và đa cơ quan (5 - 20%), tiếp theo là ghép phổi và tim (2 - 10%) và sau đó là ghép thận và gan (1 - 5%) [1]. PTLD là một nhóm được phân loại riêng biệt lần đầu tiên trong phân loại u Lympho của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2008 và u Lympho tế bào B lớn lan toả (DLBCL - Diffuse Large B Cell Lymphoma) là loại phổ biến nhất. Trên thế giới đã có nhiều bài báo và nghiên cứu về PTLD, tuy nhiên ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu. Nhân một trường hợp chẩn đoán u Lympho không Hodgkin (NHL - Non Hodgkin Lymphoma) tại Viện Huyết học Truyền máu – Trung ương, chúng tôi cung cấp một cái nhìn tổng quan về nhóm bệnh này.

II. TỔNG QUAN

2.1. Đặc điểm phân loại của PTLD

Rối loạn tăng sinh Lympho sau cấy ghép là một biến chứng thường gặp sau ghép tạng đặc (SOT - Solid Organ Transplantation) và ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT - Hematopoietic Stem Cell Transplantation) xảy ra ở 2 - 10% bệnh nhân sau ghép. U Lympho không Hodgkin xảy ra với tỷ lệ tăng cao sau khi ghép thận và là dạng PTLD nghiêm trọng nhất.

Theo WHO 2008, PTLD được phân thành bốn loại cơ bản (**Bảng 1**): Tổn thương sớm (tăng sản tương bào, tăng sản dạng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng); đa hình (P-PTLD: Polymorphic, tổn thương Lympho tăng sinh kiểu đa hình thái); đơn hình (M-PTLD: Monomorphic, tương ứng với các trường hợp NHL sau ghép tạng) và dạng u Lympho Hodgkin (HL). Theo WHO 2016, PTLD được chia ra làm 6 loại cơ bản (**Bảng 1**), khác biệt so với WHO 2008 là có thêm nhóm tăng sản nang lông (Florid Follicular Hyperplasia). PTLD được chia ra làm 2 phân nhóm chính gồm không phá huỷ sớm (loại 1,2,3) và phá huỷ (loại 4,5,6).

Bảng 1. Phân loại PTLD theo WHO 2008 và 2016

Phân loại PTLD theo WHO 2008	
1. Early lesions	Plasmacytic hyperplasia
	Infectious mononucleosis-like PTLD
2. Polymorphic PTLD	
3. Monomorphic PTLD	
4. Classical Hodgkin lymphoma PTLD	
Phân loại PTLD theo WHO 2016	
1. Plasmacytic hyperplasia PTLD	Early non-destructive
2. Infectious mononucleosis PTLD	
3. Florid follicular hyperplasia PTLD	
4. Polymorphic PTLD	Destructive
5. Monomorphic PTLD	
6. Classical Hodgkin lymphoma PTLD	

2.2. Cơ chế bệnh sinh

Tỷ lệ PTLĐ có khác biệt nhất định giữa các khu vực có liên quan đến tỷ lệ lưu hành EBV trong cộng đồng và phác đồ ức chế miễn dịch. Ở các nước phát triển (Bắc Mỹ, châu Âu) nơi nhiều người nhận ghép EBV âm tính trước ghép hơn, tỷ lệ PTLĐ có xu hướng cao hơn so với một số khu vực châu Á nơi đa số người trưởng thành đã nhiễm EBV từ trước. Theo một nghiên cứu tại Úc và New Zealand, tỷ lệ mắc NHL trong lần ghép thận đầu tiên tăng theo từng năm: 0,4%/2 năm, 0,7%/5 năm, 2,2%/10 năm [2]. Trong nghiên cứu này, nguy cơ NHL ở nhóm bệnh nhân ghép thận có mối liên quan chặt chẽ với việc tiếp nhận liệu pháp ức chế miễn dịch. Nó cung cấp bằng chứng ủng hộ hai cơ chế gây u Lympho sau khi ghép thận: một cơ chế chủ yếu do nhiễm EBV nguyên phát trong trường hợp dùng ức chế miễn dịch và cơ chế khác do ức chế miễn dịch kéo dài.

2.2.1. EBV

EBV là một loại virus DNA họ Herpesvirus, được biết đến là một trong những loại virus đầu tiên có liên quan tới quá trình gây ung thư. EBV là một trong những virus có khả năng chuyển dạng tế bào mạnh mẽ nhất trong các nghiên cứu in vitro. Nhiễm EBV trong cơ thể sống (in vivo) có thể gây ra sự tăng sinh âm ỉ trong các tế bào B thay vì sự biến đổi tế bào ngay lập tức. Điều này giải thích tại sao EBV có thể tồn tại trong cơ thể người một cách lành tính suốt đời ở hơn 90% các cá thể và lý do tại sao không phải tất cả những người nhiễm EBV đều phát triển ung thư, ngay cả khi có suy giảm miễn

dịch. EBV có thể làm thay đổi sinh lý của các tế bào B, tạo ra một môi trường cho phép các tế bào này không bị chết mà tiếp tục phân chia. Hai Protein của EBV, LMP-1 và LMP-2, hoạt động như các Oncogen, giúp các tế bào B thoát khỏi quá trình chết tế bào theo chương trình (Apoptosis) và tăng sinh. Điều này góp phần vào sự phát triển của các bệnh lý Lympho, đặc biệt là PTLĐ. Cơ chế này cũng giải thích tại sao các tế bào B bị nhiễm EBV có thể tồn tại và nhân lên mà không phá hủy tế bào bị nhiễm.

2.2.2. Ức chế miễn dịch

Việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép thận là một trong những nguy cơ tăng tỷ lệ mắc bệnh NHL. Tuy nhiên, tác động thực tế của từng loại thuốc đối với nguy cơ này vẫn chưa rõ ràng. Trong một nghiên cứu trên 111,857 bệnh nhân sau ghép thận tại Hoa Kỳ đã chỉ ra rằng các tác nhân như Alemtuzumab và Muroab-CD3 làm tăng nguy cơ tiến triển NHL sau ghép thận với tỷ lệ mắc bệnh lần lượt là 1,79 và 1,37 [3]. Liệu pháp ức chế miễn dịch duy trì lâu dài bao gồm các chất ức chế Calcineurin (CNI) và Mycophenolate Mofetil (MMF) được coi là một yếu tố nguy cơ của PTLĐ khởi phát muộn. Ở người bình thường, sau nhiễm EBV, hệ miễn dịch (đặc biệt là tế bào T CD8, CD4 và NK) kiểm soát sự tăng sinh của tế bào B nhiễm virus, giới hạn EBV ở trạng thái tiềm ẩn. Ngược lại, ở bệnh nhân ghép tạng, thuốc ức chế miễn dịch làm suy giảm mạnh miễn dịch qua trung gian tế bào, đặc biệt là dòng Lympho T, dẫn đến mất kiểm soát với tế bào B nhiễm EBV. Hệ quả

là các tế bào B nhiễm EBV có thể tăng sinh không kiểm soát, tạo thành tổn thương từ tăng sinh đa dòng đến u Lympho ác tính đơn dòng [4].

2.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định PTLĐ bắt buộc dựa trên mô bệnh học của tổn thương, cần sinh thiết hạch hoặc mô nghi ngờ để quan sát sự tăng sinh Lympho bất thường. Nhuộm hóa mô miễn dịch và xét nghiệm xác định EBV được thực hiện để xác định dòng tế bào (B hay T) và tình trạng nhiễm EBV của khối u. Đồng thời, cần phân biệt PTLĐ với các tăng sinh Lympho phản ứng bằng cách đánh giá tính đơn dòng (như nhuộm Ig nhẹ chuỗi hoặc PCR gene tái sắp xếp Receptor nếu cần thiết). Khi nghi ngờ PTLĐ, cần tiến hành các xét nghiệm và thăm dò đánh giá giai đoạn bệnh toàn thân. Chụp PET/CT được khuyến cáo để phát hiện mức độ lan tràn của bệnh, do PTLĐ thường có mức tăng chuyển hóa cao tương tự các Lymphoma ác tính.

Xét về tiêu chuẩn chẩn đoán, PTLĐ được xác định khi: (1) BN có tiền sử ghép tạng và đang dùng thuốc ức chế miễn dịch; (2) Bằng chứng mô bệnh học của tăng sinh Lympho dạng u (phân loại được vào các nhóm PTLĐ theo WHO); (3) Loại trừ các chẩn đoán phân biệt khác (như phản ứng tăng sinh do nhiễm trùng thuần túy). Trong chẩn đoán phân biệt, cần loại trừ nhiễm trùng EBV cấp đơn thuần (có thể gây hạch to, sốt ở người ghép nhưng không phải u thật sự), phản ứng thuốc hoặc thải ghép gây tổn thương dạng Lympho, cũng như các u Lympho tiên phát. Sự hiện diện của EBV có giá trị cao trong chẩn đoán

PTLĐ liên quan EBV nhưng EBV âm tính không loại trừ PTLĐ (vì vẫn có PTLĐ âm tính EBV).

III. ĐIỀU TRỊ

3.1. Liệu pháp giảm tình trạng suy giảm miễn dịch (RIS)

RIS vẫn là bước đầu tiên trong điều trị cho gần như tất cả bệnh nhân mắc PTLĐ. Mục tiêu chính của RIS là phục hồi chức năng tế bào T để kiểm soát sự tăng sinh Lympho. Trong các trường hợp NHL tế bào B, việc ngừng các thuốc chống phân bào (Azathioprine/MMF) và giảm ít nhất 50% chất ức chế Calcineurin CNI (Cyclosporine/Tacrolimus) cần được kết hợp với việc sử dụng trực tiếp kháng thể đơn dòng chống tế bào B CD20+ (Rituximab). Corticoid nếu đang dùng liều cao có thể giảm liều dần. Việc điều chỉnh phải phối hợp chặt với bác sĩ khoa ghép vì nguy cơ thải ghép tăng lên khi giảm thuốc [9]. Một trong những mục tiêu của RIS là giảm tải lượng EBV ở bệnh nhân dương tính. Điều này đã được báo cáo trong một nghiên cứu ở Ý, trong đó RIS (chủ yếu dựa vào việc ngừng sử dụng MMF) đã dẫn đến giảm tải lượng EBV < 3,000 bản sao/ μ L ở 38% bệnh nhân [5]. Trong một nghiên cứu hồi cứu của Reshef và cộng sự, ORR (Overall Response Rate – Tỷ lệ đáp ứng tổng thể) và CR (Complete Response – Đáp ứng hoàn toàn) lần lượt là 45% và 37% ở 67 bệnh nhân mắc P-PTLĐ (n = 25) và M-PTLĐ (n = 42) được điều trị bằng RIS đơn độc [6]. Tuy nhiên, chỉ một số ít PTLĐ DLBCL có đáp ứng lâm sàng đáng kể với

RIS đơn độc.

3.2. Liệu pháp miễn dịch với kháng thể đơn dòng

Rituximab là kháng thể đơn dòng có khả năng chống lại kháng nguyên CD20. Rituximab được sử dụng như lựa chọn điều trị đầu tiên cho các thể PTLĐ không phá hủy, P-PTLD và M-PTLD. Phác đồ thường dùng là Rituximab đơn trị liệu 375 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi tuần, trong 4 tuần (1 chu kỳ 4 liều) [7]. Sau chu kỳ này, đánh giá đáp ứng nếu bệnh nhân đạt CR thì có thể cân nhắc duy trì Rituximab hoặc theo dõi tùy mức độ nguy cơ; nếu chưa đạt CR sẽ chuyển sang hóa trị bổ sung. Tỷ lệ đáp ứng của Rituximab đơn thuần khá tốt: khoảng 44 – 66% ORR, trong đó khoảng 20 – 30% CR sau 4 liều đầu [7]. Rituximab cũng được sử dụng dự phòng sớm trong một số trường hợp xuất hiện EBV DNA máu tăng cao sau ghép [4].

Với trường hợp ở bệnh nhân ghép thận, Rituximab không thải trừ qua cầu thận, ít ảnh hưởng đến chức năng thận ghép nên phù hợp ở nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

3.3. Hóa trị có hoặc không có Rituximab

Hóa trị dựa trên Anthracycline với hoặc không có Rituximab cũng đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân mắc PTLĐ. Hóa trị được áp dụng chủ yếu cho M-PTLD hoặc các trường hợp không đạt CR với Rituximab đơn trị. Phác đồ CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone) kết hợp Rituximab (R-CHOP) là lựa chọn thường dùng cho

PTLD DLBCL. Trong thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II PTLĐ-1, chiến lược điều trị Rituximab đơn trị 4 liều sau đó hóa trị CHOP 4 đợt đã cho kết quả tốt: 57% bệnh nhân đạt CR so với 20% sau khi chỉ dùng Rituximab ban đầu; ORR lên tới 88% và tử vong liên quan điều trị giảm còn khoảng 11% [7]. Hiện nay, phác đồ R-CHOP chuẩn 6 – 8 chu kỳ hoặc phác đồ Rituximab tuần tự hóa trị đều được sử dụng tùy tình huống. Tuy nhiên, hóa trị ở BN ghép tạng đối mặt nhiều thách thức như các bệnh nhân này thường có tình trạng miễn dịch kém, dễ nhiễm trùng nặng khi hóa trị liều cao đồng thời chức năng gan thận có thể suy giảm ảnh hưởng liều thuốc. Do vậy, việc lựa chọn phác đồ cần cân nhắc kỹ, đôi khi phải giảm liều hóa trị hoặc điều chỉnh phác đồ (ví dụ bỏ Anthracycline nếu chức năng tim kém). Với PTLĐ dạng Hodgkin, phác đồ ABVD có thể được dùng tương tự như ở HL thông thường.

Với trường hợp sau ghép thận, phác đồ R-CHOP nên điều chỉnh liều Cyclophosphamide và Doxorubicin giảm 20 – 25% liều khởi đầu ở bệnh nhân có độ thanh thải Creatinin < 50 ml/phút để tránh tích lũy thuốc gây độc thận và tim mạch. Tacrolimus và Cyclosporine có thể ức chế CYP3A4, làm tăng nồng độ Vincristine và Doxorubicin; cần theo dõi nồng độ thuốc ức chế miễn dịch và cân nhắc điều chỉnh liều. Với phác đồ R-ICE/R-DHAP có Carboplatin và Cisplatin có thể gây độc thận và Carboplatin nên tính liều theo AUC và độ thanh thải Creatinin.

3.4. Liệu pháp tại chỗ

Trong trường hợp PTLĐ khu trú một

vùng, đặc biệt nếu tổn thương đơn độc, có thể cân nhắc phẫu thuật cắt bỏ hoặc xạ trị tại chỗ để kiểm soát bệnh. Xạ trị có tác dụng ở những vị trí như hạch ngoại vi, khối u ngoài hạch nông hoặc tổn thương hệ thần kinh trung ương. Liệu xạ thông thường 30 – 40 Gy có thể giúp kiểm soát tại chỗ cao. Tuy nhiên, liệu pháp tại chỗ chủ yếu đóng vai trò hỗ trợ điều trị hoặc điều trị triệu chứng.

3.5. Liệu pháp thuốc kháng virus

Các thuốc kháng virus điều trị PTLĐ thường xuyên được sử dụng và cũng đã được đề xuất như một liệu pháp dự phòng. Việc sử dụng Ganciclovir ở trẻ em và người lớn sau khi ghép thận giảm nguy cơ mắc PTLĐ lên đến 83%, đặc biệt là trong năm đầu tiên sau ghép. Các thuốc kháng virus như Ganciclovir không có tác dụng đối với các tế bào nhiễm EBV tiềm ẩn mặc dù các thuốc này có thể làm giảm tỷ lệ sao chép của EBV từ đó hạn chế sự lây lan của EBV trong cơ thể.

3.6. Ghép tạng lại

Ghép tạng lại là khả thi đối với những bệnh nhân mắc PTLĐ sau SOT. Việc chờ đợi ít nhất 1 năm từ khi kiểm soát PTLĐ đến khi tiến hành ghép lại được khuyến nghị để giảm thiểu nguy cơ tái phát PTLĐ [8]. Trong một nghiên cứu nhóm bệnh nhân Pháp với 52 bệnh nhân ghép thận đã trải qua 55 ca ghép lại, thời gian trung bình từ khi mắc PTLĐ đến ghép lại là 90 tháng và chỉ có một bệnh nhân phát triển tái phát PTLĐ sau khi ghép lại [8].

3.7. Những phương pháp mới

Liệu pháp CAR T-cell có vẻ khả thi đối với bệnh nhân mắc PTLĐ tái phát/kháng trị

nhưng cần một đội ngũ đa ngành và theo dõi chặt nguy cơ thải ghép và biến chứng miễn dịch cao khiến việc áp dụng rộng rãi còn hạn chế.

Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu (tế bào T gây độc tế bào EBV) là một chiến lược đầy hứa hẹn cho những bệnh nhân mắc PTLĐ không đáp ứng với các phương pháp điều trị thông thường. Kỹ thuật này nuôi cấy và hoạt hóa tế bào T gây độc chống EBV từ người hiến (hoặc từ dòng tế bào T đồng loài) sau đó truyền cho BN để tiêu diệt tế bào u mang EBV. Đã có những báo cáo về liệu pháp cho những bệnh nhân mắc u Lympho liên quan tới EBV kháng Rituximab sau SOT kết quả rất khả quan đặc biệt ở những bệnh nhân sau ghép thận.

Liệu pháp miễn dịch kết hợp Brentuximab Vendotin + Rituximab cho những bệnh nhân PTLĐ có CD30+ và/hoặc EBV+ CD20+ chưa điều trị vẫn đang trong quá trình thử nghiệm và có những kết quả thuận lợi.

IV. CA LÂM SÀNG MINH HOẠ

Bệnh nhân (BN) C.T.B.N, nữ 37 tuổi, có tiền sử ghép thận/suy thận giai đoạn cuối do Lupus từ tháng 11/2012 tại bệnh viện Việt Đức (người cho là bố BN), uống thuốc thải ghép theo đơn tại bệnh viện Việt Đức (Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, Prednisolon). Cách vào viện 2 tháng, BN xuất hiện đau âm ỉ hạ vị, đại tiện phân lỏng 3 - 4 lần/ngày, đi khám tại bệnh viện 108, được chẩn đoán viêm manh tràng, uống thuốc theo đơn, không đỡ, đi khám lại tại bệnh viện Việt Đức, nội soi đại tràng có hình ảnh loét, được

sinh thiết vị trí loét, làm giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch chẩn đoán DLBCL, CD20

(+), chuyển Viện Huyết học Truyền máu – Trung ương điều trị.

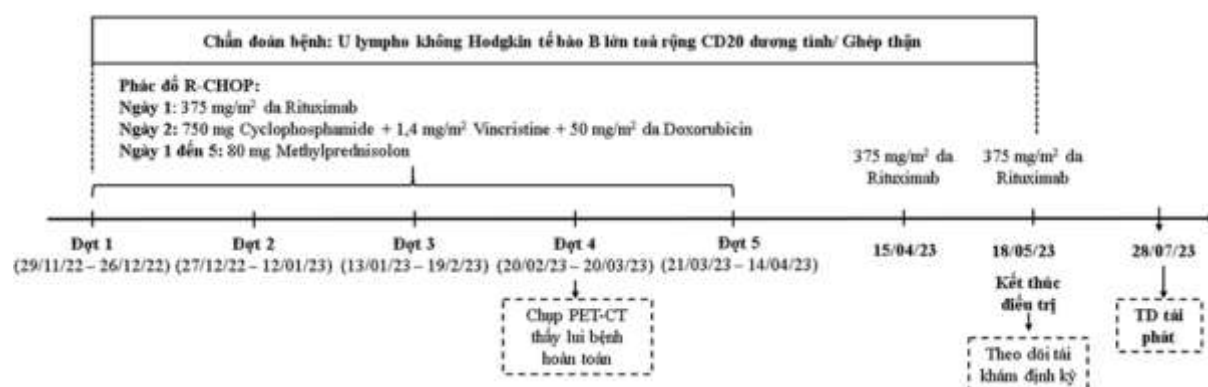
Bảng 2. Các xét nghiệm chẩn đoán tại Viện

Sinh thiết mô	Mảnh sinh thiết tại đại tràng
Hoá mô miễn dịch mảnh sinh thiết	Dương tính: BCL2, MUM1, LCA, CD20 Âm tính: CK, CD3
Xét nghiệm miễn dịch CMV, EBV	Anti-CMV IgG miễn dịch tự động (+) Anti-CMV IgM miễn dịch tự động (+) EBV-VCA IgG miễn dịch tự động (+) EBV-VCA IgM miễn dịch tự động (-)
Đo tải lượng Virus CMV	CMV tải lượng: 3.65×10^2

Ngày 17/11/2022, tại Viện Huyết học Truyền máu – Trung ương, BN được chẩn đoán xác định u Lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 (+) giai đoạn IEB/CMV tái hoạt động - BN ghép thận. Sau khi đã hội chẩn với chuyên khoa ghép thận, chúng tôi đã đưa ra một số chiến lược điều trị cho bệnh nhân: Giảm liều thuốc ức chế miễn dịch, Rituximab kết hợp đa hoá trị liệu, thuốc kháng virus. Sau khi giải thích cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân về những nguy cơ, rủi ro của các biện pháp điều trị, phác đồ R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine và Prednisone) cho

BN kết hợp với giảm liều ức chế miễn dịch. Đánh giá đáp ứng bằng kỹ thuật PET/CT đạt lui bệnh hoàn toàn sau 4 chu kỳ. Sau đó, BN được điều trị tiếp 1 đợt R-CHOP và 2 đợt Rituximab đơn trị liệu. BN được theo dõi định kỳ hàng tháng từ tháng 05/2023 tại phòng khám Viện Huyết học Truyền máu – Trung ương.

Ngày 18/9/2023, bệnh nhân được chẩn đoán DLBCL tái phát tại hồng tràng. Sau đó, BN đã điều trị tại bệnh viện ở Singapore với phác đồ R-ICE và tử vong trong quá trình điều trị.



Hình 1. Tóm tắt quá trình điều trị của BN

V. KẾT LUẬN

PTLD là một biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của cả SOT và HSCT. Hầu hết các trường hợp đặc biệt là những trường hợp phát sinh sớm sau khi ghép đều liên quan đến nhiễm EBV. Từ dự phòng đến điều trị, liệu pháp giảm tình trạng suy giảm miễn dịch đi kèm liệu pháp kháng thể Anti-CD20 đơn trị hoặc kết hợp với hóa trị là các phương pháp hữu ích và hiệu quả. Các liệu pháp tế bào nhắm các kháng nguyên EBV cần được tối ưu hóa để đạt được điều trị kịp thời và áp dụng rộng rãi. Việc lựa chọn phác đồ tối ưu phải cá thể hóa tùy thuộc mức độ bệnh, loại PTLD, tình trạng ghép tạng và bệnh lý đi kèm. Phác đồ chuẩn cho PTLD đơn hình sau ghép thận thường là giảm ức chế miễn dịch tối đa có thể + Rituximab 4 tuần, sau đó đánh giá nếu còn bệnh thì tiếp tục hóa trị R-CHOP 4 – 6 chu kỳ (có thể kết hợp ngay từ đầu ở trường hợp nặng). Các biện pháp khác sẽ bổ sung tùy diễn biến (Ganciclovir nếu EBV cao, xạ trị ổ kháng trị khu trú,...). Với những tiến bộ trong việc hiểu biết về bệnh sinh của PTLD, hy vọng rằng các phương pháp điều trị mới sẽ được phát triển để cải thiện kết quả điều trị cho các bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Morscio J., Dierickx D., and Tousseyn T. (2013).** Molecular Pathogenesis of B-Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: What Do We Know So Far?. *J Immunol Res*, 2013(1), 150835.
2. **Van Leeuwen M.T., Grulich A.E., Webster A.C., et al. (2009).** Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation. *Blood*, 114(3), 630–637.
3. **Hall E.C., Engels E.A., Pfeiffer R.M., et al. (2015).** Association of Antibody Induction Immunosuppression With Cancer After Kidney Transplantation. *Transplantation*, 99(5), 1051.
4. **Dharnidharka V.R. (2018).** Comprehensive review of post-organ transplant hematologic cancers. *Am J Transplant*, 18(3), 537–549.
5. **Colombini E., Guzzo I., Morolli F., et al. (2017).** Viral load of EBV DNAemia is a predictor of EBV-related post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*, 32(8), 1433–1442.
6. **Reshef R., Vardhanabhuti S., Luskin M.R., et al. (2011).** Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*, 11(2), 336–347.
7. **Amengual J.E. and Pro B. (2023).** How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. *Blood*, 142(17), 1426–1437.
8. **Caillard S., Cellot E., Dantal J., et al. (2017).** A French Cohort Study of Kidney Retransplantation after Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*, 12(10), 1663–1670.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU VỀ BỆNH U LYMPHO NGUYÊN TƯƠNG BÀO (PLASMABLASTIC LYMPHOMA)

Cao Hà My^{1,2}, Nguyễn Vũ Bảo Anh^{1,2}, Mai Văn Ba¹,
Phan Thị Thùy Trang^{1,2}, Nguyễn Mạnh Linh¹, Nguyễn Hà Thanh^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U Lympho nguyên tương bào (Plasmablastic Lymphoma – ULPNTB) là một loại u Lympho không Hodgkin hiếm gặp, tiên lượng xấu, thường ghi nhận ở các người bệnh suy giảm miễn dịch, ví dụ nhiễm HIV. Điều trị ULPNTB thường gặp nhiều khó khăn do diễn biến bệnh nhanh, thời gian đáp ứng điều trị ngắn, tái phát sớm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xin báo cáo một ca bệnh ULPNTB được chẩn đoán và điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương và tổng quan một cách hệ thống về chẩn đoán và điều trị bệnh lý hiếm gặp này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Báo cáo trường hợp người bệnh nam, 69 tuổi, tiền sử đái tháo đường, được chẩn đoán ULPNTB tại bàng quang, điều trị xạ trị; sau kết thúc điều trị hai tháng, người bệnh xuất hiện khối u ở vòm và hạch to cổ phải, được chẩn đoán ULPNTB tái phát (giai đoạn IVA, IPI 3 điểm); hiện đã điều trị phác đồ Bortezomib - EPOCH 4 đợt, có đáp ứng hoàn toàn. **Kết luận:** Chúng tôi báo cáo ca bệnh ULPNTB tái phát sau xạ trị, được điều trị bằng phác đồ phối hợp Bortezomib - EPOCH có đáp ứng hoàn toàn. Báo cáo đóng góp thêm dữ liệu về kinh nghiệm chẩn đoán và điều trị ULPNTB trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

Từ khóa: u Lympho nguyên tương bào, Bortezomib - EPOCH.

SUMMARY

CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW ON PLASMABLASTIC LYMPHOMA

Introduction: Plasmablastic Lymphoma (PBL) is a rare and aggressive subtype of non-Hodgkin lymphoma with a poor prognosis. It is commonly observed in immunocompromised patients, such as those with HIV infection. The treatment of PBL poses significant challenges due to late diagnosis, rapid disease progression, and short treatment response duration. In this study, we present a case of PBL diagnosed and treated at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion and provide a review of the literature regarding the diagnosis and management of this rare disease. **Subject and methods:** We report the case of a 69-year-old male patient with a history of diabetes mellitus, diagnosed with plasmablastic lymphoma of the bladder and treated with radiotherapy. Two months after completing treatment, he developed a nasopharyngeal mass and right cervical lymphadenopathy, indicating relapse PBL (stage IV, IPI 3 points). The patient has already received four cycles of the Bortezomib - EPOCH regimen, achieving complete response. **Conclusion:** We report a case of relapsed PBL after radiotherapy, treated with Bortezomib - EPOCH and achieved a complete response. This case report contributes additional data on the clinical manifestations and treatment experience of PBL in clinical practice in Vietnam.

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Cao Hà My

SĐT: 0912340443

Email: caohamy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Keywords: Plasmablastic Lymphoma, Bortezomib - EPOCH.

I. TỔNG QUAN

U Lympho nguyên tương bào (ULPNTB - Plasmablastic Lymphoma) là bệnh lý ác tính hiếm gặp dòng Lympho B với tiến triển nhanh và tiên lượng xấu. ULPNTB được báo cáo lần đầu tiên bởi Delecluse và cộng sự năm 1970, trong đó 15/16 bệnh nhân đồng nhiễm HIV. Đến nay, có khoảng chưa đầy 1100 ca bệnh đã được báo cáo trên thế giới, chiếm khoảng 2% trong u Lympho có liên quan đến HIV. Ngoài đồng nhiễm HIV, người bệnh thường có kèm tình trạng suy giảm miễn dịch ví dụ: ghép tạng đặc, người cao tuổi. Do đặc điểm mô bệnh học trùng lặp giữa u Lympho tế bào B và các rối loạn dòng tương bào, nên việc phân nhóm ULPNTB vốn gây nhiều tranh cãi và thay đổi qua mỗi lần tái bản sách Xếp loại ung thư huyết học của Tổ chức Y tế thế giới. Từ năm 2016, ULPNTB được xem xét như một dưới nhóm độc lập của u Lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), có liên quan đến nhiễm HIV, EBV và các tình trạng suy giảm miễn dịch khác [1]. Xếp loại mới nhất được sự đồng thuận của các nhà huyết học và giải phẫu bệnh, dựa trên hiểu biết về bản chất và cơ chế bệnh sinh của ULPNTB.

Bản chất tế bào bất thường của ULPNTB là nguyên tương bào (Plasmablast), vốn là các tế bào Lympho B hoạt hóa tại vùng tâm mầm đã trải qua các đột biến Soma tăng cường (Somatic Hypermutation) và tái tổ hợp chuyển đổi lớp kháng thể (Class Switching Recombination), sau này sẽ trở thành các tương bào. Tuy cơ chế bệnh sinh của ULPNTB còn chưa rõ ràng, một số nghiên cứu cho rằng bệnh lý này có thể liên quan đến sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể liên

quan đến gen MYC. BCL-6 có vai trò ức chế MYC trong các tế bào B tâm mầm; BLIMP ức chế MYC ở tế bào B đã biệt hóa. Các đột biến tái sắp xếp tạo điều kiện cho MYC tăng biểu hiện, vượt qua sự kiểm soát của Protein BCL-6 và BLIMP-1. Tình trạng này phối hợp với rối loạn sửa chữa tổn thương DNA có thể là cơ chế dẫn đến việc nguyên tương bào không chết theo chương trình và sự chuyển dạng từ tế bào Lympho trưởng thành thành các nguyên tương bào (trong u Lympho tiến triển chậm) [2]. Một nhóm cơ chế bệnh sinh khác từng được ghi nhận là các rối loạn liên quan đến EBV. Trong đó, điển hình cơ chế sau: tế bào B nhiễm EBV sẽ biểu hiện một số Protein do EBV sản sinh, ví dụ LMP1 (Latent Membrane Protein 1), có tác dụng tương tự CD40 trên bề mặt tế bào B bình thường – cụ thể, Protein này sẽ hoạt hóa con đường tín hiệu qua NF-kB (Nuclear Factor Kappa B) kêu gọi sự hỗ trợ của tế bào T và bảo vệ tế bào B tránh cơ chế chết theo chương trình thông qua FAS (FAS-Mediated Apoptosis), từ đó giúp tế bào B nhiễm EBV tồn tại lâu bất thường [3].

ULPNTB có tiên lượng đặc biệt xấu so với DLBCL, trung vị sống toàn bộ có thể chỉ 12 tháng dù cho nhiều phác đồ điều trị mới đã được phát triển và thử nghiệm. Với triệu chứng lâm sàng rầm rộ, tiến triển nhanh, tái phát sớm, tỉ lệ đáp ứng điều trị kém, việc chẩn đoán chính xác và lựa chọn phác đồ phù hợp ngay từ đầu có giá trị quan trọng giúp sớm kiểm soát bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xin trình bày một ca bệnh ULPNTB với tổn thương đa dạng và đã được điều trị bằng phác đồ Bortezomib – EPOCH với đáp ứng hoàn toàn sau 4 đợt. Đồng thời, chúng tôi

cũng tổng quan một cách hệ thống y văn trên thế giới về chẩn đoán và điều trị ULPNTB.

III. THÔNG TIN CA BỆNH

Người bệnh là nam giới, 69 tuổi, nhóm máu A, Rh(D) dương; tiền sử đái tháo đường 10 năm (kiểm soát bằng Insulin). Tháng 03/2024, người bệnh xuất hiện tiểu buốt, tiểu rất, khám tại bệnh viện Ung bướu tuyến tỉnh, được chụp cộng hưởng từ vùng khung chậu cho thấy vùng tiểu khung phía trên bàng quang có khối kích thước 60x58x40 mm, dính và đè đẩy thành trên bàng quang, dọc bó mạch chủ bụng có nhiều hạch ngấm thuốc với kích thước lớn nhất 9 mm; không phát hiện tổn thương trên cơ hoành. Xạ hình xương không gợi ý tổn thương xương thứ phát. Người bệnh được phẫu thuật mở lấy khối u và cắt bán phần bàng quang. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính với CD138, MUM1, Ki-67 70%, CD79a (yếu); âm tính với CD20, PAX5, ALK, EBV, HHV-8, CD117; người bệnh được chẩn đoán u Lympho nguyên tương bào. Với tổn thương khu trú tại tiểu khung, người bệnh được xạ trị 25 mũi với tổng liều 45 Gy, kết thúc điều trị vào tháng 08/2024. Sau kết thúc xạ trị 2 tháng (tháng 10/2024), người bệnh xuất hiện chảy máu và dịch mủ mũi, kèm sưng nề nửa mặt bên trái, khám tại bệnh viện chuyên khoa Tai Mũi Họng và Ung bướu tuyến tỉnh; được nội soi mũi – vòm họng và chụp cộng hưởng từ đầu – cổ phát hiện khối tại vòm họng kích thước 30x50x20 mm kèm khối tổ chức chiếm toàn bộ xoang hàm bên trái lan hốc mũi trái. Sau khi sinh thiết khối vòm họng, người bệnh được chuyển đến Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương (VHHTMTW).

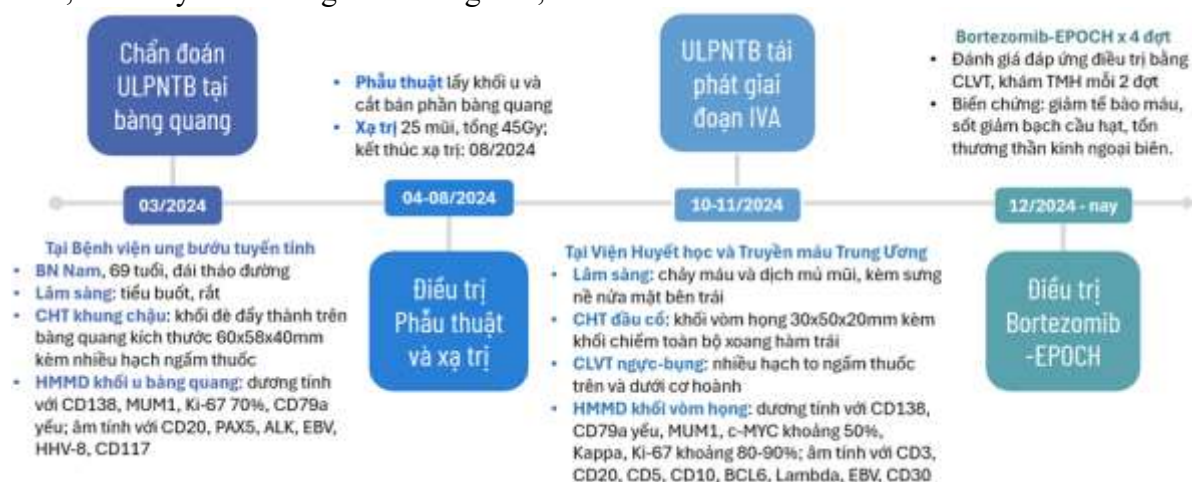
Tại VHHTMTW, chúng tôi tiếp nhận người bệnh trong tình trạng khuôn mặt biến

dạng do sưng nề nửa mặt trái, mũi trái chảy nhiều dịch mủ xanh, vòm họng có khối u sùi (Hình 2). Xét nghiệm máu ngoại vi có thiếu máu mức độ nhẹ, hồng cầu bình sắc, kích thước bình thường (Hb 109 g/l); số lượng tiểu cầu và bạch cầu bình thường; giảm chức năng thận với mức lọc cầu thận 51 ml/phút; xét nghiệm chức năng gan chưa phát hiện bất thường; tăng LDH 676 u/l (khoảng tham chiếu 230 - 460 u/l), β_2 -Microglobulin 3,87 mg/l. Kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch bệnh phẩm vòm họng: mô u tăng sinh lan tỏa các tế bào u kích thước lớn, nhân lớn, hạt nhân rõ, nguyên sinh chất vừa, có gặp nhiều nhân chia; tế bào u dương tính với CD138, CD79a yếu, MUM1, c-MYC khoảng 50%, Kappa, Ki-67 khoảng 80 - 90%; âm tính với CD3, CD20, CD5, CD10, BCL6, Lambda, EBV, CD30 (Hình 2); xét nghiệm EBER dương tính. Hình ảnh phù hợp với u Lympho không Hodgkin thể nguyên tương bào. Người bệnh được thực hiện xét nghiệm huyết tủy đồ và sinh thiết tủy xương, cho thấy mật độ tế bào tủy giảm, không phát hiện u Lympho xâm lấn tủy. Chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng có tiêm thuốc cản quang cho thấy nhiều hạch to trên và dưới cơ hoành, trong đó, khối hạch lớn tại vùng cổ và thượng đòn, ưu thế bên phải, chèn ép tĩnh mạch cảnh trong phải, lớn nhất 34x23 mm; quanh bó mạch chủ bụng, bó mạch chậu ngoài bên trái có nhiều hạch, lớn nhất 33x29 mm; không có tổn thương khu vực bàng quang. Sàng lọc vi sinh với các virus HIV, HBV, HCV, EBV và CMV đều âm tính.

Với các xét nghiệm trên, người bệnh được chẩn đoán u Lympho không Hodgkin thể nguyên tương bào, giai đoạn IVA, IPI 3 điểm (nguy cơ trung bình – cao). Người bệnh được điều trị phác đồ Bortezomib phối hợp đa hóa trị liệu EPOCH (Etoposide,

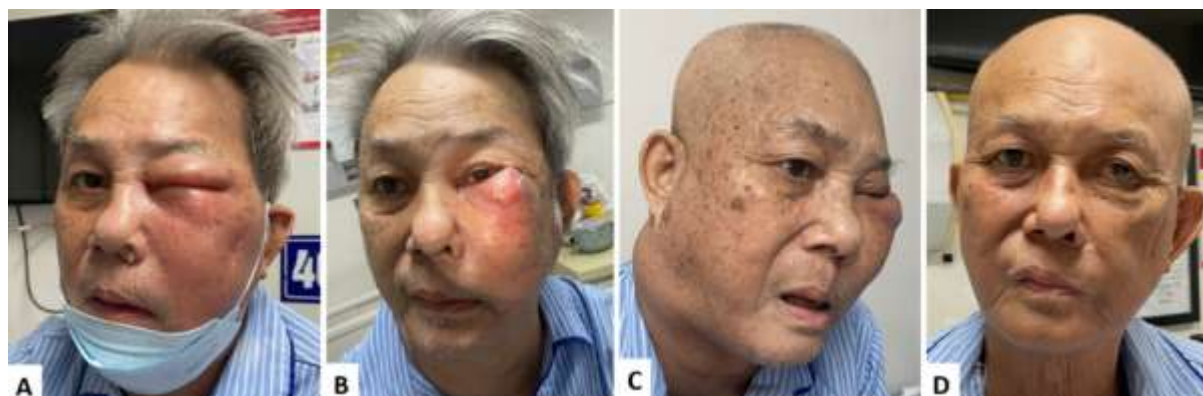
Methylprednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide và Doxorubicin), đến nay đã điều trị được 4 đợt. Đánh giá đáp ứng điều trị bằng chụp cắt lớp vi tính sau và khám tai mũi họng mỗi 2 đợt. Trước điều trị, người bệnh bị viêm mũi xoang cấp do trực khuẩn mũi xanh, có đáp ứng với Cefoperazone/Sulbactam và Levofloxacin. Biến chứng sau điều trị gồm giảm tế bào máu, cần truyền bổ sung khối hồng cầu; sốt

giảm bạch cầu hạt, cần dùng G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor); tổn thương thần kinh ngoại biên, có đáp ứng với Gabapentin. Tổn thương vốn gây sưng nề và biến dạng mặt đã giảm đáng kể sau 4 đợt điều trị (Hình 2). Kết quả chụp cắt lớp vi tính sau 4 đợt điều trị được mô tả cụ thể (Hình 4), cho thấy các tổn thương khi mới chẩn đoán đã giảm đáng kể về số lượng và kích thước.



(CHT: Cộng hưởng từ; CLVT: Cắt lớp vi tính; HMMD: Hóa mô miễn dịch; TMH: Tai mũi họng; ULPNTB: U Lympho nguyên tương bào).

Hình 1. Lược đồ chẩn đoán và điều trị bệnh



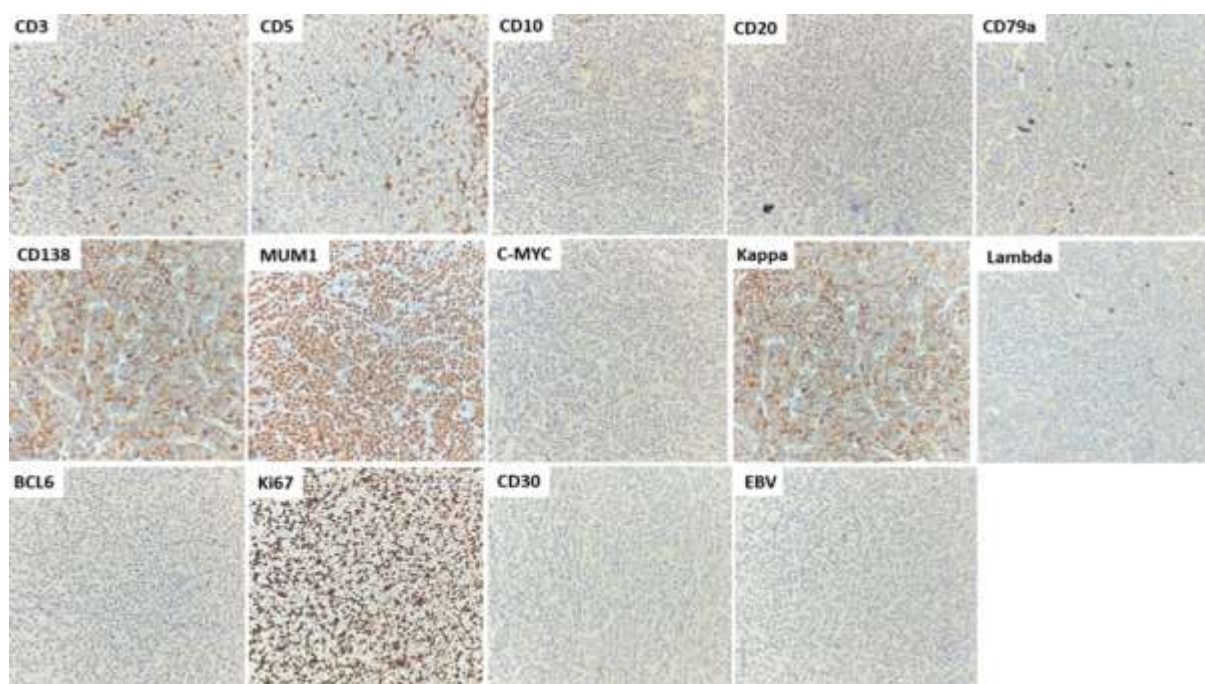
(A) Trước điều trị: Mặt người bệnh bị biến dạng do khối hạch chèn ép vùng vòm họng và xoang hàm bên trái;

(B-C) Hình ảnh trong quá trình điều trị đợt 1;

(D) Hình ảnh sau 4 đợt điều trị.

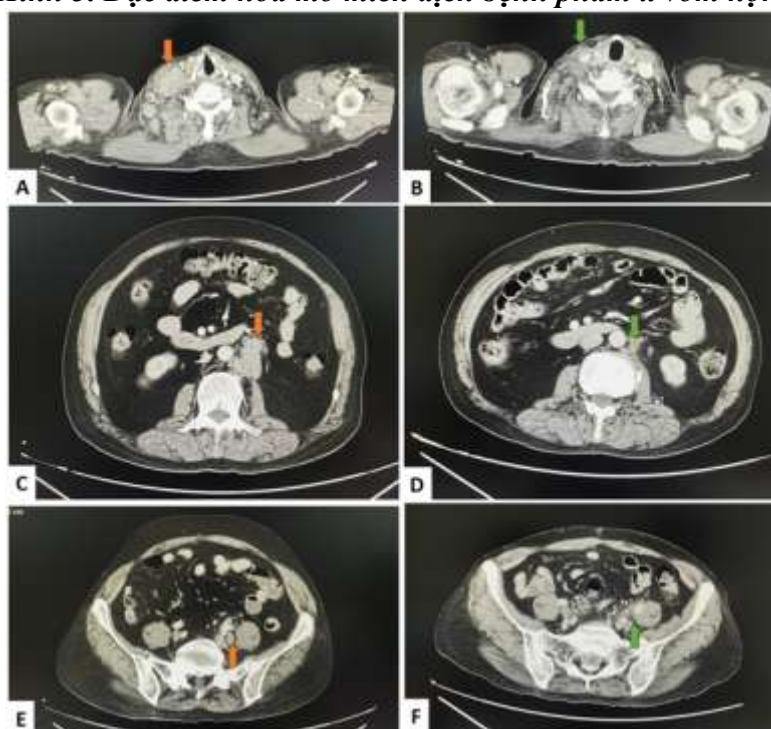
(Hình ảnh đã được sự cho phép của người bệnh)

Hình 2. Thay đổi về tổn thương tại mặt trước và sau điều trị



Khi chẩn đoán bệnh dương tính với CD138, CD79a yếu, MUM1, c-MYC khoảng 50%, Kappa, Ki-67 khoảng 80-90%; âm tính với CD3, CD20, CD5, CD10, BCL6, Lambda, EBV, CD30.

Hình 3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch bệnh phẩm u vòm họng



(A, C, E) và sau (B, D, F) điều trị

(A) Hạch nền cổ và hố thượng đòn, kích thước lớn nhất 34x23 mm, ưu thế bên phải, (B) sau điều trị các hạch giảm kích

thước, còn lớn nhất 16x12 mm;

(C, E) quanh bó mạch chủ bụng, bó mạch chậu ngoài bên trái có nhiều hạch, lớn nhất 33x29 mm; đầu tụy và mạch mạc treo có

hạch kích thước 14x8 mm;

(D, F) sau điều trị hạch ở các vị trí trên giảm kích thước, còn lần lượt 17x13 mm và <10 mm.

Hình 4. Hình ảnh cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chẩn đoán

Triệu chứng lâm sàng và vị trí tổn thương của ULPNTB rất đa dạng, có thể gặp cả tại hạch và ngoài hạch. Trong ULPNTB có đồng nhiễm HIV, tỉ lệ gặp tổn thương ngoài hạch chiếm đến 95%, trong đó hay gặp nhất là tổn thương khoang miệng (48%), đường tiêu hóa (12%), da (6%); đặc biệt có đến 40% người bệnh có u Lympho xâm lấn tụy. Người bệnh ULPNTB không nhiễm HIV cũng gặp tỉ lệ cao tổn thương tại miệng (40%), song tỉ lệ xâm lấn tụy thấp hơn (25%) [4]. Trong ca bệnh của chúng tôi, người bệnh ban đầu có tổn thương trong ổ bụng, khối chèn ép bàng quang; ở thời điểm tái phát sau xạ trị, người bệnh xuất hiện tổn thương mới vùng miệng – mặt gồm: Khối u vòm họng có xâm lấn xoang hàm trái, kèm nhiều hạch to vùng cổ, nách, và quanh bó mạch chủ bụng.

Đặc điểm mô bệnh học điển hình của ULPNTB gồm sự xuất hiện nhiều nguyên

bào miễn dịch hoặc tương bào, biểu hiện dấu ấn tương bào và mất biểu hiện dấu ấn dòng Lympho B. Mô u gồm các tế bào u phân bố lan tỏa, phá hủy cấu trúc ban đầu của mô; nhiều nhân chia, tế bào hoại tử; có thể gặp hình ảnh “bầu trời sao” (Starry-Sky) với nhiều đại thực bào hoạt hóa. Tế bào u có kích thước lớn, bào tương rộng, nhân lớn hình bầu dục ở trung tâm với hạt nhân rõ, gợi hình ảnh nguyên bào miễn dịch; hoặc có thể giống tương bào với nhân lớn, lệch, có khoảng sáng quanh nhân. Castillo và cộng sự năm 2015 đã tổng kết đặc điểm mô bệnh học của ULPNTB, được tóm tắt tại bảng 1 [4]. Đặc điểm hóa mô miễn dịch trong ca bệnh của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới, với các dấu ấn CD138, MUM1, Kappa, Ki-67 dương mạnh 80 - 90%, c-MYC dương 50%, CD79a dương yếu, CD10, CD20, BCL6 âm tính.

Bảng 1. Tỉ lệ gặp một số dấu ấn miễn dịch dương tính trên bề mặt tế bào ULPNTB [4]

	Tất cả ca bệnh	HIV dương tính	HIV âm tính	Sau ghép
CD138	90%	94%	87%	88%
CD20	Thấp	8%	3%	3%
CD79a	Hay gặp	45%	36%	68%
CD10	20%	32%	15%	0%
CD30	Ít gặp	-	-	-
CD45 (LCA)	Thấp	31%	33%	70%
BCL6	Âm tính	-	-	-

MUM1	100%	100%	100%	100%
Ki-67	Cao	90%	83%	88%
Ig bào tương	Hay gặp	-	-	-
MYC	~ 50%	-	-	-
PAX-5	Âm tính	-	-	-
EBV LMP-1	Không hay gặp	Có gặp	-	Có gặp
EBER	66%	75%	50%	67%

ULPNTB cần chẩn đoán phân biệt với u Lympho tế bào B lớn lan tỏa có liên quan đến suy giảm miễn dịch khác, gồm: DLBCL có ALK+, DLBCL có EBV+, DLBCL có HHV+, u Lympho tràn dịch nguyên phát (Primary Effusion Lymphoma); và các rối loạn dòng tương bào gồm: U tương bào ngoài tủy, đa u tủy xương (ĐUTX) có đặc điểm tế bào u dạng nguyên tương bào (Plasmablastic Myeloma). Chẩn đoán phân biệt được chúng tôi làm rõ tại bảng 2. Trong ca bệnh của chúng tôi, tháng 03/2024 người bệnh phát hiện khối u đơn độc chèn ép bàng quang, với đặc điểm hóa mô miễn dịch tương

tự với bệnh phẩm tại vòm họng vào tháng 10/2024: dương tính với CD138, MUM1, Ki-67, CD79a (yếu); âm tính với CD20, PAX5, EBV. Đặc điểm tổn thương này cần phân biệt với u tương bào đơn độc, do cả hai bệnh lý đều không có tổn thương tủy xương, không có triệu chứng cơ quan đích của đa u tủy xương. Với người bệnh này, ULPNTB là chẩn đoán phù hợp do đây là bệnh lý có tính hệ thống, tổn thương nhiều cơ quan, khác với tổn thương khu trú trong u tương bào đơn độc; Ki-67 thường rất cao có thể > 90%, hơn u tương bào (10 - 30%); EBER dương tính hay gặp hơn.

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt của ULPNTB

	ULPNTB	U tương bào ngoài tủy	ĐUTX nguyên tương bào	DLBCL có ALK+	DLBCL có EBV+	DLBCL có HHV8+	U lympho tràn dịch nguyên phát
SGMD	++	±	±	-	++	+++	+++
Vị trí tổn thương	Hạch, ngoài hạch	Khối ngoài tủy	Tủy xương và ngoài hạch	Hạch, ngoài hạch	Hạch, ngoài hạch	Chủ yếu tại hạch	Màng tim, màng phổi, màng bụng
Nhiễm HIV	~ 70%	Không	Không	Không	Không	Có thể	Có thể
Dấu ấn dương	CD138, MUM1, c-MYC,	CD138, MUM1, c-MYC,	CD138, MUM1, c-MYC,	CD45, ALK, CD4	CD45, CD20	CD138±, CD20±, IgM	MUM1, CD30±
Dấu ấn âm	CD20, PAX5, BCL6	CD20, PAX5	CD20, PAX5, BCL6	CD20, CD30, c-MYC	CD138	CD138	CD20, PAX5, CD79a, CD138

Ki-67 (%)	Có thể > 90%	10 - 30%	~ 90%	Có thể > 90%	Có thể > 90%	Có thể > 90%	Có thể > 90%
Ig bào tương	50 - 70%	> 90%	> 90%	Ít gặp	Ít gặp	IgA- Lambda	Ít gặp
Liên quan EBV	+++	-	-	-	+++	-	++
Liên quan HHV-8	-	-	-	-	±	+++	+++
Xét nghiệm di truyền	Chuyển đoạn MYC	FISH đa u tủy xương	FISH đa u tủy xương	t(2;17) (p23;q23)	Khuếch đại 9p24.1	Không đột biến IGHV	Có đột biến IGHV

Chú thích: ĐUTX: Đa u tủy xương; FISH: Lai huỳnh quang tại chỗ, DLBCL: U Lympho tế bào B lớn lan tỏa, SGM: Suy giảm miễn dịch.

4.2. Điều trị

Do ULPNTB là bệnh hiếm gặp, thời gian sống của người bệnh ULPNTB thường khá ngắn, các thông tin về yếu tố tiên lượng bệnh chủ yếu đến từ các nghiên cứu hồi cứu, mô tả chùm ca bệnh. Morscio và cộng sự (2014) đã phân tích gộp 277 ca bệnh ULPNTB từ nhiều công bố trước đó, cho thấy sự có mặt của chuyển đoạn MYC có mối liên quan với thời gian sống ngắn hơn, đặc biệt nếu xuất hiện ở người bệnh ULPNTB có HIV dương tính thì tỉ lệ tử vong cao gấp 6 lần; trung vị thời gian sống toàn bộ của người bệnh có kèm HIV dương tính, HIV âm tính và sau ghép lần lượt là 10 tháng, 11 tháng, 7 tháng [5]. Di Ciaccio và cộng sự đã hồi cứu 281 ca bệnh trong 21 năm (1999 - 2020) ở 22 trung tâm ung thư tại 4 quốc gia (Anh, Úc, Canada, Singapore), kết quả cho thấy xác suất sống toàn bộ 5 năm là 37%, trung vị thời gian sống toàn bộ là 1,7 năm; các yếu tố tiên lượng xấu tới xác suất sống toàn bộ gồm EBV âm tính, điểm toàn trạng thấp, giai đoạn bệnh III - IV, có xâm lấn tủy xương [6]. Nghiên cứu tổng hợp

(Pool Analysis) của Ramirez và cộng sự (2024) đưa ra một số chỉ số có giá trị tiên lượng bệnh, bao gồm: tuổi ≥ 60 , giai đoạn bệnh cao, điểm IPI cao hoặc trung bình - cao có liên quan với tiên lượng bệnh xấu hơn; còn giá trị tiên lượng của nhiễm HIV, EBER dương tính và chuyển đoạn MYC hiện chưa rõ ràng [7]. Trong báo cáo của chúng tôi, người bệnh được chẩn đoán lần đầu từ tháng 03/2024, đến nay đã sống được trên 12 tháng.

Hiện tại chưa có khuyến cáo điều trị tiêu chuẩn cho ULPNTB. Một số phác đồ đang được sử dụng hiện bao gồm: EPOCH, CHOP, CODOX/IVAC hoặc hyperCVAD; người bệnh có HIV dương nên điều trị thuốc kháng virus phối hợp hóa chất [4][7]. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Hoa Kỳ trên 331 ca bệnh ULPNTB (2005 - 2022) cho thấy phác đồ phổ biến nhất là DA-EPOCH (70% người bệnh), song không có sự khác biệt về xác suất sống toàn bộ và xác suất sống bệnh không tiến triển giữa nhóm điều trị bằng DA-EPOCH và CHOP. Ghép tế bào gốc tự thân cũng là một lựa chọn cho điều trị bước một hoặc tái phát. Một nghiên cứu tại châu Âu trên 24 người bệnh ULPNTB có tỉ lệ ghép tự thân chiếm 67% với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 50%, đáp ứng một phần là 17%. Tiêm hóa

chất nội tủy được Castillo và cộng sự (2015) khuyến cáo với mục đích dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương, do tốc độ tăng sinh nhanh, mối liên quan với nhiễm HIV, tỉ lệ cao gặp tổn thương ngoài hạch [4].

Một hướng điều trị khác cho ULPNTB hiện nay là phối hợp đa hóa trị liệu với thuốc điều trị đa u tủy xương (Anti-Myeloma). Trong nghiên cứu hồi cứu của Castillo và cộng sự (2019), 16 người bệnh ULPNTB được điều trị bằng phác đồ V-EPOCH trong 4 đến 6 đợt, có kèm hoặc không kèm xạ trị, trong đó Bortezomib liều 1,3 mg/m² tiêm hàng tuần hoặc 2 lần/tuần phối hợp EPOCH. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn lên đến 94%, đáp ứng một phần là 6%. Sau hơn 4 năm theo dõi, trung vị thời gian sống toàn bộ lên đến 62 tháng, xác suất sống 5 năm là 63% [8]. Cho đến nay, đây là phác đồ cho thấy tỉ lệ đáp ứng điều trị và thời gian sống khả quan nhất. Về cơ chế bệnh sinh, sự biệt hóa dạng tương bào (Plasmacytic Differentiation) trong một số u Lympho CD20 âm tính có liên quan đến con đường NF-κB (Nuclear Factor-Kappa B) gây ức chế tế bào chết theo chương trình; ngoài ra, các tế bào B nhiễm EBV sẽ biểu hiện LMP1 (Latent Membrane Protein 1), Protein này “bắt chước” CD40 trên bề mặt tế bào B, từ đó gián tiếp kích hoạt con đường NF-κB [3], [4]. Trong một nghiên cứu trên chuột được gây bệnh u Lympho tràn dịch nguyên phát (PEL), Bortezomib và Doxorubicin có tác dụng hiệp đồng trong ức chế chu kỳ tế bào, nhân đôi DNA, giúp chuột PEL có thời gian sống dài hơn. Cơ chế tác động lên con đường NF-κB kèm bằng chứng thực nghiệm trên một số u Lympho ác tính tế bào B kể trên là cơ sở hợp

lý cho việc ứng dụng phác đồ Bortezomib-EPOCH cho ULPNTB.

Daratumumab – kháng thể IgG1 kháng CD38 cũng bắt đầu được nghiên cứu trên lâm sàng và có kết quả khả quan. Trong nghiên cứu Ryu và cộng sự tại Hoa Kỳ (2022), 7 người bệnh được điều trị phác đồ Daratumumab-EPOCH, trong đó có 5 người bệnh ULPNTB, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 83%, xác suất sống 5 năm là 57%. Gần đây, Thalidomide và Lenalidomide cũng được sử dụng trong điều trị ULPNTB tái phát sau đa hóa trị liệu.

Trong báo cáo của chúng tôi, khi mới phát hiện bệnh (tháng 03/2024), người bệnh có tổn thương khu trú tại bàng quang và được điều trị bằng phẫu thuật và xạ trị. Tuy nhiên, người bệnh tái phát sớm sau 2 tháng với triệu chứng rầm rộ, tổn thương lan tràn. Tại thời điểm này, người bệnh chuyển đến VHHTMTW, chẩn đoán ULPNTB giai đoạn IVA, nguy cơ trung bình – cao (IPI 3 điểm) và nhanh chóng được điều trị phác đồ Bortezomib phối hợp đa hóa trị (EPOCH). Lựa chọn điều trị dựa trên các kết quả nghiên cứu trên đây về tính hiệu quả, cùng với khả năng sẵn có của thuốc và chi phí điều trị hợp lý tại nước ta. Người bệnh được tiêm Bortezomib tĩnh mạch hoặc dưới da 1,3 mg/m²/tuần phối hợp EPOCH truyền tĩnh mạch. Đến nay đã kết thúc 4 đợt điều trị với những đáp ứng rõ rệt về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, các biến cố có thể kiểm soát được ổn định bằng điều trị nội khoa. Sau 4 đợt, dự kiến người bệnh sẽ được duy trì Lenalidomide 25 mg/ngày (uống 21 ngày, nghỉ 7 ngày) vào theo dõi định kỳ hàng tháng tại VHHTMTW.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp: người bệnh chẩn đoán ULPNTB tại bàng quang điều trị bằng phẫu thuật và xạ trị, sau tái phát, người bệnh được điều trị phác đồ Bortezomib phối hợp đa hóa trị (EPOCH) và đạt đáp ứng tốt sau 4 đợt. Báo cáo đóng góp thêm dữ liệu về triệu chứng, diễn biến và kinh nghiệm điều trị ULPNTB trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam. Đồng thời, trường hợp này gợi ý vai trò tiềm năng của phác đồ hóa trị phối hợp Bortezomib trong điều trị ULPNTB. Là bệnh lý ác tính dòng Lympho B hiếm gặp, tiến triển nhanh và tiên lượng xấu, việc chẩn đoán đúng ULPNTB và lựa chọn phác đồ phù hợp có vai trò quan trọng giúp đạt được kết quả điều trị tốt, kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2
2. **Klapproth K, Wirth T.** Advances in the understanding of MYC-induced lymphomagenesis. *British Journal of Haematology*. 2010;149(4):484-497. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08159.x
3. **Kilger E, Kieser A, Baumann M, Hammerschmidt W.** Epstein-Barr virus-mediated B-cell proliferation is dependent upon latent membrane protein 1, which simulates an activated CD40 receptor. *The EMBO Journal*. 1998;17(6):1700-1709. doi:10.1093/emboj/17.6.1700
4. **Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN.** The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2015;125(15):2323-2330. doi:10.1182/blood-2014-10-567479
5. **Morscio J, Dierickx D, Nijs J, et al.** Clinicopathologic Comparison of Plasmablastic Lymphoma in HIV-positive, Immunocompetent, and Posttransplant Patients: Single-center Series of 25 Cases and Meta-analysis of 277 Reported Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2014; 38(7):875. doi:10.1097/PAS.0000000000000234
6. **Di Ciaccio PR, Polizzotto MN, Cwynarski K, et al.** The influence of immunodeficiency, disease features, and patient characteristics on survival in plasmablastic lymphoma. *Blood*. 2024;143(2): 152-165. doi:10.1182/blood.2023021348
7. **Ramirez-Gamero A, Martínez-Cordero H, Beltrán BE, Florindez J, Malpica L, Castillo JJ.** Plasmablastic lymphoma: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American J Hematol*. 2024;99(8): 1586-1594. doi:10.1002/ajh.27376
8. **Castillo JJ, Guerrero-Garcia T, Baldini F, et al.** Bortezomib plus EPOCH is effective as frontline treatment in patients with plasmablastic lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2019;184(4):679-682. doi:10.1111/bjh.15156

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH U LYMPHO TẾ BÀO T TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Vũ Đỗ Uyên Vy¹, Võ Ngọc Hà¹,
Đặng Quốc Nhi¹, Huỳnh Nghĩa¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: U lympho tế bào T là một nhóm bệnh huyết học ác tính gồm nhiều dưới nhóm ở trẻ em như u lympho tế bào lớn thoái sản (Anaplastic Large Cell Lymphoma - ALCL), u lympho nguyên bào T (T-cell Lymphoblastic Lymphoma - T-LL), u lympho T thể gan lách (Hepatosplenic T-cell Lymphoma - HSTCL), u lympho tế bào T ngoại vi (Peripheral T-cell Lymphoma - PTCL) và các dưới nhóm hiếm khác. U lympho tế bào T hiếm khoảng 30% các bệnh lý u lympho không Hodgkin ở trẻ em; và là thách thức lớn trong nghiên cứu, chẩn đoán cũng như điều trị [1]. Hơn thế nữa, mỗi phân loại u lympho tế bào T ở trẻ em cần có hướng tiếp cận, đánh giá nguy cơ và hướng điều trị gần như riêng biệt. U lympho tế bào T trẻ em đã được điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ nhiều năm và cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh lý này.

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát đặc điểm và tổng kết kết quả điều trị bệnh lý u lympho tế bào T ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca. Tất cả bệnh nhân dưới 16 tuổi được chẩn đoán u lympho tế

bào T tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2017 đến nay được đưa vào nghiên cứu. Các số liệu được phân tích bằng SPSS 20. **Kết quả:** Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 13 bệnh nhân được chẩn đoán u lympho tế bào T và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Trong đó, bệnh ALCL chiếm tỉ lệ cao nhất (38,5%), các dưới nhóm khác gặp trong nghiên cứu gồm T-LL (23,1%), PTCL-NOS (15,4%), u lympho tế bào T giống viêm mô mỡ dưới da (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma - SPTCL) (15,4%) và u lympho tế bào T hệ thống với Epstein-Barr virus dương (Systemic EBV positive T-cell lymphoma; S-EBV-TCL) (7,7%). Tất cả trường hợp được chẩn đoán ALCL đều có dấu ấn ALK dương, được điều trị phác đồ ALCL-99, tỉ lệ bệnh nhi ALCL đáp ứng hoàn toàn với phác đồ là 60%. Trong khi đó, cả 3 bệnh nhân T-LL đều đáp ứng với phác đồ FRALLE 2000T và chưa ghi nhận bệnh lý tái phát trong thời gian nghiên cứu. Hai bệnh nhân PTCL-NOS được điều trị bước đầu với phác đồ CHOP/CHOEP, tỉ lệ tái phát hoặc bệnh tiến triển được ghi nhận là 100%. Trường hợp bệnh lý hiếm gặp nhất trong nghiên cứu là S-EBV-TCL, bệnh tiến triển và kháng trị với các phương pháp điều trị. Xác suất sống toàn bộ sau 2 năm được ghi nhận là 59,9±16,2%. Xác suất sống không biến cố sau 18 tháng là 50,5±14,8%. **Kết luận:** Trong các bệnh lý u lympho tế bào T trẻ em, bệnh lý ALCL và T-LL là hai nhóm bệnh thường gặp nhất, phù hợp với các công bố tại Việt Nam và quốc tế. Ngoại trừ T-LL, các nhóm bệnh lý khác như ALCL, PTCL-NOS, SPTCL, S-EBV-

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đỗ Uyên Vy

SĐT: 0933572797

Email: uyenvyvudo@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

TCL có tỉ lệ kém đáp ứng điều trị cao (40-100%). Số lượng bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu ít là một trở ngại để đánh giá hiệu quả điều trị của các nhóm bệnh lý rất hiếm gặp như SPTCL hay S-EBV-TCL. Phương pháp điều trị các bệnh lý u lympho tế bào T trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là các phương pháp được ứng dụng và cập nhật tại nhiều trung tâm điều trị ung thư trên thế giới. Còn rất nhiều thách thức trong điều trị nhóm bệnh lý u lympho tế bào T trẻ em. Các liệu pháp nhắm trúng đích và ghép tế bào gốc còn đang được nghiên cứu để chứng minh hiệu quả điều trị.

Từ khóa: u lympho, tế bào lympho T, ung thư trẻ em.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF PEDIATRIC T-CELL LYMPHOMA AT HO CHI MINH CITY HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Background: T-cell lymphoma is a group of malignant hematologic diseases that includes several subtypes in children, such as Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL), T-cell Lymphoblastic Lymphoma (T-LL), Hepatosplenic T-cell Lymphoma (HSTCL), Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL), and other rare variants. T-cell lymphomas are relatively rare, accounting for approximately 30% of non-Hodgkin lymphomas in children, and present major challenges in research, diagnosis, and treatment [1]. Furthermore, each subtype of pediatric T-cell lymphoma requires a specific approach for risk assessment and treatment. Pediatric T-cell lymphoma has been treated at Blood Transfusion and Hematology Hospital for several years, but until now, no study has evaluated treatment outcomes for this disease. **Objective:** To investigate the characteristics and summarize the treatment outcomes of pediatric

T-cell lymphoma at Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Subjects and Methods:** A retrospective, case series study. All patients under 16 years of age diagnosed with T-cell lymphoma at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from 2017 to present were included. Data were analyzed by SPSS 20. **Results:** During the study period, 13 patients were diagnosed and treated for T-cell lymphoma at Blood Transfusion and Hematology Hospital. ALCL was the most common subtype (38.5%), followed by T-LL (23.1%), PTCL-NOS (15.4%), Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma (SPTCL) (15.4%), and Systemic EBV-positive T-cell Lymphoma (S-EBV-TCL) (7.7%). All ALCL cases were ALK-positive and treated with the ALCL-99 protocol, with a complete response rate of 60%. All three T-LL patients responded to the FRALLE 2000T regimen, and no relapses were recorded during the study period. The two PTCL-NOS patients were initially treated with the CHOP/CHOEP protocol, with a 100% progression rate. The rarest case in the study, S-EBV-TCL case progressed and became resistant to treatments. The 2-year overall survival rate was $59.9 \pm 16.2\%$, and the 18-month event-free survival rate was $50.5 \pm 14.8\%$. **Conclusion:** Among pediatric T-cell lymphomas, ALCL and T-LL are the most common, consistent with data from Vietnam and international publications. Except for T-LL, other subtypes such as ALCL, PTCL-NOS, SPTCL, and S-EBV-TCL have high rates of poor response (40–100%). The small number of patients is a limitation for evaluating treatment efficacy in very rare subtypes like SPTCL and S-EBV-TCL. The treatment approaches for pediatric T-cell lymphoma at the Blood Transfusion and Hematology Hospital are consistent with those applied and updated at many cancer centers worldwide. However, significant challenges remain in treating these diseases. Targeted therapies and stem cell

transplantation are still being studied for their effectiveness.

Keywords: lymphoma, T-cell lymphocytes, pediatric cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào T ở trẻ em là nhóm bệnh hiếm gặp, có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng thường có tiên lượng không tốt trong các bệnh lý u lympho không Hodgkin. Trong đó, thể phổ biến nhất là ALCL ALK dương, còn các thể khác như PTCL-NOS, S-EBV-TCL, HSTCL và SPTCL được ghi nhận với tần suất thấp hơn nhiều. PTCL-NOS là thể phổ biến nhất trong nhóm không phải ALCL nhưng chỉ chiếm <2% tổng số ca u lympho không Hodgkin ở trẻ em. Đây là một chẩn đoán loại trừ, có biểu hiện mô học, miễn dịch học và sinh học phân tử không đồng nhất, khiến việc phân loại và điều trị gặp nhiều thách thức [1],[2]. Trong khi đó, S-EBV-TCL là bệnh lý ác tính thường gặp ở châu Á và Mỹ Latin, liên quan chặt chẽ đến EBV và biểu hiện bằng các tổn thương vùng mũi – hầu hoặc ngoài mũi như da, ruột và gan. Nhờ vào các phác đồ chứa L-asparaginase như SMILE (steroid, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, etoposide), tiên lượng bệnh đã được cải thiện rõ rệt, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng bệnh bền vững vẫn chỉ đạt khoảng 50%. Việc theo dõi tải lượng DNA EBV huyết tương và hình ảnh chụp cắt lớp phóng xạ positron (PET CT-scan) đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng và đánh giá đáp ứng điều trị [3],[4]. Ngoài ra, T-cell lymphoblastic lymphoma (T-LL) cũng thường được điều trị tương tự như bạch cầu cấp dòng lympho T (T-ALL) ở trẻ em [5]. Tóm lại, nhóm u lympho tế bào T ở trẻ em là tập hợp của nhiều thể bệnh khác biệt về sinh học và lâm sàng, đòi hỏi sự đánh giá chuyên sâu bằng

mô học, sinh học phân tử, miễn dịch học và PET CT-scan. Tại Việt Nam, các nghiên cứu, công bố về bệnh lý u lympho tế bào T ở trẻ em còn rất hạn chế. Hầu hết các công bố đều là báo cáo ca bệnh do tính hiếm gặp của nhóm bệnh lý này [3],[6]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị bệnh u lympho tế bào T trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ năm 2017 đến nay.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca.

Dân số mục tiêu: Bệnh nhân u lympho tế bào T từ 0 đến 16 tuổi.

Dân số nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán u lympho tế bào T tại khoa Huyết học Trẻ em 1 và khoa Huyết học Trẻ em 2, Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1/2017 đến tháng 1/2025.

Tiêu chuẩn chọn vào:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định u lympho tế bào T và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Tiêu chuẩn loại ra:

- Bệnh nhân chuyển đi các bệnh viện khác trước khi điều trị.
- Bệnh nhân được chẩn đoán u lympho thứ phát sau một bệnh lý ác tính khác.
- Hồ sơ thất lạc, hư hỏng.

Phương pháp chọn mẫu: lấy trọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

- Thông tin của bệnh nhân được ghi nhận và thống kê vào bảng thu thập số liệu.
- Phân tích số liệu và thống kê bằng phần mềm SPSS 20.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu được Hội đồng Y đức Bệnh viện Truyền máu Huyết học thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 1/2017 đến 1/2025, 15 bệnh nhân được chẩn đoán u lympho tế bào T tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, trong đó, có 2 trường hợp bị loại khỏi nghiên cứu, còn lại 13 bệnh nhân chẩn đoán u lympho tế bào T trẻ em được đưa vào

mẫu nghiên cứu để xử lý và phân tích số liệu.

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc chẩn đoán bệnh u lympho tế bào T là $8 \pm 4,1$ tuổi, trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất của mẫu nghiên cứu là 3 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,16/1.

Bảng 1. Các đặc điểm chung của bệnh nhân u lympho tế bào T

Đặc điểm	Số lượng (N=13)	Tỷ lệ (%)
Phân nhóm u lympho T dựa vào kết quả giải phẫu bệnh		
ALCL ALK dương	5	38,5
T-LL	3	23,1
PTCL-NOS	2	15,4
SPTCL	2	15,4
S-EBV-TCL	1	7,7
Đặc điểm lâm sàng		
Hạch to	11	84,6
Gan lách to	6	46,2
Xâm lấn tủy	3	23,1
Tổn thương thần kinh trung ương	1	7,7
Triệu chứng B	7	53,8
Sang thương dưới da	3	23,1
Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán (theo phân loại giai đoạn u lympho không Hodgkin của St. Jude 2011 [1])		
Giai đoạn I	2	15,4
Giai đoạn II	0	0
Giai đoạn III	7	53,8
Giai đoạn IV	4	30,8

Tuổi trung bình khi chẩn đoán là $8 \pm 4,1$ tuổi, với bệnh nhân nhỏ nhất là 3 tuổi, tỷ lệ nam/nữ xấp xỉ 1,16:1. Phân nhóm bệnh lý cho thấy ALCL ALK dương là thể bệnh phổ biến nhất (38,5%), tiếp theo là T-cell lymphoblastic lymphoma (23,1%), PTCL-NOS và SPTCL (đều 15,4%), trong khi S-EBV-TCL là thể hiếm gặp nhất (7,7%). Về

mặt lâm sàng, biểu hiện thường gặp nhất là hạch to (84,6%), kế đến là gan lách to (46,2%), triệu chứng B (53,8%) và tổn thương dưới da (23,1%). Phân giai đoạn bệnh cho thấy phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn III (53,8%) và IV (30,8%) theo phân loại của St. Jude 2011 [1].

Bảng 2. Phác đồ điều trị bệnh lý u lympho tế bào T

Chẩn đoán	Phác đồ điều trị	Số lượng (N=13)
ALCL mới chẩn đoán	ALCL-99	4
ALCL tái phát sau điều trị ALCL-99	Brentuximab – BFM95	1
T-LL	FRALLE2000T	3
PTCL-NOS	CHOP	1
	CHOEP	1
SPTCL	COGA5197	1
	ALCL-99	1
S-EBV-TCL	SMILE	1

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của bệnh lý u lympho tế bào T sau điều trị phác đồ đầu tiên
(Dựa vào thang điểm Deauville trên phim chụp PET Ct-scan trước và sau điều trị, cùng các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng khác tùy theo phác đồ điều trị)

Đặc điểm đáp ứng bệnh sau điều trị	Số lượng (N=13)	Tỷ lệ (%)
ALCL	5	
Đáp ứng hoàn toàn	3	60
Đáp ứng một phần	2	40
T-LL	3	
Đáp ứng hoàn toàn	3	100
Đáp ứng một phần	0	0
PTCL	2	
Đáp ứng hoàn toàn	1	50
Đáp ứng một phần	1	50
SPTCL	2	
Đáp ứng hoàn toàn	1	50
Đáp ứng một phần	1	50
S-EBV-TCL	1	
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	1	100

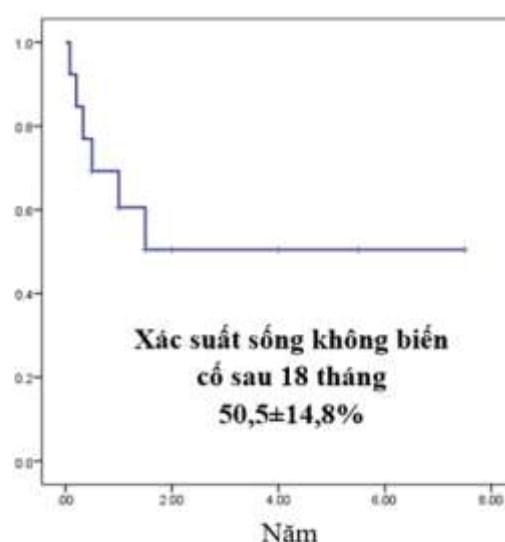
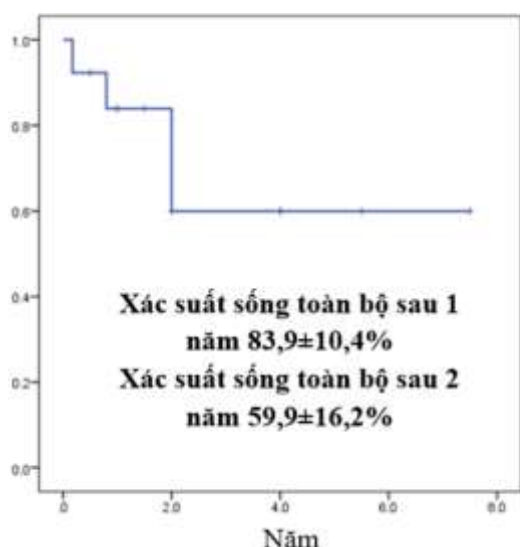
Các bệnh nhân được điều trị theo phác đồ hóa trị liệu cho các loại bệnh lý u lympho tế bào T đã được chẩn đoán. ALCL-99 là phác đồ chính được áp dụng cho bệnh nhân chẩn đoán ALCL; đối với trường hợp bệnh kém đáp ứng hay kháng trị, thuốc nhắm trúng đích như Crizotinib hay Brentuximab được đưa vào điều trị. Đối với bệnh nhân T-LL, phác đồ được áp dụng tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học là FRALLE2000T. Hai bệnh nhân có chẩn đoán PTCL được điều trị với

phác đồ CHOP hoặc CHOEP, cả hai trường hợp đều tái phát, và kháng trị với phác đồ điều trị sau khi tái phát. Một trong hai bệnh nhân SPTCL đáp ứng với phác đồ COGA5197; bệnh nhân còn lại ở giai đoạn IV của bệnh, được điều trị với phác đồ ALCL-99 và chỉ đạt đáp ứng một phần. Với trường hợp S-EBV-TCL, bệnh nhân được điều trị đầu tay với phác đồ SMILE, bệnh tiến triển cũng như không đáp ứng với thuốc nhắm trúng đích Brentuximab.

3.2. Kết quả điều trị bệnh u lympho tế bào T trẻ em

13 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều được điều trị bằng các phác đồ tương ứng với mỗi loại bệnh lý u lympho tế bào T. Sau thời gian nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tử

vong qua nghiên cứu là 30,8%, tỉ lệ bệnh u lympho tế bào T tiến triển hoặc kháng trị là 46,2%. Các trường hợp bệnh tử vong đều do bệnh lý tiến triển, kháng trị dù bệnh nhân được hóa trị liệu đầy đủ theo phác đồ được lựa chọn.



Biểu đồ 1 và 2. Xác suất sống toàn bộ và xác suất sống không biến cố của bệnh nhân u lympho tế bào T

Xác suất sống toàn bộ sau 1 năm là $83,9 \pm 10,4\%$, giảm còn $59,9 \pm 16,2\%$ sau 2 năm; trong khi xác suất sống không biến cố sau 18 tháng chỉ đạt $50,5 \pm 14,8\%$. Các biến cố bệnh tiến triển, tái phát hoặc kháng trị chủ yếu xảy ra trong 18 tháng đầu sau chẩn đoán, các trường hợp bệnh tử vong đều xảy ra trong thời gian 2 năm sau khi bệnh khởi phát.

IV. BÀN LUẬN

U lympho tế bào T là nhóm bệnh lý hiếm gặp ở trẻ em, chính vì vậy, số lượng bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học được ghi nhận chỉ 13 bệnh nhân. Hạch to là triệu chứng phổ biến nhất của bệnh lý u lympho. Ngoài ra nghiên cứu còn cho thấy các sang thương dưới da ở tay, chân cần được sinh thiết để xác định có tồn tại bệnh lý u lympho ngoại

biên hay không. Các xét nghiệm như sinh thiết tủy xương, chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng, chụp PET CT-scan, xét nghiệm dịch não tủy, xét nghiệm di truyền học phân tử là những xét nghiệm cần thực hiện để xác định, phân độ giai đoạn bệnh của bệnh nhi u lympho [1]. Với các phương pháp này, bệnh nhi trong nghiên cứu được phân độ chủ yếu ở giai đoạn III và giai đoạn IV của bệnh lý u lympho. Việc phân độ bệnh là yếu tố dẫn đến quyết định hướng điều trị cho bệnh nhi, nhưng chưa cho thấy yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến hiệu quả điều trị, nguy cơ tái phát hay tử vong qua nghiên cứu.

ALCL là nhóm bệnh u lympho tế bào T thường gặp nhất ở trẻ em, phù hợp với các công bố trong và ngoài nước. Trong nghiên cứu này, 40% bệnh nhân ALCL kháng trị với phác đồ ALCL-99, kháng trị với phác đồ

điều trị bệnh tái phát cũng như kháng trị với liệu pháp nhắm trúng đích. Nghiên cứu tại Nhật Bản năm 2003 ghi nhận xác suất sống không biến cố của bệnh nhân ALCL sau 5 năm là 66,7%; trong khi công bố tại Hoa Kỳ năm 2013 cho thấy tỉ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân ALCL sau 5 năm là 57% [7],[8]. Trong các bệnh nhân tái phát, việc sử dụng Vinblastin, hoặc bổ sung Brentuximab, Crizotinib giúp cải thiện xác suất sống không biến cố của bệnh nhân [8],[9]. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ bệnh tiến triển của nhóm bệnh lý ALCL lên đến 40%. Hai bệnh nhân ALCL đều tử vong do không đáp ứng với phác đồ hóa trị liệu, Vinblastin, Crizotinib hay Brentuximab. Sự khác biệt trong kết quả điều trị cho thấy đối với những trường hợp bệnh nhân ALCL thuộc nhóm nguy cơ cao cần được bổ sung liệu pháp nhắm trúng đích cùng với hóa trị liệu phác đồ ALCL-99 ngay từ giai đoạn tấn công.

PTCL-NOS là nhóm bệnh lý u lympho hiếm gặp, kết quả điều trị không thuận lợi theo các công bố tại nhiều nơi trên thế giới. Nghiên cứu của chúng tôi với cỡ mẫu nhỏ, chỉ gặp 2 bệnh nhân được chẩn đoán PTCL-NOS nhưng cả hai trường hợp đều tái phát sau khi điều trị phác đồ đầu tay CHOP/CHOEP; và không đáp ứng với hóa trị liệu theo các phác đồ tái phát sau đó. Một bệnh nhân được tiến hành ghép tế bào gốc tự thân, đạt đáp ứng một phần, nhưng bệnh tiến triển chỉ 2 tháng sau ghép tế bào gốc. Các công bố trên các quốc gia khác ghi nhận xác suất sống toàn bộ sau 5 năm ở nhóm bệnh nhi PTCL khoảng 59% đến 65% [10]. Chỉ định ghép tế bào gốc được đặt ra ở nhiều trung tâm điều trị đối với nhóm bệnh nhân tái phát. Một công bố trên 38 bệnh nhân PTCL tái phát tại Hoa Kỳ cho thấy xác suất sống

toàn bộ 5 năm sau ghép tế bào gốc là 58,9%. Tỉ lệ tái phát sau 5 năm ghép tế bào gốc là 27,6% [10]. Có thể nhận thấy tỉ lệ bệnh tái phát, tiến triển 100% trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu đã công bố; do đó bệnh nhân thuộc nhóm bệnh PTCL-NOS cần được chẩn đoán, phân độ, lên kế hoạch điều trị tích cực hơn, hiệu quả hơn, đặc biệt đối với trường hợp bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một bệnh nhân SPTCL giai đoạn 1, khi chẩn đoán với sang thương dưới da, đáp ứng hoàn toàn với phác đồ COGA5197. Trong khi đó, bệnh nhân SPTCL còn lại khởi phát với các triệu chứng tổn thương đa cơ quan, kèm hội chứng thực bào máu; bệnh nhân này đáp ứng một phần với phác đồ ALCL-99, bệnh tiến triển và dẫn đến tử vong. Với các nghiên cứu đã công bố, SPTCL được ghi nhận là bệnh lý có tiên lượng khá tốt trong nhóm các bệnh lý u lympho tế bào T, với xác suất sống toàn bộ sau 5 năm khoảng 55%. Các công bố cũng ghi nhận khả năng sống còn của bệnh nhân SPTCL có kèm hội chứng thực bào máu giảm đi đáng kể. Việc chẩn đoán xác định bệnh trong bối cảnh bệnh lý toàn thân, tổn thương nhiều cơ quan để có thể đưa đến phương pháp điều trị hiệu quả thực sự là thách thức đối với các bệnh lý u lympho tế bào T ngoại biên [12].

S-EBV-TCL là nhóm bệnh lý rất hiếm gặp, xuất hiện trong nghiên cứu của chúng tôi với bệnh cảnh phức tạp, khó chẩn đoán. Bệnh nhi được chẩn đoán bệnh lý này đáp ứng một phần với phác đồ SMILE, và bệnh tiếp tục tiến triển dù được điều trị phác đồ hóa trị liệu tái phát cùng liệu pháp nhắm trúng đích. Các công bố trên thế giới cũng ghi nhận tỉ lệ tái phát và tử vong của nhóm bệnh lý này là gần 100% [3], [4], [11].

Nhóm bệnh lý chưa ghi nhận trường hợp tái phát hay tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là T-LL. Ba bệnh nhân T-LL đáp ứng với phác đồ FRALLE 2000T. Phác đồ sử dụng phù hợp với y văn trên thế giới và cần thời gian theo dõi, cũng như số lượng bệnh nhân nhiều hơn để đánh giá chính xác hơn về hiệu quả điều trị của nhóm bệnh lý này [5].

Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận xác suất sống toàn bộ, cũng như xác suất sống không biến cố gần như ổn định sau thời điểm chẩn đoán bệnh 2 năm. Các biến cố bệnh tiến triển, kháng trị dẫn đến tử vong hầu như xảy ra trong thời gian 2 năm đầu sau khi bệnh được chẩn đoán và điều trị. Dù nghiên cứu không ghi nhận mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa độ tuổi, giai đoạn bệnh hay phân nhóm bệnh với xác suất sống còn, một phần do cỡ mẫu còn nhỏ. Tuy nhiên, một điểm đáng chú ý là tất cả các trường hợp không đáp ứng hoàn toàn với phác đồ điều trị ban đầu đều có diễn tiến xấu và tử vong, trong khi chỉ một bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn bị tái phát sau điều trị. Phác đồ ALCL-99 cho thấy tiềm năng ứng dụng rộng hơn khi có hiệu quả ở nhiều nhóm bệnh ngoài ALCL, như SPTCL, điều này cần được đánh giá trong các nghiên cứu quy mô lớn hơn. Nhìn chung, u lympho tế bào T ở trẻ em là nhóm bệnh lý hiếm gặp, phức tạp và còn nhiều thách thức trong chẩn đoán cũng như điều trị, đòi hỏi chiến lược tiếp cận toàn diện, cập nhật và cá thể hóa theo từng thể bệnh cụ thể.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy u lympho tế bào T ở trẻ em là nhóm bệnh lý hiếm gặp nhưng đa dạng về thể bệnh, biểu hiện lâm sàng và tiên lượng. ALCL ALK dương là thể bệnh phổ biến nhất, trong khi các thể như PTCL-NOS,

SPTCL và S-EBV-TCL chiếm tỉ lệ thấp hơn nhưng có xu hướng đáp ứng điều trị kém. Tỷ lệ bệnh tiến triển hoặc kháng trị trong nghiên cứu lên đến 46,2%, và tỷ lệ tử vong toàn bộ là 30,8%. Trong số đó, tất cả các trường hợp tử vong đều có liên quan đến việc không đạt được đáp ứng hoàn toàn sau phác đồ đầu tay. Phác đồ FRALLE 2000T cho thấy hiệu quả rất tốt trên nhóm bệnh T-LL, trong khi ALCL-99 có tiềm năng ứng dụng mở rộng trên các thể bệnh T-cell lymphoma ngoại biên.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần đẩy mạnh ứng dụng các xét nghiệm sinh học phân tử, miễn dịch học và hình ảnh học (như CT-scan hoặc PET CT-scan) nhằm xác định thể bệnh và giai đoạn chính xác, từ đó giúp cá thể hóa phác đồ điều trị hiệu quả hơn.

Cần nhắc liệu pháp nhắm trúng đích ngay từ đầu đối với ALCL ALK dương, đặc biệt ở nhóm có nguy cơ cao. Đối với PTCL-NOS và S-EBV-TCL, cần đánh giá sớm chỉ định ghép tế bào gốc và lựa chọn phác đồ tấn công phù hợp.

Nghiên cứu này góp phần cung cấp cái nhìn ban đầu về hiệu quả điều trị các thể u lympho tế bào T trẻ em tại Việt Nam, đồng thời đặt nền tảng cho những nghiên cứu chuyên sâu hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas G. Gross and Sherrie L. Perkins. Malignant Non-Hodgkin lymphoma in children. Principles and Practice of Pediatric Oncology 2011; 6th edition, pp.663-679.
2. Eric Tse and Yok-Lam Kwong. Management of Advanced NK/T-cell Lymphoma. Curr Hematol Malig Rep 2014; 9, pp.233-242.

3. **Phan Ngô Quang Thạch, Đặng Quốc Thiên, Vanessa Dayton, Huỳnh Nghĩa.** Tạp chí Y học Việt Nam 2024; 544 (1), 501-507.
4. **Lixia Shi, Feifei Wang, Qi Wang, Xiaojun Sun et al.** Systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma of childhood combined with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. AME Case Reports 2024; 8 (92).
5. **David T. Teachey and David O'Connor.** How I treat newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma in children. Blood 2020; 135 (3), pp.159-166.
6. **Nguyễn Thu Thủy, Hoàng Quốc Huy.** Tổng quan phân loại u lympho không Hodgkin ở trẻ em. Tạp chí Khoa học và Công nghệ 2018; 180(04), pp. 31-35.
7. **Tetsuya Mori, Nobutaka Kiyokawa, Jun Miyauchi and Junichiro Fujimoto.** Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the Natronal Research Institute for Child Health and Development. BJH 2003; 121, pp.94-96.
8. **Eric J. Lowe and Thomas G. Gross.** Anaplastic Large Cell Lymphoma in Children and Adolescents. Pediatric Hematology and Oncology 2013; 30, pp.509-519.
9. **Jennifer E. Agrusa, Emily R. Egress and Eric J. Lowe.** Brentuximab vedotin use in pediatric anaplastic large cell lymphoma. Front. Immunol; 14:1203471.
10. **Kaitlin J. Devine, Lindsay Schwartz and Nader Kim El-Mallawany.** Peripheral T-cell lymphoma-NOS in children and adolescents: a review from the Children's Oncology Group NHK Committee. Blood Advances 2025; 9 (6), pp. 1421-1431.
11. **Hwang C. and Sae-Ow W.** Systemic EBV-positive T-cell Lymphoma of Childhood: A case report and comprehensive literature review. Am J Clin Pathol 2023; 160:S1-S143.
12. **Vinogh Pillai, Micheal Tallarico, Michael R. Bishop and Megan S. Lim.** Mature T- and NK-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adolescents. BJH 2016; 173, pp. 573-581.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA HYDROXYUREA TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT

Huỳnh Hương¹, Bùi Thanh Bình¹, Phạm Thái Ngân Hà¹,
Huỳnh Phương Quỳnh¹, Thạch Thị Rất Sơ Mây¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu nhằm mô tả hiệu quả của Hydroxyurea (HU) trên người bệnh đa hồng cầu nguyên phát (Polycythemia Vera - PV) tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, thông qua tỷ lệ phục hồi ngoại vi hoàn toàn (Complete Peripheral Recovery - CPR). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu hồ sơ của 74 người bệnh mới được chẩn đoán PV điều trị bằng HU tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022. Các thông tin về đặc điểm lâm sàng, sinh học, đáp ứng với điều trị và các độc tính của HU được thu thập và xử lý. **Kết quả:** Có 74 người bệnh được thu thập vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 60 tuổi, trong đó 63,5% thuộc nhóm nguy cơ cao huyết khối. Đột biến JAK2 V617F được phát hiện ở 98,6% trường hợp. Sau điều trị HU, tỷ lệ đạt CPR là 85,1%, với thời gian trung vị để đạt CPR là 2,47 tháng. Tác dụng phụ huyết học bao gồm giảm bạch cầu hạt (10,8%), giảm tiểu cầu (6,8%), giảm hồng cầu (1,4%). Tác dụng phụ không liên quan huyết học thường gặp nhất là viêm dạ dày (10,8%) và tăng men gan ALT (12,2%). **Kết luận:** Hydroxyurea kiểm soát được các chỉ số

huyết học trên người bệnh PV, giúp đạt tỷ lệ CPR cao với mức độ tác dụng phụ chấp nhận được.

Từ khóa: Hydroxyurea, đa hồng cầu nguyên phát, phục hồi ngoại vi hoàn toàn.

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICACY OF HYDROXYUREA IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA

Objective: This study aims to describe the effectiveness of Hydroxyurea (HU) in patients with Polycythemia Vera (PV) at the Blood Transfusion and Hematology Hospital by assessing the rate of Complete Peripheral Recovery (CPR). **Methods:** A retrospective case series study was conducted on 74 newly diagnosed PV patients treated with HU at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2022 to December 2022. Clinical and biological characteristics, treatment response, and HU-related toxicities were collected and analyzed. **Results:** A total of 74 patients were included in the study, with a mean age of 60 years, and 63,5% classified as high-risk for thrombosis. The JAK2 V617F mutation was detected in 98.6% of cases. Following HU treatment, the CPR rate was 85,1%, with a median time to achieve CPR of 2,47 months. Hematologic adverse effects included granulocytopenia (10,8%), thrombocytopenia (6,8%), and anemia (1,4%). The most common non-hematologic adverse effects were gastritis (10,8%) and elevated ALT levels (12,2%).

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thanh Bình

SĐT: 0903115620

Email: binhbt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Conclusion: Hydroxyurea effectively controls hematologic parameters in PV patients, achieving a high CPR rate with an acceptable level of adverse effects.

Keywords: Hydroxyurea, Polycythemia Vera, Complete Peripheral Recovery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa hồng cầu nguyên phát (Polycythemia Vera - PV) là một bệnh thuộc nhóm rối loạn tăng sinh tủy (myeloproliferative neoplasms - MPNs), đặc trưng bởi sự tăng sinh không kiểm soát của dòng hồng cầu, kèm theo tăng sản xuất bạch cầu và tiểu cầu. Bệnh có liên quan mật thiết đến đột biến JAK2, trong đó JAK2 V617F là dạng đột biến phổ biến nhất, được phát hiện ở khoảng 95-98% trường hợp PV [1].

Việc điều trị bệnh PV được quyết định dựa vào phân nhóm nguy cơ huyết khối và gánh nặng triệu chứng. PV nhóm nguy cơ cao dẫn đến các biến chứng huyết khối nghiêm trọng như đột quỵ, nhồi máu cơ tim và huyết khối tĩnh mạch sâu. Nếu không kiểm soát hiệu quả, bệnh có thể làm tăng tỷ lệ tử vong đáng kể [2]. Do đó, mục tiêu điều trị chính là kiểm soát hematocrit (Hct) dưới 45%, giúp giảm nguy cơ huyết khối và cải thiện chất lượng cuộc sống [3].

HU là phương pháp điều trị giảm tế bào phổ biến nhất cho bệnh nhân PV nguy cơ cao. Theo hướng dẫn của European LeukemiaNet (ELN 2013) và National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024), HU là lựa chọn giảm tế bào bước 1 nhằm kiểm soát số lượng hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu, đồng thời làm giảm kích thước lách và triệu chứng liên quan đến bệnh [4]. Tuy nhiên, hiệu quả thực tế của HU vẫn còn nhiều tranh cãi, đặc biệt khi tiêu chí đáp ứng theo ELN 2013 không phản ánh đầy đủ thực

tế lâm sàng [5]. Để giải quyết vấn đề này, nghiên cứu của Roberto Latagliata đã đề xuất tiêu chí phục hồi ngoại vi hoàn toàn (Complete Peripheral Recovery - CPR), bao gồm $Hct \leq 45\%$ (cho phép ≤ 3 lần rút máu/năm), số lượng bạch cầu $\leq 10 \times 10^9/L$ và tiểu cầu $\leq 400 \times 10^9/L$ [6]. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ người bệnh đạt CPR là 60,9%, sau thời gian trung bình từ khi bắt đầu điều trị HU là 4,9 tháng [6]. Nghiên cứu này của chúng tôi cung cấp thêm một số kết quả về hiệu quả của HU trong quản lý bệnh PV tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, thông qua chỉ số CPR.

Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định tỷ lệ CPR tích lũy của người bệnh PV điều trị bằng HU tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Xác định độc tính của HU.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

- **Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả người bệnh mới chẩn đoán PV được điều trị HU tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022.

- **Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2024.

- Tiêu chuẩn chọn

+ Tất cả người bệnh mới chẩn đoán đến khám và điều trị tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết học từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022.

+ Được chẩn đoán đa hồng cầu nguyên phát theo tiêu chuẩn WHO 2022.

+ Được điều trị giảm tế bào bước 1 bằng HU.

+ Không điều trị thuốc giảm tế bào khác cùng lúc với HU.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Hồ sơ bệnh án

không đầy đủ.

- Đánh giá phục hồi ngoại vi hoàn toàn (CPR)

Bao gồm tất cả các tiêu chí sau:

- + Hematocrit $\leq 45\%$ (cho phép ≤ 3 lần rút máu mỗi năm)
- + Số lượng bạch cầu (WBC) $\leq 10 \times 10^9/L$
- + Số lượng tiểu cầu (PLT) $\leq 400 \times 10^9/L$
- + Kích thước lách và các triệu chứng lâm sàng không được xem xét trong định nghĩa về CPR.

- Thu thập và phân tích số liệu

+ Các số liệu được thu thập dựa vào hồ sơ bệnh án. Các đặc điểm về dịch tễ học, đặc điểm lâm sàng và sinh học lúc chẩn đoán, phân nhóm nguy cơ huyết khối theo NCCN 2024, đáp ứng điều trị và độc tính với HU đều được chúng tôi ghi nhận lại và phân tích.

+ Các biến định lượng sẽ được thể hiện bằng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn nếu biến số có phân phối chuẩn; bằng số trung vị nếu biến số phân phối không chuẩn.

+ Các biến định tính sẽ được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm.

+ Đường biểu diễn Kaplan-Meier được sử dụng để biểu diễn tỷ lệ đạt CPR tích lũy với thời gian từ lúc bắt đầu điều trị HU cho đến khi kết thúc nghiên cứu hay mất dấu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

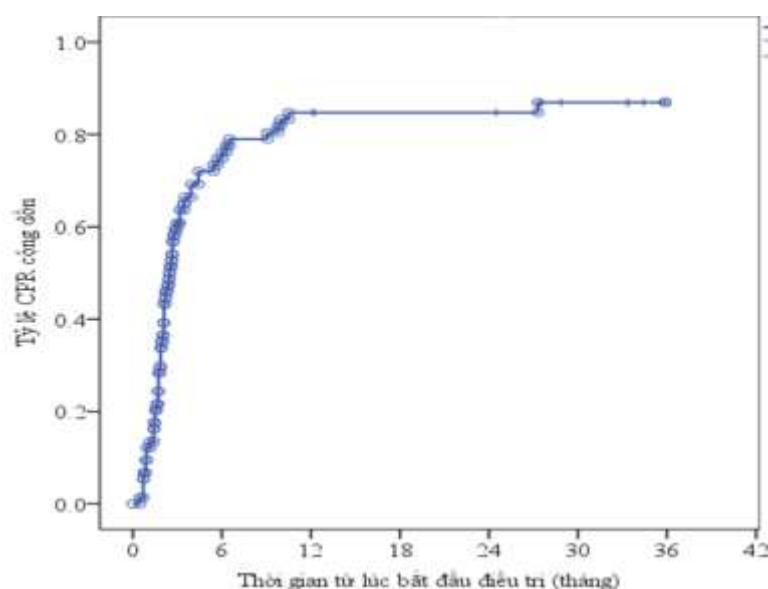
Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 74 người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm được mô tả trong Bảng 1. Tuổi trung bình của người bệnh là 60 tuổi. Hơn phân nửa người bệnh có tiền sử tăng huyết áp. Về đặc điểm sinh học khi chẩn đoán bệnh, đa số người bệnh có tăng bạch cầu và tăng tiểu cầu kèm theo; hầu hết có đột biến JAK2 V617F. Phần lớn người bệnh thuộc phân nhóm nguy cơ cao huyết khối. Tất cả người bệnh đều có thực hiện rút máu ít nhất 1 lần trong thời gian nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	N = 74
Tuổi trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn)	60 ($\pm 1,2$)
Tỷ lệ nam:nữ	0,64
Tiền sử bệnh lý, n (%)	
• Tăng huyết áp	43 (58,1)
• Huyết khối	10 (13,5)
Huyết đồ trước điều trị	
• Hemoglobin trung vị, g/dL (khoảng giới hạn)	19,2 (15,7 - 23,4)
• Hematocrit trung vị, % (khoảng giới hạn)	60,9 (47,7 - 71,1)
• WBC trung vị, $\times 10^9/L$ (khoảng giới hạn)	16,1 (5,82 - 45,06)
• PLT trung vị, $\times 10^9/L$ (khoảng giới hạn)	602 (202 - 1544)
Lách to, n (%)	13 (17,6)
Đột biến gen, n (%)	
• AK2 V617F	73 (98,6)
• JAK2 exon 12	1 (1,4)

Phân nhóm nguy cơ huyết khối, n (%)	
● Nguy cơ thấp	27 (36,5)
● Nguy cơ cao	47 (63,5)
Điều trị rút máu, n (%)	74 (100)

3.2. Đánh giá đáp ứng với điều trị HU



Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn tỷ lệ đạt CPR tích lũy của người bệnh trong nghiên cứu

Bảng 2. Tỷ lệ CPR tích lũy theo thời gian

Thời gian	3 tháng	6 tháng	12 tháng	24 tháng	36 tháng
CPR tích lũy (%)	60,8	74,3	83,8	83,8	85,1

Thời gian trung vị từ khi chẩn đoán đến khi khởi động HU là 0,23 tháng (giới hạn: 0 - 2,13 tháng). Thời gian trung vị từ lúc bắt đầu điều trị HU đến khi đạt CPR là 2,47 tháng (giới hạn: 0,47 - 35,87 tháng).

3.3. Độc tính của HU

Khi xem xét tác dụng phụ liên quan đến

điều trị, chúng tôi ghi nhận độc tính huyết học không nhiều, trong đó phổ biến nhất là giảm bạch cầu hạt với tỷ lệ 10,5%. Viêm dạ dày và tăng men gan ALT là hai độc tính không liên quan huyết học phổ biến nhất (Bảng 2).

Bảng 3. Phân bố các độc tính liên quan đến điều trị HU

Độc tính	Chung (N = 74)	Độ 3 – 4 (N = 74)
Độc tính huyết học, n (%)		
● Giảm hồng cầu	1 (1,4)	0
● Giảm tiểu cầu	5 (6,8)	0
● Giảm bạch cầu hạt	8 (10,8)	2 (2,7)

Độc tính không liên quan huyết học, n (%)		
• Tăng ALT	9 (12,2)	0
• Viêm dạ dày	8 (10,8)	0
• Loét miệng	5 (6,8)	0
• Viêm mô tế bào	1 (2,6)	0
• Sạm da	1 (1,4)	0
• Đau đầu, đau lưng	1 (1,4)	0

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 74 người bệnh PV mới được chẩn đoán trong năm 2022, được điều trị bằng HU tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Tuổi trung bình của người bệnh trong nghiên cứu chúng tôi là 60 tuổi. Tương tự, tuổi trung bình của người bệnh PV trong nghiên cứu của Nguyễn Vũ Bảo Anh là 57,4 tuổi [7], trong nghiên cứu của Latagliata là 67,2 tuổi [6]. Điều này phù hợp với y văn, độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán bệnh PV là 60 tuổi.

Tiền sử huyết khối là một trong những tiêu chí phân nhóm nguy cơ cao huyết khối, quyết định khởi động điều trị thuốc giảm tế bào. Chúng tôi ghi nhận 13,5 % người bệnh có tiền sử huyết khối, tất cả đều là nhồi máu não. Tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vũ Bảo Anh ghi nhận 12,8% người bệnh PV có tiền sử huyết khối; trong đó nhồi máu não chiếm 92,9%, nhồi máu cơ tim chiếm 7,1% [7]. Tiền sử huyết khối trong nghiên cứu của Latagliata là 26,1% [6]. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận 58,1% người bệnh trong nghiên cứu có tiền sử tăng huyết áp, tỷ lệ này cũng tương tự trong nghiên cứu của Latagliata là 59,5% [6]. Các kết quả này cho thấy tỷ lệ người bệnh PV có tăng huyết áp khá cao. Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến huyết khối ở người lớn tuổi vì khi lớp nội mạc bị tổn thương, nó trở nên dễ bị vỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành huyết khối. Các

bác sĩ lâm sàng cần chú ý khai thác các yếu tố nguy cơ tim mạch trên người bệnh PV, đặc biệt là tiền sử tăng huyết áp.

Về đặc điểm sinh học của người bệnh trước điều trị, chỉ số Hemoglobin trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,2 g/dl; tương tự như trong nghiên cứu của Nguyễn Vũ Bảo Anh là 19,8 g/dl, nghiên cứu của Latagliata là 18,1 g/dl [6], [7]. Chúng tôi cũng ghi nhận đa số người bệnh có tăng bạch cầu và tăng tiểu cầu kèm theo. Số lượng bạch cầu trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là $16,1 \times 10^9/L$; cao hơn số lượng bạch cầu trung vị trong nghiên cứu của Nguyễn Vũ Bảo Anh là $13,2 \times 10^9/L$, nghiên cứu của Latagliata là $10,1 \times 10^9/L$ [6], [7]. Số lượng bạch cầu cao là một yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ cũng như nguy cơ xuất hiện huyết khối ở bệnh nhân PV trong một số nghiên cứu [2].

Đột biến JAK2V617F làm xáo trộn tín hiệu truyền qua trực JAK-STAT là cơ chế bệnh sinh chính của PV. Hầu hết người bệnh trong nghiên cứu có đột biến JAK2V617F (98,6%). Trường hợp không phát hiện JAK2V617F, chúng tôi tìm thấy đột biến JAK2 exon 12.

Việc quyết định điều trị thuốc giảm tế bào dựa vào phân nhóm nguy cơ huyết khối. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 63,5% người bệnh thuộc nhóm nguy cơ cao. Tất cả người bệnh trong nghiên cứu đều có thực hiện rút máu ít nhất 1 lần trong thời gian điều

trị HU. Nghiên cứu của Latagliata đánh giá hiệu quả của HU trên người bệnh PV trong thực hành lâm sàng, cũng ghi nhận tỷ lệ người bệnh có rút máu là 84,5% [6]. Điều này cho thấy trong thực tế lâm sàng, người bệnh PV thường được điều trị kết hợp HU với rút máu để nhanh chóng đạt Hct mục tiêu trong giai đoạn tấn công.

Đánh giá đáp ứng điều trị, kết quả của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đạt CPR cộng dồn là 85,1%. So sánh với nghiên cứu của Latagliata có tỷ lệ đạt CPR cộng dồn là 60,9% [6]. Thời gian trung vị để đạt CPR từ khi bắt đầu điều trị HU trong nghiên cứu của chúng tôi là 2,47 tháng (95% CI: 2,002 - 2,938), ngắn hơn so với nghiên cứu của Latagliata là 4,9 tháng [6]. Trong nghiên cứu của Latagliata, 724 bệnh nhân được điều trị bằng HU sau thời gian trung bình từ khi chẩn đoán PV là 2,6 tháng, trong đó 25 bệnh nhân không được đánh giá về đáp ứng với HU. Trong số 699 bệnh nhân còn lại, 426 (60,9%) đạt được CRP sau thời gian trung bình từ khi bắt đầu điều trị HU là 4,9 tháng. Người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có thời gian bắt đầu HU rất sớm (thời gian trung vị là 0,26 tháng), gần như ngay sau khi chẩn đoán bệnh. Đồng thời, tất cả các trường hợp đều được chỉ định rút máu kết hợp thuốc giảm tế bào trong giai đoạn tấn công để nhanh chóng giảm Hematocrit. Liều HU khởi đầu được sử dụng cho người bệnh của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Latagliata. Trong nghiên cứu của Latagliata, tỷ lệ liều HU khởi đầu được sử dụng nhiều nhất là 500mg/ngày (52,3%), kế đến là liều 1000mg/ngày (30,9%) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ liều HU khởi đầu được sử dụng nhiều nhất là 1000mg/ngày (55,4%), kế đến là liều trên 1000mg/ngày (29,8%). Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Latagliata đều

dùng chỉ số CPR để đánh giá hiệu quả điều trị của HU, tỷ lệ đáp ứng CPR tích lũy của chúng tôi cao với thời gian ngắn hơn, có thể là do sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu, cỡ mẫu và phác đồ điều trị. Nghiên cứu tại Việt Nam của Nguyễn Vũ Bảo Anh đánh giá đáp ứng về huyết học của 109 người bệnh PV được điều trị theo phân nhóm nguy cơ (rút máu và HU); tỷ lệ đạt đáp ứng huyết học theo tiêu chuẩn ELN 2013 là 85% sau 3 tháng điều trị tấn công (bao gồm đáp ứng hoàn toàn 45% và đáp ứng một phần 40%) [7]. PV-NET, một nghiên cứu lâm sàng quan sát đa trung tâm của Châu Âu trên 530 trường hợp PV [5]. Trong nghiên cứu này, đáp ứng với HU cũng được xác định theo tiêu chuẩn ELN 2013; đáp ứng hoàn toàn bao gồm tất cả các tiêu chí: Hct <45% mà không cần rút máu, $PLT \leq 400 \times 10^9/l$, $WBC \leq 10 \times 10^9/l$, kích thước lách bình thường và không có triệu chứng liên quan đến PV; đáp ứng một phần: Hct <45% mà không cần rút máu hoặc đáp ứng ít nhất 3 tiêu chí khác. Kết quả trong 438 người bệnh PV điều trị với HU, 125 người (28,6%) đạt đáp ứng hoàn toàn và 228 người (52%) đạt đáp ứng một phần, trong khi 85 người (19,4%) không có đáp ứng. Nhóm tác giả cho rằng đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chuẩn ELN không cao, chủ yếu là do liều HU thấp (liều trung bình 500 mg/ngày) và yêu cầu rút máu (52,7% có rút máu trong thời gian dùng HU) [5]. Từ kết quả này cho thấy HU có hiệu quả trong việc kiểm soát các chỉ số huyết học, tuy nhiên cần thời gian điều trị lâu dài để đánh giá đầy đủ đáp ứng trên người bệnh. Mặt khác, so với tiêu chuẩn ELN, chỉ số CPR cho phép ≤ 3 lần rút máu mỗi năm khi đánh giá đáp ứng Hematocrit $\leq 45\%$. Do đó, CPR có vẻ phù hợp hơn khi áp dụng vào thực tế lâm sàng, nơi mà phần lớn người bệnh PV vẫn

tiếp tục rút máu trong khi điều trị bằng HU.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng phụ liên quan huyết học của HU chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (10,8%), giảm tiểu cầu (6,8%), giảm hồng cầu (1,4%). Hầu hết các tác dụng phụ này đều ở mức độ nhẹ, chỉ có 2 trường hợp giảm bạch cầu hạt độ 3, được xử trí bằng cách tạm ngưng HU và bắt đầu sử dụng lại với liều thấp hơn. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận một trường hợp thiếu máu liên quan đến HU ở bệnh nhân nữ 72 tuổi, được chẩn đoán bệnh PV theo tiêu chuẩn WHO 2022 vào tháng 2 năm 2022, với các chỉ số ban đầu: hematocrit 61%, tiểu cầu $860 \times 10^9/L$, và bạch cầu $25 \times 10^9/L$. Bệnh nhân đạt CPR sau 1 tháng điều trị bằng HU với liều 1.000 mg/ngày. Trong quá trình theo dõi tái khám định kỳ hàng tháng, bệnh nhân xuất hiện thiếu máu độ I, không kèm theo triệu chứng lâm sàng đáng kể. Tình trạng thiếu máu cải thiện sau khi giảm liều HU. Bên cạnh tác dụng phụ liên quan huyết học, các tác dụng phụ không liên quan huyết học cũng được ghi nhận chủ yếu là tăng ALT (12,2%) và triệu chứng dạ dày (10,8%); tất cả ở mức độ nhẹ, không cần can thiệp. Các độc tính của HU đã được báo cáo trong nhiều tài liệu về hướng dẫn dùng thuốc trên thế giới như Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA), được thư quốc gia Việt Nam. Đặc biệt, giảm các dòng tế bào máu là tác dụng phụ thường gặp nhưng không ảnh hưởng đáng kể đến việc tuân thủ điều trị.

V. KẾT LUẬN

HU kiểm soát được các chỉ số huyết học và giúp người bệnh PV đạt tỷ lệ CPR cao. Giảm các tế bào máu, tăng men gan và viêm dạ dày là các tác dụng phụ thường gặp nhất

khi sử dụng HU; tuy nhiên hầu hết ở mức độ nhẹ có thể chấp nhận được. Trong tương lai, chúng tôi cần tiến hành những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và dài hạn hơn để đánh giá đầy đủ hiệu quả và tính an toàn của HU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vainchenker W, Kralovics RJ.** (2017), "Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms". *Blood*, 129(6):667-679.
2. **Barbui T., Masciulli A., Marfisi M.R.** (2015), "White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera: a subanalysis of the CYTO-PV study", *Blood*, 126(4), tr. 560-561.
3. **Bộ Y Tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2022. tr. 228-232.
4. **National Comprehensive Cancer Network** (2024), NCCN Guidelines Version 1.2024: Polycythemia Vera.
5. **Francesca P, Elli EM, Benevolo G** (2019), Clinical Outcomes Under Hydroxyurea and Impact of ELN Responses in Patients with Polycythemia Vera: A PV-NET RealWorld Study, *Blood*;134, tr4174.
6. **Latagliata R., Breccia M., Di Veroli A.** (2020), "First Line Treatment with Hydroxyurea in Patients with Policitemia Vera: Evaluation of Efficacy in the Current Clinical Practice Beyond ELN Criteria", *Blood*, 136(Supplement 1), tr. 43-44.
7. **Nguyễn Vũ Bảo Anh** (2023), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị một số bệnh tăng sinh tủy ác tính giai đoạn 2015 - 2018 tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương, Luận án tiến sĩ, Đại Học Y Hà Nội.

BẠCH CẦU MẠN DÒNG TỦY VỚI NHIỄM SẮC THỂ PHILADELPHIA DƯƠNG TÍNH XUẤT HIỆN ĐỒNG THỜI VỚI *JAK2-V617F* HOẶC *CALR*: BÁO CÁO HAI CA LÂM SÀNG VÀ Y VĂN

Lê Vũ Hà Thanh¹, Dương Thị Minh Nhật¹

TÓM TẮT

Bạch cầu mạn dòng tủy (BCMDT) là một rối loạn tăng sinh tủy mạn tính do bất thường tế bào gốc tạo máu. Bệnh được đặc trưng bởi sự chuyển đoạn t(9;22)(q34.1;q11.2) mà dẫn đến sự hình thành nhiễm sắc thể (NST) philadelphia chứa tổ hợp gen *BCR::ABL1*. Thông thường, đột biến *JAK2-V617F* không được tìm thấy ở người bệnh (NB) BCMDT có *BCR::ABL1* dương tính. Hầu hết NB BCMDT đều âm tính với *JAK2-V617F/CALR/MPL*. Rất hiếm khi NB BCMDT có *BCR::ABL1* dương tính mà có đột biến *JAK2-V617F /CALR/MPL* xuất hiện đồng thời [1]. Người ta biết rất ít về tác động của đột biến *JAK2-V617F* hoặc *CALR* đối với quá trình bệnh của bệnh BCMDT, cũng như các biến chứng và đáp ứng với điều trị của bệnh. Chúng tôi mô tả hai trường hợp NB được chẩn đoán BCMDT có *BCR::ABL1* dương tính có kèm với *CALR* hoặc *JAK2-V617F*. Trường hợp 1, vào 08/2022 NB vào viện với lý do tăng tiểu cầu, được làm xét nghiệm FISH và *JAK2-V617F* thì thấy cả hai cùng dương tính. Sau đó NB được làm tiếp xét nghiệm RT-PCR thì cho thấy dương tính với kiểu major *BCR::ABL1* type b3a2. NB được chẩn đoán BCMDT có *BCR::ABL1* kèm

JAK2-V617F dương tính và điều trị với Imatinib. Trường hợp 2, vào tháng 11/2016, NB được chẩn đoán BCMDT có *BCR::ABL1* dương tính điều trị imatinib. Đến tháng 6/2019 NB có tình trạng tăng tiểu cầu, phát hiện *CALR* dương tính vào năm 2024 và NB tiếp tục điều trị imatinib với liều 400mg/ngày. Cả hai trường hợp trong quá trình điều trị imatinib, định lượng gen *BCR::ABL1* đạt đáp ứng phân tử sâu nhưng NB phải được kiểm soát tiểu cầu bằng Hydroxyurea (HU).

Từ khóa: BCMDT, *BCR::ABL1*, *JAK2-V617F*, *CALR*.

SUMMARY

CO-OCCURRENCE OF *JAK2-V617F* FOR *CALR* MUTATION AND *BCR::ABL1* TRANSLOCATION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: TWO CASES REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative disorder caused by hematopoietic stem cell abnormalities. It is characterized by the t(9;22)(q34.1;q11.2) translocation that results in the formation of the Philadelphia chromosome containing *BCR::ABL1* fusion gene. *JAK2-V617F/CALR/MPL* mutations usually are not found in *BCR::ABL1*-positive CML patients. Most CML patients are *JAK2-V617F/CALR/MPL* negative. It is rare for CML Philadelphia-positive patients to have a coexisting *JAK2-V617F* or *CALR* mutation. Little is known regarding the effect of

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Dương Thị Minh Nhật

SĐT: 0836901779

Email: drminhnhat89@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

JAK2 mutation on the disease course of CML, the complications, and the response to treatment [1]. We report two cases of CML patients diagnosed *BCR::ABL1*-positive CML with *CALR* or *JAK2-V617F* mutation co-expression. Case 1, the patient was hospitalized for thrombocytosis, diagnosed with *BCR::ABL1* positive CML with *JAK2-V617F* positive, and treated by imatinib. Case 2, in November 2016, the patient was diagnosed with *BCR::ABL1* positive CML and treated by imatinib. Then in June 2019, the patient had thrombocytosis and *CALR* was found to be positive in 2024. The patient continued to be treated with imatinib. During imatinib treatment, *BCR::ABL1* gene quantification achieved deep molecular response but the patient had to control platelets with Hydroxyurea.

Keywords: CML, *BCR::ABL1*, *JAK2-V617F*, *CALR*.

I. GIỚI THIỆU

Tân sinh tăng sinh tủy (TSTST) là một nhóm các rối loạn huyết học đặc trưng bởi sự sản xuất không kiểm soát của sự mở rộng tế bào dòng tủy, dẫn đến tăng hồng cầu, tăng bạch cầu, tăng tiểu cầu hoặc tăng số lượng của nhiều loại cùng một lúc. Chúng được chia thành BCMDT dương tính với *BCR::ABL1* và TSTST âm tính với *BCR::ABL1* (tăng tiểu cầu nguyên phát, đa hồng cầu nguyên phát và xơ tủy nguyên phát). TSTST âm tính với *BCR::ABL1* có các đột biến đặc trưng, bao gồm *JAK2-V617F*, *CALR*, *MPL* và các loại khác. Sự hiện diện của các đột biến (như *JAK2-V617F* hoặc *CALR*) được thấy ở TSTST âm tính với *BCR::ABL1*, nhưng sự hiện diện của nó ở BCMDT dương tính với *BCR::ABL1* là một phát hiện hiếm gặp. Theo ghi nhận ở các y văn, sự đồng thời xuất hiện của đột biến

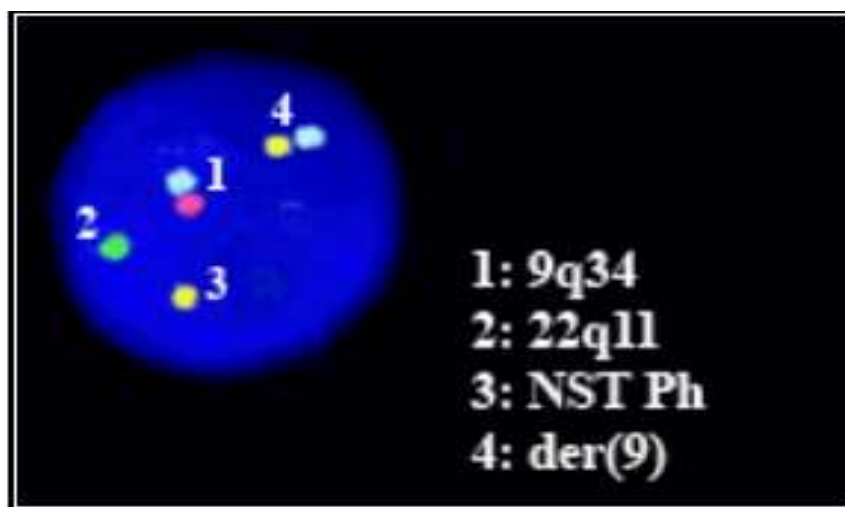
JAK2-V617F và sự chuyển đoạn *BCR::ABL1* ở cùng một NB là một bệnh lý hiếm gặp với tần suất dao động từ 0,2% đến 2,5% [2]. Tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học đang quản lý khoảng 2000 bệnh BCMDT, hiện tại chúng tôi chỉ ghi nhận được 02 trường hợp như mô tả.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

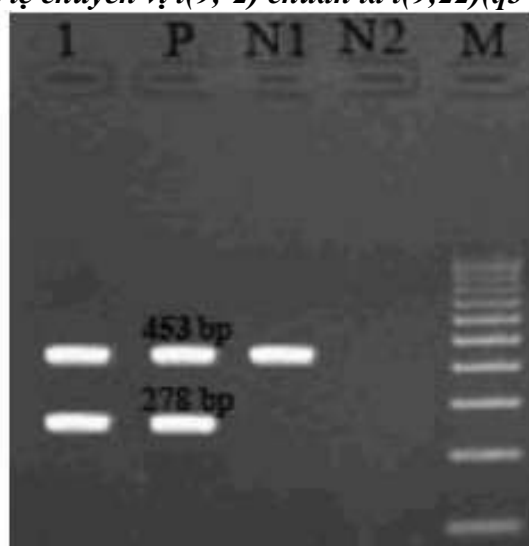
Trường hợp 1

NB nữ, 66 tuổi, NB xét máu thấy tăng tiểu cầu và không có những dữ liệu chẩn đoán và điều trị (lý do NB không theo dõi) từ năm 2014. Đến tháng 8/2022, NB vào bệnh viện truyền máu Huyết học (BVTMHH) vì xét nghiệm máu thấy tiểu cầu tăng. Khám lâm sàng không có hội chứng thiếu máu hay tình trạng xuất huyết, gan lách không sờ chạm. Tiền căn: NB có ung thư vú trái đã phẫu- hóa - xạ cách đây 7 năm (năm 2015).

Kết quả cận lâm sàng ghi nhận: công thức máu Hb: 14,6g /dl, tiểu cầu: 937 x 10⁹/L, bạch cầu: 14 x 10⁹/L, phết máu ngoại biên không thấy hình ảnh bạch cầu hạt không trưởng thành, LDH: 323 U/L. Tủy đồ: hướng tân sinh tăng sinh tủy. NB phát hiện *JAK2-V617F* bằng kỹ thuật PCR (ASO-PCR), kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) ghi nhận chuyển vị nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph) chuẩn t(9;22)(q34;q11) chiếm 10%. NB có kiểu bản sao Major *BCR::ABL1* type b3a2 bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR. Vào thời điểm này NB không được thực hiện xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ. Với những dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng như trên, NB được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy Philadelphia dương tính, giai đoạn mạn thuộc nhóm nguy cơ thấp theo ELTS, nguy cơ trung bình theo Sokal kèm theo *JAK2-V617F* dương tính.



Hình 1A. Tỷ lệ chuyển vị $t(9;22)$ chuẩn là $t(9;22)(q34;q11)$ là 10%



Hình 1B. Phát hiện đột biến $JAK2-V617F$ bằng kỹ thuật ASO-PCR

NB được khởi động điều trị imatinib 400mg/ngày từ 8/2022. Sau khoảng 3 tuần điều trị imatinib, tiểu cầu của NB tăng lên $1425 \times 10^9/L$ và lúc này NB được phối hợp điều trị thêm với HU.

Các kết quả theo dõi về đáp ứng sinh học phân tử và tiểu cầu cho thấy

Ngày	08/06/2022	29/12/2022	31/01/2024	17/01/2025
<i>BCR::ABL1</i>	--	0,0557%	0,0011%	0,007%
Tiểu cầu (K/UL)	937	1139	831	811
Kết quả		Đạt kết quả sinh học phân tử sớm (EMR) sau 3 tháng điều trị	Đạt kết quả sinh học phân tử sâu (DMR) sau 1 năm điều trị	Đạt kết quả sinh học phân tử sâu (DMR) sau 2 năm điều trị

(--): không có dữ liệu số bản sao của *BCR::ABL1* lúc ban đầu, NB chỉ làm RT-PCR

Trường hợp 2

NB nữ 28 tuổi được chẩn đoán BCMĐT Ph dương từ năm 2016. Tại thời điểm chẩn đoán NB chưa có làm đột biến *JAK2-V617F* /*CALR/MPL* vì lúc này tiểu cầu NB trong giới hạn bình thường. NB khởi động điều trị với imatinib 400mg/ngày và đạt đáp ứng phân tử phần lớn (MMR). Sau 3 năm điều trị imatinib, NB có tình trạng tiểu cầu tăng (dao động từ 500-600k/ul). NB không phát hiện

JAK2-V617F và đột biến kháng imatinib, đã loại trừ các nguyên nhân gây tăng tiểu cầu thứ phát. Tại thời điểm này, NB chỉ được phối hợp imatinib 400mg/ngày và aspirin 81mg. Từ 23/10/2024, NB phát hiện có đột biến *CALR* dương tính, *MPL* âm tính, số lượng tiểu cầu tiếp tục tăng, lúc này quyết định cho NB điều trị imatinib phối hợp với HU liều 400mg/ngày để kiểm soát tiểu cầu.

Các kết quả theo dõi về đáp ứng sinh học phân tử và tiểu cầu cho thấy

Ngày	09/06 2016	07/02/ 2018	11/03/ 2020	15/03/ 2021	11/03/ 2022	31/01/ 2023	11/04/ 2024
BCR::ABL1	--	0,0065%	0,0537%	0,0293%	0,0015%	0,0169%	0,0051%
Tiểu cầu (k/ul)	341	368	484	595	750	786	881

(--): không có dữ liệu số bản sao của *BCR::ABL1* lúc ban đầu, NB chỉ làm RT-PCR

III. BÀN LUẬN

TSTST được phân loại TSTST dương tính với Ph (BCMĐT) và TSTST Ph âm tính (tăng tiểu cầu nguyên phát, đa hồng cầu nguyên phát và xơ tủy nguyên phát). Phân loại WHO năm 2016 đã kết hợp di truyền phân tử vào chẩn đoán TSTST âm tính với Ph và yêu cầu sự hiện diện của *JAK2-V617F*, *CALR*, *MPL* hoặc các bất thường về dòng vô tính khác [3], [4]. Người ta cho rằng đột biến *BCR::ABL1* dương tính và *JAK2-V617F* không thể tồn tại cùng nhau. Tuy nhiên, các báo cáo gần đây đã ghi nhận sự đồng tồn tại của đột biến *BCR::ABL1* và *JAK2-V617F* ở cùng một NB, chủ yếu sau khi điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) [2]. Bệnh lý này với *JAK2-V617F* và *BCR::ABL1* cùng dương tính có thể được coi là một thực thể riêng biệt và cần phải xem xét lại tiêu chuẩn chẩn đoán.

Người ta đều biết rằng mức độ rất thấp của bản sao *BCR::ABL1* có thể được tìm thấy ở một số cá nhân khỏe mạnh không có các đặc điểm lâm sàng của BCMĐT. Trong một số nghiên cứu trước đây ghi nhận một số TSTST âm tính với Ph, đặc biệt là tăng tiểu cầu nguyên phát, đã được phát hiện có mức độ rất thấp của bản sao *BCR::ABL1* không có ý nghĩa lâm sàng và bệnh lý, và tương tự như vậy, sự hiện diện của đột biến *JAK2-V617F*, thường ở gánh nặng alen thấp, trong bối cảnh của BCMĐT có thể không làm thay đổi các đặc điểm lâm sàng của BCMĐT. Những tình huống này có thể đại diện cho các ví dụ về clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) [5], [6].

Trong cả hai trường hợp chúng tôi mô tả ở đây, NB đầu tiên thì trước đó đã biết tăng tiểu cầu, không điều trị và không theo dõi. Một thời gian sau, khi NB đến với chúng tôi

mới phát hiện có *BCR::ABL1* đồng thời có *JAK2-V617F* dương tính. Tại BVTMHH hiện nay, xác định bản sao của tổ hợp gen *BCR::ABL1* bằng kỹ thuật Multiplex RT-PCR, nên chúng tôi không có dữ liệu số bản sao ban đầu của NB. Tuy nhiên sau 3 tháng điều trị imatinib thì khi định lượng bản sao *BCR::ABL1* ở NB đầu tiên chỉ còn 0,0557%, điều này cho thấy NB đáp ứng khá tốt với imatinib. Ngoài ra, ở thời điểm chẩn đoán tiểu cầu của NB lúc này 1139 k/ul và xác định có đột biến *JAK2-V617F*. Mặc khác từ năm 2014, NB xét nghiệm máu tăng tiểu cầu nhưng không có dữ liệu chẩn đoán và điều trị, nên chúng tôi không thể xác định rõ 2 đột biến này tồn tại cùng lúc hay *JAK2-V617F* có trước tổ hợp gen *BCR::ABL1*.

Trong trường hợp 2, NB có BCMDT Ph dương tính được điều trị imatinib. Sau 8 năm NB phát hiện có đột biến *CALR*. Trong nghiên cứu của Magda Zanelli và cộng sự ghi nhận TSTST có Ph âm tính trước sau đó xuất hiện BCMDT (49,2%), tiếp theo là nhóm BCMDT và TSTST âm tính với Ph xảy ra đồng thời (27,58%) và nhóm BCMDT có trước sau đó xuất hiện TSTST âm tính với Ph (22,98%) [2]. Như vậy việc phát hiện *JAK2-V617F/CALR/MPL* có thể xuất hiện đồng thời hoặc trước hay sau BCMDT Ph dương tính.

Sự thay đổi trong các biểu hiện lâm sàng ở những NB mắc BCMDT thường được hiểu là tình trạng kháng thuốc hoặc có thể tiến triển thành bệnh bạch cầu cấp tính. Trong trường hợp thứ 2, khi thấy NB có tình trạng tăng tiểu cầu, chúng tôi cũng đã làm các xét nghiệm để đánh giá sự tiến triển của bệnh BCMDT (làm đột biến kháng thuốc, định

lượng lại bản sao *BCR::ABL1*), tuy nhiên NB cũng vẫn còn giữ được ít nhất là đáp ứng MMR trong bệnh BCMDT, chính vì vậy chúng tôi nghĩ rằng có thể NB kèm theo đột biến khác nữa khi thấy tiểu cầu NB ngày một tăng. Và sau đó, chúng tôi phát hiện thêm đột biến *CALR* trên NB này.

Có 2 giả thiết về *BCR::ABL1* và *JAK2-V617F* trong TSTST đã được thảo luận trong nhiều báo cáo khác nhau, với một số nghiên cứu ủng hộ sự hiện diện của hai bản sao độc lập, và những nghiên cứu khác ủng hộ giả thuyết rằng hai sự kiện di truyền xảy ra trong cùng một bản sao, nhưng sự hiện diện của hai bản sao độc lập thường gặp hơn. Trong nghiên cứu của Magda Zanelli và cộng sự, đã quan sát thấy sự phát triển ngược nhau của *BCR::ABL1* và *JAK2-V617F* trong quá trình điều trị bằng TKI, với *BCR::ABL1* giảm và *JAK2-V617F* tăng ở phần lớn NB. Như vậy, sự gia tăng gánh nặng đột biến *JAK2-V617F* trong quá trình ức chế bản sao của *BCR::ABL1* bằng điều trị TKI ủng hộ giả thuyết về hai bản sao độc lập. Thế nhưng, dữ liệu về kết quả ở nhóm NB này mang cả *BCR::ABL1* và *JAK2-V617F* thường không đầy đủ hoặc không có sẵn; do đó, khá khó để đưa ra kết luận về phương pháp điều trị tối ưu. Liệu TKI liên quan đến chất ức chế *JAK2-V617F* có phải là chiến lược điều trị tối ưu hay không cần phải đánh giá thêm. Ở những NB có 2 đột biến, BCMDT có vẻ khá dễ quản lý, thường có đáp ứng tốt về gánh nặng *BCR::ABL1* đối với các loại TKI khác nhau. Các TSTST dương tính với *JAK2-V617F* đã được điều trị bằng nhiều liệu pháp khác nhau bao gồm HU, IFN, anagrelide và chất ức chế *JAK2-V617F* như ruxolitinib,

nhưng việc thiếu dữ liệu theo dõi nên chưa có phác đồ hoặc hướng dẫn cụ thể để nhằm ngăn ngừa biến chứng của bệnh là huyết khối hoặc chảy máu [2]. Trong một số báo cáo ca bệnh, ghi nhận Dasatinib đạt được sự thuyên giảm về huyết học và di truyền tế bào với sự mất đột biến *JAK2-V617F*. Hiện nay, tại BV BTH của chúng tôi chỉ có 02 loại TKI là imatinib và nilotinib (chưa có dasatinib) để điều trị cho NB chẩn đoán BCMĐT, do vậy trên cả 2 NB này chúng tôi lựa chọn imatinib để điều trị nhằm ức chế bản sao *BCR::ABL1* kèm HU để giảm gánh nặng tăng tiêu cầu. Vài nghiên cứu cho thấy thật khó để kết luận rằng chất ức chế đa kinase nào có hiệu quả hơn imatinib trong điều trị BCMĐT có đột biến *JAK2-V617F* đi kèm. Nhưng kết quả của các trường hợp được báo cáo cho thấy chất ức chế đa kinase (chẳng hạn như dasatinib) có nhiều khả năng thành công hơn trong việc đạt được sự thuyên giảm và mất đột biến *JAK2-V617F*. Tuy nhiên, rất khó để khái quát hóa kết quả mà không có các nghiên cứu sâu hơn do số lượng NB mắc bệnh ít và có những mối liên quan bất thường khác [1].

IV. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

BCMĐT kết hợp với *JAK2-V617F* hay *CALR* như 2 trường hợp nêu trên có thể điều trị kết hợp giữa imatinib và HU trong tình hình hiện tại.

Liệu pháp thử nghiệm lâm sàng khi điều trị Dasatinib nhằm xem xét có giảm gánh nặng cả 2 đột biến *BCR::ABL1* và *JAK2-*

V617F/CALR cần được thực hiện và nên định lượng cả số bản sao của cả 02 gen đột biến trong quá trình theo dõi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Elrazi Awadelkarim Hamid Ali, et al. A Case Report of BCR-ABL-JAK2-Positive Chronic Myeloid Leukemia with Complete Hematological and Major Molecular Response to Dasatinib, Case Rep Oncol 2021;14:690–694
2. Magda Zanelli, et al. Co-occurrence of JAK2-V617 F mutation and BCR::ABL1 translocation in chronic myeloproliferative neoplasms: a potentially confounding genetic combination, Oncol. 2024 Jan 12
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; (2016).
4. Khoury JD, Solary E, Abela O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/ dendritic neoplasms. Leukemia (2022)
5. Boddu P, Chihara D, Masarova L, Pemmaraju N, Patel KP, Verstovsek S. The co-occurrence of driver mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol (2018) 97(11):2071–80
6. Tarantini F, Cumbo C, Zagaria A, Parciante E, Anelli L, Coccato N, et al. JAK2 V617F in chronic myeloid leukemia: driving force or passive bystander? Hematology (2022) 27(1):842–6.

ĐẶC ĐIỂM XƠ CỦA BỆNH NHÂN XƠ TUỖ NGUYÊN PHÁT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2016-2022

Phạm Thị Nguyệt¹, Nguyễn Ngọc Dũng¹, Vũ Đức Bình¹

TÓM TẮT

Nghiên cứu đặc điểm xơ tuỷ xương và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm khác của bệnh nhân xơ tuỷ nguyên phát tại viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2016-2022. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 86 bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát (PMF) tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương từ tháng 1/2016 đến hết tháng 12/2022. Kết quả như sau: Nhuộm xơ reticulin bằng phương pháp nhuộm Gomori cho thấy tỉ lệ MF-0, MF-I, MF-II, MF-III lần lượt là: 6,98%, 20,93%, 48,84%, 23,26%. Có sự sai khác giữa nhận định mức độ tăng sinh xơ trên tiêu bản nhuộm HE và tiêu bản nhuộm Gomori. Bệnh nhân nhóm Pre-PMF trẻ tuổi hơn nhóm Overt-PMF. Tỉ lệ lách to ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-PMF 5,7 lần (95%CI: 1,64-19,84). Tỉ lệ bệnh nhân được phát hiện có huyết khối là 16,28%. Không có sự khác biệt về tỉ lệ huyết khối và các mức độ xơ tuỷ xương ($p>0,05$). Mức độ xơ tuỷ xương càng cao, tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu càng cao và tỉ lệ bệnh nhân tăng tiểu cầu càng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Từ khoá: xơ tuỷ nguyên phát (PMF), xơ tuỷ xương, Pre-PMF, Overt-PMF.

SUMMARY

FIBROSIS FEATURES OF PATIENTS WITH PRIMARY MYELOFIBROSIS AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION FROM 2016 TO 2022

This is a retrospective and cross-sectional study on 86 patients with primary myelofibrosis at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion from 2016 to 2022. Results: Reticulin fiber was detected by Gomori staining method. The rates of MF-0, MF-I, MF-II, MF-III were: 6.98%, 20.93%, 48.84%, 23.26%, respectively. There was a difference between the assessment of the degree of fibrosis on HE-stained slides and Gomori-stained slides. Patients in the Pre-PMF group were younger than those in the Overt-PMF group. The rate of patients with splenomegaly in the Overt-PMF group was 5.7 times higher than Pre-PMF group (95%CI: 1.64-19.84). The rate of patients found to have thrombosis was 16.28%. There was no difference from the rate of thrombosis in the myelofibrosis grade groups ($p>0.05$). Anemia prevalence increased with higher fibrosis grade, while thrombocytosis decreased, the difference was statistically significant ($p<0.05$).

Keywords: primary myelofibrosis (PMF), myelofibrosis, Pre-PMF, Overt-PMF.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ tuỷ nguyên phát được mô tả lần đầu vào năm 1879 bởi Gutsva Heuck [1]. Trong đó, xét nghiệm mô bệnh học và mức độ xơ tuỷ xương là một trong những tiêu chuẩn chính để chẩn đoán xác định các thể bệnh

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Nguyệt

SĐT: 0941904200

Email: phamnguyethmu2012@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

trong nhóm hội chứng tăng sinh tủy mạn ác tính nói chung cũng như bệnh xơ tủy nguyên phát nói riêng và đặc biệt được nhấn mạnh trong tiêu chuẩn chẩn đoán theo WHO 2016 [2]. Việc sinh thiết để đánh giá mô bệnh học và mức độ xơ trong tủy xương là yêu cầu thiết yếu trong việc chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh sớm nhằm đạt hiệu quả cao nhất. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và điều trị của bệnh nhân xơ tủy nguyên phát. Tuy nhiên ở Việt Nam, do xơ tủy nguyên phát là bệnh lý hiếm gặp và chủ yếu được chẩn đoán và điều trị tại các bệnh viện lớn nên vẫn chưa có nhiều nghiên cứu cụ thể về đặc điểm mô bệnh học tủy xương ở nhóm bệnh nhân này. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Mô tả mức độ xơ tủy xương và mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân xơ tủy nguyên phát tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương giai đoạn 2016-2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tủy nguyên phát tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương trong giai đoạn từ năm 2016 - 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tủy nguyên phát theo tiêu chuẩn của WHO 2016

tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tủy nguyên phát theo tiêu chuẩn của WHO 2016, nhưng đã nhận điều trị trước đó hoặc không thể thu thập được đầy đủ thông tin, biến số nghiên cứu. Bệnh nhân có mảnh sinh thiết tủy xương không đạt yêu cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu. Chọn mẫu toàn bộ. Cỡ mẫu thực tế là 86.

Biến số nghiên cứu: đặc điểm chung (tuổi, giới, chẩn đoán giai đoạn bệnh, đột biến gen); đặc điểm xơ tủy xương (mức độ xơ tủy xương đánh giá trên tiêu bản nhuộm HE và Gomori); đặc điểm xét nghiệm, lâm sàng (Hb, SLBC, SLTC, đặc điểm lách to, gan to, tắc mạch...).

Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu: Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh xơ tủy nguyên phát theo WHO 2016. Phân độ mức độ xơ trong tủy xương theo WHO 2016. Nhận xét về tăng sinh xơ nền trên tiêu bản nhuộm HE [2], [3].

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0: Biến định lượng được tính giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max. Biến định tính được tính tỷ lệ %. So sánh các tỷ lệ và tìm mối quan hệ: Sử dụng test χ^2 các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới (n=86)	Nam	48	55,81
	Nữ	38	44,19
Độ tuổi (n=86)	<50 tuổi	8	9,3
	50-60 tuổi	16	18,6
	>60 tuổi	62	72,1

Phân loại giai đoạn bệnh (n=86)	Pre-PMF	24	27,91
	Over-PMF	62	72,09
Bất thường gen (n=86)	JAK2V617	57	66,28
	MPL	3	3,49
	CARL	9	10,47
	Triple-negative	17	19,76

Tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ (55,81% và 44,19%).

Phần lớn đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm >60 tuổi (72,1%).

Bệnh nhân mang đột biến JAK2V617 chiếm tỉ lệ cao nhất (66,28%). Bệnh nhân

mang đột biến MPL chiếm tỉ lệ thấp nhất (3,49%).

3.2. Đặc điểm xơ tuỷ xương và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Bảng 2. Mức độ xơ tuỷ xương trên tiêu bản nhuộm HE và Gomori

		n	%
Mức độ xơ trên tiêu bản nhuộm HE	Tăng rất mạnh	25	17,44
	Tăng mạnh	23	26,75
	Tăng nhẹ	23	26,75
	Không tăng	15	29,06
Mức độ xơ trên tiêu bản nhuộm Gomori	Độ III	20	23,25
	Độ II	42	48,84
	Độ I	18	20,93
	Độ 0	6	6,98

Bảng 3. Nhận xét tăng sinh xơ trên tiêu bản nhuộm HE và Gomori

	Tăng xơ		Không tăng xơ	
	n	%	n	%
Tiêu bản nhuộm HE	71	82,56	15	17,44
Tiêu bản nhuộm Gomori	80	93,02	6	6,98
p	0,036			

Tỉ lệ bệnh nhân có mảnh sinh thiết tuỷ xương không có tăng xơ ở phương pháp nhuộm HE và nhuộm Gomori có sự khác biệt thống kê với $p < 0,05$.

3.3. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm

Bảng 4. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương và độ tuổi bệnh nhân

Mức độ xơ	Độ tuổi	≤60 tuổi		>60 tuổi	
		n	%	n	%
Pre-PMF (độ 0, độ I) n=24		14	58,33	10	41,67
Overt-PMF (Độ II, III) n=62		20	32,26	42	67,74
Tổng (n=86)		34	39,53	52	60,47
p=0,027					

Tỉ lệ bệnh nhân ≤60 tuổi ở nhóm Pre-PMF (58,33%) cao hơn nhóm Overt-PMF (41,67%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với bất thường gen

Đột biến Độ xơ	JAK2(1)		CARL (2)		Triple-negative (3)		MPL	
	n	%	n	%	n	%	n	%
MF-0 (n=6)	4	7,02	2	22,22	0	0	0	0
MF-I (n=18)	13	22,81	0	0	4	23,53	1	33,33
MF-II (n=42)	29	50,88	4	44,44	8	47,06	1	33,33
MF-III (n=20)	11	19,29	3	33,34	5	29,41	1	33,33
Tổng	57	100	9	100	17	0	3	100
p1,2,3=0,535								

Sự phân bố mức độ xơ tuỷ xương ở nhóm Triple-negative không có sự khác biệt có ý mang bất thường gen JAK2, CARL và nhóm nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa mức độ xơ tuỷ xương với đặc điểm lâm sàng

Mức độ xơ	Lâm sàng		Lách to		Gan to		Huyết khối	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pre-PMF (MF-0, I) (n=24)	16	66,67	7	29,17	6	25		
Overt-PMF (MF-II, III) (n=62)	57	91,94	22	35,48	8	12,9		
Tổng (n=86)	73	84,88	29	33,72	14	16,28		
p	0,003		0,578		0,173			
OR	5,7 (1,64-19,84)		1,34 (0,48-3,71)		0,44(0,14-1,45)			

Nhóm bệnh nhân có mức độ xơ độ II/ III ($p<0,05$). Tuy nhiên, tỉ lệ gan to, huyết khối có tỉ lệ lách to cao hơn 5,7 lần so với nhóm (động mạch, tĩnh mạch) ở 2 nhóm này không có xơ mức độ 0/ I, khoảng tin cậy 95% CI: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). 1,64-19,84, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

Bảng 7. So sánh tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu theo mức độ xơ tuỷ

Mức độ xơ	MF-0		MF-I		MF-II		MF-III		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thiếu máu	1	16,67	15	83,33	36	85,71	19	95	71	82,56
Không thiếu máu	5	83,33	3	16,67	6	14,29	1	5	15	17,44
Tổng	6	100	18	100	42	100	20	100	86	100
p=0,013										

Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu trong nhóm xơ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê phân độ xơ tăng dần theo mức độ xơ tuỷ ($p<0,05$).

Bảng 8. So sánh tỉ lệ bệnh nhân tăng SLBC theo nhóm mức độ xơ tuỷ

Mức độ xơ	MF-0		MF-I		MF-II		MF-III		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng BC	6	100	12	66,67	28	66,67	11	55	57	66,28
Không tăng BC	0	0	6	33,33	14	33,33	9	45	29	33,72
Tổng	6	100	18	100	42	100	20	100	86	100
p=0,247										

Tỉ lệ tăng bạch cầu máu ngoại vi ở các có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). nhóm mức độ xơ tuỷ không có sự khác biệt

Bảng 9. So sánh tỉ lệ bệnh nhân tăng SLTC theo nhóm mức độ xơ tuỷ

Mức độ xơ	MF-0		MF-I		MF-II		MF-III		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng TC	5	83,33	8	44,44	13	30,95	2	10	28	32,56
Không tăng TC	1	16,67	10	55,56	29	69,05	18	90	58	67,44
Tổng	6	100	18	100	42	100	20	100	86	100
<i>p=0,004</i>										

Tỉ lệ tăng tiểu cầu máu ngoại vi ở các nhóm mức độ xơ tuỷ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ở máu ngoại vi cao nhất ở nhóm xơ tuỷ xương độ 0 và thấp nhất ở nhóm xơ tuỷ xương độ III.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 86 bệnh nhân được chẩn đoán mới xơ tuỷ nguyên phát và chưa từng nhận điều trị trước đó. Về phân bố giới tính, tỉ lệ nam: nữ trong nghiên cứu này là 1,26/1, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Phần lớn các trường hợp trong nhóm đối tượng nghiên cứu ở độ tuổi trên 60 tuổi (72,1%). Nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất là 9,3%. Tuổi trung bình là $65 \pm 12,96$ tuổi, thấp nhất 27 tuổi và cao nhất là 93 tuổi. Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác: Bệnh tăng sinh tuỷ ác tính chủ yếu gặp ở người cao tuổi [4]. Tuổi trung bình của bệnh nhân tăng tiểu cầu tiên phát thường trẻ nhất, tiếp đến là đa hồng cầu nguyên phát và cao tuổi nhất là xơ tuỷ nguyên phát.

Trong 86 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chia thành 2 nhóm theo cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2016 về bệnh lý xơ tuỷ [2]. Theo đó có 2 giai đoạn chính Pre-PMF và Overt-PMF: có 24/86 (27,91%) trường hợp được chẩn đoán Pre-PMF và 62

(72,09%) trường hợp là Overt-PMF. Theo các phiên bản cập nhật của WHO từ năm 2008 trở về trước, tầm quan trọng của việc phân nhóm Pre-PMF và Overt PMF không được nhấn mạnh. Phải đến phiên bản WHO 2016, phân loại giai đoạn xơ tuỷ (Pre-PMF và Overt-PMF) đã được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể, mức độ xơ hoá tuỷ xương ở mỗi giai đoạn được nêu rõ ràng. Một số nghiên cứu áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán WHO 2016 đã ghi nhận tỉ lệ Pre-PMF trong tổng số bệnh nhân PMF là 30-50% [2]. Có thể thấy, tỉ lệ Pre-PMF trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Điều này có thể giải thích là do ở Việt Nam, bệnh lý xơ tuỷ nguyên phát chủ yếu được chẩn đoán tại các bệnh viện lớn, bệnh viện tuyến Trung ương nên một số bệnh nhân không được tiếp cận chẩn đoán sớm, dẫn đến khi được chẩn đoán bệnh đã tiến triển đến giai đoạn muộn (Overt-PMF).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ban đầu các bệnh nhân được làm xét nghiệm gen JAK2, những trường hợp âm tính với JAK2 được tiếp tục khảo sát gen MPL và gen CARL. Những trường hợp âm tính với cả ba gen trên được xếp vào nhóm Triple-negative. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có đột biến gen JAK2V617F là 66,28%, CARL là 10,47%, MPL là 3,49% và Triple-negative là 19,76%. Theo WHO 2016, tỉ lệ đột biến gen JAK2V617F, CARL, MPL và tỉ lệ triple-negative lần lượt là 50-60%, 30%, 8% và 12% [2]. Có thể thấy tỉ lệ đột biến gen trong

nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác không có sự khác biệt nhiều. Sự sai khác này có lẽ phụ thuộc vào đặc điểm nhân chủng học của các nhóm bệnh nhân cũng như độ nhạy của xét nghiệm phát hiện đột biến được sử dụng trong nghiên cứu.

4.2. Đặc điểm xơ trên tiêu bản nhuộm HE và Gomori

Cấu trúc xơ nền có thể quan sát sơ bộ trên tiêu bản sinh thiết tủy xương nhuộm Hematoxylin-Eosin [3]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá mức độ xơ trên tiêu bản nhuộm HE và nhuộm Gomori mảnh sinh thiết tủy xương của 86 bệnh nhân xơ tủy nguyên phát. Trên tiêu bản nhuộm HE, chúng tôi ghi nhận 15/86 (17,44%) bệnh nhân không có tăng sinh xơ. Tỷ lệ mảnh sinh thiết có tăng sinh xơ mức độ nhẹ, mạnh và rất mạnh trên tiêu bản nhuộm HE lần lượt là 26,75%, 26,75% và 29,06%. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ các mức độ xơ của mảnh sinh thiết tủy xương bằng phương pháp nhuộm Gomori như sau: xơ độ 0 là 6/86 (6,98%); xơ độ I: 18/86 (20,93%); xơ độ II: 42/86 (48,84%); xơ độ III: 20/86 (23,26%). Trên thế giới đã có nhiều tác giả nghiên cứu phân độ reticulín ở các bệnh nhân xơ tủy nguyên phát [5]. Các phiên bản WHO 2008, 2001 chưa thực sự nhấn mạnh chẩn đoán phân biệt giữa các nhóm ET, Pre-PMF và Overt-PMF mà phải cho đến WHO 2016, với việc đưa mức độ xơ reticulín vào tiêu chuẩn chính, kết hợp với hình thái và sự phân bố mẫu tiêu cầu để chẩn đoán, các nhóm bệnh lý trên mới được phân biệt rõ ràng, hạn chế chồng lấp. Chính vì vậy trước đây, về mặt chẩn đoán có thể có chồng lấp giữa ET và PMF, Pre-PMF và Overt-PMF. Do vậy, tỷ lệ các mức độ xơ trong nhóm bệnh lý ET, PMF có thể thay đổi ở các nghiên cứu khác nhau ở thời điểm khác nhau. Qua phân tích mức độ

xơ reticulín trên tiêu bản nhuộm Gomori chúng tôi đánh giá giá trị của chẩn đoán tăng sinh xơ sơ bộ trên tiêu bản nhuộm HE. Tỷ lệ tiêu bản được ghi nhận có tăng sinh xơ ở hai phương pháp nhuộm HE và Gomori là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể là có 05/15 (30%) trường hợp được nhận định không có tăng sinh xơ trên tiêu bản HE mà khi nhuộm Gomori cho kết quả tương xứng. Một số trường hợp khác thì không có sự tương xứng khi đánh giá mức độ xơ: trường hợp ghi nhận tăng sinh xơ mạnh trên tiêu bản nhuộm HE nhưng nhuộm Gomori cho kết quả xơ mức độ thấp hoặc ngược lại. Có thể thấy việc nhận định có tăng xơ hay không trên tiêu bản nhuộm HE ở những trường hợp có tăng sinh xơ nhẹ gặp nhiều khó khăn do các sợi xơ rải rác bị lẫn trong chất nền (stroma) và xơ nền quan sát không chỉ có riêng reticulín mà còn có các tế bào khác của mô liên kết: tế bào xơ non, sợi collagen loại III, lưới fibronectin. Từ đó, chúng tôi nhận thấy sự đánh giá tăng sinh xơ trên tiêu bản nhuộm HE có giá trị trong định hướng sơ bộ chẩn đoán nhưng độ chính xác chưa cao vì còn phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm và trình độ người nhận xét. Nhuộm xơ reticulín bằng phương pháp nhuộm Gomori sẽ giúp chẩn đoán chính xác mức độ tăng của sợi reticulín. Khi quá trình xơ hóa diễn ra mạnh (MF2, MF3) có thể xác định tăng sinh xơ collagen loại I bằng phương pháp nhuộm Masson's trichrome hoặc Van Gieson [3].

4.3. Mối liên quan giữ mức độ xơ tủy xương với các đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm khác

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân ≤ 60 tuổi ở nhóm Pre-PMF (xơ độ 0, độ I) (58,33%) cao hơn nhóm Overt-PMF (xơ độ II, độ III) (32,26%), sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương đồng với một số tác giả khác. Trong đó, tác giả Guglielmelli và cộng sự cũng nhận xét rằng: nhóm Pre-PMF có độ tuổi trung bình thấp hơn nhóm Overt-PMF (57 tuổi so với 64 tuổi) [6]. Về mối liên quan giữa đặc điểm xơ tuỷ xương với đột biến gen, chúng tôi nhận thấy mức độ tăng sinh xơ ở các nhóm đột biến gen (JAK2V617F, CARL, TN) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hiện tại, trên thế giới cũng chưa có nghiên cứu cụ thể nào chỉ ra mối tương quan về đặc điểm tăng sinh xơ ở các nhóm đột biến gen. Tác giả Guglielmelli cho rằng, tuy không có mối liên quan giữa đặc điểm đột biến gen và mức độ xơ tuỷ xương, nhưng các đột biến phân tử nguy cơ cao, chẳng hạn như *ASXL1* và *EZH2* hay gặp hơn ở những bệnh nhân PMF có mức độ xơ tuỷ xương cao [6].

Chúng tôi cũng tiến hành phân tích mối liên quan giữa đặc điểm xơ tuỷ xương với các đặc điểm lâm sàng như: lách to, gan to và huyết khối. Theo đó, tỉ lệ bệnh nhân có gan to, lách to và huyết khối lần lượt là 29/86 (33,72%), 73/86 (84,88%) và 14/86 (16,28%). Tỉ lệ bệnh nhân lách to trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Alessandro Adriani và cộng sự: nhóm bệnh PMF gặp 90% bệnh nhân có lách to. Nguyên nhân gây lách to ở bệnh nhân PMF được cho rằng do sự sinh máu ngoại tủy tại lách. Cùng với đó, chúng tôi nhận thấy: ở nhóm bệnh nhân Overt-PMF (MF-II và MF-III), tỉ lệ lách to cao hơn 5.7 lần nhóm Pre-PMF (MF-0 và MF-I), khoảng tin cậy 95%CI: 1,64-19,84, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, tỉ lệ bệnh nhân có gan to, huyết khối ở hai nhóm bệnh nhân này không có sự khác biệt

($p > 0,05$). J. Thiele và H.M. Kvasnicka thống kê trên 865 bệnh nhân PMF cũng chỉ ra rằng nhóm Pre-PMF thường không có lách to hoặc to nhẹ (mức độ I), trong khi Overt-PMF thường đi kèm với lách to rõ rệt (thường là độ II và III) [5].

Tỉ lệ bệnh nhân được phát hiện có huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi là 16,28% và tỉ lệ hình thành huyết khối ở các nhóm mức độ xơ tuỷ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Một số tác giả đã chỉ ra mối liên quan giữa nguy cơ xuất hiện huyết khối với độ tuổi, STLCL, SLBC ở máu ngoại vi của bệnh nhân nhưng chưa có ghi nhận cụ thể nào về mối liên quan với mức độ xơ tuỷ xương. Tác giả Buxhofer-Ausch và cộng sự (2012) thì chỉ ra rằng: hai yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối là số lượng bạch cầu cao và tuổi chứ không phải là số lượng tiểu cầu hay mức độ xơ tuỷ xương [7]. Có thể do xơ tuỷ xương chỉ là hệ quả nằm trong bệnh cảnh chung của bệnh lý PMN và chỉ là một trong những yếu tố tham gia vào cơ chế bệnh sinh của huyết khối.

Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu ở mỗi nhóm mức độ xơ là khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ xơ càng cao thì tỉ lệ thiếu máu càng tăng. Nghiên cứu của Guglielmelli (2017) với 661 bệnh nhân PMF cho thấy 13,3% bệnh nhân Pre-PMF và 35,5% bệnh nhân Overt-PMF có thiếu máu [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm MF-II và MF-III, mức độ thiếu máu của các bệnh nhân đều là vừa và nặng, cần phải can thiệp truyền khối hồng cầu.

Mặc dù có liên quan giữa mức độ xơ reticulín và thiếu máu nhưng với dòng bạch cầu, chúng tôi không nhận thấy mối liên quan giữa mức độ tăng của số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi và mức độ xơ reticulín trong tủy xương ($p > 0,05$). Tuy

nhiên, khi so sánh tỉ lệ tăng tiểu cầu trong máu ngoại vi ở các nhóm mức độ xơ tuỷ xương thì chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ xơ tuỷ xương càng cao, tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ngoại vi càng giảm. Tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu ngoại vi ở nhóm MF-0 cao gấp 45 lần nhóm MF-III, khoảng tin cậy 95CI: 3,35-603,99. Tác giả Paola Guglielmelli và cộng sự nghiên cứu trên 787 trường hợp mắc bệnh xơ tuỷ nguyên phát và đã đưa ra kết quả rằng: tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu, giảm tiểu cầu ở nhóm Overt-PMF cao hơn rõ rệt so với nhóm Pre-PMF ($p < 0,05$) [6]. Tuy nhiên, các tác giả lại không thấy sự khác biệt về tỉ lệ tăng bạch cầu máu ngoại vi ở 2 nhóm bệnh ($p > 0,05$). Nazha và cộng sự cũng ghi nhận xơ tuỷ xương cấp độ cao hơn có liên quan đến lách to ($p < 0,0001$), nguy cơ thiếu máu cao hơn ($p < 0,0001$) và giảm tiểu cầu ($p = 0,003$), cũng như có điểm IPSS nguy cơ cao hơn [8].

V. KẾT LUẬN

Nhận định mức độ tăng sinh xơ trên tiêu bản nhuộm HE bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, do đó ít chính xác hơn so với phương pháp nhận định trên tiêu bản nhuộm Gomori. Bệnh nhân nhóm Pre-PMF trẻ tuổi hơn nhóm Overt-PMF. Tỉ lệ lách to ở nhóm Overt-PMF cao hơn nhóm Pre-PMF 5,7 lần (95%CI: 1,64-19,84). Không có sự khác biệt về tỉ lệ huyết khối và các mức độ xơ tuỷ xương ($p > 0,05$). Tỉ lệ bệnh nhân thiếu máu tăng theo mức độ xơ tuỷ xương trong khi tỉ lệ bệnh nhân có tăng tiểu cầu giảm ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heuck G. (1879). Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- resp. Knochenmarksbefund. Archiv f pathol Anat,

78(3), 475–496.

2. Passamonti F. và Maffioli M. (2016). Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016(1), 534–542.
3. Kuter D.J., Bain B., Mufti G. và cộng sự. (2007). Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. British Journal of Haematology, 139(3), 351–362.
4. Szuber N., Mudireddy M., Nicolosi M. và cộng sự. (2019). 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. Mayo Clin Proc, 94(4), 599–610.
5. Thiele J. và Kvasnicka H.M. (2006). Grade of bone marrow fibrosis is associated with relevant hematological findings—a clinicopathological study on 865 patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Ann Hematol, 85(4), 226–232.
6. Guglielmelli P., Pacilli A., Rotunno G. và cộng sự. (2017). Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. Blood, 129(24), 3227–3236.
7. Buxhofer-Ausch V., Gisslinger H., Thiele J. và cộng sự. (2012). Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. Am J Hematol, 87(7), 669–672.
8. Nazha A., Estrov Z., Cortes J. và cộng sự. (2013). Prognostic implications and clinical characteristics associated with bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. Leuk Lymphoma, 54(11), 2537–2539.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY CÓ ĐỘT BIẾN BCR/ABL TRÊN NGƯỜI BỆNH HIV/AIDS

Hồ Ngọc Thiên Trí¹, Ngô Ngọc Ngân Linh¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) có đột biến BCR/ABL là thể bệnh hiếm gặp và có tiên lượng xấu. Việc phối hợp điều trị trong bối cảnh người bệnh đồng thời nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) đặt ra nhiều thách thức trong điều trị ung thư và quản lý người bệnh nhiễm HIV. **Mục tiêu:** Báo cáo một trường hợp BCCDT có đột biến BCR/ABL ở người bệnh nhiễm HIV. **Đối tượng và phương pháp:** Ca lâm sàng là người bệnh nam 43 tuổi, được chẩn đoán BCCDT có đột biến BCR/ABL, bệnh nền ghi nhận nhiễm HIV đang điều trị thuốc kháng Retrovirus (ARV), được điều trị phối hợp Azacitidine, Venetoclax và Imatinib, duy trì thuốc ARV trong quá trình điều trị. **Kết quả:** Sau 10 chu kỳ điều trị, bệnh nhân đạt lui bệnh (CR) ổn định với bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) âm tính, tình trạng HIV được duy trì ARV ổn định. **Kết luận:** Việc phối hợp Azacitidine, Venetoclax, thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKI) và thuốc ARV ở bệnh nhân BCCDT có đột biến BCR/ABL nhiễm HIV là khả thi và hiệu quả trong bối cảnh theo dõi sát và hỗ trợ tích cực.

Từ khóa: BCCDT, BCR/ABL, HIV, CR, MRD, ARV, TKI.

SUMMARY

CASE REPORT: TREATMENT OF BCR-ABL POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN AN HIV PATIENT

Background: BCR-ABL positive acute myeloid leukemia is a rare and aggressive subtype with poor prognosis. Co-existing HIV further complicates diagnosis and management. **Objectives:** To describe a case of BCR-ABL positive AML in an HIV-infected patient. **Subjects and methods:** A 43-year-old male with HIV was diagnosed with BCR-ABL positive AML and managed with the combination of azacitidine, venetoclax and imatinib. ARV was continued during the treatment. **Results:** After 10 cycles, the patient achieved complete remission with negative MRD and stable HIV status. **Conclusions:** Combined therapy with hypomethylating agents, venetoclax, tyrosine kinase inhibitor and ARV is feasible and effective in BCR-ABL positive AML with HIV under close monitoring.

Keywords: AML, BCR/ABL, HIV, CR, MRD, ARV, TKI.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BCCDT là bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường của các tế bào tiền thân dòng tủy. Thể bệnh có chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11), hay còn gọi là BCR-ABL1 dương tính, hiếm gặp và thường có tiên lượng kém [1]. Trong khi đó, HIV là bệnh lý gây suy giảm miễn dịch mạn tính, làm phức tạp hóa phác đồ điều trị bệnh

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Ngọc Thiên Trí
SĐT: 0981713134

Email: hnttri@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

lý huyết học ác tính. Việc phối hợp điều trị BCCDT ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV đặt ra nhiều thách thức về chọn lựa thuốc, kiểm soát tương tác và khả năng dung nạp điều trị [2].

Bài báo này trình bày một trường hợp bệnh nhân BCCDT (BCR-ABL1 dương tính) đồng thời nhiễm HIV, được điều trị phối hợp hóa trị, TKI và ARV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nam, 43 tuổi, vào viện vì mệt mỏi kéo dài, thiếu máu nặng, sau đó được chẩn đoán BCCDT có biểu hiện BCR-ABL1.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• *Thiết kế nghiên cứu*: Báo cáo ca lâm sàng mô tả.

• *Tiêu chuẩn chọn bệnh*: Chẩn đoán xác định BCCDT kèm đột biến BCR/ABL trên nền bệnh HIV đang điều trị.

• *Phương pháp thu thập dữ liệu*: Từ hồ sơ bệnh án, kết quả xét nghiệm, theo dõi điều trị.

• *Vấn đề đạo đức*: Bệnh nhân đã đồng ý công bố trường hợp này.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

• Bệnh nhân: Nam, 43 tuổi, HIV (+), đang điều trị ARV với Acriptega, INH, Cotrimoxazole.

• Vào viện trong tình trạng thiếu máu nặng, hội chứng nhiễm trùng.

• Huyết đồ: Hb 4,8 g/dl, WBC 28 g/l, PLT 521 g/l.

• Sinh thiết tủy: Mật độ tế bào tủy khoảng 100%. Xơ tủy độ 2. Phù hợp AML kèm loạn sinh tủy.

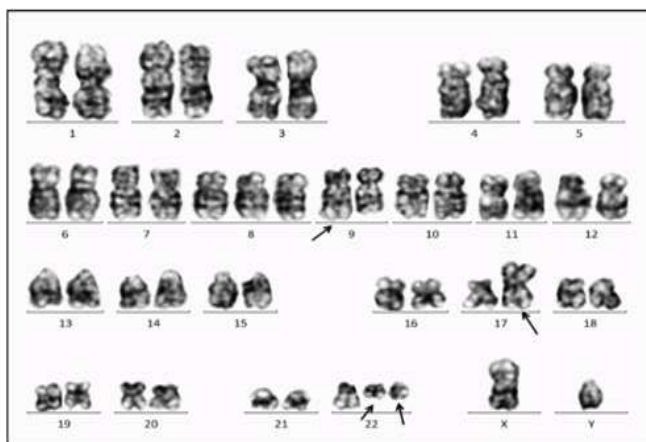
• Nhuộm Reticulin: Độ 2 (theo WHO 2022).

• Nhuộm hóa mô miễn dịch (01/02/2024): CD3 (+) khoảng 10% phân tán, CD20 (âm tính), CD34 (+) khoảng 10%, CD117 (+) khoảng 50%, CD42b (+) 20 MTC/1 quang trường 40x, đa số kích thước nhỏ, đơn nhân.

• Nhuộm Perls: Độ 0, tỉ lệ Ring Sideroblast < 5%.

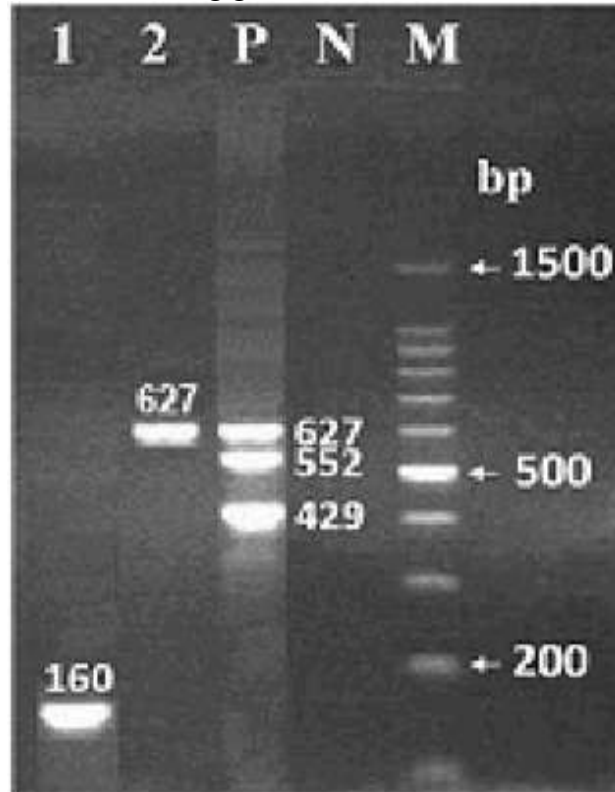
• Dấu ấn tế bào: AML (Blast 62% tủy) với kiểu hình LAIPs là CD45^{Inter}CD34⁻CD13⁺CD33⁺HLA-DR[±].

• Karyotype: 48,XY,+8,t(9;22)(q34;q11),i(17)(q10),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[20].



Hình 1. Bất thường trên Karyotype

- FISH: 53.75% tế bào có chuyển vị nhiễm sắc thể PH chuẩn t(9;22)(q34;q11).
- RT-PCR: BCR-ABL Major type (b3a2).
- Đột biến kháng thuốc TKI: Không ghi nhận tại thời điểm chẩn đoán.



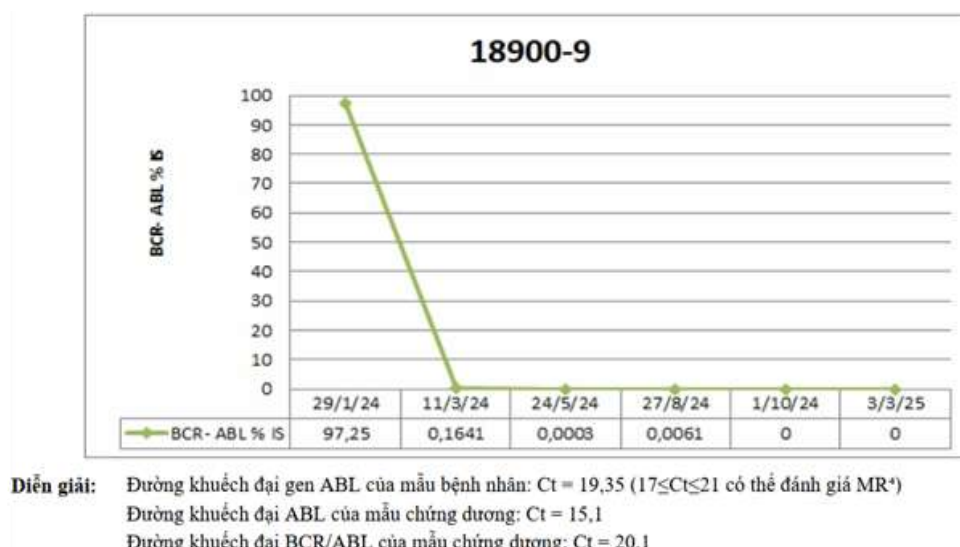
Hình 2. Đột biến Major BCR/ABL trên RT – PCR

3.2. Phác đồ điều trị và đáp ứng

Tại thời điểm chẩn đoán BCCDT, tổng trạng bệnh nhân rất kém, Karnofsky: 50%, dinh dưỡng kém, sốt cao liên tục, viêm phổi nặng. Ngoài ra, tình trạng nhiễm HIV chưa kiểm soát tốt với chỉ số CD4 là 208 tế bào/ μ l và tải lượng HIV – RNA là 60 bản sao/ml. Tình trạng bệnh nhân không cho phép hóa trị liều cao, vì vậy sau khi thảo luận với gia đình, phác đồ điều trị phối hợp Azacitidine, Venetoclax và Imatinib được chọn lựa nhằm hạn chế tối thiểu những biến chứng liên quan tình trạng ức chế tủy xương do hóa trị liều cao. Việc kiểm soát HIV với ARV vẫn được duy trì song song với phác đồ điều trị 3 thuốc nói trên. Người bệnh đạt lui bệnh sau 1 chu kỳ với BCR/ABL còn dương tính: 0,1614.

Tải lượng BCR/ABL giảm sâu sau 4 chu kỳ nhưng tăng nhẹ vào thời điểm hoàn tất 8 chu kỳ. Tuy nhiên, chỉ số này giảm và duy trì âm tính ổn định sau 10 đợt. Vấn đề ghép tế bào gốc đồng loài đã được đặt ra, tuy nhiên người bệnh không có người cho tế bào gốc phù hợp HLA 10/10 hoặc nửa thuận hợp trong gia đình; người cho không cùng huyết thống chỉ tìm được người phù hợp 9/10. Sau khi thảo luận lợi ích và rủi ro, người bệnh quyết định từ chối ghép tế bào gốc và tiếp tục phác đồ phối hợp Azacitidin, Venetoclax và Imatinib. Tính đến thời điểm tháng 6/2025, người bệnh vẫn đạt tình trạng lui bệnh 14 chu kỳ hóa trị nói trên.

Diễn tiến tải lượng đột biến gen BCR/ABL được ghi nhận như sau:



Hình 3. Diễn tiến định lượng tổ hợp gen BCR/ABL

Bên cạnh việc điều trị huyết học, việc kiểm soát HIV vẫn được tiến hành song song. Diễn tiến việc kiểm soát nhiễm HIV được ghi nhận như sau:

Bảng 1. Diễn tiến số lượng CD4 và tải lượng HIV - RNA

	CD4 (tế bào/ μ L)	HIV - RNA (bản sao/ml)
Tháng 08/2023	11	Không thực hiện
Chẩn đoán	208	60
Tháng 09/2024	153	Âm tính

Quá trình điều trị không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng về huyết học và ngoài huyết học. Việc kiểm soát HIV diễn ra ổn định với tải lượng HIV – RNA âm tính. Người bệnh trở về cuộc sống và công việc thường ngày như trước thời điểm mắc bệnh.

IV. BÀN LUẬN

BCCDT kèm đột biến BCR/ABL là thể bệnh hiếm gặp, chiếm khoảng <1% các trường hợp AML, thường được xem là có tiên lượng kém nếu không được điều trị tích cực [3], [4]. Phối hợp TKI và hóa trị tỏ ra hiệu quả ở những nghiên cứu gần đây.

Trường hợp này còn đặc biệt hơn vì bệnh nhân đang điều trị HIV. Việc duy trì phác đồ ARV đồng thời với hóa trị và TKI đòi hỏi theo dõi sát sao về độc tính gan - thận và suy giảm miễn dịch. Bệnh nhân đạt lui bệnh hình thái, MRD rất thấp, cho thấy hiệu quả điều trị tích cực.

4.1. Đặc điểm sinh học và tiên lượng của BCCDT kèm đột biến BCR/ABL

Sự hiện diện của đột biến BCR-ABL1 trong BCCDT thường liên quan đến tiên lượng xấu, với tỷ lệ sống sót toàn bộ (OS) trung bình từ 9 đến 24 tháng. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKI) như Imatinib đã cải thiện đáng kể kết quả điều trị. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống sót 5 năm đạt gần 60% ở những bệnh nhân được điều trị bằng TKI kết hợp với hóa trị trước khi ghép tế bào gốc đồng loài [5].

4.2. Vai trò của TKI trong điều trị BCCDT kèm đột biến BCR/ABL

Việc bổ sung TKI vào phác đồ hóa trị chuẩn đã chứng minh hiệu quả trong việc cải thiện tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn (CR) và giảm tỷ lệ tái phát. Trong một ca bệnh báo cáo bởi Lazarevic và cộng sự, bệnh nhân BCCDT (Ph+) đạt lui bệnh hoàn toàn về mặt hình thái và phân tử sau 4 tháng điều trị bằng Imatinib,

với kết quả RT-PCR âm tính kéo dài hơn 4 năm [4].

4.3. Phối hợp TKI với các tác nhân mới

Sự kết hợp giữa TKI và các tác nhân mới như Venetoclax đã mở ra hướng điều trị mới cho BCCDT kèm đột biến BCR/ABL. Một trường hợp lâm sàng báo cáo bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn sau khi điều trị bằng Ponatinib kết hợp với Venetoclax, mặc dù trước đó không đáp ứng với hóa trị truyền thống. Một nghiên cứu khác cũng ghi nhận hiệu quả của phác đồ kết hợp Imatinib, Decitabine và Venetoclax trong việc đạt lui bệnh phân tử ở bệnh nhân BCCDT kèm đột biến BCR/ABL [5].

4.4. Điều trị BCCDT ở bệnh nhân nhiễm HIV

Điều trị BCCDT ở bệnh nhân nhiễm HIV đòi hỏi sự cân nhắc kỹ lưỡng do nguy cơ tương tác thuốc và độc tính. Một nghiên cứu tại Mỹ trên 7 bệnh nhân HIV mắc BCCDT cho thấy việc duy trì điều trị ARV đồng thời với hóa trị là khả thi, với 50% bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn và 71,4% tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu dị hợp [7].

4.5. Vai trò của ghép tế bào gốc đồng loài

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài được xem là phương pháp điều trị hiệu quả cho BCCDT kèm đột biến BCR/ABL, đặc biệt khi kết hợp với TKI. Một nghiên cứu tại Nhật Bản cho thấy tỷ lệ sống sót 3 năm đạt 81,3% ở bệnh nhân BCCDT (BCR/ABL dương tính) được ghép tế bào gốc tạo máu dị hợp, với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn về mặt huyết học hoặc phân tử đạt 95% [8].

V. KẾT LUẬN

Trường hợp lâm sàng được trình bày cho thấy phác đồ phối hợp Azacitidine, Venetoclax và Imatinib có thể là lựa chọn điều trị hiệu quả cho BCCDT kèm đột biến BCR/ABL ở bệnh nhân nhiễm HIV, giúp đạt

đáp ứng sâu và dung nạp tốt. Việc duy trì điều trị ARV đồng thời với hóa trị và TKI là khả thi, nhưng cần theo dõi sát sao để phát hiện và xử lý kịp thời các tác dụng phụ và tương tác thuốc. Ghép tế bào gốc tạo máu dị hợp vẫn là mục tiêu điều trị dài hạn nếu bệnh nhân đủ điều kiện. Cần thêm nhiều nghiên cứu hệ thống hơn để chuẩn hóa chiến lược điều trị trong nhóm bệnh nhân đặc biệt này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arber DA et al.** The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
2. **Bower M et al.** HIV-associated malignancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncogene*. 2006;25(36):5121–5129.
3. **Jabbour E, et al.** Characteristics and outcomes of Philadelphia chromosome-positive AML. *Blood*. 2015;125(21):3371–3375.
4. **Lazarevic V, et al.** Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in lymphoid blast phase treated with hyper-CVAD plus dasatinib. *Cancer*. 2021;127(4):642–650.
5. **Rowe JM.** Therapy for acute myeloid leukemia with unfavorable cytogenetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;2001(1):132–139.
6. **Reboursiere, E., et al. (2024).** Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 103(19), e34567.
7. **Sneha B. et al.** Acute Myeloid Leukemia in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection. (2023). *Case Reports in Oncology*, 16(1), 123–128.
8. **Tinajero J, Ngo D, Puig A, Koller P.** Treatment Outcomes of Acute Myeloid Leukemia in Patients Living with HIV Infection. *Acta Haematologica*. 2023;146(6):491–499.

KHẢO SÁT SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN BẠCH CẦU MẠN DÒNG TUYẾT BCR/ABL DƯƠNG TÍNH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Đặng Trần Hữu Hiếu¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Trần Thị Mơ¹,
Nguyễn Thị Thu Phương¹, Đặng Duy Quang²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy là một bệnh lý khá phổ biến trong huyết học. Imatinib đã tạo ra cuộc cách mạng lớn trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy nhiên, tình trạng mất đáp ứng với imatinib đang được ghi nhận ngày càng gia tăng. Ngoài những yếu tố khách quan như xuất hiện đột biến kháng thuốc, sự mất đáp ứng với imatinib của bệnh nhân xuất hiện bởi vì sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân không triệt để. **Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, khảo sát sự tuân thủ điều trị của 99 bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính theo bộ câu hỏi MMAS-8 (The Morisky Medication Adherence Scale). **Kết quả:** 42,4% bệnh nhân tuân thủ điều trị cao; 27,3% bệnh nhân tuân thủ điều trị trung bình; 30,3% bệnh nhân tuân thủ điều trị thấp. Bệnh nhân dưới 60 tuổi và nam giới có tỷ lệ tuân thủ điều trị cao hơn bệnh nhân trên 60 tuổi và nữ giới. Bệnh nhân tuân thủ điều trị cao có 71,1% giảm haemoglobin, 21,4% tăng bạch cầu, 7,1% giảm tiểu cầu. **Kết luận:** Sự tuân thủ điều trị có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh

nhân theo tuổi, giới trình độ và nghề nghiệp. Có sự khác biệt về tỷ lệ các chỉ số huyết học như hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu cao, bình thường, thấp giữa các nhóm tuân thủ điều trị cao, trung bình, thấp theo thang điểm MMAS-8.

Từ khóa: Bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính, tuân thủ điều trị, bộ câu hỏi MMAS-8.

SUMMARY

SURVEY ON CHARACTERISTICS AND TREATMENT ADHERENCE OF BCR/ABL-POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a relatively common hematologic malignancy. Imatinib has revolutionized the treatment of CML. However, the incidence of imatinib resistance is increasingly being reported. Besides objective factors such as the emergence of drug-resistant mutations, the loss of response to imatinib is also attributed to suboptimal treatment adherence among patients. **Subjects and Methods:** This cross-sectional descriptive study surveyed treatment adherence in 99 BCR/ABL-positive CML patients using the MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale-8) questionnaire. **Results:** 42.4% of patients exhibited high treatment adherence. 27.3% demonstrated moderate adherence, while 30.3% showed low adherence. Patients under 60 years of age and male patients had higher adherence rates compared to those over 60 years

¹Trung tâm Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế

²Phòng Điều dưỡng, Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Trần Hữu Hiếu

SĐT: 0905605356

Email: bs.dthhieu@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

and female patients. Among patients with high treatment adherence, 71.1% had decreased hemoglobin levels, 21.4% had elevated white blood cell counts, and 7.1% had reduced platelet counts. **Conclusion:** There were differences in treatment adherence among patient groups based on age, gender, education level, and occupation. Significant differences were observed in hematological indices - including red blood cell count, hemoglobin, white blood cell count, and platelet count (categorized as high, normal, or low) - among groups with high, moderate, and low adherence according to the MMAS-8 scale.

Keywords: BCR/ABL-positive chronic myeloid leukemia, treatment adherence, MMAS-8 questionnaire.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy là một bệnh lý khá phổ biến trong huyết học. Imatinib đã tạo ra cuộc cách mạng lớn trong điều trị bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Tuy nhiên, tình trạng mất đáp ứng với imatinib đang được ghi nhận ngày càng gia tăng. Ngoài những yếu tố khách quan như xuất hiện đột biến kháng thuốc, không tuân thủ điều trị là một yếu tố quan trọng gây ra sự mất đáp ứng với Imatinib [1].

Thang điểm MMAS-8 là một công cụ đánh giá được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân, đặc biệt trong các bệnh mãn tính. MMAS-8 giúp xác định các yếu tố nguy cơ không tuân thủ điều trị, từ đó hỗ trợ các chuyên gia y tế đưa ra các can thiệp phù hợp để cải thiện việc tuân thủ của bệnh nhân. MMAS-8 bao gồm 8 câu hỏi, tập trung vào các hành vi tuân thủ

thuốc trong khoảng thời gian nhất định, thường là một tuần hoặc một tháng trước đó. Các câu hỏi này được thiết kế để đánh giá các khía cạnh khác nhau của sự tuân thủ, bao gồm việc quên uống thuốc, cố tình bỏ qua liều, thay đổi liều lượng, hoặc ngừng thuốc mà không có chỉ định của bác sĩ. Độ nhạy và độ đặc hiệu của bộ câu hỏi MMAS-8 lần lượt là 93% và 53% với độ tin cậy Cronbach'alpha là 0,83 [2].

Chúng tôi thực hiện đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy bằng bộ câu hỏi MMAS-8 nhằm ghi nhận một số mối liên hệ giữa việc tuân thủ điều trị và hiệu quả điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

99 bệnh nhân được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính đang điều trị bằng imatinib tại khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân ≥ 16 tuổi được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính, đang điều trị bằng imatinib tại Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân ở giai đoạn tăng tốc và giai đoạn chuyển cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang.

Phương pháp thu thập dữ liệu:

Bảng 1. Bộ câu hỏi MMAS-8

	Có	Không
Đã từng quên uống thuốc trong 6 tháng qua		
Không uống thuốc trong 2 tuần qua		
Từng giảm hoặc ngừng uống thuốc mà không thông báo cho bác sĩ		
Đã từng quên thuốc khi đi xa nhà (du lịch)		
Không uống thuốc ngày hôm qua		
Ngừng uống thuốc khi bệnh đã được kiểm soát		
Thấy phiền khi uống thuốc hàng ngày		
Khó khăn khi nhớ lịch uống thuốc.		
<i>Không: 1 điểm, Có: 0 điểm</i> + <i>Tuân thủ cao: 8 điểm</i> + <i>Tuân thủ trung bình: 6 - 7 điểm</i> + <i>Tuân thủ thấp/không tuân thủ: < 6 điểm</i>		

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Vấn đề y đức: Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong

nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Trung ương Huế. Tất cả thông tin của người tham gia nghiên cứu đều được bảo mật, chỉ phục vụ cho việc nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

	n	%
<60	81	81,8%
≥60	18	8,2%
Tổng	99	100
Tuổi trung bình	47,39±11,25	

Nhận xét: 81,8% bệnh nhân dưới 60 tuổi, 8,2% bệnh nhân trên 60 tuổi. Tuổi trung bình là 47,39±11,25 năm

3.2. Giới

Bảng 3. Phân bố bệnh nhân theo giới

	n	%
Nam	66	66,7
Nữ	33	33,3
Tổng	99	100

Nhận xét: Nam giới chiếm tỷ lệ 66,7%, nữ giới chiếm tỷ lệ 33,3%.

3.3. Trình độ học vấn**Bảng 4. Phân bố bệnh nhân theo trình độ học vấn**

	n	%
Đến cấp 1	9	9,1
Cấp 2	33	33,3
Cấp 3	33	33,3
Đại học và sau đại học	24	24,2
Tổng	99	100

Nhận xét: Trình độ bệnh nhân chủ yếu là từ cấp 2 trở lên, cấp 1 chỉ chiếm 9,1%, đặc biệt có 24,2% bệnh nhân có trình độ đại học và sau đại học.

3.4. Nghề nghiệp**Bảng 5. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp**

	n	%
Lao động chân tay	51	51,5%
Buôn bán	15	15,2%
Trí thức	33	33,3%
Tổng	99	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân lao động chân tay chiếm tỷ lệ cao nhất. Tiếp theo là nhóm bệnh nhân trí thức.

3.5. Đặc điểm huyết học**Bảng 6. Đặc điểm huyết học**

	Thấp (n%)	Bình thường (n%)	Cao (n%)	Trung bình
Hồng cầu	60 (60,6%)	39 (39,4%)	0 (0%)	3,73 ± 0,66
Hemoglobin (g/L)	75 (75,8%)	21 (21,2%)	3 (3%)	13,06 ± 12,41
Bạch cầu (G/L)	6 (6,1%)	60 (60,6%)	33 (33,3%)	30,73 ± 58,56
Tiểu cầu (G/L)	18 (18,2%)	69 (69,7%)	12 (12,1%)	281,24 ± 224,83

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có số lượng hồng cầu và hemoglobin thấp chiếm tỷ lệ cao nhất. Nhóm bệnh nhân có số lượng bạch cầu và tiểu cầu bình thường chiếm tỷ lệ cao nhất

với lần lượt là 60,6% và 69,7%. Có 33,3% bệnh nhân tăng bạch cầu và 12,1% bệnh nhân tăng tiểu cầu.

3.6. Tuân thủ điều trị theo thang điểm MMAS-8**Bảng 7. Tuân thủ điều trị theo thang điểm MMAS-8**

	Có (n,%)	Không (n,%)
Đã từng quên uống thuốc trong 6 tháng qua	27 (27,3%)	72 (72,7%)
Không uống thuốc trong 2 tuần qua	3 (3%)	96 (97%)
Từng giảm hoặc ngừng uống thuốc mà không thông báo cho bác sĩ	33 (33,3%)	66 (66,7%)
Đã từng quên thuốc khi đi xa nhà (du lịch)	45 (45,5%)	54 (54,5%)
Không uống thuốc ngày hôm qua	18 (18,2%)	81 (81,8%)
Ngừng uống thuốc khi bệnh đã được kiểm soát	18 (18,2%)	81 (81,8%)
Thấy phiền khi uống thuốc hàng ngày	6 (6,1%)	93 (93,9%)
Khó khăn khi nhớ lịch uống thuốc.	15 (15,2%)	84 (84,8%)

Nhận xét: Yếu tố du lịch quên uống thuốc là lý do bệnh nhân không tuân thủ nhiều nhất, chiếm 45%, kể đến có tới 33,3% bệnh nhân từng tự ý tăng giảm liều không theo ý kiến chuyên môn và trong thời gian dài 6 tháng thì có tới 27,3% không đảm bảo tuân thủ. Yếu tố thấy phiền khi uống thuốc hàng ngày cũng được ghi nhận với tỷ lệ 6,1%.

3.7. Mức độ tuân thủ điều trị

Bảng 8. Mức độ tuân thủ điều trị

	n	%
Tuân thủ cao	42	42,4
Tuân thủ trung bình	27	27,3
Tuân thủ thấp	30	30,3
Tổng	99	100

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tuân thủ trung bình và tuân thủ thấp được ghi nhận lần lượt là 27,3% và 30,3%, tổng số bệnh nhân ở hai nhóm này cao hơn nhóm tuân thủ điều trị

3.8. Tuân thủ điều trị theo tuổi và giới tính

Bảng 9. Tuân thủ điều trị theo tuổi và giới tính

	Cao (n,%)	Trung bình (n,%)	Thấp (n,%)	p
Tuổi				>0,05
<60	27 (90%)	24 (88,9%)	30 (71,4%)	
≥60	3 (10%)	3 (11,1%)	12 (28,6%)	
Giới				>0,05
Nam	27 (90%)	18 (66,7%)	21 (50%)	
Nữ	3 (10%)	9 (33,3%)	21 (50%)	

Nhận xét: Bệnh nhân dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao ở cả ba nhóm tuân thủ điều trị cao, trung bình và thấp. Bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân tuân thủ cao và trung bình, nhóm bệnh nhân tuân thủ thấp có tỷ lệ nam nữ như nhau.

3.9. Tuân thủ điều trị theo trình độ học vấn

Bảng 10. Tuân thủ điều trị theo trình độ học vấn

	Cao (n,%)	Trung bình (n,%)	Thấp (n,%)	p
Đến cấp 1	3 (10%)	0	6 (14,3%)	p>0,05
Cấp 2	15 (50%)	6 (22,2%)	12 (28,6%)	
Cấp 3	12 (40%)	6 (22,2%)	15 (35,7%)	
Đại học và sau đại học	0	15 (55,6%)	9 (21,4%)	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có trình độ đại học và sau đại học có tỷ lệ tuân thủ điều trị cao thấp nhất. Ở nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị thấp, bệnh nhân có trình độ học vấn cấp 3 chiếm tỷ lệ cao nhất với 35,7%.

3.10. Tuân thủ điều trị theo nghề nghiệp

Bảng 11. Tuân thủ điều trị theo nghề nghiệp

	Cao (n,%)	Trung bình (n,%)	Thấp (n,%)	p>0,05
Lao động	27 (90%)	9 (33,3%)	15 (35,7%)	
Buôn bán	3 (10%)	3 (11,1%)	9 (21,4%)	
Trí thức	0	15 (55,6%)	18 (42,9%)	

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị cao chiếm đa số là làm nghề lao động tự do, không có bệnh nhân nào ở nhóm trí thức tuân thủ điều trị cao. Bệnh nhân trí thức có tỷ lệ tuân thủ điều trị trung bình cao nhất,

chiếm 55,6%. Ở nhóm tuân thủ điều trị thấp, nhóm bệnh nhân trí thức có tỷ lệ tuân thủ điều trị thấp chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,9%.

3.11. Tuân thủ điều trị theo đặc điểm huyết học

Bảng 12. Tuân thủ điều trị theo đặc điểm huyết học

	Thấp (n,%)	Trung bình (n,%)	Cao (n,%)	p
Hb thấp				>0,05
Có	24 (80%)	21 (77,8%)	30 (71,4%)	
Không	6 (20%)	6 (22,2%)	12 (28,6%)	
Tăng bạch cầu				>0,05
Có	15 (50%)	9 (33,3%)	9 (21,4%)	
Không	15 (50%)	18 (66,7%)	33 (78,6%)	
Giảm tiểu cầu				>0,05
Có	9 (30%)	6 (22,2%)	3 (7,1%)	
Không	21 (70%)	21 (77,8%)	39 (92,9%)	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có hemoglobin thấp chiếm tỷ lệ cao ở cả ba nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị cao, thấp và trung bình. Ngược lại, nhóm bệnh nhân không tăng bạch cầu chiếm tỷ lệ cao ở cả ba nhóm tuân thủ điều trị cao, trung bình và thấp. Có tỷ lệ cao bệnh nhân ở ba nhóm tuân thủ điều trị cao, trung bình và thấp không có giảm tiểu cầu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và giới

Có 81,8% bệnh nhân trong nghiên cứu dưới 60 tuổi, tuổi trung bình là 47,39±11,25 năm. Độ tuổi bệnh nhân cho thấy bệnh bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính gặp khá nhiều ở bệnh nhân trẻ. Tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn một số tác giả. Tuổi trung bình lần lượt trong nghiên cứu của Kantarjian, Cony-Makhoul và

Nicolini là 58, 61 và 53 tuổi. Thực tế, một số nghiên cứu dịch tễ học đã nhận thấy quần thể người Châu Á, trong đó có Việt Nam, có tỷ lệ mắc bạch cầu mạn dòng tủy thấp hơn, nhưng lại xuất hiện ở tuổi trẻ hơn nhiều so với các nước Phương Tây. Nghiên cứu phân tích nhiều quốc gia và nhiều chủng tộc của Mendizabal đã cho thấy nếu như các người bệnh phương Tây chẩn đoán bệnh bạch cầu mạn dòng tủy vào khoảng 67 tuổi, thì các người bệnh Châu Á lại phát hiện bệnh sớm hơn vào khoảng 47 tuổi. Trong quá khứ, nhiều nhà khoa học nghĩ rằng có mối liên hệ giữa nền nông nghiệp và tiếp xúc với hóa chất liên quan đến nghề nghiệp có thể là nguyên nhân gây bệnh, tuy nhiên vẫn chưa chứng minh rõ ràng được mối liên hệ này [3], [4].

Có 66,7% bệnh nhân trong nghiên cứu là bệnh nhân nam. Tỷ lệ này có cao hơn nghiên

cứu của một số tác giả. Tác giả Atalay Mulu Fentie ghi nhận có 59,2% bệnh nhân là nam giới. Nghiên cứu của tác giả Lucien Noens, 55% bệnh nhân là nam giới. Mặc dù một số nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh ở bệnh nhân nam là lớn hơn bệnh nhân nữ, tuy vậy, bạch cầu mạn dòng tủy là một bệnh được gặp ở cả hai giới [3].

4.2. Đặc điểm bệnh nhân theo trình độ học vấn và nghề nghiệp

Nghiên cứu của chúng tôi phân chia trình độ học vấn của bệnh nhân theo các cấp bậc học tại Việt Nam, đó là đến cấp 1, cấp 2, cấp 3, đại học và sau đại học. Các bệnh nhân phân bố trong tất cả các cấp học, cho thấy bệnh bạch cầu mạn dòng tủy có thể gặp ngẫu nhiên ở tất cả các đối tượng. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với tác giả Atalay Mulu Fentie, nhóm bệnh nhân không biết đọc biết viết chiếm tỷ lệ cao nhất là 29,3%. Điều này có thể lý giải vì tại Việt Nam, bậc học tiểu học đã được phổ cập toàn dân, nên nhóm bệnh nhân trình độ học vấn đến cấp một chiếm tỷ lệ ít nhất. Tác giả Lucien Noens – vương quốc Bỉ ghi nhận có 64,6% có trình độ học vấn từ cấp trung học cơ sở trở lên, điều này là phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, có thể nói dựa theo phân bố địa lý, trình độ phát triển kinh tế, trình độ của bệnh nhân bạch cầu mạn dòng tủy là có sự khác biệt trong từng nghiên cứu [3], [5].

Mặc dù có sự đa dạng về nghề nghiệp của bệnh nhân, tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, nghề nghiệp được phân làm ba nhóm chính, đó là lao động phổ thông, buôn bán và trí thức. Lao động chân tay là nhóm nghề nghiệp được xem là có thu nhập ở nhóm thấp trong xã hội. Hơn một nửa bệnh nhân của chúng tôi thuộc nhóm này, điều này có thể giải thích vì bệnh bạch cầu mạn dòng

tủy cần điều trị dài ngày, uống thuốc thường xuyên, quá trình điều trị có ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân, do đó việc chọn được một công việc thuận lợi, có thu nhập cao là khá khó khăn cho bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Atalay Mulu Fentie, có 48,3% người tham gia nghiên cứu có thu nhập gia đình hàng tháng thấp hoặc rất thấp [3].

4.3. Đặc điểm huyết học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 60,6% bệnh nhân có số lượng bạch cầu bình thường, số lượng bạch cầu trung bình là $30,73 \pm 58,56 (10^9/L)$. Có 18,2% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu thấp, số lượng tiểu cầu trung bình là $281,24 \pm 224,83 (10^9/L)$. Sở dĩ số lượng bạch cầu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối thấp, do đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh nhân đã được điều trị Imatinib, phần nào đã có đáp ứng, và công thức máu của bệnh nhân tương đối ổn định. Các chỉ số bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin của chúng tôi cũng có sự khác biệt nhỏ so với một số tác giả, nghiên cứu của Kantarjian ở 280 người bệnh bạch cầu mạn dòng tủy giai đoạn mạn điều trị với nilotinib cũng ghi nhận những chỉ số hemoglobin trung bình là 12 g/dL, số lượng bạch cầu trung bình là $9,9 \times 10^9/L$ và số lượng tiểu cầu trung bình là $309 \times 10^9/L$, nằm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, nghiên cứu của Hussain tại Ấn Độ lại cho thấy số lượng bạch cầu trung bình khá cao ($33,57 \times 10^9/L$) trước khi điều trị nilotinib, mặc dù nồng độ hemoglobin và số lượng tiểu cầu trung bình vẫn bình thường. Điều này khác với nghiên cứu của chúng tôi và Kantarjian, có thể vì mẫu nghiên cứu của Hussain bao gồm cả những người bệnh giai đoạn tiến triển và chuyển cấp, ít nhiều có ảnh hưởng đến những bất thường huyết học ban

đầu [7].

4.4. Tuân thủ điều trị theo thang điểm MMAS-8

Trong công tác khám chữa bệnh hàng ngày các thầy thuốc thường ít chú trọng đến việc giáo dục bệnh nhân mà thường chú trọng đến việc kê đơn và kết quả điều trị. Trong thực tế lâm sàng, hiệu quả điều trị phụ thuộc rất nhiều vào bệnh nhân có nhận thức, thực hành và hợp tác điều trị hay không. Nếu bệnh nhân không tuân thủ việc điều trị của bác sĩ và tự chăm sóc cho bản thân sẽ góp phần làm gia tăng xuất hiện các biến chứng, làm gia tăng chi phí điều trị và tỉ lệ tử vong cao. Hiện nay, đánh giá tuân thủ điều trị bằng các bộ câu hỏi được thiết kế trước là phương pháp phổ biến, dễ áp dụng. Ngoài ra, một số phương pháp khác đã và đang được nghiên cứu để đánh giá khách quan, tin cậy hơn, gồm: kiểm tra số lượng viên thuốc thực tế còn lại của bệnh nhân, hoặc đo nồng độ thuốc trong máu tại thời điểm tái khám. Các phương pháp này có tính khách quan, chi tiết nhưng hiện không được áp dụng rộng rãi. Do đó, việc tối ưu các bộ câu hỏi vẫn là mối quan tâm chủ yếu hiện nay, đôi khi, bệnh nhân không trả lời đúng sự thật mà muốn làm hài lòng bác sĩ điều trị. Một bộ câu hỏi tốt đóng vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu sai số khi đánh giá giúp bác sĩ có kết quả tin cậy hơn [2].

Theo bảng 7, có 42,4% bệnh nhân tuân thủ điều trị cao. Vì nhóm bệnh bạch cầu mạn dòng tủy BCR/ABL dương tính có thời gian điều trị kéo dài, thuốc uống liên tục, chi phí điều trị cao, do đó quá trình điều trị sẽ xuất hiện ngắt quãng điều trị, vì vậy tỷ lệ bệnh nhân tuân thủ điều trị cao chiếm tỷ lệ 42,4% là phù hợp. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn tác giả Lê Thị Hằng, tuy vậy, do hai bảng điểm đánh giá mức độ tuân thủ điều trị của

hai nghiên cứu là khác nhau nên ý nghĩa so sánh chỉ có giá trị tương đối [2].

4.5. Mối liên quan giữa tuân thủ điều trị và tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp

Theo bảng 9, tỷ lệ so sánh thì nhóm bệnh nhân trẻ (dưới 60 tuổi) tuân thủ điều trị cao hơn nhóm bệnh nhân lớn tuổi. Tuy vậy, với $p>0,05$, việc sự khác biệt về tuân thủ điều trị của hai nhóm bệnh nhân theo tuổi và giới không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với tác giả Lê Thị Hằng [2].

Theo bảng 10, tỷ lệ tuân thủ điều trị cao có sự khác biệt giữa các nhóm trình độ học vấn của bệnh nhân. Trong nhóm tuân thủ điều trị cao, bệnh nhân có trình độ đại học và sau đại học chiếm tỷ lệ thấp nhất. Sau khi phân tích một số lý do, chúng tôi nhận thấy do đặc thù công việc, do điều kiện công tác... việc nhận thuốc và tái khám định kỳ của nhóm bệnh nhân này có nhiều khó khăn hơn những nhóm bệnh nhân khác, do đó tỷ lệ tuân thủ điều trị cao của nhóm bệnh nhân này là thấp nhất có thể lý giải được.

Bảng 11 cho thấy nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị cao chiếm đa số là làm nghề lao động tự do, không có bệnh nhân nào ở nhóm trí thức tuân thủ điều trị cao. Bệnh nhân trí thức có tỷ lệ tuân thủ điều trị trung bình cao nhất, chiếm 55,6%. Ở nhóm tuân thủ điều trị thấp, nhóm bệnh nhân trí thức có tỷ lệ tuân thủ điều trị thấp chiếm tỷ lệ cao nhất với 42,9%. Cũng tương tự trình độ học vấn, nhóm bệnh nhân trí thức có tỷ lệ tuân thủ điều trị cao là thấp nhất, điều này cũng có thể lý giải theo hướng phân tích như trên.

4.6. Mối liên hệ giữa tuân thủ điều trị và đặc điểm huyết học

Điều trị imatinib thực tế mang lại hiệu quả to lớn cho bệnh nhân bạch cầu mạn dòng

tuỷ BCR/ABL dương tính. Tuy vậy, một số nghiên cứu cho rằng thời gian đáp ứng của bệnh nhân không phải là vĩnh viễn, cũng sẽ có một tỷ lệ bệnh nhân nhất định mất đáp ứng sau một thời gian điều trị. Đa số bệnh nhân đều có hemoglobin thấp hơn giá trị tham chiếu bình thường, điều này có thể lý giải do bệnh nhân điều trị dài ngày, ngoài ra, một trong những tác dụng phụ của imatinib là gây thiếu máu. Cũng do điều trị dài ngày, tỷ lệ bệnh nhân mất đáp ứng về mặt huyết học ngày càng tăng, do đó bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu cũng được ghi nhận trong cả ba nhóm bệnh nhân tuân thủ điều trị cao, trung bình, thấp. Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm tuân thủ điều trị cao là ít nhất, điều này cũng kích lệ cho bệnh nhân thực hiện tốt tuân thủ điều trị. Tuy vậy, kết quả so sánh lại cho thấy các mức tuân thủ điều trị cao, trung bình, thấp lại không có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các mức thay đổi các chỉ số hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu (với $p>0,05$). Điều này có thể lý giải do mẫu nghiên cứu chúng tôi nhỏ, phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang nên không có sự theo dõi bệnh nhân theo thời gian.

V. KẾT LUẬN

Sự tuân thủ điều trị có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân theo tuổi, giới, trình độ học vấn và nghề nghiệp của bệnh nhân.

Có sự khác biệt về tỷ lệ các chỉ số huyết học như hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu cao, bình thường, thấp giữa các nhóm tuân thủ điều trị cao, trung bình, thấp theo thang điểm MMAS-8.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Mỹ Hòa và Nguyễn Tấn Bình (2008). Sử dụng thuốc ức chế BCR-ABL tyrosin kinase trong điều trị bệnh bạch cầu

mạn dòng tủy tại bệnh viện TMHH TP.HCM. Tạp chí Y học Việt Nam, 344 (2), 236-244.

2. Nguyễn Thiên Vũ, Trương Văn Hòa, Nguyễn Thắng và cộng sự, (2021), Các bộ câu hỏi đánh giá tuân thủ điều trị ở bệnh nhân tim mạch, Tạp chí tim mạch học Việt Nam - Số 93.2021.
3. Atalay Mulu Fentie, Fishatsion Tadesse, Ephrem Engidawork et al, (2019), Prevalence and determinants of nonadherence to Imatinib in the first 3-months treatment among newly diagnosed Ethiopian's with chronic myeloid leukemia, PLOS ONE, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213557>.
4. K. Miyamura, T. Miyamoto, M. Tanimoto et al (2016). Switching to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase with molecular suboptimal response to frontline imatinib: SENSOR final results and BIM polymorphism substudy. Leukemia Research, 51, 11-18.
5. Lucien Noens, Marie-Anne van Lierde, Robrecht De Bock et al, (2016), Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the DAGIO study, Blood, 28 May 2009 Volume 113, Number 22.
6. Lê Thị Hằng, Trần Thị Lý, (2023), Phân tích một số yếu tố liên quan đến tuân thủ điều trị của người bệnh lơ xê mi kinh dòng bạch cầu hạt điều trị ngoại trú tại viện huyết học-truyền máu trung ương, năm 2022, Tạp chí Y học Việt nam, tập 525, tr. 368-372.
7. H. Kantarjian, S. O'Brien, E. Jabbour et al (2012). Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. Blood, 119 (9), 1981-1987.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỬY Ở NGƯỜI LỚN THEO PHÂN NHÓM NGUY CƠ ELN 2017

Hồ Ngọc Thiên Trí¹, Võ Tuệ Mẫn¹,
Ngô Ngọc Ngân Linh¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là một bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, có đặc tính di truyền học đa dạng và có tỷ lệ tử vong cao. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ (NC) của BCCDT theo *Mạng lưới bệnh bạch cầu châu Âu* (ELN – European Leukemia Network) 2017; đánh giá kết quả điều trị **theo từng nhóm NC**. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu hồ sơ trên 103 người bệnh (NB), BCCDT điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (tháng 01/2020 – tháng 10/2023). Sàng lọc ELN 2017, đánh giá tỷ lệ đạt lui bệnh (CR), tồn lưu tế bào ác tính (MRD), thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống không bệnh (DFS). **Kết quả:** Phân nhóm ELN 2017: NC chuẩn (23,3%), NC trung gian (45,63%), NC cao (31,07%). CR chung: 69,91%; MRD âm tính: 22,23%. Tỷ lệ CR và DFS, OS đối với nhóm nguy cơ cao thấp hơn các nhóm còn lại ($p < 0,05$). **Kết luận:** ELN 2017 giúp phân nhóm NC có ý nghĩa về điều trị và tiên lượng. Gợi ý sử dụng ELN 2017 để định hướng điều trị sau tấn công cho người bệnh.

Từ khóa: BCCDT, NB, ELN, nguy cơ, MRD, CR, OS, DFS.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN ADULTS ACCORDING TO THE 2017 ELN RISK CLASSIFICATION

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant hematologic disorder characterized by heterogeneous genetic abnormalities and a high mortality rate. **Objective:** To describe the clinical and biological features of AML and stratify patients according to the 2017 European Leukemia Net (ELN) risk classification; to evaluate treatment outcomes by risk group. **Subjects and Methods:** A retrospective chart review was conducted on 103 AML patients treated at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2020 to October 2023. Patients were stratified according to ELN 2017 criteria. Treatment outcomes were assessed, including complete remission (CR), measurable residual disease (MRD), overall survival (OS), and disease-free survival (DFS). **Results:** According to ELN 2017 risk stratification: favorable risk accounted for 23.3%, intermediate risk 45.63%, and adverse risk 31.07%. The overall CR rate was 69.91%, and MRD negativity was achieved in 22.23% of patients. The CR, DFS, and OS rates were significantly lower in the adverse risk group compared to the other groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** The ELN 2017 classification is clinically valuable for risk stratification, guiding treatment decisions, and prognosis. Its use is recommended to guide post-induction therapy strategies in AML patients.

Keywords: AML, ELN, CR, MRD, OS, DFS.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

SĐT: 090 8428858

Email: DungPC@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

BCCDT là một thể bệnh không đồng nhất về lâm sàng, sinh học và di truyền học phân tử, đặc trưng bởi sự tăng sinh bất thường của các tế bào non dòng tủy. Việc tiên lượng và điều trị bệnh phụ thuộc nhiều vào đặc điểm di truyền học, trong đó hệ thống phân nhóm nguy cơ theo ELN 2017 được xem là công cụ phân tầng bệnh nhân hiệu quả, hướng dẫn lựa chọn chiến lược điều trị sau giai đoạn tấn công.

Tại Việt Nam, kỹ thuật nhuộm sắc thể đồ, kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH – Fluorescence in situ Hybridization), kỹ thuật khuếch đại chuỗi DNA thời gian thực (RT – PCR – Real Time Polymerase Chain Reaction), giải trình tự gen thế hệ mới (NGS – Next Generation Gene Sequencing) đã được triển khai giúp phân loại chính xác nguy cơ tái phát và lựa chọn điều trị phù hợp hơn. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả áp dụng ELN 2017 trong thực hành lâm sàng. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị BCCDT theo phân nhóm nguy cơ ELN 2017 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ BCCDT người lớn theo ELN 2017. Đánh giá tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn (CR), tỷ lệ MRD âm tính, thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) theo từng phân nhóm nguy cơ ELN 2017.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 103 bệnh nhân ≥ 16 tuổi được chẩn đoán xác định BCCDT theo WHO 2016 và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2023.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu: NB BCCDT tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học thỏa tiêu chuẩn:

- BCCDT mới chẩn đoán theo tiêu chuẩn của WHO 2016.

- NB ≥ 16 tuổi và < 60 tuổi.

- Thực hiện xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, FISH, RT – PCR và NGS.

- Điều trị phác đồ tấn công 7 + 3 và sau tấn công: Cùng cố với phác đồ Aracytine liều cao đơn thuần 3 chu kỳ hoặc Aracytine liều cao 1 chu kỳ + ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

- NB được đánh giá đáp ứng sau tấn công theo ELN 2017.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: NB có 1 trong các điểm sau:

- NB BCCDT dòng tiền tủy bào.

- BCCDT đã được hóa trị trước đó.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế: Mô tả hồi cứu.

- Kỹ thuật chẩn đoán: Tủy đồ, dấu ấn miễn dịch, NST đồ, FISH, RT-PCR và NGS.

- CR: Lui bệnh hoàn toàn; MRD: Tồn lưu ác tính tối thiểu.

- OS: Thời gian sống toàn bộ; DFS: Thời gian sống không bệnh.

- Phân tích thống kê: SPSS 20.0, kiểm định Chi-Square, Kaplan-Meier, Fisher, Log – Rank.

2.5. Vấn đề đạo đức: Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Truyền máu Huyết học phê duyệt. Thông tin bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

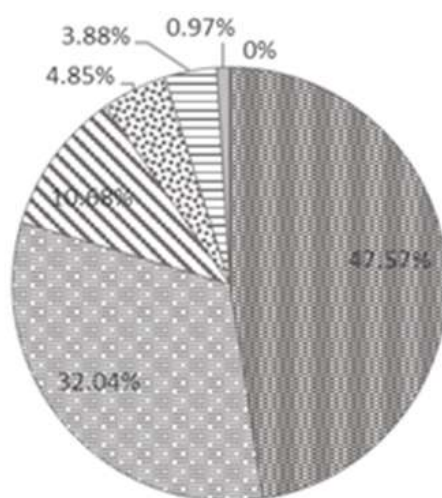
3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

- Cỡ mẫu: 103 người bệnh.

- Tỷ lệ nam/nữ: 1,43/1.

- Tuổi trung bình: $40,5 \pm 11,4$.

- FAB phổ biến: M2 (47,57%), M4 (32,04%), M0 (10,68%).

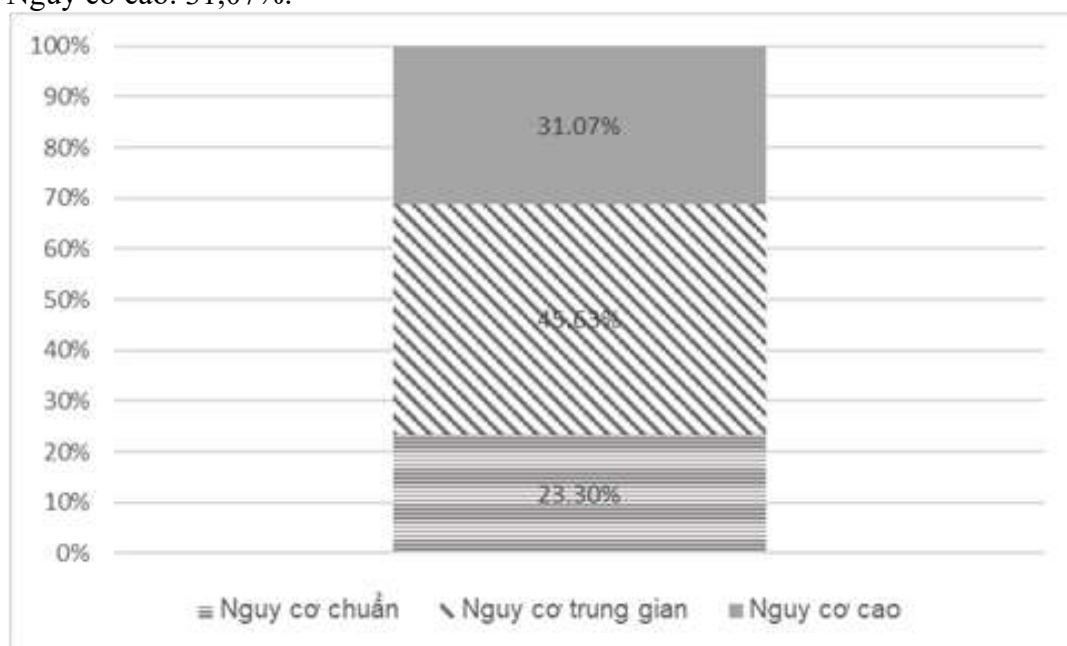


■ M2 ■ M4 ■ M0 ■ M1 ■ M5 ■ M6 ■ M7

Biểu đồ 1. Phân bố người bệnh theo phân loại FAB (N = 103)

3.2. Phân nhóm nguy cơ ELN 2017

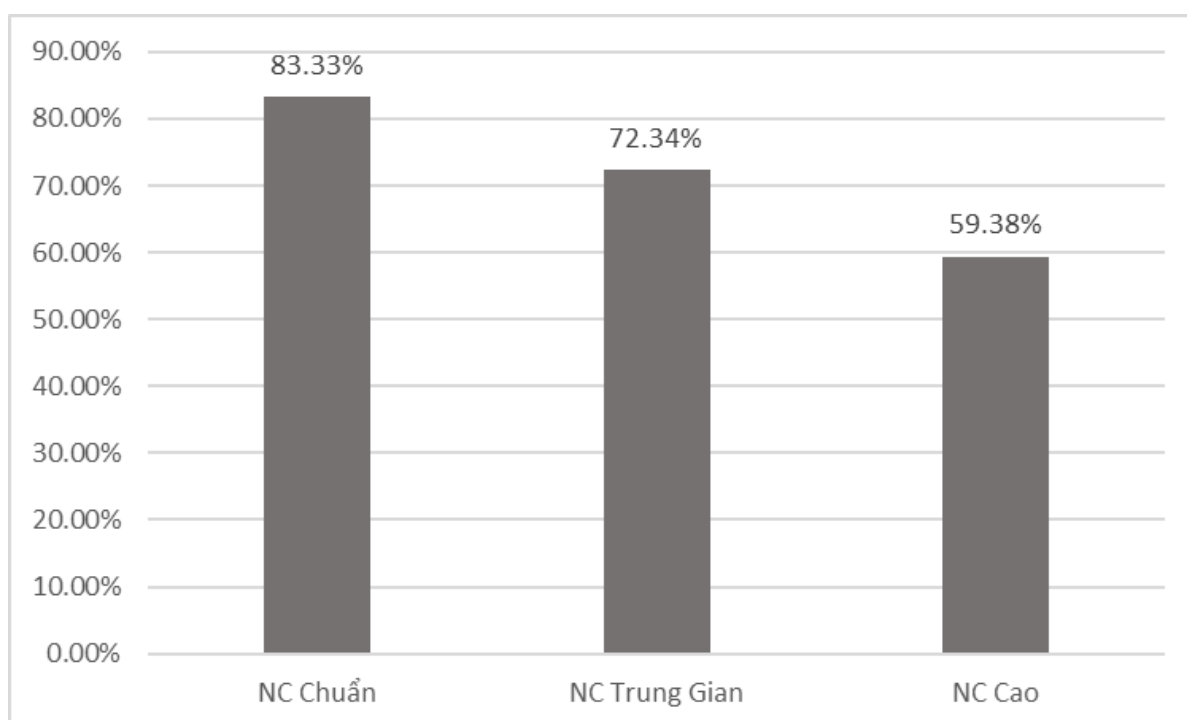
- Nguy cơ chuẩn: 23,3%.
- Nguy cơ trung gian: 45,63%.
- Nguy cơ cao: 31,07%.



Biểu đồ 2. Phân nhóm nguy cơ người bệnh theo ELN 2017

3.3. Tỷ lệ đạt lui bệnh (CR) và MRD

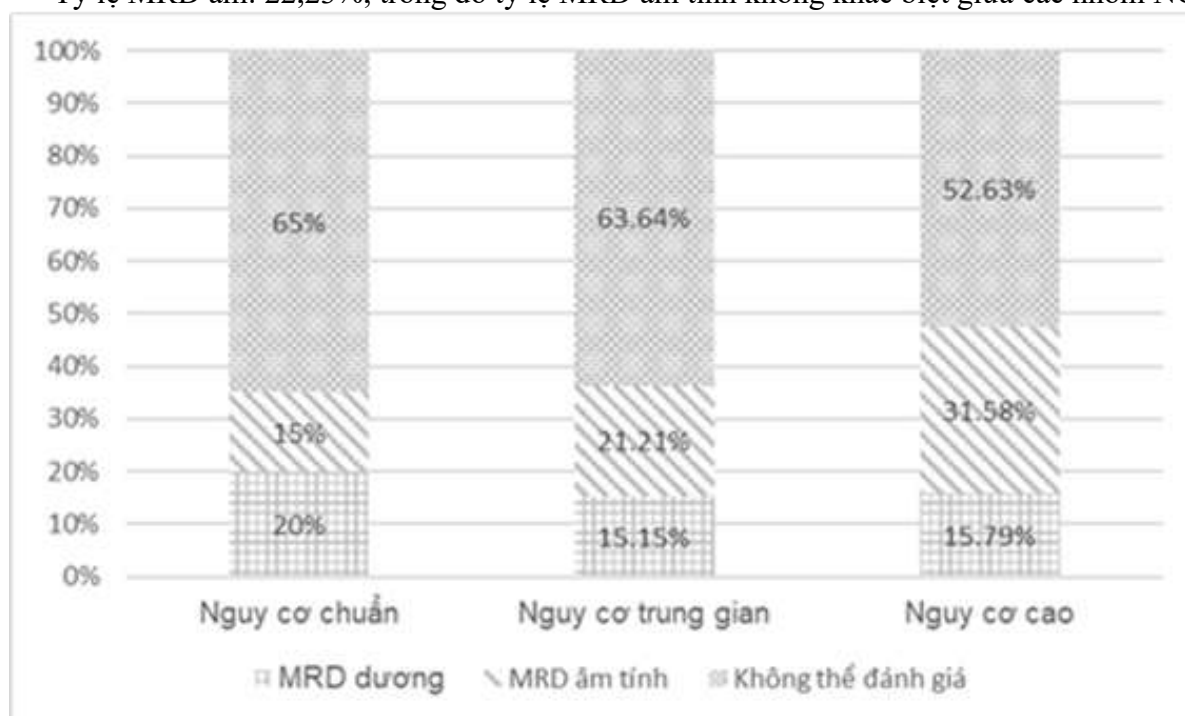
Tỷ lệ CR chung: 69,91%, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đạt CR giữa các nhóm NC, trong đó cao nhất ở nhóm NC chuẩn (83,33%) và thấp nhất ở nhóm NC cao (59,38%).



($p = 0,019$ với test Fisher)

Biểu đồ 3. Tỷ lệ đạt CR theo từng phân nhóm nguy cơ ELN 2017

Tỷ lệ MRD âm: 22,23%, trong đó tỷ lệ MRD âm tính không khác biệt giữa các nhóm NC.



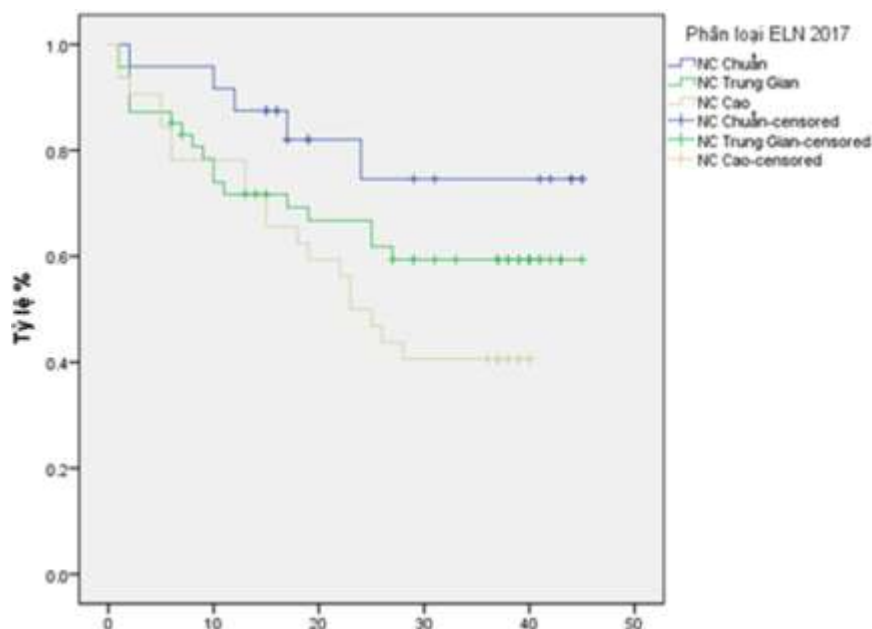
($p = 0,767$ với test Fisher)

Biểu đồ 4. Tình trạng MRD của những NB đạt CR trong từng phân nhóm nguy cơ ELN 2017

3.4. Thời gian sống

OS toàn bộ dân số là 30,8 tháng, trong OS trung bình và OS 2 năm của các nhóm

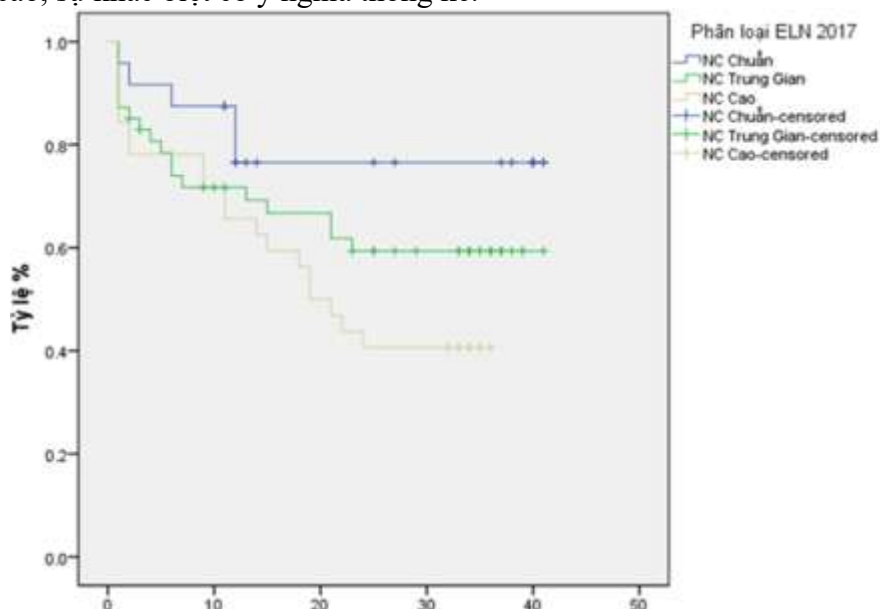
NC khác biệt có ý nghĩa thống kê và theo thứ tự giảm dần là NC chuẩn, NC trung gian và NC cao.



(Thời gian theo dõi 36 tháng, $N = 103$, $p = 0,043$ với Test Log – Rank)

Biểu đồ 5. Thời gian sống toàn bộ của các nhóm NC

DFS toàn bộ dân số là 27 tháng, trong đó theo thứ tự giảm dần là NC chuẩn, NC trung gian và NC cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



(Thời gian theo dõi 36 tháng, $N = 103$, $p = 0,042$ với Test Log – Rank)

Biểu đồ 6. Thời gian sống không bệnh của các nhóm NC

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các phân nhóm nguy cơ theo ELN 2017 về tỷ lệ lui bệnh, OS và DFS. Phân nhóm nguy cơ chuẩn có kết quả điều trị tốt hơn đáng kể, tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế như của Döhner (2017) [1].

OS của toàn bộ dân số trong nghiên cứu chúng tôi là 30,8 tháng, trong đó tồn tại sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm NC, cụ thể OS 2 năm theo thứ tự giảm dần là 73% (NC chuẩn), 59% (NC trung gian) và 41% (NC cao). Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy: Nghiên cứu pha 3 về tính ứng dụng của hệ thống phân nhóm NC theo ELN 2017 trên BCCDT của Harada (2018) đã báo cáo OS 3 năm của nhóm NC chuẩn là 59,1%, NC trung gian là 32,6% và NC cao là 22,6% [4]; và các tỷ lệ này khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, kết quả OS từ nghiên cứu của Harada thấp hơn tương ứng với từng nhóm NC nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, tác giả Bill nghiên cứu hiệu quả điều trị BCCDT tại Anh định hướng theo hệ thống phân nhóm ELN 2017 cũng ghi nhận sự tách biệt rõ rệt về OS giữa các nhóm NC [5]. Cụ thể OS 2 năm của nhóm NC chuẩn, NC trung gian và NC cao lần lượt là 58%, 26% và 15%; thấp hơn khi so sánh tương ứng với các nhóm NC trong nghiên cứu của chúng tôi. Đối tượng chọn mẫu của 2 nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của chúng tôi: đều chọn NB mới chẩn đoán BCCDT 16 – 60 tuổi, hóa trị tấn công, tuy nhiên chênh lệch cỡ mẫu với nghiên cứu của chúng tôi là rất đáng kể: 197

NB (nghiên cứu của Harada) và 863 NB (nghiên cứu của Bill) so với 103 NB (nghiên cứu của chúng tôi), có thể trở thành nguyên nhân gây khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu.

Chúng tôi ghi nhận DFS của dân số nghiên cứu là 27 tháng, trong đó tồn tại sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm NC, cụ thể DFS 2 năm theo thứ tự giảm dần là 74% (NC chuẩn), 58% (NC trung gian) và 39% (NC cao). Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy: Tiến hành so sánh với các nghiên cứu khác trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả DFS cao hơn. Cụ thể, Herold báo cáo DFS 2 năm của nhóm NC chuẩn, NC trung gian và NC cao lần lượt là 65,64%, 36,28% và 22,22% (các nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê) [6]. Nghiên cứu này khảo sát đối tượng NB mới chẩn đoán BCCDT được hóa trị liều cao nhưng điểm khác biệt là độ tuổi của NB trong nghiên cứu này (54 tuổi) cao hơn chúng tôi (40,5 tuổi). Có thể yếu tố tuổi cao hơn dẫn đến hệ quả nhiều bệnh đi kèm cũng như độc tính của hóa trị cũng tăng tương ứng. Tác giả Bill khảo sát đáp ứng của NB mới chẩn đoán BCCDT từ 16 – 60 tuổi được hóa trị ở Anh [5] và ghi nhận DFS 2 năm của các nhóm NC theo ELN 2017 như sau: NC chuẩn (49%), NC trung gian (20%) và NC cao (7%). Số liệu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận. Nghiên cứu này tương đồng với chúng tôi về độ tuổi, đối tượng chọn mẫu nhưng khác biệt xảy ra ở cỡ mẫu (863 NB so với 103 NB trong nghiên cứu của chúng tôi), vì vậy có khả năng tạo sự

khác biệt về kết quả DFS.

Tuy nhiên, nghiên cứu còn một số hạn chế: Hồi cứu, một trung tâm, số lượng mẫu còn hạn chế và thời gian theo dõi chưa đủ dài để đánh giá OS 5 năm.

V. KẾT LUẬN

- Hệ thống phân nhóm ELN 2017 có giá trị trong định hướng điều trị BCCDT ở người lớn.

- Tỷ lệ CR cao ở nhóm nguy cơ chuẩn.
- OS và DFS bị ảnh hưởng rõ rệt bởi nhóm nguy cơ.

VI. KIẾN NGHỊ

Cần mở rộng nghiên cứu đa trung tâm với thời gian theo dõi dài hơn. Khuyến cáo áp dụng ELN 2017 trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam. Ngoài ra, đối với nhóm người bệnh thuộc phân nhóm nguy cơ trung bình và cao, nên áp dụng ghép tế bào gốc đồng loài khi đạt lui bệnh nhằm cải thiện tiên lượng sống. Việc duy trì nhóm thuốc Azacitidin sau ghép hoặc điều trị củng cố cần nghiên cứu thêm nhằm giảm nguy cơ tái phát bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Döhner H, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations. *Blood*, 2017.

2. **Swerdlow SH, et al.** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, 2017.

3. **Grimwade D, Freeman SD.** Defining MRD in AML: which platforms are ready? *Blood*, 2014.

4. **Yasuhiko Harada, Nagata Yasunobu, Kihara Rika, Ishikawa Yuichi, Asou Norio, Ohtake Shigeki, et al.** Prognostic Analysis According to the 2017 ELN Risk Stratification by Genetics in Adult Acute Myeloid Leukemia Patients Treated in The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18:S196.

5. **M. Bill, Mrózek K., Eisfeld A. K., Kohlschmidt J., Nicolet D., Papaioannou Dimitrios, et al.** Prognostic impact of the 2017 European LeukemiaNet (ELN) classification of younger adult patients with acute myeloid leukemia (AML) treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB)/ALLIANCE protocols: PF232. *HemaSphere*. 2019;3:68-9.

6. **Tobias Herold, Rothenberg-Thurley Maja, Grunwald Victoria V., Janke Hanna, Goerlich Dennis, Sauerland Maria C., et al.** Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(12):3161-72.

ĐƠN TRỊ LIỆU VỚI GILTERITINIB CHO NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TỦY TÁI PHÁT CÓ ĐỘT BIẾN FLT3: BÁO CÁO CA

Bùi Nguyễn Thùy Trang¹, Ngô Ngọc Ngân Linh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát có đột biến FLT3 đơn trị liệu với gilteritinib. **Phương pháp nghiên cứu:** báo cáo ca bệnh. **Kết quả:** Người bệnh nam, 24 tuổi, chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy nhóm nguy cơ cao theo ELN 2022 [1] và có đột biến FLT3- TKD từ 2021, điều trị phác đồ hóa trị tiêu chuẩn 7 + 3, đạt lui bệnh hoàn toàn, tiếp tục theo dõi đến tháng 8/2024 phát hiện bệnh tái phát với tình trạng giảm bạch cầu hạt mức độ nặng. Người bệnh được làm lại bilan đánh giá đột biến gen, ghi nhận có đột biến FLT3- TKD D389A. Người bệnh quyết định điều trị với phác đồ gilteritinib đơn trị liệu. Sau 5 chu kỳ điều trị với gilteritinib, người bệnh đạt đáp ứng một phần với blast trong tủy giảm từ 65% tại thời điểm tái phát xuống còn 10%, ba dòng tế bào máu hồi phục bình thường với bạch cầu hạt duy trì trên 1,5 k/uL, người bệnh dung nạp tốt với thuốc gilteritinib, không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào trong quá trình điều trị. **Kết luận:** Tiên lượng bạch cầu cấp dòng tủy (AML) tái phát thường rất xấu do hạn chế điều trị và tình trạng suy kiệt sau hóa trị trước đó. Trong ca lâm sàng này, gilteritinib - dù giúp bệnh nhân đạt đáp ứng một phần với xu hướng đáp ứng chậm qua 5

chu kỳ - vẫn cho thấy giá trị trên nhóm không đủ điều kiện hóa trị mạnh. Tốc độ đáp ứng chậm này phản ánh thách thức trong kiểm soát AML tái phát, dù ưu điểm lớn của thuốc là tính an toàn và dung nạp tốt.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng tủy tái phát, gilteritinib.

SUMMARY

GILTERITINIB MONOTHERAPY FOR RELAPSE ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH A FLT3 MUTATION: A CASE REPORT

Aims: A case report of a patient with relapsed acute myeloid leukemia with FLT3 mutation receiving monotherapy with gilteritinib.

Methods: A case report. **Results:** Male patient, 24 years old, diagnosed with high-risk acute myeloid leukemia according to ELN 2022 [1] and FLT3-TKD mutation since 2021, treated with standard chemotherapy regimen 7 + 3, achieved complete remission, continued monitoring until August 2024, detected disease recurrence with severe granulocytopenia. The patient was re-evaluated for gene mutation and recorded the FLT3-TKD D389A mutation. The patient decided to be treated with gilteritinib monotherapy. After 5 cycles of treatment with gilteritinib, achieved partial response with blasts in the marrow reduced from 65% at the time of relapse to 10%, and three blood cell lines recovered to normal with granulocytes maintained above 1.5 k/uL; the patient tolerated gilteritinib well; no serious adverse events were recorded during treatment. **Conclusions:** The

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Nguyễn Thùy Trang
SĐT: 0362686797

Email: trangbui1896@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

prognosis of relapsed acute myeloid leukemia (AML) is often poor due to limited treatment options and cachexia following prior chemotherapy. In this case, gilteritinib, despite achieving a partial response with a slow response trend over 5 cycles, demonstrated value in a population that was not eligible for intensive chemotherapy. This slow response rate reflects the challenge of managing relapsed AML, despite the drug's strong safety and tolerability profile.

Keywords: relapse acute myeloid leukemia, gilteritinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myeloid leukemia – AML) là một ung thư huyết học gây ra bởi sự tăng sinh không kiểm soát của các tế bào đầu dòng tạo máu ác tính trong tủy xương. Mặc dù đã có nhiều cải tiến trong chẩn đoán và điều trị bệnh, đây vẫn là bệnh lý có kết cục xấu; theo thống kê của Hiệp Hội Ung Thư Hoa Kỳ vào năm 2021, thời gian sống còn toàn bộ 5 năm ước tính của người bệnh AML chỉ khoảng 33% [2]. Trong đó, khoảng 50% người bệnh sẽ tái phát bệnh, với thời gian sống còn toàn bộ 3 năm ước tính chỉ đạt chưa tới 10% (số liệu thống kê vào năm 2018 của Hiệp Hội Nghiên cứu Ung Thư ECOG-ACRIN) [3]. Từ thực tế này, đòi hỏi cần có những phương án điều trị mới, những nhóm thuốc mới để cải thiện tiên lượng sống còn ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Một trong những hướng tiếp cận với hiệu quả đầy hứa hẹn là các nhóm thuốc nhắm trúng đích vào các đột biến gen của tế bào ác tính. Nổi bật lên là nhóm thuốc ức chế FLT3, với cơ chế điều trị ức chế tyrosine kinase (TKI). Đột biến gen Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) – một thành viên của họ thụ thể tyrosine kinase loại III, là đột biến gen

thường gặp nhất ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, với xấp xỉ khoảng 30% các trường hợp AML mới chẩn đoán [4]. Đột biến FLT3 có thể chia làm hai loại chính là FLT3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) xuất hiện ở khoảng 25% người bệnh và FLT3 tyrosine kinase domain (FLT3-TKD) xuất hiện ở khoảng 5% người bệnh AML [4]. Cả đột biến FLT3-ITD và FLT3-TKD đều làm hoạt hóa liên tục thụ thể FLT3 mà không cần gắn kết với phối tử, dẫn đến sự tăng sinh tế bào không kiểm soát. Gilteritinib một thuốc ức chế FLT3 thế hệ mới, đã chứng minh được hiệu quả qua thử nghiệm lâm sàng ADMIRAL [5]. Chúng tôi báo cáo trường hợp AML tái phát có đột biến FLT3 đầu tiên tiến hành đơn trị liệu với gilteritinib tại bệnh viện của chúng tôi.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Người bệnh nam, 24 tuổi, du học sinh tại Úc được chẩn đoán AML M0 nhóm nguy cơ cao theo ELN 2022 tại bệnh viện Nepean - Úc. Đặc điểm bệnh tại thời điểm mới chẩn đoán: tế bào blast chiếm 90% trên tủy đồ, nhiễm sắc thể phức tạp khi trong các bộ NST khảo sát có 14 bộ NST là 46,XY,t(4;5)(q25;q31)/7 NST là 46,XY,del(5)(q31q34)/2 nhiễm sắc thể là 92,XXYY; không biểu hiện 4 tổ hợp gen MLL/AF9, PML/RARA, AML1/ETO, CBFB/MYH11; phát hiện đột biến FLT3-TKD D839A (kỹ thuật Sanger); đột biến khác: biến thể với tỷ lệ 5% được phân lớp gây bệnh trên gen NRAS và 1 biến thể với tỷ lệ 5% được phân lớp gây bệnh trên gen WT1 (Kỹ thuật xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới - NGS). Người bệnh điều trị với phác đồ tấn công 7:3 (idarubicin và aracytin) phối hợp midostaurin (từ ngày 8 của hóa trị liệu), bị biến chứng suy hô hấp, viêm phổi nặng,

sốc nhiễm trùng cần điều trị tại khoa hồi sức tích cực của bệnh viện Nepean. Người bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn - Complete Response (CR) theo tiêu chuẩn của International Working Group (IWG) [6] sau điều trị tấn công. Người bệnh tiếp tục hóa trị liệu củng cố với 3 đợt cytarabine liều cao kết hợp midostaurin (từ ngày 8 của hóa trị liệu).

Người bệnh kết thúc điều trị, trở về Việt Nam, theo dõi tại Bệnh Viện Truyền Máu Huyết Học và tiếp tục duy trì lui bệnh được 3 năm (tính từ thời điểm đạt được lui bệnh). Tại thời điểm bệnh tái phát, người bệnh có giảm bạch cầu hạt (neu) mức độ nặng - độ 3, trong khi Hb > 12g/dl, số lượng tiểu cầu (PLT) > 100 k/uL. Người bệnh được kiểm tra lại tủy và xác nhận tình trạng bệnh AML tái phát tủy với blast chiếm 65% tế bào tủy, nhiễm sắc thể phức tạp khi khảo sát 20 bộ NST thì 16 bộ NST là 46,XY,der(4)t(4;5)(q25;q31)del(5)(q31;q34), der(5)t(4;5)(q25;q31)/4 bộ NST là 46,XY. RT-PCR: không biểu hiện 4 tổ hợp gen AML (MLL/AF9, PML/RARA, AML1/ETO, CBFβ/MYH1); đột biến gen có FLT3-TKD: D839A (dạng dị hợp tử trên exon 20 – kỹ thuật Sanger); đột biến ETV6 (38,6%) trên kỹ thuật NGS. Vì lo ngại biến chứng nặng nề có thể đe dọa tính mạng khi hóa trị cường độ mạnh, người bệnh quyết định đơn trị liệu với gilteritinib, mục tiêu dẫn nhập vào dị ghép tế bào gốc một khi đạt được lui bệnh.

Diễn tiến điều trị với gilteritinib: người bệnh khởi đầu với 120mg gilteritinib/ngày trong 28 ngày, sau 1 chu kỳ, tỷ lệ blast trên tủy đồ giảm từ 65% trước điều trị xuống còn 30%. Sau chu kỳ 2, tỷ lệ blast trên tủy không giảm thêm, vẫn ở mức 30%. Vì vậy từ chu kỳ 3 trở đi, người bệnh được tăng liều gilteritinib lên 200mg/ngày x 28 ngày. Đánh giá về tỷ lệ blast trên tủy đồ nhận thấy sự lui

giảm dần của blast trong tủy xuống 22% sau chu kỳ 3, xuống 14% sau chu kỳ 4 và còn 10% sau chu kỳ 5. Về huyết học, sau 5 chu kỳ đơn trị liệu với gilteritinib, hb từ 13- 14g/dl; PLT > 150k/uL và số lượng bạch cầu hạt duy trì ổn định $\geq 1,5$ k/uL. Người bệnh đạt đáp ứng một phần – Partial response (PR) [6], với tỷ lệ blast trên tủy đồ giảm từ 65% tại thời điểm bệnh tái phát xuống còn 10% sau 5 chu kỳ đơn trị liệu với gilteritinib. Trong quá trình điều trị, người bệnh được theo dõi ngoại trú, nhận thấy sự dung nạp tốt với thuốc gilteritinib, và không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào.

III. BÀN LUẬN

Bạch cầu cấp dòng tủy cho tới hiện nay vẫn là một bệnh lý có kết cục xấu, với thời gian sống còn toàn bộ 5 năm ước tính chỉ đạt khoảng 33% [2]. Bệnh có cơ chế bệnh sinh phức tạp với quá trình tích lũy hàng loạt đột biến gen, làm cho tế bào gốc tạo máu tăng sinh không kiểm soát, thoát khỏi chu trình chết tế bào. Đột biến gen FLT3 là đột biến gen được quan sát thấy phổ biến nhất ở người bệnh AML với gần 1/3 các trường hợp mới chẩn đoán [4]. FLT – ITD đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng xấu độc lập ở người bệnh AML, làm giảm tỷ lệ đạt lui bệnh, rút ngắn thời gian bệnh không tiến triển [4]. Từ thực tế này, các nhóm thuốc nhắm trúng đích ức chế FLT3 lần lượt được nghiên cứu và đưa vào thực hành lâm sàng khi đã chứng minh được hiệu quả trong cải thiện các kết cục lâu dài ở người bệnh. Chất ức chế FLT3 là chất ức chế tyrosine kinase (TKI) được phân loại thành thế hệ đầu tiên và thế hệ tiếp theo dựa trên hiệu lực và tính đặc hiệu của chúng đối với FLT3 [7]. Các chất ức chế thuộc thế hệ đầu tiên, bao gồm sunitinib, sorafenib và midostaurin, tương

đối không đặc hiệu đối với FLT3, chúng có tác động mở rộng liên quan đến cả các mục tiêu kinase khác như KIT, PDGFR, VEGFR, RAS/RAF và JAK2 [7]. Các tác động ngoài mục tiêu đích có thể góp phần làm tăng nguy cơ độc tính và giảm hiệu quả ức chế đột biến FLT3 [7]. Các chất ức chế thế hệ tiếp theo, bao gồm quizartinib, crenolanib và gilteritinib, có tính đặc hiệu hơn với khả năng ức chế trúng mục tiêu hiệu quả hơn, từ đó gây ra ít tác dụng phụ hơn.

Mặc dù đã có nhiều cải tiến trong chẩn đoán và điều trị bệnh, người bệnh AML luôn phải đối mặt với nguy cơ bệnh tái phát ngay cả khi đạt được lui bệnh với điều trị trước đó. Kết cục của bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát vẫn đặc biệt xấu, với thời gian sống còn toàn bộ 3 năm ước tính chỉ đạt 10% (số liệu 2018) [3]. Điều này có thể là do phương án điều trị cho bệnh AML tái phát hạn chế, thường chỉ bao gồm các điều trị cứu vớt, kèm với đó là thể trạng, tinh thần của người bệnh đã bị suy giảm từ những đợt hóa trị cường độ mạnh trước đó. Như trong trường hợp ca bệnh của chúng tôi, người bệnh nam ở độ tuổi trẻ, tổng trạng khi bệnh tái phát là tốt với ECOG 1 điểm, tuy nhiên người bệnh không đồng ý điều trị với hóa trị cường độ mạnh vì lo ngại các biến chứng nặng nề, điều mà người bệnh đã gặp phải trong đợt tấn công đầu tiên. Tại thời điểm mới phát hiện bệnh, tổng trạng của người bệnh là tốt, không bệnh lý nội ngoại khoa gì trước đó, tuy nhiên người bệnh vẫn bị nhiễm trùng nặng, phải điều trị tại khoa Hồi sức tích cực. Vì vậy, nguy cơ xảy ra biến chứng nặng, nguy cơ tử vong luôn thường trực trong các đợt điều trị hóa trị cường độ cao với khoảng thời gian suy tủy kéo dài.

Thuốc nhắm trúng đích giúp giảm nguy cơ suy tủy kéo dài do hóa trị, khi hướng tác

động đến các đối tượng mục tiêu, ít gây tác động lên các tế bào bình thường. Midostaurin, một chất ức chế FLT3 thế hệ đầu tiên, ức chế đa mục tiêu, được FDA chấp thuận kết hợp với hóa trị liệu tiêu chuẩn cho những bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc AML đột biến FLT3 [8]. Tuy nhiên, đối với nhóm AML tái phát hoặc kháng trị, midostaurin không mang lại lợi ích lâm sàng lâu dài khi dùng đơn trị liệu [9]. Gilteritinib, một chất ức chế FLT3 thế hệ thứ hai, có tính chọn lọc cao, đã chứng minh được hiệu quả điều trị ở người bệnh AML tái phát/kháng trị trong nghiên cứu ADMIRAL [5]. Nghiên cứu ở 371 người bệnh AML tái phát/kháng trị, trong đó có 247 người bệnh đơn trị liệu với gilteritinib và 124 người bệnh điều trị một trong các phác đồ hóa trị cứu vớt với gồm: FLAG-IDA (fludarabine, cytarabine, GCSF, và idarubicin); hoặc MEC (mitoxantrone, etoposide, và cytarabine) hoặc cytarabine liều thấp hoặc azacitidine [5]. Thời gian sống còn toàn bộ trung vị ở nhóm đơn trị liệu với gilteritinib dài hơn đáng kể so với nhóm điều trị hóa trị liệu cứu vớt (9,3 tháng so với 5,6 tháng; $p < 0,001$) [5]. Tỷ lệ người bệnh đạt CR/CRi là 34% ở nhóm đơn trị liệu với gilteritinib so với chỉ 15,3% ở nhóm hóa trị liệu cứu vớt (risk difference: 18,6; khoảng tin cậy 95%: 9,8 – 27,4) [5]. Đánh giá về tính an toàn, các tác dụng phụ từ mức độ 3 trở lên ít xảy ra hơn ở nhóm dùng gilteritinib so với nhóm hóa trị liệu cứu vớt; các tác dụng phụ phổ biến nhất từ mức độ 3 trở lên ở nhóm dùng gilteritinib là giảm bạch cầu trung tính do sốt (45,9%), thiếu máu (40,7%) và giảm tiểu cầu (22,8%) [5].

Trường hợp người bệnh của chúng tôi, một người nam trẻ tổng trạng khá, AML nhóm nguy cơ cao với bộ nhiễm sắc thể phức tạp theo ELN 2022 [1], có đột biến FLT3-

TKD D839A, đã được điều trị với hóa trị liệu tiêu chuẩn kết hợp midostaurin lúc mới chẩn đoán. Tại thời điểm tái phát bệnh, người bệnh có Hb: 12g/dl; PLT: 233 k/uL; neu: 0,72 k/uL và tỷ lệ blast trong tủy xương là 65%, thuộc nhóm nguy cơ cao theo ELN 2022 [1] với bộ nhiễm sắc thể phức tạp và đột biến FLT3 -TKD D839A, cùng loại đột biến FLT3 tại lúc mới chẩn đoán. Vì lo ngại về các biến chứng nặng nề của hóa trị liệu cứu vớt, và từ những dữ kiện lâm sàng về gilteritinib, người bệnh của chúng tôi quyết định lựa chọn phương án đơn trị liệu với gilteritinib, uống thuốc mỗi ngày và tiếp tục theo dõi ngoại trú, như là phương án bắc cầu vào dị ghép tế bào gốc một khi đạt được lui bệnh. Người bệnh khởi đầu với 120mg gilteritinib/ngày trong 28 ngày, sau 1 chu kỳ, tỷ lệ blast trên tủy đồ giảm từ 65% trước điều trị xuống còn 30%. Sau chu kỳ 2, tỷ lệ blast trên tủy không giảm thêm, vẫn ở mức 30%. Vì vậy từ chu kỳ 3 trở đi, người bệnh được tăng liều gilteritinib lên 200mg/ngày x 28 ngày. Đánh giá đáp ứng trong tủy nhận thấy sự giảm dần của tế bào blast, xuống 22% sau chu kỳ 3, xuống 14% sau chu kỳ 4 và còn 10% sau chu kỳ 5. Đánh giá về huyết đồ, sau 5 chu kỳ đơn trị liệu với gilteritinib, hb đạt 13- 14g/dl; PLT > 150k/uL và số lượng bạch cầu hạt duy trì $\geq 1,5$ k/uL. Người bệnh đạt được đáp ứng một phần – PR, với tỷ lệ blast trên tủy đồ giảm từ 65% tại thời điểm bệnh tái phát xuống còn 10% sau 5 chu kỳ đơn trị liệu với gilteritinib. Trong quá trình điều trị, người bệnh dung nạp tốt với thuốc gilteritinib, và không ghi nhận biến cố bất lợi nghiêm trọng nào, số lượng tiểu cầu luôn duy trì ≥ 100 k/uL và số lượng bạch cầu hạt luôn giữ $\geq 0,5$ k/uL, Hb duy trì > 10g/dl; không cần truyền chế phẩm máu trong quá trình điều trị.

Chúng tôi nhận thấy, tiến trình đạt đáp ứng của người bệnh diễn ra chậm qua mỗi chu kỳ đơn trị liệu với gilteritinib, người bệnh đang tiếp tục điều trị chu kỳ 6 với gilteritinib. Cũng theo nghiên cứu ADMIRAL thời gian sống còn trung vị của nhóm đơn trị liệu với gilteritinib cũng chỉ đạt 9,3 tháng. Vì vậy, đây vẫn chỉ nên xem là phương pháp điều trị bắc cầu giúp đạt được lui bệnh trước khi dị ghép tế bào gốc. Mặc dù vậy, gilteritinib vẫn là một lựa chọn khả thi, nhiều tiềm năng ở người bệnh bạch cầu cấp dòng tủy tái phát/kháng trị có đột biến gen FLT3, ngay cả khi người bệnh đã điều trị với midostaurin trước đó.

IV. KẾT LUẬN

Gilteritinib đơn trị liệu cho thấy hiệu quả kiểm soát bệnh trên bệnh nhân AML tái phát có đột biến FLT3, tuy nhiên chúng tôi nhận thấy trên ca bệnh này, đáp ứng điều trị diễn ra chậm qua nhiều chu kỳ. Mặc dù giúp người bệnh đạt đáp ứng một phần (PR) và ổn định huyết học mà không gặp biến chứng nghiêm trọng, tốc độ đáp ứng chậm này phản ánh gilteritinib nên được xem là phương pháp dẫn nhập vào dị ghép tế bào gốc – bước điều trị có khả năng cải thiện tiên lượng dài hạn của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. Sep 22 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
2. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, et al. Acute myeloid leukemia: Treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Cancer*. 2021 Apr

- 15;127(8):1186-1207. doi: 10.1002/cncr.33477.
3. **Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, et al.** Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *American journal of hematology*. Aug 2018;93(8): 1074-1081. doi:10.1002/ajh.25162
 4. **Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al.** Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. Jun 9 2016;374(23): 2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
 5. **Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al.** Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *The New England journal of medicine*. Oct 31 2019;381(18): 1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688
 6. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 15 2003;21(24): 4642-9. doi:10.1200/jco.2003.04.036
 7. **Weisberg E, Roesel J, Furet P, et al.** Antileukemic Effects of Novel First- and Second-Generation FLT3 Inhibitors: Structure-Affinity Comparison. *Genes & cancer*. Oct 2010;1(10):1021-32. doi:10.1177/1947601910396505
 8. **Levis M.** Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood*. 2017 Jun 29; 129(26):3403-3406. doi: 10.1182/blood-2017-05-782292.
 9. **Smith BD, Levis M, Beran M, et al.** Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. May 15 2004; 103(10):3669-76. doi:10.1182/blood-2003-11-3775

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP TIỀN TỦY BÀO Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC: TỔNG KẾT 10 NĂM

Hồ Châu Minh Thư¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Phù Chí Dũng¹
Huỳnh Nghĩa^{1,2}, Cai Thị Thu Ngân¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bạch cầu cấp tiền tủy bào (BCCTTB) là một thể đặc biệt của bạch cầu cấp dòng tủy, đặc trưng bởi tổ hợp gen *PML::RARA* và thường kèm rối loạn đông máu nặng. Đây là thể bệnh hiếm gặp ở trẻ em nhưng có diễn tiến nhanh và nguy cơ tử vong sớm cao nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Tại Việt Nam, các nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhi BCCTTB còn hạn chế.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học, hiệu quả và biến chứng điều trị BCCTTB ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong giai đoạn 2013 – 2023.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu trên 54 bệnh nhi được chẩn đoán xác định BCCTTB và điều trị bằng phác đồ AIDA 0493 hoặc ICC APL 2008. Dữ liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án, bao gồm thông tin lâm sàng, xét nghiệm, kết quả điều trị và biến chứng. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0, phân tích sống còn theo Kaplan-Meier và hồi quy Cox, ngưỡng ý nghĩa $p < 0,05$.

Kết quả: Tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn sau tấn

công đạt 88,9%. Tử vong sớm chiếm 11,1%, chủ yếu ở nhóm nguy cơ cao. Tỷ lệ sống toàn bộ (OS) và sống không biến cố (EFS) sau 5 năm lần lượt là 82,6% và 75,3%. Phác đồ ICC APL 2008 cho thấy hiệu quả không khác biệt với AIDA 0493 nhưng có xu hướng ít độc tính huyết học hơn trong các chu kỳ củng cố.

Kết luận: Phác đồ có ATRA mang lại hiệu quả cao trong điều trị BCCTTB ở trẻ em. Phân nhóm nguy cơ giúp cá thể hóa điều trị. Việc phát hiện sớm biến chứng, đặc biệt là rối loạn đông máu, cùng với xử trí tích cực và cá thể hóa là yếu tố quan trọng để cải thiện kết quả lâu dài cho bệnh nhi BCCTTB.

Từ khóa: bạch cầu cấp tiền tủy bào, ATRA, trẻ em, AIDA, ICC APL 2008, sống còn.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF PEDIATRIC ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL: A 10-YEAR REVIEW

Background: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a distinct subtype of acute myeloid leukemia, characterized by the *PML::RARA* fusion gene and often accompanied by severe coagulopathy. Although rare in children, APL progresses rapidly and carries a high risk of early mortality if not diagnosed and treated promptly. In Vietnam, studies on pediatric APL patients remain limited.

Objectives: To describe the clinical and

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

SĐT: 090 8428858

Email: DungPC@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

biological characteristics, treatment outcomes, and complications of pediatric APL at Blood Transfusion Hematology Hospital during the period 2013–2023.

Subjects and methods: This is a retrospective case series study on 54 pediatric patients diagnosed with APL and treated using either the AIDA 0493 or ICC APL 2008 protocol. Data were collected from medical records, including clinical features, laboratory findings, treatment outcomes, and complications. Statistical analyses were performed using SPSS 20.0, with survival analysis conducted via Kaplan-Meier and Cox regression methods. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The complete response rate after induction was 88.9%. Early death accounted for 11.1%, mainly in the high-risk group. The 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) rates were 82.6% and 75.3%, respectively. The ICC APL 2008 protocol demonstrated similar efficacy to AIDA 0493, with a trend toward lower hematologic toxicity during consolidation cycles.

Conclusions: ATRA-based protocols yield high efficacy in treating pediatric APL. Risk stratification supports individualized treatment. Early detection of complications, especially coagulopathy, along with active and personalized management, plays a crucial role in improving long-term outcomes for pediatric APL patients.

Keywords: acute promyelocytic leukemia, ATRA, children, AIDA, ICC APL 2008, survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp tiền tủy bào (BCCTTB) là một thể đặc biệt của bạch cầu cấp dòng tủy, đặc trưng bởi tổ hợp gen *PML::RARA* và thường kèm theo tình trạng rối loạn đông

máu nghiêm trọng. Mặc dù chỉ chiếm khoảng 5–10% các trường hợp bạch cầu cấp ở trẻ em nhưng BCCTTB có nguy cơ tử vong sớm cao nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [1], [2].

Sự ra đời của ATRA (All-trans retinoic acid) kết hợp với hóa trị liệu Anthracycline đã cải thiện rõ rệt tiên lượng bệnh. Các nghiên cứu trên trẻ em cho thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn trên 90%, thời gian sống không biến cố (EFS: Event-free survival) sau 5 năm trên 70% và thời gian sống toàn bộ (OS: Overall survival) sau 5 năm trên 87% [2], [3]. Các phác đồ mới liên tục được điều chỉnh nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ lâu dài của thuốc, đặc biệt là độc tính tim do liệu Anthracycline tích lũy cao.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về BCCTTB ở trẻ em còn hạn chế. Việc tổng kết kinh nghiệm điều trị tại các bệnh viện chuyên khoa là cần thiết nhằm tối ưu hóa phác đồ điều trị và cải thiện tiên lượng cho bệnh nhi. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đánh giá kết quả điều trị BCCTTB ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH) giai đoạn 2013–2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi mới được chẩn đoán BCCTTB tại BV TMHH từ tháng 01/2013 đến tháng 12/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhi dưới 16 tuổi mới được chẩn đoán BCCTTB.
- Được điều trị bằng phác đồ có ATRA.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhi (BN) có bệnh lý ác tính khác đi kèm hoặc có tiền căn bệnh lý ác tính khác.

- BN có bệnh nền nặng như suy tim, suy thận, suy gan hoặc các bệnh lý mạn tính không được kiểm soát tốt.

- Thân nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phác đồ điều trị:

- Trước năm 2021, bệnh nhi BCCTTB được điều trị theo phác đồ AIDA 0493. Giai đoạn tấn công sử dụng ATRA liều 25 mg/m²/ngày đến khi lui bệnh (tối đa 90 ngày) kết hợp với Daunorubicin 45 mg/m²/ngày trong 3 ngày. Sau khi đạt lui bệnh huyết học, tất cả BN đều được điều trị từ 2 – 3 chu kỳ củng cố với Daunorubicin và Aracytine liều cao. Nếu đạt lui bệnh phân tử (RT-PCR âm tính hoặc RQ-PCR < 10⁻⁴), BN chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì.

- Từ năm 2021, phác đồ ICC APL 2008 được áp dụng, với bốn điểm khác biệt: (1) Chiến lược điều trị riêng biệt cho từng nhóm nguy cơ; (2) Bổ sung ATRA trong các giai đoạn củng cố; (3) Giảm liều Anthracycline trong các giai đoạn củng cố; và (4) Dự phòng hội chứng biệt hoá với Dexamethasone từ đầu cho BN nhóm nguy cơ cao.

Tiêu chuẩn đánh giá: tỉ lệ lui bệnh, tái phát, sống còn toàn bộ (OS), sống không biến cố (EFS), biến chứng trong quá trình điều trị.

Phương pháp toán thống kê được áp dụng: Số liệu được phân tích bằng Excel 2016 và SPSS 20. So sánh tỷ lệ sử dụng kiểm

định Chi-square hoặc Fisher, so sánh trung bình bằng T-test độc lập hoặc Mann-Whitney U. Phân tích sống còn theo Kaplan-Meier, so sánh bằng Log-rank. Hồi quy Cox được dùng để đánh giá ảnh hưởng của các biến đến OS và EFS. Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng

Tổng cộng 54 bệnh nhi được đưa vào nghiên cứu, trong đó tỷ lệ nam/nữ là 1,57. Tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 9 tuổi. Triệu chứng lâm sàng thường gặp gồm: xuất huyết (61,1%), thiếu máu (72,2%), sốt (38,9%). Xuất huyết biểu hiện ở nhiều vị trí. Trong đó, xuất huyết da niêm là thường gặp nhất (61,1%), xuất huyết não chỉ chiếm 5,6%.

3.2. Đặc điểm sinh học

Tại thời điểm chẩn đoán, hemoglobin trung vị là 8,3 g/dL. Số lượng tiểu cầu trung vị là 24 x10⁹/L. Bạch cầu trung vị là 5,1 x10⁹/L, trong đó 33,3% bệnh nhi có bạch cầu ≥ 10 x10⁹/L.

Xét nghiệm đông máu cho thấy thời gian Prothrombin (PT) kéo dài ở 68,5% BN, thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (aPTT) kéo dài ở 33,3% trường hợp và 37% BN có fibrinogen <1 g/L. Có 39 BN được xét nghiệm D-dimer do có bất thường kết quả xét đông máu ban đầu. Trong số đó, 89,7% BN có D-dimer tăng và 71,8% BN được chẩn đoán xác định DIC (điểm ISTH ≥ 5).

Bảng 1. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng xuất huyết (n = 54)

Yếu tố	Xuất huyết (n=33)	Không xuất huyết (n=21)	p ^a
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L) [†]	18,5	3,5	0,001
Tiểu cầu (x 10 ⁹ /L) [†]	17,0	59,0	< 0,001
PT (giây) ^π	17,6 ± 5,5	14,4 ± 1,5	0,018
aPTT (giây) ^π	31,5 ± 5,1	30,3 ± 2,5	0,97

Fibrinogen (g/L)^π	1,7 ± 1,2	2,2 ± 0,9	0,11
DIC (điểm)^π	5,9 ± 2,0	4,0 ± 1,2	0,043

^φ Trung vị; ^π Trung bình ± độ lệch chuẩn; ^a Kiểm định Mann – Whitney U

3.3. Đặc điểm di truyền tế bào và sinh học phân tử

Chúng tôi ghi nhận tất cả 54 BN trong nghiên cứu đều được xác định có tổ hợp gen *PML::RARA* bằng kỹ thuật RT-PCR. Trong đó, đồng biểu hiện kiểu bản sao bcr 1, 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (63%), tiếp theo là bcr 3 (24,1%). Ghi nhận 1 trường hợp có cả 3 kiểu bản sao bcr 1, 2, 3.

35 BN được khảo sát nhiễm sắc thể (NST) đồ đều ghi nhận có chuyển đoạn t(15;17). Trong số đó, 42,9% BN có kèm theo các bất thường NST khác. Khi tiến hành phân tích ảnh hưởng của các bất thường NST đi kèm lên lâm sàng và sinh học, chúng tôi

nhận thấy nhóm BN có bất thường NST đi kèm hay gặp ở các bé nữ và lớn tuổi hơn.

53 BN được khảo sát bằng kỹ thuật FISH đều ghi nhận tín hiệu tổ hợp t(15;17). Tín hiệu chuẩn chiếm 79,2% trường hợp. Trong 14 BN được giải trình tự gen FLT3 ghi nhận 2 BN có đột biến FLT3-ITD và 4 BN có đột biến FLT3-TKD.

3.4. Phân nhóm nguy cơ theo số lượng bạch cầu

Có 36 BN (chiếm tỷ lệ 66,7%) thuộc nhóm nguy cơ thấp (bạch cầu < 10 x10⁹/L) và 33,3% trường hợp thuộc nhóm nguy cơ cao (bạch cầu ≥ 10x10⁹/L)

Bảng 2. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, sinh học và phân nhóm nguy cơ (n = 54)

Đặc điểm	Nguy cơ thấp (n=36)	Nguy cơ cao (n=18)	p
Thiếu máu, n (%)	24 (66,7)	14 (77,8)	0,532 ^a
Xuất huyết, n (%)	16 (44,4)	17 (94,4)	< 0,001^a
Sốt, n (%)	14 (38,9)	7 (38,9)	> 0,5 ^a
Hemoglobin (g/dL)^φ	8,8	7,7	0,029^b
Tiểu cầu (x 10⁹/L)^φ	34	29	0,202 ^c
PT (giây)^π	15,0 ± 2,4	19,1 ± 6,6	< 0,001^c
aPTT (giây)^π	30,4 ± 3,3	32,2 ± 8,1	0,678 ^c
Fibrinogen (g/L)^π	1,9 ± 1,4	1,7 ± 0,9	0,830 ^c
DIC (điểm)^π	4,8 ± 2,0	6,4 ± 1,5	0,029^c

^φ Trung vị; ^π Trung bình ± độ lệch chuẩn; ^a Kiểm định χ^2 ;

^b Kiểm định T-test; ^c Kiểm định Mann – Whitney U

3.5. Tỷ lệ lui bệnh, tái phát và tử vong

Các BN được phân thành 2 nhóm: 37 BN điều trị phác đồ AIDA 0493 và 17 BN điều trị phác đồ ICC APL 2008.

Bảng 3. Kết quả điều trị sau giai đoạn tấn công (n = 54)

Phác đồ	Đặc điểm	Lui bệnh về huyết học, n (%)	Tử vong, n (%)	p ^a
Toàn nghiên cứu	Toàn bộ (n = 54)	48 (88,9)	6 (11,1)	0,001
	Nguy cơ chuẩn (n = 36)	36 (100)	0 (0)	
	Nguy cơ cao (n = 18)	12 (66,7)	6 (33,3)	

AIDA 0493	Toàn bộ (n = 37)	32 (86,5)	5 (13,5)	0,001
	Nguy cơ chuẩn (n = 26)	26 (100)	0 (0)	
	Nguy cơ cao (n = 11)	6 (54,5)	5 (45,5)	
ICC APL 2008	Toàn bộ (n = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0,412
	Nguy cơ chuẩn (n = 10)	10 (100)	0 (0)	
	Nguy cơ cao (n = 7)	6 (85,7)	1 (14,3)	

^a Kiểm định Fisher Exact

Chúng tôi nhận thấy các BN tử vong sớm trong giai đoạn tấn công đều thuộc nhóm nguy cơ cao với số lượng bạch cầu $> 30 \times 10^9/L$, chưa khởi động hoặc khởi động Anthracycline muộn (sau 3 ngày điều trị ATRA). Xuất huyết não là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu.

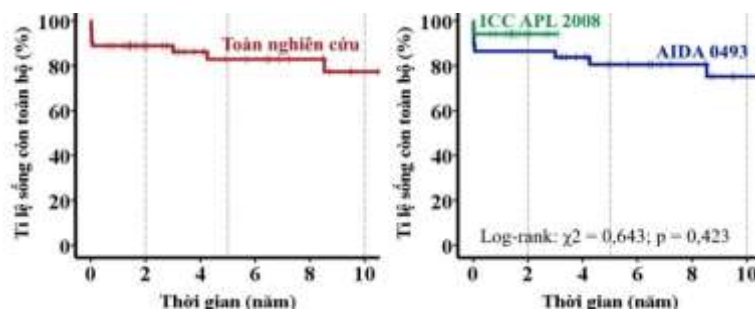
Sau giai đoạn tấn công, 2 BN mất dấu và 46 BN tiếp tục điều trị. Tất cả BN đều đạt lui bệnh về phân tử sau giai đoạn củng cố và không ghi nhận trường hợp nào tử vong.

Tỷ lệ tái phát của toàn nghiên cứu là

12,5%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa 2 phác đồ ($p = 0,979$). Nhóm nguy cơ cao có tỷ lệ tái phát cao ở cả 2 phác đồ điều trị (16,7%). Nhóm nguy cơ chuẩn ở phác đồ AIDA 0493 ghi nhận tái phát lên đến 15,4%. Có 3/6 BN tử vong sau khi tái phát bệnh.

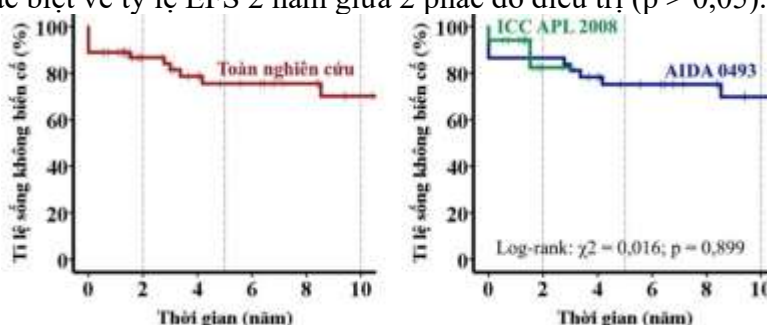
3.6. Tỷ lệ sống còn

Tỷ lệ OS 2 năm, 5 năm và 10 năm của toàn bộ BN lần lượt là 88,7%, 82,6% và 77,6%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ OS 2 năm giữa 2 phác đồ điều trị ($p > 0,05$).



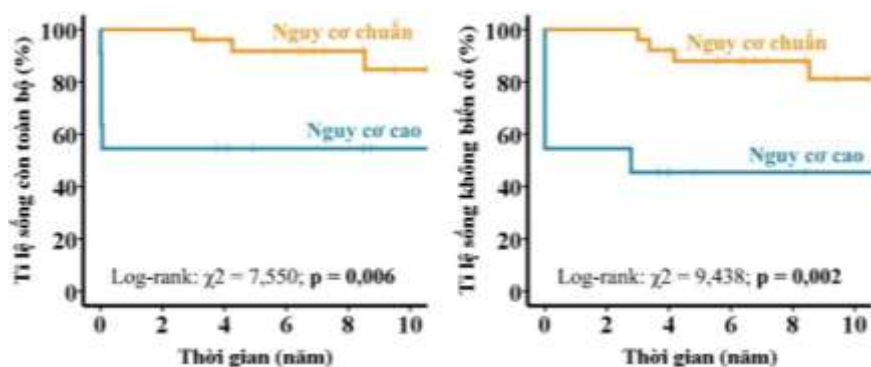
Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS của toàn bộ BN và 2 nhóm phác đồ (n=54)

Tỷ lệ EFS 2 năm, 5 năm và 10 năm của toàn bộ BN lần lượt là 83,9%, 75,3% và 70,6%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ EFS 2 năm giữa 2 phác đồ điều trị ($p > 0,05$).

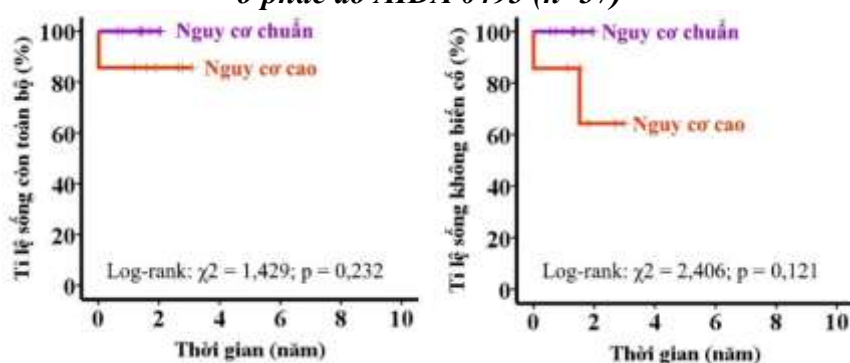


Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn EFS của toàn bộ BN và 2 nhóm phác đồ (n=54)

Chúng tôi nhận thấy nhóm BN nguy cơ chuẩn có OS và EFS tốt hơn BN nhóm nguy cơ cao, đặc biệt ở nhóm phác đồ AIDA 0493.



Biểu đồ 3. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS và EFS theo phân nhóm nguy cơ ở phác đồ AIDA 0493 (n=37)



Biểu đồ 4. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn OS và EFS theo phân nhóm nguy cơ ở phác đồ ICC APL 2008 (n=17)

3.7. Mối liên quan giữa thời gian sống còn và các yếu tố nguy cơ

Qua phân tích hồi quy đơn biến, chúng tôi nhận thấy số lượng bạch cầu $\geq 10 \times 10^9/L$ và BN có đột biến NST phức tạp gây ảnh hưởng xấu đến OS. Tuy nhiên, khi phân đa biến, chỉ còn số lượng bạch cầu là yếu tố tiên lượng độc lập với OS.

Về EFS, chúng tôi ghi nhận chỉ có số lượng bạch cầu $\geq 10 \times 10^9/L$ và CD56 dương tính gây ảnh hưởng xấu đến EFS khi phân tích đơn biến và đa biến.

3.8. Các biến chứng trong quá trình điều trị

Về độc tính huyết học: Tỷ lệ BN trải qua độc tính huyết học độ 4 kéo dài trên 15 ngày tương tự giữa 2 nhóm phác đồ ở giai đoạn tấn công, củng cố 1 và củng cố 3. Tỷ lệ này

thấp hơn ở nhóm điều trị ICC APL 2008 trong giai đoạn củng cố 2. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt (BCH) và tiểu cầu ở nhóm BN điều trị phác đồ ICC APL 2008 nhanh hơn phác đồ AIDA 0493, đặc biệt ở giai đoạn củng cố 2 và 3.

Về độc tính ngoài huyết học:

- Giai đoạn tấn công: Tất cả BN đều sốt giảm BCH. Tỷ lệ nhiễm trùng cao (40,5 – 41,2%). Các độc tính còn lại chiếm tỷ lệ thấp. Không có sự khác biệt về độc tính ngoài huyết học giữa 2 nhóm phác đồ. Hội chứng biệt hóa xảy ra ở 18,5% BN. Hội chứng biệt hóa xảy ra nhiều hơn ở nhóm nguy cơ cao ($p < 0,05$).

- Giai đoạn củng cố: Sốt giảm BCH ở nhóm phác đồ ICC APL 2008 thấp hơn AIDA 0493 ($p < 0,05$) trong giai đoạn củng

cổ 2. Không có sự khác biệt về độc tính ngoài huyết học giữa 2 nhóm phác đồ trong giai đoạn củng cố 1 và 3.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả về độ tuổi tương đồng với báo cáo trước đây ở các khu vực trên thế giới. BCCTTB chủ yếu xuất hiện ở nhóm trẻ em và thanh thiếu niên, với độ tuổi trung bình khi chẩn đoán từ 8 – 12 tuổi [2], [4], [5], [6]. Tần suất mắc bệnh BCCTTB giữa trẻ nam và nữ thường không có sự chênh lệch rõ rệt. Sự khác biệt có thể bị ảnh hưởng bởi cỡ mẫu nghiên cứu [2], [4], [5].

Các triệu chứng lâm sàng của bệnh BCCTTB thường khởi phát đột ngột và nghiêm trọng, có thể bao gồm các dấu hiệu liên quan đến cả tình trạng thiếu máu, nhiễm trùng và rối loạn đông máu, làm cho bệnh trở thành một trong những thể bạch cầu cấp có biểu hiện lâm sàng đa dạng và phức tạp [7], [8].

Về huyết đồ, đa số BN có thiếu máu và giảm tiểu cầu. Số lượng bạch cầu ở BN BCCTTB thường có xu hướng thấp hơn so với các thể khác của bệnh bạch cầu cấp dòng tủy. Chúng tôi ghi nhận 33,3% BN có số lượng bạch cầu trên $10 \times 10^9/L$. Số lượng bạch cầu cao thường có liên quan với các nguy cơ của hội chứng biệt hóa, xuất huyết nghiêm trọng, ảnh hưởng xấu đến tiên lượng [2], [5], [6]. Rối loạn đông máu là biểu hiện sinh học nổi bật và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong BCCTTB.

Về phân phối điểm gãy trên gen PML, chúng tôi ghi nhận kiểu hình có 2 kiểu bản sao (64,8%) và cả 3 kiểu bản sao (1,8%).

Đây là điểm khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới (thường chỉ duy nhất một kiểu bản sao) [2], [9]. Nguyên nhân của việc hình thành nhiều hơn một điểm gãy vẫn chưa được hiểu rõ, mặc dù có thể liên quan đến tính không đồng nhất ở cấp độ phân tử (molecular heterogeneity) hoặc những thay đổi thứ cấp chưa xác định (unidentified secondary alterations) [10]. Tất cả 35 BN được khảo sát NST đều ghi nhận có chuyển đoạn giữa NST 15 và 17. Trong số đó, 15 BN (42,9%) có các bất thường NST đi kèm khác (ACA). Cho đến nay, ảnh hưởng của ACA đến tiên lượng bệnh BCCTTB vẫn là một vấn đề còn tranh cãi.

Chúng tôi ghi nhận phần lớn BN BCCTTB trong nghiên cứu thuộc nhóm nguy cơ chuẩn (66,7%). Theo phân loại mới, BN được chia thành hai nhóm dựa trên số lượng bạch cầu. Điều này phản ánh sự hiểu biết rằng số lượng bạch cầu là yếu tố dự báo quan trọng nhất về sống còn và các biến chứng sớm trong quá trình điều trị BCCTTB [11]. Chúng tôi cũng phân tích mối tương quan giữa phân nhóm nguy cơ với các đặc điểm lâm sàng và sinh học. Kết quả thu được cho thấy nhóm BN nguy cơ cao ghi nhận tỷ lệ xuất huyết cao hơn, nồng độ Hemoglobin thấp hơn, thời gian PT kéo dài hơn và điểm DIC cao hơn ($p < 0,05$). Kết quả này một lần nữa chứng minh BN thuộc nhóm nguy cơ cao tăng khả năng gặp phải các biến chứng nghiêm trọng như xuất huyết và rối loạn đông máu (DIC) giống như các báo cáo trước đây [12], [13].

Trong 37 BN điều trị AIDA 0493 ghi nhận 8 BN tử vong, 1 BN mất dấu, 28 BN còn theo dõi (ngắn nhất là 6 tháng và dài

nhất là 11 năm). Ở 17 BN điều trị ICC APL 2008, có 1 BN tử vong, 1 BN mất dấu và 15 BN còn theo dõi (ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là hơn 3 năm). Tỷ lệ lui bệnh về huyết học sau giai đoạn tấn công ở cả hai phác đồ là 88,9%. Kết quả này cho thấy hiệu quả rất khả quan của phác đồ ATRA phối hợp Anthracycline trong điều trị BCCTTB ở trẻ em. Tuy nhiên, con số này vẫn chưa thể so sánh với các nghiên cứu trên thế giới (93 – 97%) [2], [5], [9], [14]. Nguyên nhân có thể do những khó khăn trong việc kiểm soát tử vong sớm ở giai đoạn trước đây. Chúng tôi ghi nhận 6 BN tử vong sớm trong giai đoạn tấn công. Đây cũng là nguyên nhân duy nhất gây thất bại điều trị trong giai đoạn này. Tất cả các BN tử vong đều thuộc nhóm nguy cơ cao, đưa đến tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn về huyết học sau giai đoạn tấn công ở nhóm nguy cơ cao thấp hơn đáng kể so với nhóm nguy cơ chuẩn ($p < 0,05$).

Tỷ lệ tái phát là 12,5%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát giữa hai nhóm phác đồ. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc bổ sung ATRA vào các giai đoạn củng cố trong điều trị BCCTTB đã mang lại những kết quả ấn tượng, với tỷ lệ sống sót cao hơn và nguy cơ tái phát giảm đi đáng kể [2]. Tuy nhiên, khi so sánh tỷ lệ tái phát giữa các nhóm nguy cơ, chúng tôi lại không nhận thấy sự khác biệt ($p > 0,05$). Điều này cho thấy bạch cầu cao lúc chẩn đoán không phải là yếu tố duy nhất dự báo tái phát, mà có thể liên quan đến các yếu tố khác.

Tỷ lệ OS và EFS của toàn nghiên cứu tương đồng với hầu hết các nghiên cứu trên thế giới [2], [5], [6], [7]. Chúng tôi cũng ghi

nhận tỷ lệ OS ở nhóm điều trị phác đồ AIDA 0493 lần lượt là 86,5% (2 năm), 80,5% (5 năm) và 75,6% (10 năm); nhóm điều trị phác đồ ICC APL 2008 là 93,5% (2 năm). Tỷ lệ EFS ở nhóm điều trị phác đồ AIDA 0493 lần lượt là 83,8% (2 năm), 75,1% (5 năm) và 70,4% (10 năm); nhóm điều trị phác đồ ICC APL 2008 là 82,7% (2 năm). Không có sự khác biệt về OS và EFS giữa hai nhóm phác đồ ($p > 0,05$). Kết quả này cho thấy rằng việc giảm liều Anthracycline tích lũy không làm ảnh hưởng tới thời gian sống còn của BN. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy BN nguy cơ chuẩn sống sót lâu dài hơn. Chính vì thế, việc điều chỉnh phác đồ điều trị dựa trên nguy cơ cụ thể của từng nhóm BN là cần thiết để tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu các biến chứng nguy hiểm.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận bạch cầu là yếu tố tiên lượng độc lập lên xác suất sống còn nhưng yếu tố bất thường NST phức tạp và các đột biến gen thì không. Do số lượng BN được khảo sát các kỹ thuật này còn hạn chế nên chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan như các nghiên cứu khác. Số lượng bạch cầu và sự hiện diện của CD56 được ghi nhận là các yếu tố tiên lượng độc lập đối với EFS. CD56 có thể thúc đẩy sự bám dính và di căn của tế bào ung thư thông qua tương tác với các phân tử kết dính tế bào và mô. Điều này có thể giải thích tại sao CD56 có liên quan đến tỷ lệ tái phát và xâm lấn thần kinh trung ương cao hơn.

Phác đồ ICC APL2008 với việc giảm liều anthracycline và bổ sung ATRA trong các giai đoạn củng cố, cho thấy hiệu quả tương đương AIDA 0493 nhưng ít biến chứng huyết học hơn, đặc biệt trong các chu kỳ củng cố. Chúng tôi không ghi nhận sự khác

biệt về độc tính ngoài huyết học giữa 2 nhóm phác đồ trong giai đoạn này. Tác dụng phụ nổi bật nhất của điều trị ATRA là hội chứng biệt hóa, được biết đến là một trong những nguyên nhân có thể gây tử vong sớm ở BN BCCTTB.

Hạn chế của đề tài: một số BN không được thực hiện đầy đủ các xét nghiệm như NST đồ, FISH, giải trình tự gen FLT3, D-dimer dẫn đến một số hạn chế khi phân tích mối liên quan của các yếu tố tiên lượng. Ngoài ra, số lượng mẫu ở nhóm phác đồ ICC APL 2008 còn nhỏ ($n = 17$) sẽ làm ảnh hưởng đến kết quả phân tích.

V. KẾT LUẬN

Điều trị BCCTTB bằng phác đồ có ATRA mang lại hiệu quả cao và tiên lượng tốt. Việc phân nhóm nguy cơ tại thời điểm chẩn đoán giúp tiên lượng bệnh và định hướng chiến lược điều trị. Phác đồ ICC APL 2008 cho thấy hiệu quả tương đương phác đồ AIDA 0493, đồng thời có xu hướng giảm độc tính huyết học, đặc biệt trong các giai đoạn củng cố. Việc phát hiện sớm biến chứng, đặc biệt là rối loạn đông máu, cùng với xử trí tích cực và cá thể hóa là yếu tố quan trọng để cải thiện kết quả lâu dài cho bệnh nhi BCCTTB tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Trúc.** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học và đáp ứng điều trị bạch cầu cấp tiền tủy bào ở trẻ em tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. Luận văn Bác sĩ nội trú. Đại học Y dược TP.HCM; 2020
2. **Testi AM, Pession A, Diverio D, et al.** Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the

International Consortium for Childhood APL. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2018;132(4):405-412.

3. **Andrade FG, Feliciano SV, Sardou-Cezar I, et al.** Pediatric acute promyelocytic leukemia: epidemiology, molecular features, and importance of GST-theta 1 in chemotherapy response and outcome. *Frontiers in Oncology.* 2021;11:642744.
4. **Park KM, Yoo KH, Kim SK, et al.** Clinical characteristics and treatment outcomes of childhood acute promyelocytic leukemia in Korea: a nationwide multicenter retrospective study by Korean Pediatric Oncology Study Group. *Cancer Research Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association.* 2022;54(1):269-276.
5. **Semary S, Hammad M, Yassin D, et al.** Acute promyelocytic leukemia in children cancer hospital Egypt. *Discover Oncology.* 2024;15(1):223.
6. **Hermesen J, Hambley B.** The coagulopathy of acute promyelocytic leukemia: an updated review of pathophysiology, risk stratification, and clinical management. *Cancers.* 2023;15(13):3477.
7. **Pei Y, Shi M, Song J, et al.** Absolute circulating leukemic cells as a risk factor for early bleeding events in patients with non-high-risk acute promyelocytic leukemia. *Cancer Management Research.* 2021:4135-4146.
8. **XU J, Kong L, Jiang W, Zhang S, AN F, Zhao W.** Analysis of children with acute promyelocytic leukemia by using 2010-protocol in China: an experience from single center. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics.* 2017:1166-1169.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B Ở TRẺ NHỮ NHI BẰNG PHÁC ĐỒ FRALLE 2000 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Hưng Tiến¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹, Phù Chí Dũng¹
Cai Thị Thu Ngân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào B ở trẻ nhũ nhi là một thực thể lâm sàng và sinh học đặc biệt với kết quả tiên lượng thường kém so với nhóm ở trẻ lớn hơn. Các đặc điểm bệnh sinh khác biệt ở nhóm này, bao gồm sự tái sắp xếp gen KMT2A và đáp ứng kém với liệu pháp thông thường, yêu cầu các phương pháp hóa trị chuyên biệt. Phác đồ FRALLE 2000 đã được triển khai để điều trị bệnh ALL ở trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, nhưng việc đánh giá toàn diện về hiệu quả và các độc tính của nó ở nhóm nhũ nhi là cần thiết để tối ưu hóa các chiến lược điều trị. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu được thực hiện trên các bệnh nhi được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho dưới 1 tuổi tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, từ 01/2013 đến 12/2023 thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh. **Kết quả:** Nghiên cứu thực hiện trên 28 trường hợp ghi nhận BCCDL nhũ nhi thường gặp ở nhóm trẻ trên 6 tháng, đa số nhập viện với tình trạng bạch cầu cao. Đặc điểm sinh học phần lớn không kèm biểu hiện CD10, tái sắp xếp gene KMT2A chiếm tỷ lệ 35,1%. Về hiệu quả điều trị, đa số

đều có đáp ứng sớm (nhạy cảm corticoid và nhạy hóa trị), 100% đều đạt CR sau tấn công với phần lớn (67,9%) có MRD âm tính sau tấn công. DFS và OS 3 năm lần lượt là $38,3 \pm 18,2\%$ (KTC 95%) và $45,2 \pm 18,8\%$ (KTC 95%). Xác suất tái phát tích lũy sau 3 năm là $53,7 \pm 19,4\%$. Độc tính ghi nhận chủ yếu sốt giảm bạch cầu hạt (85,7%), thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, tiêu hóa và viêm phổi. Các độc tính khác trong tấn công ghi nhận là tăng men gan (62,9%), kể đến là giảm Fibrinogen và loét niêm mạc. Các độc tính ở các giai đoạn sau tấn công thường gặp là viêm gan, tỷ lệ dao động từ 38,7 – 63%, kể đến là giảm Fibrinogen ở các giai đoạn tăng cường. **Kết luận:** phác đồ FRALLE 2000 vẫn cho hiệu quả điều trị bước đầu tốt, tuy nhiên thời gian sống còn không cao, các độc tính ghi nhận trong hóa trị nhiều đặc biệt là nhiễm trùng, loét niêm mạc, cần cân nhắc một phác đồ khác cho nhóm đối tượng này nhằm hướng tới tiên lượng tốt hơn.

Từ khóa: bạch cầu cấp lympho nhũ nhi, phác đồ FRALLE 2000; tái sắp xếp KMT2A.

SUMMARY

EVALUATION OF THE TREATMENT EFFICACY OF B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN INFANTS USING THE FRALLE 2000 PROTOCOL AT THE HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION HOSPITAL

Background: B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in infants is a distinct clinical and biological entity with a generally poorer

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

SĐT: 090 8428858

Email: DungPC@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

prognosis compared to older children. The unique pathogenesis of this group, including KMT2A gene rearrangements and poor response to conventional therapy, necessitates specialized chemotherapy approaches. The FRALLE 2000 protocol has been implemented for the treatment of pediatric ALL at the Hematology and Blood Transfusion Hospital; however, a comprehensive evaluation of its efficacy and toxicity profile in infants is essential to optimize treatment strategies. **Objectives:** The aim of this study was to assess the treatment efficacy and toxicity profile of the FRALLE 2000 protocol in infants diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Subjects and methods:** A retrospective cohort study was conducted on infants (under 1 year of age) diagnosed with lymphoblastic leukemia at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2013 to December 2023, according to inclusion criteria. **Results:** The study was conducted on 28 cases, infant ALL was most commonly observed in patients older than 6 months, with the majority presenting with high white blood cell counts at admission. Immunophenotypically, most cases did not express CD10, and rearrangement of the KMT2A gene was detected in 35.1% of patients. In terms of treatment response, most patients demonstrated early sensitivity to corticosteroids and chemotherapy. Notably, 100% achieved complete remission (CR) following the induction phase, and 67.9% exhibited minimal residual disease (MRD) negativity post-induction. The three-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates were $38.3 \pm 18.2\%$ and $45.2 \pm 18.8\%$, respectively (95% confidence interval). Cumulative relapse probability at 3 years of $53.7 \pm 19.4\%$. The predominant toxicity was febrile neutropenia (85.7%), with sepsis, gastrointestinal infections, and pneumonia being

the most frequent infectious complications. Other toxicities during the induction phase included elevated liver enzymes (62.9%), followed by decreased fibrinogen levels and mucositis. In the later treatment phases, hepatitis was common—with incidence rates ranging from 38.7% to 63%, and decreased fibrinogen levels were also noted during consolidation. **Conclusions:** The FRALLE 2000 protocol yields a favorable initial treatment response in infant ALL; however, overall survival remains suboptimal. The significant chemotherapy-related toxicities, particularly infections and mucositis, suggest that alternative therapeutic protocols should be considered to improve prognosis.

Keywords: Infant acute lymphoblastic leukemia; FRALLE 2000 protocol; KMT2A rearrangement.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là ung thư thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm 25% các loại ung thư trẻ em [1]. Trong 5 thập kỷ qua, sống còn 5 năm ở các nước phát triển vượt trên 90% nhờ những tiến bộ trong hóa trị liệu cũng như phân nhóm nguy cơ dựa trên đặc điểm lâm sàng, di truyền, và đáp ứng điều trị [2]. BCCDL-B ở trẻ nhũ nhi (dưới 1 tuổi) chỉ chiếm khoảng 2% trong tổng số BCCDL trẻ em, nhưng nhóm này thường đi kèm với tiên lượng xấu do gánh nặng khối u cao cũng như đặc điểm di truyền bất lợi, đặc biệt là sự tái sắp xếp gen KMT2A [2], [3]. Tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học (BV TMHH), khoảng từ năm 2005, phác đồ FRALLE 2000 đã được áp dụng trong điều trị BCCDL ở trẻ em, đạt tỷ lệ sống không biến cố (EFS) và sống toàn bộ (OS) 10 năm lần lượt là 69,56% và 73,7% [4], song dữ liệu về hiệu quả điều trị ở nhóm nhũ nhi tại bệnh viện còn hạn chế. Nghiên cứu này nhằm:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học

của BCCDL-B ở trẻ nữ nhi;

2. Xác định tỷ lệ lui bệnh, tái phát, DFS và OS;

3. Xác định các độc tính trong điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 28 trẻ nữ nhi (<1 tuổi) được chẩn đoán BCCDL-B tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2013 đến 12/2023, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: đoàn hệ hồi cứu.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Trẻ <1 tuổi, chẩn đoán BCCDL-B, điều trị bằng FRALLE 2000 nhóm B, hồ sơ đầy đủ.

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện, lấy toàn bộ người bệnh đủ tiêu chuẩn.

Phác đồ điều trị: các bệnh nhi được điều trị với phác đồ FRALLE 2000 nhóm B, phân nhóm B2 sau tấn công.

Tiêu chuẩn đánh giá: Lui bệnh hoàn toàn (CR): Blast tủy <5%, không thâm nhiễm ngoài tủy, bạch cầu hạt $>1 \times 10^9/L$, tiểu cầu $>100 \times 10^9/L$. Đáp ứng corticoid (ngày 8): Blast ngoại vi $<1 \times 10^9/L$. Đáp ứng hóa trị (ngày 21): Blast tủy <5% (M1).

Phương pháp toán thống kê được áp dụng: Phân tích mô tả, ước tính OS và DFS

bằng phương pháp Kaplan-Meier, khoảng tin cậy 95%. 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.

Vấn đề đạo đức: Được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Bảo mật thông tin người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 28 trường hợp BCCDL nữ nhi, ghi nhận tuổi thường gặp ở nhóm trẻ > 6 tháng tuổi (chiếm 75%), tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,3:1. Đa số (64,3%) trường hợp có số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán $>50.000/mm^3$. Chỉ 3,6% trường hợp có xâm lấn thần kinh trung ương lúc chẩn đoán (CNS-3). Về kiểu hình miễn dịch: kiểu hình Pro-B chiếm 53,6%, tỷ lệ biểu hiện CD10 chiếm 39,2% và không ghi trường hợp nào đồng biểu hiện kháng nguyên dòng tủy trong nghiên cứu của chúng tôi. Đối với đặc điểm sinh học phân tử ghi nhận: tái sắp xếp KMT2A chiếm 35,7%, trong đó t(4;11)(q21;q23) gặp ở 60% trường hợp KMT2A-r như trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm sinh học nhóm nghiên cứu

	Đặc điểm (n=28)	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
SLBC lúc chẩn đoán	$< 50.000/mm^3$	10	35,7
	$50 - 100.000/mm^3$	4	14,3
	$\geq 100.000/mm^3$	14	50
Dịch não tủy lúc chẩn đoán	CNS-1	25	89,3
	CNS-2	2	7,1
	CNS-3	1	3,6
FISH	Không bất thường	14	50
	Có tái sắp xếp 11q23	10	35,7
	Bất thường khác	4	14,3
RT-PCR	Không bất thường	21	75

	Biểu hiện MLL/AF4	6	21,4
	Bất thường khác	1	3,6

3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị

3.2.1. Đánh giá hiệu quả điều trị ban đầu

Bảng 2. Đặc điểm đáp ứng trong điều trị của nhóm nghiên cứu

	Đặc điểm (n=28)	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Nhảy cảm corticoid ngày 8	Nhảy	19	67,9
	Không nhảy	9	32,1
Nhảy cảm hóa trị ngày 21	M1	27	96,4
	M2	1	3,6
	M3	0	0
Đáp ứng sau tấn công	CR	28	100
	PR	1	0
	NR	0	0

Nhận xét: Đa số các trường hợp đều nhảy với corticoid (chiếm 67,9%). 96,4% người bệnh (NB) có nhảy cảm hóa trị liệu vào ngày 21 của phác đồ. Tất cả NB đều đạt

lui bệnh hoàn toàn sau tấn công.

3.2.2. Đánh giá bệnh tồn lưu sau tấn công

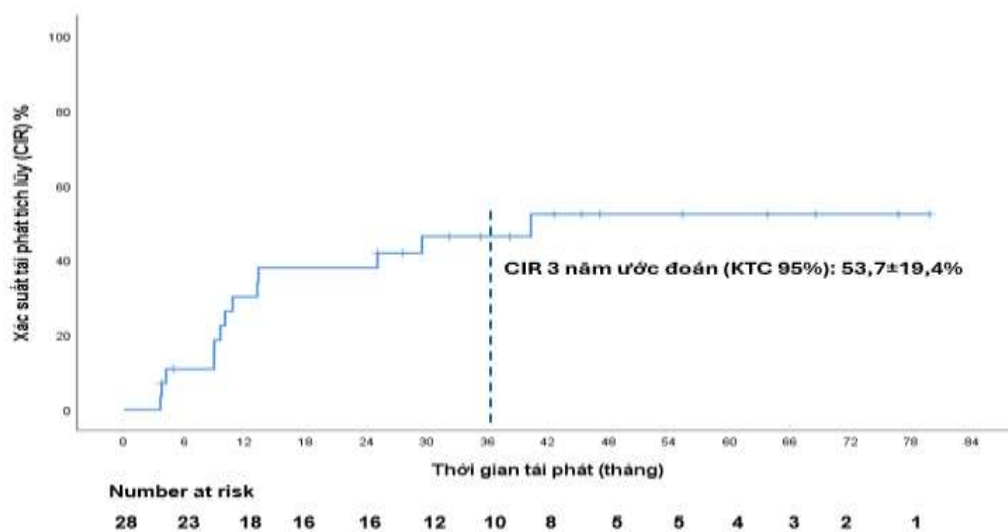
Bảng 3. Đặc điểm MRD sau tấn công của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm (N=28)	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
MRD $< 10^{-4}$	19	67,9
MRD $\geq 10^{-4}$	8	28,5
Không đánh giá MRD	1	3,6

Nhận xét: Trong đó đa số các NB có MRD âm tính sau điều trị ở mức $< 10^{-4}$ (67,9%).

3.2.3. Đánh giá tái phát

Thời gian theo dõi trung vị là 32,9 tháng (ngắn nhất 3,7 và dài nhất là 79,8 tháng).



Hình 1. Xác suất tái phát tích lũy chung của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: CIR 3 năm ước đoán ghi nhận là $53,7 \pm 19,4\%$. Thời gian tái phát trung vị là 9,6 tháng (thấp nhất là 3,6 tháng và cao nhất là 29,5 tháng).

Bảng 4. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tái phát của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm (N=28)	n	Tỷ lệ %
Tỷ lệ tái phát chung	13	46,4
Thời gian		
Tái phát rất sớm	10	35,7
Tái phát sớm	2	7,1
Tái phát muộn	1	3,5
Vị trí		
Tủy đơn thuần	10	35,7
TKTU đơn độc	1	3,5
Tinh hoàn đơn độc	1	3,5
Kết hợp	1	3,5

Nhận xét: Tỷ lệ tái phát chung của nhóm nghiên cứu là 46,4%, trong đó nhiều nhất (35,7%) trường hợp là tái phát sớm và tái phát tái phát tủy đơn độc.

Chúng tôi phân tích thêm các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tái phát bao gồm tình trạng MRD sau tấn công cũng như việc có kèm tái sắp xếp 11q23.

Bảng 5. Tỷ lệ tái phát và các yếu tố liên quan

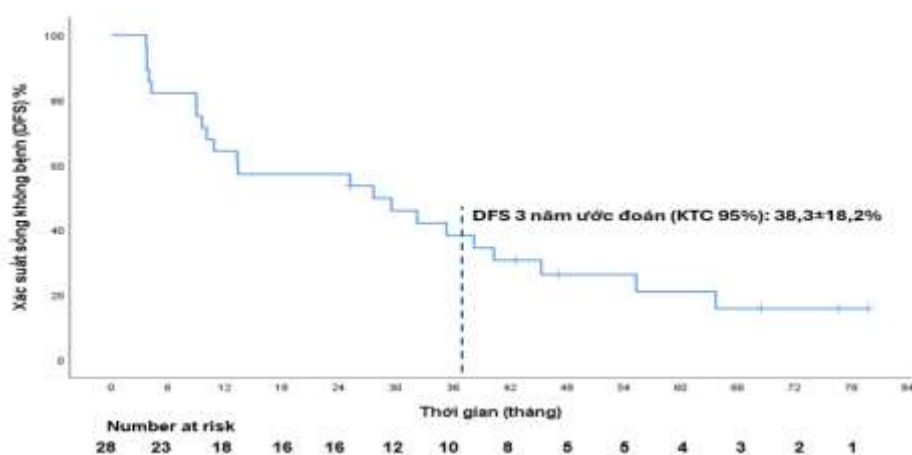
Đặc điểm (N=28)	Tái phát		p*
	n	Tỷ lệ %	
MRD âm tính (n=16)	4	21,1	0,019
MRD dương tính (n=11)	8	80	
Có 11q23 (n=10)	5	50	0,544
Không có 11q23 (n=18)	8	44,4	

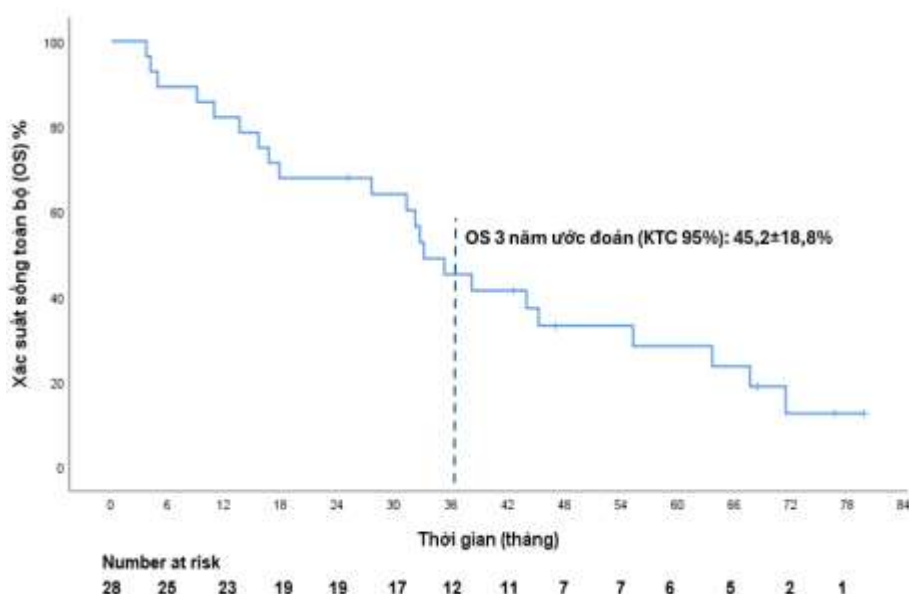
*Phép kiểm Fisher

Nhận xét: Nhóm NB có MRD còn dương sau tấn công có tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm có

MRD âm tính sau điều trị tấn công ($p=0,019$).

3.2.4. Thời gian sống còn





Hình 2. Biểu đồ Kaplan-Meier biểu diễn DFS và OS của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Xác suất sống không bệnh (DFS) 3 năm ước đoán của mẫu nghiên cứu là $38,3 \pm 18,2\%$ (KTC 95%). Xác suất sống toàn bộ (OS) 3 năm ước đoán của mẫu nghiên cứu là $45,2 \pm 18,8\%$ (KTC 95%).

Chúng tôi cũng tiến hành phân tích các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến sống còn của mẫu nghiên cứu, bao gồm các đặc điểm về giới, số lượng bạch cầu lúc chẩn đoán, có kèm tái sắp xếp 11q23 hay không, biểu hiện

CD10 trong kiểu hình miễn dịch lúc chẩn đoán cũng như mức độ đáp ứng với điều trị ban đầu (nhảy cảm corticoid, nhảy cảm hóa trị). Tuy kết quả về OS và DFS có khác nhau giữa các nhóm nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Độc tính trong quá trình điều trị

3.3.1. Độc tính về huyết học trong giai đoạn tấn công

Bảng 6. Đặc điểm độc tính huyết học trong giai đoạn tấn công

Đặc điểm (N=28)	Thời gian hồi phục trung vị (ngày)
Giảm tiểu cầu	34,5
Giảm bạch cầu hạt	40,5

Nhận xét: Thời gian trung vị để hồi phục bạch cầu và tiểu cầu lần lượt là 40,5 và 34,5 ngày.

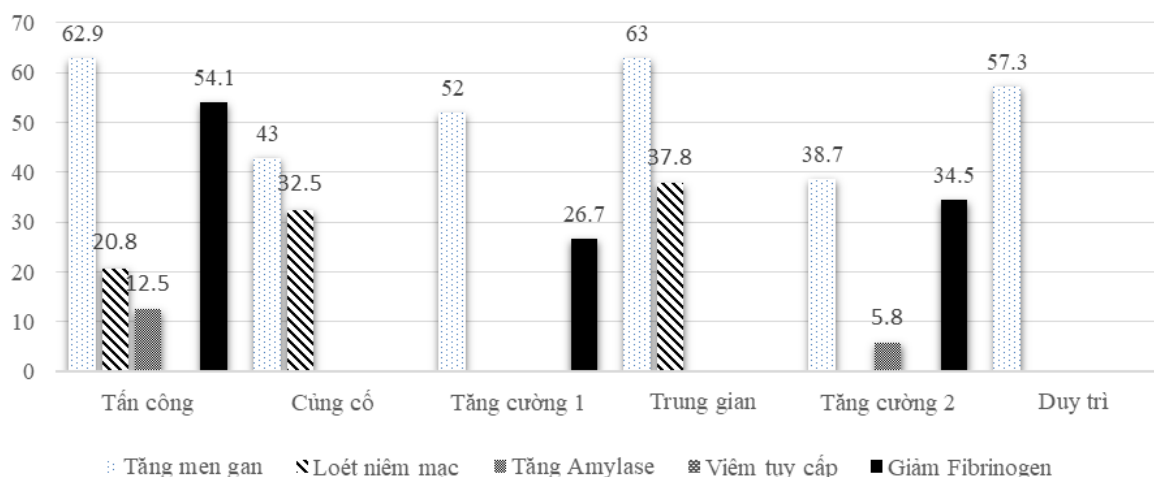
3.3.2. Độc tính không liên quan huyết học

Bảng 7. Đặc điểm nhiễm trùng giai đoạn tấn công

Đặc điểm (N=28)	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Sốt giảm bạch cầu hạt	24	85,7
Vị trí nhiễm trùng	Nhiễm trùng huyết	7
	Tiêu hóa	5
	Viêm phổi	6
	Sonde TMTW	1

	Viêm mô tế bào	2	8,3
	Nhiễm nấm	3	12,5
	Không ổ nhiễm	9	37,5

Nhận xét: Đa số đều có sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn tấn công (85,7%). Trong số đó có 37,5% trường hợp không tìm thấy vị trí nhiễm trùng. Với các trường hợp xác định được vị trí, thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, tiêu hóa và viêm phổi.



Hình 3. Biểu đồ tỷ lệ các biến chứng ngoài nhiễm trùng xảy ra trong điều trị

Nhận xét: Trong gian đoạn tấn công, các biến chứng khác thường gặp nhất ngoài nhiễm trùng được ghi nhận là tăng men gan (62,9%), kế đến là giảm Fibrinogen và loét niêm mạc. Các biến chứng trong các giai đoạn sau tấn công thường gặp là tăng men gan do thuốc, tỷ lệ dao động từ 38,7 - 63%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Nghiên cứu ghi nhận BCCDL-B nữ nhi thường gặp ở trẻ >6 tháng, tỷ lệ phân bố này cũng khá tương đồng với các nghiên cứu khác về BCCDL nữ nhi. Tỷ lệ bạch cầu cao lúc chẩn đoán ($>50.000/\text{mm}^3$) chiếm 64,3%, phù hợp với đặc điểm tải lượng khối u cao ở nhóm này [5]. Tỷ lệ xâm lấn TKTU thấp (3,6%) so với 16–18% trong các nghiên cứu khác [5], có thể do cỡ mẫu chúng tôi còn hạn

chế. Kiểu hình Pro-B (53,6%) và CD10 âm tính (60,7%) tương tự báo cáo của Koh K. (68% Pro-B) [6]. Tái sắp xếp KMT2A chiếm 35,1%, thấp hơn 70–80% trong các nghiên cứu quốc tế [6], [7], [8], có thể do hạn chế về cỡ mẫu hoặc kỹ thuật phát hiện.

4.2. Hiệu quả điều trị

Phác đồ FRALLE 2000 cho tỷ lệ CR 100%, tương đồng với các nghiên cứu khác như Interfant-99, CCG1953 hay AIEOP95 khi tỷ lệ CR từ 83 – 94% [7], [9], [10]. Đáp ứng sớm với hóa trị (tỷ lệ nhạy corticoid và nhạy hóa trị sớm lần lượt là 92,9% và 89,3%) cũng như MRD âm tính sau tấn công (67,9%) cho thấy hiệu quả điều trị ban đầu khả quan. Tuy nhiên, sống còn 3 năm tương đối thấp, khi OS và DFS 3 năm lần lượt chỉ khoảng 45,2% và 38,3%, khá tương đồng khi so sánh với các nghiên cứu quốc tế (EFS 34–

47%) [7], [10], [11]. Tỷ lệ tái phát chung ghi nhận là 46,4% cao hơn khi so với một số nghiên cứu khác (30–40%) [7], [9], mặc dù tỷ lệ lui bệnh sau tấn công cao, tuy nhiên có khoảng 32,1% các trường hợp còn tồn lưu tế bào ác tính sau tấn công, điều này có thể lý giải cho nguyên nhân tái phát. Về vị trí tái phát, chiếm phần nhiều vẫn là tái phát tủy đơn độc, điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Về các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn, chúng tôi cũng tiến hành phân tích thêm các yếu tố góp phần tiên lượng như nhóm tuổi khởi phát, số lượng bạch cầu ban đầu, biểu hiện CD10, MRD còn dương sau tấn công hay có tái sắp xếp gene KMT2A, tuy kết quả về OS và DFS có khác nhau giữa các nhóm nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$), điều này có thể lý giải do cỡ mẫu còn thấp (28 trường hợp) nên chưa thấy rõ sự khác biệt. Trong khi các nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn đều cho kết cục sống còn khác biệt.

4.3. Độc tính trong điều trị

Đa số đều có sốt giảm bạch cầu hạt trong giai đoạn tấn công (85,7%). Trong số đó có 37,5% trường hợp không tìm thấy vị trí nhiễm trùng. Với các trường hợp xác định được vị trí, thường gặp nhất là nhiễm trùng huyết, tiêu hóa và viêm phổi. Và nhiễm trùng cũng là biến chứng gặp nhiều nhất ở các nghiên cứu của các tác giả khác. Lý giải cho điều này, có thể do phác đồ lựa chọn gây suy tủy kéo dài trong giai đoạn tấn công, cụ thể là trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian trung bình để hồi phục các dòng tế bào máu là khoảng 35 ngày. Tăng men gan (62,9%) và loét niêm mạc (28,6%) phổ biến trong giai đoạn tấn công. Tỷ lệ tử vong 3,5%, nguyên

nhân chủ yếu liên quan các biến chứng nhiễm trùng.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ FRALLE 2000 nhóm B đạt tỷ lệ CR 100% và đạt MRD âm tính cao ở trẻ nữ nhi BCCDL-B nhưng DFS và OS 3 năm vẫn dưới 50%, với tỷ lệ tái phát và độc tính liên quan nhiễm trùng cao. Bên cạnh đó tỷ lệ độc tính trong hóa trị nhiều đặc biệt là nhiễm trùng, loét niêm mạc, hơn nữa trẻ nữ nhi là đối tượng đặc biệt, nhiều khó khăn trong chăm sóc, do đó cần nâng cao công tác chăm sóc, tư vấn, kiểm soát nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kakaje A., Alhalabi M. M., Ghareeb A., Karam B., Mansour B., et al. (2020), "Rates and trends of childhood acute lymphoblastic leukaemia: an epidemiology study". *Sci Rep*, 10 (1), pp. 6756.
2. Inaba H., Pui C. H. (2021), "Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia". *J Clin Med*, 10 (9).
3. Meyer Claus, Burmeister Thomas, Gröger Daniela, Tsaour Grigory, Fechina Larisa, et al. (2018), "The MLL recombinome of acute leukemias in 2017". *Leukemia*, 32 (2), pp. 273-284.
4. Huỳnh Thiện Ngôn, Huỳnh Thiên Hạnh, Nguyễn Quốc Vụ Khanh, Võ Thị Thanh Trúc, Phù Chí Dũng (2019), "Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho ở trẻ em bằng phác đồ FRALLE 2000 trong 10 năm". *Tạp chí y học Tp. Hồ Chí Minh*, 6 (32), pp. tr.108-113.
5. Hilden J. M., Dinndorf P. A., Meerbaum S. O., Sather H., Villaluna D., et al. (2006), "Analysis of prognostic factors of acute

- lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group". *Blood*, 108 (2), pp. 441-51.
6. **Koh K., Tomizawa D., Moriya Saito A., Watanabe T., Miyamura T., et al. (2015)**, "Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with MLL gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia". *Leukemia*, 29 (2), pp. 290-6.
 7. **Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., et al. (2007)**, "A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial". *Lancet*, 370 (9583), pp. 240-250.
 8. **Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., et al. (2007)**, "Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group". *Leukemia*, 21 (11), pp. 2258-63.
 9. **Hilden J. M., Dinndorf P. A., Meerbaum S. O., Sather H., Villaluna D., et al. (2006)**, "Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group". *Blood*, 108 (2), pp. 441-51.
 10. **Biondi A., Rizzari C., Valsecchi M. G., De Lorenzo P., Arico M., et al. (2006)**, "Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies". *Haematologica*, 91 (4), pp. 534-7.
 11. **Chessells J. M., Harrison C. J., Watson S. L., Vora A. J., Richards S. M., et al. (2002)**, "Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987-1999". *Br J Haematol*, 117 (2), pp. 306-14.

ĐÁNH GIÁ BIẾN CHỨNG NHIỄM TRÙNG LIÊN QUAN BUỒNG TIÊM DƯỚI DA TRÊN BỆNH NHI BẠCH CẦU CẤP TẠI KHOA HUYẾT HỌC TRẺ EM 1 BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phù Chí Dũng¹, Võ Thị Thanh Trúc¹,
Nguyễn Thân Ngọc Quyên¹, Trần Hải Đăng¹, Cai Thị Thu Ngân¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Buồng tiêm dưới da (BTDD) ở bệnh nhi bạch cầu cấp (BCC) đóng vai trò quan trọng trong suốt quá trình điều trị. Đây là đường truyền qua tĩnh mạch trung tâm giúp truyền thuốc hóa chất, chế phẩm máu... được đặt ở mô dưới da. Tuy nhiên, BTDD cũng là vật thể lạ do đó cũng gây ra những biến chứng không mong muốn trong thời gian lưu trong cơ thể. Biến chứng nhiễm trùng (NT) là một trong những biến chứng chiếm tỷ lệ cao gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến kết quả điều trị chung của người bệnh. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học của bệnh nhi BCC tại thời điểm xảy ra biến chứng NT; Phân tích một số yếu tố liên quan biến chứng NT BTDD. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh nhi ≤ 15 tuổi chẩn đoán BCC có BTDD tại khoa Huyết học trẻ em 1 (HHTE1) bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV TMHH). **Kết quả:** Trong 127 bệnh nhi BCC với 141 BTDD có tổng thời gian lưu tích lũy là 59.021 ngày, thời gian trung vị sử dụng BTDD là 335,5 ngày (09 – 2024 ngày); có 52 BTDD xuất hiện biến chứng. Tỷ lệ biến chứng NT là 88,1% và tần suất NT trên

1000 ngày lưu tích lũy BTDD là 1,5. NT huyết (NTH) liên quan BTDD do vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (58,3%). Trong đó, chủ yếu là *Enterobacter cloacae* (22,4%), theo sau là *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%) và *Klebsiella pneumonia* (10,2%). Đặc biệt, 7,1% mẫu cấy được phân lập là tác nhân đa kháng, với tác nhân *Klebsiella pneumonia* chiếm tỉ lệ vượt trội là 50,5%. Tỷ lệ rút BTDD do NT là 21,3%. Có 03 bệnh nhi tử vong do biến chứng này. NT tại chỗ liên quan mở BTDD sử dụng sớm trong 03 ngày đầu sau đặt và thường phải rút bỏ BTDD ($p < 0,05$). Giảm bạch cầu hạt (BCH) ($\leq 0,5$ k/ μ l) và thời gian lưu tích lũy BTDD là yếu tố tiên lượng độc lập với biến chứng NT ($p < 0,05$). **Kết luận:** Việc sử dụng sớm BTDD sau đặt gia tăng tỷ lệ NT tại chỗ. Ngược lại, thời gian lưu BTDD càng dài hay bạch cầu hạt thấp ($\leq 0,5$ k/ μ l) tăng nguy cơ NT liên quan BTDD.

Từ khoá: biến chứng buồng tiêm dưới da, bệnh nhi bạch cầu cấp.

SUMMARY

THE EVALUATION CENTRAL VENOUS CATHETERS RELATED INFECTION COMPLICATIONS IN PEDIATRIC ACUTE LEUKEMIA AT THE PEDIATRIC HEMATOLOGY NO.1 DEPARTMENT OF BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Central venous catheters (CVCs) in pediatric acute lymphoblastic

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thân Ngọc Quyên
ĐT: 0776910768

Email: QuyênNTN@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

leukemia (ALL) patients play an important role throughout the treatment process. This is a central IV line that helps to transfer chemotherapy drugs, blood products,... placed in the subcutaneous tissue. However, CVCs is also a foreign object, so it also causes unwanted complications during the time it stays in the body. Infectious complications are one of the complications with a high rate, seriously affecting the overall treatment results of the patient. **Objectives:** To describe the clinical and biological characteristics of pediatric ALL patients at the time of infection complications; To analyze factors related to complications of central venous catheters infection. **Subjects and methods:** A descriptive case series with pediatric patients ≤ 15 years old, diagnosed with acute leukemia, who had a central venous catheter before March 31, 2024, and were admitted for the intensive chemotherapy at the Pediatric Hematology No.1 Department of Blood Transfusion Hematology Hospital. **Results:** Among 127 pediatric ALL patients with 141 central venous catheters, the total cumulative duration was 59.021 days, the median time of CVCs use was 335.5 days (09 - 2024 days); 52 CVCs had complications. The rate of infectious complications was 88.1% and the frequency of infection per 1000 cumulative days of CVCs was 1.5. CVCs associated sepsis was caused by gram-negative bacteria (58.3%). Of which, *Enterobacter cloacae* (22.4%) was the main pathogen, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (14.3%) and *Klebsiella pneumonia* (10.2%). Notably, 7.1% of the isolated cultures were multiresistant pathogens, with *Klebsiella pneumonia* accounting for a dominant rate of 50.5%. The rate of CVCs withdrawal due to infection was 21.3%. There were 03 pediatric patients who died due to this complication. Local infection is related to early use of CVCs in the

first 3 days after placement and often requires CVCs removal ($p < 0.05$). Neutropenia ($\leq 0,5$ K/ μ L) and cumulative CVCs duration were independent prognostic factors for the infectious complications ($p < 0.05$). **Conclusions:** Early CVCs use after insertion increased the rate of local infections. Prolonged retention time or neutropenia (≤ 0.5 k/ μ l) increased the risk of CVCs related infectious complication.

Keywords: infection complication of central venous catheters, pediatric acute leukemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những yếu tố góp phần nâng cao hiệu quả trong điều trị bạch cầu cấp ở bệnh nhi đó là việc quản lý, sử dụng tốt các buồng tiêm dưới da. Bên cạnh những lợi ích mà BTDD mang lại như: truyền các thuốc hóa trị liệu, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch, ... vẫn có những biến chứng định xảy ra trong quá trình đặt BTDD cũng như trong thời gian sử dụng đã được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu trên thế giới. Theo nghiên cứu của Pektas A. (2015) trên 203 BTDD ở 106 bệnh nhi có bệnh lý huyết học, tỷ lệ biến chứng chung xác định được là 86,2%. Trong đó, tần suất xuất hiện trên 1000 ngày lưu tích lũy BTDD của NTH liên quan BTDD và NT tại chỗ lần lượt là 2,6 và 1,1 [1]. Việc phòng ngừa và điều trị biến chứng NT liên quan đến BTDD đóng vai trò then chốt, đặc biệt các chương trình giám sát cụ thể là rất quan trọng [2]. Tại BV TMHH, tất cả các ca bệnh nhi BCC có điều trị phác đồ với hóa trị liệu đều được đặt BTDD. Năm 2019, tác giả L.T. Sơn ghi nhận biến chứng trên ống thông tĩnh mạch trung tâm chủ yếu là do NT: ống thông Hickman là 16,7% (8/48) và BTDD là 7,9% (23/291) [3]. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có nghiên cứu riêng lẻ được thực hiện nhằm đánh giá biến chứng NT BTDD trên

các bệnh nhi BCC. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá biến chứng NT liên quan BTDD trên bệnh nhi BCC tại khoa Huyết học trẻ em 1 Bệnh viện Truyền máu Huyết học” với các mục tiêu: **Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học của bệnh nhi BCC tại thời điểm xảy ra biến chứng NT BTDD và phân tích một số yếu tố liên quan đến biến chứng này. Qua đó, chúng tôi hy vọng góp phần xây dựng và cải thiện thêm về vấn đề quản lý và chăm sóc BTDD trên bệnh nhi BCC có điều trị đặc hiệu.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các BTDD ở bệnh nhi BCC nhập viện điều trị tại khoa HHTTE 1 BV TMHH từ 01/12/2022 đến 30/04/2024 thỏa các tiêu chuẩn chọn bệnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• **Thiết kế nghiên cứu:** mô tả hàng loạt ca.

• **Tiêu chuẩn chọn đối tượng:** các BTDD ở bệnh nhi ≤ 15 tuổi chẩn đoán BCC được đặt BTDD trước ngày 31/03/2024 tại khoa HHTTE 1 BV TMHH.

• **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bỏ điều trị hoặc ngưng điều trị theo phác đồ hóa chất cường độ cao.

• **Phương pháp chọn mẫu:**

Cỡ mẫu của nghiên cứu được tính theo công thức:

$$N = \frac{Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Với:

p: là tỷ lệ xuất hiện biến chứng BTDD. Dựa trên nghiên cứu của Pektaş A. (2015) tỷ lệ xuất hiện biến chứng liên quan BTDD là 86,2%. Do đó chúng tôi chọn $p = 86,2\%$.

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy. Chúng tôi chọn độ tin cậy 95%, tương đương $Z_{(1-\alpha/2)}$ là 1,96.

d: sai số cho phép ($d = 0,05$).

Từ đó chúng tôi tính được cỡ mẫu, $n = 183$ buồng tiêm dưới da.

Tuy nhiên, theo ước tính của chúng tôi hằng năm về số lượng BTDD ở bệnh nhi nhập viện điều trị có hoặc không xảy ra biến chứng sẽ ít hơn 183 BTDD. Do đó, chúng tôi lấy trọn mẫu thu được trong thời gian nghiên cứu.

• **Phương pháp toán thống kê được áp dụng:**

Phân tích bằng chương trình Excel 2010 và SPSS 18.

Các biến số định tính được mô tả bằng bảng phân loại 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 χ^2 , đối với biến có tần suất < 5 thì dùng phép kiểm Fisher, so sánh hai số trung bình bằng phép kiểm T-test.

Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ bằng phương pháp hồi qui logistic đa biến đối với các biến có liên quan để hiệu chỉnh giá trị p, từ đó tìm ra các yếu tố tiên lượng độc lập.

Các phân tích có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95%.

• **Một số định nghĩa:**

- Số lần biến chứng trên mỗi BTDD: số biến chứng ghi nhận trên cùng một BTDD. Khi đó, mỗi đợt biến chứng được xác định là đã hoàn tất điều trị với biến chứng tương ứng và bệnh nhân khỏi hoàn toàn.

- Số loại biến chứng trên mỗi BTDD: số loại biến chứng khác nhau được ghi nhận trên cùng một BTDD.

- Biến chứng NT: bao gồm NT tại chỗ và NTH liên quan BTDD.

+ NTH có liên quan ống thông (CLABSI: Central line associated bloodstream infection): cấy máu dương tính TMTW hoặc dương tính với cả TMTW và TMNB, trong

đó thời gian báo cấy máu TMTW dương tính sớm hơn TMNB ít nhất 2 giờ [1], [4].

+ NT tại chỗ có liên quan ống thông: tình trạng viêm tại chỗ (sưng, nóng, đỏ, đau), chảy dịch - mủ xung quanh vị trí BTDD với đường kính > 2cm tính từ lỗ đâm kim ra hoặc dọc theo đường hầm ống thông và cấy dịch mủ (nếu có) dương tính với tác nhân vi sinh [1], [5].

- Tần suất biến chứng trên 1000 ngày lưu tích lũy BTDD: được hiểu là tỷ lệ giữa tổng số biến chứng tương ứng mỗi loại và tổng thời gian lưu trú tích lũy BTDD nhân với 1000 ngày (tổng số biến chứng tương ứng mỗi loại/tổng thời gian lưu trú tích lũy BTDD * 1000 ngày) [6].

- Thời gian tích lũy xuất hiện biến chứng BTDD: được tính từ ngày đặt BTDD đến ngày xảy ra biến chứng trên BTDD tương ứng.

- Thời gian lưu tích lũy BTDD: được ghi nhận là thời gian từ ngày đặt BTDD đến ngày kết thúc nghiên cứu hoặc thời điểm bệnh nhân tử vong hoặc rút BTDD với bất kỳ lý do.

• *Vấn đề đạo đức:*

Các bệnh nhân/người đại diện đều được

giải thích rõ ràng về chỉ định đặt và biến chứng có thể khi sử dụng BTDD trước điều trị hóa trị liệu liều cao và ký vào bảng đồng ý tham gia điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi là mô tả hàng loạt ca, chỉ ghi nhận lại các biến chứng BTDD, các kết quả xét nghiệm liên quan BTDD khi xảy ra biến chứng được ghi chép trong hồ sơ bệnh án nên không can thiệp trên người bệnh cũng như công tác điều trị bệnh. Tất cả các số liệu đều được mã hóa, lưu trữ trên máy vi tính, đảm bảo giữ kín, chỉ có nghiên cứu viên được sử dụng và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

✦ *Đây là một nhánh của đề tài cơ sở “Đánh giá các biến chứng liên quan buồng tiêm dưới da trên bệnh nhi bạch cầu cấp tại khoa huyết học trẻ em 1 Bệnh viện truyền máu huyết học” (mã số: CS/TMHH/23/22).*

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 01/12/2022 đến 30/04/2024, chúng tôi ghi nhận 127 bệnh nhi BCC nhập viện điều trị tại khoa HHTTE 1, BV TMHH; với 141 BTDD, thì 52 BTDD có biến chứng với 89 biến chứng NT liên quan BTDD trên tổng 101 biến chứng.

Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ

Đặc điểm		
Tuổi	08 tuổi (03 tháng tuổi – 15 tuổi)	
Đặc điểm	% (số lượng)	
Giới	Nam/Nữ	59,1/40,9 (75/52)
Bệnh lý	BCCDL	84,3 (107)
	BCCDT	12,6 (16)
	BCC tái phát	3,1 (04)
Đặc điểm		
Số lần đặt BTDD	02 (01 – 03)	
Số lần rút BTDD	1,5 (01 – 02)	
Thời gian lưu tích lũy (ngày)	305 (09 – 2024) ngày	
Thời gian tích lũy xuất hiện biến chứng (ngày)	163 (02 – 1658) ngày	

Tần suất NT trên 1000 ngày lưu tích lũy BTDD	1,5
Thiết bị	100,0% BTDD, loại Celsite, chất liệu nhựa
Biến chứng	% (số lượng)
Tử vong (bệnh nhi)	3,37 (03)
Rút bỏ BTDD	21,3% (19)

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu có tuổi trung vị là 08 tuổi (03 tháng – 15 tuổi), tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 1,5/1. Trong đó, BCCDL chiếm ưu thế (84,3%). Số lần đặt BTDD trung bình là 02 lần, với tối đa 03 lần đặt BTDD. Số lần rút BTDD là 1,5 (01 – 02). Có 03 BN tử vong trong thời gian nghiên cứu và 21,3% BTDD bị rút bỏ vì biến chứng NT. Tất cả BTDD là loại Celsite, có chất liệu

nhựa.

3.1. Đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng tại thời điểm NT BTDD

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ biến chứng NT BTDD là 88,1% (89/101 biến chứng). Trong đó, NTH liên quan BTDD (CLABSI) chiếm ưu thế hơn NT tại chỗ với tỷ lệ lần lượt là 89,9% và 10,1%.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhi có NT BTDD

Đặc điểm	Chung (Tổng=89)	NT tại chỗ (Số lượng=09)	CLABSI (Số lượng=80)	p
	% (n)	% (n)	% (n)	
Sốt	87,6 (78)	0,0 (00)	97,5 (78)	0,000*
Viêm tại chỗ	11,2 (10)	100 (09)	1,2 (01)	0,000*
Chảy dịch – mủ	3,4 (03)	33,3 (03)	0,0 (00)	0,001*
Thời gian mở BTDD sử dụng				
≤ 3 ngày	46,1 (41)	88,9 (08)	41,2 (33)	0,010*
> 3 ngày	53,9 (48)	11,1 (01)	58,8 (47)	
Rút BTDD	21,3 (19)	66,7 (06)	16,2 (13)	0,003*

*Phép kiểm Fisher exact test

Nhận xét: NT tại chỗ chủ yếu biểu hiện triệu chứng tại chỗ, thường có thời gian mở BTDD để sử dụng sớm trong 03 ngày đầu sau đặt và thường phải rút bỏ BTDD ($p < 0,05$). Ngược lại, biến chứng NTH liên quan

BTDD biểu hiện triệu chứng toàn thân và tỉ lệ rút BTDD thấp hơn NT tại chỗ ($p < 0,05$).

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

a. Chỉ số xét nghiệm

Bảng 3. Các chỉ số xét nghiệm liên quan NT BTDD

Đặc điểm	Chung (tổng=89)	NT tại chỗ (số lượng=09)	CLABSI (số lượng=80)	p
Chỉ số CRP (mg/l)	14,1 (0,2-496,0)	1,3 (0,2-85,0)	27 (0,5-496,0)	0,002**
Số lượng BCH (k/μl)	0,6 (0,01 – 8,2)			
Mức độ giảm BCH		% (số lượng)		

Neu > 0,5 k/ μ l	50,6 (45)	88,9 (08)	46,2 (37)	0,03*
Neu $\leq$ 0,5 k/ μ l	49,9 (44)	11,1 (01)	53,8 (43)	
Chẩn đoán hình ảnh	% (số lượng)			
Siêu âm phần mềm	2.2 (02)	22.2 (02) ⁺	0,0 (00)	

*Phép kiểm Fisher exact test; **Phép kiểm Mann-Whitney

⁺Kết quả: tổn thương dạng tụ mủ trước mắt trống BTDD hoặc tràn mủ ra da được siêu âm phần mềm đánh giá tại thời điểm xuất hiện biến chứng, ghi nhận: phù nề mô dưới da quanh trống, tụ dịch hoặc mủ dọc theo đường hầm ống thông.

Nhận xét: NTH liên quan BTDD có CRP tăng cao đáng kể so với NT tại chỗ BTDD ($p < 0,05$). Có sự liên quan giữa mức độ giảm bạch cầu hạt và biến chứng NT BTDD, cũng như có sự khác biệt giữa NT tại chỗ và NT liên quan BTDD ($p < 0,05$). Chỉ có 2 trường hợp NT tại chỗ có tổn thương dạng tụ mủ

trước mắt trống BTDD hoặc tràn mủ ra da được siêu âm phần mềm đánh giá tại thời điểm xuất hiện biến chứng.

b. Tác nhân vi sinh

Bệnh nhân NT tại chỗ khi có dịch – mủ thì được soi cấy để xác định tác nhân vi sinh (nếu có). Trong nghiên cứu, đối với NT tại chỗ chỉ có 03 BTDD có xuất hiện dịch – mủ được thực hiện soi cấy. Về NTH liên quan BTDD chúng tôi có 4 BTDD ghi nhận đồng thời 2 tác nhân vi sinh cùng thời điểm cấy máu. Do đó, tổng số chung BTDD được phân lập tác nhân vi sinh là 87 BTDD.

Bảng 4. Tác nhân vi sinh phân lập được

Đặc điểm	Chung Tổng=87)	NT tại chỗ (Số lượng=03)	CLABSI (Số lượng=84)
Vi khuẩn Gram âm	57,5 (50)	33,3 (01)	58,3 (49)
Vi khuẩn Gram dương	32,2 (28)	66,7 (02)	31,0 (26)
Vi nấm	3,4 (03)	0,0 (00)	3,6 (03)
Vi khuẩn đa kháng	6,9 (06)	0,0 (00)	7,1 (06)

Nhận xét: Chủng vi sinh phân lập được chiếm đại đa số là vi khuẩn gram âm. Tỷ lệ cấy mủ dương tính trong trường hợp NT tại chỗ thấp do số lượng ca có biểu hiện rỉ dịch

mủ rất ít. Tuy nhiên, tất cả các trường hợp này có dịch mủ cấy đều dương tính 100%.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến biến chứng NT của BTDD

Bảng 5. Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan đến biến chứng NT

Yếu tố nguy cơ	Biến chứng NT BTDD (tổng= 89)				
	Không Số lượng = 12	Có Số lượng=89	Phân tích đơn biến		
			OR	95%	p
Nhóm tuổi ($\leq$ 5 tuổi)	50,0 (06)	43,8 (39)	1,282	0,4 – 4,3	0,69
Giới tính nam	58,3 (07)	48,3 (43)	1,498	0,4 – 5,1	0,52

Chẩn đoán					
BCCDL	83,3 (10)	86,5 (77)	0,531	0,1 – 4,5	0,67
BCCDT	16,7 (02)	6,7 (06)	0,939	0,1 – 8,4	0,24
BCC tái phát	0,0 (00)	6,7 (06)	0,874	0,8 – 0,9	1,00
Giảm BCH ($\leq 0,5$ k/ μ l)	8,3 (01)	49,4 (44)	10,756	1,3–86,9	0,01
CRP (mg/l)	1,2 (0,1 – 10)	20 (0,2-496)	1,299	1,0 – 1,7	0,06
Mở BTDD ≤ 03 ngày	16,7 (02)	48,3 (43)	4,674	0,9–22,5	0,06
Thời gian lưu tích lũy	198 (21 – 524)	305 (09-2024)	1,008	0,9 – 1,0	0,01

Nhận xét: Số lượng BCH giảm thấp ($\leq 0,5$ k/ μ l) và thời gian lưu tích lũy có liên quan với khả năng xuất hiện biến chứng NT BTDD ($p < 0,05$).

Bảng 6. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố liên quan biến chứng NT

Phân tích đa biến biến chứng NT BTDD (tổng= 89)			
Yếu tố nguy cơ	OR	95%	p
Giảm BCH ($\leq 0,5$ k/ μ l)	32,167	3,0 – 344,8	0,004
Thời gian lưu tích lũy	1,013	1,0 – 1,1	0,001

Nhận xét: Qua phân tích hồi qui đa biến cho thấy BCH thấp từ $0,5$ k/ μ l trở xuống và thời gian lưu tích lũy BTDD là hai yếu tố tiên lượng độc lập với tỷ lệ NT liên quan BTDD.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 127 bệnh nhi BCC, với 141 BTDD điều trị phác đồ nhập viện từ 01/12/2022 đến 30/04/2024, có tuổi trung vị là 8 tuổi, nhỏ nhất là 03 tháng tuổi, tuổi lớn nhất là 15 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 75/52, bệnh lý bạch cầu cấp thường gặp nhất trong dân số nghiên cứu là BCCDL, kế đến là BCCDT và cuối cùng là BCC tái phát với 84,3%, 12,6% và 3,1% theo thứ tự. Tổng thời gian lưu tích lũy của 141 BTDD là 59.021 ngày; thời gian trung vị sử dụng BTDD là 335,5 ngày (09 – 2024 ngày). Có 101 biến chứng đã được ghi nhận trên 52

BTDD; trong tổng số 141 BTDD. Đối với các biến chứng ghi nhận được liên quan đến BTDD thì biến chứng NT chiếm ưu thế (88,1%), với 90% là NTH liên quan BTDD. Có 86,7% trường hợp bệnh nhi biểu hiện sốt với nhiệt độ trung bình là $38,5^{\circ}\text{C}$ ($37,7-40^{\circ}\text{C}$) tại thời điểm xuất hiện biến chứng NT. Cùng thời điểm này chúng tôi thực hiện cấy máu và cấy những vị trí liên quan được cho là có khả năng NT (nếu có). Tuy nhiên, kết quả vi sinh chúng tôi nhận được cho thấy 100,0% BN có biểu hiện sốt trong nhóm cấy máu đường truyền tĩnh mạch trung tâm dương tính với vi khuẩn hoặc vi nấm đều là biến chứng NTH liên quan BTDD (CLABSI), chiếm 97,5% (78/80) trường hợp. Ngược lại, những bệnh nhi NT tại chỗ hầu hết đều không biểu hiện triệu chứng toàn thân như sốt, mà chủ yếu là triệu chứng tại chỗ với 100,0% có viêm tại chỗ (sưng, nóng,

đỏ, đau) có hoặc không kèm tình trạng chảy dịch – mủ (33,3%) ngay tại mặt trống BTDD hoặc xung quanh BTDD cách vị trí lỗ đâm kim trên dưới 2cm. Chúng vi sinh phân lập được chiếm đại đa số là vi khuẩn gram âm, nhiều nhất là *Enterobacter cloacae* (22,4%), theo sau là *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%), thứ ba là *Klebsiella pneumonia* (10,2%), *Acinetobacter baumannii* (10,2%), *Serratia marcescens* (12,2%). Các chủng khác phân lập được rải rác gồm: *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, ... Mẫu cấy dương tính với vi khuẩn gram dương chủ yếu là *Staphylococcus epidermidis* (61,5%) và *Staphylococcus aureus* (11,5%), *Bacillus cereus* (11,5%). Đặc biệt, 7,1% mẫu cấy được phân lập là tác nhân đa kháng, với tác nhân *Klebsiella pneumonia* chiếm tỷ lệ vượt trội là 50,5%. Ngoài ra, có 3,4% BTDD cấy dương tính với nấm, gồm *Candida spp.* (66,6%), và *Trichosporon asahii* (33,3%). Kết quả này có sự tương đồng với những nghiên cứu trong nước trước đây. Tác giả P.T. Lan (2017) đánh giá đặc điểm các trường hợp NTH liên quan đường truyền tĩnh mạch trung tâm tại BV Đại học y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cũng cho kết quả tương tự; mặc dù nghiên cứu này được thực hiện trên người lớn trên 18 tuổi, nhưng chủng vi sinh là giống nhau, với vi khuẩn gram âm chiếm đại đa số; *Klebsiella pneumonia* 12,4%, *Acinetobacter baumannii* (8,6%), theo sau là *Escherichia coli* 7,4% và *Pseudomonas aeruginosa* (3,7%) [7]. NT tại chỗ thường gặp là triệu chứng tại chỗ (sưng, nóng, đỏ, đau), có liên

quan đến thời gian mở BTDD sớm ≤ 03 ngày ($p < 0,05$) và có tỷ lệ rút BTDD cao (66,7%). Chỉ số CRP phản ánh tình trạng cơ thể phản ứng với quá trình viêm nhiễm và không phải là dấu ấn đặc trưng cho NT vị trí nào, tác nhân nào. Tuy nhiên, tại thời điểm xảy ra biến chứng NT, chúng tôi ghi nhận: CRP tăng rõ rệt ở nhóm NT liên quan BTDD với trung vị là 27 mg/l (0,5 - 496,0 mg/l), ngược lại nhóm NT tại chỗ có chỉ số CRP thấp hơn với trung vị là 1,3 mg/l, dao động từ 0,2 mg/l đến 85,0 mg/l ($p < 0,05$). Bên cạnh đó, đa số các bệnh nhi có số lượng BCH thấp (Neu $\leq 0,5$ k/ μ l) thường bị NTH liên quan BTDD hơn là NT tại chỗ đơn thuần (53,8% so với 11,1%) ($p < 0,05$). Nghiên cứu của P.T. Lan (2017) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân có ống thông tĩnh mạch trung tâm tại khoa hồi sức tích cực và hồi sức phẫu thuật tim mạch trong thời gian từ tháng 01/2017 đến tháng 09/2017, ghi nhận người bệnh có thời gian lưu ống thông tĩnh mạch trung tâm ≥ 7 ngày có tỷ lệ mắc NTH liên quan ống thông cao gấp 3.2 lần so với nhóm người bệnh lưu < 7 ngày ($p < 0,001$), với KTC 95% (1,3 – 7,8) [7]. Như vậy, chỉ số CRP tăng cao và BCH giảm thấp ($\leq 0,5$ k/ μ l) là yếu tố có liên quan ($p < 0,05$). Trong 52 BTDD có biến chứng, 46 BTDD chỉ xảy ra 01 loại biến chứng đơn thuần và có 06 BTDD xảy ra 02 loại biến chứng. Tỷ lệ biến chứng NT là: 88,1%. Tần suất xuất hiện biến chứng trên 1000 ngày lưu tích lũy BTDD đối với biến chứng này là 1,5. Theo nghiên cứu, giảm BCH ($\leq 0,5$ k/ μ l) và thời gian tích lũy BTDD là yếu tố tiên lượng độc lập với biến chứng NT BTDD. Kết quả

này có sự tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và thế giới. Tác giả Evim MS. (2023) ghi nhận BCH thấp cách rõ rệt (Neu < 0,5 k/μl) ở những trẻ em bị biến chứng NT, và tăng nguy cơ biến chứng NT lên 1,92 lần. Tác giả đã xác định $BCH \leq 0,5$ k/μl là yếu tố tiên lượng độc lập trên biến chứng này, cụ thể là: giảm BCH ($p = 0,015$; OR 1,928; KTC 95%: 1,14–3,27) [6].

V. KẾT LUẬN

Mở BTDD sử dụng sớm trong 03 ngày đầu tăng nguy cơ NT tại chỗ BTDD. $BCH \leq 0,5$ k/μl và thời gian lưu tích lũy BTDD là yếu tố tiên lượng độc lập với biến chứng NT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pektas A, Kara A, et al.** Cohort study: central venous catheter-related complications in children with hematologic diseases at a single center. *Turkish Journal of Hematology*. 2015 Jun;32(2):144.
2. **Carraro F, Cicalese MP, et al.** Guidelines for the use of long-term central venous catheter in children with hemato-oncological disorders. On behalf of supportive therapy working group of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Annals of hematology*. 2013 Oct;92(10):1405-12.
3. **Lê Thị Son (2019)**, "Đánh giá hiệu quả và các biến chứng của ống thông tĩnh mạch trung tâm dài ngày 2018-2019", BV Truyền Máu Huyết Học, TP Hồ Chí Minh.
4. **Picardi M, Giordano C, et al.** Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site in Acute Leukemia during Remission Induction Chemotherapy Phase: Lower Risk with Peripherally Inserted Catheters in a Single-Center Retrospective Study. *Cancers*. 2023 Apr 4;15(7):2147.
5. **Gonzalez G, Davidoff AM, et al.** Safety of central venous catheter placement at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Apr;58(4):498-502.
6. **Evim MS, Yörük G, et al.** The Evaluation of Central Venous Catheter-related Complications in Pediatric Acute Leukemia Patients: Single Center Experience. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2023 Jan 1;45(1):e92-6.
7. **Phạm Thị Lan (2017)**, "Đặc điểm các trường hợp nhiễm khuẩn huyết liên quan đường Tĩnh mạch trung tâm tại BV Đại học y Dược Thành phố Hồ Chí Minh", năm 2017.

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG TÁI HOẠT VIÊM GAN SIÊU VI B TRÊN NGƯỜI BỆNH HÓA TRỊ, ỨNG CHẾ MIỄN DỊCH, GHEP TẾ BÀO GỐC TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phù Chí Dũng¹, Trần Thục Đoan¹, Trần Thị Thiên Kim¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Tái hoạt viêm gan siêu vi B (VGSV B) là một nguy cơ đáng kể ở những người bệnh huyết học đang điều trị hóa trị, ức chế miễn dịch hoặc ghép tế bào gốc tạo máu. Việc hiểu rõ các đặc điểm lâm sàng và sinh học liên quan đến tái hoạt viêm gan B là rất cần thiết để tối ưu hóa chiến lược quản lý và dự phòng.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh có nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B được điều trị hóa trị và/hoặc ức chế miễn dịch và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu cũng như xác định tỉ lệ tái hoạt viêm gan siêu vi B ở nhóm đối tượng này. **Đối tượng và phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu mô tả loạt ca, hồi cứu. Nghiên cứu được thực hiện trên tất cả người bệnh trưởng thành nhiễm Viêm gan B mạn tính (HbsAg dương tính trên 6 tháng) hoặc người mang VGSV B tiềm ẩn (HbsAg âm tính, antiHBctotal dương tính) được điều trị hóa trị liệu và/hoặc ức chế miễn dịch và/hoặc nhắm trúng đích và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu được định lượng HBV DNA mỗi 3 tháng tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01 tháng 01 năm 2022 đến 31 tháng 12 năm 2024. **Kết quả:** Nghiên cứu bao gồm 230 người bệnh với thời gian theo dõi

trung vị là 397 ngày. Tuổi trung vị của người bệnh là 53 tuổi (19-94 tuổi). Nhóm bệnh Lymphoma (23,5%), bạch cầu cấp dòng tủy (19,1%), giảm tiểu cầu miễn dịch và các bệnh lý tự miễn khác (15,2%) chiếm đa số. Hầu hết người bệnh (90,9%) có tổng trạng nền từ tốt đến khá điểm Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) < 1. 4,7% (11 ca) mắc bệnh lý nền liên quan đến gan như ung thư gan, xơ gan, viêm gan C. Tổng số ca nhiễm viêm gan B mạn tính là 146 ca (63,5%), trong đó 141 trường hợp (96,6%) được dự phòng thuốc kháng virus. Ở nhóm nhiễm viêm gan B mạn tính, tỷ lệ tái hoạt là 4,1% (6/146) bao gồm 1 ca không dự phòng kháng virus, 3 ca tự ý ngưng dự phòng và 2 ca vẫn tái hoạt dù đang dùng thuốc dự phòng; tỉ suất tái hoạt của nhóm là 3,4 mỗi 100 người-năm. Khi tiến hành phân tích hồi quy đa biến, việc mắc bệnh lý nền liên quan đến gan ($p=0,001$), ECOG > 1 ($p=0,026$) và không điều trị dự phòng thuốc kháng virus ($p=0,006$) là các yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng tái hoạt. Trong số 84 trường hợp mang VGSV B tiềm ẩn, 80 người bệnh (95,2%) được dự phòng thuốc kháng virus, tỷ lệ tái hoạt của nhóm là 4,8% (4/84) bao gồm 2 ca tự ý ngưng dự phòng và 2 ca vẫn tái hoạt dù đang dùng kháng virus; tỉ suất tái hoạt là 2,8 mỗi 100 người-năm. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy việc phát hiện HBV DNA nền trước điều trị ($p=0,028$) là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng tái hoạt virus ở nhóm VGSV B tiềm ẩn. **Kết luận:** Việc theo dõi chặt chẽ, phát hiện sớm HBV DNA nền trước khi điều trị và ít nhất mỗi 3 tháng ở nhóm nguy cơ tái hoạt cao, tuân thủ

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thục Đoan

SĐT: 0937672544

Email: doantt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

nghiêm ngặt phác đồ dự phòng đóng vai trò hết sức quan trọng, đặc biệt ở những người bệnh có bệnh lý gan nền hoặc tình trạng toàn thân kém.

Từ khoá: Tái hoạt viêm gan siêu vi B, dự phòng kháng virus, hóa trị liệu, ức chế miễn dịch, ghép tế bào gốc.

SUMMARY

HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION IN PATIENTS TREATED WITH CHEMOTHERAPY, IMMUNOSUPPRES SIVE AGENTS, AND STEM CELL TRANSPLANTATION AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Hepatitis B virus (HBV) reactivation is a significant clinical concern in patients undergoing chemotherapy, immunosuppressive therapy, or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Understanding the clinical and biological characteristics associated with reactivation is essential to optimize management and prophylactic strategies. **Objectives:** To investigate the clinical and biological features of patients at risk of HBV reactivation who received chemotherapy, immunosuppressive therapy, or HSCT, and to determine the rate of HBV reactivation in this population. **Methods:** This was a retrospective case series study conducted at the Blood Transfusion and Hematology Hospital. Adult patients with chronic hepatitis B infection (HBsAg-positive for over six months) or occult HBV infection (HBsAg-negative, anti-HBc total-positive) who underwent chemotherapy, immunosuppressive therapy, targeted therapy, and/or HSCT, with HBV DNA monitored every three months, were included. The study period was from January 1, 2022, to December 31, 2024. **Results:** A total of 230 patients were

enrolled, with a median follow-up of 397 days. The median age was 53 years (range: 19–94 years). Lymphoma (23.5%), acute myeloid leukemia (19.1%), and immune thrombocytopenia or other autoimmune diseases (15.2%) were the most common underlying conditions. Most patients (90.9%) had an ECOG performance status of <1. Among them, 4.7% (11 patients) had underlying liver diseases such as hepatocellular carcinoma, cirrhosis, or hepatitis C. There were 146 patients (63.5%) with chronic hepatitis B infection, with 96.6% (141 patients) receiving antiviral prophylaxis. The HBV reactivation rate in this group was 4.1% (6/146), corresponding to an incidence of 3.4 per 100 person-years. Multivariate regression analysis identified underlying liver disease ($p=0.001$), ECOG >1 ($p=0.026$), and lack of antiviral prophylaxis ($p=0.006$) as independent risk factors for HBV reactivation. Among the 84 patients with occult HBV infection, 95.2% (80 patients) received antiviral prophylaxis. The reactivation rate was 4.8% (4/84), with an incidence of 2.8 per 100 person-years. Detectable baseline HBV DNA prior to treatment ($p=0.028$) was found to be an independent risk factor for reactivation in the occult infection group. **Conclusions:** Close monitoring, early detection of baseline HBV DNA prior to treatment and at least every three months in high-risk patients, together with strict adherence to prophylactic regimens, are critically important, particularly in patients with underlying liver diseases or poor performance status.

Keywords: Hepatitis B virus reactivation; Antiviral prophylaxis; Chemotherapy; Immunosuppressive therapy; Hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan siêu vi B (VGSV B) là bệnh nhiễm toàn cầu có tỷ lệ mắc và tử vong cao, sau khi nhiễm cấp tính, VGSV B có thể tồn tại mạn tính ở người nhiễm. Tái hoạt hóa viêm gan B có khả năng gây hậu quả từ trì hoãn điều trị ung thư, suy gan cấp, suy gan tối cấp nặng và dẫn đến tử vong, nhưng có thể phòng ngừa được [1]. Cho đến nay, đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới đề cập đến tỉ lệ tái hoạt VGSV B ở người bệnh huyết học điều trị với hóa trị liệu, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc nhắm trúng đích, ghép tế bào gốc tạo máu cũng như các liệu pháp mới, đặc biệt là các nghiên cứu ở vùng dịch tễ VGSV B như Trung Quốc và Đài Loan. Tuy nhiên tại Việt Nam hiện nay các nghiên cứu về tỉ lệ tái hoạt virus ở nhóm người bệnh huyết học còn chưa đáng kể [2]. Trong khi đó, việc hiểu rõ đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh huyết học để từ đó đánh giá nguy cơ tái hoạt virus viêm gan B, xem xét hiệu quả điều trị kháng virus là rất quan trọng nhằm giảm thiểu nguy cơ tái hoạt, trì hoãn hóa trị liệu, suy gan cấp và tử vong. Vì vậy nhóm nghiên cứu quyết định thực hiện đề tài này, với mục tiêu khảo sát đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh có nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B được điều trị hóa trị và/hoặc ức chế miễn dịch và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu cũng như xác định tỉ lệ tái hoạt viêm gan siêu vi B ở nhóm đối tượng này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh viêm gan B mạn tính (HbsAg dương tính trên 6 tháng) hoặc người mang VGSV B tiềm ẩn (HbsAg âm tính, antiHBctotal dương tính) được điều trị hóa trị liệu và/hoặc ức chế miễn dịch và/hoặc thuốc nhắm trúng đích và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu được định

lượng HBV DNA mỗi 3 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca, hồi cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học trong thời gian từ 01 tháng 01 năm 2022 đến 31 tháng 12 năm 2024.

Công cụ thu thập thông tin: Mẫu thu thập số liệu, hồ sơ bệnh án.

Một số khái niệm trong nghiên cứu:

* **Tái hoạt VGSV B:** Theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) [3].

- Đối với người bệnh có HbsAg dương tính và anti-HBc dương tính, đánh giá là tái hoạt thỏa bất kỳ một trong các tiêu chí sau:

- (1) Tăng ít nhất 2 log (hoặc gấp 100 lần) HBV DNA so với giá trị ban đầu;
- (2) HBV DNA ít nhất 3 log (hoặc 1000) IU/mL ở người bệnh có mức HBV DNA trước đó không phát hiện được;
- (3) HBV DNA ít nhất 4 log (hoặc 10000) IU/mL nếu không có mức ban đầu.

- Đối với người bệnh âm tính với HbsAg và dương tính với anti-HBc, tái hoạt khi:

- (1) Có thể phát hiện được HBV-DNA; hoặc
- (2) Xảy ra hiện tượng chuyển đổi huyết thanh ngược HbsAg.

* **Đánh giá nguy cơ tái hoạt:** Theo khuyến cáo của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ 2018, nguy cơ tái hoạt VGSV B có thể được phân loại theo hiệu lực của thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng như sau [3]:

- (1) Nguy cơ cao: Tỷ lệ tái hoạt VGSV B trên 10%;
- (2) Nguy cơ trung bình: Tỷ lệ tái hoạt từ 1% đến 10%;

(3) Nguy cơ thấp: Tỷ lệ tái hoạt dưới 1%.

* **Điều trị sớm:** thuốc kháng virus được bắt đầu sử dụng khi nồng độ HBV DNA hoặc alanine aminotransferase (ALT) trong huyết thanh tăng nhưng trước khi xuất hiện các triệu chứng viêm gan hoặc suy gan.

* **Điều trị dự phòng tiên phát:** sử dụng thuốc kháng virus trước hoặc khi bắt đầu dùng thuốc hóa trị liệu và/hoặc ức chế miễn dịch và trước khi nồng độ HBV DNA hoặc ALT tăng lên.

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. Các thống kê mô tả được thực hiện thông qua tính toán giá trị trung bình, độ lệch chuẩn cho các biến định lượng và tỷ lệ % cho các biến định tính. Phân tích đơn biến gồm kiểm định T-test độc lập và ANOVA. Phân tích

đơn biến và đa biến sử dụng hồi quy Cox (log-rank test). P-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê. Sử dụng mô hình hồi quy Cox (log-rank test) để phân tích hồi quy đơn biến và đa biến. Những yếu tố với giá trị $p \leq 0,2$ trong phân tích đơn biến sẽ được sử dụng trong phân tích đa biến.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Có tất cả 230 người bệnh người lớn có nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B được điều trị hóa trị liệu và/hoặc ức chế miễn dịch và/hoặc nhắm trúng đích và/hoặc ghép tế bào gốc tạo máu được định lượng HBV-DNA mỗi 3 tháng hoặc ngay khi có nghi ngờ tái hoạt. Thời gian theo dõi trung vị là 397 ngày (31-2458 ngày).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học của người bệnh

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	128	55,7
Nữ	102	44,3
Tuổi (trung vị), năm	53	--
< 40 tuổi	53	23,0
≥ 40 tuổi	177	77,0
Chẩn đoán		
Bất thường tế bào B	53	23,0
T/NK lymphoma	08	3,5
Bệnh lý ác tính huyết học khác	108	47,0
Suy tủy	18	7,8
Giảm tiểu cầu miễn dịch và các bệnh lý tự miễn khác	36	15,7
Hội chứng thực bào máu	7	3,0
Phương pháp điều trị		
Hóa trị liệu	149	64,8
Ức chế miễn dịch	49	21,3
Nhắm trúng đích	3	1,3
Tự ghép tế bào gốc	10	4,3
Dị ghép tế bào gốc	19	8,3

Bệnh nền khác kèm theo		
Ung thư gan	1	0,4
Xơ gan	1	0,4
Đái tháo đường	19	8,3
Suy thận	4	1,7
HIV	1	0,4
Viêm gan C	9	3,9
Bệnh lý tim mạch	36	15,7
Khác	23	10,0
ECOG		
≤ 1	209	90,9
> 1	21	9,1
Loại nhiễm viêm gan B		
Viêm gan B mạn tính (HbsAg dương tính)	146	63,5
Mang VGSV B tiềm ẩn (antiHBctotal dương tính)	84	36,5
Nguy cơ tái hoạt		
Cao	136	59,1
Trung bình	92	40,0
Thấp	2	0,9
Điều trị dự phòng bùng phát viêm gan B		
Tenofovir disoproxil fumarate	198	86,1
Tenofovir alafenamide fumarate	6	2,6
Entecavir	15	6,5
Khác	2	0,9
Không dự phòng	9	3,9
HBV DNA nền		
Không phát hiện được	103	44,8
<20000 copies/ml	90	39,1
≥20000 copies/ml	37	16,1

3.2. Tái hoạt viêm gan siêu vi B

Có tất cả 10 ca tái hoạt trên 230 người bệnh (4,3%).

Bảng 2. Tỷ lệ tái hoạt viêm gan B ở các nhóm nguy cơ

	Tổng số ca (n)	Số ca tái hoạt (Tỷ lệ %)	Tỷ suất mắc bệnh (mỗi 100 người – năm)	Thời gian theo dõi trung vị (ngày)
Nhóm chung	230	10 (4,3%)	3,2	379
Viêm gan B mạn tính	146	6 (4,1%)	3,4	366
Mang virus tiềm ẩn	84	4 (4,8%)	2,8	493

Trong 10 ca tái hoạt, 4 ca (40%) không triệu chứng, 4 ca (40%) viêm gan bùng phát, 2 ca (20%) viêm gan có triệu chứng, không có ca nào viêm gan tối cấp dẫn đến tử vong;

8 ca (80%) được điều trị sớm; 8 ca (80%) phải tạm hoãn phác đồ để điều trị viêm gan, các ca này sau đó được tiếp tục quá trình điều trị.

Bảng 3. Tỷ lệ tái hoạt viêm gan B theo nhóm chẩn đoán

Nhóm bệnh	Tổng số ca (n)	Số ca tái hoạt (Tỷ lệ %)	Tỷ suất mắc bệnh (mỗi 100 người – năm)	Thời gian theo dõi trung vị (ngày)
Bất thường tế bào B	53	5 (9,4%)	6,6	426
Lymphoma T/NK	08	1 (12,5%)	8,6	592
Bệnh lý ác tính huyết học khác	108	4 (3,7%)	2,6	408

* Phân tích khả năng tái hoạt dựa trên yếu tố nguy cơ

Bảng 4. Phân tích nguy cơ tái hoạt viêm gan siêu vi B

Đặc điểm	Số ca (n)	Số tái hoạt (%)	p đơn biến	p đa biến
Viêm gan siêu vi B mạn tính (HbsAg dương, antiHBctotal dương)				
Chẩn đoán				
Lyphoma	35	3 (8,6%)	0,439	
Không phải Lymphoma	111	3 (2,7%)		
Các bệnh lý liên quan gan (ung thư gan, xơ gan, viêm gan C)				
Có	7	2 (28,6%)	0,001	0,001
Không	139	4 (2,9%)		
ECOG				
≤ 1	131	4 (3,1%)	0,072	0,026
> 1	15	2 (13,3%)		
Điều trị dự phòng				
Có	146	5 (3,5%)	0,018	0,006
Không	5	1 (20%)		
HBV DNA nền				
Phát hiện được	123	5 (4,1%)	0,630	
Không phát hiện	23	1 (4,3%)		
Kháng thể kháng CD20				
Có	32	2 (6,3%)	0,872	
Không	114	4 (3,5%)		
Mang VGSV B tiềm ẩn (HbsAg âm, antiHBctotal dương)				
Chẩn đoán				
Lyphoma	26	3 (11,5%)	0,082	0,162
Không phải Lymphoma	58	1 (1,7%)		
Các bệnh lý liên quan gan (ung thư gan, xơ gan, viêm gan C)				
Có	4	1 (25,0%)	0,075	0,226
Không	80	3 (3,8%)		
ECOG				
≤ 1	78	4 (5,1%)	0,742	
> 1	6	0 (0%)		

Điều trị dự phòng				
Có	80	4 (5,0%)	0,742	
Không	4	0 (0%)		
HBV DNA nền				
Phát hiện được	2	1 (50%)	0,036	0,028
Không phát hiện	82	3 (3,7%)		
Kháng thể kháng CD20				
Có	24	4 (16,7%)	0,283	0,043
Không	60	0 (0%)		

*** Thông qua phân tích hồi quy đơn biến**

Yếu tố nguy cơ tái hoạt trên nhóm bệnh nhiễm viêm gan siêu vi B mạn tính (HbsAg dương, antiHBctotal dương): mắc bệnh lý nền liên quan đến gan ($p=0,001$) và không điều trị dự phòng thuốc kháng virus ($p=0,018$).

Yếu tố nguy cơ tái hoạt trên nhóm bệnh mang viêm gan B tiềm ẩn (HbsAg âm, antiHBctotal dương): HBV DNA nền phát hiện được ($p=0,036$).

*** Thông qua phân tích hồi quy đa biến**

Yếu tố nguy cơ tái hoạt trên nhóm bệnh nhiễm viêm gan siêu vi B mạn tính (HbsAg dương, antiHBctotal dương): mắc bệnh lý nền liên quan đến gan ($p=0,001$), điểm ECOG > 1 ($p=0,026$) và không điều trị dự phòng thuốc kháng virus ($p=0,006$).

Yếu tố nguy cơ tái hoạt trên nhóm bệnh mang viêm gan B tiềm ẩn (HbsAg âm, antiHBctotal dương): HBV DNA nền phát hiện được ($p=0,028$).

IV. BÀN LUẬN

Từ kết quả khảo sát, chúng tôi nhận thấy tuổi trung vị của chúng tôi (53 tuổi) lớn hơn so với nghiên cứu của Zhang (46 tuổi) nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu của Yan, Chen và Kusumoto (lần lượt là 62,5 tuổi; 55 tuổi; 61 tuổi ở nhóm dùng Obinutuzumab và 59 tuổi ở nhóm dùng Rituximab). Hầu hết đối tượng nghiên cứu có tổng trạng khá với

ECOG ≤ 1 điểm (90,9%), tương tự như nghiên cứu của tác giả Zhang (82,5%) và tác giả Kusumoto (90,2%) [4],[5],[6],[7].

Về chẩn đoán, mặt bệnh của chúng tôi tương tự như tác giả Chen với phần lớn người bệnh được chẩn đoán lymphoma (23,5% so với 39,2%), theo sau đó là bạch cầu cấp dòng tủy (19,1% so với 30,9%). Nhóm bệnh lý nền liên quan đến gan (bao gồm ung thư gan, xơ gan, viêm gan C) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 4,7%, gần tương đương với tác giả Chen (5,2%) [6].

Tỷ lệ người bệnh nhiễm viêm gan B mạn tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,5%, cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của các tác giả khác (lần lượt là 19,4%; 14,6% của tác giả Z.Yan và Chen). Dù đều thuộc vùng dịch tễ của VGSV B nhưng do tiêu chuẩn chọn mẫu của chúng tôi là người bệnh phải được theo dõi HBV-DNA mỗi 3 tháng hoặc ngay khi có nghi ngờ tái hoạt nên nhóm mang virus B tiềm ẩn sẽ khó thỏa điều kiện này, dẫn đến số lượng tuyển chọn thấp hơn so với nhóm mang viêm gan B mạn tính vốn được theo dõi HBV-DNA sát sao [5],[6].

Trong nhóm nhiễm viêm gan B mạn tính, 141 người (96,6%) được điều trị dự phòng kháng virus. Trong nhóm mang virus tiềm ẩn, 80 người (95,2%) được dự phòng. Tỷ lệ người bệnh được sử dụng kháng virus dự phòng của chúng tôi cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, lần lượt là 43,4%;

74,6%; 59,8% trong nghiên cứu của tác giả Z.Yan, Zhang và Chen [4],[5],[6].

Có 55,2% người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số HBV-DNA nền phát hiện được ($39,1\% < 20000$ copies/ml và $16,1\% \geq 20000$ copies/ml), cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Kusumoto (3,4%) [7].

Tỷ lệ tái hoạt viêm gan B là 4,3% (10/230). Tất cả người bệnh đều tái hoạt khi đang trong quá trình hóa trị liệu. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Z.Yan (1,2%) và sau cộng gộp với 11 nghiên cứu khác (2,4%) trên nhóm người bệnh sử dụng thuốc ung thư thể hệ mới [5]. Sự khác biệt này có thể do nhóm người bệnh nhiễm viêm gan B mạn tính của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao hơn (63,5% so với 19,4% của Z.Yan). Mặt khác, tỷ lệ tái hoạt của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Chen (4,9%) [6]. Tỷ suất mắc tái hoạt chung trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,2 mỗi 100 người – năm, của nhóm viêm gan B mạn tính là 3,4 mỗi 100 người – năm, nhỏ hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Chen là 10,4 mỗi 100 người – năm [6]. Nhóm bệnh Lymphoma T/NK và bất thường tế bào B có tỷ suất mắc bệnh cao hơn so với tỷ suất mắc chung (lần lượt là 8,6 và 6,6 mỗi 100 người – năm), phù hợp với thực tế khi người bệnh Lymphoma thường được điều trị với nhóm thuốc có kháng thể kháng CD20 là những thuốc đã được chứng minh có nguy cơ gây tái hoạt cao.

Mức độ nghiêm trọng khi tái hoạt trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với tác giả Chen (lần lượt là 0% so với 10,3% ca tử vong ; 20% so với 73,2% ca viêm gan có triệu chứng) nhưng lại cao hơn so với tác giả Kusumoto (27/27 ca tái hoạt trong nghiên cứu của tác giả Kusumoto đều không có triệu chứng viêm gan) [6],[7]. Điều này có thể do người bệnh trong nghiên cứu

của tác giả Chen không được theo dõi HBV-DNA thường xuyên nên không được điều trị sớm khi tái hoạt. Trong khi đó, ở nghiên cứu của tác giả Kusumoto, tất cả các ca đều được theo dõi HBV DNA rất sát sao (mỗi 3-4 tuần cho đến khi kết thúc tấn công và mỗi 4 tuần ở giai đoạn duy trì cho đến sau 1 năm tính từ liều thuốc cuối cùng), nên tất cả các ca tái hoạt đều được điều trị sớm [7]. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc theo dõi định lượng HBV-DNA thường xuyên và điều trị sớm kháng virus cho người bệnh khi có tình trạng tái hoạt viêm gan B.

Trong tổng 10 ca tái hoạt, số ca tự ý ngưng điều trị dự phòng kháng virus chiếm tỷ lệ cao (80% ở nhóm nhiễm viêm gan B mạn tính và 50% ở nhóm mang virus tiềm ẩn). Trong nghiên cứu của tác giả Chen, 60% (59/97) người bệnh ngưng kháng virus đã tái hoạt viêm gan B [6]. Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị dự phòng kháng virus trên người bệnh, đặc biệt trên nhóm người bệnh điều trị nhiều phác đồ (do bệnh huyết học tái phát/kháng trị).

Ở nhóm nhiễm viêm gan B mạn tính, tỷ lệ tái hoạt là 4,1% (6/146), thấp hơn nhiều so với tác giả Chen (33,9%), có thể giải thích do tỷ lệ người bệnh được dự phòng kháng virus của chúng tôi cao hơn rất nhiều (96,6% so với 59,8% của Chen) [6]. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy mắc bệnh lý nền liên quan đến gan ($p=0,001$; OR: 176,883; 95% CI: 8,354 – 3745,042), điểm ECOG > 1 ($p=0,026$; OR: 19,487; 95% CI: 1,433 – 265,023) và không điều trị dự phòng thuốc kháng virus ($p=0,006$; OR: 0,009; 95% CI: 0,000 – 0,266) là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng tái hoạt viêm gan B. Điều này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Chen kết luận rằng ung thư biểu mô tế bào gan ($p<0,001$) và không điều trị dự phòng

kháng virus ($p < 0,001$) là yếu tố nguy cơ độc lập của tái hoạt viêm gan B [6]. Thông qua đó chúng ta nhận thấy tầm quan trọng của việc tầm soát, khai thác bệnh sử, phát hiện kịp thời các bệnh lý về gan (ung thư gan, xơ gan, các viêm gan khác,...) kèm với đánh giá tổng trạng người bệnh, cũng như dự phòng thuốc kháng virus trước khi điều trị bệnh huyết học ở nhóm VGSV B mạn tính

Trong 6 ca tái hoạt của nhóm viêm gan B mạn tính, 1/6 ca (16,7%) không được dự phòng kháng virus, có thể do người bệnh được điều trị phác đồ hóa trị giảm cường độ (Vincristin + Corticoid). Tuy nhiên, người bệnh vẫn thuộc nhóm nguy cơ cao (do thuộc nhóm viêm gan B mạn tính, điều trị Corticoid liều cao/trung bình kéo dài ≥ 4 tuần). Người bệnh tái hoạt trong thời gian ngắn (chỉ 57 ngày sau liệu điều trị đầu tiên). Điều này cho thấy tầm quan trọng của việc dự phòng kháng virus trên người bệnh nhóm nguy cơ cao, dù người bệnh thuộc nhóm hóa trị liệu liều cao hay giảm cường độ.

Ở nhóm mang virus viêm gan B tiềm ẩn, tỷ lệ tái hoạt là 4,8% (4/84). 4 ca tái hoạt này đều thuộc nhóm nguy cơ cao (điều trị phác đồ có kháng thể kháng CD20). Tỷ lệ này của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Chen (3,1%) nhưng thấp hơn tác giả Kusumoto (8,2%) có thể do nhóm nguy cơ tái hoạt của chúng tôi khác và tỷ lệ người bệnh được dự phòng kháng virus của chúng tôi khác nhau [6],[7]. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến cho thấy định lượng HBV DNA nền phát hiện được ($p=0,028$; OR: 18,345; 95% CI: 1,361 – 247,248) là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng tái hoạt viêm gan B. Điều này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Kusumoto ($p < 0,001$) [7]. Như vậy, việc thực hiện định lượng HBV-DNA trước khi điều trị trên nhóm

người bệnh viêm gan B tiềm ẩn là hết sức cần thiết và có ý nghĩa tiên lượng khả năng tái hoạt.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, sử dụng kháng virus thế hệ mới và tuân thủ nghiêm ngặt liệu trình trên nhóm người bệnh có nguy cơ tái hoạt VGSV B, đặc biệt là nhóm nguy cơ tái hoạt cao và trung bình, là một phương án hiệu quả nhằm hạn chế tối đa khả năng tái hoạt của bệnh. Trước khi điều trị bệnh lý huyết học, việc đánh giá kỹ tổng trạng người bệnh (theo ECOG hoặc Karnofsky), tầm soát các bệnh lý nền liên quan đến gan (đặc biệt là ung thư gan, xơ gan, viêm gan khác), tầm soát viêm gan B bằng các xét nghiệm như HBsAg, antiHBctotal, antiHBs, HBV-DNA trên toàn bộ người bệnh và thêm HbeAg ở nhóm viêm gan B mạn đóng vai trò quan trọng trong việc tiên lượng khả năng tái hoạt. Việc theo dõi HBV-DNA thường xuyên (ít nhất mỗi 3 tháng) đem lại lợi ích “điều trị sớm” khi có tái hoạt xảy ra, từ đó hạn chế khả năng suy gan cấp tính dẫn đến tử vong. Tuy nhiên, việc theo dõi này làm tăng gánh nặng chi phí cho người bệnh. Vì vậy, chúng tôi kiến nghị chỉ thực hiện HBV-DNA mỗi 3 tháng ở các ca nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mak JWY, Law AWH, Law KWT, Ho R, Cheung CKM, Law MF. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies in the targeted therapy era. *World J Gastroenterol*. 2023 Sep 7;29(33):4942-4961. doi: 10.3748/wjg.v29.i33.4942.
2. Bộ Y tế, "Công thông tin Bộ Y tế," 14 11 2019. [Online]. Available: <https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/>

- /asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/viet-nam-co-ty-le-nhiem-virus-viem-gan-b-cao-nhat-the-gioi. [Accessed 6 9 2024].
3. **Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB.** Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800
 4. **Zhang X, Zhou Y, Chen C, Fang W, Cai X, Zhang X, Zhao M, Zhang B, Jiang W, Lin Z, Ma Y, Yang Y, Huang Y, Zhao H, Xu R, Hong S, Zhang L.** Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive Hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer*. 2019;7:322.
 5. **Yan Z, Luo XF, Yao SN, Wang HY, Chu JF, Zhao S, Song M, Wei XD, Zhou KS, Li YF, Zhou WP, Zhang JY, Zhang PP, Zhou LL, Wang XW, Yao ZH, Liu YY.** Low incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies receiving novel anticancer drugs: A report from a high epidemic area and literature review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Aug;56(4):747-756. doi: 10.1016/j.jmii.2023.04.003. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37080838.
 6. **Yang C, Xie M, Zhang K, Liu H, Liang A, Young KH, Qian W.** Risk of HBV reactivation post CD19-CAR-T cell therapy in DLBCL patients with concomitant chronic HBV infection. *Leukemia*. 2020;34:3055–3059
 7. **Chen CY, Tien FM, Cheng A, Huang SY, Chou WC, Yao M, Tang JL, Tien HF, Sheng WH.** Hepatitis B reactivation among 1962 patients with hematological malignancy in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2018;18:6
 8. **Shigeru Kusumoto, Luca Arcaini, Xiaonan Hong, Jie Jin, Won Seog Kim, Yok Lam Kwong, Marion G. Peters, Yasuhito Tanaka, Andrew D. Zelenetz, Hiroshi Kuriki, Günter Fingerle-Rowson, Tina Nielsen, Eisuke Ueda, Hanna Piper-Lepoutre, Gila Sellam, Kensei Tobinai;** Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019; 133 (2): 137–146. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848044>

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BẠCH CẦU LYMPHO T LỚN CÓ HẠT TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phan Xuân Việt¹, Hồ Mỹ Châu¹,
Trịnh Thị Thúy An¹, Huỳnh Thiện Ngôn¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bệnh bạch cầu lympho T lớn có hạt (T-LGLL) là một rối loạn tăng sinh tế bào lympho T hiếm gặp, với đặc trưng là sự gia tăng đơn dòng của tế bào lympho có hạt. Chẩn đoán sớm gặp khó khăn do bệnh hiếm và triệu chứng không đặc hiệu. Việc đánh giá hiệu quả của các phác đồ điều trị ức chế miễn dịch là cần thiết để tối ưu hóa chiến lược can thiệp và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu này có ba mục tiêu chính: (1) Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học của bệnh T-LGLL; (2) Xác định tỉ lệ đáp ứng huyết học với liệu pháp ức chế miễn dịch; (3) Xác định tần suất các biến cố bất lợi khi điều trị. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca thu thập dữ liệu từ các bệnh nhân T-LGLL được chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2023. Bệnh nhân được điều trị bằng đơn trị liệu (Methotrexate hoặc Cyclosporin A) hoặc các liệu pháp kết hợp. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn của NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2024, phân loại thành đáp ứng hoàn toàn (CR) và đáp ứng một phần (PR). **Kết quả:** Trên tổng số 11 ca bệnh T-

LGLL, nữ giới chiếm gần 64%, tuổi trung vị từ 46-57. Triệu chứng lâm sàng phổ biến là mệt mỏi (36%) và sốt (27%). Các thông số huyết học ban đầu có sự biến thiên lớn, đặc biệt là giảm bạch cầu trung tính nặng. Về hiệu quả điều trị, chỉ 18% ca đạt đáp ứng hoàn toàn và 18% ca đạt đáp ứng một phần. Phác đồ kết hợp Methotrexate với Cyclosporin A có tỉ lệ đáp ứng (CR + PR) cao hơn (xấp xỉ 50%) so với đơn trị liệu. Các biến cố bất lợi như giảm bạch cầu hạt, tổn thương thận cấp, nôn ói và tăng bilirubin máu đã được ghi nhận. **Kết luận:** Bệnh T-LGLL, dù có tiên lượng tương đối tốt, vẫn gây ra những thách thức trong điều trị. Liệu pháp kết hợp Methotrexate với Cyclosporin A cho thấy tiềm năng cải thiện kết quả điều trị. Những kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm, theo dõi sát sao và cá nhân hóa phác đồ điều trị, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu sâu rộng hơn để xác lập tiêu chuẩn điều trị cho T-LGLL trong tương lai.

Từ khóa: Bệnh bạch cầu lympho T lớn, ức chế miễn dịch, đáp ứng điều trị...

SUMMARY

PRELIMINARY EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY FOR T-CELL LARGE GRANULAR LYMPHOCYTE LEUKEMIA AT THE HOSPITAL OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Introduction: T-cell large granular lymphocyte leukemia (T-LGLL) is a rare T-cell lymphoproliferative disorder characterized by a monoclonal expansion of granular lymphocytes.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phan Xuân Việt

SĐT: 0906810163

Email: vietpx@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Early diagnosis is challenging due to its rarity and non-specific symptoms such as fatigue, fever, anemia, and severe neutropenia. Therefore, evaluating the efficacy of immunosuppressive regimens is crucial to optimize intervention strategies and improve patients' quality of life.

Research Objectives: This study had three primary objectives: to describe the clinical and biological characteristics of T-LGLL, to determine the hematologic response rate to immunosuppressive therapy, and to ascertain the frequency of adverse events during treatment.

Methodology: This retrospective study collected data from T-LGLL patients diagnosed at the Ho Chi Minh City Blood Transfusion and Hematology Hospital from January 2019 to December 2023. Patients received either monotherapy (Methotrexate or Cyclosporin A) or combination therapies. Treatment response was evaluated according to the NCCN 2024 criteria, categorized into complete response (CR) and partial response (PR).

Results: Among 11 T-LGLL cases, females accounted for nearly 64%, with a median age ranging from 46-57 years. Common clinical symptoms included fatigue (36%) and fever (27%). Initial hematological parameters showed significant variability, particularly severe neutropenia. Regarding treatment efficacy, only 18% of cases achieved complete response and 18% achieved partial response. The combination regimen of Methotrexate and Cyclosporin A showed a higher response rate (CR + PR, approximately 50%) compared to monotherapy. Adverse events such as granulocytopenia, acute kidney injury, nausea, and elevated bilirubin were recorded.

Conclusion: Despite its relatively good prognosis, T-LGLL presents significant treatment challenges. The combination therapy of Methotrexate with Cyclosporin A shows potential for improving treatment outcomes.

These findings highlight the importance of early diagnosis, close monitoring, and personalized treatment regimens, while also paving the way for larger-scale studies to establish standard treatment protocols for T-LGLL in the future.

Keywords: T-LGLL, immunosuppression, response criteria...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu lympho T lớn có hạt (T-LGLL) là một bệnh lý tăng sinh đơn dòng tế bào lympho T được WHO (World Health Organization) 2022 phiên bản 5 phân loại thuộc nhóm bệnh lý ác tính tế bào NK và T trưởng thành. Đây là một bệnh ác tính diễn tiến chậm với tỷ lệ chẩn đoán bỏ sót cao do sự hiếm gặp của bệnh (khoảng 0,2 đến 0,72 trên 1.000.000 người mỗi năm) [1] và chỉ định điều trị thường chỉ xuất hiện ở một số giai đoạn nhất định. Mặc dù T-LGLL có tiên lượng sống còn tương đối cao (tỷ lệ sống 10 năm là 70%) [2], nhưng tỷ lệ phụ thuộc truyền máu lên tới 35% [3], gây ra gánh nặng lớn trong điều trị khi chưa có phác đồ tiêu chuẩn. Các biểu hiện lâm sàng chính bao gồm giảm các dòng tế bào máu như giảm bạch cầu trung tính (80% bệnh nhân, 45% nặng và 15-56% bị nhiễm trùng tái phát), thiếu máu (48-73%, 8-19% là dạng giảm sản hồng cầu đơn thuần), và giảm tiểu cầu (19-36%). Hơn 50% bệnh nhân có tăng số lượng tế bào LGL ($\geq 4 \times 10^9/L$) [1]. Ngoài ra, bệnh nhân có thể có lách to (20-50%), gan to (10-20%) và nổi hạch (khoảng 5%). Khoảng một phần ba số bệnh nhân không có triệu chứng khi được chẩn đoán [5]. Cơ chế sinh bệnh của T-LGLL vẫn đang được làm rõ, với bằng chứng liên quan đến quần thể lympho T đơn dòng thoát khỏi tín hiệu chết theo chương trình do kích hoạt bởi một kháng nguyên, dẫn đến viêm mạn và tự miễn. Đột biến

STAT3 đóng vai trò then chốt trong việc duy trì sự sống còn của quần thể này [4]. Do cơ chế chung của các bệnh lý này xoay quanh tế bào tự hoạt hóa, việc điều trị chủ yếu tập trung vào ức chế miễn dịch tế bào. Phương pháp điều trị phổ biến hiện nay là đơn trị liệu với một trong ba thuốc ức chế miễn dịch: Methotrexate, Cyclophosphamide hoặc Cyclosporin A, với tỷ lệ đáp ứng ban đầu dao động từ 21% đến 85% [5]. Tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học, đã ghi nhận một số trường hợp được chẩn đoán và điều trị T-LGLL bằng thuốc ức chế miễn dịch, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả điều trị ban đầu trên nhóm bệnh nhân này tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các trường hợp được chẩn đoán T-LGLL tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học từ 01/2019 đến 12/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca tiến hành từ 06/2024 đến 12/2024.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng:

Bệnh nhân được chẩn đoán T-LGLL dựa trên giải phẫu bệnh tủy xương và dấu ấn miễn dịch máu hoặc tủy xương từ 01/2019 đến 12/2023. Bệnh nhân được điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch với MTX (Methotrexate) (10mg/m²/tuần) hoặc Cyclosporin A (CsA) (3-5 mg/kg/ngày) hoặc Cyclophosphamide (100mg/ngày) hoặc kết hợp các thuốc trên. Prednisone có thể được xem xét kết hợp với MTX trong trường hợp giảm bạch cầu hạt nặng.

Hình ảnh sinh thiết tủy và dấu ấn miễn dịch điển hình của T-LGLL: Xâm nhập lympho phân bố mô kẽ hoặc nội mạch. Cụm

tế bào T độc gồm các cụm ≥ 6 tế bào Granzyme B+ hoặc ≥ 8 tế bào CD8+. Không tăng tế bào non. Các dấu hiệu phụ bao gồm: tăng nhẹ hồng cầu lưới, hiện tượng chết tế bào, tăng đại thực bào, đôi khi có xơ hóa reticulin (độ 2-3 trong ~50-60%). Dấu ấn đặc trưng dòng T độc trưởng thành: CD3+, CD8+(CD4 âm hoặc CD8 dương > CD4), CD5 dim, CD7+, TCR $\alpha\beta$ + Granzyme B+, TIA1+, Perforin+ (biểu hiện chức năng gây độc tế bào), CD57+, CD16+ [6].

Theo Jadee L. Neff và cộng sự, bệnh bạch cầu T-LGLL cần phân biệt với tình trạng tăng T-LGLL phản ứng với sự bất thường của 2 trong 3 yếu tố: sinh thiết tủy, dấu ấn miễn dịch và sinh học phân tử [7].

Hiện tại chưa có hướng dẫn chính thức về tiêu chuẩn chẩn đoán xác định cho T-LGLL, do đó trong nguồn lực cho phép trong nghiên cứu này, chúng tôi đưa vào nghiên cứu những người bệnh thỏa tiêu chuẩn sau:

- Lâm sàng: giảm các dòng tế bào máu, có thể kèm lách to mà không giải thích được bằng các bệnh lý khác.
- Sinh thiết tủy cho thấy sự xâm nhập tế bào T bất thường vào xoang tủy của tủy xương.
- Dấu ấn/hóa mô miễn dịch ghi nhận quần thể lympho T bất thường phù hợp T-LGLL.

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn đánh giá:

- Đáp ứng hoàn toàn nếu: Hb > 12g/dL và tiểu cầu > 150K/uL và Neutrophil > 1,5K/uL.
- Đáp ứng một phần nếu: Hb > 8g/dL và tiểu cầu > 50K/uL và Neutrophil > 0,5K/uL.
- Thời điểm đánh giá: 4 tháng sau khi khởi động phác đồ điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

12/2023.

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu mô tả tổng số 11 ca bệnh được chẩn đoán T-LGLL trong khoảng thời gian từ tháng 1/2019 đến

Đặc điểm lâm sàng và sinh học người bệnh

Bảng 1. Đặc điểm ban đầu của người bệnh

	Nghiên cứu này	Nghiên cứu của Taekeun Park [3]
Đặc điểm	Số lượng (%) (N=11)	Số lượng (%) (N=67)
Tuổi <i>Trung vị tại thời điểm chẩn đoán (khoảng), năm</i>	46 (31-69)	56 (16-80)
Giới tính		
Nữ	7 (63%)	34 (51)
Nam	4 (37%)	33 (49)
Biểu hiện lâm sàng		
Lách to	6 (54,5%)	25 (37%)
Gan to	1 (9,1%)	7 (10%)
Hạch to	1 (9,1%)	5 (7%)
Triệu chứng B	4 (36,4%)	3 (4%)
Biểu hiện huyết học		
Thiếu máu (Hb<12g/dL)	11 (100%)	49 (73%)
Phụ thuộc truyền hồng cầu	4 (36%)	19 (28%)
Giảm bạch cầu trung tính (<1500/ μ L)	4 (36,4%)	51 (76%)
Giảm bạch cầu trung tính nặng (<500/ μ L)	1 (9,1%)	14 (21%)
Giảm tiểu cầu < 150K/ μ L	2 (18,2%)	19 (28%)
Tăng lympho bào >4K/ μ L	1 (9,1%)	47 (70%)

Nhận xét: Nghiên cứu bao gồm 11 bệnh nhân, với tuổi trung vị là 64 (khoảng tứ phân vị 59-83). Tỷ lệ nam/nữ là 4/7. Về đặc điểm lâm sàng, 3 bệnh nhân (27,3%) có triệu chứng B, trong đó sốt là biểu hiện thường gặp nhất (3 bệnh nhân). Tất cả 11 bệnh nhân (100%) đều có gan to và lách to. Hạch to được ghi nhận ở 4 bệnh nhân (36,4%). Các bệnh lý đi kèm được ghi nhận bao gồm bệnh tự miễn (3 bệnh nhân), đái tháo đường (2 bệnh nhân), nhiễm HIV (1 bệnh nhân) và bệnh Alpha Thalassemia (1 bệnh nhân). Về các chỉ số huyết học, giá trị trung vị của hemoglobin là 7,6 g/dL, bạch cầu là 5,16

G/L, lymphocyte là 1,93 G/L, neutrophil là 1,81 G/L và tiểu cầu là 298 G/L. Ghi nhận có 4 bệnh nhân (36,4%) bị giảm bạch cầu hạt (Neutrophil < 1,5 G/L), trong đó 1 bệnh nhân (9,1%) bị giảm ở mức độ nặng (Neutrophil < 0,5 G/L). Có 4 bệnh nhân (36,4%) phụ thuộc truyền máu tại thời điểm chẩn đoán.

Đặc điểm sinh thiết tủy xương và dấu ấn miễn dịch thời điểm chẩn đoán

HMMD đã xác nhận sự xâm nhiễm của tế bào lympho T ở tất cả các bệnh nhân. Kiểu xâm nhiễm rất đa dạng, trong đó kiểu xâm nhiễm nội xoang (intrasinusoidal), một dấu

hiệu đặc trưng, được ghi nhận ở các ca 5, 6, 7, 8 và 10. Các kiểu xâm nhiễm khác bao gồm dạng nốt và mô kẽ (ca 3), dạng cụm (ca 9) và ngoài nốt (ca 1). Về kiểu hình miễn dịch, hầu hết các trường hợp đều biểu hiện sự chiếm ưu thế của tế bào T độc với CD8 dương tính. Tất cả các ca được phân tích đều dương tính với TIA1, một dấu ấn của tế bào T gây độc. Tuy nhiên, biểu hiện của Granzyme B lại không đồng nhất; các ca 2, 8 và 11 dương tính với dấu ấn này, trong khi các ca còn lại thì âm tính. Đáng chú ý, ca 11 có kiểu hình đặc biệt với CD8 âm tính trên HMMD. Flow cytometry (kỹ thuật tế bào

dòng chảy) đã phát hiện các quần thể lympho T bất thường ở đa số bệnh nhân có dữ liệu. Các đặc điểm kinh điển của T-LGLL đã được ghi nhận, bao gồm biểu hiện CD5 mờ (dim) ở các ca 1, 5, 6, 8 và 10, và sự hiện diện của dấu ấn CD57 ở các ca 3, 4, 5, 6, 8, 10 và 11. Một số trường hợp cho thấy các kiểu hình đặc biệt, như ca 6 có quần thể tế bào T mang TCR gamma-delta ($\gamma\delta$), và ca 11 có kiểu hình CD4 và CD8 đều âm tính (double-negative). Cần lưu ý rằng ở ca 7, kết quả flow không cho thấy bất thường rõ ràng và ca 9 không có dữ liệu flow cytometry để phân tích.

Bảng 2. Đáp ứng sau các đợt điều trị (N=11)

Đợt điều trị	Phác đồ	Số ca (n)	Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Đáp ứng một phần (PR)	Không đáp ứng (NR)	Tỉ lệ đáp ứng chung (ORR)
Đợt 1	Tổng số	11	2	2	7	36,40%
	Đơn trị MTX	3	0	1	2	33,30%
	Đơn trị CsA	2	0	0	2	0%
	MTX + Cyclosporin A	4	1	1	2	50,00%
	MTX + Methylprednisolone	1	1	0	0	100%
	MTX + CsA + steroid	1	0	0	1	0%
Đợt 2	Tổng số	4	0	1	3	25,00%
	MTX + Cyclosporin A	3	0	0	3	0%
	CsA + Cyclophosphamide	1	0	1	0	100%
Đợt 3	Tổng số	2	1	1	0	100%
	CsA + Cyclophosphamide	2	1	1	0	100%

Số ca (n) ở Đợt 2 và 3 là số bệnh nhân được chuyển sang điều trị tiếp sau khi không đáp ứng ở đợt trước

Bảng 2 cho thấy đợt điều trị đầu tiên (11 ca) ghi nhận 2 trường hợp đáp ứng hoàn toàn (CR), 2 trường hợp đáp ứng một phần (PR) và 7 ca không đáp ứng (NR). Trong đó, các phác đồ đơn trị (5 ca) có 1 ca đạt PR, còn các

phác đồ kết hợp (6 ca) có 2 ca CR và 1 ca PR. Đợt điều trị thứ 2 (4 ca): Ghi nhận 1 ca đạt PR với phác đồ CsA + Cyclophosphamide và 3 ca không đáp ứng với phác đồ MTX + CsA. Trong đợt điều trị thứ 3 hai bệnh nhân đều đáp ứng với phác đồ CsA + Cyclophosphamide (1 CR, 1 PR).

Bảng 3. Biến cố bất lợi

Số lượng ca	Biến cố bất lợi	Mức độ (CTCAE v5.0)	Nguyên nhân nghi ngờ	Hướng xử trí	Thời gian thuyên giảm (ngày)
1/11	Giảm bạch cầu hạt	Độ 3	Cyclophosphamide	Giảm liều thuốc	7
1/11	Tổn thương thận cấp	Độ 3	Cyclosporin A	Giảm liều thuốc	21
1/11	Nôn ói	Độ 2	Không rõ loại thuốc	Điều trị triệu chứng (chống nôn)	7
1/11	Tăng bilirubin máu	Độ 3	Cyclosporin A	Tạm ngưng thuốc, sau đó khởi động lại liều thấp	42

Nhận xét: Biến cố bất lợi xảy ra ở 4 trường hợp tuy nhiên đều các biến cố thuyên giảm với các phương án xử trí như giảm liều thuốc, thêm thuốc hỗ trợ (chống nôn). 7/11 bệnh nhân còn lại không ghi nhận biến cố bất lợi trong quá trình theo dõi.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm người bệnh phân tích các đặc điểm ban đầu của 11 bệnh nhân T-LGLL trong nghiên cứu cho thấy những điểm tương đồng và khác biệt đáng chú ý khi so sánh với các báo cáo y văn quốc tế, đặc biệt là nghiên cứu của Taekeun Park và cộng sự trên 67 bệnh nhân ở châu Á.

Tuổi và giới tính

Tuổi chẩn đoán: Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán trong nghiên cứu này là 46 tuổi (khoảng từ 31-69). Con số này trẻ hơn đáng kể so với tuổi trung vị 56 trong nghiên cứu của Taekeun Park và các báo cáo khác trong y văn, thường ghi nhận tuổi khởi phát bệnh vào khoảng 60-66,5 tuổi. Các tác giả cho rằng sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nhỏ (N=11) chưa mang tính đại diện, yếu tố

dịch tễ hoặc môi trường đặc thù tại Việt Nam, hoặc do hệ thống y tế giúp bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm hơn. Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nữ giới chiếm ưu thế với 63% (7/11 ca). Trong khi đó, nghiên cứu của Taekeun Park cho thấy tỷ lệ nam và nữ gần như cân bằng (51% nữ), và nhiều nghiên cứu lớn khác cũng không ghi nhận sự khác biệt rõ rệt về giới.

Biểu hiện lâm sàng

Lách to là biểu hiện lâm sàng phổ biến trong nhóm nghiên cứu, xuất hiện ở 54,5% số bệnh nhân. Tỷ lệ này cao hơn so với con số 37% trong nghiên cứu của Park nhưng vẫn nằm trong khoảng 20-50% được báo cáo trong y văn. Triệu chứng B có 36,4% bệnh nhân trong nghiên cứu này có triệu chứng B, một tỷ lệ cao hơn đáng kể so với chỉ 4% trong đoàn hệ của Park và mức 20-30% thường thấy trong các báo cáo khác. Tỷ lệ gan to (9,1%) và hạch to (9,1%) trong nghiên cứu này là tương đối thấp và gần với các số liệu của Park (gan to 10%, hạch to 7%).

Đặc điểm huyết học

Thiếu máu và phụ thuộc truyền máu: Một

điểm nổi bật là tất cả bệnh nhân (100%) trong nghiên cứu đều bị thiếu máu ($Hb < 12g/dL$), cao hơn tỷ lệ 73% của Park. Tỷ lệ bệnh nhân phụ thuộc truyền hồng cầu là 36%, cao hơn một chút so với 28% trong nghiên cứu của Park nhưng phù hợp với khoảng 20-35% được ghi nhận trong y văn.

Giảm bạch cầu trung tính: Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính ($<1500/\mu L$) là 36,4% và giảm mức độ nặng ($<500/\mu L$) là 9,1%. Chúng tôi nhận thấy rằng tỷ lệ này có vẻ thấp hơn so với các báo cáo trong y văn, khi tình trạng này có thể ảnh hưởng đến 80% bệnh nhân. Nghiên cứu của Park cũng ghi nhận tỷ lệ cao hơn nhiều với 76% bị giảm bạch cầu trung tính và 21% ở mức độ nặng.

Giảm tiểu cầu và tăng lympho bào: tỷ lệ giảm tiểu cầu ($<150K/\mu L$) là 18,2%, không khác biệt nhiều so với 28% của Park. Tuy nhiên, một sự khác biệt lớn được ghi nhận ở tình trạng tăng lympho bào ($>4K/\mu L$), chỉ xuất hiện ở 9,1% bệnh nhân trong nghiên cứu này so với 70% trong nghiên cứu của Park.

Đặc điểm tủy xương: Chẩn đoán T-LGLL phức tạp, cần tích hợp thông tin lâm sàng, hình thái tế bào máu ngoại vi (tế bào LGL điển hình), phân tích dấu ấn miễn dịch (Flow Cytometry - tính đơn dòng tế bào T), và thường cả sinh thiết tủy xương. Nghiên cứu nhấn mạnh vai trò thiết yếu của sinh thiết tủy xương và hóa mô miễn dịch (HMMD) trong chẩn đoán T-LGLL tại Việt Nam, nơi xét nghiệm phân tử chuyên sâu (TCR, STAT3) có thể chưa phổ biến. Kết quả HMMD (10/11 ca) cho thấy rõ sự thâm

nh nhiễm tủy xương bởi lympho T. Kiểu hình thâm nhiễm đặc trưng là xâm nhập xoang tủy, kèm thâm nhiễm mô kẽ hoặc tạo nốt/đám nhỏ trong khoang tủy, gợi ý mạnh cho T-LGLL. Phát hiện tế bào T biểu hiện CD3+, ưu thế CD8+, và dương tính TIA1+ bằng HMMD củng cố chẩn đoán, ngay cả khi đánh giá HE (Hematoxylin and Eosin) ban đầu không rõ ràng. Ví dụ, ca bệnh số 8 không thấy thâm nhiễm trên HE, nhưng HMMD phát hiện quần thể T-cell dạng xoang, khẳng định giá trị HMMD trong phát hiện thâm nhiễm kín đáo hoặc không điển hình. Giảm/mất biểu hiện CD5 và/hoặc CD2 ở một số ca cũng là đặc điểm gợi ý. Phân tích dấu ấn miễn dịch bằng Flow Cytometry xác định quần thể lympho T bất thường ở đa số ca (ví dụ: CD8+, CD5 mờ, mất CD7, CD57+, TCR gamma delta). Các trường hợp âm tính CD4 và CD8 như ca 11 cũng đã được mô tả [5]. Tuy nhiên, một số ca không ghi nhận rõ quần thể bất thường trên Flow Cytometry, có thể do độ nhạy kỹ thuật, vấn đề lấy mẫu (tế bào LGL khu trú ở tủy xương/lách hơn máu ngoại vi), hoặc kiểu hình miễn dịch tế bào LGL bệnh lý không khác biệt nhiều so với tế bào T bình thường khi dùng panel kháng thể hạn chế.

Hiệu quả điều trị

Hiệu quả điều trị trong nghiên cứu này ghi nhận tỉ lệ đáp ứng chung với phác đồ đầu tay là 36,4%. Tỉ lệ này nằm trong khoảng dao động từ 21% đến 85% được báo cáo trong y văn cho các phác đồ ức chế miễn dịch, tuy nhiên thuộc về giới hạn dưới của khoảng này [2,5]. Cụ thể hơn, đơn trị liệu

bằng Methotrexate trong đoàn hệ này có tỉ lệ đáp ứng là 33,3%, một con số thấp hơn so với mức 38-60% được ghi nhận trong các nghiên cứu quốc tế khác. Từ kết quả đáp ứng thấp của phác đồ đơn trị liệu đầu tay, một số trường hợp đã được chỉ định phối hợp thuốc ức chế miễn dịch từ 2 trong 3 thuốc đơn trị liệu này. Hiệu quả điều trị có sự khác biệt giữa việc sử dụng một loại thuốc (đơn trị) và kết hợp nhiều loại thuốc.

Phân tích hiệu quả theo từng phác đồ

1. Điều trị đầu tay (đợt 1)

Hiệu quả điều trị có sự khác biệt giữa việc sử dụng một loại thuốc (đơn trị) và kết hợp nhiều loại thuốc.

Phác đồ Đơn trị (Tỉ lệ đáp ứng thấp): Methotrexate (MTX) đơn trị: Có 1/3 ca đạt đáp ứng một phần (tỉ lệ 33,3%). Đây là con số thấp hơn so với các nghiên cứu quốc tế (38-60%). Cyclosporin A (CsA) đơn trị: Cả 2 ca đều không đáp ứng (tỉ lệ 0%).

Phác đồ Kết hợp (Tỉ lệ đáp ứng cao hơn): MTX + Cyclosporin A cho tỉ lệ đáp ứng 50% (1 ca CR, 1 ca PR trên tổng số 4 ca). Phác đồ này cho thấy tiềm năng cải thiện kết quả điều trị so với đơn trị. MTX + Methylprednisolone ghi nhận 1 ca duy nhất và đạt đáp ứng hoàn toàn (100%).

2. Điều trị các đợt sau

Đối với những bệnh nhân không đáp ứng ở đợt đầu, việc chuyển đổi phác đồ là một chiến lược cần thiết và đã cho thấy hiệu quả. Đợt 2 và 3 sử dụng phác đồ kết hợp Cyclosporin A + Cyclophosphamide đã tỏ ra hiệu quả

- Trong đợt 2, 1 ca điều trị bằng phác đồ

này đã đạt đáp ứng một phần.

- Trong đợt 3, cả 2 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ này đều đáp ứng (1 ca đạt CR, 1 ca đạt PR).

Kết luận về hiệu quả: Nghiên cứu cho thấy hiệu quả của các phác đồ ức chế miễn dịch đầu tay còn hạn chế, đặc biệt là khi sử dụng đơn trị liệu. Tuy nhiên, các phác đồ kết hợp, đặc biệt là MTX kết hợp Cyclosporin A ở bước đầu và CsA + Cyclophosphamide ở các bước sau, cho thấy tiềm năng cải thiện kết quả điều trị. Những kết quả này nhấn mạnh sự cần thiết của việc theo dõi sát sao và cá thể hóa phác đồ điều trị cho bệnh nhân T-LGLL.

Đánh giá độc tính của thuốc

Nghiên cứu ghi nhận một số biến cố bất lợi (AEs) liên quan đến điều trị, chủ yếu ở mức độ trung bình đến nặng (độ 2-3 theo CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events). Các AEs bao gồm giảm bạch cầu hạt (liên quan đến Cyclophosphamide), tổn thương thận cấp và tăng bilirubin máu (liên quan đến Cyclosporin A), và nôn ói (khó xác định nguyên nhân cụ thể). Các độc tính này nhìn chung phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của các thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng. Cyclophosphamide có nguy cơ gây suy tủy, Cyclosporin A nổi tiếng với độc tính trên thận và gan. MTX (mặc dù không ghi nhận AE trong nghiên cứu nhưng là thuốc phổ biến) có thể gây loét miệng, độc gan, suy tủy. Tỷ lệ bệnh nhân gặp AE độ 3 là 3/11 (27%), bao gồm giảm bạch cầu hạt, tổn thương thận cấp và tăng bilirubin máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Moignet Aline and Lamy Thierry** (2018), "Latest advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia", *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 38(38), pp. 616-625.
2. **Lamy Thierry and Loughran Jr Thomas P** (2011), "How I treat LGL leukemia", *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 117(8), pp. 2764-2774.
3. **Park Taekeun, et al.** (2024), "Clinical characteristics and treatment outcomes of Asian patients with T-cell large granular lymphocytic Leukemia: a single-center analysis of 67 cases", *Annals of Hematology*. 103(4), pp. 1235-1240.
4. **Couette Nina, et al.** (2022), "Pathogenesis and Treatment of T-Large Granular Lymphocytic Leukemia (T-LGLL) in the Setting of Rheumatic Disease", *Frontiers in Oncology*. Volume 12 - 2022.
5. **Benoît Bareau, et al.** (2010), "Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases", *Haematologica*. 95(7), pp. 1534-1541.
6. **Lamy Thierry, et al.** (2017), "LGL leukemia: from pathogenesis to treatment", *Blood*. 129(7), pp. 1082-1094.
7. **Neff Jadee L., et al.** (2013), "Distinguishing T-cell Large Granular Lymphocytic Leukemia from Reactive Conditions: Laboratory Tools and Challenges in Their Use", *Surgical Pathology Clinics*. 6(4), pp. 631-639.
8. **Dinmohamed AG, et al.** (2016), "Population-based analyses among 184 patients diagnosed with large granular lymphocyte leukemia in the Netherlands between 2001 and 2013", *Leukemia*. 30(4), pp. 1449-1451.

ĐẶC ĐIỂM ĐỘC TÍNH THẦN KINH DO METHOTREXATE Ở NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Phan Thị Thu Trang¹, Hồ Hữu Sơn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Độc tính thần kinh (ĐTTK) do methotrexate (MTX) đã được ghi nhận từ lâu, nặng nhất là bệnh não chất trắng. Nghiên cứu này mô tả các ca bệnh được chẩn đoán ĐTTK do MTX tại Bệnh Viện Nhi đồng 2 (BVND2).

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả 8 trường hợp bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) được chẩn đoán ĐTTK do MTX tại BVND2 từ 2017-2022.

Kết quả: Tuổi trung vị khi chẩn đoán ĐTTK do MTX là 5 tuổi. Giai đoạn phát hiện ĐTTK do MTX: 50% duy trì, 37,5% trung gian 2, tấn công 12,5%. Có 87,5% người bệnh đã thực hiện trên 11 lần bơm hóa chất MTX vào khoang nội tủy (intrathecal - IT) khi có ĐTTK; 87,5% biểu hiện thần kinh xuất hiện từ 8 ngày sau IT hoặc truyền MTX gần nhất. Tất cả người bệnh đều có co giật trong đó 25% co giật tái diễn nhiều đợt. Yếu chi gặp ở 50% người bệnh, 37,5% có rối loạn tri giác. Phục hồi biểu hiện thần kinh trong 24h ở 87,5% các ca bệnh. Có 75% người bệnh có dùng thuốc cắt cơn co giật, 25% duy trì thuốc chống động kinh; 100% có chích calcifolate sau co giật, tiếp tục hóa trị MTX sau đó. Ghi nhận 50% ca bất thường hình ảnh bệnh não chất trắng. Các trường hợp đều ổn định sau ngưng hóa trị. **Kết**

luận: ĐTTK do MTX thường được phát hiện các giai đoạn hóa trị sau, bệnh cảnh lâm sàng và xét nghiệm ở mức độ khác nhau. Người bệnh vẫn có thể dung nạp thuốc MTX và tự ổn định 1 phần sau khi ĐTTK do MTX.

Từ khóa: bạch cầu cấp dòng lympho, độc tính thần kinh do MTX, bệnh não chất trắng.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF MTX-INDUCED NEUROTOXICITY IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS AT CHILDREN HOSPITAL NO2

Background: Methotrexate (MTX) -induced neurotoxicity was recorded longtime and the most serious of which is leukoencephalopathy. This study describes patients with MTX-induced neurotoxicity at Children hospital No2 (CH2). **Methods:** cases report of 8 Acute lymphoblastic Leukemia (ALL) patients with MTX-induced neurotoxicity at CH2 from 2017 -2022. **Result:** The median age at diagnosis of MTX-induced neurotoxicity was 5 years. MTX-induced neurotoxicity was detected in maintenance 50%, in 2nd interim maintenance 37.5%, in induction 12.5%. There was 87.5% of patients who had the intrathecal (IT) MTX over 11 times; 87.5% of cases appeared this side effect from day 8 after the most recent MTX IT or MTX infusion procedure. All patients got convulsions and recurrent seizures was noted in 25% of cases. Limb weakness was detected in 50% of cases, impaired consciousness was confirmed in 37.5% of patients. Neurological recovery within 24 hours in 87,5% of patients. Anticonvulsant drugs

¹Khoa Ung Bướu - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thu Trang

SĐT: 0979540110

Email: thutrangch2@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

were indicated for 75% of patients, 25% of group maintained antiepileptic drugs. Calcifolate rescue was noted in all cases but no one stopped MTX permanently. Research recorded leukoencephalopathy in 50% of patients. All cases were stable after treatment completion. **Conclusion:** MTX-induced neurotoxicity is usually detected in the later stages, presenting with different clinical and laboratory manifestations. The patient was able to tolerate MTX and partially self-stabilize despite MTX-induced neurotoxicity.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, MTX-induced neurotoxicity, leukoencephalopathy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong phác đồ điều trị BCCDL, MTX là một thuốc quan trọng trong kiểm soát và dự phòng tái phát hệ thần kinh trung ương (TKTW) [1]. Tuy nhiên, MTX có thể gây ĐTTK cấp tính, bán cấp và lâu dài tần suất 3-10%. ĐTTK do MTX được định nghĩa là những ĐTTK có triệu chứng, có hoặc không có bệnh não chất trắng, liên quan về mặt thời gian với MTX tiêm tĩnh mạch (IV) hoặc IT, các chẩn đoán phân biệt được loại trừ hợp lý. MTX khi bị ngưng có thể tăng nguy cơ tái phát [2].

Hoạt động chính của MTX là ức chế enzym dihydrofolate reductase, enzym này cần thiết để khử Dihydrofolate thành Tetrahydrofolat (THF). Thiếu THF dẫn đến cạn folate nội bào, giảm tổng hợp cả purin và pyrimidine. THF can thiệp rõ rệt vào các phản ứng chuyển hóa methyl, rất quan trọng đối với sự hình thành protein, lipid và myelin, có lẽ dẫn đến quá trình khử myelin. Nồng độ methionine và S-adenosyl methionine trong dịch não tủy giảm và nồng độ S-adenosyl homocysteine và homocysteine tăng lên. Nồng độ

homocysteine trong máu tăng cao liên quan đến tổn thương tế bào nội mô và nhồi máu, dẫn tới biểu hiện của tổn thương mạch máu của ĐTTK MTX [2], [3]. Các biểu hiện của ĐTTK MTX có liên quan tới liều, đường dùng, bài tiết thuốc, leucovorin giải độc, các thuốc chống ung thư khác đồng thời và được động học [2].

Viêm màng não vô trùng xảy ra 10% người bệnh MTX IT, từ 2 đến 4 giờ sau khi tiêm thuốc, tự giới hạn 12 đến 72 giờ nếu nghiêm trọng, có thể dùng corticosteroid ngắn hạn. Có thể được ngăn ngừa viêm màng não vô trùng khi dùng đồng thời MTX với Hydrocortison IT hoặc Corticosteroid uống. Một số có thể được điều trị lại bằng MTX mà không gặp vấn đề gì [2].

Bệnh lý tủy thoát qua là một biến chứng hiếm gặp của IT MTX, biểu hiện bằng tiến triển rối loạn chức năng tủy sống đơn độc trong nhiều giờ đến nhiều ngày mà không có tổn thương chèn ép. Bệnh thường thoáng qua, liên quan nhiều nhất đến IT MTX, có xạ trị sọ não (RT) đồng thời. Hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) T2W (T2-weighted) cho thấy tín hiệu bất thường [4].

Bệnh não cấp tính và bán cấp tính: thường gặp nhất sau MTX liều cao 2 đến 14 ngày, kéo dài từ 15 phút đến 72 giờ, tự ổn không để lại di chứng; có thể điều trị lại MTX. MTX liều cao hàng tuần hoặc cách tuần, đường uống liều thấp kéo dài và IT có thể tạo ra hội chứng "giống như đột quỵ" bán cấp với dấu thần kinh khu trú thoáng qua, lơ mơ và đôi khi co giật. Hình ảnh có thể bình thường, hoặc trên MRI có các vùng hạn chế khuếch tán và các tổn thương tăng tín hiệu T2 không ngấm thuốc trong chất trắng. Phân tích dịch não tủy (cerebrospinal fluid – CSF) thường là bình thường, nhưng điện não đồ (electroencephalogram - EEG) có thể cho

thấy sóng chậm lan tỏa và hình ảnh trọng số khuếch tán có thể bất thường [4].

Bệnh não chất trắng: là một biến chứng muộn của MTX IT, thường xảy ra sau 6 tháng điều trị và khi tổng liều MTX IT tích lũy quá 140 mg, dễ xảy ra khi xạ não đồng thời hoặc MTX (IV) trước đó, thường có triệu chứng thần kinh, bệnh có phụ thuộc vào liều MTX và đường dùng. Lâm sàng biểu hiện suy giảm dần chức năng nhận thức theo tháng, năm sau khi điều trị MTX, từ mất khả năng học tập nhẹ đến sa sút trí tuệ tiến triển, buồn ngủ, co giật, mất điều hòa và liệt nửa người. Diễn tiến lâm sàng không đồng nhất, có thể ổn định hoặc cải thiện sau khi ngừng MTX, nhưng cũng có thể tiến triển. Bệnh não chất trắng hoại tử lan tỏa, hiếm gặp trong bệnh não chất trắng do MTX, không thể đảo ngược và có thể tử vong. Chẩn đoán hỗ trợ bởi CT scan và MRI, thường thấy teo não và tổn thương chất trắng lan tỏa. Trên CT scan có tổn thương không ngấm thuốc đặc trưng, trong khi MRI có các vùng có cường độ tín hiệu cao được ghi nhận trên T2W. Hiện chưa có điều trị hiệu quả [5].

Điều trị: Các báo cáo cho thấy vai trò của aminophylline theo cơ chế tác động tăng nồng độ adenosine và giảm tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh amin sinh học khi dùng MTX, hoặc dextromethorphan theo cơ chế là homocysteine là chất chủ vận của thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) và dextromethorphan là chất đối kháng hoặc liều cao các chất chuyển hóa chính của con đường vận chuyển methyl bao gồm S-adenosylmethionine, folinate, cyanocobalamin và methionine tuy nhiên chưa có phương pháp chuẩn. Chưa rõ ràng nên ngừng MTX vì ĐTTK hay không. Nếu có bệnh não chất trắng hoại tử lan tỏa nên ngừng thuốc [5].

Tại BVNĐ2 một số ca bệnh đã được chẩn đoán ĐTTK do MTX khi ghi nhận xuất hiện mới triệu chứng thần kinh, có liên quan về thời gian với MTX (IV) hoặc IT. Người bệnh được đánh giá thần kinh, làm đầy đủ hình ảnh sọ não, huyết học, sinh hóa, dịch não tủy loại trừ tổn thương nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, xuất huyết, huyết khối, tái phát não. Việc mô tả các trường hợp sẽ phần nào cung cấp thông tin thực tế, làm cơ sở để nâng cao chẩn đoán, là tiền đề cho các nghiên cứu lớn về sau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Tiêu chuẩn chọn bệnh: hồ sơ thỏa các tiêu chí

- BCCDL có chẩn đoán ĐTTK do MTX trên hồ sơ (mã CD91: BCCDL-G92.8: Bệnh não nhiễm độc khác).

- Tiền căn không co giật, động kinh hoặc các rối loạn thần kinh khác trước khi chẩn đoán BCCDL.

- Hồ sơ nội trú hoặc ngoại trú đủ thông tin kết quả các xét nghiệm sau:

- Xét nghiệm cơ bản: tổng phân tích tế bào máu, CRP hoặc procalcitonin, chức năng đông máu, AST, ALT, Urê, creatinin, điện giải đồ.

- Sinh hóa, tế bào, cấy dịch não tủy tại BVNĐ 2.

- Phân tích dịch não tủy đánh giá tế bào non tại Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học.

- Chẩn đoán hình ảnh: có ít nhất 1 kết quả chụp CTscan sọ không cản quang, CTscan sọ cản quang hoặc MRI sọ não.

- Người bệnh còn đang theo dõi, tái khám tới năm 2024.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Hồ sơ thiếu 1 phần thông tin kết quả các xét nghiệm trên.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả

hàng loạt ca người bệnh BCCDL chẩn đoán ĐTTK do MTX tại BVNĐ2 từ 2017-2022 và theo dõi tới 2024. Lâm sàng, kết quả dịch não tủy, hình ảnh, EEG nếu có, điều trị, kết quả, diễn tiến được đưa vào phân tích.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình khi được chẩn đoán BCCDL là 4 tuổi. Tuổi khi có ĐTTK do MTX là 5 tuổi. Có 2 bé gái và 6 bé trai. Có 7/8 người bệnh là BCCDL B.

3.2. Báo cáo trường hợp

Ca 1: Co giật 3 cơn trong 1 ngày, yếu 2 chi dưới 3/5, 12 ngày sau điều trị MTX IT duy trì tháng 2 (11 tháng sau hóa trị), phục hồi trong 3 ngày; CSF bình thường, CT scan có cản quang sọ: vôi hóa chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu; EEG bình thường; cắt cơn bằng midazolam (IV), không duy trì thuốc chống co giật. Đã hoàn tất điều trị 5 năm, không tái diễn co giật.

Ca 2: Co giật 1 cơn toàn thể sau 9 ngày sau điều trị MTX IT kèm MTX (IV) liều thấp giai đoạn trung gian 2 (8 tháng sau hóa trị). CSF bình thường, CT scan sọ có cản quang bình thường; EEG không làm; cắt cơn bằng midazolam (IV), không duy trì thuốc chống co giật. Đã hoàn tất điều trị 5 năm, không tái diễn co giật.

Ca 3: Co giật 1 cơn toàn thể 12 ngày sau điều trị MTX IT duy trì tháng 11 (19 tháng sau hóa trị). CSF bình thường, CT scan sọ có cản quang bình thường; EEG không làm. Đã hoàn tất điều trị 7 năm, không tái diễn co giật.

Ca 4: Co giật 1 cơn toàn thể 10 ngày sau điều trị MTX IT kèm MTX (IV) liều thấp giai đoạn trung gian 2 (8 tháng sau hóa trị). CSF bình thường, CT scan sọ không cản quang bình thường; EEG không làm. Đã

hoàn tất điều trị 4 năm, không tái diễn co giật.

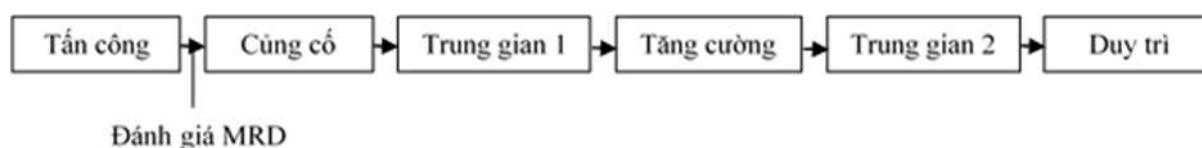
Ca 5: Co giật 4 cơn trong 1 ngày, mất tri giác; yếu 2 chi dưới 3/5 vào 10 ngày sau điều trị IT MTX kèm MTX (IV) liều thấp giai đoạn trung gian 2 (8 tháng sau hóa trị), phục hồi trong 24h. CSF bình thường, CTscan không cản quang: vôi hóa chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu; MRI ghi nhận khuếch tán hạn chế trên DWI/Tín hiệu T2 tăng +/- FLAIR vùng chất trắng dưới vỏ vùng trên lều; EEG: Sóng động kinh. Người bệnh co giật tái diễn, dùng thuốc chống động kinh ở 3 đợt co giật sau. Đã hoàn tất điều trị 3 năm, không tái diễn co giật.

Ca 6: Co giật 2 cơn toàn thể trong 1 ngày, mất tri giác thoáng qua, yếu tứ chi 3/5 vào ngày 2 sau mũi MTX IT gần nhất, 10 ngày sau mũi IT đầu tiên, của giai đoạn tấn công; phục hồi trong 24h. Người bệnh không sốt, CSF bình thường, CT scan sọ cản quang bình thường; EEG không làm. Đã hoàn tất điều trị 6 năm, không tái diễn co giật.

Ca 7: Co giật 2 cơn trong 1 ngày, ngủ gà, yếu nhẹ tứ chi 3/5 vào 11 ngày sau lần MTX IT duy trì tháng 5 (13 tháng sau hóa trị), phục hồi trong 24h. CSF bình thường, CT scan sọ cản quang tổn thương vôi hóa thô vị trí chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu; EEG bình thường. Đã hoàn tất điều trị 2 năm, không tái diễn co giật.

Ca 8: Co giật 3 cơn trong 1 ngày, ngủ gà, không yếu chi, 10 ngày sau điều trị MTX IT duy trì tháng 5 (14 tháng sau hóa trị), phục hồi trong 24h. CSF bình thường, CT scan: vôi hóa chất trắng dưới vỏ thùy trán đỉnh và nhân bèo 2 bên; EEG: sóng động kinh đa ổ. Người bệnh co giật nhiều đợt, kèm mất tri giác thoáng qua, dùng thuốc chống động kinh 1 năm. Đã hoàn tất điều trị 4 năm, không tái diễn co giật.

3.3. Các giai đoạn điều trị BCCDL B theo phác đồ COG (Children's Oncology Group) hiệu chỉnh



Sơ đồ 1. Các giai đoạn điều trị bạch cầu cấp dòng lympho B

Trong giai đoạn 2017-2022 tại BVNĐ2, bệnh sau giai đoạn trung gian 1 tối đa đạt các giai đoạn trung gian đều theo sử dụng 1000mg, sau trung gian 2 tối đa đạt 1500mg. MTX (IV) liều thấp kết hợp MTX IT. **3.4. Biểu hiện lâm sàng của ĐTTK do MTX**

BCCDL T chỉ điều trị một giai đoạn trung gian. Tổng liều dự kiến MTX (IV) của người

Bảng 1. Biểu hiện thần kinh của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Người bệnh	Giai đoạn	Số mũi IT trước	Khoảng cách mũi IT trước	Sốt	Tiền căn co giật	Dấu hiệu thần kinh**	Ngày phục hồi
1	Duy trì	13	12	Không	Không	3 Con co giật, yếu 2 chi dưới/1 đợt nhập viện	3
2	Trung gian 2	11	9	Không	Không	1 Con co giật/1 đợt nhập viện	1
3	Duy trì	15	12	Không	Không	1 Con co giật/1 đợt nhập viện	1
4	Trung gian 2	11	8	Không	Không	1 Con co giật/1 đợt nhập viện	1
5	Trung gian 2	12	10	Không	Không	4 Con co giật, rối loạn tri giác, yếu 2 chi dưới/đợt nhập viện đầu 6 đợt co giật tiếp phía sau	1
6	Tấn công	2	3	Không	Không	2 Con co giật, rối loạn tri giác, yếu 2 chi dưới/1 đợt nhập viện	1
7	Duy trì	15	11	Không	Không	2 Con co giật, rối loạn tri giác, yếu 2 chi dưới/1 đợt nhập viện	1
8	Duy trì	15	10	Không	Không	3 Con co giật, rối loạn tri giác/1 đợt nhập viện 3 đợt co giật tiếp phía sau	1

Không ghi nhận có tăng áp lực nội sọ, tất cả đều có khám bác sĩ chuyên khoa thần kinh

Thời gian trung bình có biểu hiện là 10 tháng sau hóa trị. Thời gian khởi phát biểu hiện ĐTTK do MTX tập trung 50% duy trì, 37,5% trung gian 2, hiếm gặp sớm. Có 87,5% (7/8 ca) có số mũi IT trên 11; có 87,5% các ca biểu hiện từ 8 ngày sau IT, trung bình là 9 ngày, 1 ca ghi nhận biểu hiện

thần kinh sau IT gần nhất 3 ngày, tuy nhiên cách mũi trước đó 11 ngày. Tất cả các người bệnh đều có co giật không kèm sốt, không tiền căn co giật. Có 37,5% chỉ co giật 1 cơn duy nhất; co giật tái diễn 25%. Có 50% bệnh nhi có yếu chi, 37,5% có rối loạn tri giác. Đa số phục hồi trong 24h.

3.5. Các can thiệp điều trị thuốc của người bệnh

Bảng 2. Can thiệp điều trị thuốc của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Người bệnh	Tuổi chẩn đoán	Phân loại BCCDL	Giới	Điều trị trước nhập viện	Điều trị trong bệnh viện
1	4	B- chuẩn	Nữ	6 MP, TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Midazolam, Calcifolate
2	4	B- chuẩn	Nam	TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Midazolam, Calcifolate
3	5	B- chuẩn	Nam	6 MP, TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Calcifolate
4	5	B- chuẩn	Nữ	TMP/SMX	TMP/SMX, Calcifolate
5	3	B- chuẩn	Nam	6 MP, TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Midazolam, Calcifolate
6	5	T	Nữ	TMP/SMX, Prednisone, L'asparaginase	TMP/SMX, Prednisone, L'asparaginase, Doxorubicine, Vincristine, Midazolam, Calcifolate
7	5	B -cao	Nam	6 MP, TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Midazolam, Calcifolate
8	3	B -cao	Nam	6 MP, TMP/SMX	6 MP, TMP/SMX, Midazolam, Calcifolate

6 MP: 6 mercaptopurin, TMP/SMX: người bệnh có chích calcifolate sau ghi nhận biểu hiện thần kinh.

Có 75% người bệnh có dùng thuốc cắt con co giật, tuy nhiên chỉ 25% người bệnh duy trì thuốc chống động kinh sau đó. 100%

3.6. Các xét nghiệm máu cơ bản của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Bảng 3. Xét nghiệm huyết học, sinh hóa của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Người bệnh	WBC K/ μ L	Giảm tiểu cầu	Neutrophil K/ μ L	Lymphocyte K/ μ L	CRP mg/l	CNĐM	AST/ALT	Ure/crea	Điện giải
1	1,7	Không	1,2	0,4	7	⊥	43/47	⊥	⊥
2	5,6	Không	4,0	1,1	10	⊥	⊥	⊥	⊥
3	2	Không	1,4	0,3	12	⊥	⊥	⊥	⊥
4	7,8	Không	6,2	1,0	12	⊥	⊥	⊥	⊥
5	10	Không	7,0	2,2	9	⊥	⊥	⊥	⊥
6	0,8	57	0,4	0,2	15	Fib=1,1 g/dl	67/74	⊥	⊥
7	1,6	Không	1,1	0,3	8	⊥	⊥	⊥	⊥
8	1,4	Không	0,9	0,2	14	⊥	⊥	⊥	⊥

Chỉ có người bệnh số 6 đang hóa trị tấn công có giảm bạch cầu, tiểu cầu, đông máu.

3.7. Xét nghiệm dịch não tủy, hình ảnh của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Bảng 4. Dịch não tủy, hình ảnh của người bệnh BCCDL được chẩn đoán ĐTTK do MTX

Người bệnh	DNT*	CT scan không cản quang	CT scan có cản quang	MRI sọ não	Điện não đồ
1	2 TB, không blast	Không làm	Tổn thương vôi hóa thô có tính chất đối xứng vị trí chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu	Không làm	Không ghi nhận sóng động kinh
2	0 TB, không blast	Không làm	Bình thường	Không làm	Không làm
3	0 TB, không blast	Không làm	Bình thường	Không làm	Không làm
4	0 TB, không blast	Không làm	Bình thường	Không làm	Không làm
5	0 TB, không blast	Tổn thương vôi hóa thô có tính chất đối xứng vị trí chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu	Không làm	Khuếch tán hạn chế trên DWI/Tín hiệu T2 tăng +/- FLAIR vùng chất trắng dưới vỏ vùng trên lều 2 bên bán cầu	Sóng động kinh cục bộ xu hướng toàn thể hóa từ ổ thái dương phải
6	10 TB, không blast	Bình thường	Bình thường	Không làm	Không làm
7	0 TB, không blast	Không làm	Tổn thương vôi hóa thô vị trí chất trắng dưới vỏ 2 bên bán cầu	Không làm	Không ghi nhận sóng động kinh
8	12 TB, không blast (có chạm mạch)	Tổn thương vôi hóa thô có tính chất đối xứng vị trí chất trắng dưới vỏ thùy trán đỉnh và nhân bèo 2 bên	Không làm	Không làm	Sóng động kinh cục bộ xu hướng toàn thể hóa

* Bất thường dịch não tủy còn được khảo sát sinh hóa, cấy đều trong giới hạn bình thường; người bệnh 1,5,8 được làm PCR viêm não Nhật Bản, Herpes âm tính

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của tác giả Vallo tuổi trung bình khi được chẩn đoán BCCDL là 4 tuổi tương tự chúng tôi. Tác giả này cũng cho thấy ĐTTK xuất hiện rải rác từ cùng cố, trung gian 1, tăng cường, trung gian 2, trong đó 2 giai đoạn sau chiếm 5/7 ca bệnh, phần nào sớm hơn ghi nhận chúng tôi ưu thế giai đoạn trung gian 2, duy trì [6]. Tương tự thời gian trung bình phát hiện bệnh từ lúc chẩn đoán trung bình 10 tháng của chúng tôi dài hơn ghi nhận Mateos 4 tháng tuy nhiên cùng xu hướng bệnh ít biểu lộ sớm [6], [7]. Khoảng cách với mũi IT gần nhất trung bình 9 ngày hoặc MTX (IV) cùng gần với ghi nhận của Mateos ngưỡng 8 ngày [7].

Co giật, biểu hiện như đột quỵ thoáng là thường gặp nhất được ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi cũng các báo cáo khác. Tất cả các ca bệnh chúng tôi đều tiếp tục hóa trị như phác đồ, kèm IT, truyền hoặc uống MTX các đợt bệnh sau, có 25% bị biểu hiện thần kinh lặp lại nhưng đều ổn sau ngưng điều trị, 1 ca theo dõi ổn 3 năm, 1 ca 4 tháng. Biểu hiện ĐTTK tái diễn cũng được ghi nhận 12,9% theo Mateos khi tiếp tục kênh tủy MTX và hầu hết tác giả chọn lựa tiếp tục điều trị MTX dù ghi nhận những biểu hiện thần kinh trên [6], [7].

Về điều trị chủ yếu cắt cơn cấp, ưu thế hơn khi cơn co giật tái diễn; 100% người bệnh có chích calcifolate ngăn ngừa sau nghi ngờ ĐTTK. 2 người bệnh co giật 1 lần duy nhất không can thiệp thuốc cắt cơn co giật gì, tự ổn định. Nồng độ MTX huyết thanh cao 48h sau sử dụng MTX có thể là

một yếu tố nguy cơ cho ĐTTK do MTX, nên chích giải độc, tuy nhiên tại BVND2 chưa thực hiện được định lượng này, là điểm hạn chế trong thực hành hiện tại của chúng tôi. Can thiệp điều trị này của chúng tôi không đặc biệt hơn ghi nhận trước với chưa có khuyến cáo chuẩn cho tình huống này [7].

Xét nghiệm máu, dịch não tủy trên các người bệnh chúng tôi gần như không có vấn đề đặc biệt trừ người bệnh giai đoạn tấn công bất thường máu do ảnh hưởng bệnh mới hóa trị. Điều này cũng tương tự ghi nhận của Vallo [8]. Tăng AST/ALT trên 5 lần ngưỡng, tuổi trên 10 được ghi nhận trong báo cáo của Mateos có liên quan ĐTTK do MTX nhưng chưa ghi nhận trên ca bệnh chúng tôi [7].

Tổn thương não chất trắng t 4 ca (50%) với biểu hiện không tương đồng, so với nhóm không ghi nhận hình ảnh bất thường, lâm sàng phức tạp hơn. 2/4 ca tái diễn co giật nhiều đợt, nhưng ổn định sau ngưng hóa trị. Điều này tương đồng với Reddick WE [5]. MRI là một tiêu chí chuẩn giúp khảo sát bệnh não chất trắng tuy nhiên do không thực hiện ngay được, vai trò của CT scan cũng đã góp phần khảo sát tổn thương trên 50% nhóm người bệnh. Nghiên cứu của Reddick cho thấy phát hiện bệnh não chất trắng qua hình ảnh ở 23,3% toàn người bệnh mà 20,6% ở nhóm có triệu chứng. Bất thường MRI còn kéo dài 70% đến kết thúc điều trị ở nhóm có triệu chứng và 58% nhóm không triệu chứng. Chỉ 23% người bệnh có bệnh não chất trắng hồi phục hoàn toàn sau ngưng điều trị [5]. Nghiên cứu của Vallot cũng ghi nhận 100% bất thường MRI ở người bệnh có biểu hiện thần kinh và 57% người bệnh có thuyên giảm

biểu hiện MRI sau 5 tháng; bất thường điện não 57% ở ca có biểu hiện thần kinh nhưng không tái lập và chọn điều trị cắt cơn thời gian ngắn, không duy trì chống động kinh [8]. Những ca CT scan bình thường không khảo sát MRI do tiến triển lâm sàng giới hạn tốt. Tuy nhiên về lâu dài chúng tôi cũng sẽ mở rộng khảo sát MRI các trường hợp này để việc theo dõi chuẩn hơn. Ca bệnh số 8 có chụp CT scan không cản quang trong theo dõi sau duy trì 2 đợt, lần gần nhất cách 1 năm (tương đương 3 năm sau ngưng hóa trị, 2 năm sau ngưng thuốc động kinh) vẫn còn tồn thương chất trắng 2 bên không thay đổi, điện não bình thường. Người bệnh đã đi học cấp 1, tiếp thu kiến thức tương đồng bạn, theo dõi thần kinh chưa phát hiện rối loạn. Ca bệnh số 5 theo dõi cả CT scan sọ, MRI sọ tồn thương cũng không mất đi dù lâm sàng ổn định, bé đã đi học cấp 1. Các trường hợp biểu hiện thần kinh kết hợp cũng được khảo sát EEG và ghi nhận bất thường 2/4 ca và làm cơ sở điều trị thuốc chống động kinh.

V. KẾT LUẬN

ĐTTK do MTX thường được phát hiện các giai đoạn sau, lâm sàng và xét nghiệm ở mức độ khác nhau. Người bệnh vẫn có thể dung nạp và tự ổn định 1 phần dù các can thiệp chủ yếu mang tính nâng đỡ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Margolin J. F, Rabin K. R., Steuber C. P., Poplack D. G. (2015), "Acute Lymphoblastic Leukemia", Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed, Wolters Kluwer, California, pp. 425-463
2. Eudocia QL (2020). Overview of neurologic complications of conventional non- platinum cancer chemotherapy. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neurologic-complications-of-conventional-non-platinum-cancer-chemotherapy>. Access on 26/11/2024
3. Hankey GJ, Eikelboom JW (2001). "Homocysteine and stroke". Curr Opin Neurol, 1, pp 95-102.
4. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, Ribeiro RC et al (1998). "Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia". Leukemia, 12 (8), pp 1176-1181.
5. Reddick WE, Glass JO, Helton KJ, Langston JW, Xiong X et al (2005). "Prevalence of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate". AJNR Am J Neuroradiol, 26 (5), pp 1263-1269.
6. Vallo K. (2018), Methotrexate-induced central nervous system toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia: analysis of seven consecutive cases, Master Thesis of Science in Medicine, university of Lausanne, France.
7. Harila-Saari AH, Vainionpaa LK, Kovala TT, Tolonen EU, Lanning BM (1998). "Nerve lesions after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia". Cancer, 82 (1), pp 200-207.
8. Mateos MK, Marshall GM, Barbaro PM, Quinn MCJ, George C et al (2022). "Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia". Haematologica, 107(3): pp 635-643.

ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC BẢO VỆ CỦA VACXIN SAU HÓA TRỊ LIỆU VÀ TÌNH HÌNH TÁI CHÍCH NGỪA TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Phan Thị Thu Trang¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Suy giảm miễn dịch sau hóa trị có thể ảnh hưởng đến hiệu lực bảo vệ của tiêm vaccin trước đó ở trẻ em. Nghiên cứu này đánh giá hiệu lực bảo vệ còn lại của các mũi vaccin viêm gan siêu vi B (VGSVB), thủy đậu, sởi ở người bệnh bạch cầu cấp (BCC) đã hoàn tất hóa trị tại Bệnh Viện Nhi Đồng 2 (BVND2) và việc thực hiện tái tiêm chủng cho người bệnh. Từ đó xây dựng phác đồ khuyến cáo tái chích ngừa cho người bệnh BCC tại BVND2.

Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu hàng loạt ca trên người bệnh BCC tại BVND2 từ tháng 9 năm 2023 đến tháng 3 năm 2024 đã hoàn tất hóa trị từ 3-12 tháng; có thể thực hiện ít nhất 1 xét nghiệm anti Hbs trong nhóm 3 xét nghiệm đánh giá hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB, sởi, thủy đậu lần lượt là anti Hbs, Elisa sởi IgG và thủy đậu IgG và tại thời điểm chẩn đoán bệnh đã được tiêm ít nhất 4 liều vaccin VGSVB, 1 liều sởi và 1 liều thủy đậu.

Kết quả: Tuổi trung vị trước hóa trị là 4 tuổi (3-7 tuổi) với tỷ lệ nam/nữ là 1:1. Thời gian trung vị đã ngưng hóa trị là 7,4 tháng (3-12 tháng). Có 28 ca là BCC dòng lympho (BCCDL) (93,3%) gồm 27 ca BCCDL B, 1 ca BCCDL T và 2 ca

BCC dòng tủy (6,7%). Trước hóa trị liệu, 100% người bệnh có đủ kháng thể kháng viêm gan siêu vi B (anti Hbs) nhưng 100% không kiểm hiệu lực bảo vệ bệnh sởi (IgG sởi) và thủy đậu. Có 1 ca bệnh (3,3%) mắc sởi và 1 ca khác (3,3%) mắc thủy đậu trong hóa trị. Anti-Hbs được kiểm tra ở 100% người bệnh sau hóa trị nhưng chỉ có 3 ca (10%) đạt còn hiệu lực bảo vệ. Chỉ có 21 người bệnh xong điều trị kiểm tra được IgG sởi, còn hiệu lực bảo vệ còn ở 3 ca (14,3%) bao gồm ca bệnh đã mắc bệnh sởi khi hóa trị. Đánh giá hiệu lực bảo vệ của vaccin thủy đậu sau hóa trị được thực hiện ở 20 trường hợp và còn khả năng bảo vệ ở 15% ca bệnh, bao gồm cả ca nhiễm bệnh trước đó. Toàn bộ những người bệnh không còn đủ hiệu lực bảo vệ từ các mũi vaccin trước đó và nhóm không thể kiểm tra hiệu lực bảo vệ vaccin thực hiện tiêm nhắc. 5 người bệnh (16,7%) cần sự hỗ trợ của bác sĩ ung thư để giải thích cho nhân viên tiêm chủng lý do tái chích ngừa. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào sau tái chích ngừa được ghi nhận.

Kết luận: Úc chế miễn dịch do hóa trị ảnh hưởng đến hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB, thủy đậu, sởi ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp.

Từ khóa: bạch cầu cấp, hiệu lực bảo vệ của vaccin, tái chích ngừa, tiêm chủng, suy giảm miễn dịch sau hóa trị.

SUMMARY

REMAINING PROTECTIVE EFFECT OF VACCINES AFTER CHEMOTHERAPY TREATMENT AND

¹Khoa Ung Bướu - Huyết học, Bệnh viện Nhi Đồng 2

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Thu Trang

SĐT: 0979540110

Email: thutrangch2@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

REVACCINATION IN PEDIATRIC LEUKEMIA PATIENTS AT CHILDREN'S HOSPITAL No2

Background: Chemotherapy- immune depression may impact the efficacy of vaccinations in children. This study evaluates the immunity from previous vaccinations of viral hepatitis B, varicella and measles post-chemotherapy and implement revaccination in leukemia patients at at Children Hospital No2 (CH2). Based on the result, a recommended revaccination regime will be developed for acute leukemia at CH2.

Methods: A retrospective case series of acute leukemia patients at CH2 from Sep 2023 to Mar 2024 who have completed chemotherapy 3-12 months can perform 1 to 3 tests of anti Hbs, measles IgG and varicella IgG and must include antiHbs to evaluate the immunity from previous vaccinations of viral hepatitis B, varicella and measles with previous reception at least 4 doses of hepatitis B vaccine, 1 dose of measles and 1 dose of chicken pox vaccine at the time of leukemia diagnosis.

Result: Median age was 4 years (3-7 yrs) with male- female ratio is 1:1. The median time to complete chemotherapy is 7.4 months (3-12 months). There were 28 ALL cases (93.3%) with 27 B ALL, 1 T ALL and 2 AML cases (6.7%). At initial chemotherapy, 100% of patients got protective serumantibody for hepatitis B but measles and chicken box protective titers weren't checked. Measle was noted in 1 case (3,3%) and chicken box was recorded in another case (3,3%) in chemotherapy phases. Post- chemotherapy, Anti-Hbs was performed in 100% of patients but there were only 3 cases (10%) got seroprotective limit. After treatment, only 21 cases of patients could check measles IgG and baseline titers showed that seropositive test in 3 cases (14.3%) including the patient had got measles disease in

treatment. Prebooster varicella evaluation was implemented in 20 cases who completed treatment, seroprotective result was found in 15% of cases including the previous infected case in treatment phase. Whole the patients who didn't retain full immunity from previous vaccines and the group couldn't check protective titers got booster vaccination. 5 cases (16.7%) needed support from oncologist to explain the vaccinator the reason of revaccination. No serious adverse effects were reported.

Conclusion: Chemotherapy-induced immune depression impacts the efficacy of hepatitis B, measles and chicken pox vaccines in leukemia children.

Keywords: leukemia, vaccine, protective effect of vaccines, revaccination, prebooster, chemotherapy - immune depression.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu là nhóm bệnh ung thư trẻ em thường gặp nhất, chiếm một phần ba toàn nhóm ung thư nhi. BCCDL chiếm 75% nhóm này, với tỉ lệ sống còn toàn bộ ngày càng cao đạt trên 90% ở các nước phát triển, ngay tại BVNĐ2 cũng đạt 78% tuy nhiên các trẻ đều cần hóa trị mạnh, thời gian điều trị 2-3 năm đồng nghĩa hệ miễn dịch bị ức chế kéo dài do giảm cả tế bào lympho B lẫn lympho T và do đó người bệnh dễ dàng nhiễm khuẩn hơn kháng thể bảo vệ do vacxin bị sụt giảm hoặc mất hoàn toàn [1], [2], [3]. Tình trạng ức chế miễn dịch của người bệnh cần tới 6-12 tháng sau khi kết thúc điều trị để phục hồi dần và hầu hết trẻ không còn duy trì được đầy đủ hiệu lực bảo vệ từ các mũi vacxin trước đó. Do đó việc tái chính ngừa 6-12 tháng sau khi hoàn tất điều trị có thể có thể mang lại lợi ích hơn cho trẻ [4].

Viện Hàn Lâm Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo tiêm liều vacxin tăng cường cho người

bệnh sau khi điều trị BCC và sau ghép tế bào gốc. Tiêm vaccin sống và bất hoạt có thể dao động từ 3 đến 24 tháng tùy thuộc vào vaccin và loại ức chế miễn dịch trước đó, ngưỡng chung là 6 tháng với hóa trị và 12 tháng với ghép tế bào gốc [5], [6]. Elizabeth đề cập khuyến nghị cần nhắc tiêm lại vaccin thường quy vì có khả năng tiết kiệm chi phí hơn tái chích ngừa theo hướng định lại nồng độ hiệu lực của các mũi vaccin tiêm trước đó. Tiêm nhắc sởi, quai bị, rubella được khuyến cáo cho trẻ em đã điều trị BCCDL, đặc biệt là những trẻ được chẩn đoán bệnh và điều trị trước 5 tuổi. Một liều nhắc vaccin phế cầu khuẩn 13 giá (PCV-13 được khuyến nghị sau khi hoàn thành liệu pháp ức chế miễn dịch và một liều vaccin VGSVB được khuyến cáo sau 6 tháng hoàn tất điều trị [4].

Tại Việt Nam, lịch chích ngừa quốc gia đặt mục tiêu 4 liều VGSVB, 2 liều sởi, 2 liều thủy đậu. Theo CDC, trong cộng đồng, chích vaccin VGSVB trên 3 liều cho tỉ lệ bảo vệ trên 95% và kéo dài 20 năm, vaccin sởi tạo hiệu lực bảo vệ 1 liều là 85%, 2 liều 95%; vaccin thủy đậu tạo hiệu lực bảo vệ 1 liều là 82%, 2 liều 98%. Việc định nồng độ kháng thể bảo vệ thường chỉ cần nhắc trên những đối tượng có nguy cơ mất miễn dịch để cần nhắc tái chích ngừa [7].

Tại BVNĐ2, do phân bố địa lý người bệnh ở tỉnh xa nhiều, điều kiện kinh tế ngưỡng giới hạn, tỉ lệ tái khám sau hoàn thành hóa trị trên nhóm BCC chưa đạt cao, kéo theo việc kiểm soát hiệu lực bảo vệ còn lại của vaccin và tái chích ngừa người bệnh chưa đạt chuẩn. Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu lực vaccin VGSVB, sởi, thủy đậu là các nhóm phổ biến và việc mắc bệnh có tính ảnh hưởng cao với người bệnh hóa trị. Số liệu thu được sẽ giúp xây dựng phác đồ tái chích ngừa phù hợp, thuận lợi nhất cho

người bệnh BCC tại trung tâm chúng tôi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các người bệnh BCC đã hoàn tất hóa trị từ 3-12 tháng trong thời gian nghiên cứu tháng 9 năm 2023 đến tháng 3 năm 2024

Tiêu chuẩn chọn bệnh: người bệnh thỏa cả 2 tiêu chí

- Đã được tiêm ít nhất 4 liều vaccin VGSVB, 1 liều sởi và 1 liều thủy đậu tại thời điểm chẩn đoán bệnh.

- Người bệnh có thể thực hiện được ít nhất là 1 xét nghiệm anti Hbs trong nhóm 3 xét nghiệm đánh giá hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB, sởi, thủy đậu lần lượt là anti Hbs, Elisa sởi IgG và thủy đậu IgG.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh đã thực hiện tái chích ngừa trước kiểm tra xét nghiệm.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu mô tả hàng loạt ca. Thông tin kháng thể bảo vệ vaccin trước và sau hóa trị được thu thập, phân tích. Còn hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB được đo lường bằng xét nghiệm giá trị định lượng antiHBs đạt ngưỡng bảo vệ theo ngưỡng chuẩn phòng xét nghiệm, hoặc dương tính, thường ≥ 10 mIU/ml; hiệu lực bảo vệ của vaccin sởi, thủy đậu được đánh giá thông qua xét nghiệm Elisa sởi IgG, thủy đậu IgG định tính, kết quả thể hiện qua chỉ số S/CO ≥ 1 tương ứng với giá trị của mẫu thử so với ngưỡng giới hạn cho phép hoặc theo ngưỡng cắt dương tính phòng xét nghiệm.

Số liệu được xử lý bằng SPSS 16.0. Biến số định lượng: tính trung bình và độ lệch chuẩn với các biến có phân phối chuẩn. Giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị 25-75% với các biến không phân phối chuẩn. So sánh sự khác biệt về hiệu lực bảo vệ của vaccin theo

tuổi, giới, nhóm nguy cơ bệnh được thực hiện bằng phép kiểm Chi- Square Test, nếu giá trị ô kỳ vọng dưới 5 tính theo Fisher exact; giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

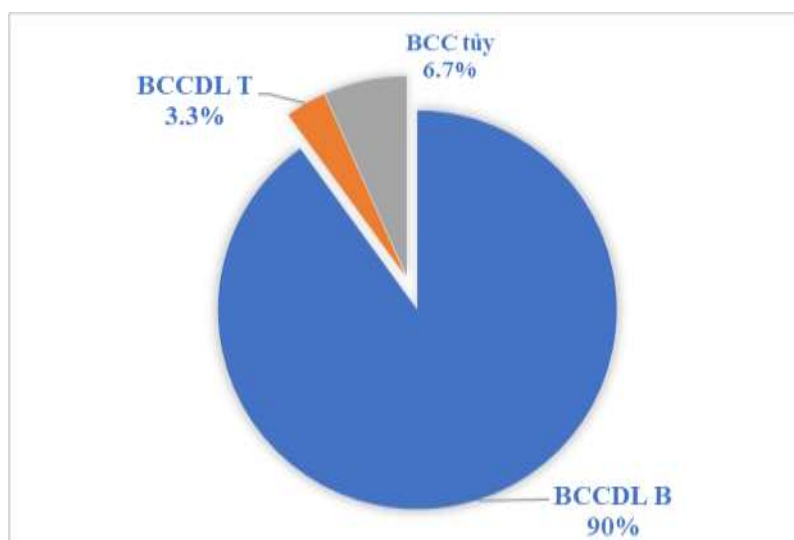
Mẫu nghiên cứu gồm 30 trẻ BCC. Tuổi trung vị lúc chẩn đoán bệnh là 4 tuổi (3-7 tuổi). Tuổi trung vị sau kết thúc điều trị là 7 tuổi (6-10 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 1:1. Thời gian trung bình đã hoàn thành hóa trị là 7,4 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 12 tháng.

Dấu ấn miễn dịch: BCCDL B chiếm ưu thế (biểu đồ 1).

Nhóm nguy cơ: gần cân bằng giữa 2

nhóm nguy cơ cao 46,7% (bao gồm BCCDL B nguy cơ cao, BCCDL T, BCC dòng tủy) và nguy cơ chuẩn 43,3% (BCCDL B nguy cơ chuẩn).

Trước hóa trị liệu, 100% người bệnh đã chích 4 mũi VGSVB, 70% (21 ca), gồm cả 2 ca BCC dòng tủy đã chích 2 liều vacxin sởi, 30% chích 1 liều. Vacxin được dùng trước đó dạng sởi mũi đơn hoặc kết hợp sởi - quai bị - rubella. Ghi nhận có 73,3% (22 ca) người bệnh đã chích 2 liều thủy đậu, 26,7% chích 1 liều bao gồm 2 ca BCC dòng tủy. 100% người bệnh qua xét nghiệm thường qui tại BVNĐ2 với HbsAg và Anti Hbs, 100% Anti Hbs (+), HbsAg(-). Xét nghiệm kháng thể sởi, thủy đậu chưa nằm trong bilan đánh giá thường qui trước hóa trị nên 100% không rõ hiệu giá bảo vệ bệnh sởi và thủy đậu.



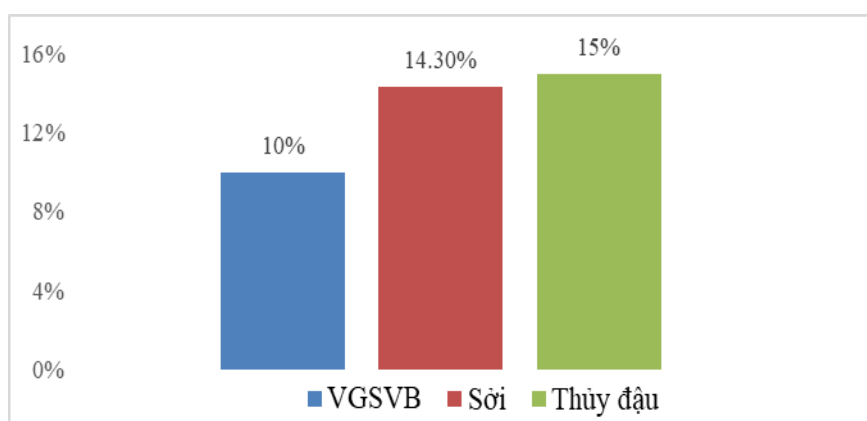
Biểu đồ 1. Dấu ấn miễn dịch

3.2. Tình hình nhiễm bệnh trong hóa trị

Không có ca nào mắc VGSVB trong quá trình hóa trị; có 1 trường hợp (3,3%) BCCDL B nguy cơ chuẩn được ghi nhận sởi và 1 trường hợp (3,3%) BCCDL B nguy cơ cao thủy đậu. Ca mắc sởi chích ngừa 2 mũi sởi, không giảm bạch cầu khi mắc bệnh, chẩn đoán bằng lâm sàng, elisa sởi IgM (+), IgG (-

), viêm phổi, không cần hỗ trợ oxy, không truyền immunoglobuline nâng đỡ. Ca thủy đậu đã chích 1 mũi thủy đậu, không giảm bạch cầu khi mắc bệnh chẩn đoán bằng lâm sàng, điều trị acyclovir uống, không biến chứng.

3.3. Đánh giá hiệu giá kháng thể sau hóa trị



Biểu đồ 2. Hiệu lực bảo vệ của vaccin sau hóa trị liệu

Tất cả các mũi chích ngừa đều còn hiệu quả bảo vệ thấp, thủy đậu và sởi giữ được hiệu giá ngưỡng bảo vệ cao hơn vaccin VGSVB.

Anti-Hbs được thực hiện ở 100% người bệnh sau hóa trị, 70% thực hiện tại BVND2 hoặc các trung tâm xét nghiệm ở thành phố TP.HCM, 30% tại cơ sở bệnh viện địa phương. Có 3 trường hợp (10%) đạt ngưỡng huyết thanh bảo vệ.

Chỉ có 21/30 trường hợp người bệnh có thể kiểm tra được IgG sởi, trong đó 18 ca thực hiện tại thành phố TP.HCM, Bình Dương, Đồng Nai, Bà Rịa chỉ có 3 ca thực hiện tại các tỉnh khác. Kết quả sởi còn hiệu lực bảo vệ ở 3 trường hợp (14,3%) trong đó

có người bệnh đã mắc bệnh sởi khi hóa trị, 1 ca BCC dòng tủy.

Đánh giá hiệu lực bảo vệ của vaccin thủy đậu sau hóa trị được thực hiện ở 20/30 trường hợp và thực hiện thực hiện ở các trung tâm y tế tại thành phố TP.HCM, Bình Dương, Đồng Nai, Bà Rịa. Kết quả còn hiệu lực bảo vệ ở 15% trường hợp, bao gồm cả ca nhiễm bệnh trước đó. 2 ca BCC dòng tủy không còn hiệu lực bảo vệ chống thủy đậu.

Trong nhóm nghiên cứu chỉ có 1 người bệnh BCCDL nguy cơ cao vừa còn kháng thể VGSVB vừa còn kháng thể sởi, 1 người bệnh BCCDL nguy cơ chuẩn còn kháng thể bảo vệ chống sởi và thủy đậu.

Bảng 1. Khác biệt hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB theo tuổi, giới, nhóm nguy cơ bệnh

	Có kháng thể Số ca (%)	Không có kháng thể Số ca (%)	p*
Tuổi			
< 5 tuổi	3 (100)	16 (59,2)	
≥ 5 tuổi	0 (0)	11 (40,3)	
Giới			
Nam	2 (63,7)	13(48,1)	p=0,500
Nữ	1 (33,3)	14(51,9)	
Nhóm nguy cơ			
Nguy cơ chuẩn	2 (63,7)	11(40,3)	p=0,397
Các nhóm khác	1 (33,3)	16(59,2)	

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher exact test)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mức hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB ở nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,500$ và $p=0,397$.

Bảng 2. Khác biệt hiệu lực bảo vệ của vaccin sởi theo tuổi, giới, nhóm nguy cơ bệnh

	Có kháng thể Số ca (%)	Không có kháng thể Số ca (%)	p*
Tuổi			
< 5 tuổi	1 (33,3)	11 (61,1)	p=0,388
≥ 5 tuổi	2 (63,7)	7 (38,9)	
Giới			
Nam	2 (63,7)	8 (44,4)	p=0,462
Nữ	1 (33,3)	10 (55,6)	
Nhóm nguy cơ			
Nguy cơ chuẩn	2 (63,7)	7 (38,9)	p=0,388
Các nhóm khác	1 (33,3)	11 (61,1)	

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher exact)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mức hiệu lực bảo vệ vaccine sởi ở nhóm dưới 5 tuổi và trên 5 tuổi, nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,388$; $p=0,462$; $p=0,388$.

Bảng 3. Khác biệt hiệu lực bảo vệ của vaccin thủy đậu theo tuổi, giới, nhóm nguy cơ bệnh

	Có kháng thể Số ca (%)	Không có kháng thể Số ca (%)	p*
Tuổi			
< 5 tuổi	2 (63,7)	9 (52,9)	p=0,579
≥ 5 tuổi	1 (33,3)	8 (47,1)	
Giới			
Nam	2 (63,7)	9 (52,9)	p=0,579
Nữ	1 (33,3)	8 (47,1)	
Nhóm nguy cơ			
Nguy cơ chuẩn	2 (63,7)	6 (35,3)	p=0,397
Các nhóm khác	1 (33,3)	11 (64,7)	

*Có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Fisher exact test)

Nhận xét: Không có sự khác biệt về mức hiệu lực bảo vệ vaccine thủy đậu ở nhóm dưới 5 tuổi và trên 5 tuổi, nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,579$; $p=0,579$; $p=0,344$.

3.4. Thực hiện chính ngừa sau hoàn tất hóa trị

100% người bệnh không còn hiệu lực bảo vệ đối với VGSVB, sởi, thủy đậu và nhóm không thể kiểm tra hiệu lực bảo vệ vacxin thực hiện tái tiêm chủng theo hướng dẫn;

16,7% người bệnh cần sự hỗ trợ của bác sĩ ung thư để giải thích cho nhân viên tiêm chủng lý do tái tiêm chủng. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào sau các mũi tái chích ngừa. Chỉ có 5 bệnh nhi sống tại TP HCM tham gia đánh giá hiệu giá bảo vệ sau tái chích ngừa, đạt 100% kháng thể dương cho cả 3 loại vaccin sau 1 tháng tái tiêm chủng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Tuổi trung vị lúc chẩn đoán bệnh là 4 tuổi (3-7 tuổi); tỉ lệ nam/nữ là 1:1. So với ghi nhận trong nghiên cứu kết quả điều trị của BCCDL tác giả Thu Trang trước đó, tuổi trung vị 3,9 (2,4-6 tuổi) gần tương đồng; tỉ lệ nam thấp hơn, có thể do mẫu nhỏ. Có 28 trường hợp BCCDL (93,3%) với 14 (46,7%) trường hợp nguy cơ cao và 13 (43,3%) trường hợp nguy cơ chuẩn, 1 trường hợp BCCDL T 3,3% và 2 trường hợp BCC dòng tủy (6,7%). BCCDL nguy cơ chuẩn chiếm thấp trong tỉ lệ phân bố ghi nhận trước đó 58% [1].

Thời gian trung bình đã hoàn thành hóa trị là 7,4 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 12 tháng. So với kế hoạch dự kiến thực hiện kiểm tra nồng độ bảo vệ của vaccin lúc 6 tháng, thực tế đạt ở mức trễ hơn. Điều này có thể lý giải bằng tính chưa đồng nhất của bác sĩ khám ngoại trú trong việc thực hiện hỗ trợ người bệnh tái chích ngừa sau hóa trị, cũng như tính chưa thuận tiện kiểm tra nồng độ kháng thể của các vaccin, kháng thể sởi, thủy đậu không thực hiện được tại nhiều trung tâm, ngay tại BVNĐ2 cũng chưa thực hiện, phải gởi mẫu đi trung tâm khác, trả kết quả sau vài hôm.

Trước hóa trị liệu, 100% người bệnh được xét nghiệm thường quy tại BVNĐ2 với

HbsAg và Anti Hbs, 100% đạt đánh giá có kháng thể viêm gan B. Hiệu lực bảo vệ vaccin VGSVB đạt 100% trên người bệnh trước hóa trị đã nhận từ 4 liều vắc xin viêm gan B trước đó góp phần khẳng định tính tuân thủ vaccin tốt khi trẻ dưới 1 tuổi và hiệu quả cao của vaccin chương trình tiêm chủng mở rộng trong cộng đồng.

Tại thời điểm chẩn đoán, người bệnh trong nghiên cứu có 70% (21 ca) gồm cả 2 ca BCC dòng tủy đã chích 2 liều vaccin sởi, 30% chích 1 liều. Vẫn có 30% người bệnh mới chích 1 liều vaccin sởi, dù tuổi tham gia nghiên cứu thấp nhất ngưỡng 3, tương ứng thời điểm lý thuyết bé đã chích đủ 2 mũi, có thể chích không phí theo tiêm chủng quốc gia. Mặc dù chỉ lấy mẫu trên nhóm nhỏ nhưng cũng là 1 cảnh báo cho tính bảo vệ cộng đồng của vaccin sởi, đặt biệt với bối cảnh dịch sởi tại thành phố Hồ Chí Minh năm nay.

Ghi nhận có 73,3% (22 ca) người bệnh đã chích 2 liều thủy đậu, 26,7% chích 1 liều bao gồm 2 ca BCC dòng tủy. Đây là mũi chích ngừa có trả phí, liều đầu được thực hiện tốt, tuy nhiên liều tái nhắc chưa như kỳ vọng. Điều này có thể lý giải do phân bố địa lý người bệnh đến từ nhiều tỉnh thành, nhà ở xa trung tâm y tế nên kém thuận lợi trong quản lý, tái chích ngừa hoặc thực tế vẫn có tâm lý phụ huynh chưa đủ xem trọng chích ngừa.

4.2. Tình hình nhiễm bệnh trong hóa trị

Không có ca nào mắc VGSVB trong quá trình hóa trị; có 1 trường hợp (3,3%) BCCDL B nguy cơ chuẩn được ghi nhận sởi và 1 trường hợp (3,3%) BCCDL B nguy cơ cao thủy đậu. Ca mắc sởi chích ngừa 2 mũi sởi, không giảm bạch cầu khi mắc bệnh, chẩn đoán bằng lâm sàng, Elisa sởi IgM (+), IgG (-), viêm phổi, không cần hỗ trợ oxy, không

truyền immunoglobuline nâng đỡ. Ca thủy đậu đã chích 1 mũi thủy đậu, không giảm bạch cầu khi mắc bệnh chẩn đoán bằng lâm sàng, điều trị acyclovir uống, không biến chứng. Đây là tỉ lệ ghi nhận trước giai đoạn bùng phát dịch sởi tại Thành phố Hồ Chí Minh. Trong nghiên cứu chúng tôi cỡ mẫu khá nhỏ nên có thể chưa phản ánh trọn vẹn tính nghiêm trọng của 2 tác nhân này như ghi nhận ghi nhận chiếm 4% số ca tử vong trên 300 ca bệnh bạch cầu cấp lympho cũng tại bệnh viện chúng tôi từ 2014-2020 [1]. Tỉ lệ mắc không quá cao, tuy nhiên đây vẫn là các nhóm virus nặng trên người bệnh hóa trị liệu, tiềm ẩn ca mắc bệnh rải rác, cần quan tâm, cách ly bệnh chuẩn, hỗ trợ miễn dịch sớm tránh biến chứng nặng.

Hiệu lực bảo vệ vaccin còn sau hóa trị ghi nhận cho VGSVB, sởi, thủy đậu lần lượt là 10%, 14,3%, 15%, khá thấp tương đồng ghi nhận tác giả Faye, Kizilocak về mất hiệu lực vaccin sau hóa trị chung [2], [4]. Kết quả này thấp hơn ghi nhận của Ersin định kháng thể sau 6 tháng ngưng hóa trị BCC có 41% còn hiệu lực bảo vệ vaccin với sởi, 48% với thủy đậu, 23% với VGSVB [10]; của tác giả Fouda trên nhóm BCCDL chích đủ mũi phối hợp sởi - quai bị - rubella, có 61,4% còn huyết thanh dương tính với mũi chích [9]. Không có sự khác biệt về sự mất hiệu lực bảo vệ của vaccin VGSVB ở nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,500$, $p=0,397$ trong nghiên cứu chúng tôi.

Chỉ có 21/30 người bệnh có thể kiểm tra được IgG sởi, 20/30 người bệnh có thể kiểm tra được IgG thủy đậu; mẫu hầu hết thực hiện tại thành phố TP.HCM và khu vực cận kề, ngay cả BVNĐ 2 cũng gửi mẫu ra trung tâm khác hẹn trả kết quả 2-3 ngày. Việc này cho

thấy còn thiếu thuận tiện thời gian, nơi tiếp cận xét nghiệm này.

Hiệu lực đạt ngưỡng bảo vệ vaccin sởi còn 14,3% có người bệnh đã mắc bệnh sởi khi hóa trị. Có thể do kèm xuất hiện tỉ lệ mắc bệnh nên nhắc nhở kháng thể bảo vệ lên cao hơn so với VGSVB. Không có sự khác biệt về mất hiệu lực bảo vệ của vaccin sởi ở nhóm dưới 5 tuổi và trên 5 tuổi, nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,388$, $p=0,462$; $p=0,388$.

Hiệu lực bảo vệ của vaccin thủy đậu chỉ còn 15% trường hợp, bao gồm cả trường hợp nhiễm bệnh trước đó. Có thể do kèm xuất hiện tỉ lệ mắc bệnh nên nhắc nhở kháng thể bảo vệ cũng được nâng lên cao hơn so với VGSVB. Không có sự khác biệt về mất hiệu lực bảo vệ vaccin thủy đậu ở nhóm dưới 5 tuổi và trên 5 tuổi, nam và nữ, BCCDL B nguy cơ chuẩn với các nhóm khác với ngưỡng thống kê lần lượt là $p=0,579$; $p=0,579$; $p=0,344$.

Tuổi nhóm <5 tuổi dễ mất hiệu lực bảo vệ vaccin hơn nhóm tuổi ≥ 5 tuổi khi khảo sát cho nhóm sởi, thủy đậu, VGSVB, viêm gan siêu vi A (VGSVA), rubella, thủy đậu trong nghiên cứu của Ersin [10]; khi khảo sát trên nhóm bệnh sởi - quai bị - rubella trong nghiên cứu Fouda [6]. Đây là yếu tố chưa được ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi, có thể do cỡ mẫu nhỏ.

Chỉ có 1/30 (3,3%) người bệnh còn hiệu lực bảo vệ cho cả 3 nhóm vaccin khảo sát, hơi thấp hơn ghi nhận 7% tổng hợp mũi sởi, thủy đậu, VGSVB, VGSV A, rubella, thủy đậu trong nghiên cứu của Ersin [10].

4.3. Thực hiện chích ngừa sau hoàn tất hóa trị

100% người bệnh không còn hiệu lực bảo vệ vaccin từ các lần tiêm chủng trước đó và

nhóm không thể kiểm tra hiệu lực bảo vệ vaccine được hướng dẫn tiêm vắc xin nhắc lại 1 liều. Có 16,7% người bệnh cần sự hỗ trợ của bác sĩ chuyên khoa ung thư để giải thích cho nhân viên tiêm chủng lý do tái tiêm chủng khi số đã ghi nhận chích ngừa đủ mũi. Việc tái chích ngừa cho người bệnh sau hóa trị vẫn còn khá mới mẻ cho với bác sĩ trung tâm chích ngừa, ngay cả tại phòng khám chích ngừa BVND2, hi vọng trong những năm tới thông tin về chăm sóc người bệnh sau hóa trị ung thư tái hòa nhập cộng đồng sẽ có tính phổ biến hơn, thuận tiện hơn cho chăm sóc người bệnh. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào sau các mũi tái chích ngừa, tương tự như ghi nhận của Fouda [5].

Mặc dù chỉ có 5 bệnh nhi sống tại TP HCM tham gia đánh giá hiệu giá bảo vệ sau tái chích ngừa, đạt 100% kháng thể dương cả 3 mũi nhắc vaccine sau 1 tháng tái tiêm chủng, tuy nhiên vẫn góp phần khẳng định tính hiệu quả tái chích ngừa được ghi nhận trước đó của Elizabeth. Theo ghi nhận tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh có thể đạt 95% sau mũi nhắc lần đầu, 90,6% người bệnh trong nghiên cứu Fayae chỉ cần tiêm nhắc 1 mũi và đạt lại hiệu giá kháng thể bảo vệ của vaccine VGSVB[4]. Tuy nhiên các khuyến nghị cũng xem xét nên cân nhắc tiêm lại vaccine thường quy vì có khả năng tiết kiệm chi phí hơn tái chích ngừa theo hướng định lại nồng độ hiệu lực của các mũi vaccine tiêm trước đó [2].

V. KẾT LUẬN

Ước chế miễn dịch do hóa trị ảnh hưởng đến hiệu lực bảo vệ của vaccine trước đó với VGSVB, thủy đậu, sởi ở trẻ em mắc bệnh bạch cầu cấp. Nên cân nhắc tái chích vaccine thường quy 1 liều nếu việc định lại nồng độ hiệu lực của các mũi vaccine tiêm trước đó còn khó tiếp cận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phan Thị Thu Trang (2021)**, Kết quả sống còn và các yếu tố liên quan sau 2 năm điều trị của bạch cầu cấp dòng lympho trẻ em, Luận văn tốt nghiệp chuyên khoa 2, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
2. **Kizilcak H, Okcu F (2019)**, “Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors”, *Turk J Haematol*, 36(1), pp. 1–11. PMID: 30398158. doi: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0150.
3. **Seth R, Singh A (2015)**, “Leukemias in children”, *Indian J Pediatr*, 82(9), pp. 817-824. PMID: 25680753. doi: 10.1007/s12098-015-1695-5.
4. **Elizabeth C, Steven C (2020)**, “Immunogenicity of Childhood Vaccines after Pediatric Cancer”-online version, *American Family Physician*, 102(11), pp. 696A-696B.
5. **Kamboj M, Shah MK (2019)**, “Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient”, *Infect Dis Clin North Am*, 33(2), pp. 593-609.
6. **Fouda AE, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. (2018)**, Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st, *American Academy of Pediatrics*.
7. **Vaccines and immunization.** <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>.
8. **Fayea NY, Kandil SM, Boujettif K, et al (2017)**, “Assessment of hepatitis B virus antibody titers in childhood cancer survivors”, *Eur J Pediatr*, 176(9), pp.1269-1273.
9. **Kandil SM, Boujettif F, et al (2018)** “Humoral immune response of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors against the measles, mumps, and rubella vaccination”, *Hematology*, 23(9), pp. 590-595.
10. **Ersin T, Sumeyye EY, Murat S, Yeter DK, Zeynep CO, et al (2021)** “Immunization status and re-immunization of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors”, *Human vaccines & immunotherapeutics*, 17(4), pp. 1132–1135.

BÁO CÁO CA BỆNH: NHIỄM NẤM *TRICHOSPORON ASAHII* Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP DÒNG TỬY SAU ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Mai Hương¹, Nguyễn Quốc Nhật¹,
Trần Thu Thủy¹, Bạch Quốc Khánh¹

TÓM TẮT

Nhiễm nấm *Trichosporon asahii* là một bệnh nhiễm trùng cơ hội đe dọa tính mạng, thường xảy ra trên những đối tượng suy giảm miễn dịch, đặc biệt là bệnh nhân có bệnh lý ác tính về huyết học có giảm bạch cầu hạt trung tính. Do khả năng đề kháng với echinocandin, nguy cơ đáp ứng kém với nhóm polyen mà việc điều trị bệnh nấm này vẫn còn nhiều thách thức với tỉ lệ tử vong cao. Một số ca bệnh nhiễm *T.asahii* đã được điều trị thành công với liệu pháp azole đơn độc hoặc phối hợp với nhóm polyen. Chúng tôi xin báo cáo 2 ca bệnh nhiễm nấm *T.asahii* máu trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị hóa chất: 1 ca được điều trị bằng amphotericin B phối hợp voriconazole, 1 ca được điều trị bằng amphotericin B phối hợp isavuconazole (sau khi ngừng điều trị bằng voriconazole do nghi ngờ tác dụng phụ).

Từ khóa: *Trichosporon asahii*, nhiễm nấm xâm lấn, lơ xê mi cấp dòng tủy, nhóm azole, amphotericin B.

SUMMARY

TRICHOSPORON ASAHII INFECTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENT AFTER CHEMOTHERAPY AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION: CASES REPORT

Trichosporon asahii is considered to be an life-threatening opportunistic infection and is common in immunocompromised host, particularly in neutropenic patients with hematological malignancies. Due to resistance to echinocandin, poor response to polyenes, the treatment such infections remains challenges with high mortality rate. Some clinical cases of *T.asahii* infections have been successfully treated with azole therapy alone or in combination with polyenes. Here, we reported two cases of *T.asahii* fungemia in patients with acute myeloid leukemia after chemotherapy: a case was treated with amphotericin B plus voriconazole and a case was treated with amphotericin B plus isavuconazole consecutive to stopping voriconazole therapy due to suspected side effects.

Keywords: *Trichosporon asahii*, invasive fungal infection, acute myeloid leukemia, azoles, amphotericin B.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Trichosporon spp* là một bệnh nhiễm trùng cơ hội đe dọa tính mạng, thường xảy ra trên những đối tượng suy giảm

¹*Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai Hương
SĐT: 0398440124

Email: mhuong94@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

miễn dịch. Đây là nguyên nhân phổ biến gây nhiễm nấm máu ở bệnh nhân có bệnh máu ác tính, chỉ sau các loài *Candida*. *Trichosporon* là một dạng nấm men phân bố rộng rãi trong môi trường, thường được tìm thấy trên da, quanh bộ phận sinh dục hoặc là một phần của hệ vi sinh đường tiêu hóa và đường hô hấp trên của con người. Có 16 loài *Trichosporon* liên quan đến nhiễm trùng ở người, trong đó *T.asahii* là tác nhân hay gặp nhất (chiếm 74%) [1], [2].

Yếu tố nguy cơ cho nhiễm nấm *Trichosporon* xâm lấn là giảm bạch cầu trung tính (BCTT) kéo dài ở bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính và một số yếu tố tạo thuận lợi như: có ống thông tĩnh mạch, nằm viện dài ngày tại khoa hồi sức, thăm phân phúc mạc, sử dụng corticoid và hóa trị liệu gây độc tế bào. Tình trạng nhiễm trùng do nấm *Trichosporon* đã được mô tả ở những bệnh nhân đang dùng fluconazole hoặc echinocandin với biểu hiện thường gặp nhất là nhiễm nấm huyết (75%), sau đó là các tổn thương da (50%), viêm phổi và có thể gặp một số trường hợp tiểu máu và nhiễm trùng liên quan đến thận tiết niệu. Ngày càng có nhiều ca bệnh nhiễm nấm xâm lấn do *Trichosporon* được báo cáo ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch với tỷ lệ tử vong lên tới 80% [3].

Trong thập niên 90, việc điều trị bệnh nấm xâm lấn do *Trichosporon* thường dựa vào amphotericin B (AMB) nhưng kết quả điều trị không mấy khả quan. Hiện tại, dù chưa có đồng thuận điều trị nào được đưa ra nhưng nhóm azole, đặc biệt là voriconazole vẫn được trình bày như một liệu pháp ưu tiên, đơn trị liệu hoặc phối hợp với amphotericin B [4].

Mô tả đặc điểm lâm sàng, diễn biến và kết quả điều trị của bệnh cảnh nhiễm nấm

T.asahii ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy sau điều trị hóa chất giúp cho việc đưa ra chẩn đoán cũng như có chiến lược quản lý phù hợp tình trạng nhiễm nấm này.

II. CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam, 38 tuổi, được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M1 cách 1 tháng, nhập viện lần 2 xét điều trị hóa chất. **Ngày 1:** bệnh nhân được khởi trị phác đồ hóa chất tấn công “3+7”, không có biểu hiện nhiễm trùng trước điều trị. **Ngày 2-4:** sốt 38,5 độ C, bạch cầu (BC) 8,1 G/L, protein phản ứng C (CRP) 7,4 mg/dl, kháng sinh theo kinh nghiệm ceftazidim được sử dụng, bệnh nhân cắt sốt 3 ngày, CRP giảm, cấy máu (-), tiếp tục ceftazidim. **Ngày 7:** kết thúc hóa chất. **Ngày 9-10:** bệnh nhân sốt trở lại, không ho, BC 1,4 G/L, bạch cầu trung tính (BCTT) 0,8 G/L, CRP tăng lại 9.2 mg/dl, Xquang phổi: bình thường, điều chỉnh kháng sinh theo kinh nghiệm với piperacillin/tazobactam và ciprofloxacin, dự phòng nhiễm nấm bằng fluconazole. **Ngày 11:** sốt 2-3 cơn/ngày, cấy máu (-), BC 0,4 G/L, BCTT 0,01 G/L, CRP 8,8 mg/dl, kháng sinh meropenem và amikacin được sử dụng, kích bạch cầu, cấy máu tìm nấm. **Ngày 14:** bệnh nhân sốt rét run trở lại, không ho, BC 0,5 G/L, BCTT 0,2 G/L, CRP 18,3 mg/dl, galactomannan (GM) huyết thanh (-), kết quả cấy máu (mẫu lấy **ngày 11**) (+) với *Trichosporon asahii*, bệnh nhân được điều trị AMB phối hợp voriconazole trước khi có kết quả kháng nấm đồ. **Ngày 15:** kết quả nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cho thấy sự nhạy cảm với cả 2 loại thuốc chống nấm trên (bảng 1). **Ngày 16:** bệnh nhân cắt sốt, BC 6,2 G/L, BCTT 5,2 G/L, CRP 7,3 mg/dl, kết quả cấy máu sau đó đều âm tính, phác đồ kết hợp thuốc được

tiếp tục sử dụng. Không ghi nhận tổn thương thứ phát tại các cơ quan khác. Tuy nhiên, bệnh nhân có 2 cơn sốt rét run 38,5 độ C xuất hiện vào ngày 17 và ngày 21, ở thời điểm sau khi bắt đầu truyền AMB 2-3 giờ, có đáp ứng với paracetamol. Chúng tôi không loại trừ triệu chứng sốt do nhiễm khuẩn, nhiễm nấm nhưng khoảng cách giữa 2 cơn sốt là > 48 giờ, cấy máu ngày 17 cho kết quả âm tính và

có sự tương đồng về thời điểm liên quan đến truyền AMB nên chúng tôi tiếp tục điều trị AMB và voriconazole đủ 14 ngày, sau đó duy trì voriconazole với liều 200mg mỗi 12 giờ trong 2 tuần tiếp theo. Bệnh nhân ổn định, ra viện và tiếp tục được điều trị củng cố 4 đợt hóa chất bằng phác đồ HiDAC. Ở thời điểm hiện tại, sau 12 tháng, không ghi nhận bệnh tái phát.

Bảng 1. Kết quả kháng nấm đồ của *Trichosporon asahii*

Thuốc kháng nấm	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Độ nhạy cảm
Caspofungin	>8	Kháng
Voriconazole	0,5	Nhạy
Amphotericin B	1	Nhạy

Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nam, 50 tuổi, được chẩn đoán lơ xê mi cấp dòng tủy thể M2 năm 2021, điều trị 4 đợt hóa chất đạt lui bệnh, tiền sử không có nhiễm nấm xâm lấn, chẩn đoán bệnh tái phát cách 1 tháng. Tình trạng lúc nhập viện: không sốt, không ho, Xquang phổi: bình thường, **ngày 1**: khởi đầu phác đồ hóa trị ADE. **Ngày 2-4**: sốt 2 cơn/ngày, BC 15 G/L, CRP 16,7 mg/dl, kháng sinh theo kinh nghiệm cefoxitin và ciprofloxacin được sử dụng, dự phòng nhiễm nấm bằng fluconazole, tiếp tục hóa trị liệu. **Ngày 5**: sốt, ho khan, BC 8,6 G/L, CRP 20,6 mg/dl, test nhanh SARS-CoV-2 (+), bổ sung molnupiravir. **Ngày 7-9**: sốt liên tục, ho khan, không khó thở, Xquang phổi: tăng đậm rốn phổi, BC 0,4 G/L, BCTT 0,01 G/L, CRP 14,1 mg/dl, cấy máu (-), điều chỉnh kháng sinh theo kinh nghiệm với meropenem và amikacin, dự phòng nhiễm nấm bằng fluconazole, ngừng hóa trị liệu. **Ngày 10-11**: cắt sốt, BC 0,13 G/L, BCTT 0,0 G/L, thêm kích bạch cầu. **Ngày 12-17**: bệnh nhân sốt trở lại, ho khan, BC 0,2 G/L, BCTT 0,01 G/L, pro-calcitonin 0,12 ng/mL, GM huyết

thanh (-), Xquang ngực: nốt mờ rải rác phổi phải, cắt fluconazole, sử dụng caspofungin theo kinh nghiệm. **Ngày 18-19**: sốt không đỡ, ho khan, BC 0,4 G/L, BCTT 0,2 G/L, pro-calcitonin 0,11 ng/mL, GM huyết thanh (+) (index 1,29), kết quả cấy lớp vi tính (CLVT) ngực: tổn thương viêm phổi chưa loại trừ do nấm. Thuốc chống nấm AMB được phối hợp với voriconazole thay cho caspofungin, do chúng tôi nghi ngờ một tình trạng nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi ở bệnh nhân này. **Ngày 20**: bệnh nhân còn sốt liên tục, BC 3,5 G/L, BCTT 2,7 G/L, kết quả cấy máu (mẫu lấy **ngày 18**) (+) *Trichosporon asahii*, nhạy với AMB và voriconazole (bảng 2). **Ngày 25-27**: sốt đỡ, không khó thở, BC 9,8 G/L, pro-calcitonin 0,5 ng/mL, GM huyết thanh (-), Xquang phổi: có tràn dịch màng phổi trái, tiếp tục duy trì meropenem, AMB, voriconazole. **Ngày 28-30**: bệnh nhân sốt trở lại 1-2 cơn/ngày, khó thở, SpO₂ 85%, huyết áp 90/60mmHg, Hb 80 g/l, TC 568 G/L, BC 12,6 G/L, PT 49%, rAPTT 1,6, fibrinogen 6,4 g/l, d-dimer 5467 ng/ml, protein 48,4 g/l, albumin 24,3 g/l, bilirubin toàn phần 14,5 $\mu\text{mol/L}$, AST 30 U/L, ALT 48 U/L, creatinin

76 $\mu\text{mol/L}$, pro-calcitonin 1,01 ng/mL, có tình trạng tràn dịch màng phổi 2 bên, tràn dịch ổ bụng. Bệnh nhân được chọc dịch màng phổi, lấy dịch nuôi cấy tìm nấm, vi khuẩn, loại trừ lao và chụp CLVT ổ bụng: có theo dõi đám máu tụ quanh lách. Chúng tôi quyết định sử dụng thuốc chống nấm isavuconazole thay cho voriconazole do lo ngại về tình trạng suy gan cấp (gây rối loạn đông máu, giảm albumin máu và chảy máu trong ổ bụng). Ngày 31-37: bệnh nhân còn sốt 1 cơn/ngày, đỡ khó thở với methylprednisolon 16mg/ngày được thêm từ ngày 34. Ngày 38: bệnh nhân cắt sốt, đỡ chướng bụng, SpO₂: 98% với oxy gọng mũi 3 l/p, Hb 106 g/l, BC 5,5 G/L, pro-calcitonin

0,19 ng/mL, albumin 31 g/l, Xquang phổi: từ góc sườn hoành trái, khối máu tụ trên siêu âm ổ bụng là 66x152mm. Bệnh nhân được dùng thở oxy ở ngày 41 và ra viện ngày 44. Tổng thời gian điều trị AMB là 25 ngày, voriconazole 11 ngày, isavuconazole 16 ngày. Bệnh nhân được duy trì tiếp bằng voriconazole đường uống hằng ngày (theo nguyện vọng của gia đình) trong 6 tuần tiếp theo với tình trạng chức năng gan, thận đã ổn định, tổng thời gian điều trị nấm là 10 tuần. Kết quả Xquang ngực sau 10 tuần cho thấy tổn thương phổi cải thiện rõ rệt (hình 1). Ở thời điểm hiện tại, sau 13 tháng, không ghi nhận bệnh tái phát.

Bảng 2. Kết quả kháng nấm đồ của *Trichosporon asahii*

Thuốc kháng nấm	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Độ nhạy cảm
Caspofungin	>8	Kháng
Voriconazole	0,5	Nhạy
Amphotericin B	1	Nhạy



Sau điều trị nấm 4 tuần



Sau điều trị nấm 10 tuần

Hình 1. Diễn biến tổn thương phổi trên Xquang sau điều trị

III. BÀN LUẬN

Theo một thống kê trên Pubmed từ năm 1996 đến năm 2019, có tổng cộng 140 trường hợp nhiễm trùng *Trichosporon spp* được báo cáo trên các tài liệu tiếng Anh và tài liệu của Trung Quốc với các biểu hiện nhiễm trùng ở da, nhiễm trùng máu, viêm nội tâm mạc, viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường tiết niệu,... chủ yếu trên các đối tượng suy giảm miễn dịch như các bệnh nhân huyết học có giảm BCTT kéo dài, sau điều trị hóa chất, đã có tiếp xúc với thuốc chống nấm trước đó; trẻ em hoặc người lớn bệnh nặng có sử dụng nhiều thủ thuật xâm lấn hoặc sử dụng kháng sinh, corticoid kéo dài [5]. 2 ca bệnh của chúng tôi đều là bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy có tình trạng giảm BCTT sau điều trị hóa chất tích cực, có tiếp xúc với thuốc chống nấm trước đó và sử dụng kháng sinh phổ rộng dài ngày. Ca bệnh số 1 có kết quả cấy máu (+) *T.asahii* ở thời điểm sau khi sốt lại, giảm BCTT, được dùng kháng sinh phổ rộng và thuốc chống nấm fluconazole ngày thứ 3. Ca bệnh số 2 ghi nhận nhiễm nấm ở ngày thứ 11 sau khi sốt liên tục, giảm BCTT, dùng kháng sinh phổ rộng dài ngày, đặc biệt bệnh nhân này đã được sử dụng cả fluconazole dự phòng và caspofungin điều trị theo kinh nghiệm trước đó.

Bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy là đối tượng có nguy cơ cao cho nhiễm *Trichosporon* xâm lấn. Theo một tổng quan hệ thống về nhiễm nấm *Trichosporon* từ năm 1994 đến 2015, trong nhóm bệnh nhân huyết học, lơ xê mi cấp dòng tủy chiếm 50,6% và 84,8% số bệnh nhân có giảm BCTT tại thời điểm chẩn đoán nhiễm nấm, tất cả bệnh nhân đều có nhiễm trùng lan tỏa với 36,7% nhiễm nấm máu đơn độc và 41,7% có tổn thương viêm phổi; 82,2% số bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh trước đó và 74,6% bị nhiễm

Trichosporon trong quá trình điều trị bằng các loại thuốc chống nấm khác nhau, bao gồm echinocandin, amphotericin B (AMB) hoặc các dẫn xuất azole [4]. Ca bệnh số 2 của chúng tôi xuất hiện tổn thương tràn dịch màng phổi ở ngày thứ 7 sau cấy máu (+). Tuy vậy, chúng tôi không loại trừ được một tình trạng nhiễm trùng phổi do tác nhân vi khuẩn, vi nấm khác đi kèm hoặc tổn thương phổi nặng lên sau nhiễm *Coronavirus* gây hội chứng suy hô hấp cấp (SARS-CoV-2).

Sau đại dịch do *Coronavirus* năm 2019 cũng đã ghi nhận nhiều trường hợp nhiễm nấm *T.asahii* liên quan đến SARS-CoV-2 với tỉ lệ tử vong lên đến 80% mặc dù đã điều trị bằng liệu pháp chống nấm phù hợp. Tổn thương phổi và toàn thân do SARS-CoV-2 cùng với việc điều trị corticoid và thuốc ức chế miễn dịch khác làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm nấm *Trichosporon* và tăng nguy cơ tử vong ở các bệnh nhân này [6]. Trường hợp ca bệnh số 2 có nhiễm *SARS-CoV-2* trước đó, chúng tôi chỉ sử dụng molnupiravir là liệu pháp điều trị duy nhất do tình trạng lâm sàng của bệnh nhân ở thời điểm đó là không nguy kịch.

Chẩn đoán nhiễm nấm máu *T.asahii* thường khó và dễ nhầm với các tác nhân nấm gây bệnh xâm lấn khác như *Candida*, *Aspergillus* và *Cryptococcus*. Hơn nữa, trên các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, nhiễm *Trichosporon* có thể cùng tồn tại với các bệnh nấm, virus và vi khuẩn khác. Do đó, việc chẩn đoán ít khi dựa trên biểu hiện lâm sàng mà chủ yếu được xác nhận bằng nuôi cấy máu dương tính [5]. Cả 2 ca bệnh của chúng tôi đều khởi phát với triệu chứng sốt kéo dài không rõ nguyên nhân, không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng, thuốc chống nấm dự phòng và không có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng khác.

Mặc dù nuôi cấy là cần thiết để có được kết quả kháng nấm đồ, nhưng trên những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng đe dọa tính mạng với các tác nhân gây bệnh nấm hiếm gặp, việc phối hợp với một phương pháp chẩn đoán nhanh là điều rất quan trọng. Những xét nghiệm phát hiện kháng nguyên của nấm *Trichosporon* cũng đã được nghiên cứu. Các loài *Trichosporon* có chung kháng nguyên với *Cryptococcus* và *Aspergillus* do đó có thể xảy ra phản ứng chéo với kháng nguyên *Cryptococcus* và/hoặc bộ test kháng nguyên GM cho chẩn đoán nhiễm *Aspergillus*. Do đó, kết quả dương tính kép trong các xét nghiệm này có thể là chỉ điểm của bệnh trichosporonosis xâm lấn. Tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này vẫn còn chưa được xác định. Mặt khác, các xét nghiệm β -1-3-D-glucan có độ nhạy chẩn đoán thấp đối với bệnh trichosporonosis [2]. Các xét nghiệm phân tử thực hiện trực tiếp trên mẫu máu hoặc mẫu mô cũng đang được phát triển như DNA-based microarrays, PCR hoặc pyrosequencing giúp phân biệt *Trichosporon* với các loài nấm men khác nhưng vẫn chưa được chuẩn hóa [3]. Ở ca bệnh số 2 của chúng tôi, kết quả xét nghiệm GM huyết thanh (+) kết hợp với tổn thương phổi trên phim CLVT ngực đã đưa đến chẩn đoán ban đầu là nghi ngờ nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn. Ở thời điểm đó, chúng tôi không thể tiến hành nội soi lấy dịch phế quản nuôi cấy cho bệnh nhân và kết luận nhiễm nấm *T.asahii* chỉ được khẳng định khi có kết quả cấy máu (+). Tổn thương phổi do *Trichosporon* được mô tả là các nốt lan tỏa, viêm phổi thùy, thâm nhiễm dạng lưới nốt hoặc các tổn thương giống khối, có thể nhầm lẫn với tổn thương do nấm hoặc vi khuẩn khác [7].

Do tính chất bệnh khó chẩn đoán, diễn

biến nguy kịch và tỉ lệ tử vong cao nên đến thời điểm hiện tại, chưa có một đồng thuận nào được đưa ra về hướng dẫn điều trị nhiễm nấm *Trichosporon spp* nói chung và nhiễm nấm máu *T.asahii* nói riêng. Các khuyến nghị điều trị chủ yếu dựa trên các nghiên cứu trên động vật, in-vitro và qua các báo cáo ca bệnh. Các loài *Trichosporon* có khả năng đề kháng nội tại với echinocandins (MIC > 8 mg/L), do đó echinocandin không được khuyến cáo điều trị. Đã có báo cáo một số trường hợp *T.asahii* kháng AMB in vitro và tỉ lệ đáp ứng kém (từ 16% đến 24%) đối với AMB ở các bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính, do đó thuốc này không được khuyến cáo đơn trị liệu cho bệnh trichosporonosis. Năm 2014, Hiệp hội vi sinh lâm sàng và bệnh truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Liên đoàn Y học về nấm học Châu Âu (ECMM) đã khuyến nghị sử dụng voriconazole để điều trị bệnh trichosporosis vì nó cho thấy hoạt tính chống nấm tốt trong ống nghiệm cũng như cho kết quả tốt khi điều trị trên lâm sàng [8]. Năm 2021, ECMM đã hợp tác với Hiệp hội Quốc tế về nấm học ở người và vộng vật (ISHAM) và Hiệp hội Vi sinh vật học Hoa Kỳ (ASM) cũng xác định nhóm azole (gồm voriconazole, isavuconazole, posaconazole) là nhóm thuốc chính để điều trị bệnh trichosporonosis [2].

Tuy nhiên, chiến lược phối hợp thuốc và thời gian điều trị tấn công đối với bệnh cảnh nhiễm *T.asahii* vẫn chưa rõ ràng. Một số tác giả khuyến cáo điều trị voriconazole phối hợp AMB, tuy vậy hướng dẫn năm 2021 của ECMM, ISHAM và ASM cho rằng phối hợp này nên được sử dụng như liệu pháp cứu cánh [8]. Các tác giả cũng nhận thấy rằng, tiên lượng của bệnh nấm xâm lấn liên quan chặt chẽ đến trạng thái miễn dịch của vật chủ với việc điều trị thành công bệnh nấm ở

những bệnh nhân không bị giảm BCTT tại thời điểm chẩn đoán hoặc những bệnh nhân có sự hồi phục nhanh chóng BCTT. Về thời gian điều trị thuốc chống nấm, các tác giả ủng hộ việc điều trị trong 2 tuần nếu chỉ nhiễm nấm máu và 4–6 tuần nếu có nhiễm trùng cơ quan hoặc cho đến khi giải quyết được tổn thương về mặt hình ảnh học [8]. Dựa trên những hướng dẫn này, chúng tôi quyết định khởi đầu điều trị bằng voriconazole phối hợp AMB cho cả 2 ca bệnh, do lo ngại tình trạng bệnh diễn biến nặng và BCTT giảm kéo dài. Ca bệnh số 1 của chúng tôi có sự hồi phục BCTT ở ngày thứ 5 sau cấy máu (+) và ngày thứ 3 sau điều trị voriconazole kết hợp AMB, do đó chúng tôi quyết định điều trị tấn công tiếp đủ 2 tuần và chuyển sang duy trì voriconazole trong 2 tuần tiếp theo. Ở ca bệnh số 2, bệnh nhân đã có sự hồi phục BCTT ở ngày thứ 3 sau khi điều trị bằng voriconazole và AMB nhưng tình trạng nhiễm trùng phổi của bệnh nhân ngày càng xấu đi. Đồng thời, sự giảm albumin và rối loạn đông máu không phù hợp khi đã có sự hồi phục BCTT ở bệnh nhân này đã đặt ra sự nghi ngờ về một tình trạng suy gan. Mặt khác, chúng tôi không thể xác định nồng độ voriconazole trong máu đã đạt ngưỡng điều trị hay chưa, do đó, cần có một loại thuốc khác hiệu quả, ít tác dụng phụ trên gan và không cần theo dõi nồng độ thuốc thay thế cho voriconazole. Năm 2019, tác giả Feugray báo cáo một trường hợp nhiễm nấm *T. asahii* trên bệnh nhân lơ xê mi cấp được điều trị thành công bằng isavuconazol, sau khi dừng điều trị với voriconazole do tác dụng phụ [9]. Do vậy, chúng tôi quyết định chuyển sang isavuconazole, một azole có tác dụng in vitro rất tốt giúp chống lại *Trichosporon*, không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan mức

độ nhẹ và vừa, cũng như không cần theo dõi nồng độ thuốc [8], [10]. Chúng tôi đã tiếp tục duy trì thuốc chống nấm đến khi tổn thương phổi có cải thiện với tổng thời gian điều trị là 10 tuần.

IV. KẾT LUẬN

Điều trị nhiễm nấm *Trichosporon asahii* là một thách thức ở những bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính, đặc biệt trong giai đoạn suy giảm miễn dịch sau hóa trị liệu. Bệnh thường khởi phát không đặc hiệu với sốt kéo dài, không đáp ứng kháng sinh, kháng nấm thông thường và có thể bị bỏ sót nếu không được định hướng chẩn đoán đúng lúc. Việc cấy máu định kỳ, kết hợp đánh giá lâm sàng toàn diện và theo dõi các chỉ số viêm, đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Các xét nghiệm huyết thanh, phân tử có giá trị nhất định trong chẩn đoán và vẫn đang được nghiên cứu thêm.

Trichosporon spp thường đề kháng tự nhiên với echinocandin và giảm nhạy cảm với amphotericin B, vì vậy nhóm azole, đặc biệt là voriconazole và isavuconazole, được khuyến cáo là lựa chọn điều trị ưu tiên, trong đó isavuconazole nổi bật lên với ưu điểm ít tác dụng phụ và không cần theo dõi nồng độ thuốc.

Hai ca bệnh trên đây cho thấy việc nhận diện sớm, lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, theo dõi sát diễn tiến và điều chỉnh điều trị theo đáp ứng lâm sàng đã giúp bệnh nhân kiểm soát được tình trạng nhiễm nấm và duy trì liệu trình hóa trị liệu củng cố. Đây là kinh nghiệm quý báu trong việc quản lý nhiễm nấm xâm lấn, góp phần giảm tỷ lệ tử vong và nâng cao chất lượng chăm sóc bệnh nhân huyết học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Colombo AL, Padovan ACB, Chaves GM.** Current knowledge of *Trichosporon* spp. and Trichosporonosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4): 682-700. doi:10.1128/CMR.00003-11.
2. **Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, et al.** ESCMID† and ECMM‡ joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:76-98. doi:10.1111/1469-0691.12360.
3. **Castano G, Yarrarapu SNS, Mada PK.** Trichosporonosis. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482477/>.
4. **de Almeida Júnior JN, Hennequin C.** Invasive *Trichosporon* Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. *Front Microbiol.* 2016;7:1629. doi:10.3389/fmicb.2016.01629.
5. **Li H, Guo M, Wang C, et al.** Epidemiological study of *Trichosporon asahii* infections over the past 23 years. *Epidemiol Infect.* 2020 Jul 24;148:e169. doi: 10.1017/S0950268820001624. PMID: 32703332; PMCID: PMC7439294.
6. **Ali GA, Husain A, Salah H, et al.** *Trichosporon asahii* fungemia and COVID-19 co-infection: An emerging fungal pathogen; case report and review of the literature. *IDCases.* 2021;25:e01244. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01244. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34367918; PMCID: PMC8329436.
7. **Akagi, T., Yamaguti, K., Kawamura, T., et al** (2006). Breakthrough trichosporonosis in patients with acute myeloid leukemia receiving micafungin. *Leuk. Lymphoma* 47, 1182–1183. doi: 10.1080/10428190500272499.
8. **Joao N de Almedia, Guillermo Garcia-Effron, Nicole Gilroy, et al.** Global guideline for the diagnosis and management of rare yeast infections: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM, *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 21, Issue 12, 2021, Pages e375-e386, ISSN 1473-3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00203-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00203-6).
9. **Feugray G, Krzisch D, Dehais M, et al.** Successful treatment of *Trichosporon asahii* fungemia with isavuconazole in a patient with hematologic malignancies. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2015-2018. doi:10.2147/IDR.S211148.
10. **Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Sutton DA, et al.** In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jul;64(1):79-83. doi: 10.1093/jac/dkp138. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19406849.

BÁO CÁO CA BỆNH: NHIỄM NẤM *ASPERGILLUS* XÂM LẤN PHỔI Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP THỂ TIỀN TỦY BÀO

Nguyễn Thị Mai Hương¹, Nguyễn Quốc Nhật¹, Trần Thu Thủy¹

TÓM TẮT

Aspergillus là nguyên nhân thường gặp nhất gây nhiễm nấm phổi với nhiều thể bệnh lâm sàng, trong đó có bệnh aspergillosis phổi xâm lấn (IPA). Yếu tố nguy cơ chính của nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn là sự suy giảm miễn dịch trong bối cảnh bệnh lý huyết học ác tính và có giảm bạch cầu hạt trung tính sau điều trị hóa chất hoặc ghép tế bào gốc tạo máu. Lơ xê mi cấp dòng tủy (AML) là nhóm bệnh có nguy cơ cao mắc IPA, với tỷ lệ mắc bệnh có thể lên đến 10%. Do những thách thức trong chẩn đoán sớm cũng như điều trị IPA mà tỷ lệ tử vong trên nhóm bệnh nhân AML thường vào khoảng 30-40% [1]. Chúng tôi xin báo cáo 2 ca bệnh nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy thể tiền tủy bào được điều trị thành công bằng liệu pháp azole.

Từ khóa: nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn, lơ xê mi cấp, giảm bạch cầu hạt trung tính, nhóm azole.

SUMMARY

INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS IN A PATIENT WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA: CASES REPORT

¹Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Mai Hương
SĐT: 0398440124

Email: mhuong94@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Aspergillus species is the most frequent cause of pulmonary fungal infections with a broad spectrum of clinical presentations, including invasive pulmonary aspergillosis (IPA). The major risk factors for pulmonary aspergillosis are immunosuppression in the context of haematologic malignancies and chemotherapy-induced neutropenia or following hematopoietic stem cell transplantation. Acute myeloid leukemia (AML) is a high-risk group for IPA, with a 10% incidence during post-induction or consolidation aplasia. Due to the challenges in early diagnosis and treatment of IPA, the mortality rate in AML patients is often around 30-40%. We report two cases of invasive pulmonary *Aspergillus* in acute promyelocytic leukemia patients that were successfully treated with azole therapy.

Keywords: invasive pulmonary aspergillosis, acute leukemia, neutropenia, azoles.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Aspergillus* đứng hàng thứ 2 trong số các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn, là nguyên nhân quan trọng gây nhiễm trùng đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Nhóm dân số có nguy cơ này bao gồm những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính (BCTT) kéo dài, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài, ghép tạng đặc, suy giảm miễn dịch di truyền hoặc mắc phải, sử dụng corticosteroid kéo dài và các bệnh khác [2]. Trong đó, tỷ lệ nhiễm nấm *Aspergillus* ở bệnh nhân bệnh máu ác tính ngày càng tăng lên do sự gia tăng của các liệu pháp điều trị,

ước tính khoảng 0,8-2,3%. Theo báo cáo của Trends in Medical Mycology năm 2017, tỷ lệ nhiễm *Aspergillus* xâm lấn ở nhóm bệnh nhân AML có thể lên đến 11%. Việc điều trị sớm giúp tăng khả năng sống sót nhưng chẩn đoán xác định nhiễm nấm phổi *Aspergillus* trên bệnh nhân ung thư huyết học thường rất khó khăn do tình trạng rối loạn đông máu và thể trạng kém đã hạn chế thực hiện các thủ thuật xâm lấn như nội soi phế quản hoặc sinh thiết [3]. Do thiếu các dấu hiệu lâm sàng cũng như sự hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm Xquang và xét nghiệm phát hiện nấm mà chẩn đoán IPA được phân loại theo thang xác suất (có thể, có khả năng và được xác định) mắc bệnh theo hội nghị đồng thuận của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC) và Nhóm Hợp tác Nhiễm trùng Nấm xâm lấn và Nhóm Nghiên cứu Bệnh nấm Quốc gia (MSG) năm 2008 [4], [5].

Hiện nay, 3 nhóm thuốc chống nấm được cấp phép để điều trị bệnh aspergillosis là polyene (dạng amphotericin B), triazole (voriconazole, posaconazole, isavuconazole, itraconazole) và echinocandin (anidulafungin, caspofungin, micafungin), trong đó, nhóm thuốc azoles thường được sử dụng do hiệu quả điều trị vượt trội so với amphotericin B (AMB) [2].

Sau đây chúng tôi xin trình bày 2 ca bệnh nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn trên bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy thể tiền tủy bào sau điều trị hóa chất có tình trạng giảm BCTT, sốt, không đáp ứng kháng sinh và hình ảnh chụp phổi gợi ý một tình trạng nhiễm *Aspergillus*.

II. CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nam, 46 tuổi, chẩn đoán Lơ xê

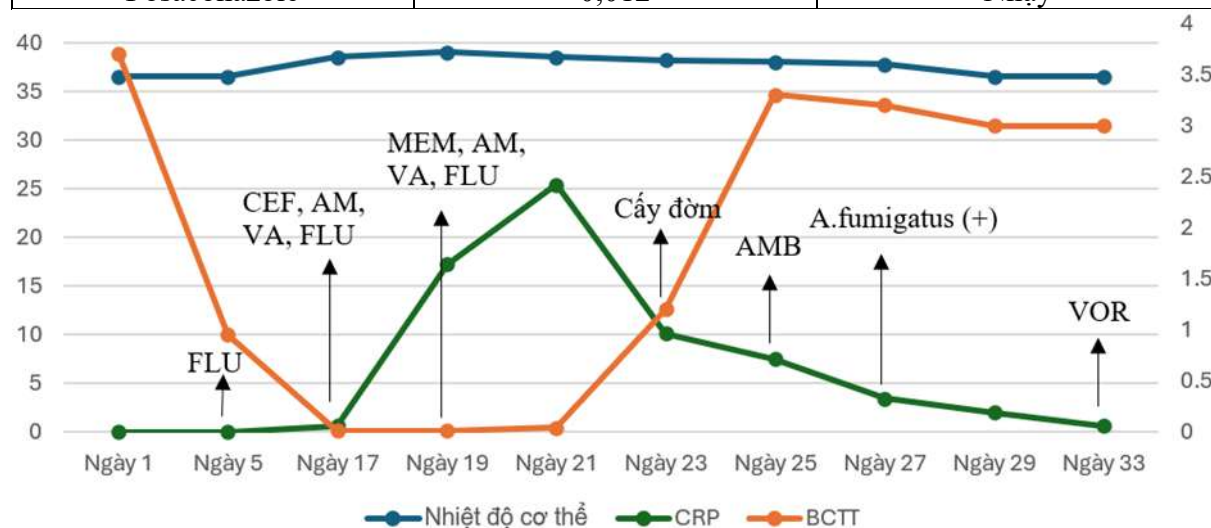
mi cấp dòng tủy thể M3, đã điều trị 3 đợt hóa chất, đạt lui bệnh hoàn toàn, nhập viện lần 4 xét điều trị hóa chất, không có tiền sử nhiễm nấm trong các đợt điều trị trước. **Ngày 1**, bệnh nhân được khởi trị phác đồ hóa chất củng cố bằng cytarabin liều cao, không có biểu hiện nhiễm trùng, kết thúc hóa chất, chỉ số bạch cầu (BC) 1,3 G/L, BCTT 0,95 G/L, dự phòng nhiễm nấm bằng fluconazole. Bệnh nhân xuất hiện sốt rét 38,5 độ C vào **ngày 17**, có sưng nóng đỏ phần mềm cẳng tay, BCTT 0,01 G/L, protein phản ứng C (CRP) 6,3 mg/dl, kháng sinh theo kinh nghiệm cefpirom, amikacin, vancomycin được khởi động. **Ngày 19**, bệnh nhân còn sốt, CRP 17,2 mg/dl, cấy máu (+) *E.coli*, nhạy với nhiều kháng sinh, tuy nhiên, do bệnh nhân vẫn sốt liên tục và tình trạng giảm BCTT có xu hướng kéo dài, CRP tăng cao, chúng tôi quyết định điều chỉnh kháng sinh với meropenem, amikacin, vancomycin. **Ngày 23**, bệnh nhân sốt 38,2 độ C, ho đờm đục, phổi có rale nổ, rale rít, BCTT 1,2 G/L, CRP 10,1 mg/dl, test nhanh virus cúm, SARS-CoV-2 (-), tiếp tục kháng sinh, cấy đờm. **Ngày 25**, bệnh nhân sốt, ho đờm vàng, XN galactomannan (GM) huyết thanh (+) (index 0,84), kết quả cấy lớp vi tính (CLVT) ngực: tổn thương nốt mờ rải rác 2 phổi, chưa loại trừ do nấm, BC 4,5 G/L, BCTT 3,3 G/L, cấy máu (-), liệu pháp amphotericin B được khởi động. **Ngày 27**, bệnh nhân đỡ sốt, BCTT 3,2 G/L, CRP 3,4 mg/dl, kết quả cấy đờm **ngày 23** (+) *Aspergillus fumigatus*. Kết quả nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cho thấy sự nhạy cảm với AMB (bảng 1). **Ngày 33**, bệnh nhân cắt sốt 5 ngày, GM huyết thanh (-), nhưng xuất hiện tình trạng suy thận với mức creatinin là 167 μ mol/L, Mg 0,52 mmol/l, do đó, liệu pháp voriconazole đã được thay thế cho AMB. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị

voriconazole đủ 4 tuần, chụp lại Xquang ngực đánh giá tình trạng bệnh ổn định, chỉ số creatinin về bình thường, chuyển duy trì tiếp

itraconazole 8 tuần tiếp theo. Ở thời điểm hiện tại, sau 12 tháng, không ghi nhận bệnh tái phát.

Bảng 1. Kết quả kháng nấm đồ của *Aspergillus fumigatus*

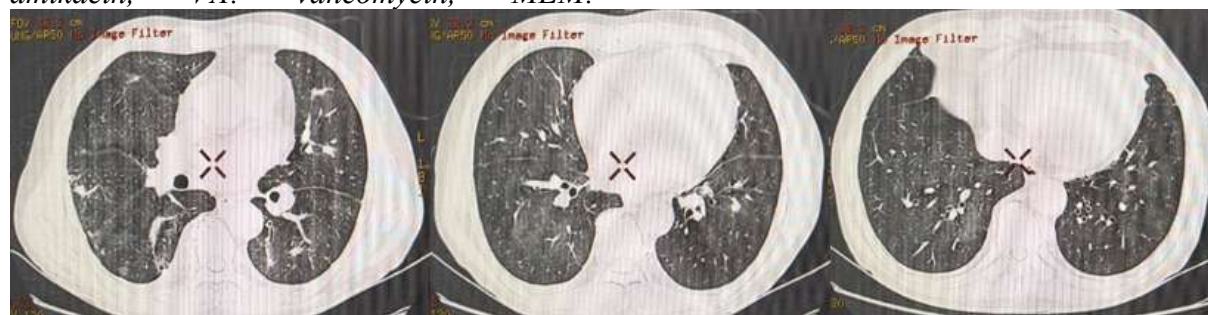
Thuốc kháng nấm	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Độ nhạy cảm
Voriconazole	0,5	Nhạy
Itraconazole	0,12	Nhạy
Amphotericin B	2	Nhạy
Posaconazole	0,012	Nhạy



Biểu đồ 1. Tóm tắt quá trình điều trị của bệnh nhân

Đường cong nhiệt độ cơ thể, CRP và BCTT. Các sự kiện chính được chỉ ra bằng mũi tên. Các loại thuốc đã dùng được ký hiệu: FLU: fluconazole, CEF: ceftiofur, AM: amikacin, VA: vancomycin, MEM:

meropenem, AMB: amphotericin B, VOR: voriconazole; CRP, protein phản ứng C (mg/dl); BCTT, số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (G/L).



Hình 1. Tổn thương phổi trên CLVT của ca bệnh số 1

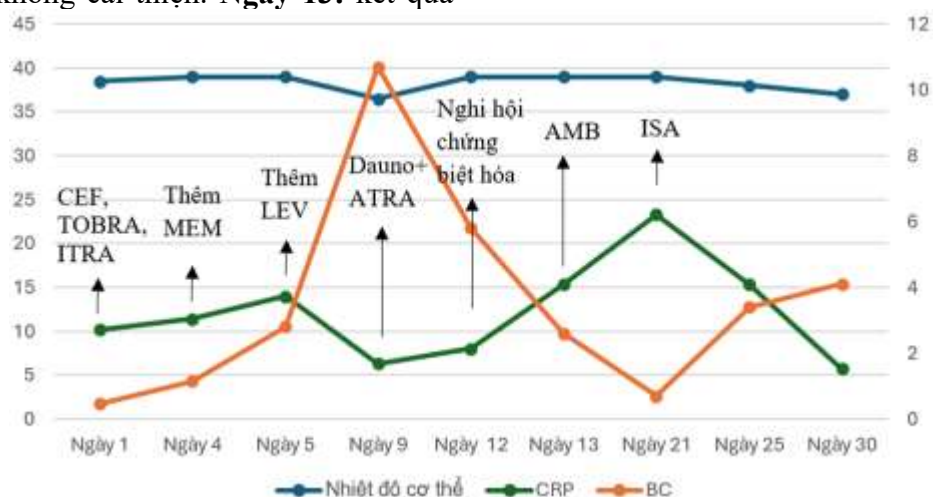
Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nam, 50 tuổi, nhập viện trong tình trạng mệt mỏi, xuất huyết dưới da và sốt

thất thường trong 2 tuần. Khám lúc vào viện (ngày 1), thấy có: thiếu máu, hội chứng nhiễm trùng, phổi rale ẩm, BC 0,46 G/L,

BCTT 0,07 G/L, Hb 59 g/l, TC 20 G/L, Xquang ngực: có đám mờ không đều rải rác 2 phổi, kết quả tủy đồ sau đó đã khẳng định chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M3. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm bằng cefepim, tobramycin và dự phòng nhiễm nấm bằng itraconazole. **Ngày 4:** bệnh nhân sốt liên tục 39 độ C, BC 1,15 G/L, BCTT giảm, cefepim được thay bằng meropenem. **Ngày 5:** do tình trạng rối loạn đông máu ngày càng xấu đi và sự trì hoãn điều trị hóa chất do tình trạng nhiễm khuẩn, bệnh nhân được khởi trị bằng ATRA (all-trans retinoic acid). **Ngày 6-7:** sốt không cải thiện, cấy máu (-), bổ sung levofloxacin. **Ngày 9:** bệnh nhân đỡ sốt, BC 10,7 G/L, hóa trị liệu được khởi động với phác đồ daunorubicin kết hợp ATRA, duy trì 3 loại kháng sinh. **Ngày 12:** bệnh nhân sốt trở lại, BC 5,8 G/L, CRP 8 mg/dl, test nhanh virus cúm, SARS-CoV-2 (-), Xquang ngực: có tràn dịch màng phổi phải và các đám mờ ở 2 phổi tăng lên so với phim chụp ngày vào viện. Chúng tôi đã dùng dexamethason 10mg/12h cho bệnh nhân do không loại trừ hội chứng biệt hóa sau điều trị ATRA. Tuy nhiên, tình trạng sốt không cải thiện. **Ngày 13:** kết quả

GM huyết thanh (+) (index 0,88), CLVT ngực: có nhiều đám mờ, xung quanh có hình ảnh kính mờ, trung tâm có hình ảnh dịch hóa lẫn khí, hướng đến tổn thương do nấm, liệu pháp AMB được bắt đầu ở bệnh nhân này, kết hợp duy trì meropenem, amikacin. **Ngày 21:** sau 9 ngày điều trị AMB, bệnh nhân vẫn sốt liên tục 2-3 cơn/ngày, CRP tăng 23,3 mg/dl, BC 0,69 G/L, bilirubin toàn phần 47,3 μ mol/l, bilirubin trực tiếp 26,8 μ mol/l, albumin 28,1 g/l, K⁺ 2,0 mmol/l, Mg 0,74 mmol/l, chúng tôi quyết định dừng AMB, chuyển sang isavuconazole do tình trạng tổn thương suy gan, suy thận và rối loạn điện giải ở bệnh nhân này. **Ngày 22-25:** bệnh nhân đỡ sốt, CRP giảm còn 15,3 mg/dl, BC 3,4 G/L, BCTT 2,2 G/L, bilirubin toàn phần 26,3 μ mol/l, tuy nhiên tổn thương phổi trên Xquang vẫn chưa cải thiện. Bệnh nhân được điều trị tiếp isavuconazole đủ 3 tuần, sau đó chuyển duy trì voriconazole 2 tháng tiếp theo. Tổn thương phổi sau 2 tháng có cải thiện nhiều (hình 2), bệnh nhân được điều trị tiếp 3 đợt hóa chất, đạt lui bệnh. Đến thời điểm hiện tại, sau 7 tháng, không ghi nhận bệnh tái phát.



Biểu đồ 2. Tóm tắt quá trình điều trị của bệnh nhân; đường cong nhiệt độ cơ thể, BC và CRP

Đường cong nhiệt độ cơ thể, CRP và BC. Các sự kiện chính được chỉ ra bằng mũi tên. Các loại thuốc đã dùng được ký hiệu: ITRA: itraconazole, CEF: cefepim, TOBRA: tobramycin, MEM: meropenem, Dauno:

daunorubicin, ATRA: all-trans retinoic acid, LEV: levofloxacin, AMB: amphotericin B, ISA: isavuconazole; CRP, protein phản ứng C (mg/dl); BC, số lượng bạch cầu tuyệt đối (G/L).



Ngày 1

Ngày 13

Ngày 25

Sau 2 tháng

Hình 2. Diễn biến tổn thương phổi trên Xquang và CLVT của ca bệnh số 2

III. BÀN LUẬN

Bệnh *Aspergillus* phổi xâm lấn (Invasive pulmonary Aspergillosis-IPA) là một tình trạng bệnh lý nghiêm trọng, có nguy cơ đe dọa tính mạng ở những bệnh nhân ung thư huyết học. IPA do một trong 4 loài *Aspergillus* gây ra: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* và *A. terreus* [5]. Tỷ lệ tử vong do IPA đang ngày càng gia tăng, có thể lên đến 40-50% ở những bệnh nhân sau hóa trị liệu và 80-90% ở những bệnh nhân sau ghép tế bào gốc tạo máu [1]. Các triệu chứng của IPA là biểu hiện của tổn thương đường hô hấp dưới như: ho khan hoặc ho có đờm, khó thở, thở khò khè và sốt. *Aspergillus* cũng có khuynh hướng xâm lấn mạch máu, đặc biệt ở những bệnh nhân giảm BCTT, dẫn đến huyết khối, nhồi máu mô và hoại tử; từ đó gây ra triệu chứng ho máu hoặc đau ngực. Đây là những triệu chứng không điển hình, dễ nhầm lẫn với các bệnh lý nhiễm khuẩn đường hô hấp khác. Do đó, chẩn đoán IPA thực sự là một thách thức và điều quan trọng là cần phải hiểu được tiến triển của bệnh và

đưa ra xử trí phù hợp cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Ở ca bệnh số 1 của chúng tôi, tình trạng nhiễm khuẩn huyết *E.coli* xuất hiện trước đó đã gây nhiễu cho các triệu chứng của bệnh IPA. Tuy nhiên, biểu hiện sốt kéo dài, ho đờm ở bệnh nhân và CRP tăng cao dù đã được dùng kháng sinh phổ rộng theo kháng sinh đồ đã cho thấy sự không phù hợp về chẩn đoán. Bên cạnh đó, hình ảnh Xquang không đưa đến nhiều giá trị chẩn đoán và sự hồi phục của bạch cầu trung tính đã phần nào đó trì hoãn việc đưa ra chẩn đoán sớm bệnh IPA ở bệnh nhân này. Nhưng cuối cùng, kết quả chụp CLVT ngực và xét nghiệm GM huyết thanh đã khẳng định sự bất hợp lý này. Và kết quả nuôi cấy đờm (+) với *Aspergillus* đã thêm sự ủng hộ mạnh mẽ cho chẩn đoán nhiễm nấm phổi *Aspergillus* của bệnh nhân.

Ở ca bệnh số 2, biểu hiện sốt thất thường trong 2 tuần trước khi nhập viện là triệu chứng đầu tiên khá phổ biến để phát hiện bệnh lơ xê mi cấp. Tình trạng giảm bạch cầu hạt trung tính ở máu ngoại vi cũng khá

thường gặp ở bệnh nhân lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào ở thời điểm chẩn đoán [6]. Cùng tiền sử khỏe mạnh trước đó của bệnh nhân và tổn thương phổi trên Xquang, chúng tôi định hướng nhiều hơn đến khả năng viêm phổi do vi khuẩn, và việc điều trị bằng kháng sinh phổ rộng đã được đưa ra kết hợp với thuốc chống nấm itraconazole đường uống. Bệnh nhân dường như đã có một sự đáp ứng kháng sinh khi chúng tôi chuyển sang điều trị bằng meropenem và levofloxacin, thậm chí, bệnh nhân đã cắt sốt và chúng tôi đã có thể khởi động một liệu trình hóa chất trong 3 ngày. Bạch cầu tăng lên ở ngày thứ 9 sau nhập viện có khả năng là đáp ứng sau điều trị ATRA. Tuy nhiên, bệnh nhân sốt lại ở ngày thứ 12 mặc dù CRP giảm, có hình ảnh tràn dịch màng phổi cũng như các tổn thương phổi tăng lên trên phim Xquang so với ngày nhập viện đã đặt ra nghi ngờ cho một chẩn đoán tổn thương phổi trong hội chứng biệt hóa sau dùng ATRA hay thực sự là một tình trạng viêm phổi do nấm và vi khuẩn khác. Hội chứng biệt hóa trước đây được gọi là hội chứng axit retinoic, là biến chứng đe dọa tính mạng chính của liệu pháp điều trị bằng các tác nhân biệt hóa như ATRA hoặc arsen trioxide (ATO) ở bệnh nhân lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào. Các phát hiện bất thường trên phim Xquang ngực hoặc CLVT rất phổ biến trong quá trình mắc hội chứng biệt hóa. Các phát hiện điển hình trên phim chụp Xquang ngực là thâm nhiễm kẽ và tràn dịch màng phổi. Trong những trường hợp như vậy, bệnh nhân thường có đáp ứng với dexamethason và không có các bằng chứng vi sinh khác ủng hộ cho việc nhiễm khuẩn [6]. Ca bệnh của chúng tôi đã không đáp ứng với dexamethason và kết quả chụp CLVT ngực và xét nghiệm GM sau đó đã định hướng đến chẩn đoán nhiễm *Aspergillus* xâm lấn phổi.

Nguy cơ nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn phổi có liên quan đến thời điểm điều trị và thời gian giảm BCTT ở bệnh nhân AML. 61% trường hợp nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân AML là ở đợt điều trị đầu tiên, 36% ở thời điểm tái phát, và chỉ có 3% xảy ra khi đang lui bệnh hoàn toàn [1]. Bệnh nhân số 2 của chúng tôi đang ở đợt điều trị đầu tiên của bệnh nhưng bệnh nhân số 1 đang ở đợt điều trị thứ 4 với tình trạng lui bệnh hoàn toàn trong tủy xương. Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn cũng cao gấp đôi ở những bệnh nhân có giảm BCTT ≥ 10 ngày (69%) so với những bệnh nhân có giảm BCTT < 10 ngày (31%) [1]. Ca bệnh số 1 của chúng tôi có thời gian giảm BCTT > 10 ngày, đặc biệt mức độ giảm rất nặng với BCTT $< 0,05$ G/L. Ca bệnh số 2 có giảm BCTT ở thời điểm vào viện, mặc dù sau đó bạch cầu có tăng lên sau khi chúng tôi điều trị bằng ATRA.

Chẩn đoán sớm IPA vẫn còn khó khăn một phần do việc nuôi cấy các mẫu bệnh phẩm của đường hô hấp có độ nhạy thấp cũng như sự biến thiên đa dạng của các tổn thương phổi trên phim chụp. Xquang ngực thường quy không nhạy và không đặc hiệu với IPA nhưng CLVT độ phân giải cao là phương pháp chẩn đoán hình ảnh hữu ích nhất để chẩn đoán [3]. Trên phim CLVT, dấu hiệu quầng sáng (halo sign) gợi ý một tình trạng xuất huyết và phù nề xung quanh ổ nhồi máu do huyết khối, là đặc điểm gợi ý nấm xâm lấn mạch, thường xuất hiện sớm trong quá trình nhiễm trùng ở 61-70% trường hợp, đặc hiệu cho IPA ở những bệnh nhân bị giảm BCTT và bệnh lơ xê mi cấp. Một số dấu hiệu khác có thể gặp trên phim CLVT như dấu hiệu liềm khí (air crescent sign), tổn thương dạng hang (cavity) có thể gặp ở giai đoạn sau của IPA nhưng đều không đặc trưng cho bệnh aspergillosis và có thể được

tìm thấy trong các bệnh nhiễm trùng do nấm, vi khuẩn khác [3], [4].

Chính bởi những khó khăn trên trong chẩn đoán IPA, EORTC/MSG năm 2008 đã thiết lập các định nghĩa, đồng thuận để xác định các bệnh nhiễm trùng nấm xâm lấn cơ hội dựa trên sự kết hợp của các yếu tố vật chủ, biểu hiện lâm sàng và kết quả nấm học [4]. Cả 2 ca bệnh của chúng tôi đều đáp ứng đủ 3 tiêu chuẩn để chẩn đoán có khả năng nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn: bệnh nhân lơ xê mi cấp sau điều trị hóa chất có giảm BCTT < 0,05 G/L kéo dài, sốt trên 3 ngày không đáp ứng kháng sinh với các triệu chứng của phổi và tổn thương phổi trên phim CLVT ngực, xét nghiệm GM huyết thanh (+) và cấy đờm (+) *Aspergillus*.

Việc nuôi cấy các mẫu bệnh phẩm không vô trùng như đờm, dịch rửa phế quản, ... để tìm *Aspergillus* thường có độ nhạy thấp và không phải lúc nào cũng đủ điều kiện để tiến hành các thủ thuật xâm lấn lấy mẫu bệnh phẩm trên bệnh nhân ung thư huyết học. Do đó, việc kết hợp các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán là rất có ý nghĩa trong chẩn đoán sớm IPA [5]. GM là một thành phần carbohydrate của thành tế bào nấm *Aspergillus*, có giá trị trong việc sàng lọc bệnh nhân có nguy cơ cao và đánh giá đáp ứng với liệu pháp điều trị nấm. Xét nghiệm GM huyết thanh không được thực hiện thường quy do phản ứng chéo và kết quả dương tính giả với bệnh nhân dùng thuốc beta-lactam, ví dụ như piperacillin và tazobactam nhưng khuyến cáo thực hiện 1-2 lần/tuần trên nhóm bệnh nhân nguy cơ cao. Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm GM huyết thanh dao động từ 58-78% và 85-95% theo một số nghiên cứu [7].

Tỷ lệ tử vong của bệnh nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn vẫn rất cao, có thể lên đến 50%

ở bệnh nhân có giảm BCTT và 90% ở bệnh nhân có ghép tế bào gốc tạo máu [2], [5]. Trước đây, amphotericin B là lựa chọn ưu tiên cho điều trị IPA, nhưng hiện nay, các thuốc nhóm azole như voriconazole, isavuconazole là lựa chọn hàng đầu do tỷ lệ đáp ứng tốt hơn và tỷ lệ sống sót cao [2]. Voriconazole có ít tác dụng phụ hơn, dung nạp tốt hơn nhóm polyen nhưng cần theo dõi hiệu chỉnh nồng độ thuốc. Isavuconazole có hiệu quả không thua kém voriconazole, ít tác dụng trên gan hơn và không cần theo dõi nồng độ thuốc [8]. AMB deoxycholate và các dẫn xuất lipid của nó là những lựa chọn thích hợp cho liệu pháp ban đầu và cứu cánh của nhiễm *Aspergillus* phổi xâm lấn khi không thể dùng voriconazole nhưng cần lưu ý đến những tác dụng phụ gây tổn thương thận và rối loạn điện giải. Nhóm echinocandins ví dụ như caspofungin không khuyến cáo sử dụng đơn độc mà phối hợp với voriconazole như liệu pháp cứu cánh ở những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không dung nạp liệu pháp điều trị hàng một [2], [5]. Ở ca bệnh số 1 của chúng tôi, chúng tôi sử dụng AMB ở thời điểm ban đầu do sự hạn chế về kinh tế của bệnh nhân, tuy nhiên sau đó, khi bệnh nhân xuất hiện tình trạng suy thận sau dùng thuốc, bệnh nhân đã đồng ý chuyển sang sử dụng voriconazole. Ở ca bệnh số 2, chúng tôi cũng khởi đầu bằng liệu pháp AMB, nhưng sau 9 ngày sử dụng, tình trạng lâm sàng không cải thiện cùng với những bất thường về chỉ số bilirubin, albumin, điện giải, khiến chúng tôi lo ngại về một tình trạng suy gan có thể diễn biến nặng hơn. Trong bối cảnh không thể tiến hành theo dõi nồng độ thuốc và lựa chọn liệu pháp điều trị ít tác dụng phụ nhất, isavuconazole là một lựa chọn thay thế hiệu quả. Và bệnh nhân của chúng tôi đã thành công với liệu

pháp này, mặc dù sau đó, cũng do khó khăn về kinh tế mà bệnh nhân đã phải quay lại liệu pháp điều trị duy trì bằng voriconazole. Mặc dù không có khoảng thời gian điều trị cụ thể bệnh nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn, nhưng thời gian điều trị từ 8-12 tuần là con số được chấp nhận một cách rộng rãi với sự cải thiện lâm sàng và tổn thương phổi [2], [5]. Hiện nay cũng chưa có khuyến cáo rõ ràng về khoảng thời gian đến đợt điều trị hóa chất tiếp theo nhưng cần cân nhắc giữa lợi ích điều trị và nguy cơ tái phát bệnh phổi *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân lơ xê mi cấp.

IV. KẾT LUẬN

Nhiễm nấm *Aspergillus* phổi xâm lấn là một biến chứng nghiêm trọng và có tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân lơ xê mi cấp dòng tủy, đặc biệt trong bối cảnh giảm BCTT kéo dài và điều trị hóa chất tích cực. Hai ca bệnh mà chúng tôi trình bày cho thấy rõ những khó khăn trong chẩn đoán sớm IPA do triệu chứng không đặc hiệu, sự chồng lấp với các tình trạng nhiễm khuẩn, cũng như hạn chế trong khả năng thực hiện các thủ thuật để chẩn đoán trên bệnh nhân rối loạn đông máu. Việc kết hợp các yếu tố nguy cơ, hình ảnh học (đặc biệt là CLVT ngực) và xét nghiệm galactomannan đã giúp định hướng và xác nhận chẩn đoán kịp thời. Liệu pháp điều trị cần được cá thể hóa dựa trên hiệu quả, tính sẵn có của thuốc và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Voriconazole và isavuconazole là các lựa chọn điều trị hàng đầu nhờ hiệu quả cao và độc tính thấp hơn so với amphotericin B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pagano L, Mayor S. Invasive fungal infections in high-risk patients: report from TIMM-8 2017. Future Sci OA. 2018 Jun 14;4(6):FSO307. doi: 10.4155/fsoa-2018-

0019. PMID: 30057784; PMCID: PMC6060393.

2. Thomas F. Patterson, George R. Thompson, David W. Denning, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 4, 15 August 2016, Pages e1–e60, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
3. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006 Jul 27;5:17. doi: 10.1186/1476-0711-5-17. PMID: 16872530; PMCID: PMC1550418.
4. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, et al. Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC. Clin Infect Dis. 2021;72(Supplement_2): S79-S88. doi:10.1093/cid/ciaa1855.
5. Bộ Y tế. 7-2021. Hướng dẫn chẩn đoán điều trị nhiễm nấm xâm lấn.
6. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 29, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK459352/>
7. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. False-positive aspergillus galactomannan antigen test results: Clin Infect Dis, 2004; 39(2); 289-90
8. Maertens, Johan A et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. The Lancet, Volume 387, Issue 10020, 760 – 769.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THÂM NHIỄM THẦN KINH TRUNG ƯƠNG Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI CẤP THỂ TIỀN TỦY BÀO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Hồng Sơn¹, Trần Thu Thủy¹,
Nguyễn Quốc Nhật¹, Vũ Hồng Nhung¹,
Nguyễn Hoàng Hà¹, Nguyễn Thu Chang¹, Bạch Quốc Khánh^{1,2}

TÓM TẮT

Thâm nhiễm thần kinh trung ương ở bệnh Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào là một hiện tượng hiếm gặp và liên quan đến tiên lượng xấu, các phương pháp điều trị hiện tại còn hạn chế, do vậy việc quản lý nhóm bệnh nhân này là một thách thức đáng kể. Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 10 bệnh nhân có thâm nhiễm thần kinh trung ương trong thời gian 5 năm từ 2020 đến 2025 tại khoa điều trị hóa chất, Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Ở đây, chúng tôi mô tả một cách toàn diện về những đặc điểm, yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị của những bệnh nhân này. Giúp cung cấp thêm dữ liệu trong việc quản lý và điều trị bệnh nhân Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào có thâm nhiễm thần kinh trung ương.

Từ khóa: Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào (M3), thâm nhiễm thần kinh trung ương (TKTW), dịch não tủy (DNT), Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

RESULTS OF TREATMENT CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

The central nervous system infiltration in acute promyelocytic leukemia is a rare phenomenon and is associated with a poor prognosis, with limited current treatment options, so the management of this group of patients is a significant challenge. In this study, we documented in 10 patients with central nervous system infiltration during a 5-year period from 2020 to 2025 at the Department of Chemotherapy, National Institute of Hematology and Blood Transfusion. Here, we comprehensively describe the characteristics, risk factors, and treatment outcomes of these patients. This will provide additional data in the management and treatment of patients with acute promyelocytic leukemia with central nervous system infiltration.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia (APL), central nervous system (CNS) infiltration, cerebrospinal fluid (CSF), national institute of hematology and blood transfusion (NIHBT).

¹*Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*

²*Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thâm nhiễm thần kinh trung ương (Central Nervous System - CNS) là vị trí tái phát không phổ biến trong Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào. Tuy nhiên, sự thiếu hụt trong các kiến thức, tài liệu y văn liên quan đến nhiều khía cạnh lâm sàng của tình trạng này khiến cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn. Các báo cáo tỷ lệ thâm nhiễm TKTW ở bệnh nhân APL từ 0,6 - 2% [1], [3]. Việc sử dụng ATRA và sự tiến triển của hội chứng biệt hóa, số lượng bạch cầu (SLBC) cao, thuộc nhóm nguy cơ cao hay xuất huyết não khi chẩn đoán ban đầu là những yếu tố dự đoán thâm nhiễm TKTW trong tương lai [1], [4]. Với người bệnh nhóm nguy cơ thấp, dường như trong các tài liệu có một sự đồng thuận chung rằng điều trị dự phòng thâm nhiễm TKTW không được chỉ định. Ngược lại, ở những bệnh nhân nhóm nguy cơ cao, số lượng bạch cầu > 10 g/l, một số tài liệu đã lập luận ủng hộ điều trị dự phòng thâm nhiễm TKTW với tiêm hóa chất nội tủy, tuy nhiên để đưa vào thường quy vẫn còn gây nhiều tranh cãi [1].

Dữ liệu có sẵn về kết quả sau khi chẩn đoán TKTW bị hạn chế. Nhóm nghiên cứu GIMEMA đã báo cáo rằng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau tái phát TKTW và sau khi tái phát tủy xương đơn độc là tương tự nhau [2]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu chung của APL của châu Âu và nhóm nghiên cứu PETHEMA, tỷ lệ sống sau khi tái phát TKTW là thấp hơn đáng kể so với sau khi tái phát tủy xương [5]. Việc quản lý tối ưu các bệnh nhân APL có sự tham gia của TKTW ở lần tái phát đầu tiên, đơn độc hoặc liên quan đến tủy xương, chưa được đánh giá một cách kỹ lưỡng và toàn diện. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu: ***“Kết quả điều trị thâm nhiễm thần kinh trung ương ở***

bệnh nhân Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu:

10 người bệnh Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào được chẩn đoán xác định thâm nhiễm thần kinh trung ương tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2020 đến tháng 01/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả chùm ca bệnh.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Tất cả các bệnh nhân (BN) Lơ xê mi cấp thể tiền tủy bào được chẩn đoán xác định thâm nhiễm thần kinh trung ương theo tiêu chuẩn WHO 2016, từ 18 tuổi trở lên, đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Chẩn đoán thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương:* TKTW được xác nhận bằng chọc DNT và xét nghiệm tế bào học DNT và chỉ được thực hiện ở những bệnh nhân nghi ngờ thâm nhiễm TKTW trên lâm sàng. Tại thời điểm có thâm nhiễm TKTW, tất cả bệnh nhân đều được đánh giá lại huyết tủy đồ và xét nghiệm di truyền, sinh học phân tử dịch tủy xương.

- *Điều trị thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương:* Bệnh nhân không được điều trị dự phòng TKTW. Khi chẩn đoán có TKTW, phương pháp điều trị bao gồm tiêm hóa chất nội tủy – tiêm tủy sống (TTS) và điều trị hóa chất toàn thân.

- Tiêm tủy sống (TTS) sử dụng phác đồ ba thuốc nội tủy bao gồm Methotrexate 15 mg, Dexamethasone 4 mg và Cytarabine 50 mg. Trong giai đoạn điều trị tấn công, TTS được thực hiện 2–3 lần mỗi tuần cho đến khi xét nghiệm tế bào DNT blast âm tính. Sau

đó, tiêm 1 - 2 lần một tuần cho đến khi có 6 kết quả âm tính liên tiếp. Khi đạt lui bệnh hoàn toàn cả ở tủy xương và DNT, TTS duy trì được thực hiện hàng tháng trong vòng 12 tháng.

- Điều trị toàn thân bằng ATRA cộng với đa hóa trị liệu cũng được đưa ra như một liệu pháp tấn công hoặc củng cố hoặc cả hai, ngay cả đối với những bệnh nhân chỉ bị thâm nhiễm TKTW đơn độc. Trong một số trường hợp, ghép tế bào gốc tự thân hoặc đồng loại được đưa ra như một liệu pháp tăng cường.

• *Đánh giá đáp ứng:* Dựa trên tiêu chuẩn

hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh lý Huyết học của Bộ Y tế 2022. Lui bệnh hoàn toàn tủy xương: lâm sàng ổn định, số lượng bạch cầu trung tính $> 1,5$ g/l, Hematocrit $> 0,3$ l/l, số lượng tiểu cầu > 100 g/l, không còn tế bào non ở máu ngoại vi, tỷ lệ tế bào non trong tủy xương $< 5\%$ (trên nền tủy sinh máu bình thường); phát hiện tồn dư tối thiểu của bệnh: kỹ thuật PCR định lượng với gen PML - RARa (ngưỡng phát hiện $< 10^{-5}$). Lui bệnh hoàn toàn về DNT: không còn tế bào non trong dịch não tủy.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung và các đặc điểm khi mới chẩn đoán

Bảng 1. Đặc điểm chung và các đặc điểm khi mới chẩn đoán của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm chung		
Tỷ lệ giới (n)	Nam	5
	Nữ	5
Tuổi trung bình (nhỏ nhất – lớn nhất)		39,4 (27-66)
Thời điểm chẩn đoán thâm nhiễm TKTW (n)	Lúc mới chẩn đoán APL	1
	Tái phát TKTW đơn độc	2
	Tái phát TKTW kèm tủy xương	7
	Xuất hiện sau tái phát tủy xương	7
Đặc điểm khi mới chẩn đoán		
Dưới nhóm theo FAB (n)	M3	10
	M3v	0
Nhóm nguy cơ khi chẩn đoán (n)	Nguy cơ thấp	7
	Nguy cơ cao	3
Hội chứng biệt hóa (n)		5
Xuất huyết não (n)		1
Gen PML - RARa (n)		10
Gen FLT3 - ITD (n)		3
Bất thường di truyền bổ sung khác ngoài t (15;17) (n)		2
Dự phòng thâm nhiễm TKTW(n)		0

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ trong nhóm nghiên cứu là 1/1, với độ tuổi trung bình là 39,4 tuổi. Trong nhóm nghiên cứu, có duy nhất 1 bệnh nhân có thâm nhiễm TKTW lúc

mới chẩn đoán, những người bệnh còn lại đều là tái phát thần kinh trung ương, trong đó có tới 7 người bệnh tái phát TKTW xuất hiện sau tái phát tủy trước đó, với 7 trường hợp là

tái phát TKTW kết hợp tái phát tủy xương. Trong nghiên cứu, khi mới chẩn đoán 10/10 người bệnh chẩn đoán là M3, nhóm nguy cơ cao chỉ gặp ở 3/10 trường hợp, hội chứng biệt hóa gặp ở 5/10 trường hợp, có 1/10 trường hợp có xuất huyết não và gen FLT3-

ITD gặp ở 3/10 trường hợp. Tất cả các trường hợp đều không được dự phòng thâm nhiễm TKTW trước đó.

3.2. Đặc điểm thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm khi chẩn đoán thâm nhiễm TKTW

Đặc điểm		
Triệu chứng lâm sàng (n)	Đau đầu	9
	Đau xương	1
	Nhìn mờ	4
	Yếu/liệt nửa người	1
	Phù gai thị	4
	Xuất huyết dưới nhện	1
Số lượng tế bào bạch cầu trong dịch não tủy khi chẩn đoán (g/l)	Trung bình	0,588
	Nhỏ nhất	0,03
	Nhiều nhất	1,65
Tỷ lệ tế bào blast (%)	Trung bình	86,3%
	Nhỏ nhất	35%
	Nhiều nhất	99%
Gen PML - RARα tùy khi có thâm nhiễm TKTW (n)	Âm tính	3
	Dương tính	7

Nhận xét: Trong các triệu chứng lâm sàng, đau đầu là triệu chứng phổ biến nhất với 9/10 bệnh nhân, tiếp theo là triệu chứng nhìn mờ, phù gai thị gặp ở 4/10 trường hợp. Số lượng tế bào BC trong dịch não tủy lần đầu trung bình là 0,588 g/l (0,03 - 1,65 g/l),

với tỷ lệ tế bào blast cao trung bình là 86,3% (35 - 99%). 7/10 trường hợp là có gen PML - RARα tùy xương dương khi có thâm nhiễm TKTW.

3.3. Đặc điểm phương pháp điều trị

Bảng 3. Đặc điểm về phương pháp điều trị của nhóm nghiên cứu

Phương pháp điều trị	Tiêm hóa chất nội tủy (MTX/AraC/Dexa) (n)	10
	Kết hợp hóa trị toàn thân	10
Số lần tiêm hóa chất nội tủy (mũi)	Trung bình	10,7 mũi
	Ít nhất	2 mũi
	Nhiều nhất	40 mũi
Kết quả dịch não tủy	Lui bệnh	7
	Không lui	3

<i>Phác đồ điều trị tấn công đợt đầu khi TKTW (kết hợp ATRA) (n)</i>	MTX liều cao ± AraC	3
	ADE	1
	FLAG ± Daunorubicin	3
	ATO	1
	3+7	1
	Azacitidine	1
<i>Kết quả tủy xương sau điều trị tấn công đợt đầu (n)</i>	Lui bệnh hoàn toàn (LBHT)	5
	Không lui bệnh (KLB)	3
	Tử vong	2

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng phương pháp tiêm hóa chất nội tủy với 3 thuốc MTX/AraC/Dexa kết hợp với hóa trị liệu toàn thân phối hợp ATRA. Số mũi tiêm tủy sống trung bình là 10,7 mũi (2 - 40 mũi). Tỷ lệ đạt lui bệnh về DNT là 7/10 trường hợp, và tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn

sau đợt hóa trị liệu tấn công đầu là 5/10 (trong đó có 1 bệnh nhân mới chẩn đoán, 2 bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc và 2 bệnh nhân tái phát TKTW kèm tủy xương); 3 trường hợp không lui bệnh và 2 trường hợp tử vong trong đợt điều trị tấn công đầu từ khi chẩn đoán thâm nhiễm TKTW.

Bảng 4. Kết quả điều trị thâm nhiễm thần kinh trung ương của nhóm nghiên cứu

STT	Giới/tuổi	Gene	Nhóm nguy cơ khi mới chẩn đoán	Thời gian từ khi chẩn đoán đến TKTW (tháng)	Tái phát tủy trước đó	Tái phát tủy kèm theo	Số lần TTS	Phác đồ hóa trị liệu toàn thân (kết hợp ATRA)	Kết quả điều trị đợt đầu	Kết quả	Thời gian sống thêm từ khi TKTW (tháng)
1	Nữ/27	PML-RARa/FLT3-ITD	Thấp	16	Không	0	15	MTX x 5 đợt	LBHT	Còn sống	6,2
2	Nữ/34	PML-RARa/FLT3-ITD	Thấp	20	Có	0	15	MTX/AraC x 2 đợt, MTX x 2 đợt	LBHT	Còn sống	6,3
3	Nữ/33	PML-RARa/FLT3-ITD	Cao	9	Có	Có	40	ADE, MTX/Cyta, ATO, HIDAC, Ghép tế bào gốc	LBHT	Tử vong khi ghép tế bào gốc	14,1
4	Nữ/36	PML-RARa	Thấp	32	Có	Có	10	FLAG - Dauno x 2 đợt	LBHT	Tử vong trong tái phát lần 2	4,6
5	Nam/42	PML-RARa	Thấp	76	Có	Có	5	FLAG	Tử vong	Tử vong trong tái phát lần 2	0,5

6	Nam/45	PML-RARa	Cao	11	Không	Có	8	MTX/AraC, FLAG	KLB	Tử vong trong tái phát lần 2	3,5
7	Nam/35	PML-RARa	Thấp	26	Có	Có	4	FLAG - Dauno	KLB	Tử vong trong tái phát lần 1	3,4
8	Nữ/36	PML-RARa	Cao	0 (mới)	-	-	3	ATO	LBHT	Còn sống	44,3
9	Nam/66	PML-RARa	Thấp	58	Có	Có	5	Azacitidine	Tử vong	Tử vong trong tái phát lần 3	0,8
10	Nam/40	PML-RARa	Thấp	20	Có	Có	2	3+7, MTX/AraC	KLB	Tử vong trong tái phát lần 2	0,5

LBHT: Lui bệnh hoàn toàn; KLB: không lui bệnh; ATO: arsenic trioxide; ATRA: All-trans retinoic acid; ADE: Cytarabine, Daunorubicin, Etoposid; AraC: Cytarabine; HIDAC: Cytarabine liều cao; FLAG: Fludarabine, Cytarabine, G-CSF.

Nhận xét: Từ bảng 4, có thể thấy, với bệnh nhân chẩn đoán thâm nhiễm TKTW khi mới chẩn đoán APL (BN số 8), BN được TTS kết hợp với hóa chất ATO/ATRA đã đạt được lui bệnh hoàn toàn, hiện tại vẫn còn sống. Với bệnh nhân tái phát TKTW đơn độc (BN số 1 và 2), được TTS kết hợp với phác đồ dựa trên MTX liều cao ± AraC, đã đạt được lui bệnh hoàn toàn về DNT và vẫn duy trì lui bệnh về tủy xương. Ngược lại, với 7 bệnh nhân tái phát ở cả DNT và tủy xương, có 2 người bệnh đã đạt lui bệnh hoàn toàn về DNT và tủy xương sau đợt đa hóa trị liệu tấn công; tuy nhiên 1 trường hợp đã tử vong trong quá trình ghép tế bào gốc (BN số 3), trường hợp còn lại tử vong khi điều trị với đợt thứ 2 phác đồ FLAG-dauno (BN số 4). Các BN còn lại không lui bệnh hoặc tử vong trong quá trình điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và mối liên quan với các đặc điểm khi mới chẩn đoán

Với việc sử dụng All-trans Retinoic Acid (ATRA) và Asen Trioxide (ATO) trong điều trị APL đã đem đến những tiến bộ về hiệu quả điều trị, tăng tỷ lệ đạt được lui bệnh hoàn toàn, đồng thời giảm đáng kể tỷ lệ tái phát [6], [7]. Thâm nhiễm thần kinh trung ương là một tình trạng không phổ biến trong APL nhưng lại là một yếu tố liên quan đến tiên lượng kém, tương tự như những trường hợp chúng tôi đã mô tả ở trên, khó khăn trong việc đạt được lui bệnh hoàn toàn cũng như việc quản lý nhóm đối tượng này. Nhiều trường hợp thâm nhiễm TKTW được báo cáo đơn độc hoặc đồng thời với tái phát tủy xương. Tỷ lệ thâm nhiễm TKTW rất thấp được báo cáo trong nhóm nghiên cứu đa trung tâm châu Âu với 9/740 bệnh nhân so với 16/740 bệnh nhân trong nghiên cứu của nhóm GIMEMA; trong khi đó tỷ lệ tái phát huyết học cao hơn ở nhóm nghiên cứu lần lượt là 169/740 so với 131/740 lần lượt giữa

2 nhóm nghiên cứu [2], [5]. Mặc dù một số yếu tố như tuổi, việc sử dụng ATRA, hội chứng biệt hóa, xuất huyết não, đột biến gen FLT3 - ITD... ở bệnh nhân mới chẩn đoán APL đã được chỉ ra là có liên quan đến thâm nhiễm TKTW nhưng số lượng bạch cầu (SLBC) cao > 10 g/l vẫn được xem là yếu tố nguy cơ có tính đồng thuận cao nhất [4]. Đối với những bệnh nhân không bị tăng bạch cầu, có nguy cơ thâm nhiễm TKTW cực kỳ thấp. Tại trung tâm của chúng tôi, lại có ghi nhận khác, trong 10 bệnh nhân APL có thâm nhiễm TKTW, nhóm nguy cơ cao khi mới chẩn đoán chỉ gặp ở 3/10, chiếm 30% trường hợp. Hội chứng biệt hóa khi chẩn đoán chiếm 5/10 trường hợp. Các yếu tố nguy cơ khác khi mới chẩn đoán chiếm tỷ lệ rất thấp trong nghiên cứu như mang gen FLT3 - ITD 3/10 trường hợp, xuất huyết não chiếm 1/10 trường hợp, bất thường di truyền bổ sung gặp ở 2/10 trường hợp. Bên cạnh các yếu tố nguy cơ khi chẩn đoán, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ thâm nhiễm TKTW ở những bệnh nhân đã bị tái phát tủy xương trước đó chiếm tỷ lệ cao với 7/10 trường hợp, chiếm 70%. Điều này cho thấy, việc dự phòng TKTW ở bệnh nhân đã tái phát tủy xương trước đó cũng nên được xem xét.

Do tính hiếm gặp, cũng như gánh nặng và rủi ro tiềm ẩn lên bệnh nhân khi tiêm hóa chất nội tủy (ví dụ xuất huyết, độc tính thần kinh, nhiễm khuẩn...) đã cho thấy lợi ích không rõ ràng trong việc dự phòng TKTW. Hiệp hội European Leukemia.Net và National Comprehensive Cancer Network không khuyến nghị phân tích DNT thường quy và tiêm tủy sống khi không có dấu hiệu lâm sàng [1], [8], [9]. Tuy vậy, những tài liệu

hướng dẫn mới nhất về quản lý về APL cũng đã đưa ra việc điều trị dự phòng có thể xem xét ở nhóm đối tượng có nguy cơ cao TKTW như SLBC > 10 g/l hoặc khi có xuất huyết não trước đó, sau khi bệnh nhân đã điều trị đạt được lui bệnh; và có sự đồng thuận chung rằng không nên chỉ định dự phòng TKTW ở những bệnh nhân nguy cơ thấp [1], [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều không điều trị dự phòng TKTW trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều có các triệu chứng lâm sàng nổi bật khiến chúng tôi nghi ngờ có TKTW và tiến hành xét nghiệm DNT. Trong số các triệu chứng, đau đầu là triệu chứng phổ biến nhất với 9/10 bệnh nhân (chiếm 90%), tiếp theo là triệu chứng nhìn mờ, phù gai thị gặp ở 4/10 trường hợp. Số lượng tế bào BC trong dịch não tủy lần đầu trung bình là 0,588 g/l (0,03 – 1,65 g/l), với tỷ lệ tế bào blast cao trung bình là 86,3% (35 - 99%). 7/10 trường hợp là có gen PML - RARa tủy xương dương khi có TKTW. Như vậy, với những trường hợp đau đầu, đau xương không rõ nguyên nhân, hay dấu hiệu nhìn mờ hay bất kỳ dấu hiệu yếu liệt, chúng ta cần đánh giá DNT khi bệnh nhân không có tình trạng rối loạn đông máu. Và khi có chẩn đoán TKTW, chúng ta cần đánh giá lại toàn bộ về huyết tủy đồ và yếu tố di truyền để không loại trừ tái phát tủy xương kết hợp với TKTW.

Việc quản lý APL có thâm nhiễm TKTW vẫn còn nhiều thách thức tại trung tâm chúng tôi. Tiêm hóa chất nội tủy kết hợp với truyền hóa chất toàn thân là phương pháp chính chúng tôi sử dụng cho tất cả các bệnh nhân.

Tiêm hóa chất nội tủy dựa trên sự kết hợp của 3 thuốc là Methotrexate, Cytarabine và Dexamethasone. Bệnh nhân sẽ được tiêm cách nhật cho đến khi xét nghiệm tế bào DNT âm tính, sao đó tiêm tủy sống củng cố và duy trì trong 1 năm [1], [10]. Trong nghiên cứu, số lần tiêm hóa chất nội tủy trung bình của bệnh nhân là 10,7 mũi, ít nhất là 2 mũi và nhiều nhất là 15 mũi. Tỷ lệ đạt lui bệnh về dịch não tủy trong nghiên cứu là 7/10 trường hợp. Nhóm nghiên cứu GIMEMA đã báo cáo rằng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau tái phát TKTW và sau khi tái phát tủy xương đơn độc là tương tự nhau. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu chung của APL châu Âu và nhóm nghiên cứu Pethema, tỷ lệ sống sau khi tái phát TKTW là thấp hơn đáng kể so với sau khi tái phát tủy xương [2], [5]. Các phương pháp điều trị hiện tại, bao gồm tiêm hóa chất nội tủy, hóa trị toàn thân bằng Methotrexate liều cao và/hoặc Cytarabine, xạ trị và ATO cũng đã được đưa ra trong các báo cáo, nhưng chủ yếu là những báo cáo nhỏ lẻ, ca lâm sàng [9], [10]. Cho đến thời điểm hiện tại, có rất ít các nghiên cứu đoàn hệ hay các thử nghiệm lâm sàng trong các chiến lược điều trị mới cho thâm nhiễm thần kinh trung ương ở bệnh nhân APL. Tại trung tâm của chúng tôi, nhiều phác đồ hóa trị liệu toàn thân đã được lựa chọn dựa trên sự kết hợp với ATRA, như phác đồ MTX/AraC, ATO, FLAG $\pm$ Dauno, ADE, 3+7 (**Bảng 4**). Điều này đã góp phần cho chúng tôi những dữ liệu, kinh nghiệm trong việc quản lý nhóm bệnh nhân này. Với những bệnh nhân có TKTW kèm tái phát tủy xương, chúng tôi lựa chọn các phác đồ diệt tủy mạnh như 3+7, ADE, FLAG $\pm$ Dauno kết

hợp với ATRA; với những bệnh nhân TKTW đơn độc, chúng tôi thường lựa chọn các phác đồ diệt tủy trung bình và tập trung vào TKTW hơn như MTX, AraC. Trong nghiên cứu, 2 trường hợp tái phát TKTW đơn độc, được điều trị điều trị phác đồ với MTX liều cao $\pm$ AraC đã đạt lui bệnh hoàn toàn về cả TKTW và tủy xương; 1 bệnh nhân duy nhất chẩn đoán TKTW ngay từ khi mới chẩn đoán APL, đã điều trị phác đồ ATO + ATRA kết hợp TTS và đạt LBHT cho đến hiện tại. Đáng chú ý, với 7 bệnh nhân tái phát TKTW kèm tái phát tủy xương, chỉ có 2 trường hợp điều trị đạt lui bệnh hoàn toàn cả về TKTW và tủy xương (bệnh nhân số 3,4) sau phác đồ hóa trị toàn thân đầu tiên. 6/7 trường hợp còn lại đều không đạt được lui bệnh, thậm chí tử vong trong quá trình điều trị tấn công. Điều này cho thấy nhóm bệnh nhân tái phát ở cả tủy xương và TKTW tiên lượng hết sức dè dặt. Việc lựa chọn phác đồ hóa trị liệu toàn thân kết hợp với ATRA và tiêm hóa chất nội tủy trên nhóm bệnh nhân tái phát cả tủy xương và TKTW vẫn còn gặp nhiều khó khăn, thách thức. Theo báo cáo tại Hội nghị thường niên ASH năm 2024, phác đồ Arsenic Trioxide phối hợp Mannitol trong điều trị CNS ở bệnh nhân APL cho thấy tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn là 92,3%, trong đó 79,2% duy trì lui bệnh lâu dài [10]. Điều này cho thấy đây là một hướng đi mới, tiềm năng và hiệu quả; tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và theo dõi dài hạn hơn trong tương lai để xác nhận tính hiệu quả và độ an toàn của phác đồ này.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, trong nghiên cứu này, chúng tôi cung cấp những đặc điểm, các yếu tố nguy

cơ của thâm nhiễm thần kinh trung ương ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp thể tiên tủy bào và kết quả điều trị của các bệnh nhân có thâm nhiễm TKTW, cung cấp dữ liệu bổ sung trong việc quản lý nhóm đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al.** Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019;133(15):1630-1643. doi:10.1182/blood-2019-01-894980.
2. **Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al.** Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol*. 2001;19(20): 4023-4028. doi:10.1200/JCO.2001.19.20.4023.
3. **Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, et al.** Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *JOP*. 2018;14(11):649-657. doi:10.1200/JOP.18.00328.
4. **Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al.** Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica*. 2009;94(9): 1242-1249. doi:10.3324/haematol.2009.007872.
5. **De Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al.** Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia*. 2006;20(1): 35-41. doi:10.1038/sj.leu.2404006.
6. **Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F.** Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2021; 11(6):1-9. doi:10.1038/s41408-021-00514-3.
7. **Zhang X, Wu S, Yang J, et al.** Long-term retrospective study of retinoic acid combined with arsenic and chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2023;117(4):530-537. doi:10.1007/s12185-022-03507-5.
8. **Paul S, Short NJ.** Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(4):427-436. doi:10.1007/s11912-022-01220-4.
9. **Pollyea DA, Altman JK, Assi R, et al.** Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(5): 503-513. doi:10.6004/jnccn.2023.0025.
10. **Zhao Y, Liu Z, Shen Y, Hu J, Li J, Zhu H.** Arsenic Trioxide Combined with Mannitol for the Treatment of Central Nervous System Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia Patients: A Retrospective Study. *Blood*. 2024;144 (Supplement 1):6064. doi:10.1182/blood-2024-200772.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP NHIỄM KHUẨN ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA Ở BỆNH NHÂN BỆNH MÁU CÓ GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Hà Lê Sao Mai¹, Nguyễn Hồng Sơn², Trần Thu Thủy²,
Phan Thanh Luân², Bạch Quốc Khánh²

TÓM TẮT

Tình trạng nhiễm trùng có khả năng dẫn đến tỷ lệ tử vong cao trong kỷ nguyên kháng thuốc hiện nay ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nói chung và bệnh nhân bệnh máu nói riêng. *Elizabethkingia meningoseptica* gần đây nổi lên như một nguyên nhân gây nhiễm trùng đe dọa tính mạng, đặc biệt ở bệnh nhân bệnh máu có bạch cầu trung tính giảm thấp kéo dài. Những năm gần đây, tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, số lượng ca nhiễm vi khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* có xu hướng tăng lên. Nhận một số trường hợp bị nhiễm khuẩn do *Elizabethkingia meningoseptica* đa kháng gây ra ở những bệnh nhân được chẩn đoán bệnh máu. Chúng tôi báo cáo các trường hợp đặc biệt này, nhằm hiểu rõ hơn về *Elizabethkingia meningoseptica* đa kháng và hướng xử trí những trường hợp phức tạp như vậy.

Từ khóa: *Elizabethkingia meningoseptica*, đa kháng, bệnh máu, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

SUMMARY

INFECTION CAUSED BY ELIZABETHKINGIA MENINGOSEPTICA IN PATIENTS WITH HEMATOLOGIC AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Infections are likely to lead to high mortality in the current era of multidrug - resistance (MDR) in immunocompromised patients in general and patients with hematologic malignancies in particular. *Elizabethkingia meningoseptica* has recently emerged as a cause of life-threatening infections, particularly in patients with hematologic with neutropenia. In recent years, at the National Institute Hematology and Blood Transfusion (NIHBT), the number of cases of *Elizabethkingia meningoseptica* infection has tended to increase. In some cases of multi-resistant *Elizabethkingia meningoseptica* infections in patients diagnosed with hematologic. We report these special cases, in order to better understand the multi-resistant *Elizabethkingia meningoseptica* and how to handle such complex cases.

Keywords: *Elizabethkingia meningoseptica*, multidrug-resistant (MDR), hematologic, NIHBT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Elizabethkingia được tìm thấy ở mọi nơi trong tự nhiên, chúng phân bố trong nước,

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hồng Sơn
SĐT: 0981887871

Email: mysunshine2110@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

đất và các thiết bị y tế và không phải là một phần hệ vi khuẩn bình thường của con người. Phần lớn các trường hợp nhiễm trùng *Elizabethkingia meningoseptica* biểu hiện dưới dạng viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm trùng da và mô mềm, nhiễm trùng liên quan đến ống thông và nhiễm trùng đường tiết niệu ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và bệnh nhân suy giảm miễn dịch [1]. Nhiễm trùng do *Elizabethkingia meningoseptica* khó điều trị và có tỷ lệ tử vong cao, điều này có thể giải thích một phần là do khả năng kháng nhiều loại thuốc nội tại của chúng đối với các loại kháng sinh thường dùng như β -lactam và Aminoglycoside [2]. Tỷ lệ tử vong do *Elizabethkingia meningoseptica* đã được ghi nhận lên tới 65,6% ở bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm trùng huyết và 66,7% ở bệnh nhi [3]. Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, trong hai năm gần đây, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* tăng lên đáng kể. Vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện “**Báo cáo trường hợp nhiễm khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* ở bệnh nhân bệnh máu có giảm bạch cầu trung tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương**” với mục tiêu “Mô tả tình trạng nhiễm khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* ở bệnh nhân bệnh máu có giảm bạch cầu trung tính tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh máu và nhiễm khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* trong quá trình điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 01/2024 đến tháng

12/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả loạt ca bệnh.

- **Một số tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu**

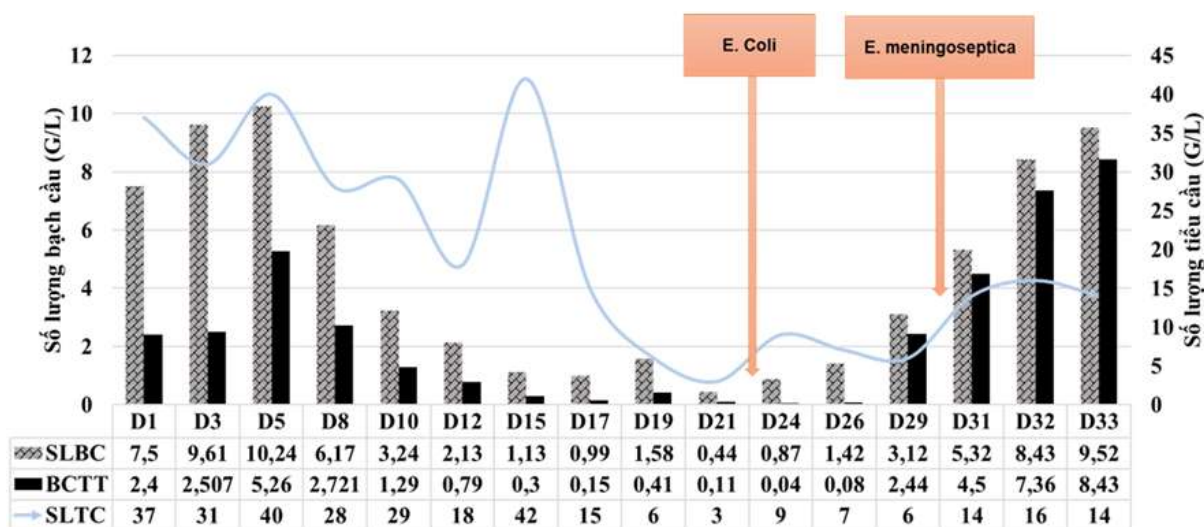
- Giảm bạch cầu trung tính là tình trạng khi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi dưới 0,5 g/l hoặc từ 0,5 - 1 g/l nhưng đang có xu hướng giảm dưới 0,5 g/l [1].

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn các vị trí: Theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ - Center for Disease Control and Prevention (CDC) [1].

III. BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH

3.1. Trường hợp 1

Bệnh nhân nam 50 tuổi được chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4, điều trị hoá chất (phác đồ Cytarabine liều thấp từ **D4 - D13**). Trong quá trình điều trị hoá chất (**D10**), bạch cầu trung tính (BCTT) bắt đầu giảm dần, bệnh nhân được thêm Fluconazol dự phòng và Filgrastim liều 5mcg/kg/ngày. Đến ngày (**D22**), bệnh nhân có biểu hiện sốt cao liên tục (39 - 40⁰C) kèm ho khan, ran ẩm rải rác, bệnh nhân được dùng kháng sinh theo kinh nghiệm với Cefoxitin, Amikacin. Kết quả cấy máu phân lập được vi khuẩn *Escherichia coli*. Bệnh nhân được chuyển sang dùng Meropenem và Ciprofloxacin theo kháng sinh đồ. Tuy nhiên, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân không cải thiện. Sau 5 ngày, bệnh nhân suy hô hấp nặng, kém đáp ứng với thở oxy, gia đình xin cho bệnh nhân về. Khoa vi sinh (KVS) trả kết quả phân lập được *Elizabethkingia meningoseptica* và kháng sinh đồ (KSD). (**Bảng 2**)

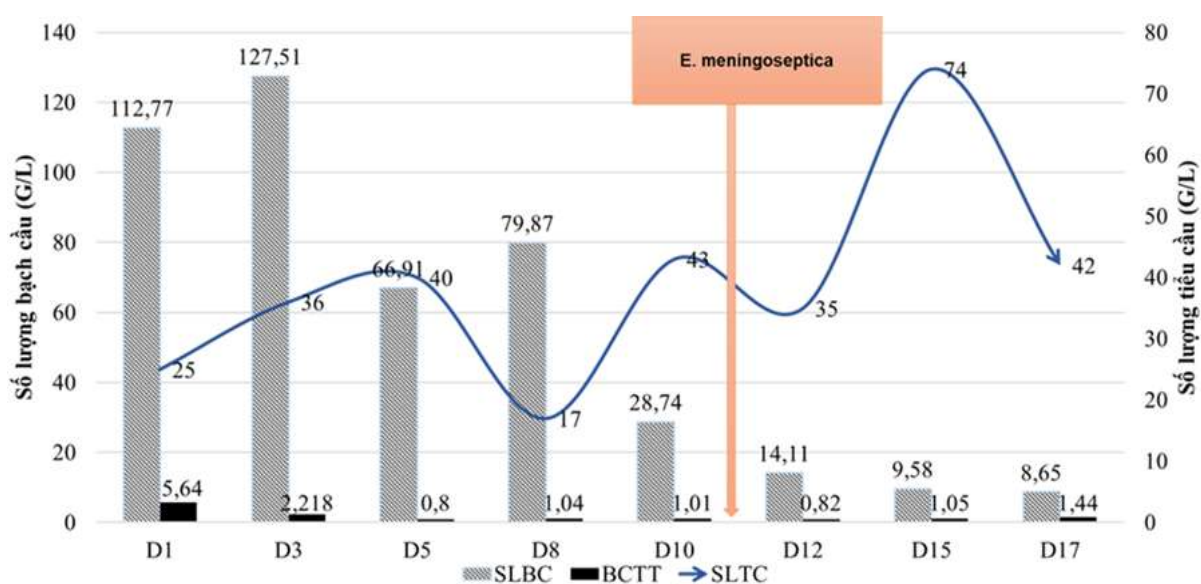


Hình 1. Diễn biến xét nghiệm của trường hợp 1

3.2. Trường hợp 2

Một bệnh nhân nữ 34 tuổi với chẩn đoán Lơ xê mi cấp dòng tủy vào viện trong tình trạng sốt 39°C, thiếu máu, xuất huyết dưới da kèm sưng đau vùng lợi, loét và giả mạc trắng vùng niêm mạc miệng, ho thúng thắt, phổi ran ẩm 2 bên, được cấy máu, sử dụng kháng sinh Piperacillin-tazobactam, Amikacin và kháng nấm Fluconazole. Ngày thứ 3 (D3) kết quả cấy máu âm tính, bệnh nhân còn sốt cao (39 - 40°C), nhiều ran ẩm 2 đáy phổi, đổi

kháng sinh Meropenem. Sang ngày (D10), bệnh nhân xuất hiện khó thở, sốt cao liên tục, BCTT giảm thấp (Hình 2), cấy máu và được dùng khí dung Purmicort, Salbutamol. Kết quả cấy máu phân lập được vi khuẩn *E. meningoseptica* và kết quả kháng sinh đồ. Chúng tôi đổi kháng sinh theo KSD Ciprofloxacin 800 mg/ngày. Sau 4 ngày điều trị, tình trạng sốt giảm lâm sàng cải thiện, BCTT cũng hồi phục (1,44 g/l).

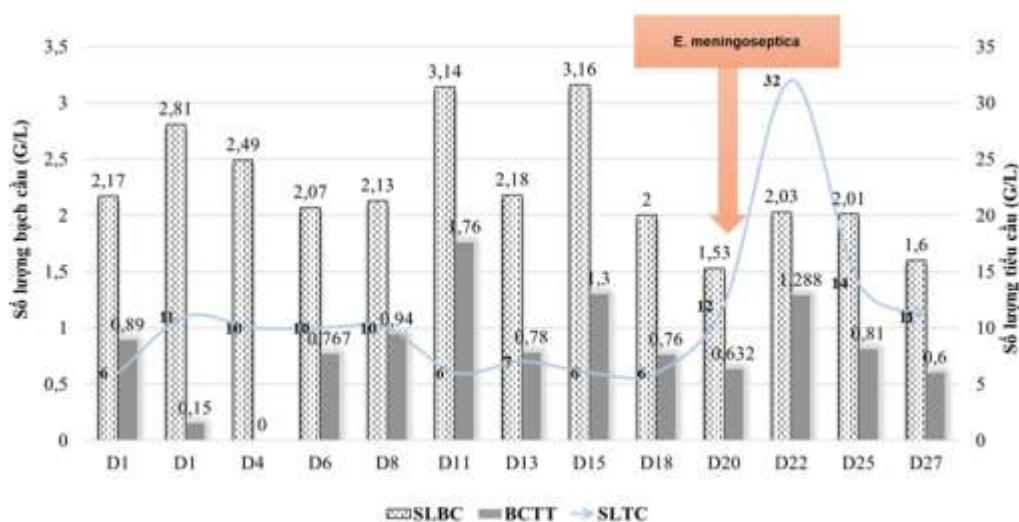


Hình 2. Diễn biến xét nghiệm của trường hợp số 2

3.3. Trường hợp 3

Một bệnh nhân nam 69 tuổi được chẩn đoán rối loạn sinh tủy với rối loạn nhiều dòng tế bào (MDS - MLD) nhóm nguy cơ cao vào viện trong tình trạng sốt, thiếu máu, xuất huyết dưới da; bệnh nhân được cấy máu, dùng kháng sinh (Cefoxitin và Amikacin), bổ sung chế phẩm máu. Sau 8 ngày điều trị, bệnh nhân còn sốt cao liên tục, phổi nhiều ran ẩm rải rác kèm tiểu buốt, tiểu rất; chỉ số BCTT giảm thấp nhiều ngày. Bệnh nhân được đổi kháng sinh Imipenem và Ciprofloxacin (D8). Đến ngày (D10), bệnh

nhân xuất hiện sưng nề vùng cẳng tay trái tại vị trí tiêm truyền, Vancomycin đã được thêm vào. Đến ngày (D19), bệnh nhân có các triệu chứng về hô hấp nặng nề, kết quả phân lập được vi khuẩn từ bệnh phẩm đờm, vi khuẩn *E. meningoseptica*. Sau đó, bệnh nhân được điều trị phối hợp ba kháng sinh gồm Ciprofloxacin, Fosfomycin và Meropenem theo KSĐ, kèm kháng nấm Fluconazol. Đến ngày (D25), bệnh nhân đã cắt sốt, tình trạng hô hấp cũng cải thiện và sau đó đã được xuất viện.



Hình 3. Diễn biến xét nghiệm của trường hợp số 3

3.4. Đặc điểm khi chẩn đoán nhiễm *E. meningoseptica*

3.4.1. Tóm tắt một số đặc điểm khi chẩn đoán nhiễm *E. meningoseptica*

Bảng 1. Tóm tắt về bệnh nhân nhiễm trùng *E. meningoseptica*

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Tuổi/giới	50/nam	34/nữ	69/nam
Chẩn đoán	Lơ xê mi cấp dòng tủy thể M4	Lơ xê mi cấp dòng tủy	Rối loạn sinh tủy
Lâm sàng	Viêm phổi, suy hô hấp	Viêm phổi, suy hô hấp	Viêm phổi, ho ra máu
Điều trị hoá chất	Cytarabine	Không	Không
BCTT khi chẩn đoán	2,44 g/l	1,04 g/l	0,76 g/l
Thời gian giảm BCTT trước khi chẩn đoán	19 ngày	7 ngày	20 ngày

Kháng sinh đã điều trị	Cefoxitin, Amikacin, Meropenem, Ciprofloxacin	Piperacillin-tazobactam, Amikacin, Meropenem, Ciprofloxacin	Cefoxitin, Amikacin, Imipenem, Ciprofloxacin, Vancomycin
Thời gian điều trị	33 ngày	18 ngày	27 ngày
Kết quả	Tử vong	Sống sót	Sống sót

3.4.2. Đặc điểm kháng sinh đồ của ba ca lâm sàng

Bảng 2. Kháng sinh đồ của các ca bệnh

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Ciprofloxacin	R	S	S
Gentamicin	R	R	R
Sulfamethoxazol/trimethoprim	S	S	S
Tigecycline	I	R	I
Amikacin	R	R	R
Ceftazidime	R	R	R
Cefepim	R	R	R
Meropenem	R	R	R
Piperacillin/tazobactam	R	R	R
Atreonam	R	R	R
Cefazolin	R	R	R
Ceftriaxone	R	R	R

(S: Nhạy, I: Trung gian, R: Kháng)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Lịch sử và tình hình dịch tễ của *Elizabethkingia meningoseptica*

Vào những năm 1950, sự gia tăng bệnh viêm màng não ở trẻ sơ sinh do một loại trực khuẩn gram (-) chưa xác định đã thu hút sự chú ý ở Hoa Kỳ. Năm 1959, một nhà vi sinh vật học người Mỹ, Elizabeth O. King, đã nghiên cứu tác nhân gây bệnh này và đặt tên là *Flavobacterium meningosepticum* [1]. Sau đó chúng đã được đổi tên thành *Elizabethkingia meningoseptica* (*E. meningoseptica*) vào năm 2005 [1], *E. meningoseptica* là tác nhân rất hiếm gặp trong nhiễm khuẩn ở người. Các trường hợp nhiễm trùng *E. meningoseptica* ở người lớn là nhiễm trùng bệnh viện và chúng ảnh hưởng đến vật chủ bị suy giảm miễn dịch,

giảm BCTT. Đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm và sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài cũng là những yếu tố góp phần gây bệnh.

4.2. Tính nhạy cảm với kháng sinh và gen kháng thuốc

Nhiều báo cáo đã cho thấy *E. meningoseptica* có hồ sơ kháng sinh rất đặc biệt. *E. meningoseptica* là vi khuẩn gram (-) nhưng lại có khả năng kháng hầu hết các loại kháng sinh được sử dụng để điều trị vi khuẩn gram (-) như Cephalosporin, Carbapenem và Aminoglycoside [1], [4], [5], [6]. Tuy nhiên chúng lại có thể nhạy cảm với các tác nhân được sử dụng để điều trị vi khuẩn gram dương (Rifampicin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Cotrimoxazole...) và hầu hết các phân lập đều nhạy cảm với Minocycline [1]. Đáng chú ý là không có *E.*

meningoseptica nào nhạy cảm với Vancomycin, mặc dù một số báo cáo đã chia sẻ việc điều trị thành công bệnh viêm màng não do *E. meningoseptica* bằng cách kết hợp Vancomycin với các loại kháng sinh khác [1], [4], [5], [7]. Trong các trường hợp lâm sàng của chúng tôi cũng đã cho thấy điều này. Cả 3 trường hợp đều kháng với các kháng sinh nhóm Aminoglycoside, Cephalosporin, Carbapenem; kháng sinh Ciprofloxacin chỉ còn nhạy cảm ở 2/3 trường hợp; kháng sinh Cotrimoxazole thì lại còn nhạy cảm ở cả 3 trường hợp.

Với hồ sơ kháng sinh đặc biệt như vậy, nhiều nghiên cứu toàn bộ bộ gen của *E. meningoseptica* được tiến hành và đã xác định được nhiều gen có thể gây ra tình trạng kháng kháng sinh [4], [8]. Nhiều trường hợp

E. meningoseptica sở hữu cả hai loại β -lactamase khác nhau: β -lactamase phổ rộng (ESBL) và Metallo- β -lactamase (MBL) khiến chúng có thể kháng với tất cả các β -lactam bao gồm Carbapenem, Aztreonam, Tigecycline và Polymyxin. Hai nghiên cứu gần đây đã khám phá mối liên hệ giữa tình trạng kháng Fluoroquinolone và đột biến gen mục tiêu ở *E. meningoseptica*; một số đột biến điểm đã được phát hiện ở các vùng xác định tình trạng kháng Quinolone của tiểu đơn vị DNA gyrase A (GyrA) và tiểu đơn vị B (GyrB). Sự thay đổi Axit amin Ser83Ile/Pro95Ser ở GyrA và Ser452Arg/Glu470Asp ở GyrB có liên quan đáng kể đến tình trạng kháng Levofloxacin [4], [9].

Bảng 3. Một số báo cáo điều trị nhiễm khuẩn *Elizabethkingia meningoseptica* trên thế giới

Tác giả	Năm	N	Bệnh lý huyết học (n)	Chẩn đoán (n)	Kết quả phân lập	Kết quả (n)
Raghad T. Alhuthil và cộng sự [10]	2024	66	Bệnh lý huyết học – ung thư (14)	- Nhiễm khuẩn huyết (6) - Viêm phổi (51) - Nhiễm khuẩn khác (9)	Minocycline có khả năng nhạy cảm cao nhất (96%) và ciprofloxacin (75%) cotrimoxazole (77%)	Sống sót (39) Tử vong (23)
Dae Hyun Lee và cộng sự [11]	2021	03	Lơ xê mi cấp tái phát (1) Lơ xê mi cấp (1)	Nhiễm khuẩn huyết (3)	Tất cả các phân lập đều nhạy cảm với ciprofloxacin và minocycline	Sống sót (3) Tử vong (1)
Abdul Ghafur và cộng sự [12]	2013	11	Bệnh lý huyết học (7)	Nhiễm khuẩn huyết (8), viêm phổi (3)	91% nhạy Piperacillin - tazobactam và Cotrimoxazole	Sống sót (6) Tử vong (5)

4.3. Quản lý

Một số báo cáo điều trị nhiễm khuẩn *E. meningoseptica* (Bảng 3) cho thấy vi khuẩn *E. meningoseptica* kháng nhiều loại kháng sinh kèm theo tỷ lệ tử vong có thể lên đến 50%. Tính đến thời điểm hiện tại trên thế giới vẫn chưa có một hướng dẫn cụ thể nào về

hướng dẫn quản lý và điều trị nhiễm khuẩn *E. meningoseptica*. Vì vậy việc chẩn đoán và quản lý điều trị tuy còn nhiều khó khăn nhưng bác sĩ cũng cần sự nhạy bén trong lâm sàng để có thể nhanh chóng điều trị tránh những biến chứng nặng nề cho bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân bệnh máu ác tính,

trong tủy xương sản sinh ra các tế bào ác tính lẫn át các tế bào bình thường và việc sử dụng hoá chất để điều trị có thể dẫn đến việc BCTT giảm sâu kéo dài. Từ đó, nguy cơ nhiễm các loại các loại vi khuẩn bệnh viện tăng cao, trong đó tỷ lệ nhiễm *E. meningoseptica* cũng được ghi nhận. Tuy nhiên, việc điều trị nhiễm khuẩn do *E. meningoseptica* nên được lựa chọn cho những trường hợp cụ thể tùy vào thời điểm chẩn đoán bệnh cũng như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Trong các trường hợp chúng tôi vừa báo cáo ở trên, khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn và tình trạng xét nghiệm với số lượng BCTT giảm thấp ($<0,5$ g/l) kéo dài. Chúng tôi đã nhanh chóng sử dụng kháng sinh và chống nấm theo kinh nghiệm và gần như những kháng sinh ấy đều kém đáp ứng với vi khuẩn *E. meningoseptica*. Đây là một vấn đề rất thường gặp ở trên lâm sàng, khi mà việc đưa ra quyết định lựa chọn kháng sinh khó khăn. Với số lượng bạch cầu trung tính giảm, gần như mọi tác nhân nhiễm trùng đều có thể gây nên bệnh cảnh sốc nhiễm khuẩn và tình trạng nhiễm khuẩn đáp ứng kém với kháng sinh dù đã dùng kháng sinh phù hợp. Qua kết quả kháng sinh đồ của ba trường hợp vừa báo cáo ở trên, chúng ta có thể thấy *E. meningoseptica* của ba ca bệnh đều nhạy với kháng sinh Cotrimoxazole (kháng sinh thuộc nhóm Sulfamid). 2/3 trường hợp kháng sinh đồ nhạy với kháng sinh Ciprofloxacin (kháng sinh nhóm Quinolon). Có thể thấy việc lựa chọn kháng sinh đối với những trường hợp bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kèm với biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn kéo dài đang là một vấn đề khó khăn. Việc trả kết

quả kháng sinh đồ sớm sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng có thể điều trị sớm và kịp thời cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

E. meningoseptica là một tác nhân gây bệnh hiếm gặp, do tỷ lệ nhiễm *E. meningoseptica* thấp, vi khuẩn không được coi là nghi phạm thường gặp của các bệnh nhiễm trùng bệnh viện. Với một số nghiên cứu, bài báo về kiểu hình kháng nhiều loại thuốc nội tại đã được báo cáo ở một số quốc gia trên thế giới, thì *E. meningoseptica* vẫn còn khả năng nhạy với một số kháng sinh như *Minocycline*, *Ciprofloxacin* và *Cotrimoxazol*. Tuy nhiên, *E. meningoseptica* gây ra các bệnh nhiễm trùng cơ hội với tỷ lệ tử vong cao. Vì thế, các bác sĩ lâm sàng nên duy trì mức độ nghi ngờ cao đối với nhiễm trùng *E. meningoseptica* khi phát hiện trực khuẩn gram âm trên nhuộm gram hoặc trong nuôi cấy, đặc biệt là ở người lớn bị suy giảm miễn dịch hoặc trẻ sơ sinh non tháng và khi bệnh nhân không đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lin, J.-N., Lai, C.-H., Yang, C.-H., Huang, Y.-H., 2019. Elizabethkingia Infections in Humans: From Genomics to Clinics. Microorganisms 7, 295.
2. Lau, S.K.P., Chow, W.-N., Foo, C.-H., Curreem, S.O.T., Lo, G.C.-S., Teng, J.L.L., Chen, J.H.K., Ng, R.H.Y., Wu, A.K.L., Cheung, I.Y.Y., Chau, S.K.Y., Lung, D.C., Lee, R.A., Tse, C.W.S., Fung, K.S.C., Que, T.-L., Woo, P.C.Y., 2016. Elizabethkingia anophelis bacteremia is associated with clinically significant infections and high mortality. Sci. Rep. 6, 1–

- 10.
3. **Ma, S., Gong, Y., Luo, X., Peng, Y., Zhang, C., Zhang, X., Hu, X., Tang, P., Yuan, Z., Luo, G., Li, H.,** 2023. Emerging Prevalence and Clinical Features of Elizabethkingia meningoseptica Infection in Southwest China: A 9-Year Retrospective Study and Systematic Review. *Infect. Drug Resist.* 16, 531–543.
4. **Lin, J.-N., Lai, C.-H., Yang, C.-H., Huang, Y.-H.,** 2018. Comparison of Clinical Manifestations, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Mutations of Fluoroquinolone Target Genes between Elizabethkingia meningoseptica and Elizabethkingia anophelis Isolated in Taiwan. *J. Clin. Med.* 7, 538.
5. **Han, M.-S., Kim, H., Lee, Y., Kim, M., Ku, N.S., Choi, J.Y., Yong, D., Jeong, S.H., Lee, K., Chong, Y.,** 2016. Relative Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Clinical Isolates of Elizabethkingia Species Based on 16S rRNA Gene Sequencing. *J. Clin. Microbiol.* 55, 274–280.
6. **Cheng, Y.-H., Perng, C.-L., Jian, M.-J., Cheng, Y.-H., Lee, S.-Y., Sun, J.-R., Shang, H.-S.,** 2019. Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated Elizabethkingia species and analysis of antimicrobial susceptibility. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25, 340–345.
7. **Tai, I.-C., Liu, T.-P., Chen, Y.-J., Lien, R.-I., Lee, C.-Y., Huang, Y.-C.,** 2017. Outbreak of Elizabethkingia meningoseptica sepsis with meningitis in a well-baby nursery. *J. Hosp. Infect.* 96, 168–171.
8. **Chen, S., Soehnen, M., Walker, E.D.,** 2016. Genome Sequence of Elizabethkingia meningoseptica EM1, Isolated from a Patient with a Bloodstream Infection. *Genome Announc.* 4, e01137-16.
9. **Jian, M.-J., Cheng, Y.-H., Perng, C.-L., Shang, H.-S.,** 2018. Molecular typing and profiling of topoisomerase mutations causing resistance to ciprofloxacin and levofloxacin in Elizabethkingia species. *PeerJ* 6, e5608.
10. **Alhuthil, R.T., Hijazi, R.M., Alyabes, O.A., Alsuhaibani, M.A., Gashgarey, D.A., Binsalamah, I.M., Aldahmash, M.A., Alghamdi, S.M., Albanyan, E.A., Aljumaah, S.A., Al-Hajjar, S.H.,** 2024. Epidemiology, clinical profiles, and antimicrobial susceptibility of Elizabethkingia meningoseptica infections: Insights from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 45, 840–847.
11. **Lee, D.H., Patel, R.H., Mehra, I., Shenoy, R., Nanjappa, S., Greene, J., Lee, D.H., Patel, R.H., Mehra, I., Shenoy, R., Nanjappa, S., Greene, J.,** 2021. A Case Series of Elizabethkingia meningosepticum Bacteremia in the Cancer Population. *Cureus*
12. **Ghafur, A., Vidyalakshmi, P.R., Priyadarshini, K., Easow, J.M., Raj, R., Raja, T.,** 2013. Elizabethkingia meningoseptica bacteremia in immunocompromised hosts: The first case series from India. *South Asian J. Cancer* 2, 211–215.

ĐẶC ĐIỂM CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỐT GIẢM BẠCH CẦU HẠT Ở TRẺ BỆNH ÁC TÍNH TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG THÀNH PHỐ

Phạm Ngọc Thắm¹, Nguyễn Hoàng Mai Anh², Đào Thị Thanh An^{1,2}

TÓM TẮT

Sốt giảm bạch cầu hạt (SGBCH) là một hiện tượng thường gặp sau hoặc trong khi hóa trị để điều trị ung thư. Tình trạng này dẫn đến sự chậm trễ trong điều trị để điều trị nhiễm trùng, tăng chi phí điều trị cho bệnh nhi, giảm chất lượng cuộc sống và tăng tỷ lệ tử vong. Một số nghiên cứu đã được thực hiện ở các nước có nguồn lực hạn chế, đặc biệt là ở Việt Nam cho thấy cho thấy SGBCH xảy ra phổ biến trong nhóm bệnh nhân bạch cầu cấp, suy tủy và nhóm bệnh nhân sau hóa trị và thường xảy ra khoảng 7 ngày sau truyền hóa chất. Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố đã điều trị nhóm bệnh ung thư nhi từ năm 2019 và chưa có báo cáo về vấn đề này do vậy chúng tôi tiến hành cứu này nhằm đánh giá đặc điểm chẩn đoán, điều trị và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu ở bệnh nhi ung thư tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố, Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** 95 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh ác tính điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố từ ngày 1 tháng 10 năm 2022 đến ngày 30 tháng 6 năm 2023 có ít nhất một đợt sốt giảm bạch cầu trung tính được đưa vào nghiên cứu. Sốt được xác định là nhiệt

độ ở miệng $>38,3^{\circ}\text{C}$ (được ghi một lần) hoặc $>38,0^{\circ}\text{C}$, kéo dài >1 giờ và giảm bạch cầu trung tính được xác định là bạch cầu đa nhân <500 tế bào/ μL hoặc <1000 tế bào/ μL và tiếp tục giảm ở những ngày tiếp theo. Dữ liệu về đặc điểm, chẩn đoán, phương pháp điều trị, kết quả, thời gian nhập viện và thời gian phục hồi bạch cầu trung tính của bệnh nhân được thu thập và phân tích. Dữ liệu được thu thập và phân tích bằng SPSS 20. Phân tích hồi quy logistic được sử dụng để xác định các yếu tố liên quan với thời gian hồi phục bạch cầu và giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** Tổng số 95 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu. Các chẩn đoán bao gồm bệnh bạch cầu cấp (BCC) 77,9% trong đó 65,3% BCC dòng lympho và 12,6% BCC dòng tủy, u lympho (9,5%), bệnh mô bào (2,1%) và khối u đặc (12,6%). Sốt giảm bạch cầu hạt xảy ra > 7 ngày sau hóa trị ở 86,3% bệnh nhân. Cấy máu dương tính ở 22,6% bệnh nhân. Xét nghiệm PCR đa tác nhân được thực hiện ở 20,0% bệnh nhân, phát hiện vi khuẩn gram âm (47,4%), gram dương (15,8%), vi rút (31,6%) hoặc vi nấm (5,3%). Điều trị ban đầu bao gồm kháng sinh đơn lẻ (66%) hoặc kết hợp (34%), và tỉ lệ kết hợp kháng sinh trong cả quá trình điều trị là 75,8%. Không có trường hợp tử vong hoặc chuyển hồi cực tích cực. Thời gian nằm viện trung bình và thời gian phục hồi bạch cầu trung tính lần lượt là $24,2 \pm 16$ ngày và $16,6 \pm 11,6$ ngày. Sự phục hồi bạch cầu hạt chậm liên quan với chẩn đoán là bệnh bạch cầu cấp, số lượng tiểu cầu $< 100\text{K}/\mu\text{L}$ và/hoặc SGBCH trong vòng 7 ngày sau hóa trị (lần lượt là $p < 0,001$, $p < 0,01$ và $p < 0,01$). **Kết**

¹Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Thanh An

SĐT: 0907053968

Email: daothithanh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

luận: Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính tại trung tâm chúng tôi rất khả quan tuy nhiên thời gian nằm viện còn kéo dài. Tỷ lệ cấy máu dương tính khá thấp nên PCR đa tác nhân nên được xem xét thực hiện mở rộng và sớm hơn để xác định thời điểm bắt đầu và ngừng sử dụng kháng sinh. Nhóm bệnh chẩn đoán là bạch cầu cấp, tiểu cầu lúc chẩn đoán $< 100\text{K}/\mu\text{L}$, thời gian sau hóa trị dưới 7 ngày có liên quan đến thời gian phục hồi bạch cầu trung tính lâu hơn và thời gian nằm viện lâu hơn.

Từ khóa: Sốt giảm bạch cầu hạt; bệnh ác tính.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF DIAGNOSIS, OUTCOME AND FACTORS RELATED TO OUTCOME OF FEVER NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH MALIGNANT DISEASES AT CITY CHILDREN'S HOSPITAL

Fever neutropenia is a common event after or during chemotherapy for cancer treatment. This condition leads to treatment delays, increased treatment costs, reduced quality of life, and increased mortality. A few studies have been conducted in resource-limited countries, particularly in Vietnam. This study aimed to assess the characteristics of diagnosis, management and factors related to outcome of neutropenic fever among pediatric cancer patients in City Children's Hospital, Vietnam. **Methods:** 95 patients diagnosed with malignant disease treated at City Children's Hospital from 1st October, 2022 to 30th June, 2023 have at least one episode of fever neutropenia were enrolled. Fever was defined as an oral temperature of $>38.3^{\circ}\text{C}$ (recorded once) or of $>38.0^{\circ}\text{C}$, persisting for >1 h, and neutropenia was defined as an ANC of <500 cells/mm³ or <1000 cells/mm³ and continue decrease on follow

up. Data on patients' characteristics, diagnoses, treatment methods, outcomes, hospital admission duration, and neutrophil recovery duration were recorded. Data were collected and analyzed by SPSS 20. Logistic regression analyses were used to identify independent risk factors of hospital stay duration, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant. **Results:** Ninety-five patients were enrolled. Diagnosis included acute leukemia (77.9%; 65.3% ALL, 12.6% AML), lymphoma (9.5%), LCH (2.1%) and solid tumors (12.6%). FN occurred $>$ seven days post-chemotherapy in 86.3% of patients. Blood culture were positive in 22.6% of patients. Multi-agent PCR, performed in 20.0% of patients, revealed gram- (47.4%) or gram+ bacteria (15.8%), viruses (31.6%), or fungi (5.3%). Treatment included single (66%) or combined antibiotics (34% initial and 75.8% total). There were no deaths or ICU transfers. Mean hospital stay and neutrophil recovery was 24.2 ± 16 days and 16.6 ± 11.6 days, respectively. Delayed neutrophil recovery correlated with leukemia, platelet count $< 100 \times 10^9$, and/or FN within 7 days of chemotherapy ($p < 0.001$, $p < 0.01$, and $p < 0.01$, respectively). **Conclusion:** The outcome of fever neutropenia treated at our center was excellent while the duration of hospital stay was still long. The positive blood culture rate was low so multi-agent PCR should be consider performing wider and earlier to guide the initiate and discontinue antibiotic. Acute leukemia group, platelet < 100 K/uL at diagnosis, time after previous chemotherapy less than 7 days were related to longer neutrophil recovery and longer hospital stay.

Keywords: fever and neutropenia, malignancy in children.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trẻ em mắc các bệnh ung thư được điều trị bằng nhiều phương pháp bao gồm hóa trị, xạ trị và ghép tế bào gốc có thể gây tình trạng ức chế tủy xương dẫn đến giảm bạch cầu hạt và bệnh nhi dễ mắc các bệnh nhiễm trùng hơn các đối tượng khác [1]. Giảm bạch cầu hạt (BCH) là một diễn tiến thường gặp sau hóa trị liệu điều trị ung thư dẫn đến hậu quả là bệnh nhân phải sử dụng nhiều loại kháng sinh, kháng nấm làm tăng chi phí điều trị. Sốt giảm bạch cầu hạt nặng có thể dẫn đến trì hoãn điều trị, tăng chi phí xét nghiệm làm giảm chất lượng cuộc sống và hiệu quả điều trị chung. Khi bệnh nhân giảm BCH có biểu hiện sốt cần được xem là một dấu hiệu cấp cứu trong ung bướu và điều này được sự đồng thuận của Hội bác sĩ ung bướu huyết học [2]. Hiệu quả của điều trị sốt giảm BCH đã được cải thiện đáng kể, tỉ lệ tử vong giảm đáng kể so với những năm 1970 [3]. Các phác đồ điều trị sốt giảm BCH được xây dựng ngày càng hoàn thiện. Phác đồ tháng 01 năm 2019 của Hội ung thư trẻ em ở Hoa Kỳ đã nhấn mạnh hiệu quả của việc điều trị kháng sinh sớm trước 60 phút đầu khi bệnh nhân có sốt và BCH giảm dưới $500/\mu\text{L}$ [2]. Đồng thuận sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm ngay khi bệnh nhân đến khám đã được thực hiện vào những năm 1970 [3], từ đó, tỷ lệ tử vong do sốt giảm BCH đã giảm đáng kể xuống còn 9,5% ở Hoa Kỳ từ năm 1995 đến năm 2000 [4]. Tỷ lệ tử vong thay đổi tùy theo bệnh ác tính của bệnh nhân: 8% ở bệnh nhân có khối u đặc, 8,9% ở bệnh nhân ung thư hạch và 14,3% ở bệnh bạch cầu cấp [4]. Việc đánh giá và điều trị kịp thời bệnh nhi ung thư có sốt là vô cùng quan trọng ở bất kỳ loại ung thư nào. Nghiên cứu của tác giả Ammann và cộng sự năm 2003 xây dựng 1 mô hình hồi quy logistic trong

việc dự đoán nhiễm trùng huyết nặng trên bệnh nhân ung thư máu, dựa trên 7 biến số: ức chế tủy xương, không có dấu hiệu lâm sàng của nhiễm virus, giá trị CRP cao, hemoglobin cao, số lượng bạch cầu thấp, sự hiện diện của catheter tĩnh mạch trung tâm và chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp tiền tế bào B, kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ giảm BCH càng nhiều thì tỷ lệ tử vong càng cao [5].

Tác giả Nghiêm Thị Minh Châu nghiên cứu trên 421 trẻ sốt giảm BCH vào năm 2022 tại bệnh viện Nhi Hải Phòng, ghi nhận sốt giảm BCH xảy ra ở nhóm bị bệnh bạch cầu cấp 95%, suy tủy 28,7% và ung thư sau hoá trị 19,72% [6]. Nghiên cứu của tác giả Phan Tuấn Hưng vào năm 2020 tại bệnh viện Nhi Trung Ương ghi nhận bệnh nhân sốt giảm BCH có chẩn đoán thường gặp nhất là Burkitt Lymphoma, có thời gian xuất hiện sốt sau lần truyền hóa chất cuối là $7 \pm 3,4$ ngày, chủ yếu trong 7 ngày đầu tiên sau hoá trị, nhóm giảm BCH nặng chiếm 61,6% [7]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Sáng và cộng sự năm 2022 tại bệnh viện Nhi Hải Phòng cũng cho thấy sốt giảm BCH thường gặp ở trẻ dưới 2 tuổi. Tác nhân Streptococcus là phổ biến nhất 32% [8]. Tại khoa Huyết học lâm sàng của BV Nhi Đồng Thành Phố đã điều trị ung thư cho trẻ em gần 5 năm qua chủ yếu là bệnh bạch cầu cấp (70%), u đặc (30%). Đa số bệnh nhân đều có sốt và giảm BCH sau hóa trị liệu. Tuy nhiên, cho đến hiện nay chưa có nghiên cứu nào về tình trạng sốt giảm BCH và các yếu tố liên quan tại khoa. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị trên bệnh nhân sốt giảm BCH nhằm mong muốn hiểu rõ thêm đặc điểm của sốt giảm bạch cầu hạt và những yếu tố liên quan đến kết cục điều trị tại BV Nhi Đồng Thành Phố.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca.

2.2. Dân số nghiên cứu

- **Dân số mục tiêu:** Tất cả bệnh nhi được chẩn đoán bệnh ác tính và đang được điều trị hóa trị liệu tại Khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố.

- **Dân số chọn mẫu:** Bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán bệnh ác tính và đang được điều trị hóa trị liệu tại Khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Nhi đồng Thành phố từ 01/10/2022 đến 30/06/2023.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào: Đối tượng nghiên cứu phải thỏa các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhi điều trị nội trú tại Khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Nhi đồng Thành phố, đã được chẩn đoán bệnh ác tính và đang điều trị hoá trị liệu.

- $BCH < 500 /\mu L$ hay $< 1000/\mu L$ và đang trên khuynh hướng giảm trong vòng 48h tới.

- Nhiệt độ đo ở trán/nách $\geq 37,8^{\circ}C$ đo một lần hoặc $\geq 37,5^{\circ}C$ kéo dài trên một giờ.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại ra:

- Bệnh nhân tử vong do các nguyên nhân khác hoặc chuyển viện khi đang theo dõi

2.4. Thời gian và địa điểm

- Từ tháng 01/10/2022 đến tháng 30/06/2023 tại Khoa Huyết học Lâm sàng, Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố.

2.5. Cỡ mẫu và kỹ thuật chọn mẫu: Lấy trọn mẫu trong thời gian nghiên cứu.

2.6. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành từ 01/10/2022 đến 30/06/2023, ghi nhận bệnh nhân ác tính đang được điều trị hóa trị/kết thúc hoá trị có sốt và $BCH < 500 /\mu L$ hay $< 1000/\mu L$ và đang trên khuynh hướng giảm trong vòng 48h tới tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố. Sau đó, chúng tôi thu thập đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ác tính đang hóa trị liệu có sốt và $BCH < 500/\mu L$ hay $< 1000/\mu L$ và đang trên khuynh hướng giảm trong vòng 48 giờ tới trong hồ sơ bệnh án. Kết quả nghiên cứu ghi nhận có 95 bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn.

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi ghi nhận được 95 bệnh nhân thỏa tiêu chí chọn mẫu, đặc điểm dịch tễ dân số nghiên cứu được mô tả trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ của dân số nghiên cứu (n = 95)

Tuổi (tháng), Trung bình + SD		61,3 ± 38,1
Giới tính	Nam/ Nữ	2,9/1
Địa chỉ, n(%)	Tp. Hồ Chí Minh	(13,7)
	Tỉnh khác	(86,3)
Tiền căn giảm bạch cầu hạt trước đó, n(%)	Không	62 (65,3)
	1 lần	22 (23,2)
	≥ 2 lần	11 (11,5)
Bệnh lý ác tính, n(%)	Bạch cầu cấp dòng lympho	62 (65,3)
	Bạch cầu cấp dòng tủy	12 (12,6)
	Non-Hodgkin Lymphoma	9 (9,5)
	Bướu đặc	10 (10,5)
	Khác	2 (2,1)

Nhận xét: Bảng 3.1 cho thấy đặc điểm dịch tễ của dân số tham gia nghiên cứu. Trong số 95 bệnh nhi tham gia nghiên cứu, tỷ lệ nam/nữ: 2,9/1. Độ tuổi trung bình là $61,3 \pm 38,1$ tháng tuổi. 33 (34,7%) có 1 hoặc nhiều hơn 1 đợt sốt giảm bạch cầu trung tính trong tiền sử. Bệnh bạch cầu lympho cấp tính

là chẩn đoán phổ biến nhất

3.2. Đặc điểm sốt giảm bạch cầu hạt

Chúng tôi ghi nhận đặc điểm chẩn đoán, xét nghiệm và điều trị của các đợt sốt giảm bạch cầu hạt trong thời gian nghiên cứu trong bảng 3.2

Bảng 3.2. Đặc điểm của đợt giảm bạch cầu hạt

Đặc điểm chẩn đoán		N (%)
Liên quan hóa trị	Đang hóa trị	40 (42,1)
	Sau hóa trị	55 (57,9)
	< 7 ngày	13 (13,7)
	≥ 7 ngày	41 (43,2)
Thời gian sốt trung bình (range), ngày		5 (3;11)
Thời gian giảm bạch cầu hạt trung bình (range), ngày		12 (8;17)
Thời gian nhập viện trung bình ($\pm$ SD), ngày		$24,2 \pm 16$
Thời gian hồi phục bạch cầu trung bình ($\pm$ SD) ngày		$16,6 \pm 11,6$
Bạch cầu hạt, N (%)	<200 /uL	48 (50,5)
	200-500 /uL	24 (25,3)
	>500 /uL	23 (24,1)
Huyết sắc tố, N (%)	<6g/dL	3 (3,2)
	6-8,9 g/dL	60 (63,2)
	9-11,9 g/dL	30 (31,6)
	≥12 g/dL	2 (2,1)
Tiểu cầu, N (%)	< 100 L/uL	59 (62,1)
	≥100 K/uL	36 (37,8)
Đặc điểm điều trị		
Khởi đầu 1 loại kháng sinh, N (%)		63 (66)
Khởi đầu kết hợp kháng sinh, N (%)		32 (34)
Kết hợp kháng sinh trong quá trình điều trị, N (%)		72 (75,8)

Nhận xét: Tỷ lệ đợt xảy ra trong quá trình hóa trị và sau hóa trị lần lượt là 42,1% và 57,9%. Tỷ lệ đợt xảy ra sau hóa trị hơn 7 ngày là 43,2%. Thời gian trung bình của đợt sốt là 5 ngày và thời gian trung bình của tình trạng giảm bạch cầu trung tính là 12 ngày. Thời gian trung bình của quá trình phục hồi bạch cầu trung tính và thời gian nằm viện lần lượt là 16,6 ngày và 24,2 ngày. Hầu hết bệnh

nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng và rất nặng được ghi nhận lần lượt là 25,5% và 50,5%. Tỷ lệ tiểu cầu dưới 100 K/ μ L là 62,1%. Có 66% bệnh nhân được điều trị bằng một loại kháng sinh ban đầu và có 75,8% được kết hợp kháng sinh trong toàn bộ quá trình điều trị.

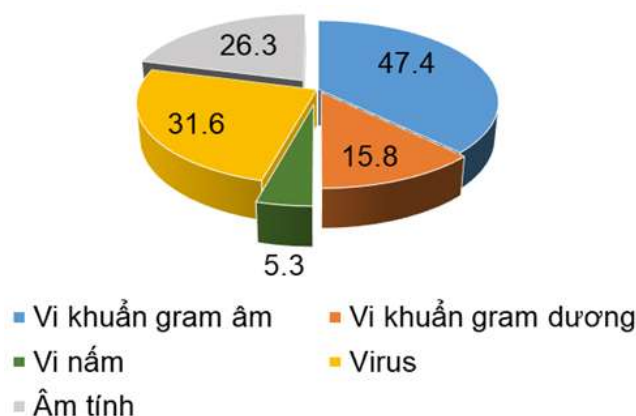
3.3. Đặc điểm vi sinh ghi nhận trong đợt sốt giảm bạch cầu hạt

Bảng 3.3. Đặc điểm vi sinh

Xét nghiệm vi sinh	Tần số	Tỷ lệ
Nuôi cấy định danh (n=95)		
Không	11	11,6
Có	84	88,4
Số lần nuôi cấy (n=84)		
Trung vị (tứ phân vị)	1	1 – 2
Bệnh phẩm nuôi cấy (n=84)		
Máu	84	100,0
Dịch não tủy	2	2,4
Phân	4	4,8
Nước tiểu	11	13,1
Mủ	4	4,8
Kết quả nuôi cấy (n=84)		
Âm tính	65	77,4
Dương tính	19	22,6
Kết quả dương tính lần đầu (n=84)		
Không	70	83,3
Có	14	16,7

Nhận xét: Nuôi cấy máu được thực hiện trong 88,4% các trường hợp. Tỷ lệ nuôi cấy máu dương tính là 16,7% trong lần nuôi cấy đầu tiên và 22,6% trong tổng số. Các tác nhân dương tính bao gồm *Klebsiella pneumoniae* ESBL (+), *Staphylococcus*

epidermidis, *Staphylococcus aureus* MRSA (+), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus coagulase* âm tính, *Acinetobacter Lwoffii* Group, *Cupriavidus* sp và *Candida parapsilosis*.

**Biểu đồ 1. Kết quả PCR đa tác nhân (%)**

Nhận xét: PCR đa tác nhân được thực hiện với tỷ lệ dương tính là 73,7%, trong đó kết quả dương tính cao nhất với vi khuẩn

gram âm và virus. Tỷ lệ dương tính qua xét nghiệm PCR đa tác nhân cao hơn dương tính qua cấy máu và dịch tiết.

3.4. Các yếu tố liên quan giữa đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian hồi phục bạch cầu

Bảng 3.4. Các yếu tố liên quan đến thời gian hồi phục bạch cầu

Đặc điểm	Thời gian hồi phục bạch cầu (ngày, ± SD)	p
Chẩn đoán		
Bạch cầu cấp dòng lympho (n=74)	19,0 ± 11,7	<0,001
Khác (n=21)	7,8 ± 5,4	
Những đặc điểm liên quan giảm bạch cầu hạt		
Đang hóa trị (n=40)	20,2 ± 12,7	< 0,001
Sau hóa trị (n=35)	13,9 ± 10,0	
Thời gian sau hóa trị		
<7 days (n=13)	24,1 ± 13,7	< 0,01
≥7 days (n=41)	15,3 ± 10,9	
Số lượng tiểu cầu		
<100 K/μl (n=59)	19,2 ± 12,7	<0,01
≥100 K/μL (n=36)	12,7 ± 8,5	
Điều trị với GCSF		
Không (n= 74)	18,9 ± 12,0	<0,001
Có (n=21)	8,1 ± 6,5	

Nhận xét: Nhóm bệnh bạch cầu cấp tính, sốt đợt giảm bạch cầu sau hóa trị dưới 7 ngày, tiểu cầu < 100 K/ μ L lúc chẩn đoán liên quan đến thời gian phục hồi bạch cầu trung tính lâu hơn. Điều trị bằng GCSF cũng rút ngắn thời gian phục hồi bạch cầu trung tính trong những trường hợp có chỉ định, thường là các bệnh lý bứu đặc.

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trong thời gian từ 01/10/2022 đến 30/06/2023, có 95 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ác tính có sốt giảm bạch cầu hạt thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, chúng tôi đưa ra kết luận như sau:

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sốt giảm bạch cầu hạt ở trẻ em mắc bệnh ác tính

Nam gấp 3 lần nữ. Độ tuổi trung bình là 61,6 tháng; 77,9% nhóm bệnh bạch cầu cấp, bạch cầu cấp dòng lympho chiếm 65,3%. Tỷ

lệ giảm BCH từ 7 ngày trở lên chiếm gấp 6 lần so với dưới 7 ngày. Bạch cầu trung bình là 1,2 k/uL, trong đó 44,2% là nhóm dưới 1,0 k/uL. BCH được ghi nhận 294,3/uL. Tỷ lệ chiếm cao nhất là < 200 /uL (50,5%); 87,4% bệnh nhân ghi nhận thiếu máu. Tiểu cầu dưới 50 k/uL chiếm tỷ lệ 42,1%. Có 88,4% bệnh nhân được thực hiện nuôi cấy định danh và bệnh phẩm nuôi cấy chủ yếu là máu. Tỷ lệ dương tính nuôi cấy ở bệnh nhân là 22,6%. Kết quả PCR đa tác nhân: vi khuẩn gram âm (47,4%), gram dương (15,8%), vi nấm (5,3%).

4.2. Các phương pháp điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở trẻ em mắc bệnh ác tính

Thời gian sốt trung bình là 5 ngày và thời gian hết sốt là trung bình 8 ngày. Thời gian trung bình để bệnh nhân hồi phục bạch cầu là 16,6 ngày. Thời gian trung bình nằm viện là 24,2 ngày. Tỷ lệ phối hợp kháng sinh là

75,8% trong suốt quá trình điều trị.

4.3. Các yếu tố liên quan đến kết cục điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở trẻ em

Theo kết quả nghiên cứu, chúng tôi tìm thấy 1 số yếu tố ảnh hưởng đến kết cục điều trị sốt giảm BC: Chẩn đoán bệnh ác thuộc nhóm bạch cầu cấp có thời gian hồi phục bạch cầu lâu hơn nhóm có chẩn đoán bệnh ác tính khác ($p < 0,001$). Bệnh nhân đang hóa trị có thời gian hồi phục bạch cầu chậm hơn bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt sau hóa trị liệu. Thời gian từ khi hóa trị đến giảm bạch cầu hạt dưới 7 ngày có thời gian hồi phục bạch cầu lâu hơn nhóm bệnh nhân trên 7 ngày ($p = 0,010$). Số lượng tiểu cầu khi sốt giảm bạch cầu hạt $< 100 \text{ K}/\mu\text{L}$ có thời gian hồi phục bạch cầu lâu hơn nhóm cáo tiểu cầu $\geq 100 \text{ K}/\mu\text{L}$. Điều trị hỗ trợ kích bạch cầu trong nhóm bấu đặc giúp thời gian hồi phục bạch cầu ngắn hơn ($p < 0,001$).

Tóm lại: Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính tại trung tâm chúng tôi rất tốt trong khi thời gian nằm viện còn dài. Tỷ lệ cấy máu dương tính thấp nên PCR đa tác nhân nên được xem xét thực hiện mở rộng và sớm hơn để xác định thời điểm bắt đầu và ngừng sử dụng kháng sinh. Nhóm bệnh bạch cầu cấp, tiểu cầu lúc chẩn đoán $< 100 \text{ K}/\mu\text{L}$, thời gian sau hóa trị trước đó dưới 7 ngày có liên quan đến thời gian phục hồi bạch cầu trung tính lâu hơn và thời gian nằm viện lâu hơn. Hạn chế của đề tài là cỡ mẫu thấp và dân số bệnh nhân chưa đồng nhất với nhiều chẩn đoán khác nhau. Kết quả của đề tài là tiền đề giúp mở ra các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

LỜI CẢM ƠN

Xin chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố đã hỗ trợ chúng tôi hoàn thành

nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Andrès E, Mourot-Cottet R.** Non-chemotherapy drug-induced neutropenia-an update. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(11):1235-1242.
2. **Rachel Wattier, Amit Sabnis, Justin Wahlstrom, Christopher Dvorak.** Guidelines for Management of Fever in Pediatric Oncology and BMT Patients. 2019;(UCSF Benioff Children's Hospital San Francisco):1-9.
3. **Bow E.J.** Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. Jul 2009;46(3):259-68. doi:10.1053/ j.seminhematol.2009.03.002
4. **Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S.** Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. Jan 2010;26(1):59-91. doi:10.1016/j.ccc.2009.09.007
5. **Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C.** Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. Nov 2003;41(5):436-43. doi:10.1002/mpo.10320
6. **Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Hoàng Thanh.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt. *Tạp chí Y - dược học quân sự* số 8. 2015:104 - 110.
7. **Phan Tuấn Hưng.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhân ung thư. Luận văn thạc sĩ Y học Đại học Y Hà Nội; 2020.
8. **Nguyen SN, Vu LT, Vu QV, Tran TT, Dinh VTT.** Clinical Epidemiology Characteristics and Etiology of Febrile Neutropenia in Children: Analysis of 421 Cases. *Hematology Reports*. 2022;14(3):245-252.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ ĐÁY VÀ AUC/MIC TRONG ĐIỀU TRỊ NGƯỜI BỆNH NHIỄM TRÙNG NẶNG BẰNG VANCOMYCIN

Lê Thị Hồng Châu¹, Trương Anh Thu¹, Võ Ngọc Thanh¹,
Đặng Thị Huỳnh Như¹, Nguyễn Minh Anh¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Khảo sát tương quan giữa nồng độ đáy (C_{trough}) và AUC/MIC trong điều trị người bệnh nhiễm trùng nặng bằng Vancomycin. **Mục tiêu:** Xác định đặc điểm sử dụng Vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn và bước đầu xác định tương quan giữa nồng độ đáy (C_{trough}) (theo hướng dẫn 2009) và việc đạt được AUC/MIC mục tiêu (theo hướng dẫn 2020). **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang mô tả, hồi cứu trên đối tượng bệnh nhân nội trú nhiễm trùng nặng được điều trị Vancomycin tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/05/2021 - 31/12/2021, được đo ít nhất một nồng độ đáy. **Kết quả:** Trong thời gian từ ngày 01/05/2021 đến ngày 31/12/2021, có 132 hồ sơ bệnh án (HSBA) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ. Bệnh nhân có trung vị tuổi 49,5, tỷ lệ nam/nữ tương đương. Độ thanh thải creatinin trung bình $76,4 \pm 29,8$ mL/phút. Chủ yếu chẩn đoán AML (44,7%). Tỷ lệ tổn thương thận cấp 10,9%. Thời gian dùng Vancomycin trung vị 8 (6-10) ngày. Liều tải áp dụng cho 3,8% bệnh nhân (trung vị 25 mg/kg), liều ban đầu thường là 1g mỗi 12 giờ. Dung môi

pha chủ yếu là NaCl 0,9%, nồng độ thuốc sau pha trung bình 10,2 mg/mL (liều tải) và 8,3 mg/mL (liều duy trì). C_{trough} trung bình $13,2 \pm 6,6$ mg/L, AUC/MIC trung bình 517 ± 181 mg.h/L. Tỷ lệ đạt mục tiêu C_{trough} và AUC/MIC lần lượt là 22,0% và 41,7%. Hệ số tương quan giữa C_{trough} và AUC/MIC là $R^2 = 0,712$ ($p < 0,001$), có 29,6% mẫu đạt AUC/MIC mục tiêu nhưng C_{trough} không đạt và 9,9% mẫu đạt C_{trough} mục tiêu nhưng không đạt AUC/MIC. C_{trough} trung vị tương ứng AUC/MIC trong khoảng 400 - 600 mg.h/L nghiên cứu ghi nhận được là 13,3 (11,3 - 15,8) mg/L. **Kết luận:** Áp dụng liều tải giúp tối ưu điều trị cho nhiễm trùng nặng, liều duy trì ban đầu cần chỉnh theo chức năng thận. Pha loãng, truyền thuốc đúng cách giúp giảm tác dụng phụ. AUC/MIC là chỉ số quan trọng để hiệu chỉnh liều, giảm nguy cơ kháng thuốc và độc tính. Cần cập nhật hướng dẫn theo dõi vancomycin theo AUC/MIC (400 - 600 mg.h/L) để cải thiện hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: vancomycin, theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM), nồng độ đáy, AUC/MIC.

SUMMARY

**INITIAL INVESTIGATION OF THE
CORRELATION BETWEEN TROUGH
CONCENTRATION AND AUC/MIC IN
THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH SEVERE INFECTIONS USING
VANCOMYCIN**

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hồng Châu

SĐT: 091 999 2103

Email: chaulth@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Background: Correlation between trough concentration (C_{trough}) and AUC/MIC in the treatment of patients with severe infections with vancomycin. **Objectives:** Determine the characteristics of vancomycin use in the treatment of infections and initially determine the correlation between C_{trough} (according to 2009 guideline) and the achievement target AUC/MIC (according to 2020 guideline). **Subjects and methods:** Descriptive, retrospective cross-sectional study on inpatients with severe infections treated with vancomycin at the Blood Transfusion Hospital and Hematology from May 1, 2021 to December 31, 2021, with at least one trough concentration measured. **Results:** From 1/5/2021 to 31/12/2021, 132 medical records met the inclusion criteria without any exclusion criteria. The median patient age was 49.5 years, with a nearly equal male-to-female ratio. The average creatinine clearance was 76.4 ± 29.8 mL/min. The most diagnosis was AML (44.7%). The incidence of acute kidney injury was 10.9%. The median duration of vancomycin treatment was 8 (6 – 10) days. A loading dose was administered in 3.8% of patients (median dose: 25 mg/kg), while the initial fixed maintenance dose was 1 g every 12 hours. The most commonly used diluent was 0.9% NaCl, with a post-dilution drug concentration averaging 10.2 mg/mL (loading dose) and 8.3 mg/mL (maintenance dose). The average C_{trough} was 13.2 ± 6.6 mg/L, while the average AUC/MIC was 517 ± 181 mg.h/L. The rates of achieving the target C_{trough} and AUC/MIC were 22% and 41.7%, respectively. The correlation coefficient between C_{trough} and AUC/MIC was $R^2 = 0.712$ ($p < 0.001$), 29.6% of cases achieved the target AUC/MIC despite not meeting the C_{trough} target, while 9.9% met the C_{trough} target but failed to achieve the AUC/MIC goal. The median C_{trough} corresponding to an AUC/MIC range of

400 – 600 mg.h/L was 13.3 (11.3 – 15.8) mg/L.

Conclusions: Administering a loading dose helps optimize treatment for severe infections, while the initial maintenance dose should be adjusted based on renal function. Proper dilution and administration of vancomycin can reduce adverse effects. AUC/MIC is a crucial parameter for dose adjustment, reducing the risk of resistance and toxicity. Updated vancomycin monitoring guidelines should focus on AUC/MIC (400–600 mg.h/L) to enhance treatment efficacy and safety.

Keywords: Vancomycin, therapeutic drug monitoring (TDM), trough concentration, AUC/MIC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh thường được chỉ định trong điều trị hầu hết các vi khuẩn gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) [1]. Do là thuốc cửa sổ trị liệu hẹp, việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) là cần thiết để cá nhân hóa liều, nhằm tối ưu hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ độc tính và hạn chế đề kháng kháng sinh. Trước đây, TDM Vancomycin chủ yếu dựa vào nồng độ đáy (C_{trough}) theo hướng dẫn năm 2009 [2]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy C_{trough} trên 15 mg/l không tương quan với việc đạt AUC/MIC mục tiêu [4], [5]. Vì vậy, hướng dẫn năm 2020 từ các hiệp hội ASHP/IDSA/PIDS/SIDP đã khuyến cáo sử dụng chỉ số AUC/MIC từ 400–600 mg.h/L, giả định MIC_{BMD} = 1 mg/L làm mục tiêu theo dõi mới trong điều trị nhiễm MRSA nặng [3].

Mục tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm sử dụng vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn.

- Bước đầu xác định mối tương quan giữa Ctrough (theo hướng dẫn 2009) và việc đạt được AUC/MIC mục tiêu (theo hướng dẫn 2020).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nội trú nhiễm trùng nặng được điều trị Vancomycin tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/05/2021 - 31/12/2021, được đo ít nhất một nồng độ đáy.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân điều trị Vancomycin < 72 giờ.

Bệnh nhân sử dụng Vancomycin đường truyền liên tục.

Bệnh nhân lọc thận, thăm phân phúc mạc, có SCr = 2 mg/dl hoặc suy thận mạn.

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Cỡ mẫu: HSBA sẽ được tiếp cận trong khoảng thời gian từ 01/05/2021 - 31/12/2021.

Phương pháp thu thập dữ liệu: Nghiên cứu tiến hành thu thập dữ liệu bằng hình thức trích lục HSBA và ghi nhận thông tin vào phiếu thu thập dữ liệu soạn sẵn.

Định nghĩa các biến số nghiên cứu

Nhiễm trùng nặng: là tình trạng nhiễm trùng cơ thể nghiêm trọng và thường đe dọa tính mạng của người bệnh, bao gồm nhiễm trùng huyết, viêm phổi, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, viêm màng não mủ, viêm tủy xương, sốt giảm bạch cầu hạt nếu nghi ngờ

MRSA...

Độ nặng của bệnh được định lượng bằng thang điểm Đánh giá Sinh lý Cấp tính và Bệnh mạn tính II (APACHE II), sử dụng 12 chỉ số sinh lý, tuổi và bệnh mạn tính, lấy chỉ số xấu nhất trong 24 giờ kể từ khi bắt đầu điều trị Vancomycin.

AUC được ước tính bằng cách sử dụng phần mềm Bayesian (sử dụng máy tính dự đoán dựa trên mô hình động học đã được xây dựng trước đó). Dữ liệu của bệnh nhân được nhập và tính toán qua website ClinCalc: <https://clincalc.com/vancomycin/>.

Tổn thương thận cấp: SCr tăng $\geq 0,5$ mg/L hoặc tăng 50% giá trị nền trong tối thiểu 2 lần đo liên tiếp sau vài ngày điều trị với Vancomycin [3].

2.3. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Nghiên cứu sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2018 để nhập liệu và phần mềm SPSS 25,0 để phân tích. Các phép kiểm được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được trình và thông qua bởi hội đồng y đức của bệnh viện về những nội dung trong đề cương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Trong thời gian từ ngày 01/05/2021 đến ngày 31/12/2021, có 132 HSBA thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n=132)

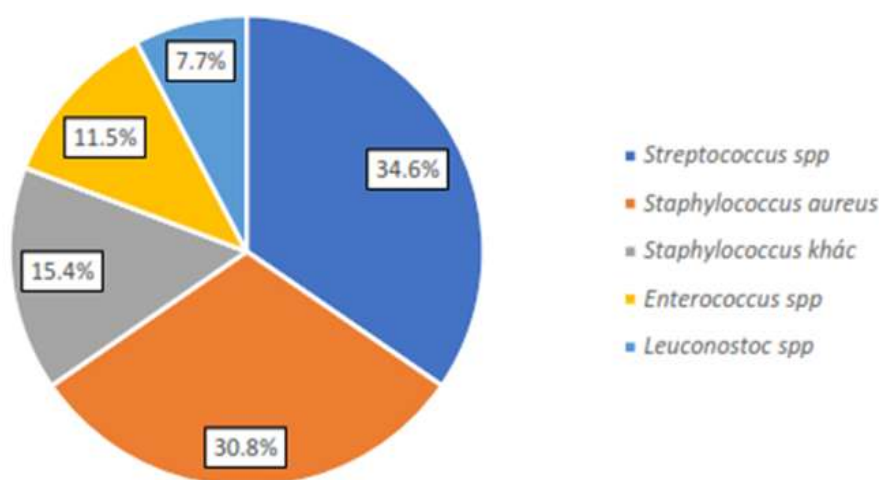
Đặc tính	Kết quả
Tuổi (năm)	49,5 ± 16,5
Giới tính (Nam, %)	53,8%
BMI (kg/m ²)	20,9 ± 3,7
Chức năng thận ban đầu (mL/phút)	76,4 ± 29,8
Điểm Charlson	2,3 ± 1,3
Điểm APACHE II	16 (12 - 20)
Tổn thương thận cấp (Có, %)	10,9%

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có trung vị tuổi là 49,5, tỷ lệ ở cả hai giới là tương đương nhau. Tất cả bệnh nhân đều có đánh giá chức năng thận ban đầu, độ thanh thải creatinin trung bình là 76,4 ± 29,8 (mL/phút).

Nghiên cứu ghi nhận được phần lớn bệnh nhân có chẩn đoán bệnh chính là AML (44,7%) và bệnh kèm thường gặp là tăng

huyết áp (25,5%), đái tháo đường (20,0%) và viêm gan siêu vi B (20,0%). Bệnh nhân được điều trị nhiễm trùng tại khoa hồi sức tích cực chiếm tỷ lệ cao nhất (41,7%). Các thuốc sử dụng đồng thời chiếm tỷ lệ cao bao gồm: amikacin (22,4%), corticoid (17,6%), furosemide (14,3%).

Đặc điểm vi sinh

**Hình 1. Tỷ lệ chủng vi khuẩn gram dương phân lập được**

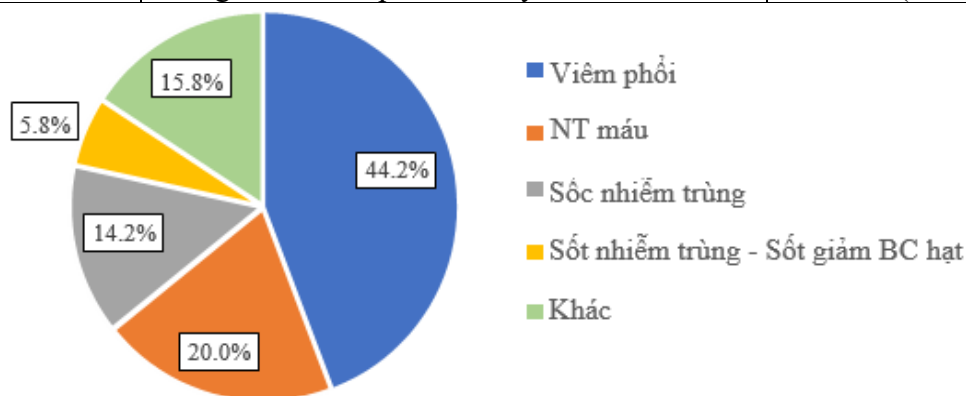
Đa số các bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm mẫu bệnh phẩm để tìm tác nhân nhiễm khuẩn. Tỷ lệ mẫu cấy dương là 17,6% (123/699). Trong số chủng gram dương, tỷ lệ vi khuẩn họ liên cầu *Streptococcus spp* và tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt 34,6% và 30,8%. Đối

với các tác nhân mắc kèm, vi nấm họ *Candida spp* và vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* chiếm tỷ lệ vượt trội, lần lượt 43,5% và 30,6%.

Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả
Thời gian sử dụng phác đồ vancomycin (ngày)		8 (6 - 10)
Liều nạp	Bệnh nhân được chỉ định liều nạp	3,8% (5/132)
	Liều nạp (mg/kg)	25 (25 - 35)
	Tốc độ truyền (mg/phút)	10,5 (7,2 - 12,1)
	Dung môi pha (NaCl 0,9%)	100%
	Nồng độ sau khi pha liều nạp (mg/ml)	10,2 (8 - 13)
Liều duy trì	Liều duy trì ban đầu (g/24h)	2 (2 - 2)
	Tốc độ truyền (mg/phút)	11,1 (8,3 - 11,1)
	Dung môi pha	98,5% 1,5%
	- NaCl 0,9% - Glucose 5%	
	Nồng độ sau khi pha liều duy trì ban đầu	8,3 (6,7 - 10)

**Hình 2. Tỷ lệ các loại nhiễm trùng được chỉ định vancomycin**

Vancomycin được chỉ định nhiều nhất trong điều trị viêm phổi (44,2%), nhiễm trùng máu (20,0%) và sốc nhiễm trùng (14,2%) và chủ yếu là điều trị kinh nghiệm (87,6%). Thời gian sử dụng Vancomycin trung vị là 8 ngày, với khoảng tứ phân vị là 6 đến 10 ngày. Liều nạp được sử dụng trên 5 bệnh nhân (3,8%), với liều trung vị là 25 mg/kg. Liều ban đầu thường chuẩn hóa là 1g mỗi 12 giờ. Dung môi pha chủ yếu là NaCl 0,9%. Nồng độ dung dịch thuốc sau pha của liều nạp và liều duy trì ban đầu lần lượt là 10,2 (8 - 13) và 8,3 (6,7 - 10) mg/ml.

Kháng sinh được lựa chọn phối hợp nhiều nhất là nhóm carbapenem (37,5%,

trong đó tỷ lệ imipenem là 24,5% và meropenem 13,0%) và amikacin (33,6%).

3.2. Xác định tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC

Đặc điểm về thực hiện quy trình theo dõi nồng độ thuốc

Thời điểm TDM Vancomycin đầu tiên đến trước liều Vancomycin thứ 3, 4, 5 lần lượt là 6,8%, 64,4%, 14,4%. Thời điểm lấy mẫu trung bình là $30 \pm 41,9$ phút. Tỷ lệ mẫu lấy đúng (trong vòng 30 phút trước liều tiếp theo) là 75,5%, tỷ lệ lấy mẫu trên 30 phút trước liều tiếp theo là 18,6% và tỷ lệ lấy mẫu sau khi bắt đầu truyền là 5,9%. Trung bình

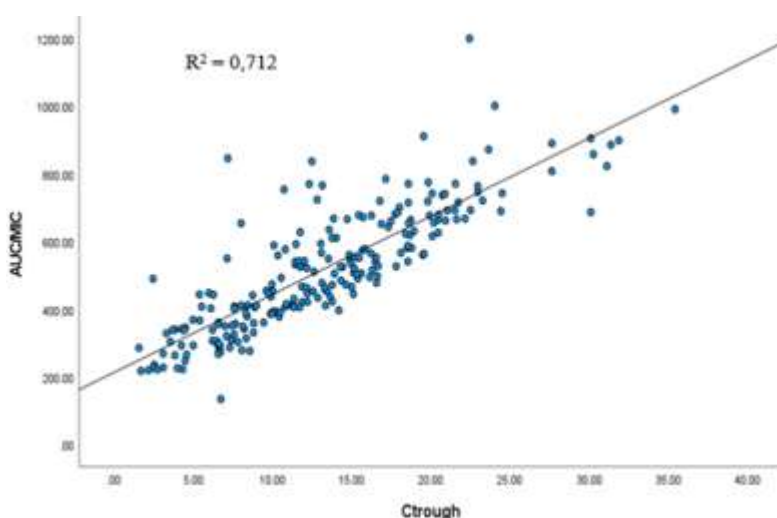
mỗi bệnh nhân có số lần lấy mẫu trung vị là 2 (1 - 3), bao gồm mẫu ban đầu và sau chỉnh liều.

Đặc điểm Ctrough và AUC/MIC trong mẫu nghiên cứu

Ctrough trung bình và AUC/MIC trung bình lần lượt là $13,2 \pm 6,6$ mg/L và $517 \pm 181,0$ mg.h/L. Tỷ lệ mẫu Ctrough và

AUC/MIC đạt mục tiêu lần lượt là 22,0% và 41,7%. Trung vị Ctrough và AUC/MIC trong lần TDM đầu tiên lần lượt là 11,4 (7,6 - 15,7) mg/L và 436 (348 - 566) mg.h/L. Tỷ lệ đạt Ctrough và AUC/MIC 400 - 600 mg.h/L với liều ban đầu là 14,4% và 38,5%.

Tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC



Hình 3. Tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC

Bảng 3. Tỷ lệ mẫu đạt AUC/MIC theo từng nhóm Ctrough ($P < 0,001$)

Ctrough	AUC/MIC <400	AUC/MIC 400 - 600	AUC/MIC > 600
< 15 mg/L	27,8%	29,6%	5,8%
15 - 20 mg/L	0,0%	11,7%	9,9%
> 20 mg/L	0,0%	0,0%	15,2%

Bảng 4. Mối tương quan giữa đạt mục tiêu Ctrough và đạt mục tiêu AUC/MIC

		AUC/MIC		Tổng	p
		Đạt	Không đạt		
Ctrough	Đạt	12,1%	9,9%	22,0%	p = 0,034
	Không Đạt	29,6%	48,4%	78,00%	
Tổng		41,7%	58,3%		

Đánh giá khả năng ước tính AUC/MIC của Ctrough thông qua Hình 3, hệ số tương quan $R^2 = 0,712$ ($p < 0,001$). Chúng tôi ghi nhận có 29,6% mẫu đạt AUC/MIC mục tiêu nhưng Ctrough không đạt và 9,9% mẫu đạt

Ctrough mục tiêu nhưng không đạt AUC/MIC. Ctrough trung vị tương ứng AUC/MIC trong khoảng 400 - 600 mg.h/L nghiên cứu ghi nhận được là 13,3 (11,3 - 15,8) mg/L.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm chung tương tự như các nghiên cứu trước đó. Trong nghiên cứu của Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2021) tại bệnh viện Đại học Y Dược, tuổi trung bình là $63,2 \pm 17,6$, tỷ lệ nam giới là 56,8% và BMI trung vị 22,0 (19,0 – 24,0) kg/m^2 [6]. Một nghiên cứu khác ở Bệnh viện Bạch Mai (2020) cũng chỉ ra các điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, với tuổi trung vị của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 54,0 (41,8 – 63,3), tỷ lệ nam giới là 65,0% và điểm Charlson trung vị là 3,0 (2,0 – 4,3) [7].

Chức năng thận ban đầu của các bệnh nhân trong nghiên cứu khá dao động, với độ thanh thải creatinin (ClCr) trung bình là $76,4 \pm 29,8$ (mL/phút). Tỷ lệ tổn thương thận cấp do Vancomycin trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,9%. Tỷ lệ gây độc thận của Vancomycin đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang là 11,4% [7]. Các nghiên cứu trên thế giới cũng đã ghi nhận tỷ lệ tổn thương thận cấp do Vancomycin dao động khoảng 12 - 43%, khả năng mắc biến cố có hại tăng lên khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ [2], [4].

4.2. Đặc điểm vi sinh

Tất cả các chủng *Staphylococcus aureus* phân lập được đều là chủng MRSA (với 100% trường hợp có MIC = 1 mg/L). Trong nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang, tỷ lệ bệnh nhân chỉ định xác định MIC Vancomycin là 50,0% (6/12 bệnh nhân) với đa số trường hợp có MIC với Vancomycin = 1 mg/L. Nghiên cứu trên đã ghi nhận 2

chủng có MIC = 1,5 mg/L và 1 chủng có MIC = 2 mg/L [7]. Nghiên cứu tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương có 37/82 (45%) bệnh nhân được chỉ định định lượng MIC của vi khuẩn với Vancomycin, trong đó tỷ lệ MIC > 1 mg/L đáng báo động là 21,7% [8]. Mặc dù chưa ghi nhận trường hợp MIC > 1 mg/L trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên trong tình hình gia tăng đề kháng kháng sinh hiện nay đặt ra tầm quan trọng trong việc theo dõi MIC để đảm bảo đạt PK/PD của thuốc và hiệu quả điều trị.

4.3. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ định Vancomycin cho điều trị nhiễm trùng là viêm phổi (44,2%) và chủ yếu là điều trị kinh nghiệm (87,6%). Trong nghiên cứu của Đặng Nguyễn Đoàn Trang và cộng sự, tỷ lệ chỉ định vancomycin trên nhiễm trùng huyết chiếm cao nhất (34,1%), kế đến là viêm phổi (29,6%) và nhiễm khuẩn thần kinh trung ương (23,7%) [6].

4.4. Xác định tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC

Đặc điểm về thực hiện quy trình theo dõi nồng độ thuốc

Kết quả tỷ lệ lấy mẫu Ctrough đúng thời điểm trong nghiên cứu của chúng tôi (từ 30 phút đến trước thời điểm dùng liều tiếp theo) là 75,5%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang (52,8%), Trần Ngọc Phương Minh (56,0%) [7], [9]. Tuy nhiên, việc đảm bảo lấy mẫu đúng thời điểm theo quy trình là quan trọng, cần đào tạo cho nhân viên y tế và theo dõi, đánh giá tuân thủ quy trình thường xuyên.

Đặc điểm Ctrough và AUC/MIC trong

mẫu nghiên cứu

Ctrough trung bình của mẫu nghiên cứu là $13,2 \pm 6,6$ mg/L. Tỷ lệ mẫu Ctrough đạt đích và tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một mẫu đạt đích đều thấp, lần lượt 22,0% và 35,6%. Nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang cũng ghi nhận kết quả tương tự với tỷ lệ mẫu định lượng Ctrough đạt đích là 22,0% và tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một mẫu định lượng đạt đích là 32,1% [7]. Trong mẫu nghiên cứu, có 46,0% bệnh nhân không được hiệu chỉnh liều khi chưa đạt đích lần đầu và 18,3% bệnh nhân không có chỉ định định lượng lại nồng độ lần 2 sau khi hiệu chỉnh liều. Đây cũng là vấn đề được nêu ra trong nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang, 33,3% bệnh nhân chưa được hiệu chỉnh liều sau khi đo Ctrough đầu tiên và 33,3% bệnh nhân chưa đo lại nồng độ sau can thiệp chỉnh liều [7]. Cho thấy việc thực hiện TDM theo Hướng dẫn tại bệnh viện nên được thực hiện tích cực hơn thông qua giao tiếp giữa các nhân viên y tế trong nhóm điều trị.

AUC trung bình của mẫu nghiên cứu là $517 \pm 181,0$ mg.h/L, tỷ lệ đạt AUC/MIC mục tiêu 41,7%. Nghiên cứu của tác giả Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2021) tại bệnh viện đại học Y Dược có kết quả AUC/MIC trung bình thấp hơn ($412,3 \pm 176,2$), tỷ lệ AUC/MIC đạt 36,8% [6].

Tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC

Trong tương quan giữa Ctrough và AUC/MIC, nghiên cứu đã xác định $R^2 = 0,712$ ($p < 0,001$). Hệ số tương quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu tại bệnh viện Đại học Y Dược ($R^2 = 0,67$, $p < 0,001$) và thấp hơn 02 nghiên cứu trên bệnh nhân nhi ở bệnh viện Vinmec Times City

(2021) với $R^2 = 0,885$ và bệnh viện Bạch Mai (2022) với $R^2 = 0,8563$ [9], [10], [11]. Chúng tôi ghi nhận có 29,6% mẫu đạt AUC/MIC mục tiêu nhưng Ctrough không đạt và 9,9% mẫu đạt Ctrough mục tiêu nhưng không đạt AUC/MIC. Kết quả tương tự trong nghiên cứu của Đặng Nguyễn Đoàn Trang và cộng sự, với tỷ lệ AUC/MIC đạt nhưng Ctrough không đạt là 29,5% và Ctrough đạt nhưng AUC/MIC không đạt là 3,0% [6]. Ctrough trung vị tương ứng AUC/MIC trong khoảng 400 - 600 mg.h/L nghiên cứu ghi nhận được là 13,3 (11,3 - 15,8) mg/L, tương tự nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Hà Duyên (2023) là 12,1 (11,1 - 14,5) mg/L [12].

V. KẾT LUẬN

Áp dụng liều tải giúp tối ưu điều trị cho nhiễm trùng nặng, liều duy trì ban đầu cần chỉnh theo chức năng thận. Pha loãng, truyền thuốc đúng cách giúp giảm tác dụng phụ. AUC/MIC là chỉ số quan trọng để hiệu chỉnh liều, giảm nguy cơ kháng thuốc và độc tính. Cần cập nhật hướng dẫn theo dõi Vancomycin theo AUC/MIC (400 - 600 mg.h/L) để cải thiện hiệu quả và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Levine J. F. (1987), "Vancomycin: A Review", Medical Clinics of North America. **71** (6), pp. 1135-1145.
2. Rybak M. et al. (2009), "Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the ASHP, the IDSA, and the SIDP", Am J Health Syst Pharm. **66** (1), pp. 82-98.
3. Rybak M. J. et al. (2020), "Therapeutic monitoring of vancomycin for serious

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the ASHP, IDSA, PIDS, and SIDP", *American Journal of Health-System Pharmacy*. **77**. (11), pp. 835-864, <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
4. **Chavada R. et al.** (2017), "Establishment of an AUC (0-24) Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for MRSA Bacteremia", *Antimicrob Agents Chemother*. **61** (5).
 5. **Neely M. N. et al.** (2014), "Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?", *Antimicrob Agents Chemother*. **58** (1), pp. 309-316.
 6. **Nguyễn Thị Kim Anh, Hà Nguyễn Y Khuê, Đặng Nguyễn Đoan Trang** (2021), "TDM Vancomycin theo AUC/MIC tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM", Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ đại học.
 7. **Lưu Thị Thu Trang** (2020), "Phân tích đặc điểm sử dụng vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn huyết tại Trung tâm bệnh Nhiệt đới Bệnh viện Bạch Mai", Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ đại học.
 8. **Võ Thị Hà, Nguyễn Tuấn Anh** (2023), "Đánh giá hiệu quả can thiệp của dược sĩ lên việc theo dõi trị liệu vancomycin tại khoa Hồi sức tích cực - chống độc, bệnh viện Nguyễn Tri Phương", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 525, pp. 302-307.
 9. **Trần Ngọc Phương Minh, Đặng Nguyễn Đoan Trang** (2019), "Đánh giá hiệu quả của việc áp dụng hướng dẫn theo dõi nồng độ vancomycin trong trị liệu tại Bệnh viện Đại học Y dược TP. HCM", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*. 10, pp. 30-37.
 10. **Nguyễn Thị Thanh Nga, Vũ Đình Hòa, Phan Quỳnh Lan** (2021), "Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trên trẻ em tại bệnh viện Đa Khoa Quốc Tế Vinmec", Luận văn thạc sĩ dược học.
 11. **Trịnh Thị Vân Anh, Bùi Thị Ngọc Thực, Nguyễn Hoàng Anh và cs** (2022), "Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai", *Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*. 13, pp. 1-8.
 12. **Phạm Thị Hà Duyên và cs** (2023), "Khảo sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân viêm màng não mủ tại khoa nhiễm - thần kinh bệnh viện Nhi Đồng 1", *Hội nghị nhi khoa - Bệnh viện Nhi đồng 1 năm 2023*.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT ENTEROBACTERIACEAE TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trương Anh Thu¹, Trịnh Trung Hiếu¹, Lê Thị Lan Anh¹,
Lê Kim Ngọc Giao^{1,2}, Phù Chí Dũng^{1,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm khuẩn huyết do Enterobacteriaceae và tỷ lệ phù hợp giữa kháng sinh kinh nghiệm với kết quả kháng sinh đồ trong điều trị nhiễm khuẩn huyết. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả - hồi cứu được thực hiện từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 6 năm 2021 tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Kết quả:** 70 mẫu cấy máu dương tính được thu thập vào nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh bạch cầu cấp dòng tủy chiếm cao nhất (45,7%). Đa số người bệnh có sốt (61,4%) và giảm bạch cầu trung tính (62,9%) tại thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn. Tỷ lệ người bệnh nặng lên/xin về chiếm cao nhất trong kết quả ra viện (55,7%). Căn nguyên vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết trong họ Enterobacteriaceae là: *K.pneumoniae* (47,1%) và *E.coli* (52,9%). Nhìn chung, mức độ nhạy cảm kháng sinh của *E.coli* cao hơn so với *K.pneumoniae*. Tỷ lệ nhạy cảm thấp ở các kháng sinh quan trọng như piperacillin/tazobactam và carbapenem. Tỷ lệ phù hợp kháng sinh kinh nghiệm với kháng sinh đồ đạt 58,6%. Tỷ lệ người bệnh nặng lên/xin về

trong nhóm có phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp với kháng sinh đồ (KSD) thấp hơn so với nhóm không phù hợp với KSD (41,5% so với 72,4%; $p=0,012$). **Kết luận:** Đặc điểm lâm sàng người bệnh trong mẫu nghiên cứu đa dạng. Tình hình đề kháng phức tạp, tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao. Sự phù hợp kháng sinh kinh nghiệm với KSD còn tương đối thấp. Xem xét lại phác đồ kháng sinh kinh nghiệm và tối ưu hóa hiệu lực các kháng sinh hiện có thông qua được động học/dược lực học (PK/KD) để cải thiện kết quả điều trị, giảm nguy cơ biến chứng nặng do nhiễm khuẩn huyết.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, Enterobacteriaceae, Beta-lactamase hoạt phổ rộng (ESBL).

SUMMARY

PRELIMINARY ASSESSMENT OF ENTEROBACTERIACEAE BLOODSTREAM INFECTION TREATMENT AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: This study aimed to investigate the prevalence of bloodstream infections caused by *Enterobacteriaceae* and assess the concordance rate between empirical antibiotic therapy and antibiotic susceptibility test results in the treatment of bloodstream infections. **Methods:** The cross-sectional retrospective study was conducted from June 2019 to June 2021 at the hospital. **Results:** 70 positive cultures were included. Acute myeloid

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Trường Đại Học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

SĐT: 090 8428858

Email: dungpc@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

leukemia accounted for the highest proportion (45.7%). The majority of patients presented with fever (61.4%) and neutropenia (62.9%) at the onset of infection. The highest proportion of discharges was due to disease progression or patient-initiated discharge (55.7%). The predominant pathogens among Enterobacteriaceae were *Klebsiella pneumoniae* (47.1%) and *Escherichia coli* (52.9%). Overall, *E. coli* exhibited higher antibiotic susceptibility compared to *K. pneumoniae*. Low susceptibility rates were observed for critical antibiotics, such as piperacillin/tazobactam and carbapenems. The concordance rate between empirical therapy and susceptibility test results was 58.6%. The proportion of discharges due to disease progression or patient-initiated discharge was lower in the group receiving empirical antibiotic regimens concordant with susceptibility testing, compared to the discordant group (41.5% vs. 72.4%; $p = 0.012$). **Conclusion:** The clinical characteristics of patients in the study population were diverse. Antibiotic resistance patterns were complex, with a high prevalence of antimicrobial resistance. The concordance rate between empirical antibiotic therapy and susceptibility test results remained relatively low. These findings highlight the need to reassess empirical antibiotic regimens and optimize the efficacy of available antibiotics through pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles to improve treatment outcomes and mitigate severe complications associated with bloodstream infections.

Keywords: Bloodstream infection, Enterobacteriaceae, Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là biến chứng thường gặp nhất ở người bệnh giảm bạch cầu

sau hóa trị liệu, đặc biệt trong nhóm bệnh lý huyết học và là nguyên nhân chính làm gia tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong [1]. Trong những năm gần đây, mô hình vi sinh gây bệnh đang có xu hướng dịch chuyển về phía vi khuẩn gram âm, đặc biệt là các vi khuẩn đường ruột thuộc họ Enterobacteriaceae như *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*... – hiện đang là căn nguyên chủ yếu trong nhiều trường hợp nhiễm khuẩn huyết [2], [3].

Mặc dù liệu pháp kháng sinh ban đầu là yếu tố quyết định trong kiểm soát nhiễm khuẩn huyết và giảm tử vong, nhưng thách thức lớn hiện nay là tình trạng đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, đặc biệt trong nhóm Enterobacteriaceae [1], [2]. Nhiều chủng đã phát triển cơ chế sinh β -lactamase hoạt phổ rộng (ESBL), gây đề kháng với cephalosporin thế hệ 3 và thậm chí cả carbapenem – nhóm kháng sinh được xem là hàng cuối trong điều trị nhiễm Enterobacteriaceae đa kháng.

Tại Việt Nam, một nghiên cứu về vi khuẩn sinh ESBL tại thành phố Hồ Chí Minh [4] cho thấy trong các mẫu phân lập *E. coli* và *Klebsiella spp.*, phát hiện vi khuẩn sinh ESBL chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt 89,9% và 74,7%; trong đó chỉ có 0,1% và 0,6% sinh men carbapenemase.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, người bệnh điều trị bệnh lý huyết học thường có nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn huyết đa kháng như thể trạng suy kiệt, sử dụng corticoid kéo dài, hóa trị tích cực và thời gian nằm viện lâu ngày. Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn đa kháng có xu hướng gia tăng, trong khi phác đồ kháng sinh kinh nghiệm hiện tại của bệnh viện chưa được đánh giá lại phù hợp với mô hình vi sinh thay đổi theo thời gian. Xuất phát từ thực tế này, nghiên cứu được thực

hiện với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, mô tả đặc điểm vi sinh học và đánh giá tỷ lệ phù hợp giữa kháng sinh kinh nghiệm với kết quả kháng sinh đồ ở người bệnh NKH do Enterobacteriaceae tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dữ liệu từ hồ sơ bệnh án của người bệnh huyết học có kết quả cấy máu dương tính thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong khoảng thời gian từ tháng 6/2019 đến tháng 6/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Người bệnh mắc bệnh lý huyết học, có kết quả cấy máu dương tính với Enterobacteriaceae lần đầu tiên trong đợt điều trị. Nếu người bệnh đã trải qua các đợt nhiễm khuẩn huyết liên tiếp thì kết quả nuôi cấy phân lập vi khuẩn lần đầu sẽ được chọn cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp bị nhiễm đồng thời với các tác nhân ngoài họ Enterobacteriaceae hoặc tử vong trước khi chỉ định kháng sinh điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả – hồi cứu.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập có hệ thống từ kết quả xét nghiệm vi sinh và hồ sơ bệnh án.

Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS phiên bản 25.0. Các biến định lượng được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR); biến định tính được trình bày bằng tần suất và tỷ lệ phần trăm.

Tiêu chí đánh giá:

Định nghĩa: Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp với kết quả kháng sinh đồ (KSD) là phác đồ kháng sinh đang sử dụng cho người bệnh có chứa ít nhất 1 kháng sinh còn nhạy cảm với vi khuẩn theo kết quả KSD.

Tỷ lệ phù hợp giữa kháng sinh kinh nghiệm và kết quả KSD được xác định dựa trên việc so sánh phổ tác dụng kháng sinh ban đầu với kết quả độ nhạy cảm vi sinh từ KSD.

Các yếu tố liên quan đến kết quả lâm sàng được phân tích bằng kiểm định χ^2 và Fisher Exact Test với độ tin cậy 95%.

Vấn đề đạo đức

Nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp, không ảnh hưởng đến người bệnh. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Truyền máu Huyết học phê duyệt trước khi thực hiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và bệnh lý huyết học

Trong thời gian nghiên cứu, tổng cộng có 70 người bệnh được đưa vào phân tích. Độ tuổi trung vị của quần thể nghiên cứu là 38 tuổi (khoảng tứ phân vị 20–57 tuổi), với tỷ lệ nam chiếm 48,6%. Các bệnh lý huyết học nền phân bố đa dạng, trong đó bạch cầu cấp dòng tủy chiếm tỷ lệ cao nhất (45,7%), tiếp theo là bạch cầu cấp dòng lympho (18,6%), hội chứng loạn sản tủy hoặc suy tủy (17,1%) và các bệnh khác (đa u tủy, u lympho, ...) chiếm 18,6%.

Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện cho thấy 61,4% người bệnh có sốt, và 62,9% người bệnh ghi nhận tình trạng giảm bạch cầu trung tính (<500 tế bào/ μ L) tại thời điểm chẩn đoán NKH.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và bệnh lý huyết học

Đặc điểm	Số lượng (n=70)	Tỷ lệ (%)
Nhân khẩu học		
Tuổi, trung vị (IQR)	38 (20–57)	-
Nam	34	48,6%
Nữ	36	51,4%
Bệnh Huyết học		
Bạch cầu cấp dòng tủy	32	45,7%
Bạch cầu cấp dòng lympho	13	18,6%
Hội chứng loạn sản tủy/suy tủy	12	17,1%
Các bệnh Huyết học khác	13	18,6%
Đặc điểm lâm sàng		
Có sốt khi nhập viện	43	61,4%
Không sốt khi nhập viện	27	38,6%
Điểm Pitt Bacteremia, trung vị (IQR)	1 (0,5-2)	-
Tổng số ngày nằm viện, trung vị (IQR)	29 (19-38)	-
Xét nghiệm tại thời điểm chẩn đoán NKH		
Giảm bạch cầu trung tính < 500 tế bào/ μ l	44	62,9%
Giảm bạch cầu trung tính < 100 tế bào/ μ l	32	45,7%
Kết quả ra viện		
Khỏi/Đỡ	27	38,6%
Nặng lên/xin về	39	55,7%
Chuyển viện	4	5,7%
Tử vong tại viện	0	0%

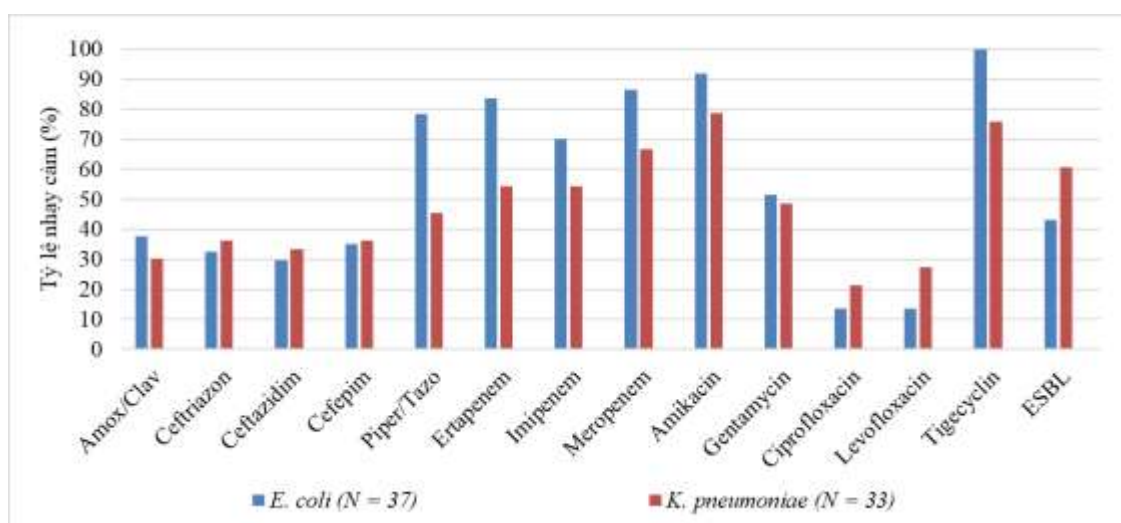
3.2. Đặc điểm phân lập vi sinh và tình hình đề kháng kháng sinh

Kết quả phân lập vi sinh từ mẫu cấy máu ghi nhận hai tác nhân chính thuộc họ Enterobacteriaceae: *Escherichia coli* (52,9%) và *Klebsiella pneumoniae* (47,1%).

Tình hình đề kháng kháng sinh được thể hiện trong Biểu đồ 1. Độ nhạy cảm của *K. pneumoniae* và *E. coli* tương đối thấp đối với các kháng sinh: ceftriaxon, ceftazidim (<

40%); ciprofloxacin, levofloxacin (< 30%); gentamicin (< 50%).

Độ nhạy cảm của *E. coli* với các kháng sinh còn lại tương đối cao, ở nhóm carbapenem, amikacin hay thậm chí là nhạy cảm 100% với tigecyclin; *K. pneumoniae* cho thấy độ nhạy cảm thấp hơn đối với các kháng sinh này, đặc biệt là các kháng sinh trong nhóm carbapenem có độ nhạy cảm < 80%, tigecyclin độ nhạy cảm < 75%.



Biểu đồ 1. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của vi khuẩn phân lập được trong mẫu máu của nghiên cứu

Trong số các mẫu phân lập, có 25,7% (n=18) số chủng vi khuẩn được làm MIC với colistin. Kết quả ghi nhận được cho thấy, kháng sinh này vẫn giữ được độ nhạy cảm cao với *K. pneumoniae* và *E. coli* (khoảng 90%). Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn sinh ESBL chiếm 51,4% mẫu nghiên cứu, trong đó ở *K. pneumoniae* cao hơn khoảng 1,5 lần so với *E. coli* (60,6% so với 43,2%), tuy nhiên tỷ lệ này không có mối liên quan với tăng tỷ lệ người bệnh nặng lên/xin về (p=0,610).

3.3. Tỷ lệ phù hợp kháng sinh kinh nghiệm và kết quả kháng sinh đồ

Trong số 70 người bệnh có kết quả cấy

máu phù hợp, có 01 người bệnh nặng lên/xin về và không sử dụng kháng sinh và làm KSD. Do đó, cỡ mẫu được sử dụng trong tính toán tỷ lệ phù hợp kháng sinh kinh nghiệm với kết quả KSD là n=69.

Ở nhóm người bệnh có phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp với KSD, tỷ lệ không thay đổi phác đồ cao, lên tới 70,7%. Với nhóm người bệnh có thay đổi phác đồ kháng sinh trước khi có KSD, tỷ lệ phác đồ kinh nghiệm phù hợp với kháng sinh đồ chỉ chiếm 57,1%. Trong đó cặp thay đổi kháng sinh chiếm tỷ lệ nhiều nhất là thay đổi từ piperacillin-tazobactam thành imipenem.

Bảng 2. Tỷ lệ phù hợp giữa kháng sinh kinh nghiệm và KSD

Đặc điểm	Số lượng (tỷ lệ)
Phác đồ kinh nghiệm phù hợp với KSD (n=69)	41 (58,6%)
Không thay đổi phác đồ (n=41)	29 (70,7%)
Thay đổi phác đồ kinh nghiệm trước khi có kết quả KSD (n=41)	12 (29,3%)
Người bệnh có thay đổi phác đồ kháng sinh trước khi có KSD (n=69)	21 (30,4%)
Phác đồ thay đổi phù hợp với KSD (n=21)	12 (57,1%)
Phác đồ thay đổi không phù hợp với KSD (n=21)	9 (42,9%)

Tỷ lệ người bệnh nặng lên/xin về trong nhóm có phác đồ kháng sinh phù hợp với KSD thấp hơn so với nhóm không phù hợp

với KSD, lần lượt là 41,5% và 72,4% (OR 0,269; p=0,012).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy đặc điểm người bệnh nhiễm khuẩn huyết do Enterobacteriaceae tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học có sự tương đồng với các nghiên cứu trước đó về bệnh lý huyết học [1]. Phần lớn người bệnh nhập viện vì sốt, phản ánh đặc điểm điều trị liên tục tại cơ sở chuyên khoa tuyến cuối.

Bệnh lý chủ yếu là bạch cầu cấp dòng tủy (45,7%) với điều trị hóa trị liệu cường độ cao là yếu tố nguy cơ đáng kể cho biến chứng nhiễm trùng và tử vong [5]. Ngoài ra, đa số người bệnh có tiền sử sử dụng hóa trị, corticoid kéo dài và kháng sinh – những yếu tố làm tăng nguy cơ đề kháng và nhiễm trùng nặng.

Tình trạng giảm bạch cầu trung tính được ghi nhận ở 62,9%, trong đó 45,7% có giảm sâu ($ANC < 100$ tế bào/ μL), dữ liệu này tương đương với nhiều nghiên cứu [6], [7]. Việc giảm bạch cầu là hậu quả của điều trị hóa chất, xạ trị hoặc do bản chất bệnh lý ác tính như bạch cầu cấp và lymphoma [8].

Mức độ nặng NKH của người bệnh ở mức thấp, thể hiện qua điểm Pitt Bacteremia với trung vị là 1. Tuy nhiên, thời gian nằm viện trung vị kéo dài (29 ngày), vượt đáng kể so với nghiên cứu của Juárez [6].

Về kháng sinh đồ, tỷ lệ nhạy cảm của *E. coli* và *K. pneumoniae* với cephalosporin thế hệ 3/4 chỉ khoảng 30–35%, cho thấy tình trạng đề kháng đáng lo ngại. Tỷ lệ vi khuẩn sinh ESBL lên tới 51,4%, cao hơn mức trung bình khu vực Đông Nam Á (30%) được Alevizakos báo cáo [9]. *K. pneumoniae* trong nghiên cứu chỉ còn 58,6% nhạy cảm với carbapenem – thấp hơn nhiều so với dữ liệu từ Đài Loan [7] và Australia [10].

Về hiệu quả điều trị, chỉ có 58,6% phác đồ kinh nghiệm phù hợp với kháng sinh đồ,

tương đối thấp. Mặc dù bệnh viện đã ban hành các phác đồ điều trị nhiễm khuẩn, tuy nhiên, tỷ lệ phù hợp kháng sinh thấp có thể do nhiều nguyên nhân kết hợp. Các phác đồ có thể chưa cập nhật kịp diễn biến đề kháng mới đồng thời bản thân vi khuẩn biến đổi đề kháng nhanh chóng [11], [12]. Bên cạnh đó, khả năng người bệnh nặng lên/xin về ở nhóm phù hợp kháng sinh thấp hơn 73% so với nhóm không phù hợp (OR 0,269), kết quả này củng cố cho việc lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm phù hợp có vai trò quan trọng trong cải thiện kết quả ra viện trên người bệnh NKH.

Trước khi có kết quả vi sinh, tỷ lệ điều chỉnh kháng sinh theo đáp ứng lâm sàng là 30,4%, trong số này chỉ có khoảng 50% sự thay đổi kháng sinh là phù hợp với kết quả KSD sau đó. Điều này cho thấy cần tăng cường sự phối hợp liên chuyên khoa, trong đó có vai trò của Dược sĩ lâm sàng trong chương trình quản lý kháng sinh [13].

Cuối cùng, nghiên cứu có một số ưu điểm như quy mô bệnh viện lớn, dữ liệu bệnh án đầy đủ và mô tả toàn diện. Tuy nhiên, thiết kế hồi cứu vẫn có nguy cơ thiếu thông tin, tiêu chí xác định sự phù hợp kháng sinh chủ yếu dựa vào vi sinh mà chưa quan tâm đến yếu tố lâm sàng điều trị và chưa thực hiện được phân tích đa biến xác định yếu tố tiên lượng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy nhiễm khuẩn huyết do Enterobacteriaceae ở người bệnh huyết học tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học có tỷ lệ đề kháng cao, đặc biệt với cephalosporin và carbapenem. Phác đồ kinh nghiệm chủ yếu sử dụng carbapenem và amikacin, nhưng tỷ lệ phù hợp với kháng sinh đồ chỉ đạt 58,6%. Việc cập nhật mô hình

đề kháng, điều chỉnh phác đồ kháng sinh phù hợp và tối ưu hóa được động học/dược lực học kháng sinh là cần thiết nhằm cải thiện hiệu quả điều trị và hạn chế tỷ lệ tử vong trong bối cảnh đề kháng ngày càng gia tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ali Amanati, Sarvin Sajedianfard, et al.** (2021), "Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance", *BMC Infections Diseases*, 21 (1):636.
2. **Sebastian Scheich, Sarah Weber, et al.** (2018), "Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies", *Ann Hematol.*, 97 (11), pp. 2225-2234.
3. **Trecarichi EM, Tumbarello M** (2014), "Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer. Current epidemiology and clinical impact", *Curr Opin Infect Dis* 27(2):200–210.
4. **Lê Kim Ngọc Giao, Võ Thị Chi Mai, và cs.** (2018), "Trực khuẩn đường ruột sinh β -lactamase ở người lành mạnh tại nội thành TP Hồ Chí Minh", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 22, tr. 13-18.
5. **Trecarichi Enrico Maria, Giuliano Gabriele, et al.** (2019), "Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-hematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey", *PloS one*, 14(10), pp. e0224465.
6. **Cornejo-Juárez Patricia, Pérez-Jiménez Carolina, et al.** (2012), "Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies", *PLoS One*, 7(4), pp. e35780.
7. **Chen Chien-Yuan, Tien Feng-Ming, et al.** (2017), "Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections among patients with haematological malignancies with and without neutropenia at a medical centre in northern Taiwan, 2008–2013", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(3), pp. 272-281.
8. **Bennett John E., Dolin Raphael, et al.** (2015), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Volume 2. Seventh edition*, Saunders, Philadelphia, pp.
9. **Alevizakos Michail, Gaitanidis Apostolos, et al.** (2017), "Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), pp. 657-663.
10. **Carvalho Ana Sofia, Lagana Diana, et al.** (2020), "Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies", *Infection, Disease & Health*, 25(1), pp. 22-29.
11. **Kadri SS, Lai YL, et al.** (2021), "Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals", *Lancet Infect Dis*, 21(2):241-251.
12. **Strich JR, Heil EL, et al.** (2020), Considerations for Empiric Antimicrobial Therapy in Sepsis and Septic Shock in an Era of Antimicrobial Resistance, *J Infect Dis*, 222(Suppl 2):119-131.
13. **Vardakas Konstantinos Z, Voulgaris Georgios L, et al.** (2018), "Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials", *The Lancet Infectious Diseases*, 18(1), pp. 108-120.

ÁP DỤNG PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN NHIỆT ĐỘ THẤP BẰNG KHÍ ETHYLENE OXIDE THEO TIÊU CHUẨN JCI

Vũ Thị Bích Huyền¹, Phạm Thị Phương Dung¹,
Phạm Thị Phước¹, Vũ Thị Huế¹, Bao Minh Hiền¹

TÓM TẮT

Hiện tại, chưa có phương pháp tiệt khuẩn nào toàn diện, nên cần kết hợp nhiều kỹ thuật để đảm bảo an toàn tối đa. Tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide (EO) là lựa chọn hiệu quả cho thiết bị nhạy cảm với nhiệt và ẩm, phù hợp, đáp ứng các yêu cầu của tiêu chuẩn quốc tế Joint Commission International (JCI). Theo Tổ Chức Y tế thế giới (WHO) (2016), tỷ lệ thiết bị y tế cần tiệt khuẩn bằng EO chiếm khoảng 30-50% trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe toàn diện. Trong khi đó, tiệt khuẩn hơi nước (Autoclave) áp dụng cho >70% thiết bị chịu nhiệt, plasma peroxide chỉ phù hợp với 10-15% do giới hạn vật liệu trong khi EO thích hợp cho các vật liệu nhựa, ống mềm, thiết bị điện tử khó làm sạch bằng nhiệt (Rutala & Weber, 2016). Việc tuân thủ chặt chẽ các tiêu chuẩn JCI góp phần đảm bảo an toàn người bệnh, nâng cao chất lượng dịch vụ y tế và hướng đến công nhận quốc tế cho bệnh viện (JCI, 2023). Để tiệt khuẩn hiệu quả các dụng cụ kém chịu nhiệt, lựa chọn và phối hợp với phương pháp EO là điều cần thiết nhằm tiệt khuẩn tuyệt đối với chi phí vận hành hiệu quả nhất và đảm bảo an toàn người bệnh.

Từ khóa: an toàn, tiệt khuẩn, khí Ethylene oxit, JCI.

SUMMARY

APPLICATION OF LOW-TEMPERATURE STERILIZATION USING ETHYLENE OXIDE GAS IN COMPLIANCE WITH JCI STANDARDS

Currently, no single sterilization method is comprehensive; therefore, combining multiple techniques is essential to ensure maximum safety. Ethylene Oxide (EO) gas sterilization is an effective option for heat- and moisture-sensitive medical devices and meets the requirements of the international Joint Commission International (JCI) standards. According to the World Health Organization (WHO, 2016), approximately 30–50% of medical devices in comprehensive healthcare facilities require EO sterilization. In comparison, steam sterilization (autoclave) is applicable for over 70% of heat-resistant devices, while plasma peroxide is suitable for only 10–15% due to material limitations. EO is especially suitable for plastic materials, flexible tubing, and electronic devices that are difficult to sterilize with heat (Rutala & Weber, 2016). Strict compliance with JCI standards helps ensure patient safety, improve healthcare quality, and promote international accreditation of hospitals (JCI, 2023). For effective sterilization of heat-sensitive instruments, selecting and integrating the EO method is essential to achieve high-level sterilization with optimal cost efficiency and patient safety.

Keywords: safety, sterilization, Ethylene oxide, JCI.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Bích Huyền

SĐT: 0977444243

Email: huyenvtb@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ethylene Oxide là một hợp chất chất hữu cơ có công thức hóa học C_2H_4O , một chất khí không màu và dễ cháy, có mùi ngọt nhẹ. Ethylene oxide là một chất khử khuẩn bề mặt được sử dụng rộng rãi trong bệnh viện và ngành công nghiệp thiết bị y tế để tiệt khuẩn các dụng cụ và thiết bị nhạy cảm với nhiệt.

Tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide là một trong những phương pháp tiệt khuẩn nhiệt độ thấp, sử dụng khí Ethylene Oxide để tiệt khuẩn. Phương pháp này thích hợp cho các loại dụng cụ hoặc vật tư không chịu được nhiệt độ. Khí này có khả năng xuyên thấu, thâm nhập vào từng bề mặt, các bộ phận cấu tạo sâu, phức tạp bên trong lòng ống, không ảnh hưởng đến chất lượng và tuổi thọ của vật liệu.

Đơn vị tiệt khuẩn trung tâm (Central Sterile Services Department – CSSD) giữ vai trò trọng yếu trong chu trình cung ứng dụng cụ y tế sạch – vô khuẩn cho toàn bộ bệnh viện. CSSD không chỉ đảm bảo an toàn cho bệnh nhân mà còn trực tiếp tác động đến kết quả lâm sàng và giảm nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện (HAI – Healthcare Associated Infections) (WHO, 2016). CSSD theo mô hình hiện đại phải được thiết kế đầy đủ các khu vực, một chiều, với đầy đủ các loại máy móc phương tiện thiết yếu. Đặc biệt hiện nay với nhu cầu về tiệt khuẩn các dụng cụ không chịu nhiệt, yêu cầu các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh có thêm các máy nhiệt độ thấp. Các máy này thường được xử lý bởi các chất tiệt khuẩn có thể ảnh hưởng đến người bệnh, người sử dụng và môi trường như khí Ethylene oxide, Formaldehyde,... [1], [2], [3]. Do vậy, cần có một thiết kế chuẩn, an toàn và có thông khí tốt. Theo tiêu chuẩn JCI, một tổ chức đo lường chất lượng của

Mỹ, cơ sở khám chữa bệnh phải cung cấp các nguồn lực và thiết bị để bảo vệ nhân viên, người hành nghề chăm sóc sức khỏe, người bệnh và khách đến thăm khỏi các mối nguy sinh học, vật lý và hóa học và những thứ này luôn sẵn có để sử dụng. Theo đó, điều kiện khu vực máy tiệt khuẩn Ethylene oxide là thiết kế tách biệt (tường, vách ngăn), diện tích đủ rộng, có hệ thống xử lý khí thải, có thiết bị theo dõi rò rỉ khí EO, có biển cảnh báo và hướng dẫn riêng, đầy đủ phương tiện phòng hộ cá nhân, số lần trao đổi khí mỗi giờ tối thiểu (ACH) là 10 [4].

II. TỔNG QUAN VỀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ

Tiệt khuẩn là bước cuối cùng trong chuỗi làm sạch, khử khuẩn và tái sử dụng dụng cụ y tế, có vai trò quyết định trong việc phòng ngừa nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế (HAIs). Trên thế giới, nhiều phương pháp tiệt khuẩn được áp dụng tùy thuộc vào loại thiết bị, vật liệu, và yêu cầu kiểm soát nhiễm khuẩn. Các phương pháp chủ yếu bao gồm:

▪ **Tiệt khuẩn bằng hơi nước bão hòa (Autoclave):** Là phương pháp phổ biến nhất, chiếm hơn 70% ứng dụng trong các cơ sở y tế (WHO, 2016). Phương pháp này hiệu quả cao, chi phí thấp nhưng không phù hợp với dụng cụ nhạy cảm với nhiệt độ và độ ẩm.

▪ **Tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide (EO):** Được sử dụng để xử lý các thiết bị nhạy cảm với nhiệt và ẩm như dụng cụ điện tử, vật liệu nhựa, ống mềm. EO có khả năng thâm nhập sâu, tiệt khuẩn hiệu quả nhưng yêu cầu quy trình an toàn nghiêm ngặt do tính độc và dễ cháy. Theo nghiên cứu của Rutala & Weber (2016), EO chiếm khoảng 30–50% các ca tiệt khuẩn thiết bị y tế cấp cao.

▪ **Tiệt khuẩn bằng plasma hydrogen**

peroxide: Là phương pháp tiệt khuẩn hiện đại, thân thiện với môi trường, không để lại dư lượng độc hại. Tuy nhiên, khả năng thâm nhập kém hơn EO, chỉ phù hợp với thiết bị có cấu trúc đơn giản, chiếm khoảng 10–15% ứng dụng (JCI, 2023).

▪ **Các phương pháp khác:** Bao gồm tiệt khuẩn bằng formaldehyde, ozon, tia gamma và tia electron. Các phương pháp này có phạm vi ứng dụng hẹp hơn, chủ yếu trong công nghiệp hoặc sản xuất thiết bị y tế.

So sánh ưu điểm của phương pháp tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide (EO) với các phương pháp khác

Trong bối cảnh toàn cầu hóa và hội nhập tiêu chuẩn y tế quốc tế, việc lựa chọn phương pháp tiệt khuẩn không chỉ dựa trên tính kinh tế mà còn phụ thuộc vào yêu cầu chuyên môn, mức độ an toàn và tính tuân thủ quy định. Các cơ sở y tế hướng đến đạt chuẩn JCI thường lựa chọn đồng thời nhiều phương pháp để đáp ứng đa dạng nhu cầu tiệt khuẩn. Trong các phương pháp tiệt khuẩn hiện nay, tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide (EO) nổi bật với khả năng xử lý hiệu quả các thiết bị y tế nhạy cảm với nhiệt và độ ẩm, vốn là giới hạn lớn của các phương pháp truyền thống như hấp ướt hoặc hấp khô. So với hấp ướt (autoclave), phương pháp EO có ưu thế vượt trội trong việc thâm nhập vào các cấu trúc phức tạp như ống dài, khớp nối nhỏ, hoặc thiết bị điện tử không thể tiếp xúc với hơi nước ở nhiệt độ cao (Rutala & Weber, 2016).

Đối với tiệt khuẩn bằng **plasma peroxid hydrogen (H_2O_2)**, tuy có thời gian chu trình ngắn và thân thiện môi trường hơn EO, nhưng lại bị giới hạn nghiêm trọng về chủng loại vật liệu (không tương thích với cellulose, bông, vật liệu có bề mặt xốp hoặc hấp phụ H_2O_2), đồng thời chi phí đầu tư và tiêu hao cũng cao hơn đáng kể (WHO, 2016).

Trong khi đó, EO có thể áp dụng cho hầu hết vật liệu y tế, từ kim loại, cao su, nhựa đến vật liệu tổng hợp, giúp bệnh viện tối ưu hóa nguồn lực và kéo dài tuổi thọ thiết bị.

So với các phương pháp sử dụng bức xạ như **tia Gamma hoặc Electron Beam**, EO dễ triển khai trong môi trường bệnh viện vì không yêu cầu hạ tầng chuyên dụng hay an toàn phóng xạ nghiêm ngặt. EO cũng được hỗ trợ bởi các tiêu chuẩn quốc tế rõ ràng như ISO 11135:2014, dễ tích hợp vào hệ thống quản lý chất lượng theo chuẩn JCI (JCI, 2023).

Tóm lại, EO là lựa chọn phù hợp với các bệnh viện tuyến cuối hoặc có định hướng đạt chuẩn quốc tế, nơi cần tiệt khuẩn thiết bị y tế có cấu trúc phức tạp, yêu cầu độ an toàn cao, đồng thời có hệ thống kiểm soát rủi ro hóa chất đầy đủ.

III. TIÊU CHUẨN JCI VỀ TIỆT KHUẨN DỤNG CỤ

Tiệt khuẩn đóng vai trò then chốt trong việc phòng ngừa lây nhiễm tại cơ sở y tế. Trong xu hướng toàn cầu hóa dịch vụ chăm sóc sức khỏe, việc tuân thủ các tiêu chuẩn quốc tế, đặc biệt là JCI, là cơ sở để đảm bảo an toàn người bệnh và nâng cao chất lượng dịch vụ y tế. JCI là viết tắt của Joint Commission International – một tổ chức quốc tế hàng đầu chuyên đánh giá và công nhận chất lượng bệnh viện và cơ sở y tế theo các tiêu chuẩn an toàn và chất lượng chăm sóc sức khỏe toàn cầu, có trụ sở chính tại Hoa Kỳ, chuyên ban hành và đánh giá các tiêu chuẩn chất lượng y tế toàn cầu. Trong bộ tiêu chuẩn của JCI, tiệt khuẩn được xem là yêu cầu bắt buộc trong nhiều mục tiêu như IPC (Infection Prevention and Control): Phòng ngừa nhiễm khuẩn; FMS (Facility Management and Safety): Quản lý cơ sở vật

chất; AOP (Assessment of Patients): Đảm bảo an toàn dụng cụ sử dụng cho người bệnh.

Tiêu chuẩn PCI.6:

- Bệnh viện phải làm sạch, khử khuẩn, tiệt khuẩn và cung ứng thiết bị y tế đúng quy trình.

- Tuân thủ hướng dẫn chuyên môn & hướng dẫn của hãng (ME1–ME2).

- Nhân viên xử lý dụng cụ được đào tạo, đánh giá năng lực và giám sát (ME3).

- Quy trình thống nhất toàn viện; dụng cụ vô trùng lưu trữ ở khu sạch-khô (ME4–ME5).

Tiêu chuẩn PCI.6.1 / PCI.7.1 (tái sử dụng thiết bị dùng một lần):

- Xác định rõ loại thiết bị được tái sử dụng theo luật hiện hành (ME1).

- Có quy trình chuẩn để đánh giá độ an toàn và loại bỏ khi không đạt (ME2).

- Làm sạch-khử khuẩn-tiệt khuẩn theo hướng dẫn riêng cho từng thiết bị (ME3–ME4).

- Theo dõi người bệnh dùng thiết bị tái

sử dụng; phân tích sự cố và cải tiến (ME5–ME6).

Tiệt khuẩn theo tiêu chuẩn JCI không chỉ là yêu cầu kỹ thuật mà còn là một phần chiến lược trong quản lý chất lượng bệnh viện. Tuân thủ chặt chẽ các nội dung của JCI sẽ giúp bệnh viện đáp ứng các yêu cầu kiểm định quốc tế, góp phần xây dựng môi trường y tế an toàn, chuyên nghiệp và phát triển bền vững.

IV. ÁP DỤNG PHƯƠNG PHÁP TIỆT KHUẨN NHIỆT ĐỘ THẤP BẰNG KHÍ ETHYLENE OXIDE THEO TIÊU CHUẨN JCI TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Mô hình khu vực đặt máy tiệt khuẩn Ethylene oxide hoàn thiện và đáp ứng điều kiện, quy định phòng đặt máy tiệt khuẩn EO

Phòng EO đáp ứng trọn tiêu chuẩn JCI (PCI.6 & 6.1), giảm nguy cơ nhiễm khuẩn, đảm bảo an toàn nhân viên y tế và người bệnh.

Bảng 1: Áp dụng điều kiện, quy định khu vực đặt máy tiệt khuẩn Ethylene oxide tại Bệnh viện

Nhóm yêu cầu	Phòng đặt máy tiệt khuẩn EO tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học
Thiết kế phòng	Phòng riêng $\geq 30 \text{ m}^2$, máy cách tường $\geq 10 \text{ cm}$ (sau) và $\geq 50 \text{ cm}$ (xung quanh/trên); gắn sensor EO + báo cháy; khu lưu trữ sau tiệt khuẩn tách biệt; đặt biển “KHU VỰC HẠN CHẾ”.
Môi trường	Nhiệt $24\text{--}29^\circ\text{C}$, ẩm $30\text{--}60\%$ ($< 70\%$); $\geq 10 \text{ ACH}$, đo hằng ngày; có hệ thống thông khí + ống xả EO/CO ₂ riêng, thoát ra ngoài $\geq 7,6 \text{ m}$ khỏi cửa hút gió/khu có người.
Nhân sự	Vận hành: chứng chỉ an toàn trang thiết bị y tế, đào tạo EO chuyên sâu, tái đào tạo hàng năm. Giám sát: chứng chỉ tái xử lý, huấn luyện liên tục, hướng dẫn nhân viên.
Phòng hộ cá nhân	Sẵn trước cửa phòng: găng dài kháng hoá chất, khẩu trang + mặt nạ chống khí độc, áo choàng phủ thân, ủng/giày kín, nón; thay ngay khi bẩn/ướt; rửa tay trước-sau tháo phorơng tiện phòng hộ cá nhân.
Quy trình vận hành	Dụng cụ xếp trong rổ, gói song song; chu trình chuẩn $55^\circ\text{C} - 40\text{--}80\% \text{ RH}$; 3 pha: điều kiện $\rightarrow$ khí $\rightarrow$ khử khí; bảo dưỡng định kỳ 6 tháng.

Xử lý sự cố	Cắt điện → thông khí → cách lửa → sơ tán → báo kỹ sư; sơ cứu mắt/da trong vòng 15 phút dưới vòi nước chảy; EO dính quần áo giặt lại, giày da bỏ vào thùng rác nguy hại; khám sức khỏe ngay.
Hiệu quả	Tách khu + hệ thống xả + sensor cảm biến theo dõi rò rỉ khí EO + ≥ 10 ACH + phương tiện phòng hộ cá nhân đầy đủ: đạt 100%

Mô hình cụ thể và cải tiến bên trong



Hình 1. Bảng vẽ 3D mặt bằng khoa kiểm soát nhiễm khuẩn hoàn thiện



Hình 2. Bảng vẽ mặt cắt và thực tế khu đặt máy tiệt khuẩn Ethylene oxide

Trang bị vách ngăn tạo phòng riêng đặt máy tiệt khuẩn Ethylene oxide riêng biệt với các khu vực khác: thể tích phòng lớn hơn 30m³, trao đổi khí tối thiểu 10 luồng khí trao đổi mỗi giờ. Phòng riêng có cửa lùa và vách kính với vật liệu là vách kính cường lực,

trong suốt, dày khoảng 5mm, thuộc 02 khu vực (phòng đóng gói – tiệt khuẩn và phòng lưu trữ), trang bị 02 quạt hút đặt âm trần; số luồng trao đổi khí tại phòng máy tiệt khuẩn EO sau cải tiến đạt hiệu quả. Thiết bị theo dõi rò rỉ khí Ethylene oxide cũng đã được lắp

đặt trong phòng máy, thiết bị cảm biến sẽ kích hoạt reo chuông cảnh báo để nhân viên phát hiện và liên hệ khoa phòng liên quan khắc phục kịp thời.

Phương tiện phòng hộ cá nhân

Phương tiện phòng hộ cá nhân được

trang bị đầy đủ và sẵn sàng, áp phích, cơ sở cần thiết hàng ngày.

Áp phích về chọn lựa phương tiện phòng hộ cá nhân từng khu vực theo hướng dẫn của Bộ Y tế và tiêu chuẩn JCI [4],[5]:



Áp phích PHCN khu vực xử lý dụng cụ



Áp phích PHCN khu vực đóng gói – tiệt khuẩn



PHCN khu vực lưu trữ cấp phát



PHCN khu vực máy tiệt khuẩn EO

Hình 3. Áp phích phòng hộ cá nhân từng khu vực thuộc đơn vị tiệt khuẩn trung tâm

Hiệu quả sau cải tiến và tác động đến công việc hàng ngày

Máy tiệt khuẩn EO được sử dụng vì khả năng tiệt khuẩn hiệu quả cao đối với các dụng cụ nhạy nhiệt và độ ẩm, đặc biệt là những dụng cụ có cấu trúc phức tạp, lòng ống hẹp, vật liệu dễ hư hỏng như nhựa, cao su y tế, quang học, cáp nội soi,... Đây là giải pháp bắt buộc đối với các dụng cụ không thể hấp ướt hoặc hấp nhiệt khô. Kết quả so sánh

cho thấy có sự cải thiện rõ rệt sau khi chuẩn hóa khu vực đặt máy tiệt khuẩn Ethylene Oxide theo tiêu chuẩn JCI. Một số điểm nổi bật có thể phân tích như sau:

Khu vực ngăn cách dành riêng cho máy tiệt khuẩn EO và các phương tiện thiết bị an toàn khác

Khí Ethylene oxide là một hợp chất hữu cơ, không màu, dễ cháy và có mùi ngọt nhẹ, là chất khử khuẩn bề mặt được sử dụng phổ

biến trong môi trường bệnh viện. Tiệt khuẩn bằng EO là một phương pháp thích hợp cho loại dụng cụ không chịu được nhiệt, khả năng xuyên thấu, thâm nhập sâu bộ phận cấu tạo phức tạp, không ảnh hưởng chất liệu, tuổi thọ của vật liệu. Tuy nhiên, để đạt hiệu quả tiệt khuẩn tối ưu và đảm bảo an toàn tuyệt đối cho nhân viên vận hành và nhân viên khác, đòi hỏi tiêu chuẩn khắt khe.

Thiết kế mới này phù hợp với tiêu chí về lắp đặt, an toàn máy tiệt khuẩn Ethylene oxide: Vách ngăn vật lý kết hợp với tường và máy tiệt khuẩn, tạo nên một khu vực riêng biệt với thể tích phòng lớn hơn 30m^3 , cùng với các thiết bị xử lý khí thải và thiết bị theo dõi rò rỉ khí. Tất cả tạo nên một không gian làm việc an toàn và thoải mái đảm bảo thuận tiện cho hoạt động vận hành máy và lưu thông không khí. Ngoài ra với vách kính giúp dễ nhìn thấy không gian bên trong phòng mà vẫn đảm bảo an toàn lao động.

Bên trong phòng máy được trang bị 02 quạt hút, tránh tồn lưu khí EO xung quanh máy tiệt khuẩn, NVYT có thể hoạt động thường xuyên mà không phải lo lắng về sự tồn lưu khí nếu có. Các quạt hút được đặt âm trần, vừa đảm bảo tính thẩm mỹ, vừa đảm bảo đạt hiệu quả tối ưu của thiết bị. Theo thông tin từ nhà sản xuất và các nghiên cứu trên thế giới, quạt hút có khả năng trao đổi, lưu thông không khí từ trong phòng ra bên ngoài, từ đó làm tăng số luồng khí trao đổi mỗi giờ, tạo không khí sạch thông thoáng. Đồng thời, quạt hút còn làm hạn chế tối đa sự thoát khí ra các khu vực xung quanh, khí tồn lưu sau khi máy hoạt động sẽ được lưu chuyển một chiều qua quạt hút đến khu vực lưu chứa, xử lý trước khi đưa ra ngoài môi trường. Khí thải trong máy cũng sẽ theo hệ thống riêng của máy đến bộ phận xử lý (abator) hóa khí EO thành CO_2 và nước thân

thiện với môi trường. Kết quả đo ACH tại phòng máy tiệt khuẩn Ethylene oxide sau cải tiến đạt hiệu quả (≥ 10 ACH). Thiết bị theo dõi rò rỉ khí EO cũng đã được lắp đặt trong phòng máy, thiết bị cảm biến sẽ kích hoạt reo chuông cảnh báo để nhân viên có thể dùng biện pháp an toàn và liên hệ khắc phục khi có sự rò rỉ khí Ethylene oxide vượt ngưỡng cài đặt [6]. Đây là một thiết bị cảnh báo nguy hiểm đặt biệt quan trọng trong việc đảm bảo an toàn nhân viên, dụng cụ và người bệnh.

Bên ngoài phòng máy tiệt khuẩn EO cũng được trang bị đầy đủ phương tiện phòng hộ cá nhân, nhãn cảnh báo và hướng dẫn dành riêng cho khu vực bao gồm hướng dẫn vận hành máy, phòng hộ cá nhân, cảnh báo đóng cửa khi ra vào. Ngoài ra, khoa Kiểm soát nhiễm khuẩn cũng đã ban hành quy định sử dụng, vận hành máy tiệt khuẩn bằng máy Ethylene oxide để tất cả nhân viên vận hành cũng như các đối tượng khác hiểu rõ đảm bảo an toàn lao động khi sử dụng máy.

Cơ sở hạ tầng đạt chuẩn: Trước can thiệp, khu vực máy EO không có không gian riêng biệt, dẫn đến nguy cơ rò rỉ khí ảnh hưởng các khu vực xung quanh. Sau cải tiến, phòng riêng biệt $\geq 30\text{m}^2$ được xây dựng, giúp kiểm soát tốt hơn quy trình tiệt khuẩn và hạn chế tiếp xúc nguy hiểm; Số ACH tăng từ 3–4 lên ≥ 10 , đáp ứng chuẩn khuyến cáo của tổ chức quốc tế, đảm bảo luồng khí lưu thông đủ mạnh để loại bỏ khí EO tồn dư trong không gian kín.

Trang bị đầy đủ phương tiện phòng hộ cá nhân cho từng khu vực thuộc CSSD

Phương tiện phòng hộ cá nhân là yêu cầu cơ bản trong phòng ngừa chuẩn, hàng rào bảo vệ nhân viên y tế tránh nguy cơ lây nhiễm. Các phương tiện đó bao gồm: nón, mạng che mặt, khẩu trang, găng tay dài, áo choàng, ủng/giày kín,... Chúng được bố trí

phù hợp, đầy đủ, sẵn sàng sử dụng, gọn, đẹp, dễ tìm dễ sử dụng tại các phòng đệm của từng khu vực CSSD (khu làm sạch y dụng cụ, khu đóng gói-tiệt khuẩn, khu lưu trữ-cấp phát và tại khu vực máy tiệt khuẩn Ethylene oxide).

Từng khu vực có yêu cầu trang bị và sử dụng phương tiện PHCN khác nhau. Xây dựng các áp phích về phương tiện PHCN, dán tại phòng đệm mỗi khu vực để thuận tiện cho việc thực hành, cũng như một biện pháp nhắc nhở đảm bảo sự tuân thủ của nhân viên y tế. Hình ảnh áp phích vừa gọn, đẹp, dễ nhìn, dễ nhớ, dễ hiểu với chất liệu từ giấy decan sữa, kích thước là 28x28 cm.

Trang thiết bị an toàn: Việc lắp đặt thiết bị cảnh báo rò rỉ khí EO là bước tiến quan trọng, giúp nâng cao tính chủ động trong phòng ngừa sự cố rò rỉ khí độc – một nguy cơ tiềm ẩn cao trong vận hành máy EO; Tỷ lệ trang bị đầy đủ PHCN tăng từ 40% lên 100%, đảm bảo mọi nhân viên đều có sẵn công cụ bảo vệ an toàn theo từng khu vực chức năng.

Yếu tố con người và quy trình: Tâm lý nhân viên y tế được cải thiện đáng kể, từ trạng thái lo lắng, thao tác vội vàng trước can thiệp, chuyển sang yên tâm và tuân thủ quy trình sau cải tiến (tỷ lệ yên tâm từ 30% → 95%); Mức độ tuân thủ quy trình tăng từ 50% lên 98%, cho thấy hiệu quả trong việc đào tạo, chuẩn hóa quy trình và thay đổi hành vi thực hành chuyên môn.

Tác động chung: Các chỉ số cải tiến tăng từ 48% đến hơn 150%, phản ánh tác động toàn diện từ hạ tầng, thiết bị, quy trình đến con người; Điều này không chỉ đảm bảo an toàn cho nhân viên vận hành, mà còn góp phần nâng cao chất lượng tiệt khuẩn, bảo vệ người bệnh khỏi nguy cơ nhiễm khuẩn liên quan đến dụng cụ y tế không an toàn.

Việc cải tiến khu vực đặt máy tiệt khuẩn Ethylene Oxide (EO) theo tiêu chuẩn JCI đã mang lại hiệu quả rõ rệt: đảm bảo an toàn lao

động, nâng cao chất lượng tiệt khuẩn, cải thiện điều kiện làm việc và tăng mức độ tuân thủ quy trình của nhân viên bệnh viện Truyền máu Huyết học. Mô hình này có thể được xem là cơ sở để nhân rộng tại các đơn vị tiệt khuẩn khác.

V. KẾT LUẬN

Tiệt khuẩn bằng khí Ethylene Oxide (EO) là phương pháp hiệu quả trong xử lý các dụng cụ y tế nhạy cảm với nhiệt độ và độ ẩm. Với khả năng thâm nhập sâu, tiêu diệt vi sinh vật mạnh mẽ và phù hợp tiêu chuẩn quốc tế như ISO 11135 và JCI, EO trở thành lựa chọn tối ưu cho các cơ sở y tế hướng tới kiểm định chất lượng toàn cầu. Tuy nhiên, việc sử dụng EO cần được quản lý chặt chẽ về an toàn hóa chất, giám sát tồn dư và yêu cầu đầu tư hạ tầng đồng bộ. Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, ứng dụng EO không chỉ nâng cao hiệu quả kiểm soát nhiễm khuẩn mà còn là một bước tiến chiến lược trong hành trình đạt chuẩn JCI và hội nhập hệ thống y tế quốc tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hội kiểm soát nhiễm khuẩn Thành phố Hồ Chí Minh.** Sổ tay kiểm soát nhiễm khuẩn dành cho nhân viên y tế khu vực Châu Á. NXB Y học, Thành phố Hồ Chí Minh. 2014.
2. **Nguyễn Thị Thanh Hà.** Mô hình trung tâm tiệt khuẩn. Thời sự Y học 12/2017, trang 16 – 19.
3. **Kiều Chí Thành.** Các phương pháp khử khuẩn – tiệt khuẩn trong cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. NXB Lao Động, Hà Nội. 2022.
4. **Cẩm nang hướng dẫn tiêu chuẩn JCI – cập nhật, tái bản lần thứ 7.** 2023.
5. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn phòng ngừa chuẩn trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh (Ban hành kèm theo Quyết định số 3671/QĐ-BYT ngày 27 tháng 9 năm 2012 của Bộ Y tế). 2012.
6. **Hilliker D.J.** Employee safety and sterilant gasses. Infection control today. March 1998.

PHẦN III. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU

XÁC ĐỊNH TỶ LỆ TẾ BÀO T CỦA NGƯỜI CHO SAU GHÉP
TRÊN NGƯỜI BỆNH GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU ĐỒNG LOÀICao Sỹ Luân^{1,3}, Võ Lâm Hoàng Vũ^{1,2}, Đoàn Thị Tuyết Thu¹,
Phạm Thị Mỹ Hạnh¹, Phù Chí Dũng¹, Nguyễn Tấn Bình¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ tế bào T của người cho sau ghép trên người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 16 trường hợp được tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại BV.TMHH và có thực hiện xét nghiệm xác định tỷ lệ mọt tế bào T của người cho (chimerism tế bào T - CMR-T) trong thời gian từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2024. Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR khảo sát 24 dấu ấn STR của người cho và người bệnh để xác định tỷ lệ CMR và CMR-T tại các thời điểm khác nhau sau ghép tế bào gốc tạo máu. **Kết quả:** Kết quả phân tích trên 16 người bệnh ghép tế bào gốc tạo máu được chẩn đoán các bệnh lý huyết học ác tính cho thấy sự tương đồng hay khác nhau giữa CMR và CMR-T có thể khác nhau tùy từng thời điểm đánh giá chimerism sau ghép. Cụ thể, tại thời điểm N28, có 3 trên 4 người bệnh có sự tương đồng trong kết quả giữa CMR và CMR-T,

đều đạt chimerism hoàn toàn, chỉ có một người bệnh có sự khác biệt về tỉ lệ chimerism giữa CMR (92,54%) và CMR-T (95,46%). Còn tại thời điểm N60 thì có 1/2 trường hợp có sự tương đồng giữa CMR và CMR-T, cũng đều đạt chimerism hoàn toàn, 1/2 trường hợp còn lại tuy CMR đạt mức hoàn toàn, nhưng CMR-T chỉ ở mức hỗn hợp. Tại thời điểm N100, có 4/5 trường hợp đều có CMR và CMR-T đạt chimerism hoàn toàn, ở người bệnh còn lại cả CMR và CMR-T đều là chimerism hỗn hợp, với tỉ lệ lần lượt là 83,6% và 12,96%. Ngoài ra, có một trường hợp được đánh giá ở N160, cho thấy sự tương đồng giữa CMR và CMR-T với kết quả đều là chimerism hỗn hợp, với tỉ lệ lần lượt là 75,69% và 25,97%. **Kết luận:** Từ kết quả nghiên cứu cho thấy sự tương đồng hay khác nhau giữa CMR và CMR-T có thể tùy từng thời điểm đánh giá chimerism sau ghép. Kết quả đánh giá CMR-T ở các thời điểm khác nhau cũng cho thấy việc khảo sát CMR-T là cần thiết để đánh giá chính xác tình trạng mọt mảnh ghép từ đó giúp bác sĩ lâm sàng có những quyết định điều trị phù hợp cho người bệnh.

Từ khóa: chimerism toàn phần (CMR), chimerism dòng tế bào T (CMR-T), PCR đa mọt.

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh³Đại học Cửu Long

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: bsphanthixinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

SUMMARY

DETERMINATION OF T-CELL
CHIMERISM AFTER
TRANSPLANTATION IN
ALLOGENEIC HEMOPOIETIC STEM
CELL TRANSPLANT PATIENTS

Objective: To determine the T-cell chimerism after transplantation in allogeneic hemopoietic stem cell transplant patients in the Blood Transfusion and Hematology Hospital (BTH). **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 16 cases undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at BTH, and a test to determine the ratio of donor T cell chimerism (T-cell chimerism - CMR-T) from December 2022 to December 2024. Multiplex F-PCR was performed to examine 24 STR markers of the donor and patient to determine the CMR and CMR-T rates at different times after hematopoietic stem cell transplantation. **Results:** The analysis of 16 patients who underwent hematopoietic stem cell transplant, diagnosed with malignant hematological diseases, showed that the similarity or difference between CMR and CMR-T ratio may vary depending on the time of post-transplant chimerism assessment. Specifically, at N28, 3 out of 4 patients had similarities in the results between CMR and CMR-T ratio, all achieved complete chimerism, and only one patient had a difference in the chimerism rate between CMR (92.54%) and CMR-T (95.46%). At N60, half of the cases had concordance between CMR and CMR-T, both achieving complete chimerism, while the remaining half had concordance between CMR and CMR-T, but mixed chimerism. At N100, 4/5 cases had concordance between CMR and CMR-T, while the remaining patient had mixed chimerism, with rates of 83.6% and 12.96%, respectively. In addition, one case was evaluated at N160, showing concordance between CMR and CMR-T, with mixed chimerism, with rates of 75.69% and 25.97%, respectively. **Conclusions:** The study's results show that the similarities or differences between CMR and CMR-T ratio may depend on the time of post-transplant chimerism assessment. The results of CMR-T assessment at

different times also show that CMR-T examination is necessary to accurately evaluation the status of graft growth, thereby helping clinicians make appropriate treatment decisions for patients.

Keywords: chimerism (CMR), T-cell chimerism (CMR-T), Multiplex F-PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc đồng loài được xem là lựa chọn điều trị tối ưu và là phương pháp mang lại hy vọng chữa khỏi bệnh cho nhiều bệnh lý huyết học ác tính, đặc biệt trong trường hợp bệnh tái phát/ kháng trị. Tình trạng thải ghép và tái phát sau ghép vẫn còn là thách thức cho các nhà lâm sàng trong ghép tế bào gốc đồng loài. Vì vậy, cần có các công cụ có khả năng dự đoán các biến cố bất lợi sau ghép, mà từ đó giúp đưa ra các liệu pháp can thiệp sớm giúp giảm các nguy cơ trên. Quá trình tạo máu hoàn toàn từ người cho tế bào gốc được xem là cần thiết cho việc mọc mảnh ghép lâu dài và ngăn ngừa tái phát. Phân tích tỷ lệ mọc mảnh ghép (chimerism) dựa trên việc phát hiện và định lượng các dấu ấn di truyền, từ đó giúp phân biệt và xác định tỉ lệ tế bào người cho và tế bào người bệnh trong một thời điểm xác định sau ghép. Phân tích chimerism sau ghép không chỉ giúp đánh giá khả năng mọc mảnh ghép mà còn giúp dự báo kết cục và các biến cố bất lợi sau ghép như thải ghép, tái phát hoặc bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD) [1],[2],[3],[4],[9].

Kết quả có thể là chimerism hoàn toàn (là tế bào tạo máu có nguồn gốc từ người cho chiếm > 95 %) hoặc chimerism hỗn hợp (là tế bào tạo máu có nguồn gốc từ người cho chiếm < 95%). Kết quả chimerism hỗn hợp dự báo nguy cơ tái phát cao hơn đáng kể so với những người bệnh đạt chimerism hoàn

toàn ổn định [9],[12]. Phân tích chimerism toàn phần (CMR) đã trở thành công cụ theo dõi thường quy cho các người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài. Có nhiều trường hợp người bệnh vẫn tái phát mặc dù đạt được CMR hoàn toàn ở nhiều thời điểm khác nhau sau ghép. Vì vậy, cần phải có các phân tích sâu hơn về chimerism cho mỗi dòng tế bào máu. Trong đó, phân tích chimerism dòng tế bào T (CMR-T) và dòng tế bào tủy là những yếu tố chính quyết định chimerism toàn phần và kết cục ghép [9],[10],[11]. Có một số nghiên cứu về hiện tượng chimerism hỗn hợp ở quần thể tế bào B. Một nghiên cứu cho thấy CMR-B hỗn hợp có thể là dấu hiệu sớm của tái phát. Trong nghiên cứu này, tại thời điểm người bệnh tái phát, chimerism dòng tủy vẫn đạt tỉ lệ 100 %, cho thấy chimerism dòng tủy không có khả năng dự đoán tái phát [11].

Các nghiên cứu cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa tỉ lệ CMR và CMR-T được ghi nhận ở khoảng 10% người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài. Việc phân tích CMR-T có thể cung cấp độ nhạy cao hơn, tránh bỏ sót chimerism hỗn hợp nếu chỉ phân tích bằng máu toàn phần. Hơn thế nữa, CMR-T cho phép đánh giá chính xác hiệu quả diệt tủy của các phác đồ điều kiện hóa khác nhau. Sự hiện diện của CMR-T hỗn hợp được chứng minh có liên quan đến tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) và thải ghép cao hơn. Bên cạnh đó, giá trị của CMR-T còn được thể hiện trong mối tương quan với GVHD và hiệu ứng mảnh ghép chống bệnh bạch cầu (GVL) sau ghép [9],[10],[11].

Mối tương quan giữa CMR-T hỗn hợp và tái phát bệnh đã được đánh giá trong một số nghiên cứu với kết quả trái ngược nhau. Trong một nghiên cứu trên 32 người bệnh ghép tế bào gốc đồng loài, kết cục cho thấy

CMR-T hỗn hợp có liên quan đến tăng tỉ lệ tái phát về mặt tế bào học và huyết học. Tuy nhiên trong một nghiên cứu khác trên 60 người bệnh, CMR-T hỗn hợp không liên quan đến tái phát và một số người bệnh có thể có CMR-T hỗn hợp kéo dài mà không tái phát lên đến 5 năm sau ghép. Riêng ở nhóm bệnh CML, CMR-T hỗn hợp luôn đi kèm với tái phát. Tương tự vậy, không tìm thấy mối tương quan giữa CMR-T hỗn hợp và tái phát trên 32 trẻ em được ghép tế bào gốc trong một nghiên cứu [5],[6],[7],[8]. Tuy mối liên hệ giữa CMR-T và tái phát chưa rõ ràng, còn mối tương quan với GVHD và GVL đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Quần thể tế bào T là quần thể tế bào chính trung gian cho GVHD. Vì vậy CMR-T hỗn hợp có mối tương quan mạnh với giảm nguy cơ mắc GVHD cấp độ II–IV trong một phân tích đa biến. Bằng chứng về vai trò của tế bào T trong đáp ứng GVL đã được chứng minh nhờ các nghiên cứu thực hiện truyền tế bào lympho người cho để điều trị bệnh bạch cầu tái phát sau ghép [7].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả các đặc điểm lâm sàng, sinh học, diễn tiến và kết cục cuộc ghép trên 16 người bệnh được ghép tế bào gốc đồng loài. Đồng thời, thông qua việc theo dõi đồng thời chỉ số CMR và CMR-T, chúng tôi tiến hành đánh giá ban đầu về vai trò tiên lượng của chimerism lên quá trình ghép và kết cục sau ghép.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh được tiến hành ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài tại BV.TMHH và có thực hiện xét nghiệm xác định tỷ lệ CMR-T trong thời gian từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang và triển khai kỹ thuật mới.

Phương pháp tiến hành: Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR khảo sát 24 dấu ấn STR của người cho và người bệnh để xác định tỷ lệ CMR và CMR-T.

Thu thập mẫu: Thu thập 2ml máu ngoại vi của người cho và người bệnh trước ghép. Còn đối với người bệnh được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài ở ngày 28 sau ghép thì thu thập 2ml tủy xương, còn ở các thời điểm sau ngày 28 thì thu thập 4ml máu ngoại vi đối với xét nghiệm xác định tỷ lệ CMR và 20ml máu ngoại vi đối với xét nghiệm xác định tỷ lệ CMR-T. Mẫu được bảo quản trong chất chống đông EDTA và chuyển đến khoa Di truyền học phân tử.

Xử lý thu nhận tổng tế bào đơn nhân và tế bào T: Từ 2 ml tủy hoặc 2 -4 ml máu ngoại vi, chúng ta sử dụng dung dịch đệm RBC Lysis Buffer để ly giải hồng cầu, thu nhận cặn tế bào (pellet) là các tế bào đơn nhân. Còn từ 2 ml tủy hoặc 20 ml máu ngoại vi, tiến hành tách tế bào đơn nhân bằng Ficoll Paque và tách tế bào T bằng công nghệ hạt từ tính CD3+Microbeads có khả năng gắn với tế bào T. Những hạt từ này sẽ gắn đặc hiệu lên tế bào T và được giữ lại trong cột từ (Miltenyi Biotec). Những tế bào khác không gắn hạt từ sẽ được rửa sạch qua cột nhờ dung dịch buffer.

Tách chiết DNA: DNA được tách chiết bằng bộ kit ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System (Promega, Mỹ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm DNA sau tách chiết được đo nồng độ và kiểm tra độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Ultrospec 5300 pro (GE Healthcare Life Sciences) ở hai bước sóng 260 nm và 280 nm, với tỷ lệ OD 260/280 trong khoảng từ 1,8 – 2,0 và pha loãng để thu được nồng độ 20ng/uL.

Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR (bộ kit PowerPlex Fusion): Phản ứng PCR gồm Water Amplification Grade, Primer Pair Mix, Master Mix và mẫu DNA trong 15 µL thể tích phản ứng sử dụng tube PCR 0,2ml với chương trình luân nhiệt 96°C/ 1 phút, 27 chu kỳ (94°C/ 10 giây, 59°C/ 1 phút, 72 °C/ 30 giây), 60°C / 10 phút và duy trì 4°C.

Điện di mao quản sản phẩm F-PCR: 1 µL sản phẩm F-PCR được hòa tan với 9,5 µL Hi-di formamide và 0,5 µL ILS500 (Promega). Hỗn hợp sau khi được biến tính ở 96°C trong 3 phút và làm lạnh đột ngột ở 0°C trong 3 phút sẽ được điện di mao quản bằng hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50 cm (Applied Biosystems). Một lần chạy điện di mao quản gồm 7 giếng mẫu và 1 giếng ladder.

Phân tích kết quả: Kết quả điện di được đọc bằng phần mềm GeneMapper IDx. Dựa trên kết quả điện di của người cho và người bệnh trước ghép để chọn ra các kiểu dấu ấn STR mang thông tin - có giá trị theo dõi điều trị sau ghép với tiêu chuẩn có ít nhất một alen khác nhau về kích thước giữa người cho và người nhận, và khoảng cách giữa 2 alen phải tối thiểu hai đơn vị lặp lại). Mỗi một dấu ấn STR mang thông tin sẽ được sử dụng để tính một tỷ lệ chimerism tương ứng. Tỷ lệ chimerism của người bệnh sau ghép là tỷ lệ trung bình từng dấu ấn STR.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán của người bệnh trong nghiên cứu là $33,8 \pm 15,2$; với tuổi chẩn đoán thấp nhất là 6 và cao nhất là 64. Về giới tính, nam và nữ chiếm tỉ lệ như nhau trong nghiên cứu. Trong tổng số 16 người bệnh được khảo sát trong nghiên cứu, có 8 ca bạch cầu cấp dòng tủy (AML), 2 ca

bạch cầu cấp dòng lympho (ALL), 5 ca hội chứng loạn sản tủy (MDS), và 1 ca bạch cầu mạn dòng tủy (CML). Về kiểu ghép thì có 12 người bệnh được ghép tế bào gốc từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA, bao gồm 10 ca HLA thuận hợp 10/10 và 2 ca HLA thuận hợp 9/10; 4 người bệnh còn lại được ghép tế bào gốc nửa thuận hợp HLA, trong đó 3 ca có mức độ phù hợp HLA là

5/10 và 1 ca là 6/10. Tất cả các trường hợp đều đạt lui bệnh hoàn toàn (CR) trước ghép, trong đó, có 11 trường hợp đạt lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị tấn công lần đầu (CR1) tại thời điểm tiến hành ghép. Về giới tính của người cho tế bào gốc thì có 05 trường hợp là ghép khác giới tính giữa người cho và người nhận (Bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học trước ghép (n=16)

Đặc điểm	n (%)
Tuổi lúc chẩn đoán	33,8 ± 15,2
Giới	
Nam	8 (50)
Nữ	8 (50)
Chẩn đoán	
Bạch cầu cấp dòng tủy	8 (50)
Loạn sinh tủy	05 (31)
Bạch cầu mạn dòng tủy	01 (6)
Bạch cầu cấp dòng lympho	02 (13)
Thuận hợp HLA	
10/10	10 (63)
9/10	02 (13)
Nửa thuận hợp	04 (24)
Đáp ứng điều trị trước ghép	
Lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị tấn công lần đầu	11 (69)
Lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị tấn công lần 2	4 (25)
Lui bệnh hoàn toàn sau hóa trị tấn công lần 3	1 (6)
Giới tính người cho	
Cùng giới	11 (69)
Khác giới	5 (31)

Tất cả 16 người bệnh trong nghiên cứu đều ghi nhận tình trạng sốt giảm bạch cầu hạt trong quá trình ghép tế bào gốc. Tái hoạt cytomegalovirus (CMV) được phát hiện ở 12/16 trường hợp (75%), 4 trường hợp không ghi nhận tái hoạt CMV đều là các ca ghép từ người cho đồng huyết thống thuận hợp hoàn toàn HLA. Biến chứng viêm bàng quang

xuất huyết xảy ra ở 2/16 trường hợp (13%), cả hai người bệnh này đều thuộc nhóm ghép tế bào gốc nửa thuận hợp HLA. Bệnh ghép chống chủ cấp (aGVHD) được ghi nhận ở 6/16 người bệnh (38%), từ độ II đến IV, trong đó có 2 trường hợp thuộc nhóm ghép nửa thuận hợp HLA. Trong 16 ca thì chỉ có 1 ca thải ghép. Về kết cục điều trị, có 5/16

người bệnh (31%) tái phát hoặc chuyển cấp trong quá trình theo dõi, và 1 trường hợp tử vong trong quá trình ghép. Ghi nhận 10

người bệnh còn lại (63%) đạt lui bệnh hoàn toàn sau ghép (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và sinh học sau ghép (n=16)

Đặc điểm	n (%)
Biến chứng trong ghép	16 (100)
Sốt giảm bạch cầu hạt	16 (100)
Tái hoạt CMV	12 (75)
Viêm bàng quang xuất huyết	2 (13)
GVHD cấp	6 (38)
GVHD mạn	9 (56)
Mức độ GVHD cấp	6 (100)
Độ I	0 (0)
Độ II	3 (50)
Độ III	2 (33)
Độ IV	1 (17)
Thải ghép	16 (100)
Có	1 (6)
Không	15 (94)
Kết cục sau ghép	16 (100)
Lui bệnh hoàn toàn	11 (69)
Tử vong trong quá trình ghép	1 (7)
Tái phát/Chuyển cấp	5 (25)

Kết quả CMR và CMR-T ở cùng một thời điểm đánh giá

Chúng tôi tiến hành phân tích kết quả CMR và CMR-T vào các mốc thời gian là ngày 28 (N28), khoảng ngày 58–60 (N60) và khoảng ngày 90–100 (N100) sau ghép. Một trường hợp (CMR-16) được phân tích CMR và CMR-T ở ngày 160 (N160) sau ghép.

Tại thời điểm N28, trong số 4 trường hợp được phân tích thì có 1 trường hợp (CMR-3) là CMR hỗn hợp (92,54%). Trong khi đó, cả 4 người bệnh được đánh giá ở N28 đều đạt CMR-T hoàn toàn, với tỷ lệ dao động từ 95,46% đến 100%. Tại thời điểm N60, trong số 6 người bệnh được đánh giá, một nửa số trường hợp cho thấy sự tương đồng giữa CMR và CMR-T với tỷ lệ chimerism đạt 100%. Ba trường hợp còn lại tuy có CMR

đạt mức hoàn toàn, nhưng CMR-T đều ghi nhận dưới ngưỡng 95%. Tại thời điểm N100, có 4/5 ca đều có CMR và CMR-T đạt chimerism hoàn toàn. Ở người bệnh còn lại (CMR-14) cả CMR và CMR-T đều là chimerism hỗn hợp, với tỉ lệ lần lượt là 83,6% và 12,96%. Ngoài ra, có một trường hợp (CMR-16) được đánh giá ở N160, cho thấy sự tương đồng giữa CMR và CMR-T với kết quả đều là chimerism hỗn hợp, với tỉ lệ lần lượt là 75,69% và 25,97%.

Tóm lại, tại ba thời điểm theo dõi (N28, N60 và N100), CMR luôn đạt tỉ lệ chimerism cao hơn so với CMR-T trong hầu hết các trường hợp. Trường hợp ngoại lệ duy nhất là người bệnh (CMR-3), với tỉ lệ CMR-T cao hơn CMR ở N28.

Bảng 3. Tỷ lệ CMR và CMR-T tại cùng thời điểm đánh giá sau ghép

Sau ghép	Chimerism toàn phần	Chimerism T	
		Chimerism hoàn toàn	Chimerism hỗn hợp
N28 (n = 4)	Chimerism hoàn toàn	3 (100)	0 (0)
	Chimerism hỗn hợp	1 (100)	0 (0)
N60 (n = 6)	Chimerism hoàn toàn	3 (50)	3 (50)
	Chimerism hỗn hợp	0 (0)	0 (0)
N100 (n = 5)	Chimerism hoàn toàn	4 (100)	0 (0)
	Chimerism hỗn hợp	0 (0)	1 (100)
N160 (n = 1)	Chimerism hoàn toàn	0 (0)	0 (0)
	Chimerism hỗn hợp	0 (0)	1 (100)

Mối tương quan giữa CMR-T với một số đặc điểm lâm sàng và sinh học

Trong số 16 người bệnh được phân tích CMR và CMR-T ở cùng một thời điểm đánh giá, có 4 trường hợp tiếp tục được theo dõi CMR-T vào các thời điểm sau đó, gồm các ca CMR-3, CMR-4, CMR-6 và CMR-16. Trong đó, người bệnh CMR-3 và CMR-4 có CMR-T vẫn đạt chimerism hoàn toàn ở các thời điểm đánh giá sau như ở N60 và N100.

Ở mốc thời điểm 60 ngày, ở 3 trường hợp không tương đồng giữa CMR và CMR-T. Trong đó CMR đạt hoàn toàn còn CMR-T dưới ngưỡng 95%. Tuy CMR-T đều không đạt hoàn toàn, nhưng riêng ở người bệnh CMR-7, có sự khác biệt giữa CMR và CMR-

T (100% và 72,79%) nhiều hơn so với 2 người bệnh CMR-8, CMR-9 còn lại. Về kết cục ở 3 người bệnh này, ghi nhận người bệnh CMR-7 tái phát sau ghép còn 2 người bệnh còn lại thì không.

Còn đối với người bệnh CMR-6 thì CMR-T chỉ đạt chimerism hỗn hợp (72,79%) ở N60 và ghi nhận có sự tăng dần tỉ lệ chimerism sau các đợt DLI, với mức cao nhất là 88,53% ở N360. Cuối cùng, ở người bệnh CMR-16 thì kết quả CMR-T cũng cho thấy tình trạng chimerism hỗn hợp (25,97%) ở N160, ghi nhận có sự tăng dần tỷ lệ chimerism sau các đợt điều trị đi kèm với DLI và đạt tỷ lệ 52,96% ở N360.

Bảng 4. Tỷ lệ CMR-T các trường hợp có theo dõi tại nhiều thời điểm khác nhau sau ghép

	CMR-T sau ghép (%)					
	N28	N60	N100	N160	N270	N360
CMR-3	95,46	100	98,17			
CMR-4	100		100			
CMR-6		72,7		82,99	87,5	88,53
CMR-16				25,97	38,54	52,96

Về kết cục điều trị sau ghép, nếu dựa trên CMR thì tỷ lệ tái phát là 31% ở nhóm chimerism hoàn toàn và 33% ở nhóm chimerism hỗn hợp. Trong khi đó, nếu dựa

trên CMR-T thì tỷ lệ tái phát ở nhóm chimerism hoàn toàn và chimerism hỗn hợp lần lượt là 27% và 40% (Bảng 5). Mặc dù tỷ lệ tái phát cao hơn ở nhóm chimerism hỗn

hợp ở cả CMR và CMR-T nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 5. Tỷ lệ CMR, CMR-T và kết cục sau ghép

	Chimerism toàn phần (%)			Chimerism T (%)		
	Chimerism hoàn toàn	Chimerism hỗn hợp	P	Chimerism hoàn toàn	Chimerism hỗn hợp	P
Tái phát	4 (31)	1 (33)	>0,05	3 (27)	2 (40)	>0,05
Không tái phát	9 (69)	2 (67)		8 (73)	3 (60)	
Tổng	13 (100)	3 (100)		11 (100)	5 (100)	

IV. BÀN LUẬN

Các chẩn đoán bệnh lý huyết học trong 16 người bệnh được khảo sát khá đa dạng, bao gồm: bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và bệnh bạch cầu mạn dòng tủy. Khoảng 25% người bệnh được ghép tế bào gốc từ người cho nửa thuận hợp HLA. Ghép nửa thuận hợp HLA đặt ra nguy cơ chậm mọc mảnh ghép, có thể ảnh hưởng đến kết quả chimerism. Tuy nhiên, rào cản này có thể được khắc phục thông qua việc áp dụng các phác đồ điều trị điều kiện hóa cường độ cao. Khoảng 30% số người bệnh rơi vào nhóm tái phát sớm từ đầu và chỉ được chỉ định ghép sau khi đạt lui bệnh lần hai hoặc ba. Đây là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi, có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công của ghép cũng như kết quả chimerism. Về tình trạng GVHD, ghi nhận người bệnh (CMR-4) có tình trạng GVHD cấp độ II. Tình trạng này có thể được giải thích do người bệnh ghép nửa thuận hợp làm tăng nguy cơ GVHD. Theo dõi trong suốt quá trình ghép, tất cả người bệnh đều ghi nhận sốt giảm bạch cầu hạt. Người bệnh ghép tế bào gốc nửa thuận hợp HLA ghi nhận nhiều biến chứng sau ghép hơn so với người bệnh ghép thuận hợp hoàn toàn HLA. Về kết cục,

khoảng 70% người bệnh đạt lui bệnh hoàn toàn sau ghép, đây là một tỷ lệ cao, đặc biệt trong bối cảnh một phần đáng kể người bệnh có tiên lượng xấu như tái phát sớm hoặc bệnh kháng trị ngay từ đầu.

Khi phân tích kết quả CMR và CMR-T ở thời điểm N28 có 3 trên 4 người bệnh có sự tương đồng trong kết quả giữa CMR và CMR-T, đều đạt chimerism hoàn toàn, chỉ có một người bệnh (CMR-3) có sự khác biệt về tỉ lệ chimerism giữa CMR (92,54%) và CMR-T (95,46%). Còn tại thời điểm N60 thì chỉ có 1/2 trường hợp có sự tương đồng giữa CMR và CMR-T, cũng đều đạt chimerism hoàn toàn, 1/2 trường hợp còn lại tuy CMR đạt mức hoàn toàn, nhưng CMR-T chỉ ở mức hỗn hợp. Sự khác biệt này có khả năng là do tế bào T người cho mọc muộn hơn các dòng tế bào máu khác. Tình trạng CMR và CMR-T phù hợp với kết cục người bệnh này thái ghép sớm sau ghép và tái phát thời gian ngắn sau đó. Tuy nhiên khi phân tích ở thời điểm N100 thì kết quả CMR và CMR-T lại tương đồng 4/5 trường hợp, cũng đều đạt chimerism hoàn toàn, ở người bệnh còn lại (CMR-14) thì cả CMR và CMR-T đều là chimerism hỗn hợp. Như vậy, sự tương đồng hay khác nhau giữa CMR và CMR-T có thể

khác nhau tùy từng thời điểm đánh giá chimerism sau ghép.

Đối với 4 người bệnh được theo dõi CMR-T ở nhiều thời điểm khác nhau sau ghép thì người bệnh CMR-3 và CMR-4 có CMR-T vẫn đạt chimerism hoàn toàn ở các thời điểm đánh giá sau như ở N60 và N100, tương ứng với kết cục lui bệnh hoàn toàn trên 2 người bệnh này. Đối với người bệnh CMR-3 với chẩn đoán bạch cầu cấp dòng tủy, người bệnh được theo dõi MRD trước và sau ghép bằng RT-PCR tổ hợp gen *CBFB-MYH11*, với tỉ lệ MRD từ 1% trước ghép giảm còn 0,01% sau ghép. Trường hợp này cho thấy mối tương quan giữa CMR và CMR-T hoàn toàn và đáp ứng sâu về MRD. Đối với người bệnh CMR-6 với chẩn đoán loạn sinh tủy nguy cơ cao, có CMR 100% nhưng CMR-T chỉ đạt 72%, ở N60. Ngoài ra, MRD theo dõi bằng FISH monosomy 9 ghi nhận âm tính tại thời điểm N100 sau ghép. Do kết quả chimerism hỗn hợp, người bệnh được DLI sớm sau ghép. Theo dõi CMR-T ghi nhận có sự tăng dần tỉ lệ chimerism sau các đợt DLI, với mức cao nhất là 88,53% tại N360, nhưng người bệnh vẫn chuyển cấp thành bạch cầu cấp dòng tủy tại thời điểm 13 tháng sau ghép. Kết cục này phù hợp với tình trạng chimerism hỗn hợp trong suốt quá trình theo dõi. Trong trường hợp này, kết quả CMR-T hỗn hợp nhạy hơn trong dự báo nguy cơ tái phát so với FISH. Quan trọng hơn, CMR-T hỗn hợp (so với CMR hoàn toàn) giúp đưa ra can thiệp DLI sớm hơn cho người bệnh và cũng có tính dự báo về kết cục. Ngược lại, người bệnh CMR-16 ghi nhận sự tương đồng giữa tỉ lệ CMR và CMR-T tại thời điểm N160, cả hai đều

cho thấy tình trạng chimerism hỗn hợp. Dựa vào kết quả chimerism, người bệnh được can thiệp DLI và Azacitidine sau ghép. Ghi nhận CMR-T cải thiện dần trong vòng 1 năm sau ghép, với CMR-T cao nhất là 52,95% (N360). Hiện tại người bệnh vẫn duy trì sau ghép với Azacitidine và lui bệnh hoàn toàn đến thời điểm báo cáo.

Về tình trạng CMR và CMR-T với kết cục điều trị sau ghép, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân có chimerism hỗn hợp đều cao hơn so với nhóm có chimerism hoàn toàn đối với cả xét nghiệm CMR (33%) và CMR-T (40%). Trong đó, tỷ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân có chimerism hỗn hợp dựa trên CMR-T cao hơn cho thấy vai trò của CMR-T trong dự đoán tái phát sau ghép. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), khả năng do hạn chế về cỡ mẫu của nghiên cứu nên cần tiếp tục thực hiện với cỡ mẫu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy sự tương đồng hay khác nhau giữa CMR và CMR-T có thể khác nhau tùy từng thời điểm đánh giá chimerism sau ghép. Trong đó, CMR luôn đạt tỉ lệ chimerism cao hơn so với CMR-T trong hầu hết các trường hợp. Kết quả đánh giá CMR-T ở các thời điểm khác nhau cũng cho thấy việc khảo sát CMR-T là cần thiết để đánh giá chính xác tình trạng mọc mầm ghép và nguy cơ tái phát từ đó giúp bác sĩ lâm sàng có những quyết định điều trị phù hợp cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbour, Elias, et al. "Allogeneic stem cell transplantation as initial salvage for patients

- with acute myeloid leukemia refractory to high-dose cytarabine-based induction chemotherapy." *American journal of hematology* 89.4 (2014): 395-398.
2. **Gratwohl, A., et al.** "Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe." *Leukemia* 17.5 (2003): 941-959.
 3. **Khan, Farha, A. Agarwal, and S. Agrawal.** "Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme." *Bone marrow transplantation* 34.1 (2004): 1-12.
 4. **Blouin, Amanda G., et al.** "A practical guide to chimerism analysis: review of the literature and testing practices worldwide." *Human immunology* 82.11 (2021): 838-849.
 5. **Mackinnon S, Barnett L, Heller G, O'Reilly RJ.** Minimal residual disease is more common in patients who have mixed T-cell chimerism after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 83 (11): 3409.
 6. **Bertheas, M. F., et al.** "Influence of mixed chimerism on the results of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia." (1991): 3103-3106.
 7. **Mattsson, Jonas, et al.** "T cell mixed chimerism is significantly correlated to a decreased risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation 1." *Transplantation* 71.3 (2001): 433-439.
 8. **Van Leeuwen, J. E., et al.** "Mixed T-lymphoid chimerism after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies of children is not correlated with relapse." (1993): 1921-1928.
 9. **Delie, Anke, et al.** "Use of chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation: Belgian guidelines and review of the current literature." *Acta Clinica Belgica* 76.6 (2021): 500-508.
 10. **Antin, Joseph H., et al.** "Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 7.9 (2001): 473-485.
 11. **Llaurador, Gabriela, et al.** "Donor-host lineage-specific chimerism monitoring and analysis in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation: influence of pretransplantation variables and correlation with post-transplantation outcomes." *Transplantation and cellular therapy* 27.9 (2021): 780-e1.
 12. **Thiede, Christian.** "Diagnostic chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation: new methods and markers." *American Journal of Pharmacogenomics* 4 (2004): 177-187.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GHÉP TẾ BÀO GỐC ĐỒNG LOẠI NỬA THUẬN HỢP TRÊN NGƯỜI BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG TUYẾT TRỂ EM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Nguyễn Hiếu Thuận¹, Huỳnh Nghĩa^{1,2},
Huỳnh Văn Mẫn², Phù Chí Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bạch cầu cấp dòng tuyết (BCCDT) là bệnh lý huyết học ác tính phổ biến thứ 2 ở trẻ em, với gần 20% trường hợp tái phát sau điều trị hoá trị liệu. Ghép tế bào gốc tạo máu, đặc biệt là ghép nửa thuận hợp (ghép haplo) hiện được sử dụng như một liệu pháp điều trị củng cố, phù hợp cho những trẻ không có người cho thuận hợp hoàn toàn. Nghiên cứu này nhằm đánh giá bước đầu hiệu quả ghép haplo trên trẻ em bạch cầu cấp dòng tuyết được tiến hành tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca - hồi cứu với 13 bệnh nhi BCCDT đạt lui bệnh hoàn toàn (LBHT) sau hoá trị liệu, ghép haplo tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/2017 đến 12/2024. **Kết quả:** Tất cả 13 bệnh nhi BCCDT được ghép tế bào gốc từ máu ngoại vi, với 2 bệnh nhân nhận tế bào gốc từ anh/chị/em ruột, 11 bệnh nhân nhận tế bào gốc từ cha/mẹ. Trong số 13 bệnh nhi trên, 9 bệnh nhi đạt LBHT lần đầu, 4 bệnh nhi đạt LBHT lần hai sau tái phát. Trong đó, có 2 bệnh nhân tử vong liên quan đến ghép. Nghiên cứu cho thấy 11/13 trường hợp mọc mảnh ghép. Thời

gian mọc bạch cầu hạt và tiểu cầu trung bình lần lượt là 15 ngày và 30 ngày. Tất cả bệnh nhân đều nhiễm trùng sau ghép. Với thời gian theo dõi trung bình là 23 tháng (từ 2-70), thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không biến cố 2 năm ước tính là 55% và 55%. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc đồng loại nửa thuận hợp là một trong những phương pháp điều trị mới phù hợp và hiệu quả cho bệnh nhi bạch cầu cấp dòng tuyết.

Từ khóa: ghép tế bào gốc nửa thuận hợp, bạch cầu cấp dòng tuyết, trẻ em.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF HLA-HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is the second popular hematologic malignancies in children, with 20% relapsed after chemotherapy. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), especially HLA-haploidentical stem cell transplantation (Haplo-SCT) is a consolidation therapy for patients who do not have HLA-matched donors. **Objective:** This study aims to show the pilot results of haplo HSCT in pediatric with AML that has been conducted in the Blood Transfusion and Hematology hospital (BTH). **Subjects and methods:** A retrospective case series study was

¹Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Văn Mẫn

SĐT: 0975449818

Email: huynhvmanman@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

conducted in 13 haploidentical transplant pediatric AML patients who achieved completed remission (CR) at the BTH hospital between January 2017 and December 2024. **Results:** All of 13 patients with AML received stem cell from peripheral blood, eleven of them were transplanted from their parents and two from siblings. In 13 patients, nine patients achieved CR1 and four achieved CR2. Two patients had early death related to transplantation. Eleven patients were engrafted. All the patients had infection after transplantation. Median time to neutrophil and platelet recovery was 15 days and 30 days. With a median follow-up of 23 months (range 2-70), the estimated-2-years overall survival and event-free survival was 55% and 55%. **Conclusion:** Haplo-SCT is a novel and optimal therapy for transplantation indicated pediatric patients with AML.

Keywords: HLA-haploidentical stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, pediatrics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng tủy (BCCDT) là một bệnh lý ác tính, đơn dòng của các tế bào hệ tạo máu đầu dòng của hệ thống dòng tủy. Bệnh được đặc trưng bởi (1) sự xuất hiện bất thường của các tế bào non (dòng tủy) ở tủy xương và (2) sự giảm sản xuất của các tế bào máu bình thường [1]. Đây là bệnh lý ác tính huyết học thường gặp thứ hai ở trẻ em, chiếm tỉ lệ khoảng 20% trong các bệnh lý bạch cầu ở trẻ em [2].

Hoá trị liệu tiêu chuẩn vẫn là phương pháp điều trị đầu tay, với tỷ lệ đạt đáp ứng 80-90% [3]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát tích lũy vẫn còn cao, dao động từ 25 – 35% trong các nhóm phác đồ điều trị chính, dẫn đến nhu cầu cải thiện hơn trong điều trị củng cố sau tấn công [1]. Ghép tế bào gốc (TBG) tạo máu đồng loài được sử dụng rộng rãi như là một

liệu pháp điều trị sau lui bệnh. Ghép tế bào gốc đồng loài nửa thuận hợp (ghép haplo) được xem là một giải pháp cứu cánh cho những bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học ác tính, đặc biệt là BCCDT. Ghép haplo ngày nay trở thành một phương pháp ghép tế bào gốc quan trọng nhằm thay thế cho những trường hợp không tìm được nguồn tế bào gốc phù hợp hoàn toàn HLA. Những kết quả tích cực gần đây cũng cho thấy việc ghép haplo cải thiện thời gian sống toàn bộ (OS), thời gian sống không tái phát bệnh (RFS) cũng như tỷ lệ tái phát tương tự như các loại ghép tế bào gốc khác [4].

Ở Việt Nam, việc ghép tế bào gốc nói chung cũng như ghép haplo nói riêng khá là tốn kém để thực hiện. Hầu hết các bệnh nhân đều mang ít nhất 1 HLA từ cha mẹ nên việc ghép haplo giúp khắc phục trong việc giảm thời gian cũng như chi phí tìm người cho hoặc tìm tế bào gốc từ máu cuống rốn phù hợp. Những năm qua, bệnh viện Truyền máu Huyết học đã thực hiện nhiều ca ghép haplo trên nhóm bệnh nhân BCCDT, đặc biệt là trên đối tượng trẻ em. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị ghép haplo trên bệnh nhân BCCDT trẻ em tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 13 bệnh nhi mắc BCCDT đạt lui bệnh hoàn toàn sau hoá trị liệu được ghép tế bào gốc đồng loài nửa thuận hợp tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca, hồi cứu

Phương pháp tiến hành

Lựa chọn người cho tế bào gốc: Người

cho tế bào gốc là cha, mẹ hoặc anh, chị, em phù hợp HLA 5-9/10 so với người nhận, tổng trạng ổn, người nhận và người cho có CMV-IgG cùng dương hoặc cùng âm.

Thu thập tế bào gốc: Nhóm nghiên cứu thực hiện thu thập tế bào gốc máu ngoại vi từ người cho sau 3 ngày sử dụng G-CSF 10 μ g/kg/ngày tiêm dưới da. Lượng tế bào gốc mục tiêu với số lượng CD34+ là 7x10⁶ tế bào/kg. Túi tế bào gốc sau khi thu thập sẽ được xử lý và lưu trữ tại Ngân hàng Tế bào gốc, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Phác đồ điều kiện hoá: Bệnh nhân trước khi ghép tế bào gốc được tiến hành điều kiện hoá với một trong các phác đồ:

+ Bu/Flu/Cy liều thấp: Fludarabine 30mg/m²/ngày từ N-6 đến N-2, Busulfan 130mg/m²/ngày từ N-3 đến N-2, Cyclophosphamide 14,5mg/kg/ngày từ N-6 đến N-5.

+ Flu/Mel: Fludarabine 30mg/m²/ngày từ N-6 đến N-2, Melphalan 70mg/m²/ngày từ N-3 đến N-2.

+ Thiotepa/Bu/Flu: Thiotepa 5mg/kg/ngày vào N-5, Busulfan 4mg/kg/ngày từ N-4 đến N-3, Fludarabine 50mg/m²/ngày từ N-4 đến N-2.

Phòng ngừa GVHD: Theo phác đồ của bệnh viện Truyền máu Huyết học, tất cả bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loài nửa thuận hợp đều được phòng ngừa GVHD sau ghép với phác đồ sử dụng Cyclophosphamide sau ghép (PT-Cy): Cyclophosphamide liều 50mg/kg/ngày vào N+3 và N+4, tiếp theo sau đó là Tacrolimus từ N+5 đến 6 tháng sau ghép với mục tiêu nồng độ Tacrolimus là 10-15 mg/ml và Mycophenolate mofetil (MMF) từ N+5 đến N+35.

Điều trị hỗ trợ sau ghép: Bệnh nhân được sử dụng G-CSF 5 μ g/kg/ngày từ N+5 cho đến khi số lượng Neutrophil > 500/ μ L

trong 2 ngày liên tiếp. Các bệnh nhân còn được bổ sung kháng sinh dự phòng (Ciprofloxacin), kháng nấm (Itraconazole), kháng siêu vi (Acyclovir), bactrim dự phòng, nằm phòng cách ly và được hỗ trợ truyền hồng cầu lắng và tiểu cầu khi có chỉ định.

Đánh giá mọc mảnh ghép:

Ngày hồi phục bạch cầu hạt được định nghĩa là ngày đầu tiên sau 3 ngày liên tiếp không cần dùng G-CSF mà số lượng Neutrophil > 500/ μ L.

Tiểu cầu hồi phục khi số lượng tiểu cầu > 20K/ μ L trong 2 ngày liên tiếp mà không cần phải truyền tiểu cầu.

Đánh giá Chimerism được thực hiện vào N+30 sau ghép: bệnh nhân được đánh giá là mọc mảnh ghép tốt khi Chimerism đạt 95-100% (complete chimerism), hỗn hợp khi Chimerism 5-94% (mix chimerism), và không mọc mảnh ghép khi Chimerism < 5%.

Đánh giá tuỷ đồ, tồn lưu tế bào ác tính (nếu có) và chimerism mỗi 3-6 tháng kể từ N+100.

Thời gian sống toàn bộ được định nghĩa là thời gian từ lúc ghép tế bào gốc cho đến khi bệnh nhân xảy ra biến cố hoặc mất dấu. Thời gian sống toàn bộ được biểu diễn bằng đường biểu diễn Kaplan – Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước ghép

Trong thời gian nghiên cứu, có 13 bệnh nhi BCCDT được tiến hành ghép haplo. Bệnh nhân nam giới chiếm phần lớn. Hầu hết các bệnh nhân được nhận tế bào gốc từ cha/mẹ. Có 1 trường hợp bất đồng nhóm máu RhD giữa người cho/người nhận loại bất đồng chính (major incompatibility). Tất cả người cho và người nhận đều có CMV-IgG dương tính. Đặc điểm của các bệnh nhân trong nghiên cứu được mô tả ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh trước ghép (n=13)

Đặc điểm	Bệnh nhân (n, %)
Tuổi trung vị lúc ghép (giới hạn)	9 (1-15)
Tỉ lệ nam : nữ	9 : 4
Tình trạng bệnh lý trước ghép	
CR1	9 (70%)
CR2	4 (30%)
Mối quan hệ giữa người cho và người nhận	
Cha/mẹ - Con	11 (85%)
Anh/Chị - Em	2 (15%)
Bất tương hợp giới tính người cho/người nhận	6 (46%)
Bất đồng nhóm máu ABO	4 (31%)
Bất đồng chính (major incompatibility)	2 (15%)
Bất đồng phụ (minor incompatibility)	2 (15%)
Bất đồng nhóm máu RhD (bất đồng chính)	1 (8%)

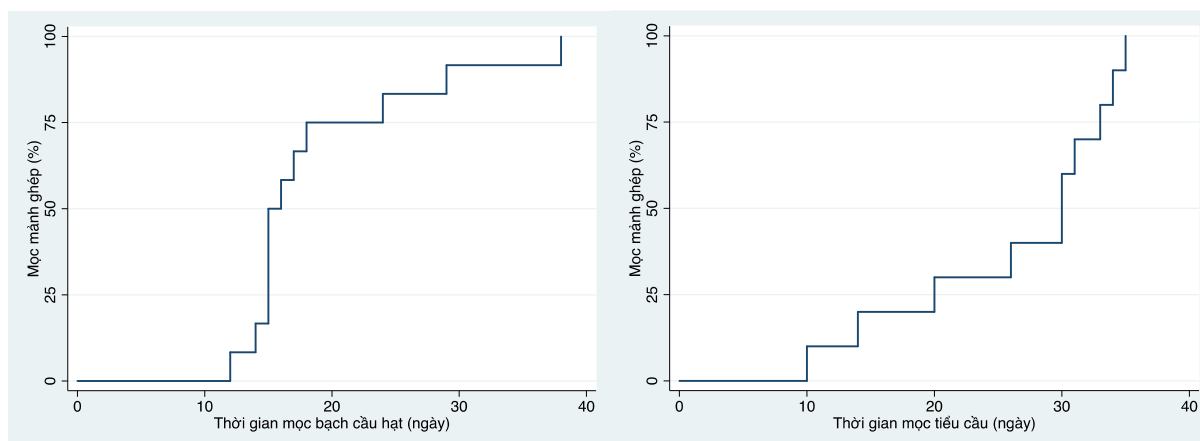
CR1: đạt lui bệnh hoàn toàn lần đầu

CR2: đạt lui bệnh hoàn toàn lần hai sau tái phát

3.2. Đặc điểm mọc mảnh ghép

Trong nghiên cứu, có 2 bệnh nhân không mọc mảnh ghép, được tiến hành ghép haplo lần 2 và tử vong trong quá trình điều trị. Tất cả 11 bệnh nhân còn lại đều mọc mảnh ghép.

Thời gian trung vị hồi phục bạch cầu hạt là 15 ngày (12 – 38), thời gian trung vị hồi phục tiểu cầu là 30 ngày (10 – 35). Trong đó, có 1 bệnh nhân không giảm tiểu cầu trong suốt quá trình điều trị.



Hình 1. Đặc điểm mọc mảnh ghép

3.3. Đặc điểm biến chứng sau ghép

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân được phòng ngừa GVHD với phác đồ có PT-Cy. Có 4 trường hợp xuất hiện GVHD cấp, trong đó có 2 trường hợp GVHD cấp mức độ nặng. Có 1 bệnh nhân ghi nhận

GVHD mạn ở da và miệng. Tất cả các bệnh nhân đều sốt giảm bạch cầu hạt, trong đó 7 trường hợp nhiễm trùng có bằng chứng vi sinh, với 4 trường hợp nhiễm tác nhân gram dương và 3 trường hợp nhiễm gram âm. Có 2 bệnh nhân tử vong do nhiễm trùng nặng.

11/13 trường hợp ghi nhận có tái hoạt CMV sau ghép. Và trong nghiên cứu của chúng tôi, có 6 bệnh nhân có biến chứng viêm bàng

quang xuất huyết sau ghép, với tất cả trường hợp đều là nam giới.

Bảng 2. Các biến chứng sau ghép

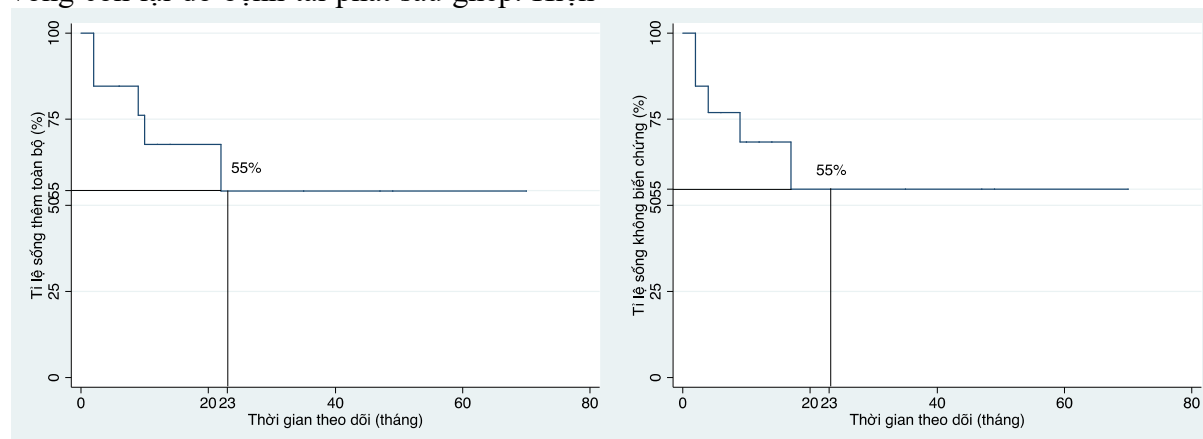
Đặc điểm	Bệnh nhân (n=13)
GVHD cấp	
Độ I-II	2 (15%)
Độ III-IV	2 (15%)
GVHD mạn	
Độ I-II	1 (8%)
Nhiễm trùng sau ghép có bằng chứng vi sinh	7 (54%)
Tái hoạt CMV	11 (85%)
Viêm bàng quang xuất huyết	6 (46%)

GVHD (Graft versus host disease): bệnh lành ghép chống kí chủ
CMV: cytomegalovirus

3.4. Kết quả sau ghép

Đến thời điểm hiện tại, 4/13 bệnh nhi BCCDT ghép tế bào gốc đồng loài nửa thuận hợp đã tử vong và 1 trường hợp bị mất dấu sau khi tái phát. Trong đó 2 bệnh nhân tử vong trước khi mọc mảnh ghép và cả 2 đều tử vong do sốc nhiễm trùng. 2 trường hợp tử vong còn lại do bệnh tái phát sau ghép. Hiện

tại còn 8/13 (62%) bệnh nhân còn sống và không tái phát, và vẫn đang được theo dõi định kì tại phòng khám. Với thời gian theo dõi trung bình là 23 tháng (2-70), thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống không biến cố (EFS) 2 năm ước tính lần lượt là 55% và 55%.



Hình 2. OS và EFS của nghiên cứu

IV. BÀN LUẬN

Thả ghép, GVHD, nhiễm trùng và tái hoạt nhiễm siêu vi là những nguyên nhân phổ biến dẫn đến việc ghép haplo không đạt

được hiệu quả như mong muốn. Với việc sử dụng PT-Cy dự phòng GVHD đã góp phần nào giúp cải thiện tình trạng trên và tránh việc sử dụng ức chế miễn dịch kéo dài.

Ghép tế bào gốc đồng loài nửa thuận hợp với phòng ngừa GVHD bằng cyclophosphamide được giới thiệu lần đầu tiên bởi Luznik và cộng sự [5]. Nghiên cứu của Luznik trên 68 bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học ác tính cho thấy tần suất xuất hiện GVHD cấp ở những bệnh nhân này là 5%. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 4/13 bệnh nhân (30%) xuất hiện GVHD cấp sau ghép. Điều này mặc dù không phù hợp với những nghiên cứu trước đây về hiệu quả của dự phòng GVHD bằng PT-Cy [6]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Sisinni và cộng sự trên 86 bệnh nhi BCCDT được ghép haplo [7]. Kết quả của ông cho thấy 54% bệnh nhân ghi nhận mắc GVHD cấp sau ghép dù tất cả đều được dự phòng với PT-Cy. Đồng thời, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của nhóm tác giả Ruggeri và cộng sự, với tỉ lệ GVHD cấp độ II-IV ở bệnh nhân BCCDT trẻ em ghép haplo có sử dụng PT-CY là 36,7% [8]. Vì vậy, PT-Cy vẫn là là phác đồ phòng ngừa GVHD hiệu quả cho dị ghép haplo trong điều kiện Việt Nam.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp có GVHD mạn với mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu của tác giả Sisinni ghi nhận tỉ lệ mới mắc tích lũy của GVHD mạn là 30% [7]. Chúng tôi cho rằng có lẽ thời gian theo dõi của nghiên cứu chúng tôi chưa đủ dài để kết luận hiệu quả của PT-Cy trong dự phòng GVHD mạn trên đối tượng trẻ em.

11/13 (85%) bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng tái hoạt CMV. Điều này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lin CH tại Đài Loan năm 2019 với tỉ lệ tái hoạt CMV tích lũy tại ngày 180 sau ghép ở bệnh nhân được ghép Haplo là

85,7% [9]. Nghiên cứu của tác giả Quách Phước Hoà cũng cho thấy tỉ lệ tái hoạt CMV ở bệnh nhân được ghép tế bào gốc đồng loài là 78,2% và việc sử dụng PT-Cy làm tăng rõ rệt nguy cơ tái hoạt CMV [10]. Điều này có thể được giải thích là do việc sử dụng ức chế miễn dịch kéo dài dẫn đến tăng tỉ lệ tái hoạt CMV ở những bệnh nhân ghép haplo.

Ghép haplo giúp mang lại lợi ích rút ngắn thời gian tìm người cho ở những bệnh nhân cần được kiểm soát sớm tình trạng bệnh cũng như phù hợp với điều kiện kinh tế của người dân tại Việt Nam, đặc biệt là ở đối tượng BCCDT trẻ em cần phải kiểm soát sớm bệnh. Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) của ghép haplo ở đối tượng trẻ em vẫn còn cần nghiên cứu thêm. Nghiên cứu của Sisinni và cộng sự ghi nhận OS và DFS ước đoán 5 năm lần lượt là 64% và 58% [7]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, với OS và DFS 2 năm ước đoán lần lượt là 55% và 55%. Khi so sánh với ghép tế bào gốc từ máu cuống rốn thì nghiên cứu của ông cho thấy không có sự khác biệt về OS và DFS, cũng như các biến chứng mà chủ yếu là tình trạng GVHD. Một nghiên cứu khác của tác giả Yang và cộng sự nghiên cứu trên đối tượng BCCDT trẻ em có tái sắp xếp KMT2A cũng cho thấy không có sự khác biệt về OS, DFS và tỉ lệ tái phát tích lũy giữa 2 nhóm ghép tế bào gốc đồng loài thuận hợp hoàn toàn và nhóm ghép haplo [11]. Tuy nhiên, ở nhóm ghép haplo cho thấy rằng tỉ lệ mắc GVHD cao hơn cũng như tỉ lệ tử vong cao hơn so với nhóm ghép thuận hợp hoàn toàn. Và một nghiên cứu đa trung tâm trên 6545 bệnh nhân nhằm so sánh kết cục của các loại ghép tế bào gốc khác nhau cho thấy ghép haplo có OS tương đương với ghép cùng huyết thống thuận hợp hoàn toàn HLA 10/10 cũng như ghép không

cùng huyết thống thuận hợp HLA 10/10 [4]. Tuy nhiên tỉ lệ tử vong không liên quan đến tái phát cao hơn ở nhóm ghép haplo. Từ những dẫn chứng trên, ghép haplo vẫn là một lựa chọn đầy hứa hẹn nếu không tìm được người cho phù hợp HLA 10/10.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả đánh giá ban đầu của ghép haplo ở đối tượng BCCDT trẻ em tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, ghép haplo là một lựa chọn hứa hẹn trong điều trị BCCDT, đặc biệt là ở đối tượng trẻ em nếu không tìm được người cho phù hợp. Tuy nhiên, tình trạng nhiễm trùng và tái hoạt siêu vi vẫn là vấn đề đáng quan tâm trong ghép haplo. Vì thế, các cơ sở ghép tế bào gốc cần có những biện pháp can thiệp để góp phần giúp cải thiện OS cũng như chất lượng sống cho người bệnh ghép haplo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al.** Editors. Williams Hematology, 9e. McGraw-Hill Education; 2015.
2. **Cancer Stat Facts: Leukemia - Acute Myeloid Leukemia (AML).** Accessed 26 June, 2024. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aml.html>
3. **Im HJ.** Current treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Res.* 2018;53(1):1-2.
4. **Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, et al.** Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv.* 2017;1(7):477-485. Published 2017 Feb 28.
5. **Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al.** HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(6):641-650.
6. **Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, et al.** Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50 Suppl 2:S37-S39.
7. **Sisinni L, Monserrate GXA, Hurtado JMP, et al.** Haploidentical versus Cord Blood Transplantation in Pediatric AML. A Retrospective Outcome Analysis on Behalf of the Pediatric Subcommittee of GETH (Grupo Español de Trasplante Hematopoyético). *Transplant Cell Ther.* 2024;30(10):1015.e1-1015.e13.
8. **Ruggeri A, Santoro N, Galimard JE, et al.** Matched unrelated donor transplantation versus haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide in children with acute myeloid leukemia: a PDWP-EBMT study. *Haematologica.* 2024;109(7):2122-2130. Published 2024 Jul 1.
9. **Lin CH, Su YJ, Hsu CY, Wang PN, Teng CJ.** Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increases the risk of cytomegalovirus infection in adult patients with acute leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(4):e13096. doi:10.1111/tid.13096
10. **Quách Phước Hoà.** Đánh giá hiệu quả và độc tính của các thuốc kháng virus trong điều trị tái hoạt CMV trên bệnh nhân ghép tế bào gốc đồng loại tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học [Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú], Đại học Y Dược Tp.HCM; 2024.
11. **Yang W, Qin M, Jia C, et al.** Pediatric acute myeloid leukemia patients with KMT2A rearrangements: a single-center retrospective study. *Hematology.* 2022;27(1):583-589.

**BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ GHÉP TẾ BÀO GỐC
TẠO MÁU ĐỒNG LOÀI TRÊN NGƯỜI LỚN MẮC SUY TỦY XƯƠNG VÔ CĂN
ĐIỀU KIỆN HÓA VỚI PHÁC ĐỒ FLUDARABINE - CYCLOPHOSPHAMIDE -
ANTITHYMOCYTE GLOBULIN THỎ
TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC**

**Trần Thị Phương Thảo¹, Lại Thị Thanh Thảo¹, Hoàng Duy Nam²,
Nguyễn Hạnh Thu², Huỳnh Văn Mẫn², Phù Chí Dũng²**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kết cục, các biến chứng sau ghép tế bào gốc đồng loài trên người bệnh suy tủy xương vô căn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu, trên người bệnh từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán suy tủy xương vô căn và được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2024 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Phác đồ điều kiện hóa (ĐKH) sử dụng là Fludarabine (Flu) - Cyclophosphamide (Cy) - Antithymocyte Globulin có nguồn gốc từ thỏ (rabbit Antithymocyte Globulin - rATG), và dự phòng bệnh mảnh ghép chống chủ (Graft-versus-Host Disease - GvHD) bằng Methotrexate (MTX) - Cyclosporin A (CsA). **Kết quả nghiên cứu:** Trong 13 người bệnh, 13 trường hợp (100%) biểu hiện thiếu máu và 8 trường hợp (61,54%) biểu hiện xuất huyết, đây là các triệu chứng lâm sàng thường gặp khi nhập viện. Có 11 trường hợp (84,6%) mọc mảnh ghép, 2 trường hợp

(15,4%) tử vong trong quá trình ghép do biến chứng nhiễm trùng. Không ghi nhận thải ghép. Với thời gian theo dõi trung vị là 23 tháng, xác suất sống còn toàn bộ (Overall Survival - OS) và xác suất sống không GvHD/không tái phát (GvHD - Free Relapse - Free Survival - GRFS) ước tính sau 2 năm là 84,6%. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt (BCH) trung vị là 16 ngày. Thời gian hồi phục tiểu cầu (TC) trung vị là 24 ngày. Các biến chứng thường gặp sau ghép bao gồm: sốt giảm bạch cầu hạt, loét miệng/tiêu hóa, tái hoạt Cytomegalovirus (CMV). **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho người bệnh trẻ tuổi mắc suy tủy xương vô căn.

Từ khóa: Suy tủy xương, Fludarabine - Cyclophosphamide - rATG, ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

SUMMARY

**INITIAL OUTCOMES OF
ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANSPLANTATION IN
ADULTS WITH APLASTIC ANEMIA
USING FLUDARABINE-
CYCLOPHOSPHAMIDE-RABBIT
ANTITHYMOCYTE GLOBULIN
CONDITIONING REGIMEN AT THE
BLOOD TRANSFUSION
HEMATOLOGY HOSPITAL**

¹*Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh*

²*Bệnh viện Truyền máu Huyết học*

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Văn Mẫn

SĐT: 0975449818

Email: huynhvman@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Aims: To describe the clinical characteristics, outcomes, and post-transplant complications of allogeneic stem cell transplantation in patients with aplastic anemia.

Materials and Methods: This retrospective case series included patients aged ≥ 18 years diagnosed with aplastic anemia, who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2018 to December 2024. The conditioning regimen comprised Fludarabine (Flu) - Cyclophosphamide (Cy) - rabbit Antithymocyte Globulin - rATG (rATG). Graft-versus-host disease (GvHD) prophylaxis was administered using Methotrexate (MTX) and Cyclosporin A (CsA). **Results:** Among the 13 patients, 13 cases (100%) presented with anemia and 8 cases (61.54%) with bleeding, which were the most common clinical symptoms at admission. Engraftment was achieved in 11 cases (84.6%), and 2 cases (15.4%) experienced transplant-related mortality due to infectious complications. Graft rejection was not observed in any patient. With a median follow-up time of 23 months, the estimated 2-year overall survival (OS) and GvHD - Free Relapse - Free Survival (GRFS) rates were 84.6%. The median neutrophil engraftment time was 16 days, and the median platelet engraftment time was 24 days. The most common post-transplant complications included febrile neutropenia, oral/gastrointestinal mucositis and cytomegalovirus (CMV) reactivation.

Conclusion: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a safe and effective therapeutic approach for young patients with idiopathic aplastic anemia.

Keywords: Aplastic anemia, Fludarabine - Cyclophosphamide - rATG, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương vô căn là bệnh lý đặc trưng bởi giảm số lượng và chức năng tế bào gốc tạo máu chủ yếu thông qua cơ chế miễn dịch, kết quả là giảm các dòng tế bào máu ngoại vi. Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là phương pháp có thể chữa khỏi bệnh, mang lại hiệu quả cao, thông qua truyền tế bào gốc tạo máu từ người cho cùng hoặc không cùng huyết thống và phù hợp kháng nguyên bạch cầu người (Human Leukocyte Antigen - HLA), nhằm hồi phục sự tạo máu của tủy xương. Nhiều phác đồ điều kiện hóa trước ghép đã được đề xuất. Phác đồ điều kiện hóa dựa trên Antithymocyte Globulin (ATG) và Cyclophosphamide (Cy) mang lại hiệu quả cao [1]. Việc bổ sung thêm Fludarabine (Flu) giúp tăng khả năng ức chế tủy xương, tăng khả năng mọc mảnh ghép, giảm thải ghép, đặc biệt là người bệnh đã được truyền máu nhiều lần, điều trị ức chế miễn dịch trước đó hay lớn tuổi [2], [3], [4]. Sử dụng ATG có nguồn gốc từ thỏ (rATG) đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ bệnh mảnh ghép chống chủ cấp (Acute Graft-Versus-Host Disease - aGvHD) hơn so với ATG có nguồn gốc từ ngựa [5].

Hiện nay, số lượng người bệnh suy tủy xương vô căn được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài đang có xu hướng gia tăng, nhờ sự phát triển của kỹ thuật ghép tế bào gốc tạo máu, thay đổi phác đồ điều kiện hóa và những nỗ lực giảm thiểu các độc tính sau ghép. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, phác đồ điều kiện hóa với Fludarabine-Cyclophosphamide- rATG đã được sử dụng trong ghép tế bào gốc tạo máu ở người bệnh suy tủy xương vô căn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích bước đầu đánh giá kết quả điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài ở người lớn mắc suy tủy

xương vô căn, sử dụng phác đồ điều kiện hóa Fludarabine – Cyclophosphamide - rATG.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả người bệnh từ 18 tuổi trở lên, chẩn đoán xác định suy tủy xương vô căn, được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

- *Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2024.

- *Địa điểm nghiên cứu:* Khoa Ghép tế bào gốc – Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- *Tiêu chuẩn chọn mẫu:*

- Người bệnh từ 18 tuổi trở lên.

- Chẩn đoán suy tủy xương vô căn mức độ nặng, rất nặng hoặc mức độ trung bình phụ thuộc truyền máu theo Nghiên cứu về Thiếu máu bất sản tủy và giảm bạch cầu hạt Quốc tế [6] và phân loại theo Camitta [7], bổ sung bởi Bacigalupo [8], được ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài.

- *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Mặc bệnh lý ác tính khác kèm theo.

- Đã từng ghép tế bào gốc tạo máu trước đây.

2.3. Nguồn tế bào gốc, phác đồ điều kiện hóa, dự phòng GvHD

- Tất cả người bệnh đều nhận nguồn tế bào gốc từ anh chị em ruột, phù hợp HLA 10/10.

- Tế bào gốc được thu thập từ máu ngoại biên.

- Phác đồ điều kiện hóa gồm Fludarabine- Cyclophosphamide- rATG. Dự phòng GvHD với MTX và CsA.

- Phân tích chimerism để đánh giá mức mảnh ghép được thực hiện vào các ngày +28, +60, +120, +180 và sau một năm.

2.4. Một số định nghĩa

- Ngày ghép (Ngày 0) được định nghĩa là ngày truyền tế bào gốc.

- Ngày mọc bạch cầu hạt được định nghĩa là ngày đầu tiên trong 3 ngày liên tiếp có số lượng bạch cầu hạt $> 0,5$ k/ul.

- Ngày mọc tiểu cầu được định nghĩa là ngày đầu tiên trong 7 ngày liên tiếp có số lượng tiểu cầu > 20 k/ul mà không cần truyền tiểu cầu.

- Thất bại mọc mảnh ghép nguyên phát (Primary Graft Failure- PGF) được định nghĩa là tình trạng số lượng bạch cầu hạt không đạt $> 0,5$ k/ul trong vòng 28 ngày đầu sau ghép.

- Thất bại mọc mảnh ghép thứ phát (Secondary Graft Failure - SGF) được đặc trưng bởi sự suy giảm số lượng bạch cầu hạt $< 0,5$ k/ul sau khi đã mọc mảnh ghép, mà không có bằng chứng của bệnh tái phát, nhiễm trùng hoặc do độc tính của thuốc.

- Thời gian sống toàn bộ (OS) được tính từ ngày ghép tế bào gốc đến ngày người bệnh tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc đến lần theo dõi cuối cùng.

- Thời gian sống không GvHD/không tái phát là thời gian từ ngày ghép đến khi xuất hiện GvHD cấp độ III - IV hoặc GvHD mạn cần điều trị ức chế miễn dịch toàn thân hoặc tái phát (bao gồm cả thải ghép nguyên phát hay thứ phát) hoặc tử vong vì bất cứ nguyên nhân nào.

2.5. Phương pháp thống kê được áp dụng

- Số liệu sau khi được thu thập được xử lý qua phần mềm IBM SPSS Statistics 27.

- Thống kê mô tả:

- Biến số định tính: Số liệu được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm.

- Biến số định lượng: Đối với các biến số có phân phối chuẩn, số liệu được trình bày

dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn. Đối với các biến số không có phân phối chuẩn, số liệu được trình bày dưới dạng trung vị – nhỏ nhất, lớn nhất.

• Thống kê phân tích: Sử dụng đường cong Kaplan-Meier, kiểm định Log-rank để ước tính OS, GRFS của người bệnh. Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95% không chứa giá trị 1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm trước ghép

Nghiên cứu được thực hiện trên 13 người bệnh (6 người bệnh nam, 7 người bệnh nữ), với độ tuổi trung bình là 32 tuổi, (từ 18 đến 45 tuổi). Phân độ suy tủy xương ghi nhận

chủ yếu ở mức độ nặng và rất nặng (12 trường hợp). Tỷ lệ người bệnh có đồng mắc đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - PNH) là 4 trường hợp (30,8%). Đa số người bệnh chưa được điều trị đặc hiệu trước ghép (92,3%), ghi nhận 1 trường hợp thất bại với liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó. Thời gian trung vị từ thời điểm chẩn đoán đến ngày ghép là 2 tháng, trong đó sớm nhất là 1 tháng và muộn nhất là 170 tháng. Tất cả người bệnh đều có biểu hiện thiếu máu ở thời điểm nhập viện, xuất huyết là triệu chứng lâm sàng thường gặp thứ hai chiếm 61,54%, chủ yếu biểu hiện ở da hay niêm mạc.

Bảng 1. Đặc điểm của người bệnh trước ghép

Đặc điểm của người bệnh trước ghép		Số lượng (%) N = 13	Trung vị (Nhỏ nhất – Lớn nhất)
Giới tính	Nam	6 (46,2)	
	Nữ	7 (53,8)	
Phân độ suy tủy	Trung bình	1 (7,7)	
	Nặng	8 (61,5)	
	Rất nặng	4 (30,8)	
Nhóm tuổi	18 - 40	11 (39,29)	
	> 40	2 (7,14)	
Có quần thể PNH	Không	9 (69,2)	
	Có	4 (30,8)	
Số đơn vị hồng cầu lắng truyền trước ghép (đơn vị)			7 (1 - 142)
Số đơn vị tiểu cầu truyền trước ghép (đơn vị)			11 (4 - 25)
Thời gian từ lúc chẩn đoán đến ghép (tháng)			2 (1 - 170)
Triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện	Thiếu máu	13 (100)	
	Xuất huyết	8 (61,54)	
	Nhiễm trùng	2 (15,38)	
Điều trị trước ghép	Ức chế miễn dịch	1 (8)	
	Không điều trị	12 (92)	

3.2. Đặc điểm người bệnh trong ghép

Tất cả người bệnh đều được ghép tế bào gốc đồng loài từ anh chị em ruột, phù hợp

HLA 10/10, với nguồn tế bào gốc thu thập từ máu ngoại vi. Liều CD34 trung vị là $7 \times 10^6/\text{kg}$.

Phác đồ điều kiện hóa được sử dụng gồm Fludarabine – Cyclophosphamide - rATG. Cụ thể, 12 người bệnh (92,3%) được điều trị với Flu 30mg/m²/ngày (ngày -6 đến ngày -3), Cy 25mg/kg/ngày (ngày -6 đến ngày -3), và rATG 5mg/kg/ngày (ngày -7 đến ngày -3). Một trường hợp (7,7%) có tiền sử thất bại

với liệu pháp ức chế miễn dịch trước đó được điều chỉnh phác đồ điều kiện hóa với Flu 25mg/m²/ngày (ngày -7 đến ngày -3), Cy 50mg/kg/ngày (ngày -5 đến ngày -2), và rATG-F 5mg/kg/ngày (ngày -6 đến ngày -2).

Tất cả người bệnh đều được dự phòng GvHD bằng với MTX và CsA.

Bảng 2. Đặc điểm người bệnh trong ghép

Đặc điểm người bệnh trong ghép		Số lượng (%) N = 13	Trung vị (Nhỏ nhất – Lớn nhất)
Liều CD34 (10 ⁶ /kg)			7 (5,41 - 7,59)
Chỉ định ghép	Mức độ trung bình phụ thuộc truyền máu	1 (7,7)	
	Mức độ nặng/rất nặng	12 (92,3)	
Quan hệ với người nhận	Anh	1 (7,7)	
	Chị	3 (23,1)	
	Em	9 (69,2)	
Giới tính người cho – người nhận	Cùng giới	6 (46,2)	
	Khác giới	7 (53,8)	
Nhóm máu người cho – người nhận	Cùng nhóm máu	9 (69,2)	
	Khác nhóm máu minor	1 (7,7)	
	Khác nhóm máu major	3 (23,1)	

3.3. Kết quả ghép tế bào gốc

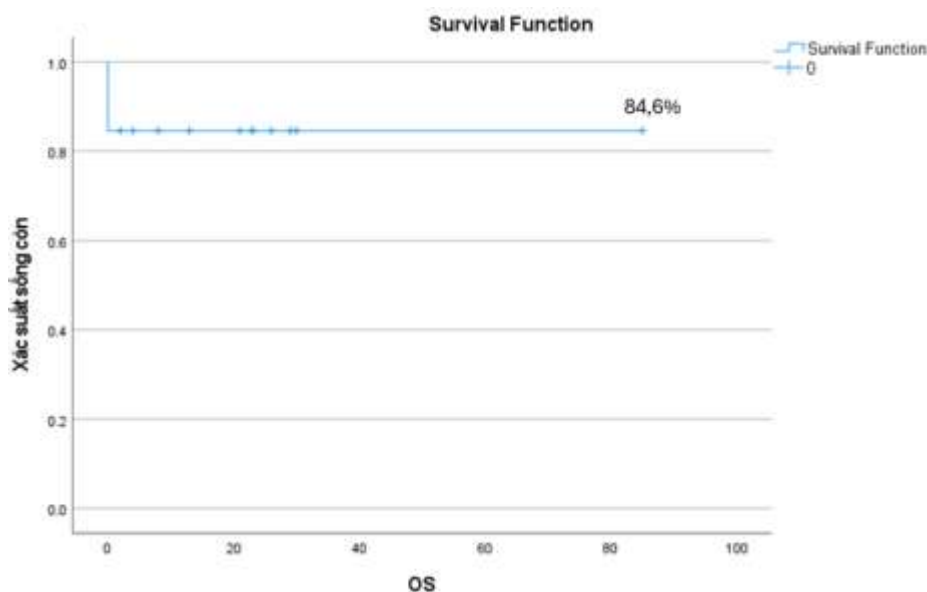
Trong nghiên cứu này, có 11 trường hợp mọc mảnh ghép, tỷ lệ mọc mảnh ghép là 84,6%. Có 2 trường hợp tử vong vào ngày 8 do nhiễm Klebsiella Pneumonia, không ghi

nhận thải ghép ở nhóm mọc mảnh ghép. Thời gian hồi phục bạch cầu hạt và tiểu cầu trung vị lần lượt là 16 và 24 ngày. Với thời gian theo dõi trung vị là 23 tháng, OS và GRFS ước tính sau 2 năm đều là 84,6%.

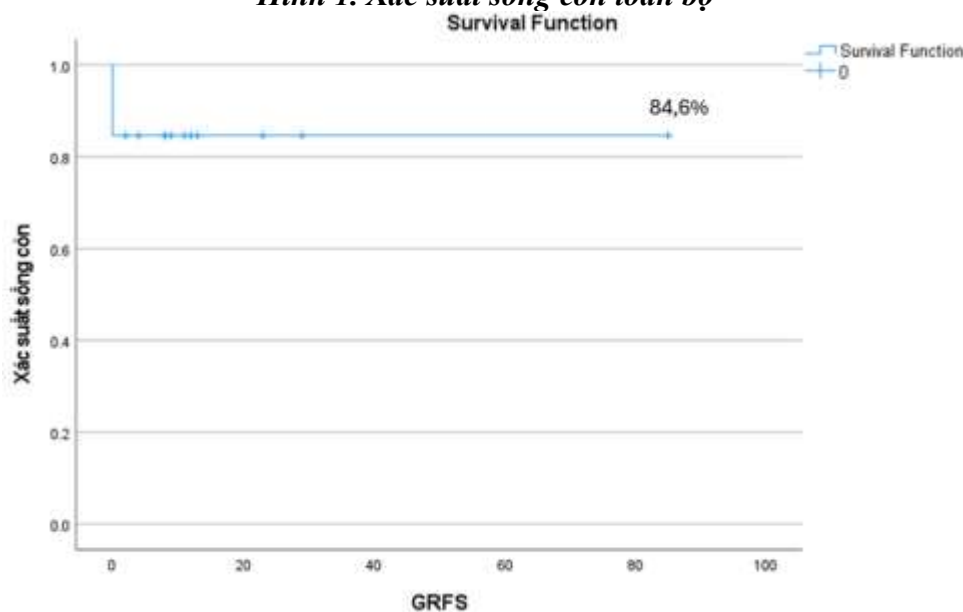
Bảng 3. Kết quả ghép tế bào gốc

Kết quả ghép tế bào gốc	Số lượng (%) N = 13	Trung vị (Nhỏ nhất – Lớn nhất)
Ngày hồi phục BCH (ngày)		16 (12 - 21)
Ngày hồi phục TC (ngày)		24 (14 - 34)
Mọc mảnh ghép	11 (84,6)	
Tử vong trong ghép	2 (15,4)	
OS ước tính sau 2 năm (%)		84,6 %
GRFS sau 2 năm		84,6 %

Ghi chú: BCH: Bạch cầu hạt; TC: Tiểu cầu; OS: Xác suất sống còn toàn bộ; GRFS: Xác suất sống không GvHD/không tái phát



Hình 1. Xác suất sống còn toàn bộ



Hình 2. Xác suất sống không GvHD/không tái phát

3.4. Biến chứng sau ghép

Sốt giảm bạch cầu hạt sau ghép được ghi nhận ở toàn bộ người bệnh. Tái hoạt CMV là biến chứng phổ biến thứ 2 (69,2%), và đều đáp ứng tốt với Ganciclovir hoặc Valganciclovir. Có 7 trường hợp (53,8%) bị loét miệng và đường tiêu hóa. Biến chứng nhiễm trùng gặp ở 6 trường hợp (46,2%),

trong đó có 4 trường hợp nhiễm trùng huyết (3 người bệnh dương tính với *Klebsiella Pneumoniae* và 1 người bệnh dương tính với *Klebsiella Pneumoniae* kèm *Staphylococcus Haemolyticus*).

Phân tích 4 trường hợp nhiễm trùng *Klebsiella Pneumoniae*, chúng tôi ghi nhận cả 2 trường hợp tử vong đều nhiễm

Klebsiella Pneumoniae đa kháng, không đáp ứng với kháng sinh. 2 trường hợp còn lại là Klebsiella Pneumoniae còn nhạy với nhiều kháng sinh.

Ghi nhận 6 trường hợp (46,2%) có suy thận cấp và đều tự hồi phục. Không ghi nhận biến chứng GvHD cấp. Có 4 trường hợp ghi

nhận mắc GvHD mạn, tất cả đều ở mức độ nhẹ. Cụ thể, 3 trường hợp GvHD mạn (Chronic Graft-Versus-Host Disease - cGvHD) ở da đều đáp ứng với Corticoid bôi, 1 trường hợp cGvHD gan cũng đáp ứng với tăng liều CsA.

Bảng 4. Biến chứng sau ghép

Biến chứng sau ghép		Số lượng (%) N = 13
Sốt giảm BCH		13 (100)
Tái hoạt CMV		9 (69,2)
Loét miệng/Tiêu hóa		7 (53,8)
Suy thận cấp		6 (46,2)
cGvHD	cGvHD da	3 (23)
	cGvHD gan	1 (7,7)
Biến chứng nhiễm trùng		6 (46,2)

Ghi chú: BCH: Bạch cầu hạt; CMV: Cytomegalovirus; cGvHD: Bệnh mảnh ghép chống chủ mạn

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 13 người lớn, chẩn đoán suy tủy xương vô căn và được ghép tế bào gốc tạo máu. Phần lớn người bệnh chưa được điều trị trước ghép cho thấy sự tiếp cận sớm với liệu pháp ghép tế bào gốc, phù hợp với các hướng dẫn điều trị suy tủy xương vô căn trên thế giới [9]. Chúng tôi lựa chọn phác đồ điều kiện hóa gồm Flu – Cy – rATG dựa trên cơ sở nghiên cứu của N. Bejanyan [5] đã chứng minh rATG giúp giảm tỷ lệ aGvHD hơn so với ATG ngựa. Ngoài ra, việc bổ sung thêm Fludarabin vào phác đồ điều kiện hóa còn cải thiện tỷ lệ sống còn và giảm tỷ lệ thải ghép [3].

Thời gian hồi phục BCH và TC trung vị lần lượt là 16 (12 - 21) ngày và 24 (14 - 34)

ngày, tương đương với báo cáo của Chaudhry [10] thực hiện trên 147 người bệnh suy tủy xương vô căn được ghép tế bào gốc với phác đồ điều kiện hóa gồm Flu - Cy - ATG ghi nhận thời gian hồi phục BCH và TC trung vị lần lượt là 13 (10 - 20) và 20 (14 - 43) ngày.

OS ước tính sau 2 năm trong nghiên cứu chúng tôi là 84,6%. Kết quả này tương đương với báo cáo của Chaudhry [10], với thời gian theo dõi trung vị là 32 tháng, OS ước tính là 83,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận 2 trường hợp tử vong trong quá trình ghép (ngày +8) vì biến chứng nhiễm *Klebsiella pneumoniae* đa kháng, các trường hợp còn lại đều mọc mảnh ghép và tiếp tục được theo dõi. GRFS ước tính sau 2 năm là 84,6%, nguyên nhân dẫn đến biến cố GRFS là do tử vong trong quá trình ghép (33,3%). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả GRFS cao hơn so với báo cáo của R. Devillier [11], có thể là nhờ dự phòng GvHD

bằng MTX và CsA ở tất cả người bệnh làm giảm biến chứng GvHD.

Phân tích 2 trường hợp tử vong, chúng tôi ghi nhận: Trường hợp 1, người bệnh 35 tuổi, thất bại với điều trị ức chế miễn dịch trước đó, đã truyền 142 đơn vị hồng cầu lắng trước ghép, có biến chứng ứ sắt ở gan và tim, thời gian từ lúc chẩn đoán đến khi ghép là 170 tháng, dài nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Trường hợp 2, người bệnh 35 tuổi, có tiền căn nhiễm *Klebsiella pneumoniae* đa kháng trong vòng 2 tháng trước ghép. Điều này gợi ý thời gian từ lúc chẩn đoán tới khi ghép số lượng đơn vị hồng cầu lắng trước truyền hay tiền căn nhiễm trùng đa kháng trước ghép có thể ảnh hưởng tới kết cục, tuy nhiên vì cỡ mẫu nhỏ nên cần mở rộng nghiên cứu ở cỡ mẫu lớn hơn để có thể kết luận.

Phác đồ điều kiện hóa bao gồm Flu - Cy - ATG cho thấy cải thiện OS, tỷ lệ thải ghép, tỷ lệ GvHD mạn theo nghiên cứu của Raheel Iftikhar [4]. Xét về nguồn tế bào gốc từ máu ngoại biên, Raheel Iftikhar cũng ghi nhận nhóm người bệnh nhận phác đồ điều kiện hóa từ Flu - Cy - ATG có OS cao hơn nhóm chỉ nhận Cy-ATG, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,054$).

Về biến chứng sau ghép, biến chứng nhiễm trùng là nguyên nhân duy nhất gây tử vong sau ghép. Tất cả những trường hợp nhiễm trùng huyết đều dương tính với *Klebsiella Pneumoniae* một lần nữa nhấn mạnh vai trò của việc quản lý nhiễm trùng sau ghép. Tỷ lệ tái hoạt CMV trong nghiên cứu của chúng tôi là 69,2%, cao hơn so với báo cáo của thế giới [12], và tái hoạt CMV làm giảm xác suất OS có ý nghĩa thống kê [12]. Tỷ lệ thải ghép trong nghiên cứu của chúng tôi là 0% và không ghi nhận biến chứng aGvHD, kết quả này phù hợp với việc bổ sung Fludarabine và sử dụng rATG vào

phác đồ điều kiện hóa trước ghép giúp giảm tỷ lệ aGvHD và thải ghép.

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài từ người cho phù hợp HLA hoàn toàn là phương pháp điều trị hiệu quả cho người bệnh suy tủy xương vô căn mức độ trung bình phụ thuộc truyền máu - nặng - rất nặng. Nhiễm trùng sau ghép là biến chứng nghiêm trọng và cần có các biện pháp kiểm soát tốt hơn.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn một vài hạn chế cơ mẫu nhỏ và chỉ được thực hiện trong một trung tâm duy nhất. Chúng tôi kiến nghị cần mở rộng nghiên cứu với quy mô lớn hơn và đa trung tâm hơn để xác minh kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Konopacki J, Porcher R, Robin M, et al.** Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. May 2012;97(5):710-6. doi: 10.3324/haematol.2011.050096.
2. **Yang D, Yang J, Hu X, et al.** Aplastic Anemia Preconditioned with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Anti-Thymocyte Globulin. *Ann Transplant*. Aug 9 2019;24:461-471. doi:10.12659/aot.915696.
3. **Kim H, Lee JH, Joo YD, et al.** A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. Sep 2012;91(9):1459-69. doi:10.1007/s00277-012-1462-x.

4. **Iftikhar R, Chaudhry QUN, Satti TM, Mahmood SK, Ghafoor T, Shamshad GU, Shahbaz N, Khan MA, Khattak TA, Rehman J, Farhan M, Humayun S, Haq H, Naqvi SAA, Anwer F, Satti HS, Ahmed P.** Comparison of Conventional Cyclophosphamide versus Fludarabine-Based Conditioning in High-Risk Aplastic Anemia Patients Undergoing Matched-Related Donor Transplantation. *Clin Hematol Int.* 2020 May 18;2(2):82-91. doi: 10.2991/chi.d.200426.001. PMID: 34595447; PMCID: PMC8432348.
5. **Bejanyan N, Kim S, Hebert KM, et al.** Choice of conditioning regimens for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood Adv.* Oct 22 2019;3(20): 3123-3131. doi:10.1182/bloodadvances.2019000722.
6. **Heimpel H.** Incidence of Aplastic Anemia: The Relevance of Diagnostic Criteria. *Blood.* 1987/12/01/ 1987;70(6):1718-1721. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V70.6.1718.1718>.
7. **Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG.** Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. 1975.
8. **Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al.** Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT* SAA Working Party. *British journal of haematology.* 1988;70(2):177–182.
9. **Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology.* 2024; 204(3): 784-804. doi:<https://doi.org/10.1111/bjh.19236>.
10. **Chaudhry QUN, Iftikhar R, Satti TM, et al.** Outcome of Fludarabine-Based Conditioning in High-Risk Aplastic Anemia Patients Undergoing Matched Related Donor Transplantation: A Single-Center Study from Pakistan. *Biol Blood Marrow Transplant.* Dec 2019;25(12): 2375-2382. doi:10.1016/j.bbmt.2019.07.029.
11. **Devillier R, Eikema DJ, Dufour C, et al.** Graft-versus-host disease and relapse/rejection-free survival after allogeneic transplantation for idiopathic severe aplastic anemia: a comprehensive analysis from the SAAWP of the EBMT. *Haematologica.* Sep 1 2023;108(9):2305-2315. doi:10.3324/haematol.2022.281876.
12. **Takenaka K, Onishi Y, Mori T, et al.** Negative Impact of Cytomegalovirus Reactivation on Survival in Adult Patients with Aplastic Anemia after an Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report from Transplantation-Related Complication and Adult Aplastic Anemia Working Groups of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2021/01/01/ 2021;27(1):82.e1-82.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.10.001>.

HIỆU QUẢ 10 NĂM GHÉP TẾ BÀO GỐC MÁU NGOẠI VI TỰ THÂN Ở NGƯỜI BỆNH ĐA U TỬY TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Trần Thanh Tùng¹, Lê Phước Đạm¹, Trương Phạm Hồng Diễm¹,
Nguyễn Văn Thọ¹, Huỳnh Anh Dũng¹, Nguyễn Thị Bé Út¹,
Phùng Thị Tố Trang¹, Lê Thị Kim Châu¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân (APBSCT) là phương pháp điều trị chuẩn cho người bệnh đa u tủy có thể trạng tốt, giúp cải thiện đáp ứng và kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển. Việc đánh giá toàn diện các chỉ số sống còn, biến chứng và yếu tố tiên lượng sau ghép sẽ giúp hoàn thiện chiến lược điều trị và theo dõi người bệnh đa u tủy trong thực hành lâm sàng. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị của ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân (APBSCT) ở người bệnh đa u tủy tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong giai đoạn 2014-2024. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 85 người bệnh đa u tủy được ghép APBSCT từ tháng 01/2014 đến tháng 12/2024. Các biến số gồm: đáp ứng điều trị, PFS, OS, biến chứng sau ghép. **Kết quả:** Tuổi trung vị 55 (29-68), tỷ lệ nam/nữ gần tương đương. Có 80% mới chẩn đoán, 20% tái phát hoặc kháng trị. Trước ghép: 58,8% đạt VGPR, 41,2% đạt PR. Sau ghép, thời gian theo dõi trung vị PFS là 69 tháng, OS là 64 tháng. Biến chứng thường gặp: sốt giảm bạch cầu hạt (56,5%), loét miệng và tiêu chảy chủ yếu độ I-II. Không ghi nhận tử vong trong

ghép. Chưa ghi nhận yếu tố tiên lượng ảnh hưởng OS. **Kết luận:** Ghép tế bào gốc tự thân tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy hiệu quả cao và an toàn.

Từ khóa: Đa u tủy, ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân, thời gian sống bệnh không tiến triển, thời gian sống toàn bộ.

SUMMARY

TEN-YEAR OUTCOMES OS AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA AT CHO RAY HOSPITAL

Research Problem: Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (APBSCT) is the standard treatment for patients with multiple myeloma who are in good physical condition, as it improves treatment response and prolongs progression-free survival. A comprehensive evaluation of survival indicators, complications, and prognostic factors after transplantation will help refine treatment strategies and patient monitoring in clinical practice for multiple myeloma. **Objective:** To evaluate the treatment outcomes of autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) in patients with multiple myeloma (MM) at Cho Ray Hospital over a 10-year period (2014–2024). **Subjects and Methods:** This is a retrospective descriptive study conducted on 85 patients with multiple myeloma who underwent APBSCT from January 2014 to December 2024. Variables include treatment response, progression-free survival

¹Khoa Huyết học – Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Lê Phước Đạm

SĐT: 0938778261

Email: drledam.phanan@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

(PFS), overall survival (OS), and post-transplant complications. **Results:** The median age was 55 years (range 29–68), with a nearly equal male-to-female ratio. Of the patients, 80% were newly diagnosed, and 20% had relapsed or refractory disease. Before transplantation, 58.8% achieved VGPR and 41.2% achieved PR. After transplantation, the median follow-up time for PFS was 69 months and for OS was 64 months. Common complications included febrile neutropenia (56.5%), with most cases of oral mucositis and diarrhea being grade I–II. No transplant-related mortality was recorded. No prognostic factors affecting OS were identified. **Conclusion:** APBSCT is a highly effective and well-tolerated treatment option for multiple myeloma patients.

Keywords: multiple myeloma, autologous stem cell transplantation, progression-free survival, overall survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (ĐUTX) là một bệnh lý ác tính dòng tương bào, gây tổn thương xương, thiếu máu, suy thận và rối loạn miễn dịch. Đây là một trong những bệnh lý huyết học ác tính phổ biến, chiếm khoảng 10% các bệnh máu ác và ngày càng gia tăng do dân số già hóa. Nhờ tiến bộ trong chẩn đoán, hiểu biết về sinh lý bệnh, cũng như sự xuất hiện của các thuốc điều trị thế hệ mới (IMiDs, proteasome inhibitors, kháng thể đơn dòng), tiên lượng sống còn của người bệnh ĐUTX đã được cải thiện rõ rệt trong hai thập kỷ gần đây.

Ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân (APBSCT) là một chiến lược điều trị tiêu chuẩn đối với người bệnh ĐUTX dưới 65–70 tuổi có thể trạng phù hợp và đạt đáp ứng tốt sau điều trị cảm ứng. Nhiều nghiên cứu quốc tế, tiêu biểu như IFM/DFCI 2009 và

DETERMINATION (2022), đã chứng minh rằng APBSCT giúp kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS), với OS duy trì ở mức cao, dù chưa luôn có khác biệt thống kê so với các phác đồ không ghép.

Tại Việt Nam, các trung tâm lớn như Viện Huyết học – Truyền máu TW, Bệnh viện Truyền máu Huyết học và Bệnh viện Chợ Rẫy đã triển khai ghép tự thân cho ĐUTX từ nhiều năm qua. Các nghiên cứu trong nước trước đây, ghi nhận PFS-2 năm chỉ khoảng 59%, OS chưa vượt ngưỡng 80%. Tuy nhiên, trong bối cảnh hiện nay với sự tiếp cận rộng rãi hơn các thuốc điều trị mới, cải thiện điều kiện ghép, kiểm soát nhiễm khuẩn tốt hơn, thì hiệu quả và độ an toàn của APBSCT tại Việt Nam cần được đánh giá lại trên cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài hơn.

Từ đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả 10 năm của ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân tại Bệnh viện Chợ Rẫy – từ góc độ thực hành lâm sàng, bao gồm các chỉ số sống còn, đáp ứng, biến chứng và các yếu tố tiên lượng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Hồ sơ bệnh án của người bệnh được chẩn đoán đa u tủy và được ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/2014 đến 12/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu loạt ca.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Người bệnh được chẩn đoán xác định đa u tủy theo tiêu chuẩn của IMWG, được thực hiện ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân, có đầy đủ dữ liệu theo dõi sau ghép (ít nhất là 12 tháng).

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ thiếu dữ liệu quan trọng hoặc người bệnh mất dấu theo dõi ngay sau ghép (<3 tháng).

Thu thập số liệu: Trích xuất dữ liệu từ hồ sơ bệnh án, ghi nhận các biến số bao gồm:

Tại thời điểm trước ghép: Tuổi, giới tính, tình trạng bệnh tại thời điểm chẩn đoán, u tương bào, chỉ số creatinine, chỉ số $\beta 2$ -microglobulin, xếp nhóm giai đoạn, xếp nhóm nguy cơ, phác đồ điều trị.

Tại thời điểm ghép tế bào gốc: đánh giá mức độ đáp ứng sau điều trị tấn công, phương pháp lưu trữ tế bào gốc, số lượng tế bào CD34+, liều Melphalan.

Thời điểm sau ghép tế bào gốc: Tác dụng phụ không mong muốn; thời gian giảm

bạch cầu hạt, tiểu cầu; thời gian hồi phục bạch cầu hạt, tiểu cầu.

Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0, phân tích Kaplan-Meier để ước lượng OS và PFS, phân tích đa biến Cox regression để xác định yếu tố tiên lượng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi khảo sát 85 hồ sơ bệnh án đạt tiêu chuẩn lựa chọn, ghi nhận một số kết quả sau:

3.1. Đặc điểm dân số: Tuổi trung vị 55 (29–68); tỷ lệ nam/nữ: 42/43 (tỷ lệ: 1:1).

3.2. Đặc điểm tại thời điểm trước ghép tế bào gốc

Bảng 1. Đặc điểm tại thời điểm ghép tế bào gốc

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Tình trạng bệnh lúc chẩn đoán	
Mới chẩn đoán	68 (80%)
Tái phát/Kháng trị	17 (20%)
U tương bào	
Có	15 (17,6%)
Không	70 (82,4%)
Tổn thương thận	
Creatinin $\geq 2\text{mg}\%$	21 (24,7%)
Creatinin $< 2\text{mg}\%$	64 (75,3%)
M-Protein	
IgG	40 (47,1%)
IgA	25 (29,4%)
IgE	01 (1,2%)
Kappa	49 (57,6%)
Lambda	22 (25,9%)
Chỉ số B₂-microglobulin	
$< 2500\mu\text{g/L}$	18 (21,2%)
2500 – $< 5500\mu\text{g/L}$	30 (35,3%)
$\geq 5500\mu\text{g/L}$	37 (43,4%)

Giai đoạn bệnh	
Giai đoạn I	19 (22,4%)
Giai đoạn II	29 (34,1%)
Giai đoạn III	37 (43,5%)
Nhóm nguy cơ	
Cao	46 (54,1%)
Chuẩn	39 (45,9%)
Phác đồ điều trị trước ghép	
Phác đồ 02 thuốc (VD)	19 (22,4%)
Phác đồ 03 thuốc (VCD, VTD, VRd)	47 (55,3%)
Phác đồ 04 thuốc (DVTD)	01 (1,2%)
≥02 phác đồ	17 (20%)

VD: Bortezomib+Dexamethasone; VTD: Bortezomib+Thalidomide+Dexamethasone, VRd: Bortezomib+Lenalidomide+Dexamethasone, DVTD: Daratumumab+VTD.

3.3. Đặc điểm tại thời điểm ghép tế bào gốc

Bảng 2. Đặc điểm tại thời điểm ghép tế bào gốc

Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Mức độ đáp ứng trước ghép	
Đáp ứng một phần rất tốt	50 (58,8%)
Đáp ứng một phần	35 (41,2%)
Phương pháp bảo quản TBG	
4°C	06 (7,1%)
-80°C	26 (30,6%)
-196°C	53 (62,4%)
Liều Melphalan	
200mg/m ²	75 (88,2%)
140mg/m ²	10 (11,8%)
Số lượng tế bào gốc CD34+(x106/kg cân nặng người bệnh): 3,5 (2,5 – 4,2)	

3.4. Đặc điểm tại thời điểm sau ghép tế bào gốc

Tác dụng không mong muốn liên quan đến tiêu hóa

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn liên quan đến tiêu hóa

Mức độ tổn thương	Số người bệnh (%)
Nôn ói	
Không	04 (4,7%)
Độ I - II	81 (95,3%)
Độ III - IV	00
Loét miệng	
Không	09 (10,6%)
Độ I - II	73 (85,9%)
Độ III - IV	03 (3,5%)

Tiêu chảy	
Không	07 (8,2%)
Độ I - II	70 (82,4%)
Độ III - IV	08 (9,4%)

Tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến nhiễm trùng

Bảng 4. Tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến nhiễm trùng

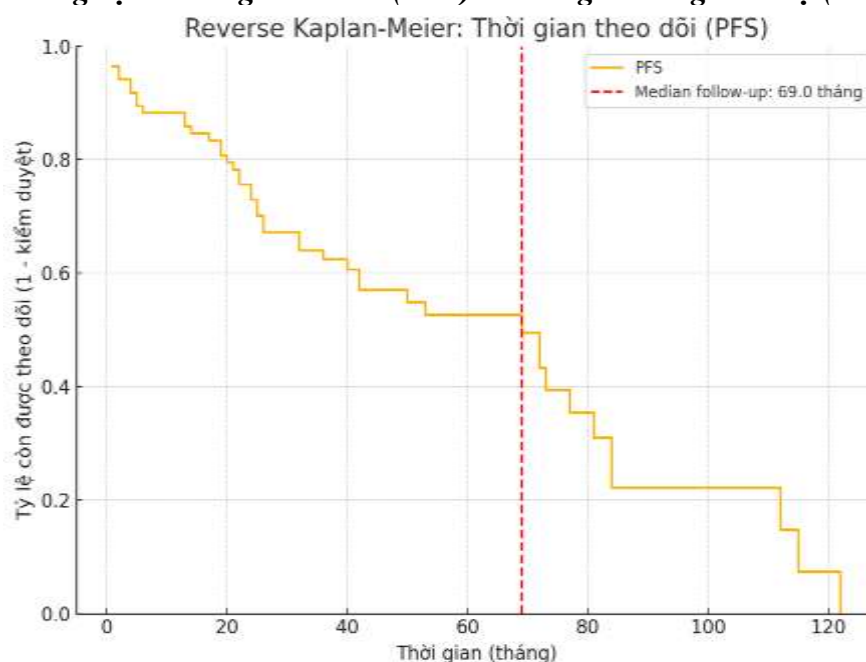
Đặc điểm	Số người bệnh (%)
Sốt giảm bạch cầu hạt	48 (56,5%)
Nhiễm trùng huyết	07 (8,2%)
Sốc nhiễm trùng	01 (1,2%)
Viêm phổi	01 (1,2%)
Nhiễm nấm xâm lấn (nghi ngờ)	03 (3,5%)

Thời điểm giảm và phục hồi số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu

Bảng 5. Thời điểm giảm và phục hồi số lượng bạch cầu hạt và tiểu cầu

Đặc điểm	Ngày giảm (trung vị)	Ngày hồi phục (trung vị)
Bạch cầu hạt	05 (04 – 05)	05 (04 – 06)
Tiểu cầu	11 (10 – 12)	12 – 14)

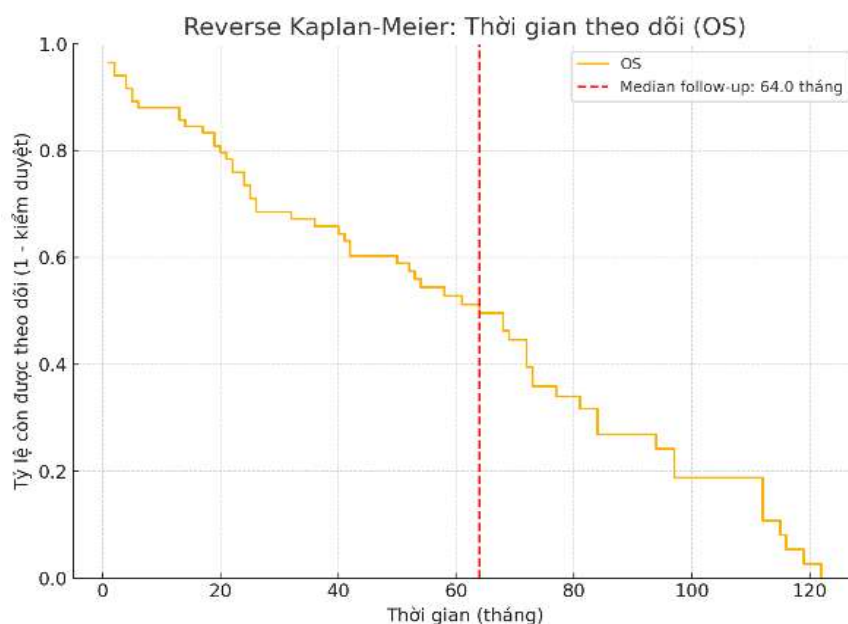
Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS):



Thời điểm	12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	60 tháng
Số người bệnh	75	56	39	30	20

Biểu đồ 1. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS)

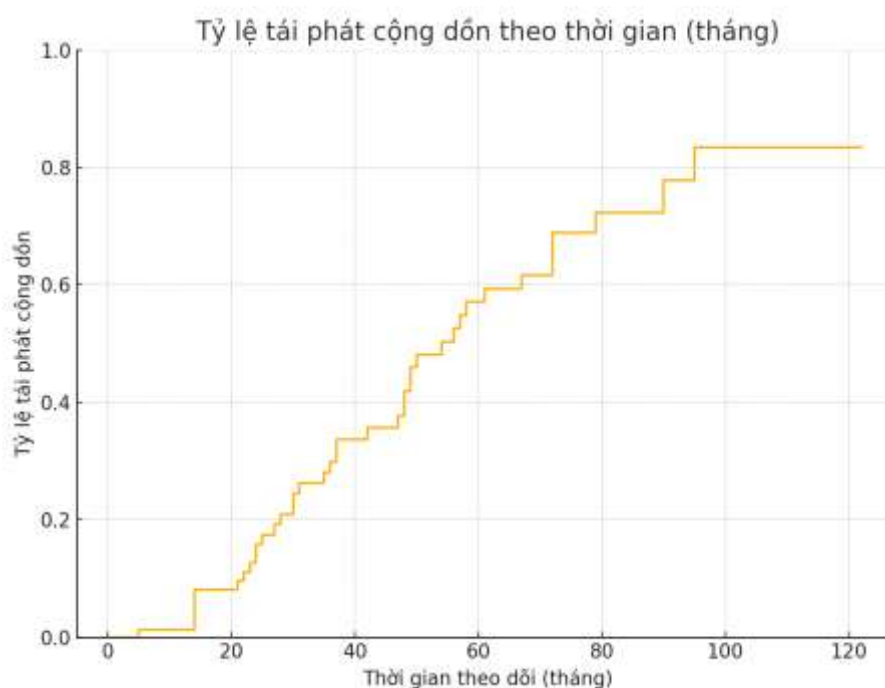
Biểu đồ Reverse Kaplan-Meier cho thấy thời gian theo dõi trung vị cho PFS là khoảng 69 tháng. Tại các mốc 12, 24 và 36 tháng, số người bệnh còn được theo dõi lần lượt là 75, 56 và 39, cho thấy mức độ tin cậy giảm dần.



Thời điểm	12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	60 tháng
Số người bệnh	75	62	50	43	34

Biểu đồ 2. Thời gian sống toàn bộ (OS)

Biểu đồ Reverse Kaplan-Meier cho thấy thời gian theo dõi trung vị đối với OS là 64 tháng. Tại các mốc thời gian 12, 24 và 36 tháng, số người bệnh còn được theo dõi lần lượt là 75, 62 và 50. Kết quả này phản ánh độ sâu và độ tin cậy của dữ liệu OS trong phân tích sống sót.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ tái phát cộng dồn theo thời gian

Biểu đồ tỷ lệ tái phát cộng dồn cho thấy phần lớn các trường hợp tái phát xảy ra trong vòng 36 tháng đầu sau ghép. Tốc độ tái phát chậm dần sau mốc này, phản ánh khả năng kiểm soát bệnh lâu dài ở một số người bệnh.

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến PFS và OS:

Bảng 6. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến PFS và OS

Các yếu tố	PFS (HR)	p
Đơn biến		
U tương bào	2,3 (0,8 – 3,7)	0,05
Giai đoạn bệnh	1,9 (0,6 – 1,6)	0,006
B ₂ -microglobulin	1,8 (0,6 – 6,3)	0,01
Đa biến		
U tương bào	0,36 (0,15 – 0,8)	0,02

Chưa ghi nhận các yếu tố ảnh hưởng đến OS.

Giai đoạn bệnh có ý nghĩa tiên lượng trên đơn biến ($p = 0,006$), cho thấy người bệnh ở giai đoạn muộn có nguy cơ tái phát cao hơn so với giai đoạn sớm. Điều này phản ánh tính chất tiến triển nhanh và lan rộng hơn ở các giai đoạn II–III của bệnh đa u tủy.

Các biến giai đoạn bệnh và β_2 -microglobulin không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến, do đó đã được loại khỏi mô hình Cox cuối cùng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu này cung cấp bằng chứng thuyết phục rằng ghép tế bào gốc máu ngoại vi tự thân tiếp tục là một chiến lược điều trị then chốt đối với người bệnh đa u tủy. Thời gian theo dõi trung vị của PFS là 69 tháng và OS là 64 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương với các kết quả được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cũng như các nghiên cứu đời thực (real-world) [1,3-5,8].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu IFM-2009 và DETERMINATION, trong đó cho thấy việc ghép tự thân sớm giúp kéo dài đáng kể thời gian sống không bệnh tiến triển [1,8]. Đáng

chú ý, thời gian sống toàn bộ dài trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phản ánh hiệu quả tích hợp của điều trị tấn công bằng thuốc thể hệ mới, hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc. Nghiên cứu EMN02/HO95 cũng xác nhận rằng ghép sớm giúp cải thiện OS so với các chiến lược tăng cường không ghép [2].

Một điểm mạnh đáng kể của nghiên cứu là phản ánh thực tiễn lâm sàng, việc tiếp cận các thuốc mới và kỹ thuật ghép đang gia tăng nhưng vẫn chưa đồng đều. Việc sử dụng rộng rãi các phác đồ ba hoặc bốn thuốc (VD, VTD, VRd, DVTD) trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tiêu chuẩn quốc tế hiện nay và có thể lý giải tỷ lệ đạt VGPR cao trước ghép – yếu tố tiên lượng tốt đã được nhiều nghiên cứu chứng minh.

Các tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu là sốt giảm bạch cầu hạt và viêm niêm mạc, đa số ở mức độ nhẹ và không ghi nhận tử vong liên quan đến ghép. Điều này tương đồng với các báo cáo từ cả phương Tây và châu Á [5,7], cho thấy nếu được chọn lọc kỹ lưỡng và chăm sóc hỗ trợ đầy đủ, ghép tế bào gốc có thể được thực hiện an toàn.

Một điểm nổi bật là u tương bào ngoài tủy (plasmacytoma) tại thời điểm chẩn đoán có liên quan đến PFS ngắn hơn – một yếu tố tiên lượng xấu đã được khẳng định trong

nhiều báo cáo, do liên quan đến sinh học bệnh xâm lấn và kháng trị [9]. Điều này càng khẳng định vai trò của các phương tiện hình ảnh hiện đại như PET-CT hoặc MRI toàn thân trong đánh giá ban đầu.

Dù đạt được kết quả sống toàn bộ khả quan, chúng tôi không ghi nhận yếu tố tiên lượng nào ảnh hưởng đáng kể đến OS trong phân tích đa biến, tương tự nghiên cứu của H Q Đạt [3]. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu hạn chế hoặc thời gian theo dõi sau tái phát chưa đủ dài. Mặt khác, khả năng tiếp cận các thuốc điều trị bước hai như lenalidomide, daratumumab... có thể giúp kéo dài thêm thời gian sống toàn bộ [6].

Nghiên cứu này có một số hạn chế: thiết kế hồi cứu, chỉ thực hiện tại một trung tâm, chưa đánh giá mức độ bệnh tồn dư tối thiểu (MRD), và chưa đầy đủ dữ liệu về phân tầng nguy cơ di truyền. Dù vậy, kết quả vẫn góp phần bổ sung bằng chứng thực tiễn vững chắc cho hiệu quả của ghép tế bào gốc tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Ghép tế bào gốc tự thân cho người bệnh đa u tủy tại Bệnh viện Chợ Rẫy đạt hiệu quả điều trị cao và an toàn. Đây là lựa chọn điều trị phù hợp trong bối cảnh Việt Nam, cần được khuyến khích triển khai rộng rãi cho các đối tượng phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Autologous transplantation for multiple myeloma in the era of new drugs: a randomized study. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1311–1320.
2. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Upfront autologous hematopoietic stem-cell transplantation improves overall survival in comparison with bortezomib-based intensification therapy in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the randomized phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2020;136(1):37–38.
3. Huỳnh Quang Đạt, Nguyễn Thế Quang, Châu Thanh Thảo, cs. Đánh giá hiệu quả ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trên người bệnh đa u tủy xương tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. *Tạp chí y học Việt Nam* 2024, số đặc biệt, tập 544, 310-319.
4. Ju L, Zhu Y. Survival analysis of multiple myeloma patients after autologous stem cell transplantation. *Stem Cell Investig*. 2019;6:42.
5. Kumar L, Sahoo RK, Kumar S, et al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma: impact of melphalan dose on the transplant outcome. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(2):378–387.
6. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10192):29–38.
7. Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *Haematologica*. 2022;107(1):231–242.
8. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387(2):132–147.
9. Scott EC, Shah GL, Mailankody S, et al. Outcomes of autologous stem cell transplantation in patients with ultra-high-risk multiple myeloma. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(5):e151–e158.

BƯỚC ĐẦU MÔ TẢ ĐẶC ĐIỂM BẤT ĐỒNG HLA THEO LOCUS ĐẶC HIỆU TRONG GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU NỬA THUẬN HỢP SỬ DỤNG CYCLOPHOSPHAMIDE SAU GHÉP

Nguyễn Thế Quang¹, Huỳnh Văn Mẫn¹, Phù Chí Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ghép tế bào gốc nửa thuận hợp sử dụng cyclophosphamide sau ghép (haplo-PTCy) đã thể hiện vai trò quan trọng trong việc ghép cho người bệnh không có người cho phù hợp hoàn toàn HLA tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm mô tả các đặc điểm về HLA độ phân giải cao và các locus bất tương hợp đặc hiệu trong ghép haplo-PTCy ở người bệnh huyết học ác tính. **Mục tiêu:** Nghiên cứu mô tả chi tiết đặc điểm bất đồng HLA theo từng locus và các yếu tố đặc hiệu mới như B-leader, T-cell epitope (TCE) tại gen HLA-DPB1 ở các trường hợp ghép haplo-PTCy. **Phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế mô tả cắt ngang trên 31 người bệnh ghép haplo-PTCy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (12/2020–4/2025). Cả người cho và nhận đều được định danh HLA độ phân giải cao bằng NGS toàn diện 6 locus: A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1. Phân tích bất đồng từng locus, ứng dụng công cụ trực tuyến để đánh giá B-leader (HLA-B) và TCE-core (DPB1). **Kết quả:** Đa số người bệnh phù hợp HLA 5/10 (54,8%). Bất đồng HLA theo allele tập trung nhiều ở HLA-B và HLA-DPB1. Phổ allele nổi bật tại HLA-A là 11:01 (25,8%), HLA-B là 15:02 (19,4%), HLA-C là 08:01

(27,4%), HLA-DRB1 là 12:02 (22,6%), HLA-DQB1 là 03:01 (22,6%), HLA-DPB1 là 05:01 (29%). Hầu hết các trường hợp tương đồng về B-leader (84%). Phần lớn các ca thuộc nhóm không dung nạp khi được phân loại TCE-core (58%), chủ yếu hướng ghép chống chủ (GvH) (32%). **Kết luận:** Mô tả những đặc điểm bất đồng locus HLA đặc hiệu đóng góp cho các nghiên cứu tương lai về sự ảnh hưởng của HLA đến ghép haplo-PTCy trên bệnh lý huyết học tại Việt Nam.

Từ khoá: Haplo-PTCy, HLA, B-leader, TCE.

SUMMARY

INITIAL DESCRIPTION OF LOCUS-SPECIFIC HLA MISMATCHES IN HAPLOIDENTICAL HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION USING POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE

Background: Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide (haplo-PTCy) has proven critical for patients lacking fully HLA-matched donors in Vietnam. This study characterizes high-resolution HLA profiles and locus-specific mismatches in haplo-PTCy recipients with hematologic malignancies, including novel factors like B-leader and T-cell epitope (TCE) at HLA-DPB1. **Objectives:** The objective of this study is to provide a detailed description of HLA mismatches at individual loci, incorporating emerging factors such as B-leader and TCE-core, in the context of haploidentical stem cell

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phù Chí Dũng

ĐT: 090 8428858

Email: DungPC@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

transplantation utilizing post-transplant cyclophosphamide (haplo-PTCy). **Methods:** This study was conducted through a cross-sectional analysis of 31 haplo-PTCy patients at the Hematology and Blood Transfusion Hospital from December 2020 to April 2025. High-resolution next-generation sequencing (NGS) was performed to assess HLA at six loci: A, B, C, DRB1, DQB1, and DPB1 in both donors and recipients. The analysis of mismatches was carried out using online tools to evaluate allele-level differences for B-leader (HLA-B) and TCE-core (DPB1). **Results:** Regarding HLA matching, the majority of patients had a match of 5 out of 10 HLA loci. In terms of mismatch distribution, the highest discrepancies were observed at HLA-B and HLA-DPB1. The predominant alleles identified were: HLA-A: 11:01 (25.8%), HLA-B: 15:02 (19.4%), HLA-C: 08:01 (27.4%), HLA-DRB1: 12:02 (22.6%), HLA-DQB1: 03:01 (22.6%), and HLA-DPB1: 05:01 (29%). For B-leader, the majority of cases were found to be matched (84%). Concerning TCE-core (58%), most cases were classified as nonpermissive with a graft-versus-host (GvH) direction (32%). **Conclusion:** This locus-specific HLA mismatch profiling establishes a foundation for future research on the impact of HLA in haplo-PTCy transplantation for hematologic disorders in Vietnam.

Keywords: Haplo-PTCy, HLA, B-leader, TCE.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tế bào gốc tạo máu là một trong những phương pháp cứu cánh cho người bệnh mắc bệnh lý huyết học ác tính. Ghép tế bào gốc nửa thuận hợp sử dụng cyclophosphamide sau ghép (haplo-PTCy) đã được ứng dụng từ năm 2015 tại Bệnh viện

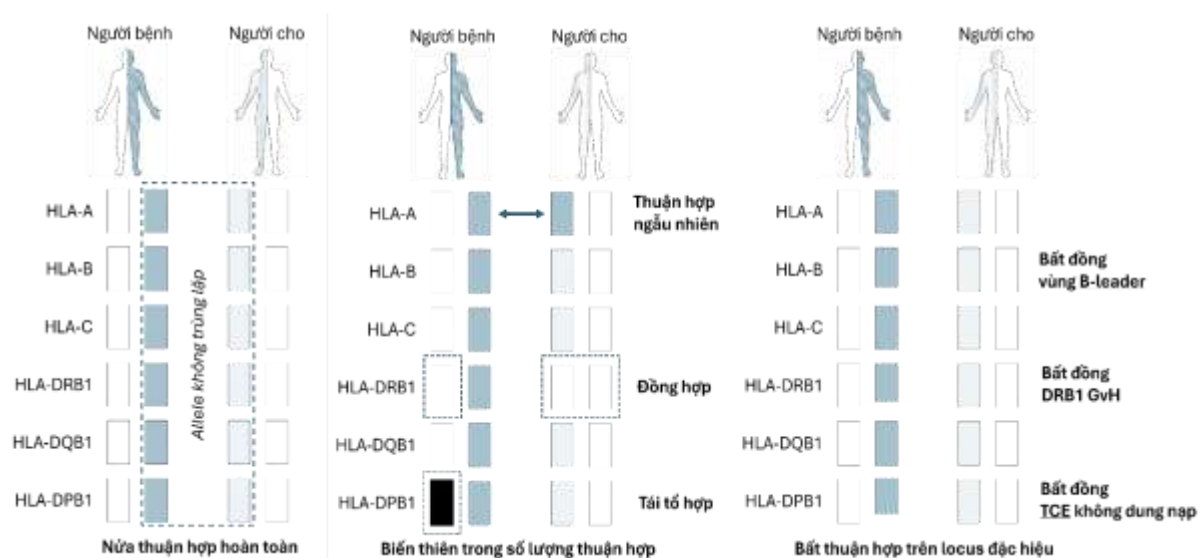
Truyền máu Huyết học, góp phần mở rộng nguồn người cho trong bối cảnh hạn chế người cho phù hợp HLA hoàn toàn. Các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung vào khía cạnh lâm sàng và kết cục trước, trong và sau ghép; tuy nhiên, những phân tích sâu về đặc điểm bất đồng (mismatch) và tính đa hình (polymorphism) của các locus HLA vẫn còn hạn chế. Việc nhận diện và mô tả đặc điểm bất đồng theo từng locus HLA, đặc biệt là các locus đặc hiệu như B-leader và DPB1 T-cell epitope (TCE), giúp ích trong đánh giá nguy cơ, tiên lượng kết cục ghép, cũng như xây dựng chiến lược lựa chọn người cho phù hợp và dự phòng biến chứng sau ghép [1].

HLA-B leader peptide là đoạn peptide ngắn tại đầu N của phân tử HLA-B được cắt từ chuỗi tín hiệu trong giai đoạn trưởng thành của protein. Vị trí codon 2 của peptide này xuất hiện hai biến thể methionine (M) hoặc threonine (T), tạo ra tính đa hình B leader. Sự bất đồng giữa người cho và người nhận về B leader có thể ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình trình diện kháng nguyên và nhận diện của tế bào NK cells. Theo các phân tích gần đây, nhóm ghép không thuận hợp B leader có nguy cơ bất lợi cao hơn về tỷ lệ sống còn cũng như biến cố miễn dịch so với nhóm B leader phù hợp [2]. Việc nhận diện B leader mismatch bổ sung một lớp phân tầng nguy cơ khi đánh giá lựa chọn người cho ngoài yếu tố kháng nguyên HLA allele tổng thể.

HLA-DPB1 là một locus đa hình cao thuộc hệ thống HLA lớp II, đóng vai trò quan trọng trong quá trình trình diện kháng nguyên tới tế bào T. Phân nhóm T-cell epitope (TCE) dựa vào sự tương đồng cấu trúc chức năng trong vùng xác định epitope của các allele HLA-DPB1, từ đó bất đồng được phân thành hai nhóm: dung nạp

(permissive mismatch) và không dung nạp (non-permissive mismatch) (Hình 1). Hệ thống TCE-3 phân loại các allele vào ba nhóm chính dựa trên mức độ chấp nhận miễn dịch, trong khi mô hình phân loại mở rộng TCE-core bổ sung thêm các nhóm phụ hiếm

gặp nhằm tăng tính chính xác của đánh giá nguy cơ [3]. Bất đồng không dung nạp theo TCE, đặc biệt dựa trên phân tích TCE-core, liên quan chặt chẽ hơn với biến cố lâm sàng như nguy cơ ghép chống chủ (GVHD) hoặc thải ghép so với phân loại TCE-3.



Hình 1. Các đặc điểm về thuận hợp HLA trong ghép haplo

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng thiết kế mô tả cắt ngang, được tiến hành tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 12/2020 đến tháng 4/2025.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm tất cả người bệnh ghép tế bào gốc nửa thuận hợp sử dụng phác đồ cyclophosphamide liều cao sau ghép (haplo PTCy), có thực hiện định danh HLA độ phân giải cao bằng giải trình tự thế hệ mới (NGS) cho cả người cho và người nhận.

2.3. Thu thập và xử lý dữ liệu

Thu thập dữ liệu các yếu tố: tuổi, giới, chẩn đoán, mối quan hệ người cho - nhận, giới tính người cho - nhận, phác đồ điều kiện hoá, dự phòng GVHD, kết quả định danh

HLA độ phân giải cao tại các locus: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1.

Các đặc điểm bất đồng trên từng locus được xác định và phân tích bằng công cụ trực tuyến miễn phí:

- **IPD-IMGT:** Xác định nhóm TCE và mức bất đồng dung nạp/không dung nạp của HLA-DPB1.

https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/matching/dpb_v3/

- **B-leader assessment tool:** Phân loại sự đa hình của HLA-B leader, tình trạng tương đồng/bất đồng B leader và allele.

<https://bleader.nmdp.org/>

Dữ liệu được xử lý bằng các phần mềm tính toán và phân tích thống kê mô tả (Excel và SPSS 27).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm chung****Bảng 1. Đặc điểm chung người bệnh ghép haplo PTCy (N=31)**

Đặc điểm	N (%)
Tuổi trung vị người bệnh (giới hạn)	32,7 (1,6 – 57,7)
Giới tính người bệnh (nam:nữ)	22:9
Giới tính người cho/người bệnh	
Nam/Nam	18 (58,1%)
Nam/Nữ	5 (16,1%)
Nữ/Nữ	4 (12,9%)
Nữ/Nam	4 (12,9%)
Quan hệ giữa người cho và người bệnh	
Cha – con	7 (22,6%)
Mẹ – con	1 (3,2%)
Anh chị em	15 (48,4%)
Con – cha/mẹ	8 (25,8%)
Phù hợp HLA theo allele	
9/10*	2 (6,5%)
8/10	1 (3,2%)
7/10	4 (12,9%)
6/10	7 (22,6%)
5/10	17 (54,8%)
Chẩn đoán trước ghép	
Bạch cầu cấp dòng tủy	24 (77,4%)
Loạn sinh tủy	4 (12,9%)
Bạch cầu cấp dòng lympho	1 (3,2%)
Xơ tủy xương	1 (3,2%)
Bạch cầu mạn dòng tủy	1 (3,2%)
Cường độ điều kiện hoá	
MAC	24 (77,4%)
RIC	7 (22,6%)

*Các trường hợp 9/10 là cha-con, mẹ-con được xét là haplo

Đối tượng nghiên cứu gồm 31 người bệnh haplo-PTCy, với tuổi trung vị là 32,7 năm, trong đó nam giới chiếm đa số (71%). Mỗi quan hệ phổ biến giữa người cho và người nhận là anh/chị em (48,4%), tiếp theo là con – cha/mẹ (25,8%). Ngoài ra, 54,8% trường hợp chỉ phù hợp 5/10 allele, phản ánh mức độ dị hợp cao trong quần thể. Về chẩn

đoán trước ghép, bạch cầu cấp dòng tủy (AML) chiếm tỷ lệ cao (77,4%). Phác đồ điều kiện hóa diệt tủy (MAC) được sử dụng ở 77,4% trường hợp, phù hợp với chỉ định ưu tiên cho người bệnh trẻ/bệnh lý ác tính tiến triển.

3.2. Đặc điểm HLA và phân bố thuận hợp theo từng locus

Bảng 2. Tần suất allele từng locus của HLA nhóm I của người bệnh

HLA-A	2n (%)	HLA-B	2n (%)	HLA-C	2n (%)
11:01	16 (25,8%)	15:02	12 (19,4%)	08:01	17 (27,4%)
24:02	8 (12,9%)	15:12	5 (8,1%)	01:02	8 (12,9%)
33:03	7 (11,3%)	58:01	5 (8,1%)	03:02	5 (8,1%)
02:03	5 (8,1%)	15:25	4 (6,5%)	07:02	5 (8,1%)
02:07	4 (6,5%)	40:01	4 (6,5%)	03:03	4 (6,5%)
02:06	3 (4,8%)	46:01	4 (6,5%)	03:04	4 (6,5%)
01:01	3 (4,8%)	57:01	3 (4,8%)	06:02	3 (4,8%)
02:01	3 (4,8%)	51:01	3 (4,8%)	14:02	3 (4,8%)
29:01	3 (4,8%)	44:03	2 (3,2%)	04:03	3 (4,8%)
24:07	3 (4,8%)	13:01	2 (3,2%)	07:01	2 (3,2%)
26:01	3 (4,8%)	15:11	2 (3,2%)	07:06	2 (3,2%)
23:01	1 (1,6%)	18:01	2 (3,2%)	07:04	2 (3,2%)
31:01	1 (1,6%)	54:01	2 (3,2%)	04:01	1 (1,6%)
11:02	1 (1,6%)	07:05	1 (1,6%)	15:05	1 (1,6%)
30:01	1 (1,6%)	39:05	1 (1,6%)	12:03	1 (1,6%)
		15:32	1 (1,6%)	12:02	1 (1,6%)
		15:25	1 (1,6%)		
		35:05	1 (1,6%)		
		27:04	1 (1,6%)		
		57:01	1 (1,6%)		
		41:01	1 (1,6%)		
		39:09	1 (1,6%)		
		55:01	1 (1,6%)		
		52:01	1 (1,6%)		
		40:06	1 (1,6%)		

Tại HLA-A, allele 11:01 chiếm ưu thế (25,8%), tiếp theo là 24:02 (12,9%). Ở HLA-B, Đa dạng nhất với 24 allele (15:02: 19,4%; 15:12/58:01: mỗi allele 8,1%) phản ánh tính

đa hình cao của HLA-B. Với HLA-C, allele 08:01 chiếm đa số (27,4%), kế đến 01:02 (12,9%).

Bảng 3. Tần suất allele từng locus của HLA nhóm II của người bệnh

HLA-DRB1	2n (%)	HLA-DQB1	2n (%)	HLA-DPB1	2n (%)
12:02	14 (22,6%)	03:01	14 (22,6%)	05:01	18 (29%)
15:XX1	7 (11,3%)	03:03	8 (12,9%)	03:01	8 (12,9%)
03:01	6 (9,7%)	02:01/02:163N	7 (11,3%)	04:01	7 (11,3%)
07:01	6 (9,7%)	05:01/05:263	6 (9,7%)	21:01	5 (8,1%)
09:01	5 (8,1%)	05:02/05:241	4 (6,5%)	13:01/107:01	5 (8,1%)
04:05	5 (8,1%)	04:01	4 (6,5%)	02:01	4 (6,5%)
13:12	3 (4,8%)	06:01	4 (6,5%)	02:02	3 (4,8%)

HỘI NGHỊ KHOA HỌC TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC VIỆT NAM LẦN 8

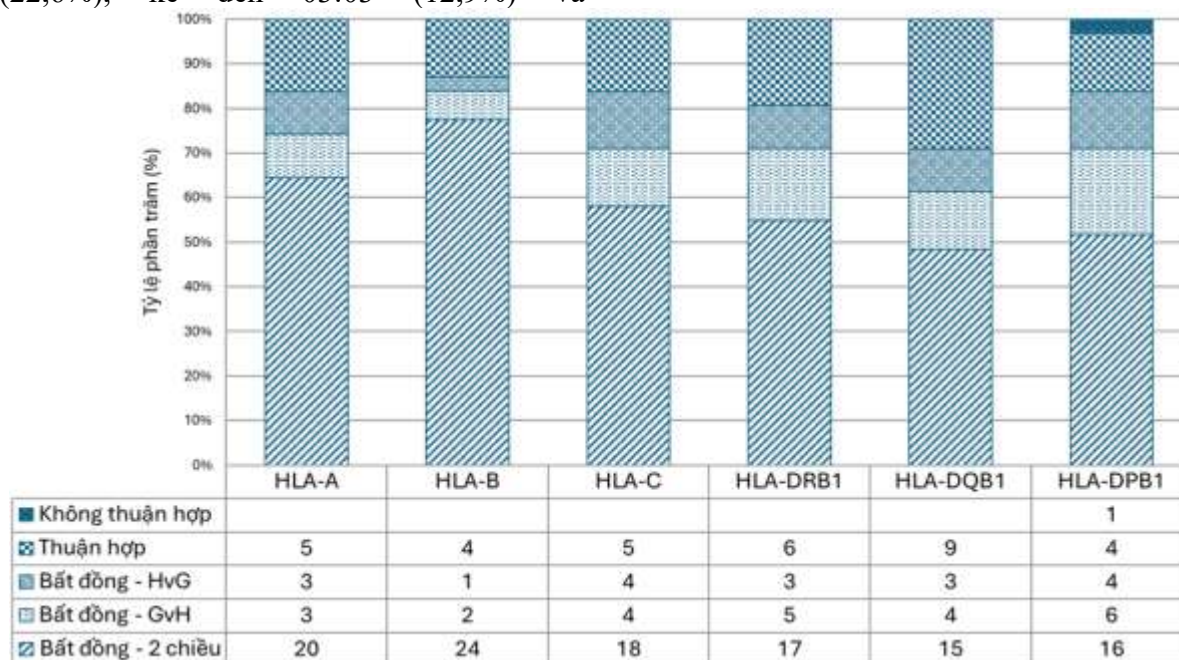
16:02/16:64	3 (4,8%)	03:01/03:276N	3 (4,8%)	14:01	2 (3,2%)
15:01	2 (3,2%)	02:02/02:156	3 (4,8%)	135:01	2 (3,2%)
11:01	2 (3,2%)	03:XX1	2 (3,2%)	26:01	2 (3,2%)
13:02	1 (1,6%)	03:03	1 (1,6%)	05:01	1 (1,6%)
10:01	1 (1,6%)	03:02	1 (1,6%)	04:02	1 (1,6%)
07:01	1 (1,6%)	06:09	1 (1,6%)	17:01	1 (1,6%)
08:04	1 (1,6%)	05:02/05:263	1 (1,6%)	13:01	1 (1,6%)
04:03	1 (1,6%)	05:03	1 (1,6%)	11:01	1 (1,6%)
08:03	1 (1,6%)	05:XX2	1 (1,6%)	105:01	1 (1,6%)
14:54	1 (1,6%)	03:XX2	1 (1,6%)		
08:03	1 (1,6%)				
14:04	1 (1,6%)				

*HLA-DRB1*15:XX1:= 15:02/140/149;

HLA-DQB1*05:XX2:= 01/237/263; HLA-DQB1*03 :XX1 := 01/297/419

Tại HLA-DRB1, allele 12:02 chiếm tỷ lệ cao nhất (22,6%), tiếp theo là nhóm 15:XX1 (11,3%), 03:01 và 07:01 (đồng 9,7%). Ở HLA-DQB1, allele 03:01 phổ biến nhất (22,6%), kể đến 03:03 (12,9%) và

02:01/02:163N (11,3%). Riêng HLA-DPB1 ghi nhận sự chiếm ưu thế rõ rệt của 05:01 (29%), trong khi 03:01 (12,9%) và 04:01 (11,3%) có tỷ lệ thấp hơn.

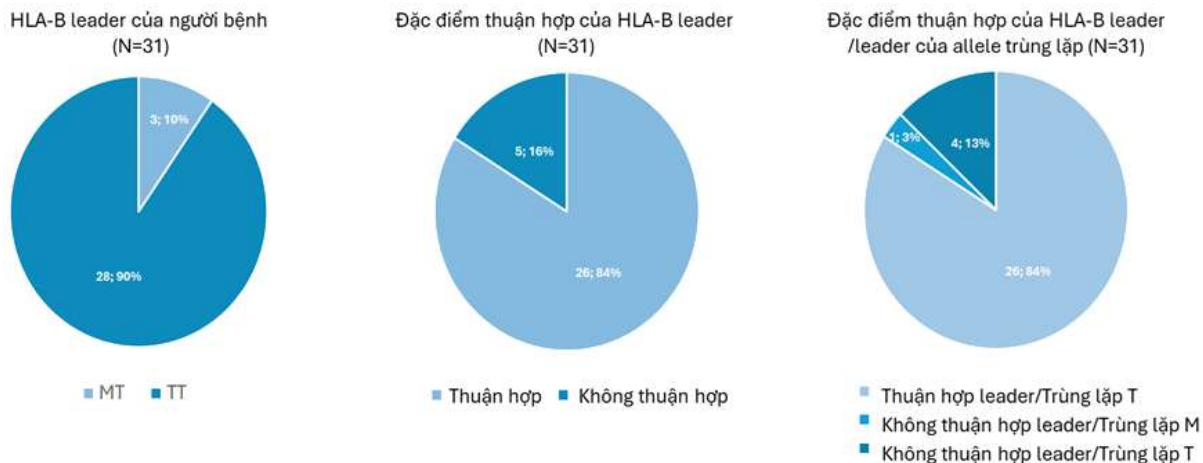


Biểu đồ 1. Tỷ lệ thuận hợp của HLA theo allele không trùng lặp (N=31)

Đa số các trường hợp là bất đồng 2 chiều của đoạn allele không trùng lặp (unshared allele)/allele không chia sẻ giữa người cho và người nhận (unshared allele). Trong đó, bất

đồng của allele HLA-B là nhiều nhất phù hợp tính đa hình của nhóm này.

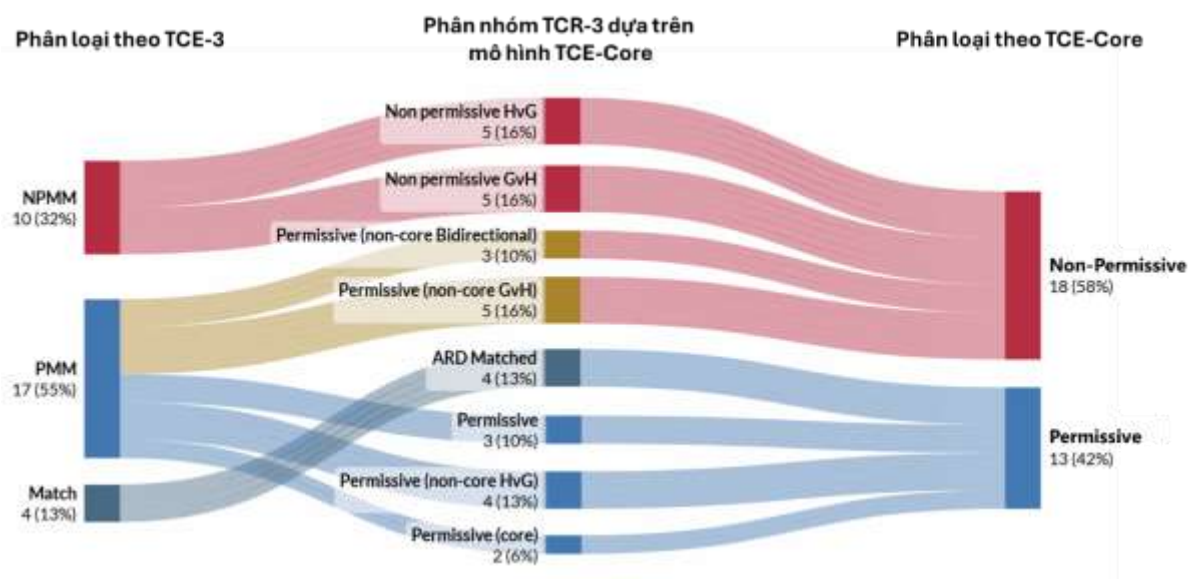
• **HLA-B Leader:**



Biểu đồ 2. Đặc điểm thuận hợp của HLA B-leader

Kiểu gen TT của HLA-B leader của thuận hợp/tương đồng B-leader giữa người người bệnh chiếm đa số (90%) và hầu hết là cho và người nhận ở allele không trùng lặp.

• **HLA-DPB1 TCE:**



Biểu đồ 3. Sơ đồ Sankey phân loại HLA-DPB1 theo TCE-3 và TCE-core

*Permissive: Dung nạp; PMM: Bất đồng dung nạp;
Non-Permissive: Không dung nạp; NPMM : Bất đồng không dung nạp;
Match, ARD Matched: Thuận hợp hoàn toàn; Core: bao gồm HLA-DPB1: 02:01; 04:01;
04:02 và 23:01.

Có sự khác biệt giữa TCE-3 và TCE-core khi nhóm TCE-3 có bất đồng không dung nạp chỉ 32% còn TCE-core nâng mức bất đồng không dung nạp lên 58% với $p < 0,001$ (phép kiểm Fisher Exact).

IV. BÀN LUẬN

Tần suất phân bố các allele HLA-A, B, C, DRB1 tương tự như các báo cáo trước đó. Tuy nhiên, đây là lần đầu tiên kết quả về HLA độ phân giải cao trên người bệnh ghép haplo được báo cáo với HLA-A*11:01, HLA-B*15:02, HLA-C*08:01, HLA-DRB1*12:02, HLA-DQB1*03:01 và HLA-DPB1*05:01 chiếm đa số các trường hợp [4,5,6].

Việc đánh giá các locus đặc hiệu trong ghép haplo-PTCy gần đây đang được quan tâm đáng kể. Một nghiên cứu của CIBMTR đã đánh giá tác động của các yếu tố HLA trong ghép haplo-PTCy trên khoảng 1400 người bệnh AML và MDS. Nghiên cứu cho thấy: (a) Bất đồng HLA-B leader (so với thuận hợp/tương đồng B-leader) liên quan đến tỷ lệ sống sót toàn bộ (OS) thấp hơn đáng kể; (b) Bất đồng DPB1 không dung nạp TCE (so với tương đồng DPB1 hoặc bất đồng dung nạp) liên quan đến OS cao hơn; (c) Bất đồng HLA-DRB1 khi DQB1 tương đồng liên quan đến nguy cơ tái phát thấp hơn và cải thiện tỷ lệ sống sót không bệnh (DFS); (d) Bất đồng HLA-C liên quan đến nguy cơ cao hơn của bệnh ghép chống chủ mạn tính (chronic GVHD). Đồng thời, tác giả công bố một công cụ trực tuyến dựa trên nghiên cứu này tại <https://haplodonor>

selector.b12x.org/v1.0/ để hỗ trợ lựa chọn người cho ghép haplo [2].

Chính từ những phát hiện trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả này nhằm bước đầu trình bày các kết quả về đặc điểm HLA cũng như các locus đặc hiệu, làm tiền đề cho các nghiên cứu phân tích về sau.

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả HLA-B và HLA-DPB1 là hai locus có tỷ lệ bất đồng allele cao nhất (Biểu đồ 1). Đặc biệt, tại HLA-DPB1 là 51,6% (16/31) trường hợp bất đồng hai chiều, phản ánh tính đa hình cao và phức tạp của gen này. Ngoài ra, khi phân tích về kiểu gen của locus đặc hiệu HLA-B có thể thấy rằng B-leader chủ yếu của người bệnh là kiểu gen TT từ đó dẫn đến tỷ lệ thuận hợp/tương đồng B-leader người nhận và người cho tương ứng với việc trùng lặp leader T.

Mặc dù, việc đánh giá thuận hợp HLA-DPB1 không có vai trò chính để xét người cho haplo phù hợp hay không. Nhưng với các nghiên cứu mới đã cho thấy bất đồng TCE-core không dung nạp mang lại OS tốt hơn với HR= 0,54; P = 0,003 và DFS tốt hơn HR=0,62; P = 0,013 và giảm được nguy cơ tái phát HR=0,63; P = 0,049) [7]. Kết quả chúng tôi cho thấy, khi phân loại TCE-core tại DPB1 thì TCE-core giảm 26% tỷ lệ NPMM bằng cách bổ sung phân nhóm "permissive non-core".

V. KẾT LUẬN

Việc áp dụng NGS độ phân giải cao kết hợp những công cụ phân tích miễn phí trực tuyến giúp nhận diện toàn diện đặc điểm bất

đồng từng gen HLA như HLA-B leader, HLA-DPB1 TCE ở người bệnh ghép haplo PTCy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Những kết quả mô tả này góp phần làm cơ sở khoa học, gợi ý thực tiễn và mở đường cho các nghiên cứu ứng dụng sâu hơn nhằm tối ưu hóa điều trị ghép tế bào gốc tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fleischhauer K.** Haplo-PtCy: adjusting the HLA barrier. *Blood*. 2022;139(10):1431-1433. doi:10.1182/blood.2021014532
2. **Fuchs EJ, McCurdy SR, Solomon SR, et al.** HLA informs risk predictions after haploidentical stem cell transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2022;139(10):1452-1468. doi:10.1182/blood.2021013443
3. **Solomon SR, Aubrey MT, Bachier-Rodriguez L, et al.** Revised HLA-DP TCE-Core Permissiveness Model Better Defines Relapse Risk and Survival following Haploidentical Transplant. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(6): 608.e1-608.e10. doi:10.1016/j.jtct.2024.03.027
4. **Nguyễn Thanh Bình, Phạm Minh Anh.** Đặc điểm kiểu gen HLA ở người cho tế bào gốc tạo máu tại bệnh viện Nhi Trung Ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;526(2): 34-38
5. **Lê Nguyên Vũ, Bạch Nhật Nam.** Đặc điểm kháng nguyên hệ HLA và độ hoà hợp HLA ở cặp bệnh nhân cho – nhận thận cùng huyết thống thận tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;538(3):181-185
6. **Nguyễn Châu Trường, Nguyễn Thị Như Nguyễn, Hoàng Thị Tuệ Ngọc, Phan Nguyễn Thanh Vân.** Ứng dụng kỹ thuật PCR-SSO định danh HLA tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ năm 2014 đến 2019. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020;496:842-850
7. **Solomon SR, Aubrey MT, Bachier-Rodriguez L, et al.** Revised HLA-DP TCE-Core Permissiveness Model Better Defines Relapse Risk and Survival following Haploidentical Transplant. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(6): 608.e1-608.e10. doi:10.1016/j.jtct.2024.03.027

PHẦN IV. CẬN LÂM SÀNG

**BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP HEMATOCRIT CAO VÀ KẾT QUẢ
XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU BẤT THƯỜNG Ở TRẺ SƠ SINH:
VAI TRÒ CỦA ĐIỀU CHỈNH THỂ TÍCH CHẤT CHỐNG ĐÔNG CITRATE**Bùi Đoàn Xuân Linh¹, Nguyễn Thị Ngọc Trắng¹**TÓM TẮT**

Mục tiêu: Báo cáo một trường hợp hematocrit (Hct) cao và kết quả xét nghiệm đông máu bất thường ở trẻ sơ sinh, đồng thời nhấn mạnh vai trò của điều chỉnh thể tích chất chống đông citrate nhằm đảm bảo kết quả xét nghiệm chính xác.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả một trường hợp trẻ sơ sinh có Hct cao ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm đông máu và được khắc phục bằng cách điều chỉnh thể tích citrate theo hướng dẫn của Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Kết quả: Bệnh nhi có Hct 62%, xét nghiệm đông máu ban đầu không điều chỉnh citrate cho thấy thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT) kéo dài giả tạo. Sau khi điều chỉnh thể tích citrate, kết quả PT và APTT trở về giới hạn bình thường.

Kết luận: Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc điều chỉnh thể tích citrate trong xét nghiệm đông máu đối với trẻ sơ sinh có Hct cao. Việc thực hiện điều chỉnh này giúp

tránh chẩn đoán sai lệch và điều trị không phù hợp.

Từ khóa: Hematocrit cao, xét nghiệm đông máu, trẻ sơ sinh, citrate.

SUMMARY**A CASE REPORT OF HIGH
HEMATOCRIT AND ABNORMAL
COAGULATION TEST RESULTS IN A
NEWBORN: THE ROLE OF CITRATE
VOLUME ADJUSTMENT**

Objectives: To report a case of high hematocrit (Hct) and abnormal coagulation test results in a newborn, emphasizing the role of citrate volume adjustment to ensure accurate test outcomes.

Subjects and method: A descriptive study of a newborn with high Hct affecting coagulation test results, which was corrected by adjusting citrate volume according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines.

Results: The patient had an initial Hct of 62%. Coagulation tests without citrate volume adjustment showed artificially prolonged prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). After adjusting citrate volume, PT and APTT returned to normal ranges.

Conclusion: This case highlights the importance of citrate volume adjustment in coagulation tests for neonates with high Hct.

¹Bệnh viện Nhi Đồng 1

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Đoàn Xuân Linh

ĐT: 0909388633

Email: drbuidoanxuanlinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Proper adjustment prevents misdiagnosis and inappropriate treatment.

Keywords: High hematocrit, coagulation test, neonate, citrate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hematocrit (Hct) cao ở trẻ sơ sinh có thể ảnh hưởng đến nhiều xét nghiệm huyết học, đặc biệt là các xét nghiệm đông máu. Khi Hct cao, tỷ lệ huyết tương trong mẫu máu giảm, dẫn đến dư thừa chất chống đông citrate, làm kéo dài giả tạo thời gian đông máu. Nếu không điều chỉnh thể tích citrate phù hợp, kết quả xét nghiệm có thể sai lệch, dẫn đến chẩn đoán và điều trị không chính xác [1].

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: mô tả một trường hợp trẻ sơ sinh có Hct cao ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm đông máu và được khắc phục bằng cách điều chỉnh thể tích citrate theo hướng dẫn CLSI H21-A5, khi $Hct \geq 55\%$, cần điều chỉnh thể tích chất chống đông citrate trong ống nghiệm theo công thức [2], [3], [4]:

$$C = (1.85 \times 10^{-3}) \times (100 - Hct) \times V_{\text{blood}}.$$

Trong đó:

C là thể tích citrate cần thiết;

Hct là hematocrit;

V_{blood} là thể tích máu bệnh nhân.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân là trẻ sơ sinh nam, 14 giờ tuổi sau sinh, nặng 3100g. Trẻ được nhập viện với chẩn đoán ban đầu là viêm phổi, có tổn thương dạng u gan, và được theo dõi hội chứng Down. Về lâm sàng, trẻ bú kém, bụng

to, có các dấu hiệu đặc trưng như mắt xécher, cổ ngắn, lưỡi dày. Siêu âm bụng ghi nhận có khối tổn thương gan dạng hematoma.

Xét nghiệm ban đầu ghi nhận Hct ở mức 62%, cao hơn giới hạn bình thường. Các chỉ số đông máu khi chưa điều chỉnh citrate (thể tích citrate: 0,1 ml và máu bệnh nhân: 0,9ml):

- Thời gian prothrombin (PT): 37,2 giây (bình thường: 14,4 -16,4 giây).
- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT): 50,9 giây (bình thường: 34,9 – 47,4 giây).
- Fibrinogen: 2,67 g/L.

Kết quả xét nghiệm đông máu kéo dài bất thường vẫn đề rối loạn đông máu có hay không được đặt ra. Tuy nhiên, do bệnh nhi không có triệu chứng xuất huyết đáng kể, nghi vấn được đặt ra về ảnh hưởng của Hct cao đến nồng độ citrate trong mẫu máu.

Điều chỉnh citrate theo công thức CLSI với Hct 62%, thể tích citrate đã được điều chỉnh theo công thức trên, cụ thể thể tích citrate cần là 0,063ml. Sau khi lấy mẫu xét nghiệm lại với thể tích citrate đã điều chỉnh, các kết quả đông máu trở về bình thường:

- PT: 15,8 giây (trong giới hạn bình thường);
- APTT: 30,2 giây (trong giới hạn bình thường);
- Fibrinogen: 2,83 g/L.

Kết quả này xác nhận rằng sự kéo dài PT và APTT ban đầu không phải do rối loạn đông máu thực sự, mà do ảnh hưởng của Hct cao đến tỷ lệ citrate trong mẫu máu.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm đông máu trước và sau khi điều chỉnh citrate

Chỉ số	Giá trị bình thường-hệ thống máy STA	Trước điều chỉnh citrate (Vcitrate=0,1ml)	Sau điều chỉnh citrate (Vcitrate=0,063ml)
Hematocrit (Hct) (%)	38 - 55	62	62
Thời gian prothrombin (PT) (giây)	14,4 - 16,4	37,2	15,8
Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT) (giây)	34,9 - 47,4	50,9	30,2
Fibrinogen (g/L)	1,26 - 3,81	2,67	2,83

III. BÀN LUẬN

Ảnh hưởng của Hct cao đến kết quả xét nghiệm đông máu

Hematocrit (Hct) là tỷ lệ thể tích hồng cầu trong tổng thể tích máu. Ở trẻ sơ sinh, Hct thường cao hơn người trưởng thành và có thể dao động từ 45% đến 65% [1]. Khi Hct vượt quá 55%, lượng huyết tương giảm đáng kể, gây ra những tác động quan trọng đến các xét nghiệm đông máu do sự mất cân bằng trong tỷ lệ huyết tương - chất chống đông citrate [5], [6].

Hầu hết các xét nghiệm đông máu, bao gồm thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT), yêu cầu máu được chống đông bằng natri citrate 3,2% theo tỷ lệ tiêu chuẩn 9:1 (máu:citrate) [7]. Tuy nhiên, khi Hct cao, tỷ lệ huyết tương giảm, dẫn đến citrate dư thừa trong mẫu, từ đó làm kéo dài giả tạo thời gian đông máu [8].

Tác động của dư thừa citrate lên xét nghiệm đông máu

Citrate trong ống chống đông có vai trò liên kết với ion canxi (Ca^{2+}), ức chế quá trình đông máu [5]. Khi lượng citrate quá cao do Hct cao, nồng độ canxi tự do trong huyết tương giảm, dẫn đến kéo dài giả tạo PT và APTT, dù bệnh nhân không thực sự có rối loạn đông máu [8].

Nghiên cứu của Marlar và cộng sự

(2006) trên 28 bệnh nhân có Hct từ 55%-72% cho thấy sự khác biệt trung bình giữa mẫu không điều chỉnh và mẫu điều chỉnh citrate là 19,29% đối với APTT (dao động từ 4,2% đến 46,7%) và 25,26% đối với PT (dao động từ 5,1% đến 52,2%). Đặc biệt, có đến 21/28 mẫu APTT và 24/28 mẫu PT có sự khác biệt trên 10% - được xem là có ý nghĩa lâm sàng. Điều này khẳng định rằng phần lớn bệnh nhân có Hct cao cho kết quả tương tự với ca bệnh trong báo cáo này [1].

Vai trò của điều chỉnh thể tích citrate

Hematocrit cao làm giảm thể tích huyết tương trong mẫu máu, dẫn đến dư thừa citrate so với thể tích huyết tương. Citrate dư thừa sẽ liên kết với ion canxi (Ca^{2+}) trong hoá chất xét nghiệm – một yếu tố quan trọng trong quá trình đông máu, làm kéo dài giả tạo PT và APTT.

Nếu không phát hiện được tình trạng này, bệnh nhân có thể bị chẩn đoán nhầm là có rối loạn đông máu, dẫn đến chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh (FFP) hoặc bổ sung yếu tố đông máu không cần thiết.

Ngoài trẻ sơ sinh, Hct cao còn gặp ở các bệnh lý như bệnh tim bẩm sinh tím, tăng sản tủy thượng thận bẩm sinh, hội chứng kém oxy mạn... Trong các trường hợp này, điều chỉnh citrate cũng cần được xem xét khi thực hiện các xét nghiệm đông máu. Việc điều chỉnh thể tích citrate giúp khôi phục tỷ lệ tối

ưu giữa máu và chất chống đông, từ đó đảm bảo kết quả xét nghiệm chính xác. Như trường hợp trên, sau khi điều chỉnh citrate, các chỉ số PT và APTT trở về giới hạn bình thường, xác nhận rằng sự kéo dài ban đầu là do yếu tố tiền phân tích chứ không phải do rối loạn đông máu thực sự.

IV. KẾT LUẬN

Trường hợp bệnh nhi sơ sinh có Hct 62% khẳng định tầm quan trọng của điều chỉnh thể tích citrate trong xét nghiệm đông máu. Nếu không thực hiện điều chỉnh, kết quả xét nghiệm có thể bị sai lệch, dẫn đến chẩn đoán và điều trị không chính xác.

Các phòng xét nghiệm cần tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn của CLSI để đảm bảo kết quả xét nghiệm đông máu đáng tin cậy, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân sơ sinh có Hct cao.

Hạn chế: Báo cáo chỉ trình bày một trường hợp đơn lẻ, chưa đại diện cho quần thể rộng lớn.

V. KIẾN NGHỊ

Cần đánh giá Hct trước khi xét nghiệm đông máu.

Khi Hct $\geq 55\%$, cần điều chỉnh citrate theo CLSI H21-A6.

Đào tạo nhân viên y tế về ảnh hưởng của Hct cao đến xét nghiệm đông máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect

on Routine and Special Coagulation Testing Values of Citrate Anticoagulant Adjustment in Patients With High Hematocrit Values. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(3):400-405. DOI: 10.1309/RRQKT2JEYV33D19D.

2. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** H21-A6: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays. CLSI, 2008.
3. **Pai SH, Michalaros K.** Effect of sample volume on coagulation tests. *Lab Med.* 1990;6:371-373.
4. **Jensen R, Fritsma GA.** Preanalytical variables in the coagulation laboratory. *Adv Med Lab Professionals.* July 2000:90-94.
5. **Midyett R.** Under the blue top: coags, corrections, and "crits." *MLO Med Lab Obs.* 2005;37(10):20-22.
6. **Koepe JA, Rodgers JL, Ollivier MJ.** Pre-instrumental variables in coagulation testing. *Am J Clin Pathol.* 1975;64(5):591-596.
7. **Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA.** Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol.* 1997;107(1):105-110.
8. **Reneke J, Etzell J, Leslie S, et al.** Prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time due to under-filled specimen tubes with 109 mmol/L (3.2%) citrate anticoagulant. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(6):754-757.

ĐÁNH GIÁ TƯƠNG ĐỒNG KẾT QUẢ MỘT SỐ XÉT NGHIỆM ĐÔNG MÁU CƠ BẢN TRÊN MÁY PHÂN TÍCH ĐÔNG MÁU TỰ ĐỘNG STA-R MAX VÀ ACL TOP 750 TẠI KHOA HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU, BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Tổng Thị Hương Lan¹, Nguyễn Quang Tùng^{1,2}, Phạm Văn Tuấn¹,
Phạm Thị Thanh Nga¹, Nguyễn Phúc Minh Hoàng¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Đánh giá mức độ tương đồng giữa các thiết bị cùng thực hiện một chỉ số xét nghiệm. **Mục tiêu:** Đánh giá mức độ tương đồng kết quả một số xét nghiệm đông máu cơ bản (PT, APTT, Fibrinogen) giữa hai hệ thống máy phân tích đông máu tự động STA-R Max và ACL TOP 750 tại Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả cắt ngang trên 50 mẫu bệnh phẩm máu tĩnh mạch chống đông bằng natri citrat 3.2%. Các xét nghiệm được thực hiện song song trên STA-R Max (nguyên lý cơ học) và ACL TOP 750 (nguyên lý quang học). Sử dụng mô hình hồi quy Passing-Bablok, biểu đồ Bland-Altman và kiểm định Spearman để đánh giá tương quan, sai số và độ lệch giữa hai thiết bị theo hướng dẫn CLSI-EP09c. **Kết quả:** Kết quả giữa hai thiết bị có tương quan tuyến tính rất cao ở tất cả các chỉ số ($r \geq 0.929$; $p < 0.0001$). Một số chỉ số tồn tại sai số hằng định hoặc sai số tỉ lệ, đặc biệt ở APTT. Ước lượng độ lệch tại các

ngưỡng quyết định y khoa cho thấy tương đồng mức A (không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê) đạt được ở chỉ số PT-INR (ngưỡng 2.0 và 3.0), rAPTT (ngưỡng 1.25), và fibrinogen (ngưỡng 2 và 4 g/L). Biểu đồ Bland-Altman xác nhận sự chấp nhận được của sai số với PT-INR và APTT-ratio (mức B) và không có sai số đáng kể với fibrinogen (mức A). **Kết luận:** Kết quả xét nghiệm trên hai hệ thống STA-R Max và ACL TOP 750 có tương quan cao, nhưng vẫn tồn tại một số sai số.

Từ khóa: So sánh thiết bị, STA-R Max, ACL TOP 750.

SUMMARY

ASSESSMENT OF RESULT AGREEMENT FOR BASIC COAGULATION TESTS BETWEEN STA-R MAX AND ACL TOP 750 ANALYZERS AT THE DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Background: To assess the agreement between different automated analyzers performing the same laboratory test. **Objectives:** To evaluate the agreement of basic coagulation test results PT, APTT, and fibrinogen between two automated analyzers, STA-R Max (mechanical clot detection) and ACL TOP 750 (optical clot detection), at the Department of Hematology and Blood Transfusion, Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study

¹Khoa Huyết học- Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Huyết học- Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Tổng Thị Hương Lan
SĐT: 0987882727

Email: lantong91@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

was conducted on 50 citrated plasma samples. All samples were tested in parallel on both analyzers using compatible reagents. Passing–Bablok regression, Bland–Altman plots, and Spearman’s correlation were used for statistical analysis according to CLSI EP09c guidelines. **Results:** Strong linear correlations were observed between the two analyzers for all parameters ($r \geq 0.929$; $p < 0.0001$). However, constant and proportional biases were detected in some indices, particularly in APTT. Agreement at medical decision levels showed outcome A for PT-INR (at 2.0 and 3.0) and fibrinogen (at 2 and 4 g/L). Bland–Altman analysis confirmed acceptable agreement for PT-INR and APTT-ratio (outcome B), and negligible bias for fibrinogen (outcome A). **Conclusions:** Although test results between STA-R Max and ACL TOP 750 were highly correlated, clinically relevant biases were present.

Keywords: Instrument comparison, STA-R Max, ACL TOP 750.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm đông máu cơ bản bao gồm thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT) và fibrinogen có vai trò then chốt trong tầm soát, chẩn đoán và theo dõi điều trị các rối loạn đông máu, đặc biệt là các bệnh lý huyết khối và xuất huyết [1]. PT thường được sử dụng để đánh giá con đường đông máu ngoại sinh, đồng thời là chỉ số chính để theo dõi hiệu quả điều trị bằng thuốc kháng vitamin K qua chỉ số INR. APTT phản ánh con đường đông máu nội sinh và được sử dụng rộng rãi trong theo dõi điều trị bằng heparin không phân đoạn. Fibrinogen là yếu tố đông máu đầu tiên, đồng thời là chất nền hình thành cục máu đông, có giá trị trong đánh giá nguy cơ huyết khối, mất bù đông máu hoặc các rối loạn tiêu fibrin.

Với tầm quan trọng về mặt lâm sàng, độ

chính xác và tính nhất quán trong kết quả xét nghiệm đông máu là yêu cầu bắt buộc. Tuy nhiên, thực tế tại nhiều bệnh viện, đặc biệt là các cơ sở tuyến cuối, việc sử dụng đồng thời nhiều hệ thống máy phân tích đông máu tự động là phổ biến nhằm đáp ứng số lượng chỉ định xét nghiệm lớn, tập trung vào một số khung giờ nhất định. Mỗi hệ thống lại hoạt động dựa trên các nguyên lý phát hiện sự hình thành cục máu đông khác nhau như nguyên lý cơ học (mechanical clot detection) hoặc nguyên lý quang học (optical clot detection), cùng với việc sử dụng các loại hóa chất thuốc thử khác nhau, dẫn đến khả năng tồn tại sai số do phương pháp, sai số do thiết bị và hạn chế tính thay thế lẫn nhau của kết quả giữa các hệ thống [2], [3].

Hai thiết bị được sử dụng khá phổ biến tại Việt Nam là STA-R Max (Diagnostic Stago, Pháp) – sử dụng nguyên lý cơ học và ACL TOP 750 (Instrumentation Laboratory, Mỹ) – sử dụng nguyên lý quang học. Các nghiên cứu quốc tế đã chỉ ra rằng giữa hai hệ thống này vẫn có thể tồn tại sai số có ý nghĩa thống kê và lâm sàng, đặc biệt với APTT và fibrinogen, do ảnh hưởng bởi thuốc thử và phương pháp đo lường [4], [5]. Vì vậy, việc đánh giá mức độ tương đồng kết quả giữa hai hệ thống có ý nghĩa quan trọng. Việc hai thiết bị cho kết quả tương đồng không đồng nghĩa với kết quả đó là chính xác. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, đặc biệt ở các bệnh viện sử dụng song song nhiều hệ thống xét nghiệm, việc đánh giá mức độ tương đồng giúp xác định khả năng thay thế lẫn nhau, từ đó đưa ra quyết định hiệu chỉnh, xây dựng hệ số chuyển đổi, hoặc thiết lập khoảng tham chiếu riêng biệt, đảm bảo tính nhất quán kết quả theo dõi điều trị. Mặc dù không thể thay thế kiểm chuẩn thiết bị theo hệ quy chiếu quốc tế, đánh giá tương đồng vẫn là

bước quan trọng trong kiểm soát chất lượng nội bộ.

Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu **“Đánh giá tương đồng kết quả một số xét nghiệm đông máu cơ bản trên máy phân tích đông máu tự động Sta-R Max và ACL TOP 750 tại khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội”** nhằm mục tiêu: đánh giá mức độ tương đồng kết quả một số xét nghiệm đông máu cơ bản (PT, APTT, fibrinogen) giữa hai hệ thống STA-R Max và ACL TOP 750 tại Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 50 mẫu huyết tương được tách từ máu tĩnh mạch của bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm đông máu tại Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, trong khoảng thời gian tháng 4 năm 2025. Mẫu máu được lấy vào ống chống đông bằng natri citrat 3,2% theo tỷ lệ 9:1, ly tâm ở 1500g trong 15 phút để thu huyết tương nghèo tiểu cầu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang.

- **Tiêu chuẩn chọn đối tượng:** Bệnh nhân có chỉ định lâm sàng thực hiện xét nghiệm đông máu cơ bản (PT, APTT, fibrinogen). Mẫu máu đảm bảo thể tích tối thiểu, không tan máu, không đục hoặc vàng sẫm.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện từ phòng khám hoặc các khoa lâm sàng gửi tới khoa Huyết học – Truyền máu, tổng số 50 mẫu đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu. Mẫu bệnh nhân với đa dạng kết quả bình thường, bất thường nằm trong khoảng tuyến tính và được phân tích trong vòng 4 giờ từ thời điểm thu thập mẫu.

- **Tiêu chuẩn đánh giá:**

+ Các chỉ số xét nghiệm được đánh giá: PT (giây, %, INR), APTT (giây, ratio), fibrinogen (g/L).

+ Kết quả được ghi nhận từ hai thiết bị STA-R Max ACL TOP 750, sử dụng các bộ hóa chất tương thích theo hướng dẫn của hãng sản xuất.

+ Ngưỡng quyết định y khoa (QĐYK) được xác định theo “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học” do Bộ Y tế ban hành [1].

+ % Độ lệch tối đa cho phép tra trên web biologicalvariation.eu của Hiệp hội Hóa sinh lâm sàng và Xét nghiệm y khoa châu Âu (EFLM) [6].

- **Phương pháp toán thống kê được áp dụng:**

+ Tương quan tuyến tính: sử dụng hệ số Spearman.

+ So sánh phương pháp: hồi quy Passing–Bablok để xác định sai số hằng định và sai số tỉ lệ.

+ Độ lệch kết quả: sử dụng biểu đồ Bland–Altman để đánh giá độ lệch trung bình và khoảng tin cậy 95%.

+ Đánh giá tương đồng: theo phân loại của hướng dẫn CLSI EP09c (2022) [7] tại các ngưỡng quyết định y khoa đã xác định.

- **Thiết kế nghiên cứu:**

Bước 1: Lấy mẫu bệnh phẩm

Bước 2: Ly tâm 1500g × 15 phút để thu huyết tương nghèo tiểu cầu.

Bước 3: Phân chia mẫu: Huyết tương sau ly tâm được chia đều thành hai phần, thực hiện xét nghiệm đồng thời trên hai máy Sta-R Max và ACL TOP 750.

Bước 4: Tiến hành xét nghiệm: Các chỉ số xét nghiệm bao gồm: PT (INR, giây, %), APTT (giây, ratio), fibrinogen (g/L). Sử dụng các thuốc thử tương thích theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

Thực hiện tối thiểu 50 mẫu cho mỗi test.

Bước 5: Sử dụng phần mềm MedCalc

đánh giá, so sánh tương đồng kết quả xét nghiệm giữa hai thiết bị theo hướng dẫn CLSI-EP09c [7], trình tự như sau:

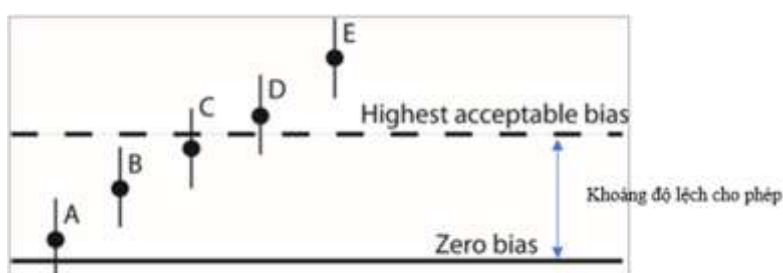
Bước 5.1: So sánh bằng biểu đồ phân tán và mô hình hồi quy tuyến tính Passing-Bablok, tính hệ số tương quan r.

Bước 5.2: Ước tính độ lệch từ mô hình hồi quy Passing-Bablok tại các nồng độ quyết định y khoa

Bước 5.3: So sánh bằng đồ thị khác biệt Bland-Altman. **Lựa chọn máy STA-R Max là máy tham chiếu.**

Bước 5.4: Ước tính độ lệch từ đồ thị khác biệt.

Bước 6: Phiên giải kết quả độ lệch và đánh giá kết quả tương đồng theo hướng dẫn CLSI-EP09c [7] ứng với các trường hợp A, B, C, D, E, cụ thể:



Hình 1. Các trường hợp độ lệch ước tính có thể xảy ra

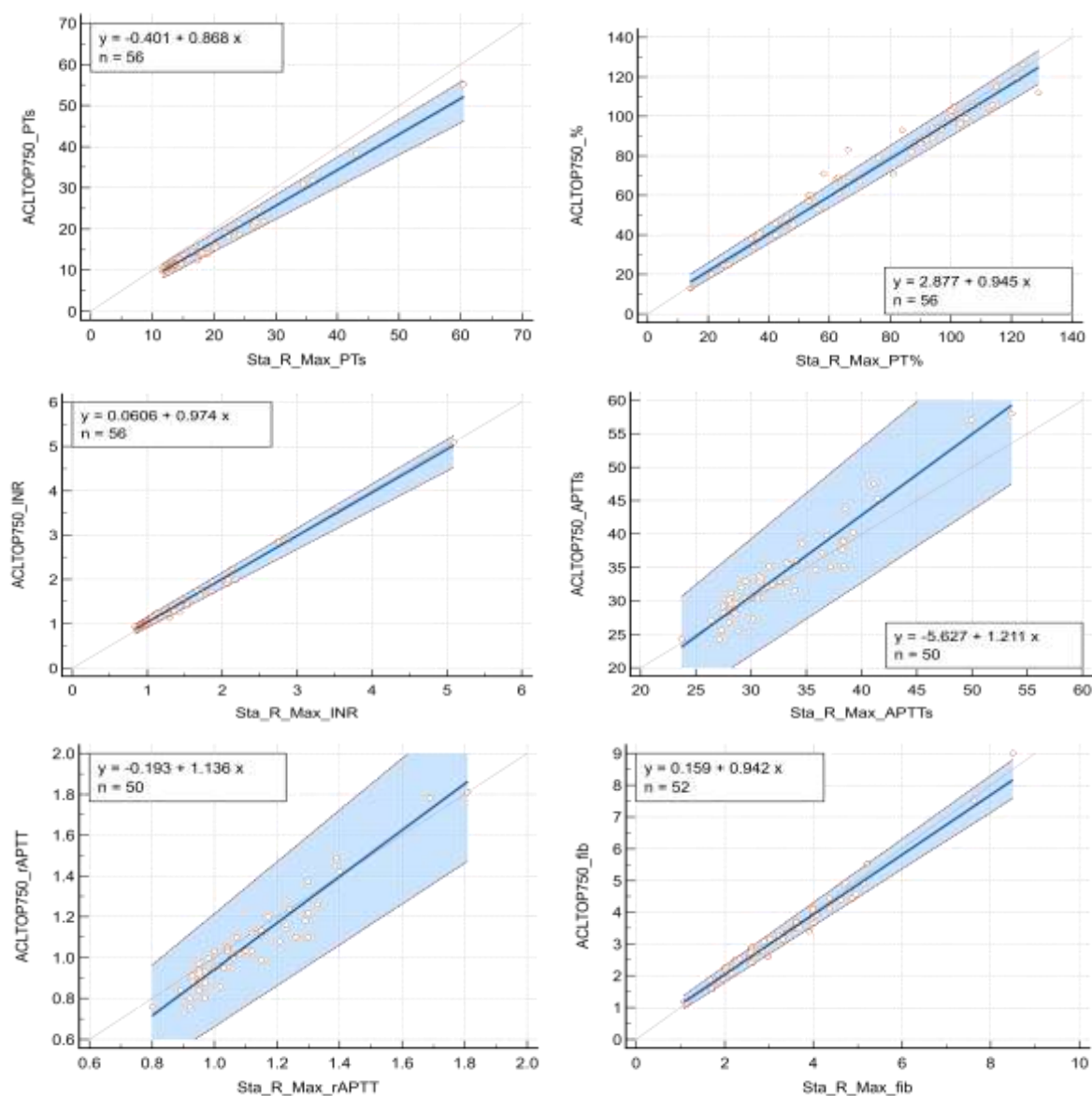
Bảng 1. Phiên giải kết quả độ lệch (tham khảo CLSI-EP09c [7])

Phân loại	Kết quả	Kết luận
A	Giá trị tuyệt đối của độ lệch ước tính nằm trong khoảng độ lệch cho phép 95%CI của độ lệch ước tính có chứa giá trị 0	Không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 thiết bị/phương pháp
B	Giá trị tuyệt đối của độ lệch ước tính nằm trong khoảng độ lệch cho phép Khoảng độ lệch cho phép có chứa 95%CI của độ lệch ước tính.	Sự khác biệt giữa 2 thiết bị/phương pháp nhỏ hơn độ lệch tối đa cho phép – Chấp nhận kết quả
C	Giá trị tuyệt đối của độ lệch ước tính nằm trong khoảng độ lệch cho phép Khoảng độ lệch cho phép không chứa 95%CI của độ lệch ước tính.	Có thể chấp nhận sự khác biệt giữa 2 thiết bị/ phương pháp nhưng không đảm bảo độ tin cậy 95%, sẽ có một số kết quả khác biệt đáng kể
D	Giá trị tuyệt đối của độ lệch ước tính nằm ngoài khoảng độ lệch cho phép 95%CI của độ lệch ước tính có chứa độ lệch tối đa cho phép	Vẫn có thể kết luận sự khác biệt giữa 2 thiết bị/ phương pháp là chấp nhận được nhưng độ tin cậy sẽ nhỏ hơn tình huống C
E	Giá trị tuyệt đối của độ lệch ước tính nằm ngoài khoảng độ lệch cho phép 95%CI của độ lệch ước tính nằm ngoài khoảng độ lệch cho phép	2 thiết bị/ phương pháp cho ra kết quả khác biệt.

- **Vấn đề đạo đức:** Nghiên cứu sử dụng hoàn toàn mẫu bệnh phẩm dư sau xét nghiệm thường quy, được mã hóa, không liên quan trực tiếp đến thông tin định danh bệnh nhân. Quy trình nghiên cứu tuân thủ các quy định đạo đức y sinh hiện hành.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả so sánh sử dụng biểu đồ phân tán và mô hình hồi quy tuyến tính



Hình 2. Biểu đồ phân tán kết quả các xét nghiệm PT, APTT và Fibrinogen giữa hai máy Sta-R Max và ACLTOP 750

Bảng 2. Kết quả phân tích tương quan bằng mô hình hồi quy Passing-Bablok

Chỉ số	n	Phương trình tương quan	a (giao điểm, 95%CI)	b (độ dốc, 95%CI)	Tương quan	
					r	p
PT-s	56	$y = -0.401 + 0.868x$	-0.401 (-1.055 – 0.866)	0.868 (0.780 – 0.915)	0.986	<0.0001
PT-%	56	$y = 2.877 + 0.945x$	2.877 (-0.567 – 6.31)	0.945 (0.905 – 0.985)	0.986	<0.0001

PT-INR	56	$y=0.061+0.974x$	0.061 (0.03 – 0.156)	0.974 (0.882 – 1.00)	0.986	<0.0001
APTT-s	50	$y=-5.627+1.211x$	-5.627 (-10.731 – -1.773)	1.211 (1.086 – 1.369)	0.929	<0.0001
APTT-ratio	50	$y=-0.193+1.136x$	-0.193 (-0.338 – -0.05)	1.136 (1.00 – 1.267)	0.931	<0.0001
Fibrinogen, g/L	52	$y=0.159+0.942x$	0.159 (0.005 – 0.308)	0.942 (0.892 – 1.00)	0.986	<0.0001

Nhận xét: Biểu đồ phân tán và kết quả phân tích từ mô hình hồi quy Passing-Bablok cho thấy kết quả xét nghiệm PT, APTT và fibrinogen giữa hai thiết bị STA-R Max và ACL TOP 750 có tương quan tuyến tính chặt chẽ. Hệ số tương quan (r) đều ≥ 0.929 với $p < 0.0001$. Tuy nhiên, 95%

khoảng tin cậy (CI) của giao điểm (a) không chứa 0 hoặc của độ dốc (b) không chứa 1 ở một số chỉ số, cho thấy sự tồn tại của sai số hằng định và/hoặc sai số tỉ lệ.

3.2. Kết quả ước tính độ lệch từ mô hình hồi quy Passing-Bablok

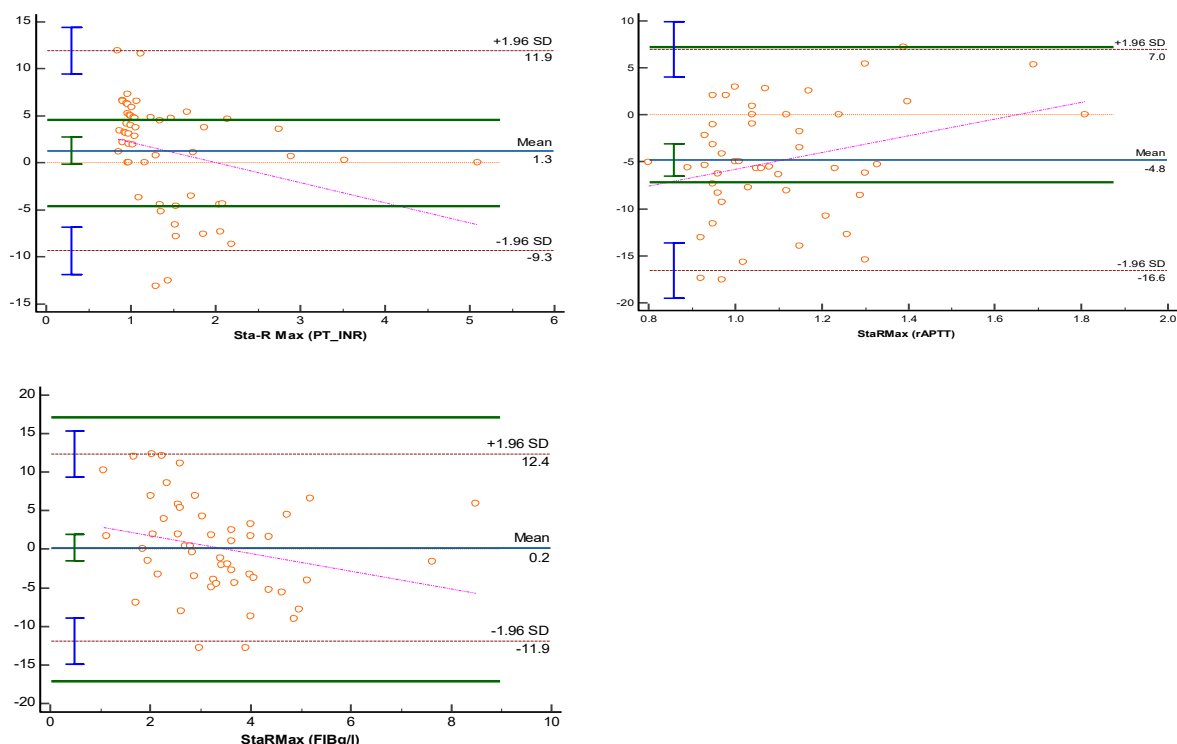
Bảng 3. Kết quả ước tính độ lệch từ mô hình hồi quy Passing-Bablok

Chỉ số	Ngưỡng QĐYK	Độ lệch tại ngưỡng QĐYK	95%CI độ lệch tại ngưỡng QĐYK	Độ lệch tối đa cho phép	Đánh giá tương đồng theo CLSI-EP09c [7]
PT-INR	1.2	0.0299	0.001 – 0.047	0.055	B
	2.0	0.0094	(-0.098) – 0.048	0.092	A
	3.0	-0.017	(-0.226) – 0.05	0.138	A
APTT-ratio	1.25	-0.024	(-0.067) – 0.01	0.090	A
	2.5	0.146	(-0.075) – 0.349	0.180	C
	3.5	0.282	(-0.0815) – 0.623	0.252	D
Fibrinogen (g/L)	1	0.1004	(-0.015) – 0.227	0.171	C
	2	0.0424	(-0.0216) – 0.121	0.342	A
	4	-0.074	(-0.147) – 0.054	0.684	A

Nhận xét: Ước tính độ lệch từ mô hình Passing-Bablok tại các ngưỡng quyết định y khoa cho thấy mức tương đồng mức A ở PT-INR (ngưỡng 2.0 và 3.0), APTT-ratio (ngưỡng 1.25) và fibrinogen (ngưỡng 2 và 4 g/L). Một số ngưỡng khác như fibrinogen 1 g/L và APTT-ratio từ 2.5 trở lên chỉ đạt tương đồng mức C hoặc D.

3.3. Kết quả so sánh sử dụng đồ thị khác biệt Bland-Altman

Kiểm định phân phối chuẩn bằng Shapiro-Wilk test cho thấy độ lệch kết quả PT-INR giữa 2 thiết bị phân phối không chuẩn, độ lệch kết quả APTT-ratio và fibrinogen giữa 2 thiết bị phân phối chuẩn.



Hình 3. Đồ thị so sánh khác biệt kết quả các xét nghiệm PT, APTT và Fibrinogen giữa hai máy Sta-R Max và ACLTOP 750

3.4. Kết quả ước tính độ lệch từ đồ thị khác biệt

Độ lệch kết quả PT-INR giữa 2 thiết bị phân phối không chuẩn nên sử dụng giá trị

trung vị để ước lượng độ lệch. Độ lệch kết quả APTT-ratio và fibrinogen giữa 2 thiết bị phân phối chuẩn nên sử dụng giá trị trung bình để ước tính độ lệch.

Bảng 4. Kết quả ước tính độ lệch từ đồ thị khác biệt

Chỉ số	Kiểm định Shapiro-Wilk	Độ lệch trung bình hoặc trung vị (%)	95%CI độ lệch trung bình hoặc trung vị (%)	Độ lệch tối đa cho phép (%)	Đánh giá tương đồng theo CLSI-EP09c [7]
PT-INR	p=0.002 phân phối không chuẩn	3.06	0.845-3.949	4.6	B
APTT-ratio	p=0.367 phân phối chuẩn	-4.795	(-6.515)-(-3.075)	7.2	B
Fibrinogen (g/L)	p=0.629 phân phối chuẩn	0.211	(-1.513)-1.935	17.1	A

Nhận xét: Bảng 4 cho thấy Fibrinogen có độ lệch trung bình nhỏ (0.211), với khoảng

tin cậy hẹp và sự tương đồng rất cao (mức A). Đối với chỉ số PT-INR và APTT-ratio

(tương đồng mức B) sự khác biệt chấp nhận được.

IV. BÀN LUẬN

Việc đánh giá tương đồng kết quả xét nghiệm giữa các thiết bị phân tích khác nhau là bước quan trọng nhằm đảm bảo tính nhất quán và độ tin cậy trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mức độ tương quan tuyến tính rất cao giữa hai hệ thống STA-R Max và ACL TOP 750 với tất cả các chỉ số PT, APTT và fibrinogen ($r \geq 0.929$; $p < 0.0001$), có sự tương đồng với kết quả của Denitto và cộng sự khi so sánh hai hệ thống máy Stago và ACL TOP trên 120 mẫu huyết tương: cho thấy hệ số tương quan Spearman dao động từ 0.76 đối với APTT đến 0.98 đối với PT-INR và D-dimer, cho thấy mức độ tương quan từ chấp nhận được đến tốt giữa hai hệ thống [4].

Tuy nhiên, phân tích mô hình hồi quy Passing-Bablok chỉ ra rằng tồn tại sai số hằng định và tỉ lệ ở một số chỉ số. Biểu hình là APTT-s với giao điểm âm (-5.627) và độ dốc lớn hơn 1 (1.211), phản ánh xu hướng thiết bị ACL TOP 750 ghi nhận giá trị cao hơn so với STA-R Max, đặc biệt ở các giá trị cao. Kết quả này tương tự một phần với nghiên cứu của Stroobants và cộng sự (ISTH, 2023) khi so sánh 5 loại thuốc thử APTT có nguồn gốc và nguyên lý hoạt hóa khác nhau (trong đó có STA APTT và SynthASil-dùng cho ACL), cho thấy sự khác biệt rõ rệt về độ nhạy với các yếu tố đông máu, heparin và kháng đông lupus (LAC), đặc biệt ở các giá trị cao và trong các tình huống bệnh lý phức tạp [8]. Điều này có thể ảnh hưởng đến đánh giá lâm sàng về mức độ rối loạn đông máu, nhất là trong theo dõi điều trị bằng heparin không phân đoạn.

Phân tích độ lệch tại các ngưỡng quyết

định y khoa cho thấy mức độ tương đồng cao (mức A) ở chỉ số PT-INR tại ngưỡng 2.0 và 3.0, cũng như fibrinogen tại ngưỡng 2 và 4 g/L. Đây là các ngưỡng phổ biến trong theo dõi bệnh lý huyết khối và điều chỉnh liều thuốc kháng đông, cho thấy khả năng sử dụng kết quả thay thế giữa hai thiết bị trong các trường hợp này. Tuy nhiên, ở nồng độ fibrinogen thấp (1 g/L), kết quả chỉ đạt tương đồng mức C – điều này đặc biệt cần lưu ý trong chẩn đoán và theo dõi bệnh lý có nguy cơ tiêu fibrin hoặc đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).

Đối với chỉ số APTT-ratio, mức độ tương đồng giảm rõ rệt tại các ngưỡng cao hơn (2.5 và 3.5), chỉ đạt mức C hoặc D. Đây là mức tương đồng có thể chấp nhận trong một số tình huống, nhưng không đảm bảo độ tin cậy 95%. Điều này tương đồng với kết quả của Scherer-Burić và cộng sự khi đánh giá bốn hệ thống máy đông máu tại bệnh viện đại học và phát hiện rằng các thiết bị có sự dao động kết quả rõ rệt ở các giá trị APTT cao [5].

Biểu đồ Bland-Altman bổ sung thêm bằng chứng về độ sai lệch trung bình giữa hai thiết bị. Mặc dù độ lệch ở chỉ số PT-INR và APTT-ratio nằm trong giới hạn cho phép (mức B), nhưng chỉ số PT-INR lại không tuân theo phân phối chuẩn, cần sử dụng trung vị để đánh giá. Điều này cho thấy tính không ổn định của sai số giữa hai thiết bị ở chỉ số này, đặc biệt quan trọng khi gần ngưỡng quyết định điều trị thuốc kháng đông.

Từ những phân tích trên, có thể thấy mặc dù hai thiết bị cho kết quả tương quan tốt, nhưng chúng không hoàn toàn có thể thay thế nhau trong mọi hoàn cảnh lâm sàng. Các sai số nhỏ nhưng có ý nghĩa thống kê và lâm sàng có thể gây ra sai lệch trong chẩn đoán và điều trị, nhất là với các chỉ số có tính định lượng cao như APTT và fibrinogen. Do đó,

các phòng xét nghiệm cần lưu ý:

1. Không nên luân phiên sử dụng hai thiết bị cho cùng một bệnh nhân trong quá trình theo dõi điều trị.
2. Cần nhắc xây dựng khoảng tham chiếu riêng cho từng thiết bị.
3. Thường xuyên đánh giá lại độ tương đồng giữa các thiết bị khi có thay đổi về phần mềm, hiệu chuẩn hoặc quy trình vận hành.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cho thấy mức độ tương quan tuyến tính cao giữa hai hệ thống máy phân tích đông máu tự động STA-R Max và ACL TOP 750 đối với các xét nghiệm đông máu cơ bản gồm PT, APTT và fibrinogen. Tuy nhiên, vẫn tồn tại các sai số hằng định và sai số tỉ lệ, đặc biệt là ở chỉ số APTT và fibrinogen tại một số ngưỡng quyết định y khoa. Do đó, khuyến nghị không sử dụng xen kẽ hai hệ thống trong theo dõi điều trị một bệnh nhân, trừ khi đã có đánh giá hiệu chuẩn và thiết lập khoảng tham chiếu riêng. Nghiên cứu góp phần củng cố nhu cầu đánh giá định kỳ độ tương đồng giữa các thiết bị nhằm đảm bảo chất lượng và độ tin cậy của kết quả xét nghiệm trong thực hành lâm sàng.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện với sự hỗ trợ rất lớn từ Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn đội ngũ kỹ thuật viên phòng xét nghiệm và các đồng nghiệp đã tham gia vào quá trình thu thập mẫu và xử lý số liệu. Đồng thời, xin gửi lời cảm ơn đến lãnh đạo Khoa, Ban Giám đốc Bệnh viện đã tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình nghiên

cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2022.
2. **Tekkesin N, Kılinc C.** Optical and Mechanical Clot Detection Methodologies: A Comparison Study for Routine Coagulation Testing. *J Clin Lab Anal.* 2012; 26(3):125–129. DOI: 10.1002/jcla.21497.
3. **Bai B, Christie DJ, Gorman RT, Wu JR.** Comparison of optical and mechanical clot detection for routine coagulation testing in a large volume clinical laboratory. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(6):569–576. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3283070872.
4. **Denitto S, Ponchini E, Baratto N, et al.** Comparative evaluation of routine coagulation testing on Stago sthemO 301 and Werfen ACL TOP 750. *Diagnosis.* 2025; doi:10.1515/dx-2025-0018.
5. **Scherer-Burić K, et al.** Performance testing of four automated coagulation analyzers in a university hospital setting with focus on global coagulation assays. *Int J Lab Hematol.* 2024;46(2):e1–e10. doi:10.1111/ijlh.13814.
6. **European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM).** Biological Variation Database. Truy cập tại: <https://biologicalvariation.eu>. Date Updated: 20/02/2025.
7. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP09c; 2022.
8. **Stroobants AK, van den Dool EJ, Bakker B, Heckman M.** Comparative study on aPTT reagents. Academic Medical Center, University of Amsterdam. Poster presented at ISTH.

GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ HỒNG CẦU TRONG ĐỊNH HƯỚNG NGUYÊN NHÂN HỒNG CẦU NHỎ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI GIAI ĐOẠN 2024-2025

Đường Thị Thúy Hương¹, Nguyễn Quang Tùng², Nguyễn Chí Thành¹,
Mai Thị Thu Phương¹, Phạm Thị Thanh Nga¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích giá trị của một số chỉ số hồng cầu trong định hướng nguyên nhân hồng cầu nhỏ tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 199 bệnh nhân hồng cầu nhỏ tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 199 bệnh nhân, cho thấy bệnh nhân nữ chiếm đa số với 146 trường hợp (73,4%). Chẩn đoán thiếu sắt ở 91 trường hợp (45,7%). Các chỉ số Mentzer, Srivastava, Ricerca, Green and King (G&K), Ehsani, Sirdah có AUC >0,7. **Kết luận:** Chỉ số G&K có giá trị dự đoán tốt nhất với ngưỡng cut-off = 70,8, độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu là 75,9%.

Từ khóa: Thiếu máu thiếu sắt, hồng cầu nhỏ, Thalassemia, đường cong ROC.

SUMMARY

VALUE OF SOME RED CELL INDICATORS IN ORIENTATION OF CAUSES OF MICROCYTIC ERYTHROCYTES AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL FROM 2024 TO 2025

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đường Thị Thúy Hương
SĐT: 0981788242

Email: Duongthuyhuong4t@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Objectives: Data Analysis of some erythrocyte indices in orientation for the potential cause of microcytosis erythrocytes conditions at Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** Cross-sectional, retrospective study on 199 patients with microcytic erythrocytes at Hanoi Medical University Hospital. **Results:** In 199 cases, major group is female with 146 cases (73.4%). Iron deficiency was diagnosed in 91 cases (45.7%). The MI, SI, RI, G&K, Ehsani, and Sirdah indices demonstrated good predictive value, with AUC >0.7. **Conclusions:** The G&K index had the best predictive value with cut-off = 70.8, sensitivity 85.7%, specificity 75.9%.

Keywords: Iron deficiency anemia; microcytic erythrocytes; thalassemia, ROC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng cầu nhỏ là tình trạng hồng cầu trong máu có kích thước nhỏ hơn bình thường. Hồng cầu nhỏ được đánh giá thông qua chỉ số thể tích trung bình hồng cầu (MCV) giảm dưới 85fl [1]. Có nhiều nguyên nhân gây hồng cầu nhỏ, nhưng hay gặp nhất do thiếu sắt, Thalassemia, thiếu máu do viêm, hoặc kết hợp các yếu tố này. Trong đó, 2 nguyên nhân thường gặp nhất là thiếu máu thiếu sắt và bệnh huyết sắc tố Thalassemia. Thiếu máu thiếu sắt rất thường gặp, liên quan đến chế độ ăn uống, hoặc gặp ở phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ do mất máu trong

chu kì kinh nguyệt. Theo Liên đoàn Thalassemia Thế giới, có khoảng 7% dân số mang gen huyết sắc tố [2]. Ở Việt Nam tỷ lệ mang gen ước tính trên cả nước khoảng 13% [3]. Mặc dù cả thiếu máu thiếu sắt và Thalassemia đều biểu hiện hồng cầu nhỏ, nhưng tiên lượng và điều trị lại khác nhau. Bổ sung sắt được chỉ định cho các trường hợp thiếu máu thiếu sắt, trong khi bổ sung sắt không được khuyến cáo ở nhóm bệnh nhân Thalassemia. Việc phát hiện và định hướng nguyên nhân hồng cầu nhỏ có ý nghĩa lâm sàng quan trọng, ảnh hưởng tới quyết định điều trị của bác sĩ. Tổng phân tích máu ngoại vi, điện di huyết sắc tố, định lượng sắt, ferritin, xét nghiệm gen Thalassemia là những xét nghiệm để phân biệt thiếu sắt và Thalassemia. Tuy nhiên một số xét nghiệm có chi phí cao và không phải lúc nào cũng sẵn có. Do đó dẫn đến việc ra đời của một số chỉ số đơn giản, dựa trên các chỉ số sẵn có để phân biệt thiếu sắt và Thalassemia. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu: **“Giá trị của một số chỉ số hồng cầu trong định hướng nguyên nhân hồng cầu nhỏ tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2024-2025”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Đối tượng:** 199 bệnh nhân khám tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 11/2024 đến tháng 3/2025.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân có

xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có kết quả hồng cầu nhỏ, làm xét nghiệm điện di huyết sắc tố, làm xét nghiệm sắt, ferritin.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Bệnh nhân mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính, truyền máu trong vòng 1 tháng trước khi làm xét nghiệm.

+ Loại trừ các bệnh nhân có thiếu máu thiếu sắt đi kèm với Thalassemia.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu.

- **Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Bệnh viện Đại học Y Hà Nội giai đoạn 2024-2025

- **Cỡ mẫu:** chọn mẫu thuận tiện.

- **Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:**

+ Hồng cầu nhỏ khi MCV <85fl [1].

+ Chẩn đoán: Beta Thalassemia khi điện di huyết sắc tố có HbA2 > 3,5%.

+ Chẩn đoán Alpha Thalassemia khi điện di huyết sắc tố có HbH hoặc Hb Bart.

+ Chẩn đoán thiếu sắt khi Ferritin máu ngoại vi < 30 ng/ml.

- **Các chỉ số sử dụng trong nghiên cứu:**

+ Các chỉ số xét nghiệm huyết học: Số lượng hồng cầu (RBC), nồng độ huyết sắc tố (Hgb), thể tích trung bình hồng cầu (MCV), lượng huyết sắc tố trung bình (MCH), nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC), Rải phân bố hồng cầu (RDW-CV).

Bảng 1. Một số chỉ số dòng hồng cầu [4]

Chỉ số	Công thức
Mentzer (MI)	MCV/RBC
Srivastava (SI)	MCH / RBC
Shine and Lal (S&L)	MCV2×MCH/100
Ricerca (RI)	RDW / RBC
Green and King (G&K)	MCV2×RDW / 100 Hb

Ehsani	MCV – (10 RBC)
Bessman (RDWI)	RDW
Sirdah	MCV – RBC – (3 Hb)

+ Chỉ số Youden Index (YI)= Độ nhạy(%)+ Độ đặc hiệu(%)- 100(%).

+ Các chỉ số sinh hóa: Sắt, Ferritin.

2.2. Quy trình nghiên cứu

Người bệnh có xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có kết quả hồng cầu nhỏ, có kết quả điện di huyết sắc tố. Hồi cứu hồ sơ bệnh án về các xét nghiệm sinh hóa, huyết học của người bệnh.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu, được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Khảo sát các biến định tính bằng tỉ lệ %, các biến định lượng bằng giá trị trung bình, độ lệch. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 95%.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Các kết quả trong nghiên cứu chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học, nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, ngoài ra không phục vụ mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

- Trong 199 đối tượng nghiên cứu có 146 đối tượng là nữ (chiếm 73,4%), 53 đối tượng là nam (chiếm 26,6%). Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 35,1 tuổi. Trong đó, tuổi nhỏ nhất là 2 tuổi, tuổi lớn nhất là 78 tuổi.

- Trong 199 đối tượng có 91 đối tượng thiếu sắt (chiếm 45,7%), 108 đối tượng Thalassemia (chiếm 54,3%).

Bảng 2. Đặc điểm của nhóm thiếu sắt và Thalassemia

	Thiếu sắt	Thalassemia	p
Nam (người)	11	42	
Nữ (người)	80	66	
Tuổi trung bình (năm)	32,81±11,6	36,96±16,7	<0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình của 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi của 2 nhóm thiếu sắt và thalassemia

Bảng 3. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi

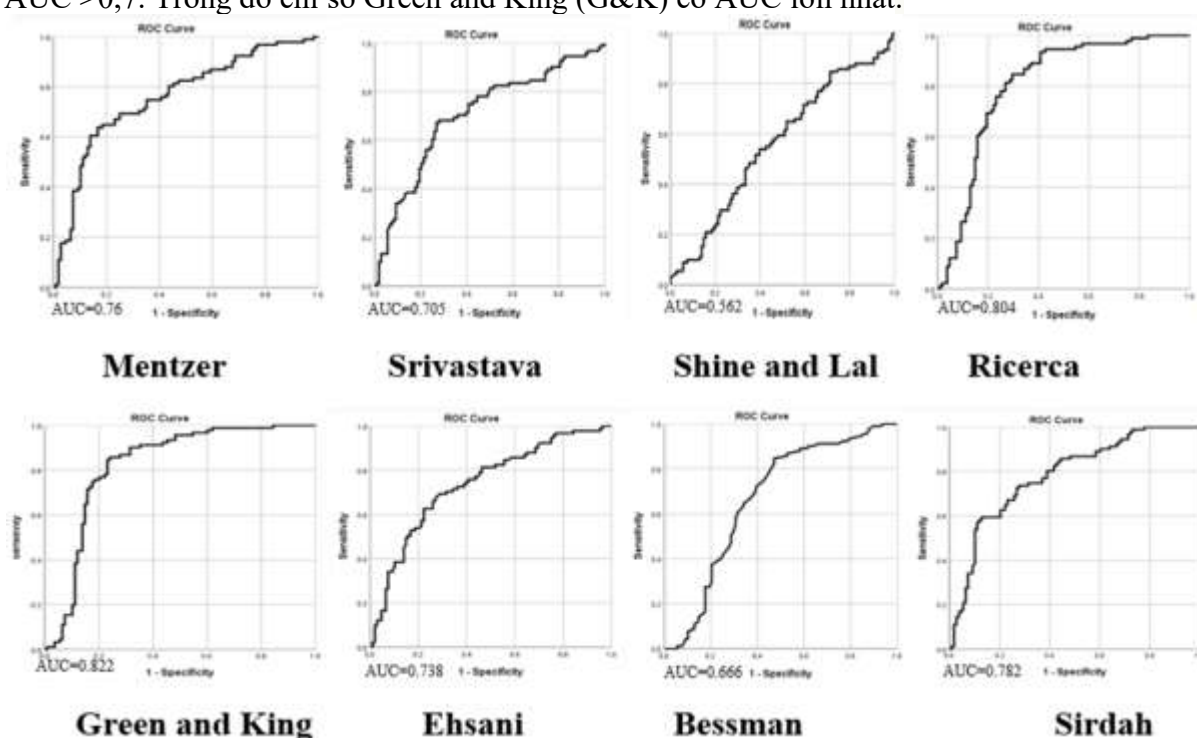
Chỉ số	Thiếu sắt	Thalassemia	p
RBC (T/L)	4,85 ± 0,66	6,61± 0,73	<0,05
HGB (g/dL)	10,1± 1,4	11,6 ±1,8	<0,05
MCV (fL)	69,3±6,4	67,6±6,6	>0,05
MCH (pg)	20,8±2,8	20,8±2,6	>0,05
MCHC (g/L)	298,7±18,7	304,5±23,9	>0,05
RDW (%)	17,2±2	16,4±3,2	<0,05
WBC (G/L)	7,83±1,97	7,61±2,43	>0,05
PLT (G/L)	334,5±123,5	300,5±96,7	>0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt về RBC, HGB, RDW giữa 2 nhóm bệnh nhân thiếu sắt và Thalassemia ($p < 0,05$).

Bảng 4. Giá trị chẩn đoán và điểm cut-off của một số chỉ số mới trong phân biệt thiếu sắt và Thalassemia

Chỉ số	AUC	Cut-off	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu%	Youden Index (YI)
Mentzer (MI)	0,76	14,16	63,7	83,3	47
Srivastava (SI)	0,705	4,11	68,1	72,2	40,3
Shine and Lal (S&L)	0,562	968,2	53,8	60,2	14
Ricerca (RI)	0,804	3,07	84,6	70,4	55
Green and King (G&K)	0,822	70,8	85,7	75,9	61,6
Ehsani	0,738	17,9	69,2	71,3	40,5
Bessman	0,666	15,4	86,6	52,8	39,4
Sirdah	0,782	34	59,3	87	46,3

Nhận xét: Các chỉ số MI, SI, RI, G&K, Ehsani, Sirdah có diện tích dưới đường cong AUC > 0,7. Trong đó chỉ số Green and King (G&K) có AUC lớn nhất.



Hình 1. Đường cong ROC cho 1 số chỉ số mới

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 199 bệnh nhân có hồng cầu nhỏ, trong đó 146 đối tượng là nữ (chiếm 73,4%), 53 đối tượng là nam (chiếm 26,6%). Theo bảng 2, ở nhóm bệnh nhân thiếu sắt có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn có thể được giải thích ở nhóm

bệnh nhân thiếu sắt, nguyên nhân thường gặp do mất máu ở độ tuổi sinh đẻ của nữ nhiều hơn [5]. Tuổi trung bình của nghiên cứu là 35,1 tuổi. Khi so sánh về độ tuổi chẩn đoán ở 2 nhóm, chúng tôi thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm thiếu sắt và Thalassemia. Nhóm bệnh nhân Thalassemia thường phát hiện tình

cờ khi xét nghiệm công thức máu dẫn đến tuổi phát hiện lớn hơn ở nhóm bệnh nhân thiếu sắt.

Phân biệt thiếu sắt hay Thalassemia ở nhóm bệnh nhân hồng cầu nhỏ là vấn đề thường gặp trong thực hành lâm sàng. Theo bảng 3, khi so sánh các đặc điểm tế bào máu ngoại vi ở 2 nhóm bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân thiếu sắt có chỉ số RBC thấp hơn đáng kể ($p < 0,05$) và RDW cao hơn đáng kể ($p < 0,05$). Trong khi các chỉ số khác dòng hồng cầu như HGB, MCV,

MCH, MCHC không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu sau này chỉ ra rằng 2 chỉ số này có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, do đó đòi hỏi cần phải có những chỉ số mới, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn để phân biệt thiếu sắt và Thalassemia. Từ năm 1973 đến nay đã có hơn 25 chỉ số được mô tả trong các tài liệu để có thể phân biệt nhanh chóng 2 nhóm bệnh này [6]. Một số nghiên cứu trên thế giới, chỉ ra điểm cut-off của một số chỉ số như sau:

Bảng 5. Điểm cut-off của một số chỉ số [4]

Chỉ số	Cut-off
Mentzer (MI)	13
Srivastava (SI)	3,8
Shine and Lal (S&L)	1530
Ricerca (RI)	4,4
Green and King (G&K)	65
Ehsani	15
Bessman (RDWI)	15
Sirdah	27

Theo bảng 4, khi nghiên cứu một số chỉ số dựa trên các chỉ số sẵn có của dòng hồng cầu, chúng tôi thấy chỉ số MI, SI, RI, G&K, Ehsani, Sirdah, có giá trị dự báo tốt, với diện tích dưới đường cong $AUC > 0,7$. Trong đó chỉ số G&K là chỉ số tối ưu để dự đoán thiếu máu thiếu sắt với $AUC = 0,822$, với điểm cut-off là 70,8 với độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu là 75,9%. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuy trên 132 trẻ em thiếu máu hồng cầu nhỏ với ngưỡng cut-off là 73,1 [7]. Ngoài ra các chỉ số khác cho kết quả AUC như sau MI là 0,76, RI là 0,804, S&L là 0,562, RDW là 0,666. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Ashwani Kumar cho thấy diện tích dưới đường cong của các chỉ số RI là 0,894, S&L là 0,815, MI là 0,92, RDW là 0,929 [8]. Điều này có thể

giải thích do cỡ mẫu của chúng tôi còn ít, quần thể nghiên cứu còn giới hạn trong nhóm bệnh nhân đi khám, chưa mang tính chất đại diện.

Chỉ số Youden (YI) là một trong số những chỉ số được dùng để phát hiện độ chính xác của một xét nghiệm. Theo bảng 4, chỉ số G&K có chỉ số YI cao nhất là 61,6, kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Hans A và cộng sự năm 2024 trên 100 bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ với YI của G&K là 64,2 [6]. Tiếp theo sau là chỉ số RI (YI=55), MI (YI = 47), Sirdah (YI= 46,3), Ehsani (YI=40,5), SI (YI=40,3), Besman (YI=39,4), S&L (YI=14). Chỉ số phân biệt có giá trị nhỏ nhất là S&L.

Phải thừa nhận rằng cho đến hiện nay, không có chỉ số nào có thể khẳng định 100%

phân biệt được thiếu sắt và Thalassemia. Tuy nhiên, một số chỉ số đem lại giá trị dự đoán cao hơn, góp phần định hướng nguyên nhân ban đầu ở những nơi xét nghiệm còn chưa đầy đủ.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi, trong các chỉ số mới dựa trên những chỉ số sẵn có của dòng hồng cầu G&K là chỉ số tốt nhất để phân biệt thiếu sắt và Thalassemia với điểm cut-off là 70,8 với độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu là 75,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Bệnh huyết sắc tố(Thalassemia và Huyết sắc tố bất thường). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học; 2022.
2. **Thalassemia Internation Federation annual report** (2013).
3. **Nguyễn Thị Thu Hà.** Tổng quan thalassemia, thực trạng, nguy cơ và giải pháp kiểm soát bệnh thalassemia ở Việt Nam. Tạp Chí Học Việt Nam. 2021 May;
4. **Hoffmann JJML, Urrechaga E, Aguirre U.** Discriminant indices for distinguishing thalassemia and iron deficiency in patients with microcytic anemia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med CCLM. 2015 Nov 1;53(12):1883–94.
5. **Milman N.** Anemia—still a major health problem in many parts of the world! Ann Hematol. 2011 Apr 1;90(4):369–77.
6. **Hans A, Atreja CB, Batra N, Hans A, Atreja CB, Batra N.** Distinguishing Iron Deficiency Anemia From Beta-Thalassemia Trait: Comparative Analysis of CRUISE Index and Other Traditional Diagnostic Indices. Cureus. 2024;16. doi:10.7759/cureus.64048
7. **Tuy NV, Tâm ĐT, Anh DXH, Hoa NTK, Hà CV.** So sánh giá trị dự báo của một số chỉ số hồng cầu trong chẩn đoán thiếu máu thiếu sắt trẻ em. Tạp chí nhi khoa. 2023 dec 21
8. **Kumar A, Saha D, Kini J, Murali N, Chakraborti S, Adiga D.** The role of discriminant functions in screening beta thalassemia trait and iron deficiency anemia among laboratory samples. J Lab Physicians. 2017;9(3):195–201.

GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRONG TIỀN LƯỢNG MỨC ĐỘ NẶNG CỦA VIÊM TUY CẤP

Nguyễn Chí Thành¹, Tống Thị Hương Lan¹, Mai Thị Thu Phương¹,
Đường Thị Thuý Hường¹, Nguyễn Quang Tùng²

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Một số chỉ số huyết học mở rộng có giá trị trong tiên lượng mức độ nặng của viêm tụy cấp (VTC). **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân (BN) viêm tụy cấp và so sánh giá trị của một số chỉ số huyết học trong tiên lượng mức độ nặng của viêm tụy cấp tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 104 BN viêm tụy cấp chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2024. **Kết quả:** Phân độ theo phim chụp cắt lớp vi tính (CTSI), mức độ càng nặng thì thời gian nằm viện càng kéo dài, trung bình lần lượt là 6,09; 9,24; 14,29 ngày. Các chỉ số tỉ lệ bạch cầu trung tính (Neut%), tỉ lệ bạch cầu lympho (Lymp%), tỉ lệ bạch cầu trung tính-lympho (NLR) và tỉ lệ tiểu cầu-bạch cầu lympho (PLR) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm mức độ nặng của viêm tụy cấp theo phân độ CTSI với $p < 0,05$. NLR và PLR có giá trị dự báo mức độ nặng của viêm tụy cấp với AUC lần lượt là 0,681 và 0,645, tốt hơn WBC với

AUC=0,598 (khoảng tin cậy 95%). **Kết luận:** Một số chỉ số huyết học như Neut%, Lymp%, NLR, PLR khác biệt giữa các nhóm mức độ nặng của viêm tụy cấp. Có thể ứng dụng các chỉ số NLR, PLR để tiên lượng chính xác hơn mức độ nặng của viêm tụy cấp.

Từ khoá: Viêm tụy cấp, NLR, PLR, chỉ số huyết học.

SUMMARY

ROLE OF HEMATOLOGICAL INDICES IN PREDICTING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

Research problem: Extended hematological indices may have prognostic value in determining the severity of acute pancreatitis. **Objective:** To describe the laboratory characteristics of patients with acute pancreatitis and to compare the values of certain hematological indices according to disease severity at Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 104 patients diagnosed with acute pancreatitis and treated at Hanoi Medical University Hospital from January 2024 to June 2024. **Results:** According to the Computed Tomography Severity Index (CTSI) classification, patients with more severe disease had significantly longer hospital stays, averaging 6.09, 9.24, and 14.29 days, respectively. Significant differences in neutrophil percentage (Neut), lymphocyte percentage (Lymp), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and

¹Khoa Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Huyết học - Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Chí Thành
SĐT: 0968460593

Email: dr.chithanhnguyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were observed across severity groups classified by CTSI ($p < 0.05$). Both NLR and PLR showed predictive value for disease severity, with area under the curve (AUC) values of 0.681 and 0.645, respectively, outperforming WBC (AUC = 0.598, 95% confidence interval). **Conclusion:** Hematological indices such as Neu%, lymph%, NLR, PLR are different between groups of severe level of acute pancreatitis. NLR and PLR are simple and accessible hematological indices that can be applied to improve the prediction of acute pancreatitis severity.

Keywords: Acute pancreatitis, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), hematological indices.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp là bệnh lý tổn thương viêm lan toả nhu mô tuyến tụy cấp tính với các mức độ đa dạng từ nhẹ đến nặng và có thể gây tử vong. Viêm tụy cấp diễn biến nhanh chóng và cần được can thiệp ngay sau khi được chẩn đoán [1]. Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào cả lâm sàng triệu chứng đau bụng và các xét nghiệm cận lâm sàng như lipase, amylase và chẩn đoán hình ảnh viêm tụy cấp qua siêu âm ổ bụng hoặc phim chụp cắt lớp vi tính ổ bụng. Quyết định điều trị viêm tụy cấp tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Do đó, chẩn đoán và tiên lượng sớm mức độ nặng của bệnh đóng vai trò vô cùng quan trọng. Chẩn đoán mức độ nặng của viêm tụy cấp dựa vào tình trạng hoại tử và suy tạng gồm ba mức độ nhẹ, vừa và nặng. Hiện tại có nhiều thang điểm đánh giá mức độ nặng của viêm tụy cấp, hay dùng là thang điểm Balthazar dựa vào hình ảnh viêm và hoại tử của tụy trên phim chụp cắt lớp vi tính, các thang điểm lâm sàng như BISAP, Imrie, Ranson,... [2]. Trong đó, BN thường

phải chờ đợi khá lâu 24-48 giờ để làm xét nghiệm đầy đủ đánh giá mức độ nặng trên chẩn đoán hình ảnh hay theo dõi trên lâm sàng. Một số nghiên cứu cho thấy các chỉ số đánh giá mức độ viêm toàn thân có vai trò trong tiên lượng mức độ nặng và tỉ lệ tử vong của bệnh nhân VTC. Các chỉ số xét nghiệm huyết học thay đổi sớm trong tình trạng viêm của cơ thể như số lượng bạch cầu tăng do đáp ứng viêm, một số chỉ số đánh giá đáp ứng viêm như tỉ lệ bạch cầu trung tính - bạch cầu lympho (NLR), tỉ lệ tiểu cầu - lympho (PLR), một số chỉ số ảnh hưởng bởi tình trạng viêm của cơ thể như dải phân bố kích thước hồng cầu (RDW), thể tích trung bình tiểu cầu (MPV), %IG, %HFLC,...[3], [4]. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Giá trị của một số chỉ số huyết học trong tiên lượng mức độ nặng của viêm tụy cấp” nhằm mục tiêu:

1. Mô tả các đặc điểm xét nghiệm của BN viêm tụy cấp tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.
2. Ứng dụng chỉ số số lượng bạch cầu, tỉ lệ bạch cầu trung tính - lympho và tỉ lệ tiểu cầu - lympho trong tiên lượng mức độ nặng của BN viêm tụy cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 104 BN chẩn đoán VTC được điều trị tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Những BN từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán VTC và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội (khoa Nội tiêu hoá, khoa Cấp cứu và Hồi sức tích cực,...), không có bệnh lý của máu và cơ

quan tạo máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có bệnh lý huyết học (Thiếu máu do tan máu di truyền hay mắc phải, Lơ xê mi,...).

Phương pháp chọn mẫu: Lựa chọn tất cả BN chẩn đoán viêm tụy cấp tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2024.

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Đặc điểm chung BN: Tuổi, giới, tiền sử uống rượu, hút thuốc lá, bệnh lý nền (Đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipid máu). Đặc điểm điều trị: Thời gian nằm viện, mức độ nặng theo phân độ Balthazar, mức độ nặng theo phân độ CTSI. Chỉ số xét nghiệm huyết học: Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, MCV, MCH, MCHC, RDW, SLBC, Neut, Lympho, PLT, MPV, tỉ lệ trung tính/lympho (NLR), tỷ lệ tiểu cầu/lympho (PLR) được phân tích trên hệ thống máy phân tích tế bào máu tự động XN-1000 của hãng Sysmex. Chỉ số xét nghiệm sinh hoá khác: Amylase/ Lipase, CRPhs, AST/ALT, Creatinin, Calci TP, Triglycerid, LDH, Bil TP,... được phân tích trên hệ thống tự động Cobas Pro. Kết quả chụp cắt lớp vi tính ổ bụng.

Phương pháp thu thập, xử lý số liệu: Các chỉ số nghiên cứu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu thiết kế sẵn. Công cụ thu thập số liệu bao gồm: Hồ sơ bệnh án điện tử trên phần mềm Isoft theo mẫu thống nhất khi BN vào viện. Phiếu thu thập thông tin từ bệnh án. Kết quả nghiên cứu được tổng hợp và phân tích bằng các phần mềm: Excel, SPSS 22.0.

Đạo đức nghiên cứu: Kết quả nghiên cứu nhằm mục đích nghiên cứu, không can thiệp và ảnh hưởng tới kết quả điều trị của BN. Mọi thông tin nghiên cứu được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi: Trong 104 BN nghiên cứu, độ tuổi từ 18 đến 89, trung bình là $45,47 \pm 13,5$ tuổi. Trong đó, nam giới chiếm 83,7%, nữ giới chiếm 16,3%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và điều trị

- Thời gian nằm viện từ 2 đến 49 ngày, trung bình là $8,15 \pm 6,65$ ngày.

- Trong 104 BN nghiên cứu, có 24 BN có tiền sử uống rượu, chiếm 23,1%, hút thuốc lá 1% (1 BN), đái tháo đường 24% (25 BN), tăng huyết áp 5,8% (5 BN), tăng lipid máu 45,2% (47 BN).

- Theo thang điểm Ranson tại thời điểm khi nhập viện, tất cả BN đều ở mức độ nhẹ. Trong đó, 50 BN 0 điểm (48,1%), 42 BN 1 điểm (40,4%) và 12 BN 2 điểm (11,5%).

- Theo thang điểm Balthazar:

+ Theo phân độ Balthazar tại thời điểm nhập viện, có phân độ A, B và C phản ánh viêm tụy cấp mức độ nhẹ, lần lượt chiếm 1 bệnh nhân Balthazar A (1%), 4 bệnh nhân Balthazar B (3,8%) và 20 bệnh nhân Balthazar C (19,2%) các trường hợp, trong khi mức độ D và E phản ánh viêm tụy cấp nặng chiếm lần lượt 41 bệnh nhân Balthazar D (39,4%) và 38 bệnh nhân Balthazar E (36,5%) các trường hợp.

+ Phân độ CTSI: Mức độ nhẹ có 47 BN (chiếm 45,2%), nặng có 50 BN (chiếm 48,1%), rất nặng có 7 BN (chiếm 6,7%).

3.3. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm theo mức độ nặng phân độ CTSI

- Thời gian nằm viện

Bảng 1. Thời gian nằm viện theo phân độ CTSI

	Mức độ nhẹ (n=47)	Mức độ nặng (n=50)	Mức độ rất nặng (n=7)	p-value
Thời gian nằm viện	6,09±2,403	9,24±6,968	14,29±15,217	0,002

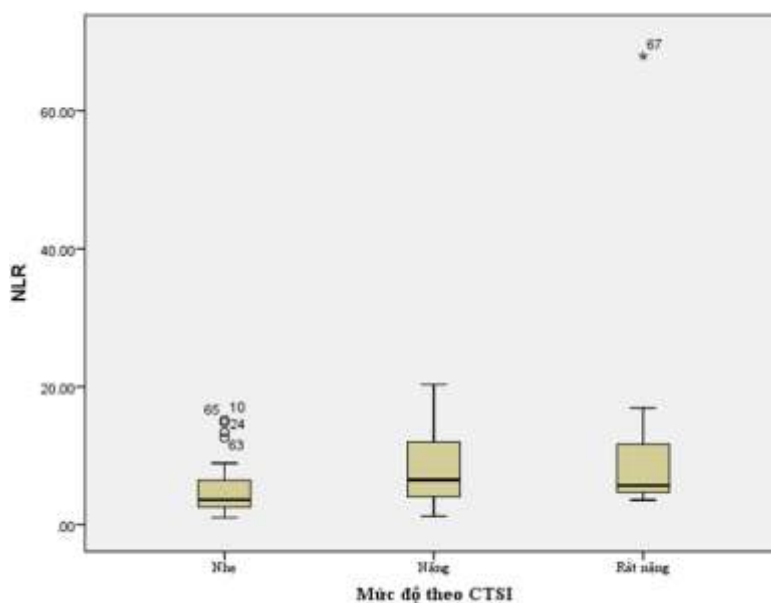
Nhận xét: Theo phân độ CTSI, mức độ viêm tụy cấp càng nặng thì thời gian nằm viện càng dài.

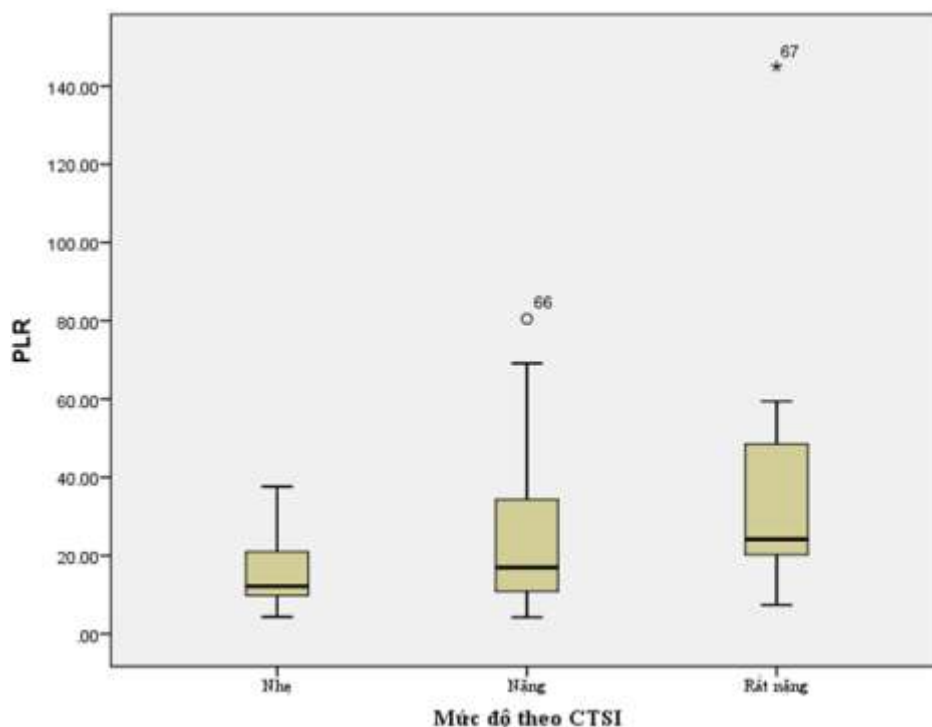
- Đặc điểm xét nghiệm huyết học

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm huyết học theo phân độ CTSI

	Mức độ nhẹ (n=47)	Mức độ nặng (n=50)	Mức độ rất nặng (n=7)	p-value
RBC	4,92±0,56	4,78±0,79	5,26±1,16	0,221
HGB	147,36±14,82	148,24±20,55	150,86±36,98	0,903
Hct	0,43±0,04	0,43±0,55	0,45±0,11	0,561
MCV	88,28±6,21	91,20±11,26	85,36±5,88	0,133
MCH	30,15±2,13	31,12±3,60	28,71±1,8	0,068
MCHC	341,43±9,72	342,98±13,37	334,57±6,90	0,195
RDW%	13,08±0,85	13,50±1,33	13,59±1,66	0,172
WBC	19,48±56,24	12,55±4,23	13,80±5,43	0,664
Neut%	70,62±11,85	78,62±10,3	81,09±8,60	0,001
Lymp%	20,2±9,33	13,72±7,81	12,29±6,65	0,001
PLT	250,34±68,13	235,78±82,57	312,14±132,68	0,064
MPV	8,11±1,63	8,52±1,09	8,23±0,89	0,332
NLR	4,86±3,52	8,24±5,30	15,7±23,47	0,001
PLR	139,1±55,91	187,41±120,39	275,13±174,69	0,000

Nhận xét: Các chỉ số tỉ lệ bạch cầu trung tính (Neut%), tỉ lệ bạch cầu lympho (Lymp%), tỉ lệ bạch cầu trung tính - lympho (NLR) và tỉ lệ tiểu cầu - bạch cầu lympho (PLR) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm mức độ nặng của viêm tụy cấp theo phân độ CTSI với $p < 0,05$.





Biểu đồ 1. So sánh các chỉ số NLR và PLR ở bệnh nhân viêm tụy cấp theo mức độ nặng

Nhận xét: Các chỉ số NLR và PLR thấp hơn ở nhóm viêm tụy cấp mức độ nhẹ với trung vị lần lượt là 4,8 và 139 sau đó đến

- Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá

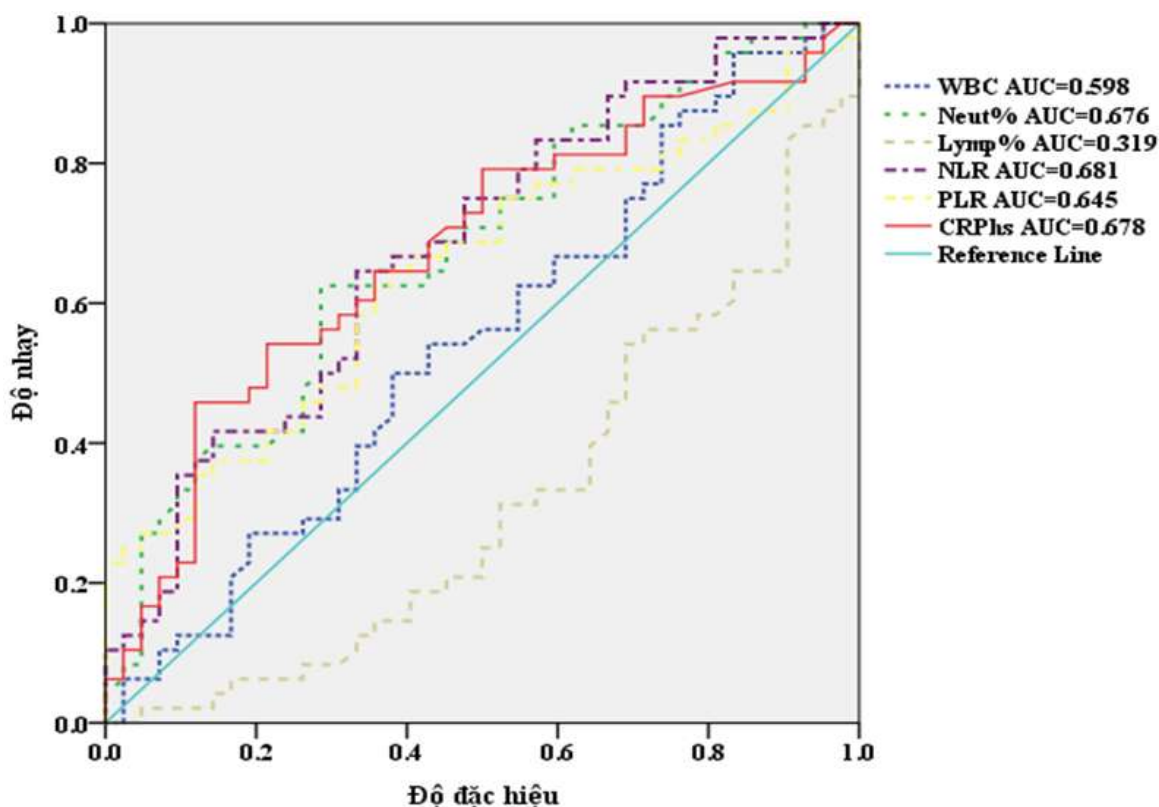
Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá theo phân độ CTSI

	Mức độ nhẹ	Mức độ nặng	Mức độ rất nặng	p-value
Creatinin	68,24±16,60 (n=46)	76,18±33,77 (n=49)	81,86±42,51 (n=7)	0,27
AST	87,06±220,27 (n=47)	42,48±32,35 (n=50)	31±12,17 (n=7)	0,299
LDH	197,40±154,49 (n=47)	215,26±133,37 (n=50)	211±86,14 (n=7)	0,822
Amylase	219,79±208,74 (n=24)	313,43±338,56 (n=23)	410,67±265,03 (n=3)	0,361
Lipase	667,60±898,19 (n=36)	830,31±831,87 (n=37)	620,80±468,14 (n=7)	0,661
Triglycerid	7,22±16,57 (n=40)	12,85±14,77 (n=45)	3,60±5,37 (n=7)	0,132
CRPhs	5,04±8,17 (n=42)	11,67±12,77 (n=43)	6,86±5,33 (n=5)	0,018
Bilirubin TP	13,48±9,40 (n=29)	15,65±8,27 (n=35)	17,6±8,94 (n=5)	0,48

Nhận xét: Chỉ số CRPhs có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm viêm tụy cấp mức độ nhẹ, nặng và rất nặng với p=0,018.

- Theo phân độ CTSI, có 57 bệnh nhân

viêm tụy cấp mức độ nặng và rất nặng. Ứng dụng một số chỉ số WBC, Neut%, Lymp%, NLR, PLR, CRPhs để tiên lượng mức độ nặng viêm tụy cấp.



Biểu đồ 2. Giá trị dự đoán viêm tụy cấp mức độ nặng của các chỉ số huyết học (WBC, Neut%, Lymp%, NLR, PLR) và sinh hoá (CRPhs)

Nhận xét: Dựa trên mô hình đường cong khoảng tin cậy 95%), chỉ số WBC có giá trị ROC, NLR có giá trị dự báo mức độ nặng dự báo mức độ nặng của viêm tụy cấp tốt nhất (AUC=0,681, nhất (AUC=0,598).

Bảng 4. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị dự đoán viêm tụy cấp mức độ nặng của các chỉ số huyết học (WBC, Neut%, Lymp%, NLR, PLR) và sinh hoá (CRPhs)

	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV
WBC	12,2	49,1%	68,1%	65,1%	52,5%
Neut%	78,65%	62,5%	71,5%	72,7%	61,2%
Lymp%	15%	66,7%	64,3%	69,4%	61,4%
NLR	5,27	64,6%	66,7%	70,2%	60,8%
PLR	135,11	66,7%	61,7%	67,9%	60,4%
CRPhs	8,79	45,8%	88,1%	82,4%	57,3%

Nhận xét: Khi sử dụng điểm cắt $NLR > 5,27$ có thể dự đoán mức độ nặng của viêm tụy cấp với độ nhạy 64,6%, độ đặc hiệu 66,7%, Khi sử dụng $NLR > 5,27$ có giá trị tiên lượng dương tính 70,2% và giá trị tiên lượng âm tính 60,8%.

IV. BÀN LUẬN

Trong 104 BN nghiên cứu, độ tuổi từ 18 đến 89, trung bình là $45,47 \pm 13,5$ tuổi. Trong đó nam giới chiếm 83,7%, nữ giới chiếm

16,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Quốc Tuấn trên 56 BN viêm tụy cấp tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ (2023) với tỉ lệ BN nam là 0,804 với tuổi trung bình là $43,86 \pm 8,62$ tuổi ($p < 0,05$) [5]. Thời gian nằm viện của nhóm BN nghiên cứu từ 2 đến 49 ngày, trung bình là $8,15 \pm 6,65$ ngày. Trong 104 BN nghiên cứu, có 24 BN có tiền sử uống rượu, chiếm 23,1%, hút thuốc lá có 1 BN chiếm 1%, đái tháo đường có 25 BN chiếm 24%, tăng huyết áp có 5 BN chiếm 5,8%, tăng lipid máu có 47 BN chiếm 45,2%. Theo thang điểm Ranson tại thời điểm khi nhập viện, tất cả BN đều ở mức độ nhẹ, trong đó 50 BN 0 điểm (48,1%), 42 BN 1 điểm (40,4%) và 12 BN 2 điểm (11,5%). Phân độ Balthazar A, B và C phản ánh viêm tụy cấp mức độ nhẹ, lần lượt là 1 BN Balthazar A (1%), 4 BN Balthazar B (3,8%) và 20 BN Balthazar C (19,2%) các trường hợp, trong khi mức độ D và E phản ánh viêm tụy cấp nặng chiếm lần lượt 41 BN Balthazar D (39,4%) và 38 BN Balthazar E (36,5%) các trường hợp. Theo phân độ CTSI: Mức độ nhẹ có 47 BN (chiếm 45,2%), nặng có 50 BN (chiếm 48,1%), rất nặng có 7 BN (chiếm 6,7%). Các chỉ số huyết học, hoá sinh được phân tích theo phân độ CTSI. Theo phân độ CTSI, mức độ viêm tụy cấp càng nặng thì thời gian nằm viện càng dài, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bảng 2 phân tích sự khác biệt của các chỉ số huyết học giữa các nhóm theo mức độ nặng của viêm tụy cấp. Kết quả cho thấy các chỉ số tỉ lệ bạch cầu trung tính (Neut%), tỉ lệ bạch cầu

lympho (Lymp%), tỉ lệ bạch cầu trung tính - lympho (NLR) và tỉ lệ tiểu cầu - bạch cầu lympho (PLR) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm mức độ nặng của viêm tụy cấp theo phân độ CTSI với $p < 0,05$. Trong đó, các chỉ số NLR và PLR thấp hơn ở nhóm viêm tụy cấp mức độ nhẹ với trung vị lần lượt là 3,62 và 12,12, sau đó đến nhóm viêm tụy cấp mức độ nặng với trung vị lần lượt là 6,41 và 18,12. Kết quả nghiên cứu của tác giả Sattam A. Halased (2022) trên 314 BN viêm tụy cấp cũng cho kết quả tương tự, với chỉ số NLR ở nhóm bệnh nhân viêm tụy cấp mức độ nặng cao hơn ở BN viêm tụy cấp mức độ nhẹ, lần lượt là 9,43 và 7,37 [4]. Theo nghiên cứu của tác giả Gabriel-sebastian petrescu (2019) trên 337 BN, chỉ số NLR ở nhóm BN viêm tụy cấp mức độ nặng cao hơn ở BN viêm tụy cấp mức độ nhẹ, lần lượt là 9,805 và 7,034 [6].

Chỉ số CRPhs có sự khác biệt giữa nhóm viêm tụy cấp mức độ nặng với nhẹ, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa nhóm viêm tụy cấp mức độ nhẹ với rất nặng, do nhóm BN rất nặng có số lượng BN ít.

Dựa trên mô hình đường cong ROC, NLR có giá trị dự báo mức độ nặng của viêm tụy cấp tốt nhất ($AUC = 0,681$, khoảng tin cậy 95%), chỉ số WBC có giá trị dự báo mức độ nặng của viêm tụy cấp thấp nhất ($AUC = 0,598$). Khi sử dụng điểm cắt $NLR > 5,27$ có thể dự đoán mức độ nặng của viêm tụy cấp với độ nhạy 64,6%, độ đặc hiệu 66,7%, giá trị tiên lượng dương tính 70,2% và giá trị tiên lượng âm tính 60,8%. Kết quả

ngghiên cứu của tác giả Sattam A.Halased (2022) cũng cho thấy NLR có giá trị tiên lượng độc lập với độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 90,2%, cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [4].

V. KẾT LUẬN

Viêm tụy cấp là một bệnh lý nội khoa phổ biến, trong đó viêm tụy cấp mức độ nặng có thể có nhiều biến chứng bao gồm suy đa tạng và có thể dẫn tới tử vong. Các chỉ số tỉ lệ bạch cầu trung tính, tỉ lệ bạch cầu lympho, tỉ lệ bạch cầu trung tính - lympho và tỉ lệ tiểu cầu - bạch cầu lympho có sự khác biệt giữa các nhóm mức độ nặng của viêm tụy cấp theo phân độ CTSI. Dựa theo đường cong ROC, ngưỡng chỉ số $NLR > 5,27$, $PLR > 135,11$ có giá trị tiên lượng chính xác hơn một số chỉ số đánh giá viêm truyền thống trong tiên lượng mức độ nặng của viêm tụy cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **P. A. Banks et al.**, “Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus,” *Gut*, vol. 62, no. 1, pp. 102–111, Jan. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
2. **J. Yadav et al.**, “Predicting morbidity and

mortality in acute pancreatitis in an Indian population: a comparative study of the BISAP score, Ranson’s score and CT severity index,” *Gastroenterol Rep (Oxf)*, vol. 4, no. 3, pp. 216–220, Aug. 2016, doi: 10.1093/gastro/gov009.

3. **L. Xiao-yan, L. Xiao-ling, Z. Le-xin, S. Nan, C. Yu, and L. Hui-heng**, “Diagnostic utility of HFLC% and IG% for acute Pancreatitis—A retrospective Case-Control study,” *Heliyon*, vol. 10, no. 9, p. e30031, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30031.
4. **S. A. Halaseh, M. Kostalas, C. Kopec, A. A. Toubasi, and R. Salem**, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Early Predictor of Complication and Mortality Outcomes in Individuals With Acute Pancreatitis at a UK District General Hospital: A Retrospective Analysis,” *Cureus*, Sep. 2022, doi: 10.7759/cureus.29782.
5. **Tuấn L. Q.**, “Một số chỉ số sinh hóa, huyết học và kết quả điều trị bệnh nhân viêm tụy cấp do tăng triglycerid,” *VMJ*, vol. 529, no. 1, Art. no. 1, Aug. 2023, doi: 10.51298/vmj.v529i1.6296.
6. **G. S. Petrescu and i. Georgescu**, “Balthazar Score and Neutrophil-Lymphocytes Ratio in Acute Pancreatitis,” *Current Health Sciences Journal*, no. 3, pp. 316–320, Sep. 2019, doi: 10.12865/CHSJ.45.03.11.

KHẢO SÁT MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA CÁC THÔNG SỐ APTT-CWA VÀ HOẠT ĐỘNG YẾU TỐ VIII TRÊN NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA A TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Vương Phạm Nhi Phụng¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay, phần lớn các xét nghiệm chẩn đoán rối loạn đông máu chỉ cho thấy một phần thông tin về quá trình đông máu. Tuy nhiên, thời gian hoạt hoá thromboplastin một phần dựa trên phân tích dạng sóng đông máu (*Activated partial thromboplastin time - based Clot Wave Analysis* (APTT - CWA)) cung cấp thông tin về toàn bộ quá trình đông máu. Nghiên cứu này nhằm khảo sát mối tương quan giữa các thông số APTT - CWA như tốc độ tối đa (Min1), gia tốc tối đa (Min2) và giảm tốc tối đa (Max2) với nồng độ yếu tố VIII. Từ đó có thể cung cấp thêm thông tin cho bác sĩ lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị ở người bệnh Hemophilia A so với chỉ số yếu tố VIII đơn thuần. **Mục tiêu:** Khảo sát mối tương quan giữa các thông số APTT - CWA và nồng độ yếu tố VIII ở người bệnh Hemophilia A. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả thực hiện từ 01/2024 – 03/2025 trên 61 mẫu người bệnh Hemophilia A có kết quả xét nghiệm APTT và nồng độ yếu tố VIII tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Các xét nghiệm APTT được thực hiện trên máy đông máu đo quang học để thu được thông tin của các thông số

APTT - CWA (min1, min2, max2). **Kết quả:** Giá trị các thông số APTT - CWA trung bình lần lượt Min1 là $1,33 \pm 0,70$ (%/s), Min2 là $0,10 \pm 0,08$ (%/s²), Max2 là $0,04 \pm 0,06$ (%/s²); giữa 2 nhóm người bệnh Hemophilia A mức độ nặng và trung bình - nhẹ cho thấy giá trị của các thông số này khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi đánh giá mối tương quan giữa các thông số APTT - CWA với nồng độ yếu tố VIII cho thấy có tương quan mức độ mạnh trở lên lần lượt với Min1 ($r = 0,81$), Min2 ($r = 0,87$) và Max2 ($r = 0,91$). Trong đó thông số Max2 có mối tương quan mạnh nhất ($r = 0,91$) với xét nghiệm đông máu yếu tố VIII. **Kết luận:** Các thông số CWA có tương quan rất tốt với nồng độ yếu tố VIII, trong đó Max2 có mối tương quan tốt nhất.

Từ khoá: phân tích dạng sóng đông máu, nồng độ yếu tố VIII, máy đo đông máu quang học.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE CORRELATION BETWEEN CLOT WAVEFORM ANALYSIS (CWA) PARAMETERS AND FACTOR VIII ACTIVITY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Most current laboratory tests for bleeding disorders provide only partial information about the coagulation process. However, Clot Waveform Analysis (CWA) offers a more comprehensive evaluation of the

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Vương Phạm Nhi Phụng
SĐT: 0326042338

Email: phungvnpn@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

entire coagulation cascade. This study aimed to investigate the correlation between CWA parameters derived from APTT - namely, maximum velocity (Min1), maximum acceleration (Min2), and maximum deceleration (Max2) - and plasma factor VIII levels. This may provide additional insights for clinicians during the monitoring and management of patients with Hemophilia A, beyond the sole assessment of factor VIII levels. **Objective:** To evaluate the correlation between APTT - CWA parameters and factor VIII activity in patients with Hemophilia A. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted from January 2024 to March 2025 on 61 patients with Hemophilia A who had both APTT and factor VIII activity measured at the Blood Transfusion Hematology Hospital in Ho Chi Minh City. APTT tests were performed using optical coagulation analyzers, from which CWA parameters (Min1, Min2, Max2) were obtained. **Results:** The mean values of APTT - CWA parameters were as follows: Min1: 1.33 ± 0.70 (%/s), Min2: 0.10 ± 0.08 (%/s²), and Max2: 0.04 ± 0.06 (%/s²). When comparing patients with severe Hemophilia A and those with mild-to-moderate disease, these parameters showed statistically significant differences. Spearman correlation analysis revealed strong or greater correlations between factor VIII activity and Min1 ($r = 0.81$), Min2 ($r = 0.87$), and Max2 ($r = 0.91$), with Max2 exhibiting the strongest correlation. **Conclusion:** CWA parameters demonstrated strong correlations with plasma factor VIII activity, with Max2 showing the highest correlation. These findings suggest that CWA may serve as a valuable supplementary tool for assessing coagulation status in patients with Hemophilia A.

Keywords: Clot waveform analysis (CWA), factor VIII activity assay, optical coagulation analyzer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là nhóm bệnh thiếu hụt yếu tố đông máu di truyền thường gặp do đột biến gen tổng hợp yếu tố VIII (hemophilia A) và yếu tố IX (hemophilia B). Trong đó hemophilia A chiếm ưu thế với tỉ lệ 80 - 85% [1]. Phương pháp điều trị hiện tại chủ yếu được hướng dẫn bởi nồng độ yếu tố VIII. Tuy nhiên, một dưới nhóm từ 10 đến 15% người bệnh mắc bệnh hemophilia A nặng (yếu tố VIII < 1%) lại biểu hiện kiểu hình bệnh nhẹ hơn với tần suất chảy máu tự phát thấp hơn đáng kể và nhu cầu cần yếu tố VIII cô đặc cũng thấp hơn. Mặt khác, một số người bệnh mắc bệnh Hemophilia A ở mức độ trung bình (yếu tố VIII 1 - 5%) thường xuyên bị chảy máu tự phát và cần dùng yếu tố VIII cô đặc thường xuyên hơn [2], [3], [4]. Do đó, hoạt động đông máu của yếu tố VIII chưa có giá trị dự đoán tối ưu để đánh giá nguy cơ chảy máu ở người bệnh mắc bệnh Hemophilia A. Hiện nay, phần lớn các xét nghiệm chẩn đoán rối loạn đông máu chỉ cho thấy một phần thông tin về quá trình đông máu. Các thông số của APTT-CWA (min1, min2, max2) thu được khi thực hiện xét nghiệm APTT trên máy đông máu tự động với phương pháp đo quang học, đã cho thấy tiềm năng trong việc cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về quá trình đông máu. CWA cho phép phân tích các thông số chi tiết như tốc độ (min1), gia tốc (min2) và giảm tốc (max2) của quá trình hình thành cục máu đông, giúp phản ánh chính xác hơn tình trạng đông máu của người bệnh. Hiện nay, việc áp dụng và hiểu biết về ý nghĩa của các thông số CWA trong xét nghiệm đông máu vẫn còn hạn chế. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với nhằm khảo sát mối tương quan giữa các thông số APTT - CWA (min1, min2, max2) với nồng độ yếu tố VIII. Từ đó có thể cung

cấp thêm thông tin cho bác sĩ lâm sàng trong quá trình theo dõi và điều trị người bệnh Hemophilia A so với chỉ sử dụng nồng độ yếu tố VIII đơn thuần.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Người bệnh Hemophilia A.

Dân số chọn mẫu: Người bệnh được chẩn đoán Hemophilia A có làm xét nghiệm đông máu thực hiện trên máy đông máu với phương pháp đo quang học từ tháng 01/2024 đến tháng 3/2025, tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Người bệnh được chẩn đoán Hemophilia A. Có thực hiện xét nghiệm đông máu trên máy đông máu với phương pháp đo quang học.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh hemophilia A mắc phải, người bệnh đã hoặc đang sử dụng thuốc chống đông máu hoặc các liệu pháp ảnh hưởng đến đông máu trong 2 tuần trước khi tham gia nghiên cứu, người bệnh có bệnh lý ảnh hưởng đến quá trình đông máu (ví dụ: bệnh gan nặng), người bệnh Hemophilia A có chất ức chế.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng hệ số tương quan:

$$N = \left(\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{\frac{1}{2} \times \log_e \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Trong đó: N là cỡ mẫu cần tính; $Z_{\alpha/2}$ là giá trị Z tương ứng mức ý nghĩa α ; chọn $\alpha=0,05$; $Z_{\alpha/2} = 1,96$; Z_{β} là giá trị Z tương ứng với xác suất sức mạnh của nghiên cứu ($1-\beta$); chọn $\beta = 0,2$; $Z_{\beta} = 0,84$; r hệ số tương quan dựa vào kết quả nghiên cứu của tác giả Midori Shima và cộng sự [5] là $r = 0,72$ (Tương quan giữa Min2 và FVIII:C). Áp vào

công thức ta có cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu này là 13 mẫu.

Biến số nghiên cứu: Tuổi, phân nhóm mức độ nặng Hemophilia theo nồng độ yếu tố VIII (nặng, không nặng), nồng độ yếu tố VIII, APTT, APTT-CWA gồm tốc độ tối đa (Min1), gia tốc tối đa (Min2) và giảm tốc tối đa (Max2).

Kỹ thuật: Mẫu máu được thu thập vào ống chứa chất chống đông natri citrat 3,8%, đảm bảo đúng tỷ lệ thể tích máu và chất chống đông là 9:1. Sau đó, mẫu được ly tâm ngay ở tốc độ 1500 xg trong 15 phút để thu được huyết tương nghèo tiểu cầu. Huyết tương sau ly tâm được sử dụng để thực hiện xét nghiệm APTT trên hệ thống đông máu tự động sử dụng nguyên lý đo quang, với việc xác định thời gian đông máu dựa trên sự thay đổi độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 660 nm [7].

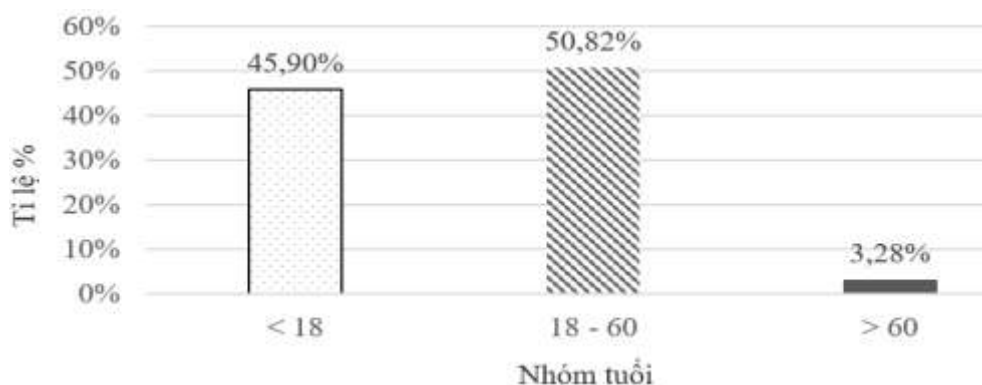
Thu thập số liệu: Ghi nhận các kết quả xét nghiệm APTT và các tham số Min1, Min2 và Max2 có sẵn trên máy đông máu quang học.

Phân tích số liệu: Số liệu được quản lý bằng Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng SPSS 20.0. Biến số định lượng có phân phối chuẩn sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn. Khi so sánh 2 giá trị trung bình dùng phép kiểm t. Mối tương quan giữa các biến định lượng được khảo sát với hệ số tương quan Pearson (nếu biến số phân phối bình thường) hoặc Spearman (nếu biến số phân phối không bình thường). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2024 đến tháng 03/2025, có 61 mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, 100% người bệnh là nam, độ tuổi trung bình $21,2 \pm 14,9$ tuổi (khoảng giới hạn: 1 - 71).



Biểu đồ 1. Phân phối độ tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Phần lớn người bệnh trong nghiên cứu nằm ở độ tuổi trẻ và trung niên, trong khi tỷ lệ người bệnh lớn tuổi (> 60 tuổi) chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ là 3,28%.

Giá trị các thông số APTT - CWA

(min1, min2, max2)

Giá trị trung bình của các thông số APTT - CWA trên người bệnh Hemophilia A

Bảng 1. Giá trị trung bình của các thông số APTT-CWA trên người bệnh Hemophilia A

Biến số (N=61)	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Giá trị trung bình (Mean)	Độ lệch chuẩn (SD)
Min1	0,53	4,02	1,33	0,70
Min2	0,03	0,46	0,10	0,08
Max2	0,007	0,334	0,04	0,06

Nhận xét: Min1 có giá trị trung bình và độ lệch chuẩn cao nhất ($1,33 \pm 0,70$), cho thấy mức độ biến thiên lớn giữa các cá thể.

Ngược lại, Min2 và Max2 có giá trị trung bình và độ lệch chuẩn thấp hơn ($0,10 \pm 0,08$ và $0,04 \pm 0,06$), phản ánh sự ổn định cao hơn so với Min1.

So sánh giá trị trung bình của các thông số APTT- CWA trên người bệnh Hemophilia A mức độ nặng và trung bình- nhẹ

Bảng 2. So sánh giá trị trung bình của các thông số APTT-CWA giữa 2 nhóm người bệnh Hemophilia A mức độ nặng và mức độ trung bình - nhẹ

Thông số	Nhóm nặng (n = 48)	Nhóm trung bình - nhẹ (n = 13)	Giá trị p
Min1	$1,11 \pm 0,32$	$2,15 \pm 1,09$	0,005
Min2	$0,08 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,14$	0,011
Max2	$0,02 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,10$	0,012

Nhận xét: Min1, Min2, Max 2 đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p < 0,05$), với giá trị trung bình cao hơn ở nhóm Hemophilia A mức độ trung bình- nhẹ so với Hemophilia mức độ nặng. Trong đó, giá trị Min1 khác biệt có ý nghĩa thống kê nhất giữa hai nhóm nhất ($p = 0,005$). Điều này cho thấy Min1 có thể là chỉ số phân biệt mức độ nặng Hemophilia A rõ ràng nhất trong ba thông số xét nghiệm được phân tích.

Mối tương quan giữa nồng độ yếu tố VIII với APTT và các thông số APTT-CWA (min1, min2, max2)

Bảng 3. Tương quan giữa nồng độ yếu tố VIII so với APTT, Min1, Min2 và Max2

Thông số CWA	Hệ số tương quan với yếu tố VIII	Giá trị p
APTT	-0,69	< 0,001
Min1	0,81	< 0,001
Min2	0,87	< 0,001
Max2	0,91	< 0,001

Nhận xét: Nồng độ yếu tố VIII có tương quan nghịch mức độ trung bình với thời gian APTT ($r = -0,693$, $p < 0,001$). Ngoài ra, kết quả phân tích còn cho thấy nồng độ yếu tố VIII có mối tương quan thuận rất mạnh và có ý nghĩa thống kê cao với cả ba thông số APTT - CWA ($r > 0,7$): Max2 có mức tương quan mạnh nhất với yếu tố VIII ($r = 0,913$; $p < 0,001$), theo sau là Min2 ($r = 0,871$; $p < 0,001$) và Min1 ($r = 0,805$; $p < 0,001$). Trong số các thông số được phân tích, các thông số CWA đều có mối tương quan rất mạnh với nồng độ yếu tố VIII vượt trội so với APTT. Kết quả này cho thấy các thông số từ phương pháp CWA, đặc biệt là Max2, có tương quan mức độ với hoạt tính yếu tố VIII mạnh hơn so với xét nghiệm APTT truyền thống.

IV. BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian từ tháng 01/2024 đến tháng 03/2025 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học chúng tôi thu thập 61

mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, 100% người bệnh là nam, chủ yếu bao gồm người bệnh trẻ và trung niên với tuổi trung bình là $21,2 \pm 14,9$ tuổi.

Khi thực hiện xét nghiệm APTT trên máy phân tích đông máu bằng phương pháp quang học sẽ thu được các thông số dạng sóng đông máu APTT-CWA (Min1, Min2 và Max2) với Min 1 là vận tốc đông máu tối đa, Min 2 là gia tốc đông máu tối đa và Max 2 là giảm tốc đông máu tối đa, đây là các thông số cơ bản phổ biến được sử dụng trong nghiên cứu để đánh giá vai trò đông cầm máu trong cơ thể. Theo nghiên cứu của tác giả Tan và cộng sự [6], giá trị các thông số CWA trong khoảng tham chiếu lần lượt là Min1 (%/s): $3,1 - 6,9$; Min 2 (%/s²): $0,5 - 1,1$; Max 2 (%/s²) $0,4 - 1,0$. Khi so sánh với giá trị trung bình của các thông số CWA trên người bệnh Hemophilia trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy giá trị thấp hơn đáng kể so với khoảng tham chiếu bình thường (Bảng 4).

Bảng 4. So sánh giá trị trung bình của các thông số CWA ở người bệnh Hemophilia A so với người bình thường

Thông số	Giá trị trung bình ở người bệnh Hemophilia A (nghiên cứu chúng tôi)	Khoảng tham chiếu theo Tan et al. [6] (người bình thường)
Min1 (%/s)	$1,33 \pm 0,70$	$3,1 - 6,9$
Min2 (%/s ²)	$0,10 \pm 0,08$	$0,5 - 1,1$
Max2 (%/s ²)	$0,04 \pm 0,06$	$0,4 - 1,0$

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Min1 trung bình chỉ đạt $1,33$ %/s, thấp hơn gần 2,5 lần so với ngưỡng thấp nhất trong quần thể bình thường ($3,1$ %/s). Điều này phản ánh quá trình hình thành fibrin diễn ra chậm hơn,

làm giảm vận tốc hình thành cục máu đông. Mức Min2 chỉ đạt $0,10$ %/s² – thấp hơn khoảng 5 lần so với giới hạn thấp của người bình thường ($0,5$ %/s²). Đây là thông số nhạy nhất phản ánh khả năng khởi phát và tăng tốc

của dòng thác đông máu nội sinh bị suy giảm nghiêm trọng ở người bệnh thiếu yếu tố VIII. Và cuối cùng là giá trị Max2 rất thấp ($0,04 \pm 0,06 \text{ \%}/s^2$) so với mức bình thường $0,4 - 1,0 \text{ \%}/s^2$, tức là giảm hơn 10 lần so với mức tối thiểu bình thường. Điều này cho thấy giai đoạn ổn định của cục máu đông bị ảnh hưởng nghiêm trọng, góp phần làm tăng nguy cơ chảy máu kéo dài hoặc tái phát.

Trong Bảng 2 khi so sánh giá trị trung bình của các thông số CWA ở 2 nhóm người bệnh Hemophilia A nặng và trung bình- nhẹ ghi nhận Min1, Min2, Max 2 đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (với $p < 0,05$), với giá trị trung bình cao hơn ở nhóm Hemophilia A mức độ trung bình - nhẹ so với Hemophilia mức độ nặng. Trong đó, Min1 có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nhất ($p = 0,005$). Điều này cho thấy Min1 có thể là chỉ số nhạy giúp phân biệt mức độ nặng của bệnh, phản ánh rõ sự khác biệt trong vận tốc hình thành cục máu đông theo nồng độ yếu tố VIII. Trong nghiên cứu khác của Nair và cộng sự đã đánh giá tính liên quan về mặt lâm sàng của CWA trong một nhóm người bệnh mắc Hemophilia A nặng, vừa và nhẹ [7]. Nghiên cứu đã chứng minh giá trị trung bình của gia tốc tối đa (Max2) có thể phân biệt người bệnh mắc bệnh Hemophilia với người khỏe mạnh, ngoài ra cũng có thể phân biệt giữa Hemophilia A mức độ vừa và Hemophilia A nặng. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu của nhóm không nặng nhỏ (13 người bệnh), điều này gây ảnh hưởng đến độ tin cậy của phép so sánh. Do đó, dù kết quả gợi ý xu hướng khác biệt, vẫn cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và phân bố nhóm cân bằng hơn để khẳng định giá trị phân biệt của các thông số này.

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát mối

tương quan giữa các thông số dạng sóng đông máu CWA bao gồm Min1, Min2 và Max2 với nồng độ yếu tố VIII trên người bệnh Hemophilia A. Theo kết quả của Bảng 3 cho thấy cả ba thông số CWA (Min1, Min2, Max2) và chỉ số APTT truyền thống đều có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ yếu tố VIII ($p < 0,001$). Tuy nhiên, mức độ tương quan của các thông số CWA mạnh hơn rõ rệt so với APTT, cụ thể: Max2 có mức tương quan cao nhất với yếu tố VIII ($r = 0,91$), tiếp theo là Min2 ($r = 0,87$) và Min1 ($r = 0,81$), trong khi APTT chỉ có tương quan nghịch ở mức trung bình ($r = -0,69$). Sự khác biệt này cho thấy các thông số động học từ phương pháp CWA phản ánh sát hơn hoạt tính thật sự của yếu tố VIII, đặc biệt trong bối cảnh mà APTT truyền thống có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố không đặc hiệu như nồng độ các yếu tố khác (FXII, prekallikrein, high molecular weight kininogen), sự hiện diện của kháng thể lupus anticoagulant, hoặc ảnh hưởng của heparin [8].

Kết quả này cho thấy phù hợp với nghiên cứu trước đây của Midori Shima và cộng sự cũng chứng minh mối tương quan giữa lượng nhỏ yếu tố VIII trong mẫu và sự biến đổi của các thông số CWA [5]. Nghiên cứu này đã quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về mặt định tính trong các đường cong dạng sóng cục máu đông APTT ở 36 người bệnh bị Hemophilia A nặng, Min2 dường như có mối tương quan rất tốt ($r = 0,922$) với xét nghiệm đông máu yếu tố VIII (yếu tố VIII:C) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Max2 có tương quan mạnh nhất với yếu tố VIII thì nghiên cứu của Midori Shima lại ghi nhận Min2 vượt trội. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau, nghiên cứu của Shima tập trung vào người bệnh

Hemophilia A nặng với yếu tố VIII rất thấp (<1%), trong khi nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả nhóm không nặng. Do đó, Max2 – phản ánh khả năng hoàn tất quá trình đông máu – có thể nhạy hơn trong dải hoạt tính yếu tố VIII rộng. Ngoài ra khác biệt thiết bị và phần mềm phân tích cũng có thể ảnh hưởng đến mức độ tương quan giữa từng thông số với yếu tố VIII.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của các thông số APTT-CWA (Min1, Min2, Max2) đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm Hemophilia A mức độ trung bình- nhẹ và Hemophilia mức độ nặng ($p < 0,05$). Các thông số này đều có mối tương quan rất mạnh với nồng độ yếu tố VIII. Trong đó, Max2 có tương quan cao nhất, tiếp theo là Min2 và Min1. Điều này cho thấy các thông số của APTT-CWA (min1, min2, max2) thu được khi thực hiện xét nghiệm APTT trên máy đông máu tự động với phương pháp đo quang học, đã cho thấy tiềm năng trong việc cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về quá trình đông máu, có thể cung cấp thêm thông tin cho bác sĩ lâm sàng trong quá trình theo dõi điều trị ở người bệnh Hemophilia A so với chỉ số yếu tố VIII đơn thuần và thời gian APTT thông thường.

Tuy nhiên, nghiên cứu cũng có một số hạn chế, như cỡ mẫu nhỏ ở nhóm người bệnh không nặng, điều này có thể làm giảm sức mạnh thống kê trong việc so sánh các nhóm. Ngoài ra, nghiên cứu chưa phân tích ảnh hưởng của các yếu tố khác như biến chứng khớp hay tiền sử điều trị bằng yếu tố cô đặc lên các thông số CWA. Do đó, cần thực hiện thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn và phân bố nhóm cân bằng hơn, đồng thời, nên xem xét ảnh hưởng của các yếu tố lâm sàng đến

giá trị của các thông số APTT-CWA, để đánh giá chính xác hơn vai trò trên lâm sàng của các thông số CWA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nathan DG, O.S., Oski FA, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Vol. 1487-1524. 2015: Elsevier.
2. Den Uijl, I.E., et al., Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? Haemophilia, 2011. 17(6): p. 849-53.
3. Pavlova, A. and J. Oldenburg, Defining severity of hemophilia: more than factor levels. Semin Thromb Hemost, 2013. 39(7): p. 702-10.
4. van den Berg, H.M., P.H. De Groot, and K. Fischer, Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. J Thromb Haemost, 2007. 5 Suppl 1: p. 151-6.
5. Shima, M., et al., The utility of activated partial thromboplastin time (aPTT) clot waveform analysis in the investigation of hemophilia A patients with very low levels of factor VIII activity (FVIII:C). Thromb Haemost, 2002. 87(3): p. 436-41.
6. Tan, C.W., et al., Elevated activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis markers have strong positive association with acute venous thromboembolism. Biochem Med (Zagreb), 2019. 29(2): p. 020710.
7. Nair, S.C., et al., Tests of global haemostasis and their applications in bleeding disorders. Haemophilia, 2010. 16 Suppl 5: p. 85-92.
8. Peyvandi, F., et al., Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. J Thromb Haemost, 2020. 18(6): p. 1242-1255.

KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA TIỂU CẦU LƯỚI TRONG CÁC BỆNH LÝ GIẢM TIỂU CẦU DO NGUYÊN NHÂN TẠI TỤY

Lê Phước Lợi¹, Trần Thanh Tùng², Nguyễn Thị Mai Anh³,
Trương Ngọc Quyên², Quách Châu Tài²,
Nguyễn Thị Thảo², Phạm Thị Kim Vân²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiểu cầu lưới (RtcPLT%) là những mảnh tiểu cầu non vừa được phóng thích từ mẫu tiểu cầu trong tủy xương vào máu ngoại vi có kích thước lớn hơn, chứa nhiều RNA hơn và có khả năng hoạt động mạnh hơn so với tiểu cầu trưởng thành. Chỉ số RtcPLT% phản ánh hoạt động sinh tiểu cầu tại tủy xương. Nhiều nghiên cứu cho thấy RtcPLT% có xu hướng giảm trong các bệnh lý giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy. Tuy nhiên, mức độ giảm này không đồng nhất giữa các nhóm bệnh lý khác nhau, phụ thuộc vào cơ chế sinh bệnh và mức độ sản xuất tiểu cầu tại tủy. Việc phân tích sự khác biệt này có thể cung cấp thêm cơ sở cho ứng dụng chỉ số RtcPLT% trong đánh giá hoạt động tạo tiểu cầu của tủy xương trong các bệnh lý giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy. **Mục tiêu:** (1) So sánh giá trị của tiểu cầu lưới trên bệnh nhân giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy trong các nhóm bệnh lý khác nhau; (2) Xác định điểm cut – off của tiểu cầu lưới trong chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu do loạn sinh tủy và các bệnh lý tại tủy khác. **Đối**

tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, cắt ngang mô tả có nhóm chứng được thực hiện từ tháng 07/2023 đến tháng 05/2024 tại Bệnh viện Chợ Rẫy. 264 bệnh nhân (BN) có số lượng tiểu cầu <150 G/l được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, nhóm giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy (NNTT) gồm 216 BN, bao gồm: 133 BN có bệnh lý ác tính tại tủy (BLAT), 30 BN có bệnh lý tủy giảm sản xuất mẫu tiểu cầu (TGS) và 53 BN có hội chứng loạn sinh tủy (LST). 48 BN được chẩn đoán giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP) đại diện cho nhóm giảm tiểu cầu do nguyên nhân ngoại biên (NNNB). **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận trung vị RtcPLT% ở nhóm giảm tiểu cầu do NNTT thấp hơn so với nhóm GTC do NNNB, lần lượt là 2,29 (1,15 – 2,86) và 7,63 (6,0 – 9,86). Khi phân tích chi tiết trong từng nhóm NNTT, ghi nhận mức độ giảm RtcPLT% có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh lý: nhóm TGS là 1,44 (0,96 – 2,31), nhóm BLAT là 2,19 (1,04 – 3,53) và nhóm LST là 4,16 (2,14 – 7,14). Điểm cắt RtcPLT% là 4,1 có giá trị gợi ý chẩn đoán phân biệt LST với nhóm BLAT và TGS có độ đặc hiệu khá cao 88%, độ nhạy là 53% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,711. **Kết luận:** Chỉ số RtcPLT% có sự thay đổi khác nhau giữa các nhóm bệnh lý giảm tiểu cầu do NNTT. RtcPLT% cho thấy có giá trị hỗ trợ trong chẩn đoán ban đầu, đặc biệt trong phân biệt bệnh lý loạn sinh tủy với các bệnh lý tại tủy xương khác.

Từ khóa: tiểu cầu lưới, giảm tiểu cầu, loạn sinh tủy, bạch cầu cấp dòng tủy, bạch cầu cấp dòng lympho.

¹Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

²Bệnh viện Chợ Rẫy

³Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Phước Lợi

SĐT: 0987 045 803

Email: loilp@phuongchau.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

SUMMARY**EVALUATION OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF IMMATURE PLATELET FRACTION IN BONE MARROW – RELATED THROMBOCYTOPENIA**

Background: Reticulated platelets (RtcPLT%) are immature platelet fragments recently released from the megakaryocytic lineage in the bone marrow into the peripheral blood. The RtcPLT% index are typically larger in size, contain a higher amount of RNA, and exhibit greater functional activity compared to mature platelets. RtcPLT% serves as an indirect marker of bone marrow platelet production. Numerous studies have demonstrated that RtcPLT% tends to decrease in thrombocytopenic conditions of marrow origin. However, the degree of reduction varies among different disease groups, depending on the underlying pathophysiology and the extent of impaired megakaryopoiesis. Analyzing this difference may provide a scientific basis for the application of the RtcPLT% index in assessing megakaryopoietic activity of the bone marrow, particularly in thrombocytopenic disorders of marrow – origin. **Objective:** (1) To compare reticulated platelet indices among distinct subtypes of thrombocytopenia attributable to bone marrow pathology; (2) To evaluate the optimal cut-off value of reticulated platelets in distinguishing myelodysplastic syndrome–associated thrombocytopenia from other marrow-derived etiologies. **Subjects and methods:** A retrospective cross-sectional study with a control group was conducted from July 2023 to May 2024 at Cho Ray Hospital. A total of 264 patients with a platelet count of less than 150 G/l were included. Among them, 216 patients were diagnosed with thrombocytopenia of bone marrow origin, including 133 with malignant bone marrow disorders, 30 with

hypoproliferative marrow disorders, and 53 with myelodysplastic syndrome. The control group consisted of 48 patients diagnosed with immune thrombocytopenia, representing thrombocytopenia of peripheral origin. **Results:** The study recorded a lower median RtcPLT% in patients with marrow-related thrombocytopenia compared to the control group, with values of 2.29 (1.15 – 2.86) and 7.63 (6.0 – 9.86), respectively. A detailed analysis within the marrow group showed that the degree of RtcPLT% reduction varied across disease subgroups: 1.44 (0.96 – 2.31) in patients with hypoproliferative marrow disorders, 2.19 (1.04 – 3.53) in those with malignant marrow disorders, and 4.16 (2.14 – 7.14) in patients with myelodysplastic syndrome. A cut-off value of 4.1 for RtcPLT% was useful in differentiating myelodysplastic syndrome from the other two groups with a relatively high specificity of 88%, sensitivity of 53%, and an area under the ROC curve (AUC) of 0.711. **Conclusion:** RtcPLT% values vary among different subtypes of marrow-related thrombocytopenia. This parameter demonstrates diagnostic value in the initial assessment, particularly in distinguishing myelodysplastic syndrome from other bone marrow disorders. RtcPLT% holds potential for clinical application, especially in contexts where invasive diagnostic procedures should be minimized.

Keywords: reticulated platelets (RtcPLT%), thrombocytopenia, MDS, AML, ALL.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu (GTC) là một rối loạn huyết học thường gặp về máu và cơ quan tạo máu với nguyên nhân rất đa dạng. GTC được xác định khi số lượng tiểu cầu (SLTC) ngoại vi giảm dưới 150 G/l [1]. Việc xác định đúng nguyên nhân gây GTC đóng vai trò quan

trọng trong chẩn đoán và định hướng điều trị [2]. GTC thường do 2 nhóm nguyên nhân chính: giảm hay rối loạn sản xuất tiểu cầu tại tủy xương và quá trình tăng tiêu thụ hay phá huỷ quá mức tiểu cầu ở ngoại biên [3].

Việc phân biệt giữa hai nhóm nguyên nhân này không phải lúc nào cũng rõ ràng, đặc biệt trong những trường hợp biểu hiện lâm sàng không điển hình. Khi chưa xác định được nguyên nhân GTC, chọc hút tủy xương làm tủy đồ là một xét nghiệm thường được chỉ định đầu tay nhằm đánh giá hoạt động sinh tiểu cầu từ tủy xương. Mặc dù có giá trị chẩn đoán cao nhưng đây là thủ thuật xâm lấn, gây đau đớn, tốn kém nhiều chi phí, yêu cầu bác sĩ phải được đào tạo chuyên sâu và có thể không phù hợp ở một số đối tượng người bệnh [4].

Tiểu cầu lưới (RtcPLT%) là những tiểu cầu mới được phóng thích vào tuần hoàn, có kích thước lớn hơn, chứa nhiều RNA và có hoạt tính sinh học cao hơn tiểu cầu trưởng thành. Điều đó cho thấy RtcPLT% được xem là chỉ dấu sinh học gián tiếp đánh giá hoạt động sinh tiểu cầu của tủy xương, giúp hỗ trợ định hướng nguyên nhân GTC [5].

Một số nghiên cứu trước đây cho thấy RtcPLT% có xu hướng giảm trong các trường hợp GTC do nguyên nhân tại tủy [6]. Tuy nhiên, mức độ giảm này chưa được phân tích rõ ràng giữa các nhóm bệnh cụ thể như: bệnh lý ác tính tại tủy, hội chứng loạn sản tủy, hoặc các bệnh lý tủy giảm sản sinh. Việc khảo sát sâu hơn đặc điểm RtcPLT% trong từng nhóm bệnh này có thể làm rõ vai trò của chỉ số trong định hướng nguyên nhân giảm tiểu cầu. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Khảo sát giá trị của tiểu cầu lưới trong các bệnh lý giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy**” với 2 mục tiêu:

1. So sánh giá trị của tiểu cầu lưới trên bệnh nhân giảm tiểu cầu do nguyên nhân tại tủy trong các nhóm bệnh lý khác nhau.

2. Xác định điểm cut – off của tiểu cầu lưới trong chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu do loạn sinh tủy và các bệnh lý tại tủy khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả có nhóm chứng.

Đối tượng nghiên cứu: Mẫu máu của bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy có thực hiện xét nghiệm huyết tủy đồ từ tháng 07/2023 đến tháng 05/2024.

Cỡ mẫu: Mục tiêu nghiên cứu là so sánh giá trị của RtcPLT% ở các nhóm bệnh lý GTC do nguyên nhân tại tủy và tham khảo nghiên cứu của tác giả Francesca Aquila và cộng sự (2022) ghi nhận trung vị RtcPLT% nhóm LST lớn hơn so với nhóm bệnh lý tại tủy khác [7], chúng tôi áp dụng công thức so sánh nhiều trung bình.

$$n \geq (1 + \sqrt{g-1}) \cdot \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{d} \right)^2 + \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \sqrt{g-1}}{2(1 + \sqrt{g-1})}$$

Với: $\alpha=0,05$, $\beta=0,05$, $g=2$ và $d=0,5$ (g là số nhóm và d là cỡ tác động). Thay vào công thức ta có: $n \geq 44$

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Kết quả huyết tủy đồ của BN có SLTC <150 G/l, được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm GTC do NNTT (nhóm bệnh): Bao gồm bệnh lý loạn sinh tủy và bệnh lý tại tủy khác (bệnh lý ác tính và tủy giảm sản sinh mẫu tiểu cầu có hay không kèm theo hồng cầu, bạch cầu).

- Nhóm GTC do NNNB đại diện là ITP (nhóm chứng).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN đã được điều trị truyền chế phẩm tiểu cầu trong 48 giờ.

- BN tái khám hoặc đã được can thiệp

điều trị bệnh lý huyết học.

- Phụ nữ mang thai.
- GTC giả tạo.

Biến số nghiên cứu:

Biến số nền: tuổi và giới tính được thu thập dựa vào hồ sơ bệnh án.

Biến số về đặc điểm thông số huyết học cơ bản: PLT (G/l), MPV (fL) và chỉ số tiểu cầu lưới (RtcPLT%). Các thông số này được thu thập trên máy phân tích huyết học tự động ADVIA 2120i.

Xử lý số liệu: Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và Stata 14.0

- Biến định lượng có phân phối không chuẩn: tính trung vị (TV) và khoảng tứ phân vị (TPV); phân phối chuẩn: tính trung bình

(TB) và độ lệch chuẩn (ĐLC). Biến định tính được mô tả dưới dạng tần suất (n) và tỷ lệ phần trăm (%).

- Dùng phép kiểm T – test/ Mann – Whitney so sánh trung bình của 2 nhóm, ANOVA/ Kruskal – Wallis so sánh trung bình 3 nhóm.

- Vẽ đường cong ROC, xác định ngưỡng tối ưu, độ nhạy, độ đặc hiệu, chỉ số Youden's index = độ nhạy + độ đặc hiệu – 1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 07/2023 đến tháng 05/2024 tại Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi ghi nhận 264 BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu bao gồm 216 BN thuộc nhóm GTC do NNTT và 48 BN GTC do ITP.

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới tính của nhóm nghiên cứu (n=264)

Đặc điểm		GTC do NNTT (n=216)			ITP (n=48)
		LST (n=53)	BLAT (n=133)	TGS (n=30)	
Tuổi (TB ± ĐLC) (tuổi lớn nhất – tuổi nhỏ nhất)		68 ± 11 (16 – 88)	52 ± 19 (16 – 89)	58 ± 17 (17 – 84)	47 ± 19 (16 – 92)
Giới tính (n, tỉ lệ %)	Nam	32 (60,4%)	64 (48,1%)	17 (56,7%)	24 (50%)
	Nữ	21 (39,6%)	69 (51,9%)	13 (43,3%)	24 (50%)

Tuổi trung bình cao nhất ở nhóm LST và thấp nhất ở nhóm BLAT. Độ tuổi các nhóm nghiên cứu dao động từ 16 đến 92 tuổi, điều này phù hợp với đặc điểm của Bệnh viện Chợ Rẫy là chuyên tiếp nhận và điều trị cho

đối tượng người lớn. Về giới, trong nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nam cao hơn nữ ở 2 nhóm LST và TGS, ngược lại nhóm BLAT có tỷ lệ nữ cao hơn nam.

Bảng 2. Đặc điểm về huyết tuỷ đồ của nhóm nghiên cứu (n=264)

Đặc điểm	GTC do NNTT (n=216)			ITP (n=48)
	LST (n=53)	BLAT (n=133)	TGS (n=30)	
Huyết đồ [TV;(TPV)]	.	.	.	.
PLT (G/l)	50 (28–89)	49 (28–66)	46 (26–96)	28 (8–35)
MPV (fL)	9,1 (8,3–10,8)	8,3 (7,6–9,2)	8,2 (7,6–8,6)	9,6 (8,1–11)
Tuỷ đồ (n, %)				
Mẫu tiểu cầu (MTC)	.	.	.	.
Tăng	03 (5,70%)	05 (3,80%)	0	10 (10,8%)

Bình thường	26 (49,1%)	18 (13,5%)	20 (66,7%)	36 (75,0%)
Giảm	18 (34,0%)	94 (70,7%)	03 (10,0%)	01 (2,10%)
Vắng mặt	06 (11,2%)	15 (12,0%)	07 (23,3%)	01 (2,10%)
Mức độ GTC				
Nhẹ	08 (15,1%)	20 (15,0%)	01 (3,30%)	01 (2,10%)
Trung bình	19 (35,8%)	52 (39,1%)	06 (20,0%)	06 (12,5%)
Nặng	17 (32,1%)	58 (43,6%)	09 (30,0%)	21 (43,8%)
Rất nặng	09 (17,0%)	03 (2,30%)	14 (46,7%)	20 (41,6%)

Trong nhóm bệnh lý GTC do NNTT đều có trung vị PLT ≤ 50 G/l, với mức độ GTC chủ yếu là trung bình – rất nặng và số lượng MTC chủ yếu là bình thường – giảm, tuy nhiên cũng ghi nhận một số trường hợp MTC có số lượng tăng hay vắng mặt. Bệnh lý ITP có trung vị PLT < 50 G/l, với mức GTC chủ

yếu là nặng – rất nặng và số lượng MTC chủ yếu là bình thường – tăng.

Dựa trên từng hồ sơ bệnh án, chúng tôi tiếp tục phân tích chi tiết hơn về giá trị của RtcPLT% trên từng bệnh lý khác nhau trong các nhóm GTC do NNTT, kết quả thể hiện ở bảng 3:

Bảng 3. Giá trị RtcPLT% của từng chẩn đoán bệnh lý GTC do NNTT (n=216)

Chẩn đoán	n (%)	RtcLT% [TV, (TPV)]
AML + ALL (bach cầu cấp)	106 (49,1%)	2,19 (0,99 – 3,63)
Rối loạn dòng tương bào (PCD)	11 (5,10%)	2,88 (1,61 – 3,82)
Lymphoma	13 (6,0 %)	2,13 (1,59 – 2,72)
Ung thư di căn tủy xương	03 (1,40%)	0,73 (0,37 – 3,40)
MDS	37 (17,1%)	4,29 (2,16 – 6,99)
MDS/MNPs	16 (7,40%)	3,64 (1,69 – 9,25)
TGS	30 (13,9%)	1,44 (0,96 – 2,31)

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được đa dạng các bệnh lý khác nhau trong nhóm GTC do NNTT, trong đó bệnh bạch cầu cấp (AML+ALL) chiếm đa số với 49,1% và thấp nhất là ung thư di căn tủy xương với 1,4%. Kết quả nghiên cứu ghi nhận trung vị RtcPLT% cao nhất ở bệnh lý MDS và MDS/MNPs, thấp hơn là PCD, AML+ALL

và thấp nhất là bệnh lý ung thư di căn tủy xương. Dựa vào cơ chế gây nên GTC, chúng tôi phân loại các chẩn đoán này vào các nhóm bệnh lý tương ứng: **LST** (MDS, MDS/MNPs), **BLAT** (AML, ALL, PCD, ung thư di căn tủy) và **TGS**. Kết quả RtcPLT% trong từng nhóm bệnh lý, được ghi nhận trong bảng 4.

Bảng 4. Giá trị RtcPLT% trong từng nhóm bệnh lý GTC do NNTT

Nhóm	RtcLT% [TV, (TPV)]
Nhóm bệnh (GTC do NNTT) (n=216)	2,29 (1,15 – 2,86)
LST (n=53)	4,16 (2,14 – 7,14)
BLAT (n=133)	2,19 (1,04 – 3,53)
TGS (n=30)	1,44 (0,96 – 2,31)
ITP (n=48)	7,63 (6,0 – 9,86)

$p(\text{GTC do NNTT} - \text{ITP}) < 0,001^*$

$p(\text{LST} - \text{BLAT} - \text{TSG}) < 0,001^{**}$

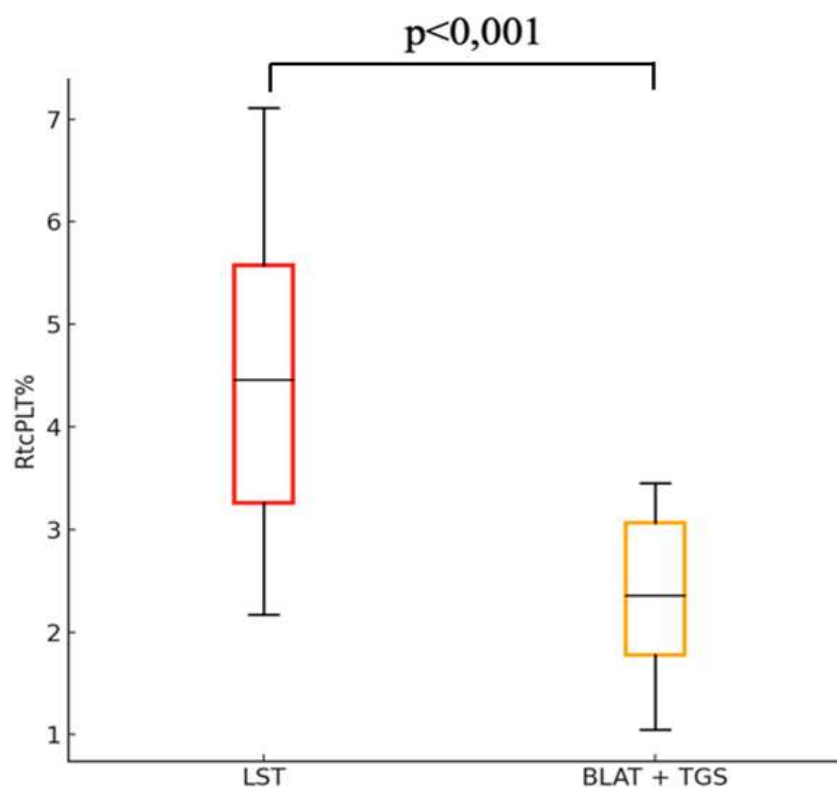
$p(\text{BLAT} - \text{TSG}) < 0,001^*$

$p(\text{LST} - \text{ITP}) < 0,001^*$

*: Kiểm định Mann-Whitney; **: Kiểm định Kruskal-Wallis

Trung vị của RtcPLT% của nhóm GTC do NNTT thấp đáng kể so với ITP, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm bệnh GTC do NNTT, nhóm LST có trung vị RtcPLT% cao nhất và cao đáng kể so với nhóm BLAT và TGS, sự khác biệt về trung vị của RtcPLT% giữa 3 nhóm này có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, trung vị RtcPLT%

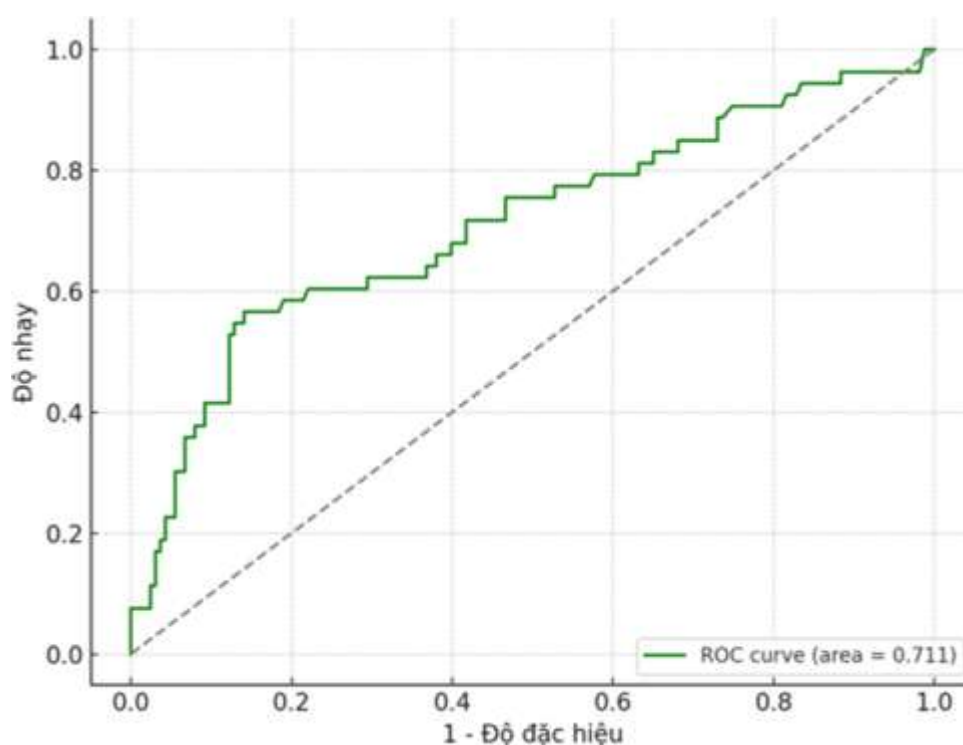
của nhóm LST có giá trị thuộc khoảng giữa của ITP và nhóm bệnh lý tại tuỷ khác là BLAT và TGS, các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Vì vậy, chúng tôi tiếp tục phân tích sự khác biệt về giá trị của RtcPLT% giữa nhóm LST với nhóm BLAT và TGS, kết quả thể hiện ở Biểu đồ 1:



Biểu đồ 1. Giá trị RtcPLT% ở các nhóm bệnh lý GTC do LST và BLAT + TGS

Trung vị của RtcPLT% ở nhóm GTC do NNTT trong bệnh lý LST cao hơn so với các bệnh lý tại tuỷ khác (BLAT và TGS), lần

lượt là 4,16 (2,14 – 7,14) và 1,97 (1,02 – 3,46), qua phép kiểm Mann-Whitney ghi nhận sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của RtcPLT% trong phân biệt GTC do LST và BLAT + TGS

Diện tích dưới đường cong ROC là 0,711 phân biệt nhóm bệnh lý LST với BLAT và (khoảng tin cậy 95%: 0,623 – 0,798 và độ lệch chuẩn: 0,045) có ý nghĩa khá tốt trong

Bảng 5. Giá trị cut-off của RtcPLT% cùng với độ đặc hiệu và độ nhạy

Cut – off	4,1%	Giá trị tiên đoán dương	58%
Độ đặc hiệu	88%	Giá trị tiên đoán âm	85%
Độ nhạy	53%	Độ chính xác	79%
AUC	0,711	Youden's index	0,487

Áp dụng chỉ số Youden, chúng tôi chọn điểm cắt RtcPLT % là 4,1% với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 53% và 88%; giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương và độ chính xác lần lượt là 85%, 58% và 79%.

IV. BÀN LUẬN

Giá trị của RtcPLT% trong các nhóm bệnh lý

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị

RtcPLT% trong bệnh lý GTC do CNTT ở nhóm LST cao hơn đáng kể so với nhóm BLAT và TGS với giá trị là 4,16 và khoảng tứ phân vị rộng hơn: 2,14 – 7,14, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này có thể giải thích trong nhóm bệnh lý LST với cơ chế bệnh sinh đa dạng và phức tạp như ức chế biệt hóa tế bào megakaryocytic bởi các cytokine, quá trình chết tế bào theo chương trình xảy ra sớm hoặc trước khi tiểu cầu được

phóng thích ra máu ngoại vi do đột biến gen tự phát hoặc thứ phát và đáp ứng khiếm khuyết với thrombopoietin [4]. Ngược lại, trong nhóm GTC do NNTT trong các bệnh lý tại tủy khác là BLAT và TGS có giá trị RtcPLT% thấp hơn lần lượt là 2,19 (1,04 – 3,53) và 1,44 (0,96 – 2,31), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này có thể được giải thích rằng trong BLAT tình trạng GTC ở ngoại vi xảy ra do sự thay thế tủy xương bởi các tế bào ác tính, như tế bào bạch cầu non hoặc tế bào u trong ung thư di căn và u lympho, dẫn đến ức chế hoạt động tạo máu, bao gồm cả dòng mẫu tiểu cầu. Trong khi đó, GTC ở bệnh lý TGS có thể do tổn thương tế bào gốc tạo máu, thường gây ra bởi các tác nhân như hóa trị hoặc xạ trị, ảnh hưởng đến DNA và làm gián đoạn quá trình phân chia, trưởng thành của tế bào máu trong đó có tiểu cầu [4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Francesca Aquila và cộng sự (2022) tại Mỹ [7], nghiên cứu này ghi nhận RtcPLT% trong nhóm LST ($n=38$): 4,73 (2,21 – 7,46) cao hơn rõ rệt và có ý nghĩa thống kê so với nhóm các bệnh lý tại tủy khác ($n=55$): 1,87 (1,06 – 3,01). Tương tự, theo báo cáo của tác giả Sinaga và cộng

sự (2021) tại Indonesia [4], trung vị RtcPLT% trong nhóm LST ($n=17$) là 5,1 cao hơn nhóm bệnh lý tại tủy khác với trung vị RtcPLT% dao động từ 2,6 đến 4,45. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả Analina Cybalsa và cộng sự (2017) tại Đức [8], nghiên cứu này ghi nhận sự khác biệt RtcPLT% nhóm LST với TSG và BLAT không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn chọn mẫu giữa 2 nghiên cứu, cụ thể nghiên cứu của chúng tôi thu thập các trường hợp GTC với SLTC <150 G/l, trong khi nghiên cứu của Analina Cybalsa và cộng sự là SLTC <70 G/l. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam ghi nhận và mô tả giá trị RtcPLT% ở bệnh nhân thuộc nhóm LST, góp phần bổ sung dữ liệu trong nước về chỉ số này.

Với lợi thế địa điểm nghiên cứu là một trong những bệnh viện tuyến đầu trong việc tiếp nhận và điều trị bệnh huyết học, chúng tôi thu thập được đa dạng các bệnh lý khác nhau. Dựa theo chẩn đoán của từng BN mà chúng tôi thu thập được dựa vào hồ sơ bệnh án, sau khi tiến hành phân tích chi tiết, ghi nhận trung vị của RtcPLT% trên từng bệnh lý cụ thể (Bảng 3)

Bảng 6. So sánh giá trị của RtcPLT% ở từng bệnh lý giữa các nghiên cứu

Bệnh lý Nghiên cứu	BLAT	LST
Chúng tôi (2024) - Việt Nam	AML + ALL: 2,19 (0,99 – 3,63) PCD: 2,88 (1,61 – 3,82) Ung thư di căn: 0,73 (0,37 – 3,40)	MDS: 4,29 (2,16 – 6,99) MDS/MNPs: 3,64 (1,69 – 9,25)
Sinaga và cộng sự (2021) - Indonesia [4]	AML: 4,0 (0,6 – 39,7) ALL: 4,45 (2,0 – 19,9) PCD: 3,15 (2,8 – 3,5)	MSD: 5,1 (0,9-32,3)

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sự khác biệt về giá trị trung vị của RtcPLT% giữa các nhóm bệnh lý GTC tại tủy xương. Giá trị RtcPLT% ở nhóm LST cao hơn so với nhóm bệnh lý ác tính tại tủy như AML, ALL, PCD và các trường hợp ung thư di căn tủy xương. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Sinaga và cộng sự (2021) thực hiện tại Indonesia [4]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận giá trị của RtcPLT% thấp hơn so với nghiên cứu của nhóm tác giả Sinaga. Điều này có thể phản ánh sự khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu, giai đoạn bệnh giữa 2 nghiên cứu; Ngoài ra, khoảng giá trị của RtcPLT% trong nghiên cứu của chúng tôi hẹp hơn, cho thấy tính đồng nhất về bệnh cảnh lâm sàng và quy trình chọn mẫu chặt chẽ bao gồm những bệnh nhân mới được chẩn đoán và chưa can thiệp điều trị bệnh lý huyết học trước đó.

Điểm cắt tối ưu của RtcPLT% trong chẩn đoán phân biệt các nhóm bệnh lý GTC do NNTT

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 4) ghi nhận trung vị của RtcPLT% nhóm LST cao hơn đáng kể so với 2 nhóm còn lại là BLAT và TGS, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Với mong muốn tìm kiếm thêm một công cụ mới có ý nghĩa trong việc đưa ra gợi ý nguyên nhân GTC do NNTT, chúng tôi tiến hành tìm điểm cắt tối ưu để phân biệt chẩn đoán LST với các bệnh lý tại tủy khác (BLAT và TGS). Kết quả ghi nhận tại điểm RtcPLT% có giá trị là 4,1 có ý nghĩa tốt trong phân biệt LST và bệnh lý tại tủy khác ($AUC = 0,711$) với độ đặc hiệu khá

cao 88% và độ nhạy là 53%; giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác lần lượt là 58%, 85% và 79%. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên mà nhóm tác giả đã cố gắng tìm ra điểm cắt tối ưu để có thể áp dụng trong gợi ý chẩn đoán phân biệt nhóm LST và bệnh lý tại tủy khác trong bối cảnh GTC do NNTT đôi khi gây nhầm lẫn trong thực hành lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Chỉ số RtcPLT% có sự thay đổi khác nhau giữa các nhóm bệnh lý GTC do NNTT, trung vị RtcPLT% trong nhóm LST là 4,16 (2,14 – 7,14), nhóm BLAT là 2,19 (1,04 – 3,53) và nhóm TGS là 1,44 (0,96 – 2,31). RtcPLT% có khả năng chẩn đoán phân biệt tốt giữa GTC do LST với bệnh lý tại tủy khác trong nhóm GTC do NNTT với diện tích dưới đường cong ROC là 0,711. Tại điểm cắt 4,1, RtcPLT% có độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 53% và 88%; giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương và độ chính xác lần lượt là 85%, 58% và 79%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Suzanne MCB Thanh Thanh.** Huyết học cơ sở. Nhà Xuất Bản Y Học. 2020.
2. **Dadu T, Sehgal K, Joshi M, et al.** Evaluation of the immature platelet fraction as an indicator of platelet recovery in dengue patients. *Int J Lab Hematol.* Oct 2014;36(5):499-504. doi:10.1111/ijlh.12177.
3. **McDonnell A, Bride KL, Lim D, et al.** Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: Differentiating from bone marrow failure and

- predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer*. Feb 2018;65(2)doi: 10.1002/pbc.26812.
4. **Dwita Margareth Sinaga DG.** Immature Platelet Fraction in Thrombocytopenic Patients. *Journal of Endocrinology, Tropical Medicine, and Infectious Disease (JETROMI)*. 2021;03(4): 126-131. doi:doi.org/10.32734/jetromi.v3i4.7464.
 5. **Jeon MJ, Yu ES, Kang KW, et al.** Immature platelet fraction based diagnostic predictive scoring model for immune thrombocytopenia. *Korean J Intern Med*. Jul 2020;35(4): 970-978. doi:10.3904/kjim.2019.093.
 6. **Benlachgar N, Doghmi K, Masrar A, et al.** Immature platelets: a review of the available evidence. *Thromb Res*. 2020; 195:43-50. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.048.
 7. **Francesca Aquila, Maurizio Fumi, Ylenia Pancione, et al.** Utility of reticulated platelets (RetPLTs) and their qualitative parameters on ADVIA2120i Siemens in the differential diagnosis of thrombocytopenia. Bologna, Italy - Volvo Congress Center or Online. 2022.
 8. **Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, et al.** Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol*. May 2017; 177(4): 612-619. doi:10.1111/bjh.14628.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA TỶ SỐ ĐỘ PHÂN BỐ HỒNG CẦU TRÊN TIỂU CẦU VÀ THỂ TÍCH TRUNG BÌNH HỒNG CẦU TRONG ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN Ở BỆNH NHÂN NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B MẠN

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm¹, Trần Hồng Phương Dung¹, Lê Phan Minh Triết¹,
Nguyễn Quỳnh Châu¹, Nguyễn Văn Quang¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Virus viêm gan B (Hepatitis B virus, HBV) là tác nhân hàng đầu gây viêm gan ở Việt Nam nói riêng và thế giới nói chung. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cung cấp nhiều chỉ số giúp đánh giá tình trạng xơ hóa gan ở bệnh nhân nhiễm HBV trong đó các chỉ số về hồng cầu và tiểu cầu đang ngày càng được quan tâm. **Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm lâm sàng và các chỉ số bao gồm tỷ số độ phân bố hồng cầu (red blood cell distribution width, RDW) trên tiểu cầu (RDW to platelets, RPR), thể tích trung bình hồng cầu (MCV) ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn; đồng thời khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số RPR và MCV với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 307 bệnh nhân viêm gan B mạn. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $48,8 \pm 13,7$, nam giới chiếm 59,3%. Phân bố độ xơ hóa gan F0, F1, F2, F3, F4 lần lượt là 35,8%, 21,8%, 16,3%, 10,1% và 16,0%. Chỉ số MCV, ASAT,

ALAT, RPR, APRI (Aspartate Aminotransferase (AST) to Platelet Ratio Index) và FIB-4 (Fibrosis-4), ở nhóm bệnh nhân có độ xơ hóa gan $\geq F2$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có độ xơ hóa gan F0-1. Điểm cắt các chỉ số MCV, RPR, APRI và FIB-4 dự báo tình trạng xơ hóa gan ($\geq F2$) lần lượt là 92,1 (AUC = 0,578); 0,06 (AUC = 0,746); 0,39 (AUC = 0,762), và 1,28 (AUC = 0,799). **Kết luận:** Hai chỉ số MCV và RPR là những xét nghiệm không xâm nhập giúp đánh giá được tình trạng xơ hóa gan bên cạnh những chỉ số thường dùng như APRI và FIB-4.

Từ khóa: RDW, RPR, MCV, viêm gan B mạn.

SUMMARY

RESEARCH ON THE RELATIONSHIP BETWEEN RED CELL DISTRIBUTION TO PLATELETS RATIO AND MEAN CORPUSCULAR VOLUME IN ASSESSING THE DEGREE OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

Background: Hepatitis B virus (HBV) is the leading cause of hepatitis in Vietnam in particular and the world in general. Complete blood count (CBC) provides many indicators to help assess liver fibrosis in patients with HBV infection, in which red blood cell and platelet indices are increasingly of interest. **Objectives:** To Evaluate clinical characteristics and indices

¹Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Duy
Nghiêm

SĐT: 0968336407

Email: nddnghiem@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

including RPR, MCV in patients with chronic hepatitis B virus infection; at the same time, examine the relationship between RPR and MCV indices and the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. **Subjects and methods:** Cross-sectional study on 307 patients with chronic hepatitis B. **Results:** The average age of the study group was 48.8 ± 13.7 years, with 59.3% of the male population. The distribution of liver fibrosis F0, F1, F2, F3, F4 was 35.8%, 21.8%, 16.3%, 10.1% and 16.0%, respectively. The MCV, ASAT, ALAT, RPR, APRI and FIB-4 indices in the group of patients with liver fibrosis $\geq$ F2 were statistically significantly higher than those in the group with liver fibrosis F0-1. The cut-off points for MCV, RPR, APRI and FIB-4 indices predicting liver fibrosis ($\geq$ F2) were 92.1 (AUC = 0.578); 0.06 (AUC = 0.746); 0.39 (AUC = 0.762), and 1.28 (AUC = 0.799). **Conclusions:** The two indices MCV and RPR are non-invasive tests that help assess liver fibrosis in addition to commonly used indices such as APRI and FIB-4.

Keywords: RDW, RPR, MCV, chronic hepatitis B.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus viêm gan B (Hepatitis B virus, HBV) là tác nhân hàng đầu gây viêm gan ở Việt Nam nói riêng và thế giới nói chung, tỷ lệ người mang kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (HBsAg) chiếm gần 5% dân số trên thế giới, trong đó người mang HBV mạn tính xấp xỉ gần 350 triệu người. Có 20 – 30% bệnh nhân tiến triển nhiễm HBV mạn tính và không được kiểm soát sẽ tiến triển thành xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan, ước tính hàng năm có gần 1 triệu người tử vong do HBV [1].

Việc đánh giá mức độ xơ hóa của gan rất quan trọng để kiểm soát nhiễm HBV, từ đó

giúp nhân viên y tế có thể có cái nhìn tổng quan hơn trong diễn tiến bệnh và đáp ứng điều trị trên bệnh nhân. Mặc dù sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng và là xét nghiệm đặc hiệu nhất để đánh giá tính chất, mức độ xơ hóa gan, tuy nhiên khi tiến hành lấy mẫu mô sinh thiết là một thủ thuật xâm lấn, đòi hỏi kinh nghiệm của nhân viên y tế và có tỷ lệ biến chứng lâm sàng liên quan, hay gặp nhất là chảy máu do rối loạn chức năng đông máu trong suy chức năng tế bào gan [2]. Chính vì vậy đã có nhiều phương pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan ra đời, chủ yếu là những phương pháp không xâm lấn và giúp giảm thiểu các biến chứng xảy ra trên bệnh nhân; trong đó được sử dụng phổ biến hiện nay là kỹ thuật siêu âm đo độ đàn hồi thoáng qua (Transient elastography – TE – Fibroscan). Tuy nhiên chi phí thực hiện phương pháp Fibroscan cũng khá cao, nhân lực y tế cần được tập huấn và điều trị chuyên sâu, vì thế Fibroscan vẫn chưa được sử dụng và tiếp cận rộng rãi trong thực hành y khoa.

Trong số những năm trở lại đây, người ta quan tâm đến nhiều chỉ số trong các xét nghiệm huyết học và sinh hóa được thực hiện thường quy ở bệnh nhân viêm gan mạn, một số chỉ số được thực hiện trong các phép tính để đánh giá với mức độ xơ hóa gan. RDW là chỉ số đánh giá sự khác biệt về kích thước giữa các hồng cầu, trong khi đó MCV thể hiện giá trị trung bình về thể tích giữa các hồng cầu ở máu ngoại vi. Trong viêm gan mạn, các tế bào gan bị tổn thương do viêm, hoại tử sẽ dần bị mất chức năng, làm giảm tổng hợp hormone thrombopoietin (TPO) và một phần erythropoietin (EPO); hai hormone này đóng vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa và phát triển các tế bào dòng hồng cầu và tiểu cầu trong tủy xương; bên cạnh đó quá trình viêm mạn tính và lách to do tăng áp

tĩnh mạch cửa ngày càng tăng trong viêm gan mạn cũng chính là nguyên nhân ảnh hưởng đến cả 3 dòng tế bào máu ngoại vi. Trong đó, RDW có liên quan đến các giai đoạn khác nhau ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn, RDW tăng lên khi gan bị viêm và xơ hóa tiến triển [3], kết hợp với giảm số lượng tiểu cầu (platelet, PLT) vì thế tỷ số RDW/PLT (RDW to platelet ratio, RPR) sẽ tăng ở những bệnh nhân viêm gan B mạn không được kiểm soát tốt. Cơ chế chính xác về mối liên quan giữa MCV với mức độ suy giảm chức năng tế bào gan do virus viêm gan B vẫn chưa được biết rõ [4], nguyên nhân có thể nghĩ đến là sự giảm dự trữ vitamin B₁₂ ở tế bào gan gây rối loạn sự phát triển nhân các tế bào dòng hồng cầu trong tủy xương, cụ thể là nhân và nguyên sinh chất phát triển không song hành, hậu quả là các tế bào hồng cầu to bất thường. Các chỉ số MCV, RDW, tiểu cầu được thể hiện trên xét nghiệm thường quy tổng phân tích tế bào máu ngoại vi. Chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- Mục tiêu 1: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và các chỉ số RPR, MCV ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn.

- Mục tiêu 2: Khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số RPR và MCV với mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan B mạn theo Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh viêm gan virus B (QĐ số 3310/QĐ-BYT) [4]:

+ HBsAg và/hoặc HBV-DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc

+ HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý viêm gan mạn do nguyên nhân khác như virus viêm gan C (HCV), virus viêm gan D (HDV), viêm gan do rượu, viêm gan mỡ không do rượu, viêm gan tự miễn.

- ALAT hoặc ASAT ≥ 05 lần giới hạn trên giá trị bình thường.

- Bệnh nhân sử dụng thuốc độc cho gan như methotrexate, thuốc nội tiết, thảo dược, suy tim, chỉ số khối cơ thể tăng làm cản trở việc đánh giá Fibroscan.

- Bệnh nhân mắc các bệnh viêm tự miễn (Lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột (IBD),...), bệnh lý ác tính.

- Bệnh nhân có nguy cơ thiếu vitamin B₁₂ hoặc folic acid (ăn chay trường, rối loạn hấp thu do viêm ruột (bệnh Crohn, bệnh Celiac,...), nhiễm ký sinh trùng sán dây cá (Diphyllobothrium latum), cắt dạ dày, cắt ruột non (đoạn hồi tràng), dùng một số thuốc (methotrexate, trimethoprim,...).

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- Thời gian nghiên cứu: 08/2024-03/2025.

- Chọn mẫu thuận tiện.

- Kết thúc nghiên cứu chúng tôi chọn được 307 bệnh nhân nhiễm viêm gan B mạn tính thỏa mãn điều kiện trên.

- Sau khi lựa chọn đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành phân tích tế bào máu ngoại vi của bệnh nhân trên máy Sysmex XN2 (Japan), ALAT, ASAT trên máy

Cobas-8000 và đo độ xơ hóa gan trên máy siêu âm đàn hồi mô ARIETTA 850 (HITACHI) với kết quả:

- + F0: Không xơ hóa gan.
- + F1: Xơ hóa nhẹ.
- + F2: Xơ hóa có ý nghĩa.
- + F3: Xơ hóa nặng.
- + F4: Xơ gan.

Công thức tính cho các chỉ số [5 – 7]:

$$+ RPR = \frac{RDW(\%)}{PLT (10^9/L)}$$

$$+ APRI = \frac{\frac{AST (UI/L)}{\text{Mức giới hạn trên bình thường } AST (UI/L)}}{PLT (10^9/L)} \times 100$$

mức giới hạn trên AST ở nam là 40 UI/L và nữ là 32 UI/L (theo giới hạn bình thường của máy Cobas-8000).

$$+ FIB4 = \frac{\text{Tuổi (năm)} \times AST (UI/L)}{PLT (10^9/L) \times \sqrt{ALT (UI/L)}}$$

- Xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0, tính giá trị trung bình, tỷ lệ phần trăm, so sánh giữa các nhóm với ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, giá trị dự báo của một biến được đánh giá dựa trên phân tích đường cong Receiver Operating Characteristic (ROC).

- Đạo đức nghiên cứu: số liệu thu thập được sự đồng ý từ bệnh nhân và chỉ nhằm cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 307 bệnh nhân nhiễm viêm gan B mạn tính, đưa ra một số kết quả như sau:

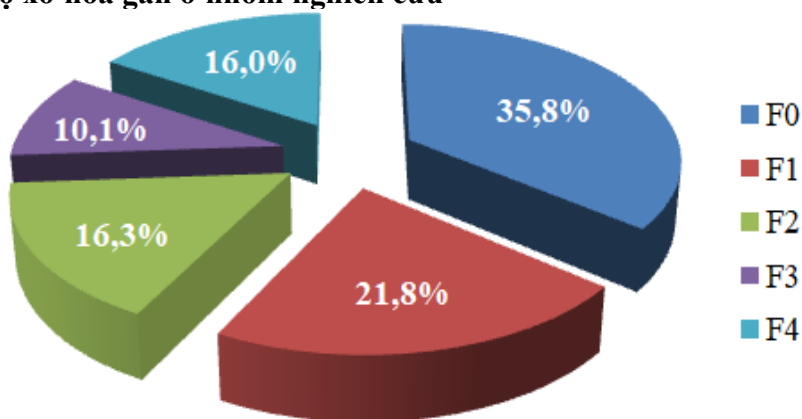
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Phân loại		n	%
Giới tính	Nam		182	59,3
	Nữ		125	40,7
Tuổi	48,8 ± 13,7	15-64	264	86,0
		≥ 65	43	14,0

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ trong nhóm nghiên cứu là 1,44 và tuổi trung bình 48,8 ± 13,7 trong đó chủ yếu ở nhóm tuổi 15-64.

3.2. Phân độ xơ hóa gan ở nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 2. Phân bố độ xơ hóa gan ở nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Bệnh nhân viêm gan B mạn chủ yếu có độ xơ hóa gan mức F0, F1 với tổng tỷ lệ trên 50%.

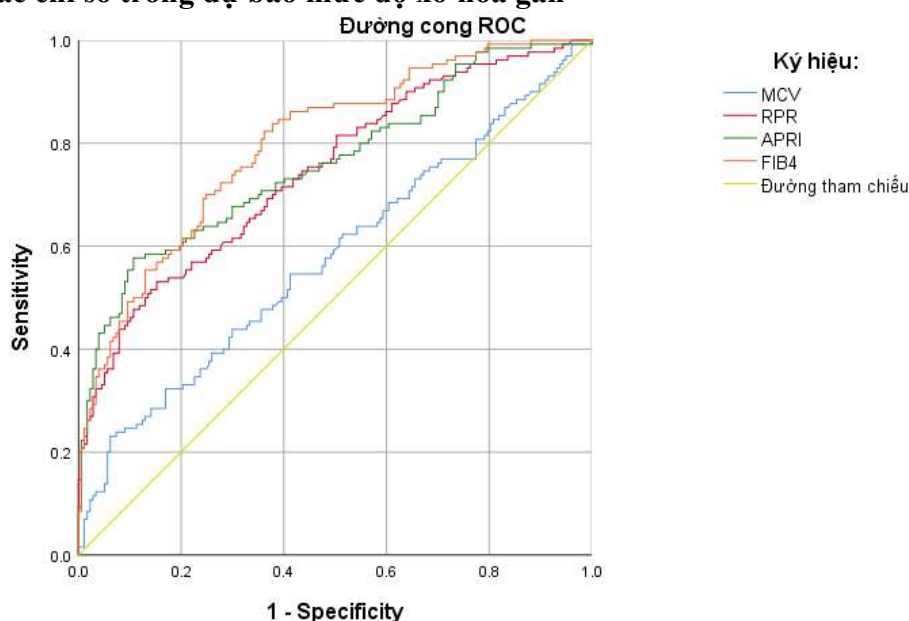
3.3. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi và sinh hóa

Bảng 2. Các chỉ số tế bào máu ngoại vi và sinh hóa

Chỉ số	Chung (n = 307)	F 0, 1 (n = 177)	F ≥ 2 (n = 130)	p
Hồng cầu (T/L)	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,248
Hemoglobin (g/L)	141,7 ± 14,0	141,3 ± 14,3	142,3 ± 13,6	0,404
Hematocrit (%)	42,5 ± 4,0	42,5 ± 4,0	42,5 ± 4,0	0,628
MCV (fL)	92,1 ± 4,8	91,5 ± 4,4	92,9 ± 5,3	0,049
RDW (%)	12,5 ± 0,9	12,4 ± 0,8	12,7 ± 1,0	0,094
Bạch cầu (G/L)	6,7 ± 1,8	7,0 ± 1,8	6,4 ± 1,8	0,848
PLT (G/L)	200,4 ± 61,6	222,4 ± 54,2	170,4 ± 58,6	0,119
ALAT	32,1 ± 19,5	29,2 ± 15,6	36,1 ± 23,3	0,002
ASAT	30,9 ± 12,4	26,6 ± 7,5	36,7 ± 15,2	< 0,001
RPR	0,07 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,09 ± 0,04	< 0,001
APRI	0,51 ± 0,42	0,36 ± 0,16	0,72 ± 0,56	< 0,001
FIB-4	1,74 ± 1,56	1,15 ± 0,68	2,55 ± 2,00	< 0,001

Nhận xét: Chỉ số MCV, ASAT, ALAT, RPR, APRI và FIB-4 ở nhóm bệnh nhân có độ xơ hóa gan ≥ F2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có độ xơ hóa gan F0-1.

3.4. Các chỉ số trong dự báo mức độ xơ hóa gan



	AUC*	Điểm cắt	Độ nhạy (Se)	Độ đặc hiệu (Sp)	95% CI	p
MCV	0,578	92,1	0,546	0,542	0,512 - 0,644	0,019
RPR	0,746	0,06	0,669	0,638	0,690 - 0,801	< 0,001
APRI	0,762	0,39	0,692	0,661	0,707 - 0,817	< 0,001
FIB-4	0,799	1,28	0,754	0,684	0,750 - 0,849	< 0,001

* Area under the curve: diện tích dưới đường cong

Biểu đồ 2. Các chỉ số trong dự báo mức độ xơ hóa gan

Nhận xét: Các chỉ số MCV, RPR, APRI và FIB-4 dự báo tình trạng xơ hóa gan ($\geq F2$) với điểm cắt lần lượt là 92,1; 0,06; 0,39 và 1,28.

Bảng 3. Mô hình hồi quy logistic đa biến các yếu tố dự báo mức độ xơ hóa gan

Chỉ số	OR	95%CI	p
MCV	0,989	0,933 – 1,048	0,703
RPR	6505,794	0,000 – 7,050E+12	0,408
APRI	7,036	0,975 – 50,788	0,053
FIB-4	2,166	1,200 – 3,912	0,01

Nhận xét: FIB-4 là yếu tố độc lập tiên đoán mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn.

3.5. Tương quan giữa các chỉ số dự báo mức độ xơ hóa gan

Bảng 4. Tương quan giữa các chỉ số dự báo mức độ xơ hóa gan

Chỉ số	MCV		RPR		APRI		FIB-4	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MCV	-		0,193	0,001	0,187	0,001	0,286	<0,001
RPR	0,193	0,001	-		0,830	<0,001	0,856	<0,001
APRI	0,187	0,001	0,830	<0,001	-		0,887	<0,001
FIB-4	0,286	<0,001	0,856	<0,001	0,887	<0,001	-	

Nhận xét: Các chỉ số đánh giá xơ hóa gan trong nghiên cứu chúng tôi có mối quan hệ tương quan thuận với nhau.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 307 bệnh nhân viêm gan B mạn tính có tuổi trung bình là $48,8 \pm 13,7$ trong đó chủ yếu ở nhóm tuổi 15-64 (86,0%), tỷ lệ nam lớn hơn so với nữ. Kết quả này khá tương đồng với tác giả Trần Thị Quỳnh và cộng sự (2023) ($48,18 \pm 15,32$, n = 79, nam giới chiếm 58,2%) [5], Kai Yang và cộng sự (2023) ($36,71 \pm 10,51$, n = 720, tỷ lệ nam/nữ = 424/296) [6], Baode Chen và cộng sự (2013) (Nhóm 1 : $42,16 \pm 11,4$, n = 310, nam chiếm 59,0%; nhóm 2: $40,36 \pm 11,2$, n = 148, nam chiếm 65,5%) [7].

4.2. Phân độ xơ hóa gan

Đánh giá phân độ xơ hóa gan dựa trên phương pháp siêu âm đàn hồi mô bằng máy

ARIETTA 850 cho kết quả chủ yếu đối tượng nghiên cứu có mức độ xơ hóa gan F0-1 (57,6%), tỷ lệ mức độ F₂ và F₄ có tỷ lệ gần bằng nhau với giá trị lần lượt là 16,3% và 16,0%, trong đó tỷ lệ mức độ F₃ thấp nhất với 10,1% (bảng 1). Tác giả Baode Chen và cộng sự (2013) cũng cho kết quả tương tự chúng tôi khi cho thấy đối tượng nghiên cứu chủ yếu có mức độ xơ hóa gan F0-1, F₂, F₃, F₄ chiếm tỷ lệ lần lượt là 56,5%, 18,4%, 12,9%, 12,3% (nhóm 1) và 56,1%, 16,9%, 14,2%, và 12,8% (nhóm 2) [7]. Một nghiên cứu khác tại Trung Quốc của Rongrong Ding và cộng sự (2021) từ 2014 đến 2021 trên 1622 bệnh nhân viêm gan B mạn chưa điều trị với thuốc kháng virus được chia thành 2 nhóm cho kết quả đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm F0-1 với 43,4% (training group) và 48,3% (validation group) [8]. Zeyu Wang và cộng sự (2022) trên 436 bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính thì nhóm xơ hóa F0-1 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với 53,2%; F₂, F₃, F₄ lần lượt là 30,3%, 9,9% và 6,7% [9]. Qua đó

có thể thấy tỷ lệ bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính chủ yếu ở giai đoạn xơ hóa chưa có ý nghĩa, bệnh nhân thường chủ quan không tái khám định kỳ và có thể gia tăng mức độ xơ hóa giai đoạn sau, vì thế cần phải có chiến lược trong điều trị và theo dõi.

4.3. Đặc điểm về tế bào máu ngoại vi và sinh hóa

Trong bảng 2, phân tích tế bào máu ngoại vi của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trên máy đếm tế bào tự động SYSMEX-XN 550 cho kết quả không có sự khác biệt về RBC, HGB, HCT, RDW, bạch cầu và PLT ($p > 0,05$) giữa 2 nhóm mức độ xơ hóa. Tuy nhiên, khi phân tích trên MCV chúng tôi thấy rằng ở nhóm $\geq F2$ có MCV lớn hơn so với nhóm F0-1, có thể giải thích là khi quá trình xơ hóa gan càng diễn tiến nặng thì vitamin B₁₂ và folate giảm do rối loạn ăn uống và giảm hấp thu những vitamin này tại ruột [10].

Chỉ số RDW giúp đánh giá sự phân bố về mặt kích thước hồng cầu, RDW càng tăng chứng tỏ quần thể hồng cầu trong máu càng không đồng đều và ngược lại; RDW tăng thường gặp trong nhiều bối cảnh lâm sàng khác nhau như viêm, stress oxy hóa, hồng cầu vỡ, thiếu hụt chất dinh dưỡng, bất thường chức năng của erythropoietin; những rối loạn này và thiếu máu thường gặp ở bệnh nhân viêm gan mạn và có mối tương quan với mức độ nặng của bệnh gan. Mặc dù khi chúng tôi phân tích riêng về mỗi chỉ số RDW và PLT thì không có sự khác biệt giữa 2 nhóm mức độ xơ hóa, tuy nhiên với việc sử dụng chỉ số RPR (= RDW/PLT) thì kết quả hoàn toàn khác biệt khi mà RPR ở nhóm F0-1 ($0,06 \pm 0,02$) thấp hơn nhóm $F \geq 2$ ($0,09 \pm 0,04$) ($p < 0,001$) (bảng 2); giải thích cho kết quả này là do rối loạn quá trình tạo hồng cầu làm RDW tăng và giảm tiểu cầu do giảm hormone

thrombopoietin, tăng thực bào tiểu cầu do cường lách kết hợp với giảm đời sống tiểu cầu. trong viêm gan B mạn tính; xơ hóa càng nặng thì RDW càng tăng và PLT càng giảm.

Đánh giá về men ALAT và ASAT, nghiên cứu của chúng tôi loại trừ đi những bệnh nhân có ALAT và/hoặc ASAT ≥ 05 lần so với giới hạn trên, chúng tôi nhận thấy ở nhóm xơ hóa gan có ý nghĩa trở lên có ALAT và AST cao hơn so với nhóm F0-1 với giá trị lần lượt là $36,1 \pm 23,3$ (F2), $29,2 \pm 15,6$ (F0-1) (ALAT, $p = 0,002$) và $36,7 \pm 15,2$ (F2), $26,6 \pm 7,5$ (F0-1) (ASAT, $p < 0,001$). Tiến triển viêm gan mạn tính kéo dài có thể được giải thích trong trường hợp này, xơ hóa càng nặng chứng tỏ tình trạng hoại tử tế bào gan càng nhiều và làm ASAT và ALAT càng tăng. Tác giả Trần Thị Quỳnh và cộng sự (2023) [5], Kai Yang và cộng sự (2023) [6] tính cũng cho thấy men ALAT và ASAT ở nhóm $F \geq 2$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm F0-1.

Chúng tôi đánh giá 2 chỉ số đánh giá xơ hóa gan bằng phương pháp không xâm nhập thường dùng là APRI và FIB-4 được tính toán theo công thức dựa trên chỉ số huyết học và sinh hóa cho kết quả ở nhóm xơ hóa gan $F \geq 2$ có giá trị APRI và FIB-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm F0-1 (bảng 2). Ở Việt Nam, trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu để đánh giá độ xơ hóa gan chủ yếu vẫn dùng bằng các phương pháp không xâm nhập như Fibrosan, chỉ số FIB-4, APRI, gần đây tác giả Trần Thị Quỳnh và cộng sự (2023) nghiên cứu phối hợp chỉ số GPRI (gamma-glutamyl transpeptidase platelet ratio index) và APRI trong đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính cho thấy nếu phối hợp 2 chỉ số trên giúp làm tăng độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu và các giá trị tiên đoán so với sử dụng đơn độc

từng chỉ số trong đánh giá xơ hóa gan đáng kể và đánh giá xơ hóa gan nặng [5].

4.4. Các chỉ số trong dự báo mức độ xơ hóa gan

Chúng tôi tiến hành phân tích các chỉ số không xâm nhập bao gồm MCV, RPR, APRI và FIB-4 trong dự báo mức độ xơ hóa gan có ý nghĩa trở lên ($F \geq 2$) cho kết quả điểm cắt dự báo lần lượt là **92,1** (AUC 0,578, Se 54,6%, Sp 54,2%, 95%CI 0,512-0,644); **0,06** (AUC 0,746, Se 66,9%, Sp 63,8%, 95%CI 0,690-0,801), **0,39** (AUC 0,762, Se 69,2%, Sp 66,1%, 95%CI 0,707-0,817) và **1,28** (AUC 0,799, Se 75,4%, Sp 68,4%, 95%CI 0,750-0,849). Trên thế giới, nghiên cứu của Baode Chen và cộng sự (2013) cho thấy chỉ số RPR dự đoán tình trạng xơ hóa và xơ gan với diện tích dưới đường cong (AUC) lần lượt là 0,825 (95%CI: 0,774-0,875) và 0,884 (95%CI = 0,811 – 0,957), cao hơn các chỉ số De Ritis, APRI, FIB-4. Ngoài ra, RPR dự đoán chính xác 63,1% trường hợp bị xơ hóa đáng kể và 73,7 trường hợp xơ gan với điểm cắt lần lượt là 0,1 và 0,16; giúp loại trừ chính xác 85,5% trường hợp xơ hóa nhẹ và 93,0% trường hợp không xơ gan [7]. Kết quả nghiên cứu của Rongrong Ding và cộng sự (2021) cho thấy AUC của các chỉ số APRI, FIB-4, GPR trong dự báo xơ hóa gan tiến triển ($F \geq 3$) lần lượt là 0,74, 0,74, 0,78 và trong xơ gan ($F4$) lần lượt là 0,78, 0,78, 0,83 [8]. Ngoài ra, J Lee và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 278 bệnh nhân viêm gan B mạn cho thấy điểm cắt của FIB-4 trong dự đoán xơ hóa gan là 1,571 (Se 65,1%, Sp 86,7%) [2]. Kết quả ở bảng 3 đánh giá mô hình hồi quy logistic đa biến cho thấy FIB-4 là yếu tố độc lập tiên đoán mức độ xơ hóa gan ở bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B mạn.

4.5. Tương quan giữa các chỉ số dự báo mức độ xơ hóa gan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số đánh giá xơ hóa gan có mối quan hệ tương quan thuận với nhau; đáng chú ý chỉ số RPR có mối tương quan mức độ cao với APRI ($r = 0,83$, $p < 0,001$) và FIB-4 ($r = 0,856$, $p < 0,001$) (bảng 4). Vì thế việc sử dụng MCV và RPR trong nghiên cứu của chúng tôi giúp đánh giá được mức độ xơ hóa gan khá đáng tin cậy trên bệnh nhân nhiễm virus HBV mạn tính, đặc biệt là với xét nghiệm thường quy và rẻ tiền là tổng phân tích tế bào máu ngoại vi cho ra các thông số MCV, RDW và PLT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 307 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau:

- Bệnh nhân viêm gan B mạn chủ yếu có độ xơ hóa gan mức F0, F1 với tỷ lệ lần lượt là 35,8% và 21,8%; mức F2, F3 và F4 chiếm tỷ lệ thấp hơn lần lượt là 16,3%, 10,1% và 16,0%.
- Chỉ số MCV, ASAT, ALAT, RPR, APRI và FIB-4 ở nhóm bệnh nhân có độ xơ hóa gan $\geq F2$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có độ xơ hóa gan F0-1.
- Điểm cắt các chỉ số MCV, RPR, APRI và FIB-4 dự báo tình trạng xơ hóa gan ($\geq F2$) lần lượt là 92,1 (AUC = 0,578); 0,06 (AUC = 0,746); 0,39 (AUC = 0,762), và 1,28 (AUC = 0,799).

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ Quỹ nghiên cứu khoa học của Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế, mã số đề tài 40/24.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Asafo-Agyei KO, Samant H.** Hepatocellular Carcinoma. StatPearls. 2023 Jun 12; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>.
2. **Lee J, Kim MY, Kang SH, et al.** The gamma-glutamyl transferase to platelet ratio and the FIB-4 score are noninvasive markers to determine the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis B infection. Br J Biomed Sci 2018 Jul 3;75(3):128–32.
3. **Fan X, Deng H, Wang X, et al.** Association of red blood cell distribution width with severity of hepatitis B virus-related liver diseases. Clin Chim Acta. 2018 Jul 1;482:155–60.
4. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Quyết định số 3310/QĐ_BYT, 2019.
5. **Trần Thị Quỳnh, Trần Xuân Chương.** Nghiên cứu phối hợp tỷ số GPR và APRI trong đánh giá xơ hóa gan ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính. Truyền nhiễm Việt Nam 2023, số đặc biệt 02 (42).
6. **Yang K, Sun B, Zhang S, et al.** RDW-SD is Superior to RDW-CV in Reflecting Liver Fibrosis Stage in Patients with Chronic Hepatitis B. Infect Drug Resist 2023;16:6881–91.
7. **Chen B, Ye B, Zhang J, et al.** RDW to Platelet Ratio: A Novel Noninvasive Index for Predicting Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. PLoS One 2013 Jul 23;8(7):e68780.
8. **Ding R, Lu W, Zhou X, et al.** A Novel Non-invasive Model Based on GPR for the Prediction of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B. Front Med 2021 Sep 23;8:727706.
9. **Wang Z, Zhou Y, Yu P, et al.** Retrospective Evaluation of Non-Invasive Assessment Based on Routine Laboratory Markers for Assessing Advanced Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients. Int J Gen Med 2022;15:5159–71.
10. **Singh S, Manrai M, Parvathi VS, et al.** Association of liver cirrhosis severity with anemia: does it matter? Ann Gastroenterol 2020 May 9;33(3):272–6.

ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP SIX SIGMA TRONG KIỂM SOÁT NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM TỔNG PHÂN TÍCH TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

Nguyễn Đắc Duy Nghiêm¹, Hồ Trần Phương¹, Lê Phan Minh Triết¹,
Nguyễn Đoàn Tâm Phúc¹, Võ Thanh Trúc¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Phòng xét nghiệm (PXN) có vai trò rất quan trọng trong quá trình phối hợp với các khoa lâm sàng để đưa ra các quyết định lâm sàng trên bệnh nhân như nhập viện, xuất viện, thậm chí là các liệu pháp điều trị bao gồm truyền máu, hóa trị, xạ trị, dùng thuốc và trong quy trình phẫu thuật. Vì vậy PXN nhất thiết phải đánh giá hiệu năng quá trình phân tích và giảm thiểu các sai số đến mức thấp nhất nhằm mục đích đảm bảo kết quả xét nghiệm tốt nhất có thể. **Mục tiêu:** (1). Tính giá trị Six Sigma của 5 chỉ số xét nghiệm RBC, HGB, HCT, WBC, PLT trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN 550 bằng kết quả nội kiểm tra và ngoại kiểm tra của phòng xét nghiệm. (2). Đánh giá hiệu năng quá trình phân tích cũng như đưa ra biện pháp khắc phục những chỉ số có kết quả Six Sigma thấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Giá trị Six Sigma được xác định thông qua giá trị biến thiên (CV%) lấy từ kết quả nội kiểm trong 12 tháng, Bias lấy từ kết quả ngoại kiểm tra 12 tháng từ tháng 1/2024 đến tháng 12/2024 và sai số toàn bộ cho phép (TEa) tham khảo từ CLIA. Từ đó đánh giá giá trị Six Sigma nhỏ hơn 3 là

không chấp nhận được, từ 3 đến 4 là chấp nhận được, từ 4 đến 5 là tốt, từ 5 đến 6 là rất tốt, lớn hơn 6 là xuất sắc. **Kết quả:** Các chỉ số có giá trị Six Sigma lớn hơn 3 gồm WBC ở 3 mức nồng độ, PLT ở mức nồng độ bình thường và cao, HGB ở mức nồng độ bình thường và cao, RBC ở mức nồng độ cao còn các chỉ số còn lại ở cả 3 mức nồng độ nhỏ hơn 3. **Kết luận:** Có thể ứng dụng phương pháp Six Sigma để đánh giá hiệu năng xét nghiệm RBC, HGB, HCT, WBC, PLT trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi dựa trên kết quả nội kiểm tra và ngoại kiểm tra của phòng xét nghiệm, từ đó giúp phòng xét nghiệm có thể kiểm soát chất lượng xét nghiệm tốt hơn.

Từ khóa: Kiểm soát chất lượng (QC), hệ số biến thiên (CV), Bias, TEa, Six Sigma, CLIA.

SUMMARY

APPLICATION OF THE SIX SIGMA METHOD FOR ENHANCED QUALITY CONTROL OF COMPLETE BLOOD COUNT TESTING AT HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Background: The laboratory plays a very important role in the coordination with clinical departments to make clinical decisions on patients such as admission, discharge, and even treatment including blood transfusion, chemotherapy, radiotherapy, medication and surgical procedures. Therefore, it is imperative that the laboratory evaluate the performance of the analytical process and minimize errors to the lowest level in order to ensure the best possible

¹Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đắc Duy Nghiêm
SĐT: 0968336407

Email: nddngnhiem@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

test results. **Objectives:** 1. To quantify the Six Sigma performance of five hematological parameters (RBC, HGB, HCT, WBC, and PLT) measured using the Sysmex-XN 550 automated hematology analyzer, utilizing internal quality control (IQC) and external quality assessment (EQA) data. 2. To evaluate the analytical process capability and identify corrective and preventive actions (CAPA) for parameters exhibiting suboptimal Six Sigma performance. **Materials and methods:** Six Sigma values were calculated based on the coefficient of variation (CV) derived from 12 months of IQC data, bias determined from 12 months of EQA data (January 2024 to December 2024), and the total allowable error (TEa) specified by Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) criteria. Six Sigma performance was categorized as follows: < 3, unacceptable; 3-4, marginal; 4-5, satisfactory; 5-6, good; > 6, excellent. **Results:** Parameters demonstrating Six Sigma values > 3 included WBC across all three concentration levels, PLT at concentration levels 2 (normal) and 3 (high), HGB at concentration levels 2 and 3, and RBC at concentration level 3. The remaining parameters exhibited Six Sigma values < 3 across all three concentration levels. **Conclusion:** The Six Sigma methodology is a viable tool for assessing the analytical performance of RBC, HGB, HCT, WBC, and PLT measurements in complete blood count analysis, utilizing routinely generated IQC and EQA data. This approach facilitates enhanced quality management and process optimization within the clinical laboratory.

Keywords: Quality control (QC), Coefficient of Variation (CV), Bias, Tea, Six Sigma, CLIA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phòng xét nghiệm (PXN) là một bộ phận không thể thiếu trong hoạt động của bệnh viện, cung cấp các thông số cận lâm sàng một cách chính xác, qua đó hỗ trợ cho nhân

viên y tế trong quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân. Vì vai trò quan trọng đó PXN nhất thiết phải đánh giá hiệu năng quá trình phân tích và giảm thiểu các sai số đến mức thấp nhất có thể nhằm mục đích đảm bảo kết quả xét nghiệm tin cậy nhất. Quá trình xét nghiệm bao gồm 3 giai đoạn chính trước xét nghiệm, trong xét nghiệm, sau xét nghiệm [1].

Hiệu suất phân tích được đánh giá bằng nội kiểm tra chất lượng (Internal Quality Control, IQC) và ngoại kiểm tra chất lượng (External Quality Assessment, EQA). IQC thực hiện phân tích trên mẫu chứng đã biết trước giá trị do nhà sản xuất cung cấp nhằm phát hiện được lỗi khi thực hiện xét nghiệm thường quy, IQC hằng ngày được giải thích bằng cách sử dụng biểu đồ kiểm soát, chẳng hạn như biểu đồ Levy-Jennings và quy tắc Westgard. EQA là một hệ thống do cơ quan độc lập bên ngoài triển khai bằng cách gửi mẫu đồng nhất tới các PXN tham gia, sau khi tiếp nhận mẫu, PXN tiến hành phân tích và trả kết quả cho cơ quan tổ chức; cuối cùng đơn vị này sẽ tổng hợp các kết quả để so sánh và đánh giá chất lượng cho từng PXN. Six Sigma là một chỉ số chất lượng có thể được sử dụng để đánh giá một quy trình, được mô tả lần đầu tiên bởi công ty Motorola vào những năm 1980. Các bước ứng dụng phổ biến là xác định, đo lường, phân tích, phát triển và kiểm soát. Mức Sigma càng cao giúp phản ánh tính nhất quán và ổn định cao hơn của các xét nghiệm trong PXN, ngược lại khi giá trị Six Sigma càng thấp chứng tỏ chất lượng kém, được định nghĩa sai sót trên một triệu cơ hội. Chính vì vậy dựa vào chỉ số Six Sigma, các phòng thí nghiệm có thể cải thiện hệ thống chất lượng và đặc biệt là cải thiện sự an toàn cho bệnh nhân. Ứng dụng phương pháp Six Sigma rộng rãi là cơ sở

giúp so sánh chất lượng giữa các PXN, là một bước tiến trong việc chấp nhận kết quả xét nghiệm liên thông giữa các bệnh viện trong toàn quốc. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (Complete Blood Cell, CBC) giúp phân tích các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trên máy đếm tế bào tự động được trang bị bởi nhiều hãng khác nhau và các nguyên lý khác nhau. CBC là xét nghiệm thường xuyên được thực hiện nhất tại PXN huyết học giúp sàng lọc, chẩn đoán và theo dõi điều trị cho nhiều bệnh như thiếu máu, viêm nhiễm, nhiễm trùng, bệnh lý ác tính huyết học và rối loạn đông máu.

Hiện tại khoa Huyết học Truyền Máu (HHTM) đang áp dụng bộ tiêu chí đánh giá chất lượng PXN do Bộ Y tế ban hành ngày 12 tháng 6 năm 2017, để kiểm soát chất lượng xét nghiệm Khoa HHTM thực hiện quy trình IQC và tham gia EQA của tổ chức kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm quốc tế Randox. Tuy nhiên hiện nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu sử dụng chỉ số Six Sigma để đánh giá hiệu quả quản lý chất lượng xét nghiệm tại đây. Chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Ứng dụng phương pháp Six Sigma trong kiểm soát nâng cao chất lượng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế” nhằm 2 mục tiêu:

- Mục tiêu 1: Tính giá trị Six Sigma của 5 chỉ số xét nghiệm RBC, HGB, HCT, WBC, PLT trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN 550 bằng kết quả nội kiểm tra và ngoại kiểm tra của phòng xét nghiệm.

- Mục tiêu 2: Đánh giá hiệu năng quá trình phân tích cũng như đưa ra biện pháp khắc phục những chỉ số có kết quả Six Sigma thấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên các mẫu nội kiểm và ngoại kiểm được sản xuất bởi hãng Randox.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Kết quả IQC thống kê trong khoảng thời gian 12 tháng từ 01/01/2024 đến 31/12/2024 trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN550 bao gồm: số lượng hồng cầu (red blood cell, RBC), hàm lượng huyết sắc tố (hemoglobin, HGB), thể tích khối hồng cầu (hematocrit, HCT), số lượng bạch cầu (white blood cell, WBC), số lượng tiểu cầu (PLT) ở 3 mức nồng độ bao gồm nồng độ thấp (nồng độ 1), nồng độ bình thường (nồng độ 2), nồng độ cao (nồng độ 3); IQC thực hiện hàng ngày.

Kết quả EQA của 5 chỉ số trên được thực hiện 1 lần/tháng, trong vòng 12 tháng.

Kết quả IQC, EQA được xem xét, kiểm duyệt bởi lãnh đạo khoa Huyết học Truyền máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: kết quả IQC, EQA nằm ngoài phạm vi kiểm soát theo quy trình của phòng xét nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang; Chọn mẫu thuận tiện.

Địa điểm nghiên cứu: tại Khoa Huyết học Truyền máu - Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Trang thiết bị và hóa chất: máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN550, sử dụng hóa chất chính hãng.

Quy trình thực hiện:

Bước 1: Thu thập mẫu thỏa tiêu chuẩn.

Bước 2: Tính độ chụm CV%

$$CV\% = \frac{SD \times 100}{\bar{X}}$$

Trong đó:

$$+ \text{Giá trị trung bình } \bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$+ \text{Độ lệch chuẩn: } SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n}}$$

Bước 3: Tính độ chệch Bias%

$$\text{Bias\%} = \frac{|\text{Laboratory mean} - \text{Target mean}|}{\text{Target mean}}$$

Trong đó:

+ Laboratory mean: giá trị trung bình cộng gộp theo lot QC.

+ Target mean: giá trị trung bình cộng gộp theo lot QC do nhà sản xuất công bố cho các chỉ số sử dụng IQC Precicontrol 1, 2 hoặc giá trị trung bình của nhóm đồng đẳng (peer group mean) cho các chỉ số sử dụng IQC MultiAssay Biorad được tra cứu bằng tài khoản đăng ký của PXN theo link <http://www.qcnet.com/QCNET/UnityReports.aspx>.

Bước 4: Tính Sigma

$$\text{Sigma} = \frac{\text{TEa\%} - \text{Bias\%}}{\text{CV\%}}$$

Trong đó giá trị TEa lấy từ nguồn CLIA. Chọn mức Sigma thấp nhất trong 3 mức nồng độ của chỉ số xét nghiệm đó để đánh giá hiệu năng.

Bước 5: Đánh giá kết quả Sigma và so sánh.

Bảng 1. Điểm Sigma và cách đánh giá [2]

Điểm Sigma	Đánh giá
1	Không chấp nhận được
2	Không tốt
3	Chấp nhận được
4	Tốt
5	Rất tốt
6	Xuất sắc

Xử lý số liệu: Phần mềm Excel với các thuật toán thống kê y học.

Đạo đức nghiên cứu: số liệu được sử dụng dựa trên kết quả nội kiểm tra và ngoại kiểm tra, không sử dụng trên mẫu bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 870 mẫu IQC (289 mẫu nồng độ 1, 292 mẫu nồng độ 2, 289 mẫu nồng độ 3) và 12 mẫu EQA (cho cả ba mức nồng độ), chúng tôi thu được một số kết quả sau:

3.1. Giá trị Bias và CV%

Bảng 2. Độ chụm của các xét nghiệm huyết học trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN550

Tên xét nghiệm	Độ không chính xác tối đa cho phép*	CV% nồng độ 1 (n=289)	CV% nồng độ 2 (n=292)	CV% nồng độ 3 (n=289)
RBC	1,6	2,34	2,05	1,54
HGB	1,43	3,18	1,82	1,82
HCT	1,35	3,58	2,17	2,07
WBC	5,73	4,11	3,37	2,28
PLT	4,6	8,51	4,22	3,54

*Độ không chính xác tối đa cho phép được trích dẫn từ <http://westgard.com/biodatabase1.htm>

Nhận xét: Hệ số biến thiên của xét nghiệm RBC (1,54) ở mức nồng độ 3, PLT (4,22) ở mức nồng độ 2, PLT (3,54) ở mức nồng độ 3, WBC ở cả ba mức nồng độ (có giá trị lần

lượt là 4,11, 3,37, 2,28) nhỏ hơn độ không chính xác tối đa cho phép. Còn lại tất cả các xét nghiệm khác ở cả ba mức nồng độ đều lớn hơn độ không chính xác tối đa cho phép.

Bảng 3. Độ lệch của các xét nghiệm huyết học trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN550

Tên xét nghiệm	Độ lệch cho phép - Bias ^{**} (%)	Độ lệch ^{***} (%)
RBC	1,7	0,26
HGB	1,84	1,19
HCT	1,74	0,54
WBC	6,05	0,23
PLT	5,9	1,38

^{**} Độ lệch cho phép được trích dẫn từ <http://westgard.com/biodatabase1.htm>

^{***} Độ lệch được tính toán từ dữ liệu ngoại kiểm 12 tháng

Nhận xét: Độ lệch của các xét nghiệm huyết học là tương đối tốt, đều nhỏ hơn độ lệch cho phép. Điều này cũng cho thấy, kết quả ngoại kiểm của phòng xét nghiệm là tương đối tốt.

3.2. Giá trị Six Sigma các chỉ số xét nghiệm huyết học

Bảng 4. Giá trị Sigma của các xét nghiệm huyết học trên máy đếm tế bào tự động Sysmex-XN550

Tên xét nghiệm	Tea (CLIA) ^{****}	Sigma của nồng độ 1	Sigma của nồng độ 2	Sigma của nồng độ 3
RBC	6	2,45	2,79	3,72
HGB	7	1,83	3,2	3,19
HCT	6	1,52	2,51	2,64
WBC	15	3,59	4,38	6,47
PLT	25	2,78	5,6	6,67

^{****} Tea (CLIA) được trích dẫn từ <http://westgard.com/biodatabase1.htm>

Nhận xét: Ở QC mức nồng độ 1, WBC nằm trong khoảng từ 3 đến 4 còn các xét nghiệm khác có giá trị Sigma nhỏ hơn 3. Ở QC mức nồng độ 2, PLT có giá trị Sigma trong khoảng 5-6, WBC có giá trị Sigma trong khoảng từ 4 đến 5, HGB có giá trị Sigma trong khoảng từ 3 đến 4, còn RBC và HCT có giá trị Sigma dưới 3. Ở mức nồng độ 3, WBC và PLT có giá trị Sigma lớn hơn 6, RBC, HGB có giá trị Sigma trong khoảng từ 3 đến 4, HCT có giá trị Sigma nhỏ hơn 3.

3.3. Đánh giá hiệu năng và biện pháp khắc phục

Bảng 5. Hiệu năng xét nghiệm và biện pháp khắc phục

Thang điểm Six Sigma	QC nồng độ 1	QC nồng độ 2	QC nồng độ 3	Tần suất QC	Quy tắc Westgard
6			WBC, PLT	1 lần/ngày	1 _{3s}
5		PLT		2 lần/ngày	1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s}
4		WBC		2 lần/ngày	1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s}
3	WBC	HGB	RBC, HGB	2 lần/ngày	1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s} , 6 _x
< 3	RBC, HCT, PLT, HGB	RBC, HCT	HCT	3 lần/ngày	6 quy tắc: 1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s} , 6 _x , 10 _x

Nhận xét: Dựa trên chỉ số Six Sigma, chúng tôi áp dụng quy tắc westgard như là biện pháp khắc phục nhằm phát hiện sớm những sai sót xảy ra trong quá trình vận hành xét nghiệm hằng ngày. Ứng dụng công cụ Six Sigma vào nội kiểm tra chất lượng của phòng xét nghiệm, các xét nghiệm có mức Sigma cao ứng dụng ít quy tắc westgard hơn so với xét nghiệm có mức Sigma thấp hơn [3], [4].

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi rút ra một số bàn luận sau:

4.1. Giá trị của chỉ số Bias và CV%

Đầu tiên, chúng tôi phân tích giá trị CV% của các chỉ số cho thấy phần lớn kết quả CV% của cả 5 chỉ số RBC, HGB, WBC, PLT, HCT đều lớn hơn độ không chính xác cho phép, tuy nhiên sự chênh lệch không quá nhiều và một phần là mẫu nội kiểm thường được sử dụng nhiều lần qua các ngày gây ảnh hưởng đến chất lượng của mẫu nội kiểm. Theo nghiên cứu của Bùi Minh Hằng và cộng sự (2023) [5] khi nghiên cứu trên 623 mẫu nội kiểm cho kết quả là các chỉ số RBC, HGB, HCT, WBC, PLT có CV% nhỏ hơn độ chính xác không cho phép, ngoại trừ chỉ số HCT mức nồng độ 3 lớn hơn, cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu của tác giả này nghiên cứu thấp hơn nghiên cứu chúng tôi, đây có thể là lý do gây nên sự khác biệt giữa 2 nghiên cứu.

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, sau khi tính toán cho thấy giá trị Bias có độ lệch nhỏ hơn nhiều so với giá trị độ lệch cho phép, trong đó giá trị Bias lớn nhất thuộc về chỉ số PLT với 1,38; cho thấy kết quả ngoại kiểm của PXN là đạt yêu cầu. Bùi Minh Hằng và cộng sự (2023) thực hiện xét nghiệm ngoại kiểm cũng cho thấy giá trị Bias đều thấp và nhỏ hơn giá trị độ lệch cho phép [5].

Nghiên cứu thực hiện trong 42 ngày của Robiul Fuadi (2019) cho thấy trên 30% các chỉ số CV lớn hơn độ chính xác không cho phép và chỉ số PLT (nồng độ 1) đạt Bias lớn nhất, chỉ số WBC (nồng độ 1) đạt Bias thấp nhất [2].

4.2. Giá trị của chỉ số Six Sigma và biện pháp khắc phục

Từ bảng 4 và bảng 5, chỉ số WBC, PLT ở mức nồng độ 3 có giá trị Sigma lớn hơn 6 được đánh giá là “Xuất sắc” nên áp dụng quy tắc Westgard 1_{3s} với tần suất QC 1 lần/ngày trong kiểm soát chất lượng, với chỉ số này thì mức sai sót bất gặp trong thực hành y khoa là 3,4 trường hợp/1.000.000 trường hợp làm xét nghiệm [2]. Chỉ số PLT ở mức nồng độ 2 có giá trị Six Sigma trong khoảng 5 đến 6 được đánh giá là “Rất tốt” nên áp dụng các quy tắc Westgard 1_{3s}, 2_{2s}, R_{4s} với tần suất QC 2 lần/ngày. Chỉ số WBC ở mức nồng độ 2 có giá trị Six Sigma trong khoảng 4 đến 5 được đánh giá là “Tốt” nên

áp dụng các quy tắc Westgard 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} với tần suất QC 2 lần/ngày. Các chỉ số WBC ở mức nồng độ 1, HGB ở mức nồng độ 2, RBC, HGB ở mức nồng độ 3 có giá trị Six Sigma trong khoảng 3 đến 4 được đánh giá là “Chấp nhận” nên áp dụng các quy tắc Westgard 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} , 6_x với tần suất QC 2 lần/ngày. Còn các chỉ số còn lại ở cả ba mức nồng độ có giá trị Sigma nhỏ hơn 3 thì được đánh giá là “Chưa tốt” nên áp dụng 6 quy tắc Westgard: 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} , 6_x , 10_x với tần suất QC 3 lần/ngày, với điểm Sigma dưới 2 thì sai sót xét nghiệm ở các mức đang xét có tần suất là 690.000 trường hợp/1.000.000 trường hợp làm xét nghiệm, vì vậy phải thực hiện đúng các quy tắc để đảm bảo chất lượng xét nghiệm [2]. Những mức nồng độ có chỉ số Six Sigma dưới 3 thường do 2 nguyên nhân: thứ nhất là chỉ số CV% lớn mà hậu quả chủ yếu là do có sự chênh lệch lớn về mức nội kiểm chạy giữa các ngày; thứ hai là chỉ số Bias% lớn mà nguyên nhân chủ yếu là do sự khác biệt về kết quả phân tích các mẫu ngoại kiểm giữa các tháng. Máy móc gặp vấn đề, hóa chất pha không đúng tỷ lệ hay hết hạn, kỹ thuật viên làm sai thao tác, mẫu phân tích bảo quản không đúng cách đều có thể là yếu tố tất yếu cho sự khác biệt nêu trên, chính vì thế chúng tôi phải đưa ra các biện pháp nhằm phát hiện sớm. Quy tắc Westgard là một quy tắc hữu ích giúp PXN phát hiện được lỗi phân tích trước xét nghiệm, các giá trị Six Sigma càng thấp thì biện pháp khắc phục càng được đưa ra nhiều hơn hay nói cách khác sẽ phải áp dụng nhiều quy tắc hơn. Ví dụ khi áp dụng quy tắc 1_{3s} thì tức chỉ cần 1 kết quả QC nằm ngoài dải $\pm 3SD$, thì ngay lập tức phải xem xét lại cái lỗi đã nêu trên, từ đó khắc phục sao cho phù hợp.

Thực tế, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã ứng dụng phương pháp Six Sigma để

đánh giá hiệu năng phân tích với các máy khác nhau, sử dụng dữ liệu nội kiểm và ngoại kiểm. Nghiên cứu đánh giá hiệu suất phân tích của máy phân tích huyết học Abbott Cell Dyne Ruby (số liệu nội kiểm trong 42 ngày) sử dụng phương pháp Six Sigma thực hiện tại Phòng xét nghiệm bệnh học lâm sàng của Bệnh viện Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia dựa trên dữ liệu IQC và giá trị TEa lấy từ nguồn CLIA. Giá trị Sigma lớn hơn 6 ở các chỉ số HGB (6,68), PLT (8,75) ở mức nồng độ 2, chỉ số PLT (7,84) ở mức nồng độ 3, chỉ số WBC ở mức nồng độ 1 (7,14), 2 (8,44), 3 (6,38). Giá trị Sigma nằm trong khoảng từ 3 đến 4 ở các chỉ số HGB ở mức nồng độ 1 (3,70), RBC ở cả 3 mức nồng độ (giá trị lần lượt là 3,43, 3,84, 3,46), HCT ở mức nồng độ 1 (3,43). Cùng giá trị TEa lấy từ nguồn CLIA nhưng có giá trị khác nhau như vậy có thể là do CV% khác nhau, CV% càng lớn thì Six Sigma càng nhỏ và ngược lại. So sánh với nghiên cứu ở Bệnh viện Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia chúng tôi nhận thấy rằng CV% nhỏ hơn so với CV% tại phòng xét nghiệm của chúng tôi [2].

Nghiên cứu của Min Li, Xiaojuan Li và cộng sự đánh giá hiệu năng của máy SYSMEX XN 1000 mô hình (Inst. A) (số liệu nội kiểm trong vòng 6 tháng) và giá trị TEa lấy từ nguồn Heath Industry Standards of the People's Republic of China (WS/T 406-2012). Trên máy Inst.A, giá trị Sigma lớn hơn 6 ở các chỉ số RBC (6,34), HGB (7,32), WBC (8,70) ở mức nồng độ 2. Giá trị Sigma nằm trong khoảng từ 5 đến 6 ở các chỉ số HCT (5,37) ở mức nồng độ 2, RBC (5,39), HGB (5,41), HCT (5,07), WBC (5,71). Giá trị Six Sigma nằm trong khoảng từ 4 đến 5 ở chỉ số PLT (4,47) ở mức nồng độ 2. Giá trị Six Sigma nằm trong khoảng từ 3 đến 4 ở chỉ số PLT (3,19) ở mức nồng độ 1. Nhìn chung ở máy Inst.A các chỉ số có giá

trị Sigma ở mức tốt. Tuy nhiên cùng một nghiên cứu, cùng điều kiện môi trường, cùng lot QC, cùng một loại máy SYSMEX XN 1000 nhưng lại có giá trị Six Sigma khác nhau giữa các máy [4]. Bên cạnh đó, sau khi tham khảo các nghiên cứu khác sử dụng thang Sigma trong việc đánh giá hiệu năng phân tích cũng đưa ra các kết quả khác nhau. Sự khác biệt về giá trị Sigma của các chất phân tích có thể là do các máy phân tích khác nhau, vật liệu nội/ ngoại kiểm tra chất lượng, điều kiện phân tích, phương pháp phân tích, thời gian thực hiện nghiên cứu, nguồn TEa sử dụng... [1].

Ứng dụng phương pháp Six Sigma để phòng xét nghiệm tính toán hiệu năng phân tích của các xét nghiệm từ đó so sánh với các phòng xét nghiệm trên thế giới cũng ứng dụng phương pháp Six Sigma này để quản lý chất lượng. Các chỉ số xét nghiệm có giá trị Six Sigma chưa tốt có thể được xác định bằng cách ứng dụng phương pháp này để cải thiện chất lượng xét nghiệm bằng cách tuân thủ hiệu chuẩn, bảo trì máy, nâng cao tay nghề của KTV thực hiện... Các chỉ số xét nghiệm có giá trị Six Sigma tốt hơn chỉ cần kiểm soát bởi các quy tắc Westgard đơn giản là đủ [1].

V. KẾT LUẬN

1. Chỉ số CV% của tất cả các chỉ số có giá trị chưa tốt vì vậy nhất thiết cần áp dụng các phương pháp nêu trên để kiểm soát chất lượng nội kiểm tra. Chỉ số Bias có giá trị rất tốt nên PXN đạt chất lượng ngoại kiểm tra trên mặt bằng chung với các PXN có cùng phương pháp xét nghiệm trên toàn quốc.

2. Với hơn 50% chỉ số xét nghiệm đạt trên mức Sigma “chấp nhận được” vì thế cần liên tục đảm bảo chất lượng IQC, EQA và đồng thời cải thiện các chỉ số có mức Sigma còn thấp được đề cập trong bài nghiên cứu.

3. Phương pháp Six Sigma là công cụ hiệu quả để đánh giá quá trình phân tích xét nghiệm với kết quả nội kiểm, ngoại kiểm của phòng xét nghiệm. So sánh với các phòng xét nghiệm trên thế giới và cải thiện được chất lượng, độ tin cậy của các xét nghiệm. Góp phần xây dựng hệ thống kiểm soát chặt chẽ chất lượng của phòng xét nghiệm.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ nghiên cứu khoa học của Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế, mã số đề tài 25SV/24.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hà Thị Phương Dung, Lê Hữu Lộc, Nguyễn Ích Việt.** Áp dụng Six Sigma trong đánh giá và so sánh hiệu năng phân tích của hai máy hóa sinh cobas c702. Tạp chí nghiên cứu Y học 2022, 159 (11), 2022.
2. **Fuadi Robiul.** Using Six Sigma to Evaluate Analytical Performance of Hematology Analyzer. Indonesian Journal of Clinical Pathology And Medical Laboratory 2019; 25:165.
3. **Phạm Thăng Long, Nguyễn Thị Hoa, Đoàn Thị Ngọc Hân và cộng sự.** Ứng dụng phương pháp Six Sigma trong kiểm soát chất lượng của xét nghiệm bilan lipid máu và tính tỉ lệ chỉ số mục tiêu chất lượng,” Tạp chí Y học Việt Nam 2022, tập 518, số 1.
4. **Min Li, Xiaojuan Li, Xiaohong Lu, Mingqin Zhong et al.,** “Sigma metric used to evaluate the performance of haematology analysers: choosing an internal reference analyser for the laboratory,” Hematol. (United Kingdom) 2023, vol. 28, no. 1.
5. **Bùi Minh Hằng, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Thanh Tùng và cộng sự.** Ứng dụng phương pháp Six Sigma trong kiểm soát và nâng cao chất lượng xét nghiệm tế bào máu ngoại vi tại Bệnh viện Nội tiết Trung Ương. Tạp chí Y học Việt Nam 2023, tập 532, số đặc biệt, pp. 735 – 742.

HIỆU QUẢ MỘT SỐ GIẢI PHÁP CAN THIỆP NHẪM NÂNG CAO CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM TỔNG PHÂN TÍCH TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI

Phạm Văn Tuấn¹, Nguyễn Quang Tùng², Hoàng Thị Trang³,
Nguyễn Thị Lết¹, Hoàng Thị Hồng Diệp¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Quản lý chất lượng xét nghiệm huyết học. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả tác động can thiệp nhằm nâng cao chất lượng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi tại khoa Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả kết hợp nghiên cứu can thiệp, các chỉ số số lượng bạch cầu (WBC), số lượng hồng cầu (RBC), lượng huyết sắc tố (HGB), số lượng tiểu cầu (PLT) từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2024 tại Khoa Huyết học truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Kết quả:** Sau can thiệp, 7 chỉ số đạt mức chất lượng “Xuất sắc”, có 3 chỉ số đạt mức “Rất tốt” và 2 chỉ số đạt mức “Tốt”. **Kết luận:** Sau khi triển khai áp dụng các biện pháp can thiệp, chất lượng xét nghiệm đã được nâng cao qua đó giúp phòng xét nghiệm giảm thời gian khắc phục sự cố, giảm chi phí và rút ngắn thời gian trả kết quả cho bác sĩ lâm sàng

Từ khóa: Six Sigma, Can thiệp, Huyết học, Quản lý chất lượng.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF INTERVENTIONS AIMED AT IMPROVING THE QUALITY OF PERIPHERAL BLOOD COMPLETE CELL COUNT TESTING

Background: Quality management in hematology testing. **Objectives:** To evaluate the effectiveness of interventions to improve the quality of complete blood count (CBC) testing at the Department of Hematology and Blood Transfusion, Hanoi Medical University Hospital. **Method:** Cross-sectional descriptive study of White Blood Cell count (WBC), Red Blood Cell count (RBC), Hemoglobin (HGB), and Platelet count (PLT) indices from January 2024 to December 2024 at the Hematology and Blood Transfusion Department, Hanoi University Hospital. **Results:** After the intervention, 7 parameters achieved an “Excellent” quality level, 3 parameters reached a “Very Good” level, and 2 parameters were rated as “Good.”. **Conclusion:** The implementation of intervention measures led to improved testing quality, helping the laboratory reduce troubleshooting time, optimize costs, and shorten turnaround time for clinical physicians.

Keywords: Six Sigma, Intervention, Hematology, Quality management.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi là một trong những xét nghiệm được thực hiện

¹Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Bộ môn Huyết học-Truyền máu, Trường Đại học Y Hà Nội

³Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện E
Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Tuấn
Điện thoại: 0984896091

Email: ppttuan@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

hàng ngày tại hầu hết các phòng xét nghiệm trên toàn thế giới giúp tầm soát, phát hiện bệnh lý và theo dõi kết quả điều trị. Vì vậy, việc đảm bảo chất lượng kết quả xét nghiệm và giảm thiểu các sai sót trong quá trình xét nghiệm luôn là mục tiêu được đặt lên hàng đầu của mọi phòng xét nghiệm huyết học. Hầu hết các phòng xét nghiệm hiện nay đều sử dụng hai công cụ chính để kiểm soát chất lượng xét nghiệm là nội kiểm tra chất lượng và ngoại kiểm tra chất lượng. Nếu chỉ sử dụng nội kiểm và ngoại kiểm để kiểm tra chất lượng thì không thể đánh giá chính xác số lỗi xảy ra trong giai đoạn phân tích của phòng xét nghiệm. Phương pháp Six Sigma kết hợp cả nội kiểm tra và ngoại kiểm tra, đóng vai trò như một công cụ hỗ trợ quan trọng trong việc nâng cao chất lượng xét nghiệm. Việc áp dụng phương pháp Six Sigma giúp các phòng xét nghiệm tối ưu hóa quy trình xét nghiệm, giảm thiểu sai sót và cải thiện chất lượng xét nghiệm. Điểm Sigma được đánh giá trên thang điểm từ 0–6 điểm $\text{Sigma} \geq 6$ là “Rất tốt” và $\text{Sigma} \geq 3$ là “Có

thể chấp nhận được” [1]. Căn cứ vào giá trị Sigma của từng xét nghiệm giúp phòng xét nghiệm đánh giá chất lượng, thực hiện cải tiến để nâng cao chất lượng xét nghiệm, đồng thời tiết kiệm được thời gian, chi phí và nhân lực. Hiểu được tầm quan trọng của vấn đề cải tiến và nâng cao chất lượng xét nghiệm nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá hiệu quả tác động can thiệp nhằm nâng cao chất lượng xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi tại khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Đại học Y Hà Nội”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiến hành nghiên cứu trên 4 chỉ số xét nghiệm bao gồm: WBC, RBC, HGB, PLT.
- Các chỉ số xét nghiệm được thực hiện trên máy Sysmex XN1000 tại Khoa Huyết học Truyền máu - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

Các chỉ số nghiên cứu

QC	QC1 mức thấp	QC2 mức bình thường	QC3 mức cao
RBC	RBC1	RBC2	RBC3
HGB	HGB1	HGB2	HGB3
WBC	WBC1	WBC2	WBC3
PLT	PLT1	PLT2	PLT3

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu*: Mô tả kết hợp nghiên cứu can thiệp, từ tháng 01 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024.

- *Tiêu chuẩn chọn đối tượng*: Kết quả nội kiểm ở 3 mức nồng độ (thấp, bình thường, cao) được thực hiện phân tích hàng ngày trên máy XN1000. Kết quả ngoại kiểm được thực hiện phân tích, xem xét, đánh giá mỗi tháng 1 lần trên máy XN1000 bởi

chương trình ngoại kiểm của Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Y học, trường Đại học Y Hà Nội. Tất cả các kết quả nội kiểm, kết quả ngoại kiểm được kiểm duyệt bởi lãnh đạo Khoa Huyết học Truyền máu.

- *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện.

- *Tiêu chuẩn đánh giá*: TEa tổng sai số cho phép, được lấy từ nguồn CLIA” [2].

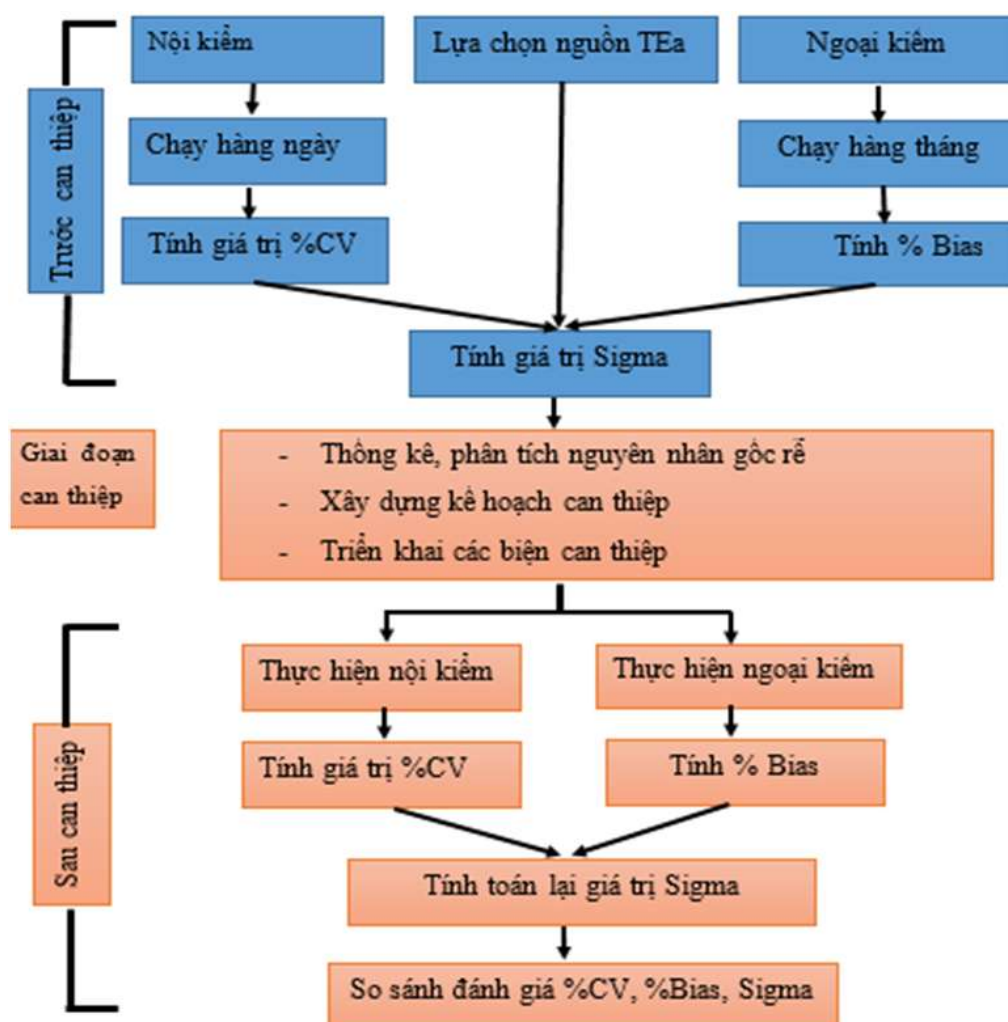
- *Phương pháp toán thống kê được áp*

dụng: Phân tích thống kê mô tả bằng phần mềm Excel 2020.

- *Vấn đề đạo đức*: Nghiên cứu này thực hiện vì mục đích khoa học. Vật liệu sử dụng

là các mẫu nội kiểm và mẫu ngoại kiểm, không sử dụng các mẫu bệnh phẩm.

- *Sơ đồ nghiên cứu*



- Giá trị Sigma của từng các chỉ số xét nghiệm được tính theo công thức [3]:

$$\text{Sigma} = \frac{(\text{TEa}\% - |\text{Bias}\%|)}{\text{CV}\%}$$

- Giá trị Sigma tương ứng với số sai sót [3]:

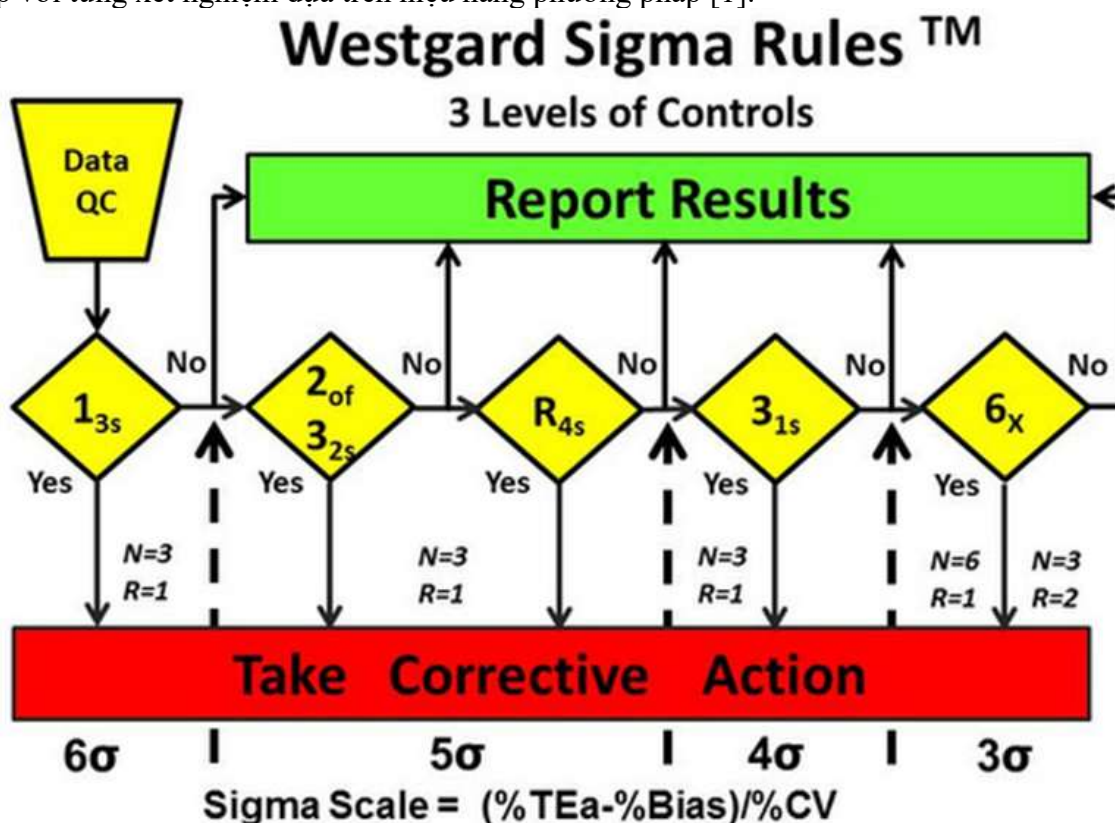
Giá trị Sigma	Sai sót/triệu lần thực hiện
1.0	691.500
2.0	308.500
3.0	66.807
4.0	6.200
5.0	230

6.0	3,4

- Giá trị Sigma và phân loại mức chất lượng [3]:

Giá trị Sigma	Phân loại mức chất lượng
1 đến 2	Không chấp nhận được
2 đến 3	Không tốt
3 đến 4	Chấp nhận được
4 đến 5	Tốt
5 đến 6	Rất tốt
≥ 6.0	Xuất sắc

- Áp dụng quy tắc Westgard - Sigma, lựa chọn kế hoạch kiểm soát chất lượng QC phù hợp với từng xét nghiệm dựa trên hiệu năng phương pháp [1]:



- Chỉ số QGI (Quality Goal Index) là một công cụ hữu ích giúp các phòng xét nghiệm xác định nguyên nhân gốc rễ của các chỉ số có giá trị Sigma thấp, từ đó hỗ trợ lựa chọn kế hoạch cải tiến chất lượng phù hợp [4].

• $QGI < 0,8$: Chỉ ra rằng độ lặp lại của chỉ số cần được cải thiện.

• $QGI > 1,2$: Chỉ ra rằng độ đúng của phương pháp phân tích cần được cải thiện.

• $0,8 \leq QGI \leq 1,2$: Chỉ ra rằng cả độ lặp lại và độ đúng đều cần được cải thiện đồng thời.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá chất lượng của một số

chỉ số tế bào máu ngoại vi ở giai đoạn trước can thiệp

Bảng 1. Đánh giá chất lượng của các chỉ số trước can thiệp

Chỉ số	n	%TEa (CLIA)	% Bias trung bình	% CV	Sigma	Phân loại chất lượng	Áp dụng quy tắc kiểm soát
RBC1	66	6	1,93	1,14	3,6	Chấp nhận được	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s/6 _x
HGB1	66	7	1,4	1,13	5,0	Rất tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s
WBC1	66	15	3,27	2,46	4,8	Tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s
PLT1	66	25	1,93	6,35	3,6	Chấp nhận được	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s /6 _x
RBC2	66	6	1,93	0,91	4,5	Tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s
HGB2	66	7	1,4	0,87	6,5	Xuất sắc	1:3s
WBC2	66	15	3,27	1,74	6,7	Xuất sắc	1:3s
PLT2	66	25	1,93	3,97	5,8	Rất tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s
RBC3	66	6	1,93	1,01	4,0	Tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s
HGB3	66	7	1,4	0,87	6,5	Xuất sắc	1:3s
WBC3	66	15	3,27	1,50	7,8	Xuất sắc	1:3s
PLT3	66	25	1,93	2,06	11,2	Xuất sắc	1:3s

Nhận xét: Trong 12 chỉ số tính theo 3 mức nồng độ thì có 5 chỉ số đạt mức chất lượng “Xuất sắc” chiếm tỷ lệ 41,6 %, 2 chỉ số có giá trị Sigma được xếp vào nhóm “Rất tốt” chiếm 16,7%, 3 chỉ số có giá trị Sigma từ 4 đến 5, được đánh giá ở mức “Tốt”,

chiếm 25%, và 2 chỉ số có giá trị Sigma 3,6, thuộc mức “Chấp nhận được” chiếm 16,7%.

Trong nghiên cứu này, các chỉ số có giá trị Sigma nhỏ hơn 5 được lựa chọn làm tiêu chuẩn để phân tích QGI.

Bảng 2. Giá trị chỉ số mục tiêu chất lượng QGI

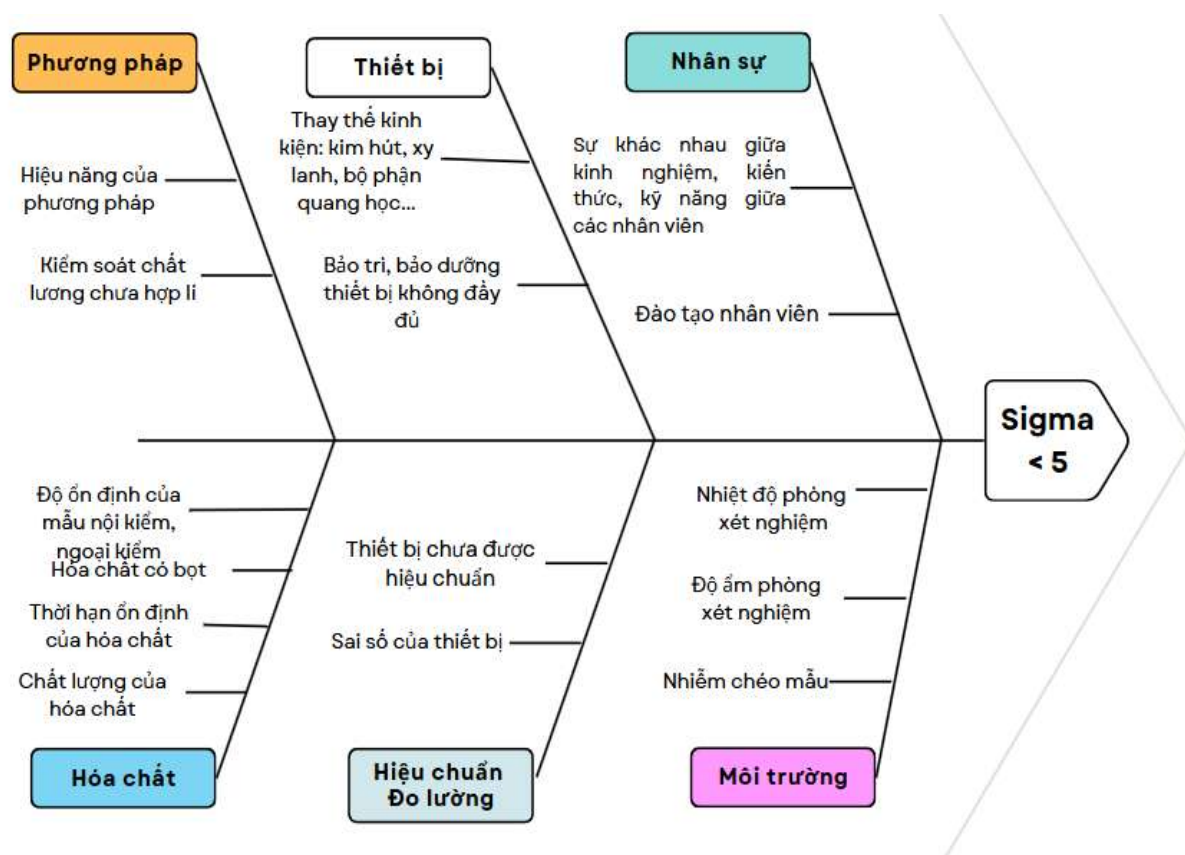
Chỉ số QGI	Nồng độ			Vấn đề cần cải thiện
	QC1	QC2	QC3	
QGI < 0,8	PLT1	-	-	Độ lặp lại
0,8 ≤ QGI ≤ 1,2	WBC1 RBC1	-	-	Độ lặp lại và độ đúng
QGI > 1,2	-	RBC2	RBC3	Độ đúng

Nhận xét: Kết quả cho thấy có chỉ số PLT1 gặp vấn đề về độ lặp lại. Chỉ số RBC2, RBC3 gặp vấn đề về độ đúng. Chỉ số RBC1 và WBC1 gặp vấn đề về cả độ lặp lại và độ đúng.

3.2. Phân tích một số nguyên nhân ảnh hưởng đến chất lượng xét nghiệm

Các vấn đề quan sát được thuộc 6 nhóm

yếu tố bao gồm: Man (Con người, Nhân sự) – Machine (Máy móc, thiết bị) – Material (Nguyên vật liệu, hóa chất) – Method (Phương pháp, quy trình) – Measurement (Đo lường, hiệu chuẩn) – 1E là Environment (Môi trường) được chúng tôi phân tích nguyên nhân gốc rễ bằng cách sử dụng sơ đồ Ishikawa.



Hình 1. Sơ đồ Ishikawa

3.3. Đánh giá chất lượng của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi ở giai đoạn sau can thiệp

Bảng 3. Đánh giá chất lượng của các chỉ số sau can thiệp

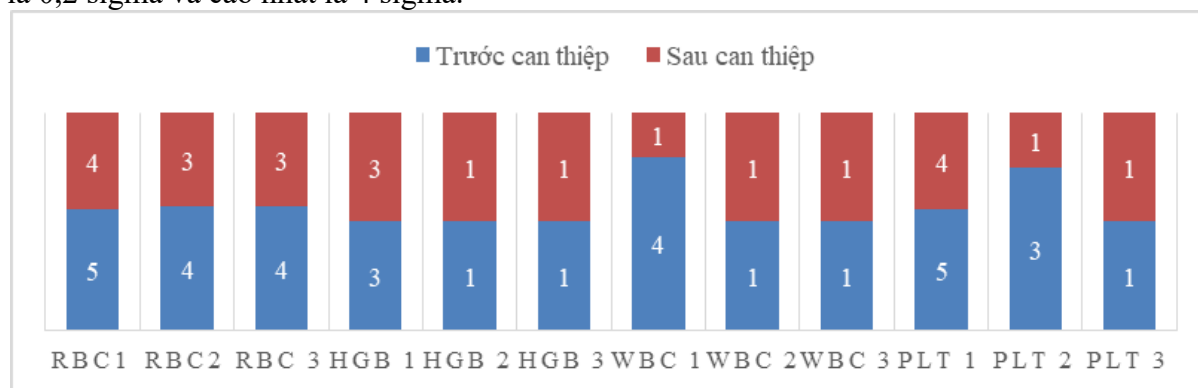
Chỉ số	n	%TEa (CLIA)	% Bias trung bình	% CV	Sigma	Phân loại chất lượng	Áp dụng quy tắc kiểm soát
RBC1	132	6	1,60	1,06	4,2	Tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s
HGB1	132	7	0,88	1,17	5,2	Rất tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s
WBC1	132	15	1,38	2,41	6,3	Xuất sắc	1:3s
PLT1	132	25	4,42	4,58	4,6	Tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s/3:1s
RBC2	132	6	1,60	0,85	5,2	Rất tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s
HGB2	132	7	0,88	0,70	8,7	Xuất sắc	1:3s
WBC2	132	15	1,38	1,57	8,7	Xuất sắc	1:3s
PLT2	132	25	4,42	3,03	6,8	Xuất sắc	1:3s
RBC3	132	6	1,60	0,78	5,6	Rất tốt	1:3s/2of3 _{2s} /R:4s
HGB3	132	7	0,88	0,58	10,5	Xuất sắc	1:3s
WBC3	132	15	1,38	1,19	11,4	Xuất sắc	1:3s
PLT3	132	25	4,42	1,77	11,6	Xuất sắc	1:3s

Nhận xét: Sau can thiệp, trong 12 chỉ số tính theo 3 mức nồng độ có 7 chỉ số đạt mức chất lượng “Xuất sắc” chiếm tỷ lệ 58,3 %, có 3 chỉ số đạt mức “Rất tốt” chiếm tỷ lệ 25% và 2 chỉ số đạt mức “Tốt” chiếm 16,7%

Bảng 4. Tổng kết giá trị Sigma ở giai đoạn trước và sau can thiệp

Chỉ số	Giá trị Sigma trước can thiệp	Giá trị Sigma sau can thiệp	Delta Sigma	Kết quả
RBC1	3,6	4,2	0,6	Tăng
RBC2	4,5	5,2	0,7	Tăng
RBC 3	4,0	5,6	1,6	Tăng
HGB 1	5,0	5,2	0,2	Tăng
HGB 2	6,5	8,7	2,2	Tăng
HGB 3	6,5	10,5	4,0	Tăng
WBC 1	4,8	6,3	1,5	Tăng
WBC 2	6,7	8,7	2,0	Tăng
WBC 3	7,8	11,4	3,6	Tăng
PLT 1	3,6	4,6	1,0	Tăng
PLT 2	5,8	6,8	1,0	Tăng
PLT 3	11,2	11,6	0,4	Tăng

Nhận xét: Sau can thiệp, tất cả 12 chỉ số đều có sự gia tăng điểm Sigma. Tăng thấp nhất là 0,2 sigma và cao nhất là 4 sigma.



Hình 2. Số quy tắc kiểm soát IQC trước và sau can thiệp

Nhận xét: Sau can thiệp, số quy tắc kiểm soát nội kiểm đã giảm đi. Có 6 chỉ số chỉ cần áp dụng 1 quy tắc kiểm soát duy nhất 1:3s.

IV. BÀN LUẬN

Six Sigma (6 σ) được định nghĩa là 3,4 lỗi trên một triệu lần thực hiện (DPMO), tức là 99,99966% kết quả không có lỗi [5]. Giá trị

Sigma càng cao, kết quả xét nghiệm có độ tin cậy càng lớn, tỷ lệ kết quả không chính xác của phòng xét nghiệm trả ra càng thấp. Các phương pháp có giá trị Sigma cao có thể được kiểm soát bằng những quy tắc đơn giản hơn, các phương pháp có giá trị Sigma thấp cần nhiều quy tắc kiểm soát hơn. Sau khi tính toán được giá trị Sigma, phòng xét nghiệm

sử dụng sơ đồ quy tắc Westgard Sigma để lựa chọn các quy tắc kiểm soát nội kiểm phù hợp. Nghiên cứu của Litten đã chỉ ra việc lựa chọn quy tắc QC theo thang điểm Six Sigma giúp phòng xét nghiệm giảm số lượng mẫu QC cần chạy mỗi lần, hạn chế tỷ lệ loại bỏ sai, đơn giản hóa quy tắc Westgard, tiết kiệm đến 45% chi phí hóa chất và vật tư trong phòng xét nghiệm [6].

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 1 cho thấy ở giai đoạn trước can thiệp giá trị Sigma của các chỉ số dao động từ 3,6 đến 11,2. Trong đó:

- 5 chỉ số (HGB2, WBC2, HGB3, WBC3, PLT3) có giá trị Sigma lớn hơn 6, đạt mức "Xuất sắc", phản ánh hiệu suất phân tích tối ưu, với tỷ lệ sai sót ước tính chỉ 3,4 lỗi trên một triệu xét nghiệm, chỉ cần áp dụng một quy tắc kiểm soát 1:3s.

- 2 chỉ số (HGB1, PLT2) có giá trị Sigma từ 5 đến 6, được xếp vào nhóm "Rất tốt", chiếm 16,7%, cần áp dụng 3 quy tắc kiểm soát 1:3s/2of3_{2s}/R:4s.

- 3 chỉ số (WBC1, RBC2, RBC3) có giá trị Sigma từ 4 đến 5, được đánh giá ở mức "Tốt", chiếm 25%, cần áp dụng 4 quy tắc kiểm soát 1:3s/2of3_{2s}/R:4s/3:1s.

- 2 chỉ số (RBC1, PLT1) có giá trị Sigma 3,6, thuộc mức "Chấp nhận được", chiếm 16,7%. Cần áp dụng 5 quy tắc kiểm soát 1:3s/2of3_{2s}/R:4s/3:1s/6_x.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 chỉ số xét nghiệm có giá trị Sigma nhỏ hơn 5, bao gồm: WBC1, RBC2, RBC3, RBC1, PLT1. Để xác định nguyên nhân chúng tôi đã sử dụng chỉ số mục tiêu chất lượng (QGI). Kết quả phân tích QGI ở Bảng 2 cho thấy: hai chỉ số WBC1 và RBC1 tại mức QC1 có chỉ số QGI nằm trong khoảng 0,8 - 1,2, cho thấy cả độ lặp lại và độ đúng đều có vấn đề, chỉ số PLT1 có QGI nhỏ hơn 0,8, chỉ ra rằng

độ lặp lại chưa đạt yêu cầu. Chỉ số RBC2 và RBC3 có QGI lớn hơn 1,2 chỉ ra rằng độ đúng chưa đạt yêu cầu. Việc nâng cao chất lượng của 5 chỉ số này là một vấn đề quan trọng cần được giải quyết của phòng xét nghiệm. Để cải thiện chất lượng, chúng tôi đã đề xuất một chiến lược kết hợp phân tích chỉ số mục tiêu chất lượng (QGI) với phương pháp phương pháp "5M1E" để loại phân loại nhóm nguyên nhân, qua đó tiến hành phân tích nguyên nhân gốc rễ (RCA) nhằm phát hiện vấn đề [6]. Phương pháp 5M1E là một mô hình phân tích nguyên nhân phổ biến trong quản lý chất lượng phòng xét nghiệm. Nó giúp xác định và phân loại các yếu tố có thể gây ra lỗi hoặc ảnh hưởng đến chất lượng của quy trình, trong đó 5M1E bao gồm: Man (Con người, Nhân sự) – Machine (Máy móc, thiết bị) – Material (Nguyên vật liệu, hóa chất) – Method (Phương pháp, quy trình) – Measurement (Đo lường, hiệu chuẩn) – 1E là Environment (Môi trường). Sáu yếu tố này không hoạt động độc lập mà có sự ảnh hưởng qua lại lẫn nhau. Khi một trong sáu yếu tố thay đổi, toàn bộ hệ thống quản lý chất lượng sẽ thay đổi. Các vấn đề quan sát được thuộc 6 nhóm yếu tố được phân tích nguyên nhân gốc rễ bằng cách sử dụng sơ đồ Ishikawa như Hình 1. Tiến hành phân tích nguyên nhân và tiến hành áp dụng đồng bộ một số các biện pháp can thiệp. Nghiên cứu của tác giả Zhou B và cộng sự cũng sử dụng chỉ số QGI kết hợp với phân tích nguyên nhân gốc rễ để xác định vấn đề, xem xét và tiến hành cải thiện chất lượng của các chỉ số xét nghiệm [7].

Một số biện pháp can thiệp nhằm nâng cao chất lượng xét nghiệm:

- Nhân sự: Thực hiện đào tạo lại cho nhân viên, kiểm tra, giám sát thực hành của nhân viên, có kế hoạch kiểm tra đánh giá năng lực nhân viên...

- Thiết bị: Thực hiện bảo dưỡng đúng và đủ theo khuyến cáo của nhà sản xuất, thay thế linh kiện thiết bị đúng lịch...

- Phương pháp: Xây dựng dải kiểm soát phù hợp cho từng chỉ số xét nghiệm giúp phát hiện sớm các sai số có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm...

- Hóa chất: Vận chuyển, lưu trữ và bảo quản đúng quy định, thực hiện đánh giá tương đồng hóa chất khi có sự thay đổi lô hóa chất trước khi đưa vào sử dụng...

- Đo lường, hiệu chuẩn: Theo dõi việc thực hiện hiệu chuẩn đúng quy định, tăng cường tần suất hiệu chuẩn thiết bị nếu cần.

- Môi trường: Đảm bảo nhiệt độ môi trường, nhiệt độ tủ lạnh bảo quản hóa chất, thuốc thử đúng yêu cầu. Trang bị máy hút ẩm cho phòng xét nghiệm...

Sau khi áp dụng các biện pháp can thiệp, chúng tôi tiến hành thu thập dữ liệu ở giai đoạn sau can thiệp từ tháng 06/2024 đến hết tháng 12/2024. Kết quả ở Bảng 4 cho thấy ở giai đoạn sau can thiệp thì tất cả 100% các chỉ số đều có giá trị Sigma lớn hơn 4. Giá trị Sigma thấp nhất là 4,2 và giá trị Sigma cao nhất là 11,6. Ở mức nồng độ thấp, giá trị sigma của RBC1 và PLT1, WBC1 ở giai đoạn trước can thiệp đã tăng từ 3,6, 3,6, 4,8 lên lần lượt 4,2, 4,6, 6,3 sau khi thực hiện các biện pháp khắc phục, tương đương với tỷ lệ sai sót trên một triệu lần thực hiện đã được giảm đáng kể. Ở mức nồng độ trung bình và cao, giá trị sigma của RBC2 và RBC3 đã tăng lên từ 4,5, 4,0 lên lần lượt là 5,2, 5,6 sau khi thực hiện các biện pháp khắc phục. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở cùng một chỉ số các mức nồng độ QC khác nhau sẽ cho kết quả các giá trị sigma khác nhau. Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chỉ số ở các nồng độ khác nhau

có các giá trị sigma khác biệt đáng kể. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Zhou [7]. Sau can thiệp còn 2 chỉ số RBC1 và PLT1 có giá trị Sigma < 5, điều này có thể giải thích do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện ở giai đoạn trong xét nghiệm và thời gian tiến hành can thiệp mới dừng lại ở 3 tháng nên có thể hiệu quả can thiệp chưa rõ rệt. Trong thời gian tới, nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục áp dụng các biện pháp can thiệp trong thời gian dài hơn để ngày càng nâng cao chất lượng xét nghiệm của các chỉ số hơn nữa.

Kết quả ở Hình 2 cho thấy sau can thiệp các quy tắc kiểm soát nội kiểm cũng được giảm đi đáng kể, cụ thể có 7 chỉ số chỉ cần áp dụng 1 quy tắc kiểm soát 1:3s, 3 chỉ số cần áp dụng 3 quy tắc kiểm soát 1:3s/2of3_{2s}/R:4s, 2 chỉ số cần áp dụng quy tắc kiểm soát 1:3s/2of3_{2s}/R:4s/3:1s. Nghiên cứu của tác giả Kumar BV và cộng sự cũng chỉ ra rằng sử dụng sigma metric giúp phòng xét nghiệm lựa chọn quy tắc nội kiểm phù hợp, giải quyết hiệu suất xét nghiệm kém và đánh giá hiệu quả của các quy trình xét nghiệm hiện có [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng dựa vào phương pháp Six Sigma và áp dụng hiệu quả các biện pháp can thiệp phù hợp có thể giúp phòng xét nghiệm tối ưu hóa một cách khoa học các quy trình kiểm soát chất lượng cho từng chỉ số và từng mức nồng độ.

V. KẾT LUẬN

Sau 3 tháng phân tích nguyên nhân gốc rễ, xây dựng và tiến hành áp dụng các biện pháp can thiệp, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tất cả 12 chỉ số đều có sự tăng giá trị sigma, 100% các chỉ số đạt mức chất lượng từ “Tốt” trở lên sau can thiệp. Bên cạnh đó,

chất lượng xét nghiệm đã được cải thiện và nâng cao cho phép tối ưu hóa quy trình kiểm soát chất lượng, số quy tắc kiểm soát nội kiểm cũng giảm đi đáng kể nhưng vẫn duy trì độ chính xác cao theo quy tắc Westgard Sigma và hướng dẫn CLSI C24.

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, Lãnh đạo Khoa toàn thể cán bộ nhân viên Khoa Huyết học – Truyền máu, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, đã tạo điều kiện thuận lợi và hỗ trợ tích cực trong quá trình thực hiện nghiên cứu này. Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến các đồng nghiệp và chuyên gia đã đóng góp ý kiến chuyên môn quý báu, góp phần nâng cao chất lượng của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Westgard S, Bayat H, Westgard JO.** Special issue on Six Sigma metrics - experiences and recommendations. *Biochem Med.* 2018;28(2): 0-0. doi:10.11613/BM.2018.020301
2. **Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard.** Accessed February 26, 2024. <https://www.westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/238-biodatabase1.html>
3. **Basic QC Practices 4th Edition - Westgard.** Accessed February 28, 2024. <https://www.westgard.com/resources/29-resources/746-basic-qc-practices-4th-ed.html>
4. **Quality Goal Index - Westgard.** Accessed February 28, 2024. <https://www.westgard.com/essays/guest-essay/179-guest34.html> KMFKFK
5. **Coskun A, Unsal I, Serteser M, Inal T.** Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine. In:; 2010. doi:10.5772/9928MKGKGGK
6. **Litten Joseph.** Applying Sigma Metrics to Reduce Outliers. *Clin Lab Med* 2017; 37(1):177–186. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.09.014> PMID: 28153365KKGGK
7. **Zhou B, Wu Y, He H, Li C, Tan L, Cao Y.** Practical application of Six Sigma management in analytical biochemistry processes in clinical settings. *J Clin Lab Anal.* 2020 Jan;34(1):e23126. doi: 10.1002/jcla.23126. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31774217; PMCID: PMC6977137.
8. **Kumar BV, Mohan T.** Sigma metrics as a tool for evaluating the performance of internal quality control in a clinical chemistry laboratory. *J Lab Physicians.* 2018 Apr-Jun;10(2):194-199. doi: 10.4103/JLP.JLP_102_17. PMID: 29692587; PMCID: PMC5896188.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT CÁC MEN CARBAPENEMASE BẰNG TEST SẮC KÝ MIỄN DỊCH ĐA ĐIỂM TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Ngọc My¹, Lê Thị Nguyệt Thanh¹, Lê Kim Ngọc Giao^{1,2}

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Sự xuất hiện và lan rộng của tình trạng kháng carbapenem ở vi khuẩn Gram âm, đặc biệt ở các loài *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa* là một mối quan tâm lớn. Việc xác định men carbapenemase bằng test sắc ký miễn dịch đa điểm trên trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học giúp các bác sĩ có thể cá nhân hóa điều trị kháng sinh cho bệnh nhân. **Mục tiêu:** Xác định các loại men carbapenemase và tỉ lệ nhạy cảm kháng sinh trên nhóm trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên mẫu *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem được phân lập từ các bệnh phẩm tại khoa Vi sinh Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ từ 01/12/2023–30/06/2024. **Kết quả và kết luận:** Qua nghiên cứu chúng tôi phân lập nhóm *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem chủ yếu gặp ở khoa có bệnh nhân hóa trị liệu liều cao và bệnh nhân ghép tế bào gốc, thường gặp ở bệnh lý huyết học bạch cầu cấp dòng tủy. Tỷ lệ tiết 2 loại men carbapenemase loại OXA-48 và NDM cao nhất

(50%), tiếp theo là NDM (28%), OXA – 48 (16%) và KPC (6%). Đa số vi khuẩn tiết men carbapenemase đều kháng hầu hết tất cả các kháng sinh. Với nhóm vi khuẩn Gram âm tiết men carbapenemase OXA – 48 kháng sinh Tigecycline nhạy cảm 80%, Amikacin và Gentamycin nhạy cảm 40%. Với nhóm tiết men carbapenemase NDM hầu hết các kháng sinh đều không nhạy cảm. Nghiên cứu đánh giá mức độ nhạy kháng của kháng sinh và phổ tiết men carbapenemase giúp các bác sĩ cân nhắc, lựa chọn, thay đổi kháng sinh phù hợp.

Từ khóa: Enzyme carbapenemase, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, bệnh lý huyết học, NG – test Carba 5.

SUMMARY

INITIAL SURVEY OF CARBAPENEMASE – PRODUCING BACTERIA USING A MULTIPLEX IMMUNOCHROMATOGRAPHIC ASSAY AT BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: The emergence and spread of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria, particularly *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*, represent a significant public health challenge. The identification of carbapenemases using a multiplex immunochromatographic test in carbapenem-resistant Gram-negative bacilli at the Blood Transfusion Hematology Hospital supports clinicians in customizing antibiotic treatment regimens for patients. **Objectives:** This study aimed to characterize the types of

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Lê Ngọc My

SDDT: 033.258.7182

Email: mylnz@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 30/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

carbapenemases and evaluate the antibiotic susceptibility profiles of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was performed on clinical isolates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* obtained from specimens processed at the Microbiology Department of the Blood Transfusion Hematology Hospital. The study period spanned from December 1, 2023, to June 30, 2024. **Results and conclusion:** Isolates, primarily from chemotherapy and stem cell transplant patients with acute myeloid leukemia, showed OXA-48 and NDM co-production (50%), followed by NDM (28%), OXA-48 (16%), and KPC (6%). Most were multidrug-resistant. OXA-48 producers had 80% susceptibility to Tigecycline and 40% to Amikacin and Gentamycin, while NDM producers were largely resistant. This study provides insights into antibiotic susceptibility patterns and carbapenemase distribution, assisting clinicians in making informed decisions regarding antibiotic selection and adjustments.

Keywords: Carbapenemase, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, Hematology, NG - test Carba 5.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn kháng kháng sinh, đặc biệt là các chủng kháng carbapenem trong họ *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*, đang là thách thức lớn đối với điều trị và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện. Cơ chế kháng carbapenem chủ yếu do vi khuẩn sản xuất enzyme carbapenemase (chiếm khoảng 85%), với 5 nhóm enzyme phổ biến nhất gồm KPC, OXA-48, IMP, VIM và NDM. Việc phát hiện nhanh các enzyme này bằng sắc ký miễn dịch trực tiếp từ khuẩn lạc trong vòng 15 phút đã chứng

minh hiệu quả chẩn đoán cao [5]. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn đa kháng. Do đó, xác định nhanh enzyme carbapenemase giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp, giảm tỉ lệ tử vong.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ cao như hóa trị liệu, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, giảm bạch cầu kéo dài và tiền sử nhiễm trùng tái phát nhiều lần. Do đó, việc xác định enzyme carbapenemase nhanh chóng có ý nghĩa lớn trong cá thể hóa điều trị, như sử dụng Ceftazidime/Avibactam cho nhóm OXA-48, hoặc Ceftolozane/Tazobactam cho nhóm KPC,... Trên cơ sở đó, khoa Vi sinh - Bệnh viện Truyền máu Huyết học tiến hành nghiên cứu xác định enzyme carbapenemase bằng phương pháp sắc ký miễn dịch đa điểm trên trục khuẩn Gram âm kháng carbapenem, nhằm mô tả đặc điểm phân bố enzyme carbapenemase đặc hiệu trong quần thể vi khuẩn phân lập tại bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Trục khuẩn Gram âm kháng carbapenem được phân lập tại khoa Vi sinh Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 01/12/2023 – 30/06/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Trục khuẩn Gram âm kháng carbapenem được phân lập từ các bệnh phẩm (kháng hết các kháng sinh được thử nghiệm trong nhóm carbapenem: imipenem, meropenem, ertapenem).

Tiêu chuẩn loại trừ: Những vi khuẩn trên cùng bệnh nhân lặp lại trong một đợt điều trị, nghi ngờ mẫu ngoại nhiễm.

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

Phương pháp thực hiện: Thu thập *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas*

aeruginosa đã được phân lập từ các bệnh phẩm của các khoa lâm sàng, được định danh và kháng sinh đồ tự động bằng hệ thống máy Phoenix M50 và xác định là kháng carbapenem được lưu dữ liệu trên Labconn tại khoa Vi sinh. Các mẫu đạt tiêu chuẩn được thực hiện xét nghiệm xác định enzyme carbapenemase bằng kỹ thuật sắc ký miễn dịch đa điểm NG-Test Carba 5 (NG Biotech, Guipry, Pháp).

Phương pháp xử lý số liệu: Nhập và xử

lý số liệu bằng Excel, SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian từ 01/12/2023 đến 30/06/2024, chúng tôi đã phân lập được 32 mẫu bệnh phẩm dương tính *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa* kháng hoàn toàn với carbapenem để đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số (n=32)	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<18 tuổi	7	21,9
18 – 29 tuổi	7	21,9
30 - 44 tuổi	4	12,5
45 - 59 tuổi	7	21,9
>60 tuổi	7	21,9
Giới		
Nữ	14	43,8
Nam	18	56,3
Khoa		
Hồi sức tích cực	8	25,0
Huyết học trẻ em 1	4	12,5
Huyết học trẻ em 2	1	3,1
Huyết học Người lớn 1	1	3,1
Huyết học Người lớn 2	3	9,4
Huyết học Người lớn 3	10	31,3
Chăm sóc giảm nhẹ	1	3,1
Ghép tế bào gốc	4	12,5
Bệnh lý huyết học		
Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy	13	40,6
Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho	7	21,9
Suy tủy xương	4	12,5
Đa u tủy	2	6,3
Khác	6	18,8

Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 43 tuổi, dao động từ 2 đến 93 tuổi.

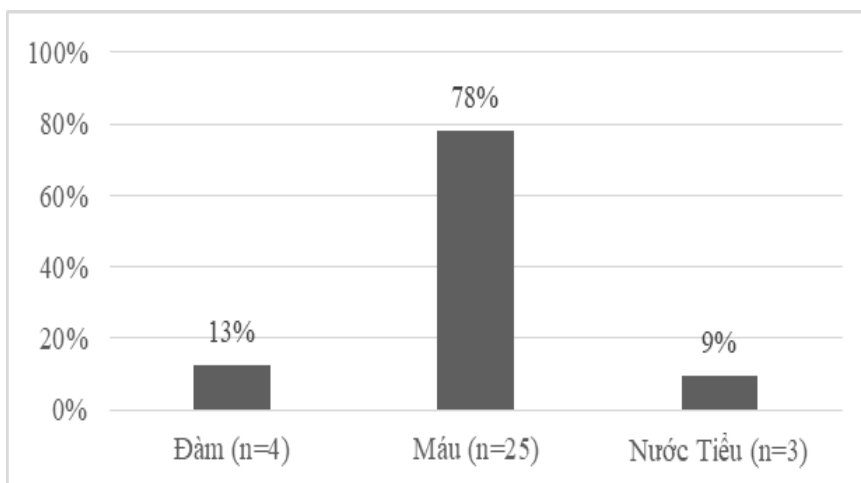
Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về phân bố tuổi giữa các bệnh nhân nhiễm

Enterobacteriaceae và *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem. Tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ, chiếm 56,3%. Phân bố bệnh nhân theo khoa cho thấy tỷ lệ cao nhất tại Khoa Huyết học Người lớn 3 (31,3%), tiếp theo là Khoa Hồi sức tích cực (25,0%). Về mặt bệnh lý, bạch cầu cấp dòng tủy là

nhóm bệnh lý chiếm tỷ lệ cao nhất (40,6%), kể đến là bạch cầu cấp dòng lympho (21,9%) và suy tủy xương (12,5%). Hầu hết bệnh nhân đều trải qua quá trình hóa trị liệu.

3.2. Đặc điểm vi sinh

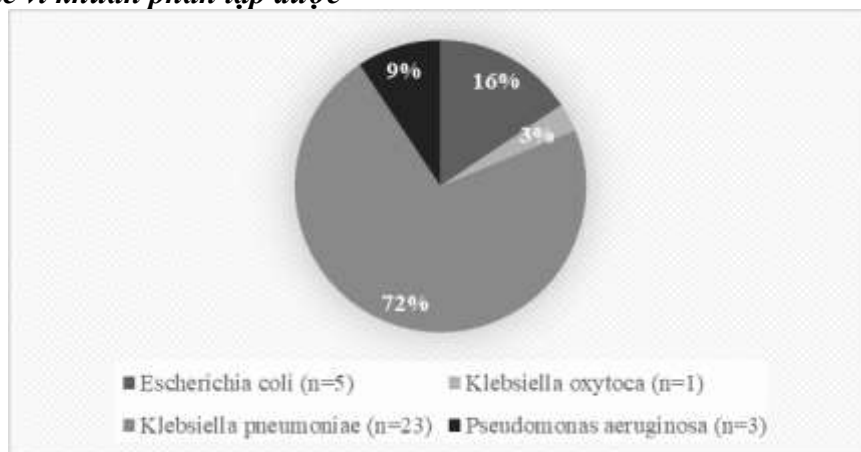
3.2.1. Các bệnh phẩm phân lập được



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ bệnh phẩm phân lập trong nghiên cứu (n=32)

Bệnh phẩm máu là bệnh phẩm được phân lập nhiều nhất, chiếm ưu thế (78%).

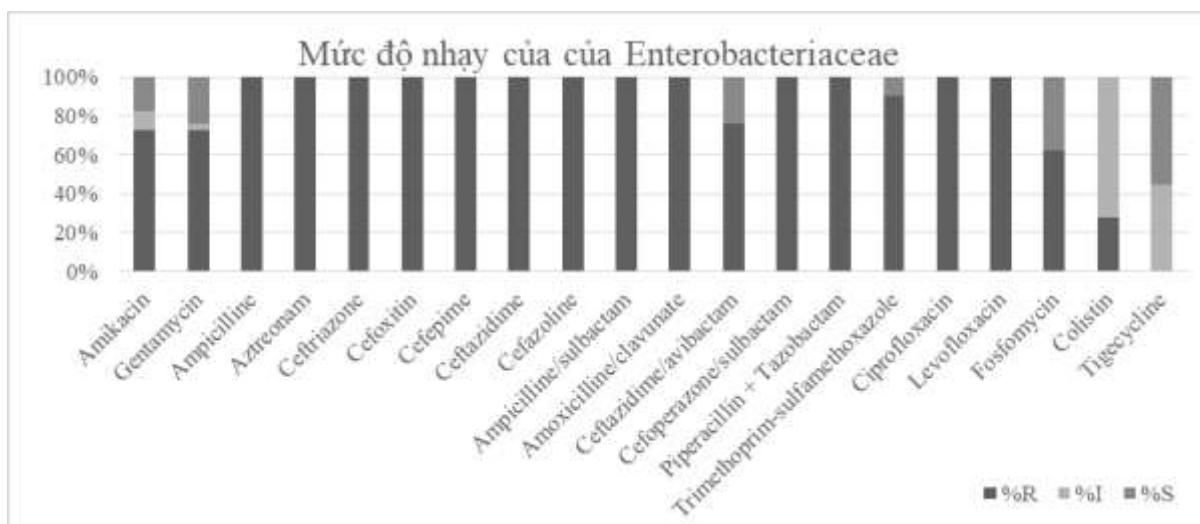
3.2.2. Các vi khuẩn phân lập được



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu (n=32)

Enterobacteriaceae chiếm ưu thế trong đó *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 72%. *Pseudomonas aeruginosa* chỉ chiếm 16%.

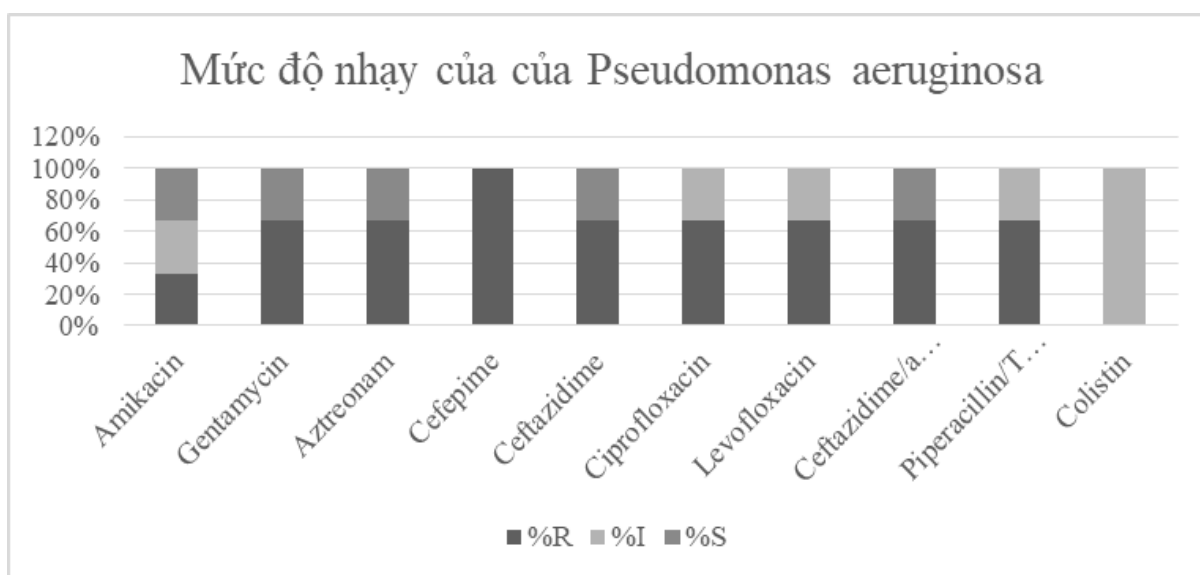
3.2.3. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Enterobacteriaceae* và *Pseudomonas aeruginosa*



Biểu đồ 3.3. Mức độ nhạy của Enterobacteriaceae kháng carbapenem

Trong 29 mẫu phân lập *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem, *Enterobacteriaceae* kháng hết các kháng sinh thuộc nhóm Beta-lactam, nhóm quinolone (100%), nhóm Aminoglycoside có tỉ lệ đề kháng (>70%), có sự đề kháng của Colistin

(28%). Với nhóm kháng sinh điều trị đa kháng, *Enterobacteriaceae* chỉ còn còn nhạy tương đối với kháng sinh Tigecycline (55%), Fosfomycin (38%), Ceftazidime/avibactam (24%).

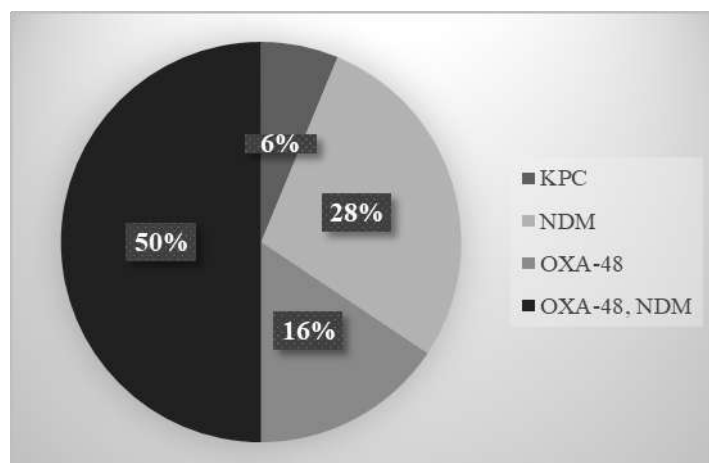


Biểu đồ 3.4. Mức độ nhạy của Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenem

Với 3 mẫu phân lập *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem mức độ nhạy cảm chủ yếu ở nhóm Aminoglycoside, Ceftazidime/avibactam (33%). Colistin vẫn là kháng sinh cuối cùng được dùng để phối

hợp điều trị *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng và toàn kháng.

3.4. Sự phân bố các men carbapenemase trong quần thể nghiên cứu



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ vi khuẩn tiết men carbapenemase

Với các mẫu phân lập trong nghiên cứu NDM chiếm cao nhất 50%, tiếp theo là NDM đều sinh carbapenemase, tỉ lệ vi khuẩn có cả (28%).
2 loại enzyme carbapenemase OXA -48 và

Bảng 3.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của từng kiểu gen mã hóa carbapenemase

Enzyme carbapenemase	n	Amikacin	Gentamycin	Fosfomycin	Ceftazidime/avibactam	Tigecycline
<i>Enterobacteriaceae</i> kháng carbapenem						
KPC	1	0	0	100	100	100
NDM	7	0,0%	0,0%	28,6%	28,6%	14,3%
OXA-48-like	5	40,0%	20,0%	20,0%	40,0%	80,0%
OXA-48-like-NDM	16	18,8%	37,5%	31,3%	12,5%	50,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> kháng carbapenem						
KPC	1	100%	100%	-	100%	-
NDM	2	0%	0%	-	0%	-

Các chủng *Enterobacteriaceae* mang enzyme KPC còn nhạy cảm tốt với các kháng sinh như Amikacin, Gentamycin, Ceftazidime/ avibactam, Fosfomycin và Tigecycline. Các chủng tiết enzyme OXA-48 duy trì mức nhạy cảm từ 20-40% đối với Amikacin, Gentamycin, Ceftazidime/ avibactam và Fosfomycin, và đạt 80% với Tigecycline. Các chủng tiết enzyme NDM kháng hầu hết kháng sinh khảo sát, chỉ còn nhạy cảm giới hạn với Tigecycline, Ceftazidime/avibactam và Fosfomycin (14-28%). Ở nhóm mang đồng thời OXA-48 và

NDM, tỷ lệ nhạy cảm dao động từ 12% đến 50% trên năm loại kháng sinh khảo sát.

Đối với *Pseudomonas aeruginosa* tiết enzyme KPC, tỷ lệ nhạy cảm với Amikacin, Gentamycin và Ceftazidime/avibactam đạt 100%, trong khi chủng tiết enzyme NDM cho thấy kháng hoàn toàn.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 43 tuổi (2-93 tuổi). Phân tích cho thấy không có sự khác biệt rõ rệt về phân bố độ tuổi ở các bệnh nhân này. Về giới tính, tỷ lệ

bệnh nhân nam nhiễm khuẩn cao hơn nữ, chiếm 56,3%. Theo tổng quan của Lalaoui và cộng sự (2020), trong các nghiên cứu liên quan đến bệnh nhân mắc bệnh lý huyết học ác tính nhiễm trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem, các yếu tố nguy cơ chủ yếu bao gồm: giới nam, tuổi trung bình khoảng 50, bệnh bạch cầu cấp, tình trạng giảm bạch cầu trung tính và hóa trị liệu,... từ những yếu tố trên có thể gây tăng tỷ lệ tử vong nếu không điều trị kịp thời [5].

Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân đều có bệnh lý huyết học ác tính, chủ yếu là bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (40,6%), tiếp theo là bạch cầu cấp dòng lympho (21,9%) và suy tủy xương (12,5%). Các mẫu được thu thập chủ yếu tại Khoa Huyết học Người lớn 3 - đơn vị điều trị hóa trị liệu liều cao nhiều đợt, dẫn đến tình trạng suy giảm miễn dịch mắc phải. Khác với nhiều nghiên cứu trước đây, nơi vi khuẩn kháng carbapenem thường được phân lập chủ yếu ở bệnh nhân khoa Hồi sức tích cực [6-8], kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân huyết học. Đây là một thách thức trong quản lý kháng sinh và kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện chuyên sâu về huyết học.

Nghiên cứu cho thấy 78% bệnh phẩm là máu, khác với các nghiên cứu khác thường lấy từ hô hấp [1], trực tràng hoặc nước tiểu [6-9]. Đặc điểm này phản ánh tình trạng bệnh nhân tại bệnh viện: do hóa trị liệu cao gây ức chế tủy, giảm bạch cầu và loét niêm mạc, vi khuẩn thường trú dễ xuyên nhập vào máu, dẫn đến nhiễm khuẩn huyết. Vì vậy, mẫu máu chiếm tỷ lệ cao nhất, phù hợp với đặc điểm lâm sàng bệnh nhân huyết học đang điều trị hóa trị liệu nhiều đợt.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy *Enterobacteriaceae* chiếm ưu thế trong

đó *Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 78%, sau đó là *E. coli* (16%), và *Pseudomonas aeruginosa* chỉ chiếm 10%. Tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Phú Hương Lan và cộng sự trong nghiên cứu khảo sát giá trị xét nghiệm test nhanh kháng thuốc phát hiện vi khuẩn Gram âm tiết carbapenemase cũng ghi nhận được trong các tác nhân phân lập được *K. pneumoniae* chiếm đa số (83,3%), tiếp theo là *P. aeruginosa* (16,7%) [1]. Khác với nghiên cứu của Trần Diệu Linh tại bệnh viện Việt Đức và bệnh viện Quân đội 108, *A. baumannii* chiếm tỷ lệ lớn nhất là 53% (n=330), tiếp theo là *K. pneumoniae* 26% (n=162) và thấp nhất là *E. coli* với 21% (n=130) [2].

Trong 29 mẫu phân lập *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem, *Enterobacteriaceae* kháng hết các kháng sinh thuộc nhóm Beta-lactam, nhóm Quinolone (100%). Aminoglycoside có tỉ lệ đề kháng (>70%), có sự đề kháng của Colistin (28%). Chỉ kháng sinh Tigecycline còn nhạy tốt (55%), Fosfomycin (38%), Ceftazidime/avibactam (24%). Với 3 mẫu phân lập *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem mức độ nhạy cảm chủ yếu ở nhóm Aminoglycoside, Ceftazidime/avibactam (33%). Colistin vẫn là kháng sinh cuối cùng được dùng để phối hợp điều trị *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng và toàn kháng. Tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Phú Hương Lan và cộng sự (2023) khi phân lập các mẫu bệnh phẩm kháng carbapenem có những đặc điểm nhạy cảm kháng sinh: tỉ lệ vi khuẩn đề kháng với nhóm kháng sinh carbapenemase là 75%, 100% vi khuẩn phân lập kháng với nhóm kháng sinh Cephalosporin thế hệ III. Tỉ lệ kháng Colistin cũng chiếm mức độ cao (33,3%) [1]. Tương tự với nghiên cứu của Thúy Uyên tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

(2020), các vi khuẩn gram âm đa kháng đề kháng gần 100% với nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4, các tác nhân *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* đều kháng trên 80% với nhóm carbapenem, Piperacilline/tazobactam và Colistin có sự đề kháng thấp nhất [3]. Với tình hình kháng thuốc ngày càng tăng mạnh trong những năm gần đây, cần phải xác định được các nhóm tiết carbapenemase để điều trị trúng đích ở các vi khuẩn đa kháng. Với nhóm kháng sinh cuối cùng cho vi khuẩn đa kháng như colistin và tigecycline tỉ lệ nhạy cảm còn khá tốt. Tuy nhiên cần phải quản lý kháng sinh chặt chẽ, phối hợp kháng sinh điều trị nhằm hạn chế phát sinh các chủng kháng thuốc.

Các mẫu thu được đều tiết men carbapenemase và được làm test nhanh enzyme tiết men carbapenemase. Xét nghiệm này đã được chứng minh có ưu điểm cho kết quả nhanh, trước các kết quả kháng sinh đồ hoặc xét nghiệm PCR gene kháng thuốc, cung cấp những thông tin kịp thời cho bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh để điều trị. Điều này có ý nghĩa trong điều trị, một số kháng sinh mới như Ceftazidime/avibactam có thể tác động vào gen KPC và OXA-48, Ceftolozane/tazobactam có thể tác động vào gen KPC. Với các mẫu phân lập trong nghiên cứu, tỉ lệ enzyme tiết carbapenem 2 loại OXA-48 và NDM chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, tiếp theo là NDM (28%). Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Phú Hương Lan và cộng sự trong nghiên cứu cũng ghi nhận về sự phân bố các kiểu gene carbapenemase loại carbapenemase (được xác định dựa trên phương pháp sinh học phân tử PCR), loại carbapenemase thường gặp nhất là OXA-48, trong đó OXA-48 thường đi kèm với kiểu gene NDM chiếm đa số (50%) [1]. Khác với nghiên cứu của bệnh viện trung ương Huế về

khảo sát vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem ghi nhận NDM là gen carbapenemase phổ biến nhất 85% (17/20 chủng) được tìm thấy cả trên 3 loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất [4]. Với nghiên cứu của Trần Diệu Linh ở hai bệnh viện Việt Đức và Quân đội 108 ghi nhận gen OXA-23 là gen phân lập phổ biến nhất [2]. Do xét nghiệm sắc kí miễn dịch chỉ khảo sát được men carbapenemase giống OXA-48 nên có thể sẽ bỏ sót những men không thuộc nhóm trên. Có thể thấy rằng, việc phân bố gen carbapenemase tùy thuộc vào từng quốc gia, từng khu vực và phổ nhiễm khuẩn tại bệnh viện.

Trong nghiên cứu này, *Enterobacteriaceae* sinh men carbapenemase đều đề kháng với hầu hết các loại kháng sinh, các chủng này chỉ còn nhạy cảm với 5 kháng sinh Amikacin, Gentamycin, Fosfomycin, Ceftazidime/avibactam, Tigecycline và Colistin. Tuy nhiên, Colistin được khuyến cáo là chỉ sử dụng phối hợp trừ trường hợp nhiễm trùng tiểu nặng. Các chủng mang enzyme KPC còn nhạy cảm hầu hết với amikacin, gentamycin, ceftazidime-avibactam, fosfomycin và tigecycline. Trong khi chủng tiết men OXA-48 chỉ còn nhạy cảm 20-40% với 4 kháng sinh amikacin, gentamycin, ceftazidime - avibactam, fosfomycin và 80% với kháng sinh Tigecycline. Các chủng tiết men NDM chỉ còn nhạy cảm khoảng 14-28% với Tigecycline, Ceftazidime/avibactam và Fosfomycin, kháng hoàn toàn với gentamicin, amikacin. Ở nhóm mang 2 enzyme tiết carbapenemase OXA-48 và NDM tỉ lệ đề nhạy cảm dao động 12%-50% ở 5 kháng sinh trên.

Pseudomonas aeruginosa kháng carbapenemase nếu là mang enzymes tiết

carbapenemase KPC thì đáp ứng với Amikacin, Gentamycin và Ceftazidime/avibactam tốt. Ngược lại nếu mang enzyme tiết men NDM thì hầu như kháng với hầu hết các kháng sinh. Tương đồng với nghiên cứu ở Ấn Độ từ năm 2018-2021 trong chương trình ATLAS, vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* phân lập tiết men nhóm B (NDM) chiếm tới 70,7%, tiếp theo là nhóm A với *bla*_{VIM} (24,2%, 24/99), *bla*_{KPC-2} (5,1%, 4/99), *bla*_{IMP} (3,0%, 3/99) và *bla*_{GES-20} (1,0%, 1/99). Hầu hết các chủng CP-PA có một gen carbapenemase, nhưng hai chủng CP-PA có hai gen carbapenemase (một chủng có *bla*_{NDM} và *bla*_{VIM}, và chủng còn lại có *bla*_{NDM} và *b*IMP) [7].

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Xét nghiệm sắc ký miễn dịch đa điểm NG - test Carba 5 là một xét nghiệm nhanh chóng có thể giúp các bác sĩ thay đổi kháng sinh, cá nhân hóa điều trị khi phát hiện vi khuẩn Gram âm tiết men carbapenemase. Tuy nhiên, do những hạn chế khách quan về thời gian, số mẫu, điều kiện thực hiện chủ yếu chỉ thực hiện trên nhóm kháng carbapenemase, nên nghiên cứu chúng tôi có nhiều kết quả chỉ dừng lại ở mức ghi nhận và tham khảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Phú Hương Lan HQM, Đường Ngọc Lan.** Khảo sát giá trị xét nghiệm test nhanh kháng thuốc NG Test Carba – 5 phát hiện vi khuẩn Gram âm tiết men carbapenemase. Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam). 2023;526.
2. **Trần Diệu Linh.** Nghiên cứu ở mức độ phân tử khả năng kháng carbapenem của một số vi khuẩn Gram âm phân lập từ bệnh nhân tại Bệnh viện Việt Đức và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Luận án tiến sĩ Y học. Đại học Quốc gia Hà Nội - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên. 2018.
3. **Võ Nguyễn Thúy Uyên NPHL, Nguyễn Thị Cẩm Hường.** Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, vi sinh và điều trị kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm trực khuẩn gram âm đa kháng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới năm 2020. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 2022;202-7.
4. **Phan Nữ Diệu Hồng MVT, Nguyễn Thị Ti Na, Võ Thị Phương Nhi.** Vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem phân lập tại Bệnh viện trung ương Huế. Tạp Chí Y Học Lâm Sàng. 2021;68.
5. **Lalaoui R JE, Bakour S, Ubeda C, Rolain JM.** Infections Due to Carbapenem-Resistant Bacteria in Patients With Hematologic Malignancies. Front Microbiol. 2020;11.
6. **Belkhair J, Nachat S, Rouhi S, Ouassif H, Abbassi S, Soraa N.** Evaluation of in vitro activity of ceftolozane-tazobactam in combination with other classes of antibacterial agents against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*-the EM200 study. New Microbes New Infect. 2021;41:100872.
7. **Lee YL, Hsueh PR.** Poor in vitro activity of ceftazidime/ avibactam, ceftolozane/ tazobactam, and meropenem/vaborbactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in India: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2018-2021. J Infect. 2023;87(1):e1-e4.
8. **Karlowsky JA, Wise MG, Hsieh TC, Lu HC, Chen WT, Cheng MH, et al.** Temporal and geographical prevalence of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the in vitro activity of ceftolozane/tazobactam and comparators in Taiwan-SMART 2012-2021. J Glob Antimicrob Resist. 2023;34:106-12.

BIỂU HIỆN CÁC KHÁNG NGUYÊN DÒNG TUYẾT Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾT XƯƠNG MỚI ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đỗ Thị Vinh An¹, Lê Lan Anh^{1,2}, Nguyễn Tuấn Tùng¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Chúng tôi đã đánh giá mối liên quan giữa biểu hiện của kháng nguyên dòng tủy trên tế bào plasmo và tiên lượng bệnh nhân. **Đối tượng và phương pháp:** Trạng thái biểu hiện của CD13, CD19, CD20, CD33, CD38, CD200, CD27, CD56, CD11c và CD117 đã được phân tích trên tế bào plasmo từ 58 bệnh nhân mới được chẩn đoán, sau đó bệnh nhân được điều trị hoá chất, đánh giá kết quả điều trị sau 8 đợt điều trị. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 61,47 (thấp nhất 33 tuổi, cao nhất 77 tuổi). Tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới (53,44%). Các đặc điểm lâm sàng và thông số xét nghiệm được phân tích như sau: lượng huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu, mô bệnh học tủy xương và các đặc điểm di truyền tế bào. CD13+ và CD33+ được phát hiện lần lượt ở 10,3% và 25,86%. Bệnh nhân đa u tủy xương CD33+ có lượng huyết sắc tố trung bình thấp ($p=0,021$) và số lượng tiểu cầu giảm ($p=0,018$) hơn đáng kể so với bệnh nhân CD33-. Nhóm bệnh nhân có CD33+ có tỷ lệ lui bệnh thấp hơn so với các nhóm kháng nguyên khác đồng biểu hiện trên các tế bào plasmo. Bệnh nhân có biểu hiện CD13 có

xu hướng khu trú plasmo thành nhiều đám lớn trong các khoang sinh máu trên mô bệnh học tủy xương. **Kết luận:** Nghiên cứu này cho thấy biểu hiện CD13 và CD33 có liên quan đến tiên lượng kém ở những bệnh nhân mắc đa u tủy xương, đề nghị phân tích thêm các dấu hiệu này trong chẩn đoán đa u tủy.

Từ khoá: đa u tủy xương, tiên lượng, kháng nguyên.

SUMMARY

EXPRESSION OF MYELOID ANTIGEN IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA AT THE CENTER OF HEMATOLOGY - BLOOD TRANSFUSION, BACH MAI HOSPITAL

Background: We evaluated the association between myeloid antigen's expression on plasma cells and patient prognosis. **Populations and Methods:** The expression status of CD13, CD19, CD20, CD33, CD38, CD200, CD27, CD56, CD11c, and CD117 was analyzed on plasma cells from 58 newly diagnosed patients who subsequently received chemotherapy, and the treatment outcomes were evaluated after 8 treatment cycles. **Results:** The mean age of the study group was 61.47 years (minimum 33 years, maximum 77 years). The proportion of male was higher than that of female (53.44%). The clinical characteristics and laboratory parameters analyzed were as follows: hemoglobin level, platelet count, bone marrow histopathology, and cytogenetic characteristics. CD13+ and CD33+

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Vinh An

SĐT: 0903451615

Email: vinhanbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

were detected in 10.3% and 25.86%, respectively. CD33+ multiple myeloma patients had significantly lower mean hemoglobin level ($p=0.021$) and platelet count ($p=0.018$) than CD33- patients. The CD33+ group of patients had a lower remission rate than other antigen groups co-expressed on plasma cells. Patients with CD13 expression tended to localize plasma cells in large clusters in hematopoietic compartments on bone marrow histopathology.

Keywords: multiple myeloma, prognosis, antigen.

I. TỔNG QUAN

Phân tích tế bào dòng chảy (flow cytometry - FCM) được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán và theo dõi các rối loạn về huyết học, chẳng hạn như bệnh bạch cầu cấp tính hoặc u lympho [1]. Phân tích tế bào dòng chảy các tế bào plasmo ở những bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh đa u tủy xương (ĐUTX) có thể phân biệt các quần thể tế bào plasmo ác tính hay plasmo bình thường trong tủy xương và có thể được sử dụng để xác định bệnh tồn dư tối thiểu trong quá trình điều trị.

Ở các tế bào plasmo có CD138+/CD38+, biểu hiện bất thường của CD56 kèm theo CD19- và CD27- cho thấy mối liên quan với bệnh ác tính. Giảm biểu hiện của CD56 và biểu hiện cao hơn của CD44 có liên quan đến sự xâm lấn ngoài tủy của các tế bào plasmo ác tính. Mặc dù nhiều nghiên cứu đã báo cáo mối liên quan giữa biểu hiện của một số kháng nguyên, bao gồm CD19, CD28, CD56 và CD117 với tiên lượng bệnh nhân, vẫn chưa có sự đồng thuận nào về trạng thái biểu hiện của kháng nguyên và sự liên quan lâm sàng của chúng [2,3].

Trong nghiên cứu của Sahara (2006) và Hyoeun Shim (2014) về biểu hiện CD33 và

CD13 cho thấy tác động tiên lượng tiềm tàng và có liên quan đến tỷ lệ sống sót chung thấp hơn (OS; $p = 0,001$ và $p = 0,025$) trong phân tích Kaplan-Meier. Phân tích đa biến cho thấy CD33 có khả năng tiên lượng độc lập về tỷ lệ sống sót không tiến triển ngắn hơn (PFS; $p = 0,037$) và OS ($p = 0,001$) với sự điều chỉnh các yếu tố tiên lượng lâm sàng [4,5]. Ở đây, chúng tôi tìm hiểu mối liên quan giữa biểu hiện của các kháng nguyên dòng tủy CD13, CD33 trên tế bào plasmo và tiên lượng của bệnh nhân được chẩn đoán mắc ĐUTX.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 58 bệnh nhân mới được chẩn đoán mới đa u tủy xương tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2023 đến tháng 12 năm 2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Các mẫu hút dịch tủy xương được lấy từ bệnh nhân mới được chẩn đoán nghi ngờ đa u tủy xương với các biểu hiện gồm đau xương, chụp X-quang xương có khuyết xương, canxi máu tăng, LDH tăng...

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang.

Phân tích tế bào dòng chảy được thực hiện trong điều kiện tế bào plasmo trên 10% trong các mẫu dịch tủy xương, ở các bệnh nhân ĐUTX mới. Các mẫu dịch tủy xương bị ly giải hồng cầu, sau đó được nhuộm bằng các tổ hợp kháng thể sau (FITC/PE/ECD/PC7/ PC. 5.5/APC/ APC750):

Tube 1. CD38/CD19/CD138/CD34/ CD45,

Tube 2. CD20/CD33/CD13/CD138/ CD45,

Tube 3. CD38/CD27/CD11c/CD45,

Tube 4. CD117/CD56/CD38/CD200/CD81/ CD45,

Tube 5. cyto-Kappa/cyto-Lambda/

CD138/CD45.

Để đánh giá biểu hiện kháng nguyên, các kháng nguyên được nhuộm và ủ tối, sau đó rửa bằng dung dịch PBS. Phân tán bên (SSC) và biểu hiện mức cao của CD38 được sử dụng để gating quần thể tế bào plasma. Độ dương tính với biểu hiện kháng nguyên được xác định khi dương tính >20% tế bào, các mẫu được phân tích trên máy Naviox Ex-hãng Becman Coulter, Mỹ. Đánh giá tồn dư tối thiểu (MRD) cũng được sử dụng panel trên, phân tích trên số lượng tế bào tối đa 3×10^6 tế bào.

Các đặc điểm của bệnh nhân được đánh giá hồi cứu, bao gồm các thông số xét nghiệm bao gồm lượng huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu, đặc điểm mô bệnh học trên sinh thiết tủy xương. Di truyền tế bào được

đánh giá bằng kỹ thuật FISH bao gồm IGH/FGFR t(4;14) và trisomy 1q (1q21).

Bệnh nhân được điều trị hoá chất phác đồ VRD hoặc VTD, sau 8 đợt điều trị được đánh giá tồn dư tối thiểu. Tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) được tính từ ngày chẩn đoán đến ngày tái phát, tiến triển bệnh hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Tỷ lệ sống chung (OS) được tính là thời gian từ ngày chẩn đoán đến ngày tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. Sử dụng test thống kê Chi-bình phương, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

58 bệnh nhân mắc ĐUTX đã được phân

tích, với 31 nam (53,4%) và 27 nữ (46,6%).

Đặc điểm cụ thể được mô tả ở bảng sau:

Bảng 1. Các đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị trung bình (+/- SD)
Độ tuổi trung bình	61,47 (33-77)
Giới nam/nữ	31/27
Lượng Hb (g/l)	98,2 (68-124)
Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)	197,5 (47-412)
IGH/FGFR t(4;14)	22/58

Biểu hiện của CD56, một dấu hiệu liên quan đến việc neo tế bào plasmo vào các cấu trúc mô đệm, được phát hiện ở 55,2% trường hợp (32/58). CD13 và CD33, các kháng

nguyên của dòng tủy, được phát hiện ở 10,3% (6/58) và 25,9% (15/58) trường hợp. CD117, một thụ thể tyrosine kinase được phát hiện ở 44,8% (26/58).

Bảng 2. Các biểu hiện kháng nguyên dòng tuỷ ở bệnh nhân nghiên cứu

Loại kháng nguyên – CD	Tỷ lệ % (số BN/tổng số)
CD13	10,3% (6/58)
CD33	25,9% (15/58)
CD56	55,2% (32/58)
CD117	44,8% (26/58)

Các kháng thể với các tổ hợp dương tính khác nhau có mức độ biểu hiện khác nhau của các tế bào plasmo trong tuỷ xương và trong đánh giá lui bệnh bằng tồn dư tối thiểu MRD. Nhóm bệnh nhân có các kháng thể

CD56+/CD117+/CD33+ biểu hiện đồng thời, có tỷ lệ lui bệnh thấp hơn so với các nhóm kháng nguyên khác đồng biểu hiện trên các tế bào plasmo (bảng 3).

Bảng 3. Kiểu hình biểu hiện kháng nguyên dòng tuỷ đồng thời trên tế bào plasmo ở bệnh nhân ĐUTX với tương quan tỷ lệ lui bệnh

Nhóm kháng nguyên	Số bệnh nhân	Tỷ lệ % MRD (min-max)
CD56+/CD117+/CD33+	8	2,262% (0,082-4,873)
CD56-/CD117+/CD33+	3	1,98% (0,097-3,251)
CD56+/CD117-/CD33+	4	0,936% (0,021-2,57)
CD56+/CD117+/CD33-	12	0,152% (0,009-0,436)
CD56+/CD117-/CD33-	8	0,061% (0,028-0,315)
CD56-/CD117+/CD33-	3	0,092% (0,017-1,023)

Nhóm các bệnh nhân ĐUTX có CD33+ có tình trạng thiếu máu và giảm tiểu cầu nặng

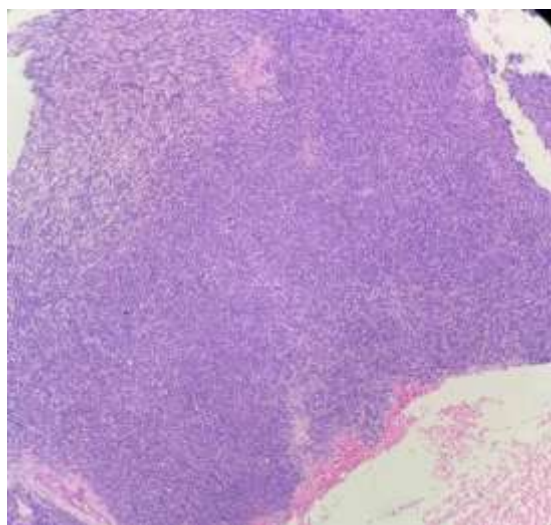
hơn nhóm bệnh nhân CD33- có ý nghĩa thống kê với $p=0,021$ (bảng 4)

Bảng 4. Mối tương quan giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX có CD33+ với thông số huyết sắc tố, số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi

Biểu hiện kháng nguyên	Lượng huyết sắc tố trung bình (g/l)	Số lượng tiểu cầu trung bình (G/l)
CD138+/CD33+	87	112
CD138+/CD33-	103	225

Biểu hiện CD13 không cho thấy mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng ngoại trừ kiểu khu trú thành nhiều đám lớn trong các

khoang sinh máu trên mô bệnh học tuỷ xương, thậm chí lấn át gần hoàn toàn các tế bào sinh máu khác (hình 1).



Hình 1. Các tế bào plasmo có biểu hiện kháng thể CD33+/CD13+/CD138+ lan tràn trên tiêu bản sinh thiết tủy xương

Bảng 5. Mối tương quan giữa nhóm bệnh nhân ĐUTX có CD33+ / CD13+ và CD33+/CD13- với tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống chung (OS)

Biểu hiện kháng nguyên	Tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) (tháng)	Tỷ lệ sống chung (OS) (tháng)
CD138+/CD33-/CD13-	24,5	28,6
CD138+/CD33+/CD13-	19,5	23,1
CD138+/CD33+/CD13+	18,5	21,2

Tỷ lệ sống không tiến triển (PFS) được tính từ ngày chẩn đoán đến ngày tái phát, tiến triển bệnh hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Tỷ lệ sống chung (OS) được tính là thời gian từ ngày chẩn đoán đến ngày tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Thời gian 26 tháng đã theo dõi bệnh nhân trong nghiên cứu, có 02 bệnh nhân có CD33+/CD13- và 01 bệnh nhân có CD33+/CD13+ đã tử vong, 02 bệnh nhân ghép tế bào gốc có tái phát sau ghép lần lượt là 05 và 06 tháng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy kháng nguyên

dòng tủy CD13 và CD33 có liên quan đến tiên lượng xấu ở bệnh nhân ĐUTX (bảng 5). Một nghiên cứu trước đây của Sahara N (2006) đã chỉ ra rằng tình trạng dương tính với CD33 có liên quan đến tỷ lệ thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu cao hơn [4]. Nghiên cứu của Hyoeun Shim cho thấy trong nghiên cứu các bệnh nhân ĐUTX có CD33+ và CD13+ có thời gian sống sót thấp hơn so với nhóm CD33- và CD13- [5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, các tế bào plasmo có CD33+ cao hơn tỷ lệ các tế bào có CD13+ như trong nghiên cứu của Hyoeun Shim, nhưng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Moshe Levy và tương đồng với một số

tác giả khác [6].

Đối với cơ chế của CD13 và CD33 trong tế bào plasmo, không có con đường nào được đề xuất. Chức năng bình thường của CD13 và CD33 trong tế bào dòng tủy là metalloproteinase phụ thuộc kẽm được neo vào tế bào như một protein xuyên màng loại II [7] và một phân tử kết dính tế bào phụ thuộc axit sialic có đuôi tế bào chất mang hai gốc tyrosine. Các dấu hiệu này đã được chứng minh là có mối tương quan với ung thư do khả năng di chuyển tăng lên của các tế bào ung thư dẫn đến khả năng xâm lấn cao và khả năng kháng thuốc với tỷ lệ sống sót sau 1 năm thấp hơn đáng kể ở ĐUTX [4]. Khi nghiên cứu về mối tương quan giữa CD13+, CD33+ và tiên lượng bệnh nhân ĐUTX, Dan Dan Li cũng nhận thấy thời gian thời gian sống thêm PFS của nhóm bệnh nhân CD33+ ngắn hơn so với nhóm CD33- (17,5 tháng và 25 tháng), tương tự với nhóm bệnh nhân CD13+ cũng có thời gian PFS thấp hơn (21 và 22 tháng) [8]. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân đa u tủy xương có CD33+/CD13+ có thời gian sống thêm PFS là 18,5 tháng ngắn hơn nhóm ĐUTX có CD33+/CD13- là 19,5 tháng và ngắn hơn nhóm CD33-/CD13- là 24,5 tháng.

Trong nghiên cứu của Hyoeun Shim các loại tế bào plasmo chưa trưởng thành và nguyên bào plasmo có liên quan đáng kể đến tình trạng dương tính với CD33. Điều này ám chỉ CD33+ liên quan đến loại tế bào plasmo tân sinh kém biệt hóa. Ngoài ra, bệnh nhân ĐUTX có CD13+ cho thấy kiểu thâm nhiễm cục bộ hoặc lan tỏa, điều này cho thấy

mối liên quan giữa biểu hiện kháng nguyên với các đặc điểm thâm nhiễm.

Biểu hiện của CD56+ trong nghiên cứu của chúng tôi là 55,2%, thấp hơn so với nghiên cứu của Harrington A. M. và cộng sự, nghiên cứu của ông có 80% bệnh nhân ĐUTX có CD56+. Biểu hiện kháng nguyên CD56 được coi như một trong các yếu tố phát triển các tế bào plasmo ác tính ngoài tủy xương [9].

CD117, thụ thể c-kit, dương tính 44,8% trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, theo nghiên cứu của Xusi và cộng sự CD117+ có liên quan đến tiên lượng tốt [2, 10]. Cơ chế được giải thích như sau: Biểu hiện CD117 có thể hoạt động như phân tử neo dẫn đến giảm sự lan rộng của tế bào plasmo để có tiên lượng tốt [10]. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân CD117+ không biểu hiện các đặc điểm bệnh khác nhau cũng như kết quả xấu hơn. Có thể là do tần suất dương tính với CD117 thấp trong nghiên cứu hiện tại, có thể là do đích đến khác nhau của tế bào plasma tân sinh.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, nghiên cứu này cho thấy biểu hiện của CD33 trong tế bào plasmo ở bệnh nhân mắc ĐUTX có thể liên quan đến tiên lượng xấu độc lập với các yếu tố tiên lượng khác. Cần nghiên cứu thêm để làm rõ vai trò của các dấu hiệu này trong quá trình sinh bệnh ĐUTX.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Craig F. E. and Foon K. A., Flow

- cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms, *Blood*. (2008) 111, no. 8, 3941–3967, <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-120535>.
2. **Paiva B., Almeida J., Perez-Andres M., Mateo G., López A., Rasillo A., Vídriales M.-B., López-Berges M.-C., San Miguel J. F., and Orfao A.**, Utility of flow cytometry immunophenotyping in multiple myeloma and other clonal plasma cell-related disorders, *Cytometry B: Clinical Cytometry*. (2010) 78, no. 4, 239–252, <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20512>.
3. **Johnsen H. E., Bogsted M., Klausen T. W., Gimsing P., Schmitz A., Kjærsgaard E., Damgaard T., Voss P., Knudsen L. M., Mylin A. K., Nielsen J. L., Björkstrand B., Gruber A., Lenhoff S., Remes K., Dahl I. M., Fogd K., and Dybkær K.**, Multiparametric flow cytometry profiling of neoplastic plasma cells in multiple myeloma, *Cytometry B: Clinical Cytometry*. (2010) 78, no. 5, 338–347, <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20523>.
4. **Sahara N., Ohnishi K., Ono T., Sugimoto Y., Kobayashi M., Takeshita K., Shigeno K., Nakamura S., Naito K., Tamashima S., Nara K., Tobita T., Takeshita A., and Ohno R.**, Clinicopathological and prognostic characteristics of CD33-positive multiple myeloma, *European Journal of Haematology*. (2006) 77, no. 1, 14–18, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00661.x>.
5. **Hyoeun Shim, Joo Hee Ha, Hyewon Lee, Ji Yeon Sohn, Hyun Ju Kim, Hyeon-Seok Eom, Sun-Young Kong**, Expression of Myeloid Antigen in Neoplastic Plasma Cells Is Related to Adverse Prognosis in Patients with Multiple Myeloma, *BioMed Research International* Volume 2014, Issue 1, <https://doi.org/10.1155/2014/893243>.
6. **Moshe Levy, Jonathan Keats, Sheri Skerget, Dragan Cicic**, CD33 Is Expressed in a Significant Subset of Multiple Myeloma Patients in the US and May Represent a Viable Therapeutic Target *Blood* (2017) 130 (Supplement 1): 5378. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.5378.5378
7. **Riemann D., Kehlen A., and Langner J.**, CD13—not just a marker in leukemia typing, *Immunology Today*. (1999) 20, no. 2, 83–88, [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(98\)01398-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(98)01398-X).
8. **Dan-Dan LI; Hai-Long XIA; Xiao-Mei SUN; Zhi-Qiang LIU; Shu-Ying ZHANG; Qian LIU**. The Relationship between the Expressions of CD33 and CD13 and the Prognosis of Patients with Multiple Myeloma, *Journal of Experimental Hematology*; (6): 146-151, 2022. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-928684>.
9. **Harrington A. M., Hari P., and Kroft S. H.**, Utility of CD56 immunohistochemical studies in follow-up of plasma cell myeloma, *American Journal of Clinical Pathology*. (2009) 132, no. 1, 60–66, <https://doi.org/10.1309/AJCPOP7TQ3VHHKPC>.
10. **Xu Si, Jing Zhao, Yichuan Song, Wenxuan Fu, Rui Zhang**; Prognostic value of the expression of CD27 and CD117 in newly diagnosed multiple myeloma patients; *BMC Immunology*, 2025, 26:40; DOI: 10.1186/s12865-025-00719-2.

ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH MIỄN DỊCH, BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN TẾ BÀO VÀ PHÂN TỬ TRÊN BỆNH BẠCH CẦU CẤP TIỀN TUY TẾ BÀO

Cao Sỹ Luân^{1,3}, Phạm Kim Thanh¹, Lê Nguyễn Kim Dung¹,
Trần Thế Vinh¹, Bùi Thị Diễm Kiều⁴, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm phân tích đặc điểm kiểu hình miễn dịch HLA-DR và bất thường di truyền tế bào và phân tử với chuyển vị t(15;17)/tổ hợp gen PML-RARA trong bệnh bạch cầu cấp tiền tủy bào (AML-M3). **Đối tượng và phương pháp:** Người bệnh được chẩn đoán bệnh AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 dựa trên kết quả tủy đồ tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV. TMHH) từ tháng 01/2022 đến 03/2025, có gửi mẫu máu hoặc tủy xương để khảo sát chuyển vị t(15;17) bằng kỹ thuật FISH và tổ hợp gen PML-RARA bằng kỹ thuật RT-PCR, có thực hiện xét nghiệm dấu ấn miễn dịch để xác định kiểu hình miễn dịch HLA-DR. **Kết quả:** Trên tổng số 70 người bệnh AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 được khảo sát, thì có 63 trường hợp (90,0%) có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính. Trong đó, 60 trường hợp (85,7%) có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, 3 trường hợp (4,3%) không có chuyển vị t(15;17) và không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, trong đó, có 1 trường hợp mặc dù không có

chuyển vị t(15;17) nhưng có bất thường NST 15 với 3 tín hiệu NST 15q24. Trong 7 trường hợp (10,0%) còn lại có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính thì có 5 trường hợp (7,1%) có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, và 2 trường hợp không phát hiện chuyển vị t(15;17) cũng như không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. **Kết luận:** Từ kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn người bệnh được chẩn đoán AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính đi kèm với bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử là có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Ngoài ra, vẫn có một tỷ lệ nhất định người bệnh AML-M3 mang kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính nhưng có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Như vậy, để chẩn đoán xác định AML-M3 cần thực hiện khảo sát bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử gồm chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA chứ không chỉ phân tích kiểu hình miễn dịch HLA-DR.

Từ khóa: Bạch cầu cấp tiền tủy bào, kiểu hình miễn dịch HLA-DR, chuyển vị t(15;17), tổ hợp gen PML-RARA.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE AND CYTOGENETIC AND MOLECULAR ABNORMALITIES IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Objective: This study aims to analyze

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Cửu Long

⁴Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: xinhpt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

characteristics of HLA-DR immunophenotype and cytogenetic and molecular abnormalities in acute promyelocytic leukemia (AML-M3). **Subjects and methods:** Patients diagnosed with AML-M3 and AML not excluded M3 at the Hematology and Blood Transfusion Hospital (TMHH) from January 2022 to March 2025, with blood or bone marrow samples sent to determine the t(15;17) translocation by FISH technique and the PML-RARA fusion gene by RT-PCR technique, with the result of HLA-DR immunophenotype. **Results:** In 70 patients with AML-M3 and AML not excluding M3, 63 cases (90.0%) had a negative HLA-DR immunophenotype. Of these, 60 cases (85.7%) had t(15;17) translocation and expressed the PML-RARA fusion gene, 3 cases (4.3%) did not have t(15;17) translocation and did not express the PML-RARA fusion gene, of which 1 case, although not having t(15;17) translocation, had abnormality in chromosome 15 with 3 chromosome 15q24 signals. Of the remaining 7 cases (10.0%) with positive HLA-DR immunophenotype, 5 cases (7.1%) had t(15;17) translocation and expressed the PML-RARA fusion gene, and 2 cases did not detect t(15;17) translocation and also did not express the PML-RARA fusion gene. **Conclusion:** The results of the study showed that the majority of patients with AML-M3 and AML not yet excluded M3 had a negative HLA-DR immunophenotype accompanied by cytogenetic and molecular abnormalities such as t(15;17) translocation and expression of PML-RARA fusion gene. In addition, there was still a certain proportion of AML-M3 patients with a positive HLA-DR immunophenotype but had t(15;17) translocation and expression of PML-RARA fusion gene. Thus, to definitively diagnose AML-M3, it is necessary to survey cytogenetic and molecular abnormalities, including t(15;17) translocation

and PML-RARA fusion gene, not just analyze the HLA-DR immunophenotype.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, HLA-DR immunophenotype, t(15;17) translocation, PML-RARA fusion gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (Acute Myelocyte Leukemia - AML) là một nhóm bệnh lý huyết học ác tính có nguồn gốc từ các tế bào gốc tạo máu, với biểu hiện lâm sàng và tiên lượng rất đa dạng. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), AML được phân nhóm dựa trên các đặc điểm lâm sàng, hình thái tế bào, kiểu hình miễn dịch, di truyền tế bào và sinh học phân tử. Trong đó, bạch cầu cấp tiền tủy bào (Acute Promyelocytic Leukemia – APL) được phân loại là một thể đặc biệt của AML, được phân nhóm AML-M3 trong hệ thống phân loại FAB (hệ thống phân loại Pháp - Mỹ - Anh). Bệnh đặc trưng bởi sự tích lũy các tiền tủy bào (Promyelocyte) trong tủy xương. Cơ chế bệnh sinh là do xảy ra chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể (NST) 15 và NST 17 dẫn tới hình thành tổ hợp gen bất thường PML-RARA ở các tế bào ác tính [1].

AML-M3 với chuyển vị t(15;17)(q22;q21)/tổ hợp gen PML-RARA có các đặc điểm hình thái học đặc trưng. Nếu chẩn đoán lâm sàng không được nhận biết sớm, bệnh có thể diễn tiến nhanh và đe dọa tính mạng. Người bệnh có thể phát sinh rối loạn đông máu, dẫn đến nguy cơ chảy máu nghiêm trọng và tử vong. Tuy nhiên, nhờ vào sự cải thiện trong các phương pháp chẩn đoán và việc khởi động việc điều trị sớm với acid all-trans retinoic (ATRA) kết hợp arsenic trioxide, tiên lượng bệnh đã được cải

thiện đáng kể. AML-M3 có kiểu hình miễn dịch điển hình là âm tính với CD34 và HLA-DR. Tuy nhiên, kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính cũng có thể được ghi nhận ở một số trường hợp AML không phải AML-M3 [1], [2].

Trong AML, việc sử dụng các marker bề mặt tế bào để phân loại và chẩn đoán là một công cụ thiết yếu. Trong đó, HLA-DR là một kháng nguyên MHC lớp II được biểu hiện phổ biến trên các tế bào blast, ngoại trừ trong thể AML-M3. Tuy nhiên, sự hiện diện hay vắng mặt của HLA-DR không hoàn toàn đặc hiệu cho thể AML-M3. Một số nghiên cứu trước đây đã ghi nhận kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính trong một số trường hợp AML không phải AML-M3. Trong khi đó, hình thái tế bào và kiểu hình miễn dịch của các trường hợp này có thể tương tự như AML-M3, dẫn đến khả năng chẩn đoán sai nếu không thực hiện thêm phân tích di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác nhận có hay không chuyển vị t(15;17)/tổ hợp gen PML-RARA [3], [4], [5].

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) khảo sát chuyển vị t(15;17) và xác định tổ hợp gen PML-RARA bằng kỹ thuật RT-PCR trên người bệnh được chẩn đoán AML-M3 có kết quả phân tích kiểu hình miễn dịch HLA-DR BV.TMHH để xác định mối liên quan giữa kiểu hình miễn dịch và bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử trên người bệnh AML-M3 nhằm giúp bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, kịp thời và cải thiện tiên lượng

cho người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

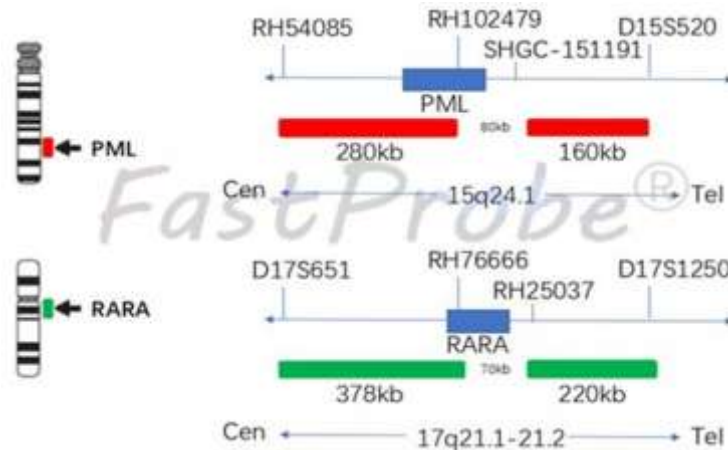
Người bệnh được chẩn đoán bệnh AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 dựa trên kết quả tủy đồ tại BV. TMHH từ tháng 01/2022 đến 03/2025 có gửi mẫu máu hoặc tủy xương để khảo sát chuyển vị t(15;17) bằng kỹ thuật FISH và tổ hợp gen PML-RARA bằng kỹ thuật RT-PCR, có thực hiện xét nghiệm dấu ấn miễn dịch để xác định kiểu hình miễn dịch HLA-DR.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca.

Phương pháp tiến hành:

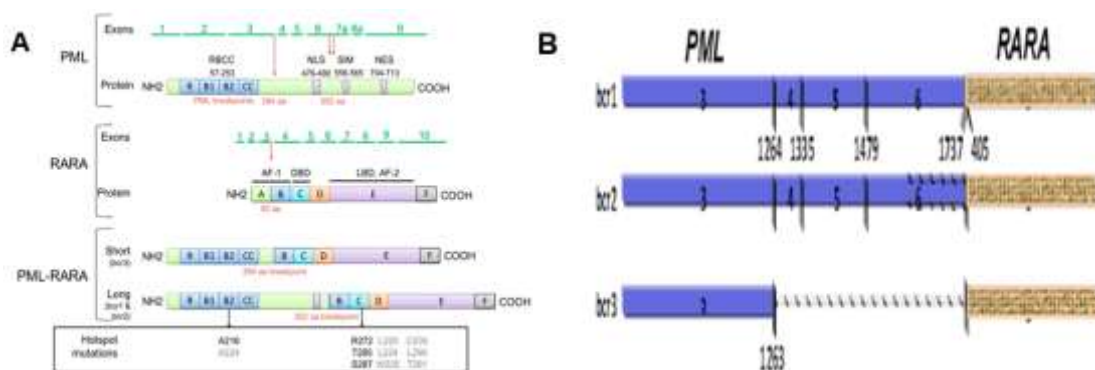
Kỹ thuật FISH: Thu thập 4 mL máu ngoại vi hoặc 2 mL tủy xương của người bệnh trong chống đông heparin và được thu hoạch trực tiếp không qua nuôi cấy để thu hoạch tế bào bạch cầu và cố định tế bào trên tiêu bản. Tiêu bản tế bào và đoạn dò được biến tính bằng máy ThermoBrite ở 75°C trong 5 phút với đoạn dò đặc hiệu PML-RARA Translocation, Dual Fusion Probe (Hình 1). Tiếp tục ủ qua đêm ở 37°C trong 18 đến 20 giờ. Sau khi ủ, rửa tiêu bản để loại bỏ những mẫu dò không bắt cặp đặc hiệu bằng dung dịch 0,4 x SSC/0,3% NP-40 ở 73°C trong 2 phút, và dung dịch 2 x SSC/0,1% NP-40 ở nhiệt độ phòng trong 1 phút. Để khô tiêu bản và phủ 5-7 μ L dung dịch DAPI counterstain. Cho tiêu bản vào tủ lạnh âm 20°C trong khoảng 30 phút sau đó phân tích xác định bất thường nhiễm sắc thể trên 200 tế bào dưới kính hiển vi huỳnh quang BX51 (Olympus).



Hình 1. Cấu trúc đoạn dò PML/RARA

Kỹ thuật RT-PCR: Thu thập 4 mL máu ngoại vi hoặc 2 mL tủy xương của người bệnh trong chống đông EDTA, sử dụng dung dịch đệm RBC Lysis buffer để ly giải hồng cầu, thu nhận tế bào có nhân (phần lớn là bạch cầu) và lưu trữ cùng trizol. Sử dụng dung dịch phá màng để giải phóng RNA từ trizol đồng thời biến tính protein, sử dụng các dung dịch rửa để loại bỏ các thành phần không mong muốn. RNA được chuyển thành cDNA sử dụng bộ kit PrimeScript RT Master và được kiểm tra chất lượng cDNA bằng cặp mồi trên gen ABL. Phản ứng PCR được thực hiện gồm có 1 μ L cDNA, 0,75 μ L (10 μ M) mỗi xuôi PML-C2 (5' AGC GCG ACT ACG AGG AGA T 3') và 0,75 μ L (10 μ M) mỗi

ngược RARA-D (5' CTG CTG CTC TGG GTC TCA AT 3') với 14 μ L GotaqTM DNA Polymerase (Promega) trong 15 μ L thể tích phản ứng. Chương trình luân nhiệt gồm 95 $^{\circ}$ C trong 2 phút; 45 chu kỳ với 95 $^{\circ}$ C trong 30 giây, 65 $^{\circ}$ C trong 30 giây, 72 $^{\circ}$ C trong 1 phút; và hoàn thành phản ứng với 72 $^{\circ}$ C trong 3 phút. Sau đó, sản phẩm được điện di trên thạch 1,5% chứa ethidium bromide trong dung dịch TBE và quan sát kết quả bằng hệ thống Gel Doc EQ (Biorad, Mỹ). Kết quả dương tính tổ hợp gen PML-RARA với kiểu bcr1 và bcr3 có băng tương ứng là 688 bp và 289 bp. Điểm gãy trên exon 6 thay đổi nên kiểu bcr2 có kích thước băng thay đổi giữa băng bcr1 và bcr3 (Hình 2).



Hình 2. Cấu trúc tổ hợp gen PML-RARA tương ứng với 3 vùng điểm gãy trên gen PML nối với exon 3 của gen RARA

(A) Cấu trúc tổ hợp gen PML-RARA; (B) Vị trí của 3 vùng điểm gãy trên gen PML nối với exon 3 của gen RARA

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định có 70 người bệnh chẩn đoán AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 dựa trên kết quả tủy đồ, được thực hiện xét nghiệm tìm chuyển vị t(15;17) và/hoặc tổ hợp gen PML-RARA và đã có kết quả dấu ấn miễn dịch HLA-DR. Trong đó, có 66 ca (chiếm 94,3%) được chẩn đoán xác định là AML-M3 dựa trên đặc điểm lâm sàng và kết quả tủy đồ, có 4 ca (5,7%) có chẩn đoán là AML chưa loại trừ thể M3. Độ tuổi trung bình của người bệnh tại thời điểm chẩn đoán là 31,8 tuổi. Về

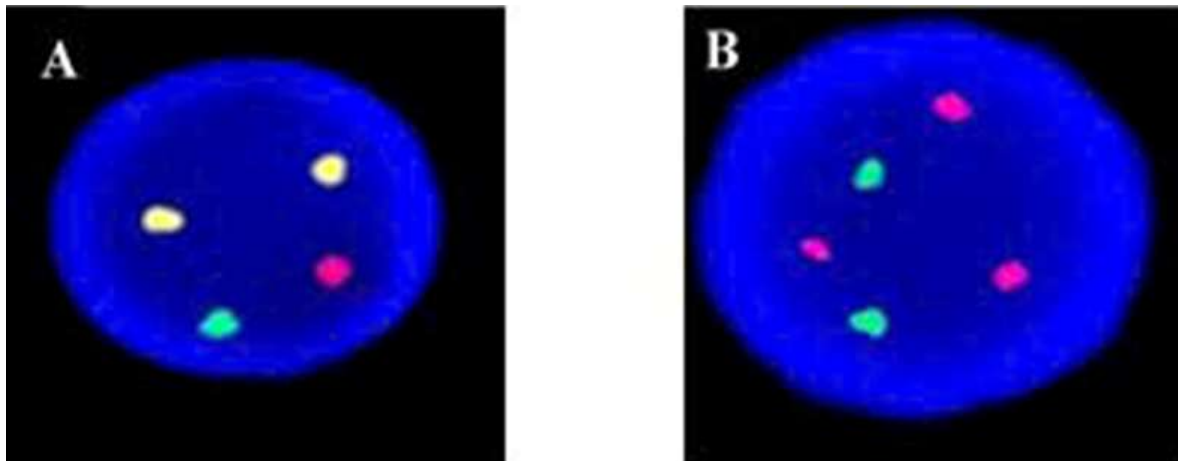
giới tính, nam và nữ chiếm tỷ lệ bằng nhau. Dựa trên kết quả xét nghiệm RT-PCR có 65 ca (92,9%) biểu hiện tổ hợp gen PML/RARA và có 5 ca (5,7%) không biểu hiện tổ hợp gen này, trong đó số ca có kiểu bản sao bcr1 và bcr 2 chiếm tỉ lệ khá cao với 44 ca (62,9%), tiếp theo là kiểu bản sao bcr3 với 19 ca chiếm 27,1%, còn lại là kiểu bản sao bcr2 có 2 ca chiếm 2,9%. Bên cạnh đó, kết quả FISH cho kết quả là có 66 ca (94,3%) có bất thường trên NST 15 và 17, trong đó có 65 ca (92,9%) có chuyển vị t(15;17) và 1 ca (1,4%) có 3 tín hiệu NST 15q24.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Đặc điểm		Người bệnh (n=70)
Chẩn đoán	AML-M3	66 (94,3%)
	AML chưa loại trừ M3	4 (5,7%)
Tuổi lúc chẩn đoán		31,8
Giới tính (n,%)	Nam	35 (50%)
	Nữ	35 (50%)
RT-PCR	Có biểu hiện PML/RARA	65 (92,9%)
	Không biểu hiện PML/RARA	5 (7,1%)
Kiểu bản sao gen PML/RARA	bcr1 và bcr2	44 (62,9%)
	bcr3	19 (27,1%)
	bcr2	2 (2,9%)
FISH	Có bất thường	66 (94,3%)
	Không phát hiện bất thường	4 (5,7%)
Kiểu bất thường di truyền tế bào	Có chuyển vị t(15;17)	65 (92,9%)
	3 tín hiệu NST 15q24	1 (1,4%)

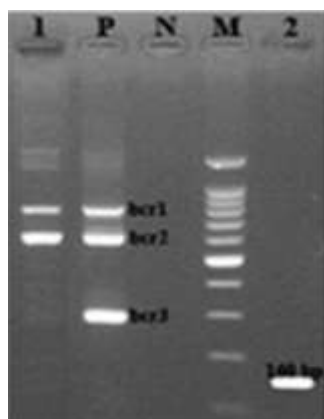
Chuyển vị t(15;17) được phát hiện dựa vào kết quả FISH bằng cách nhận diện các tín hiệu màu huỳnh quang xanh lá, đỏ và vàng trên mỗi tế bào (Hình 3). Tổ hợp gen PML-RARA được nhận diện bằng kỹ thuật RT-PCR dựa vào các

băng so với chứng dương được sử dụng. Băng thấp nhất là bcr3 với kích thước 289 bp, băng cao nhất là bcr1 với kích thước 688 bp và các băng có kích thước thay đổi nằm giữa bcr1 và bcr3 là bcr2 (Hình 4).



Hình 3. Kết quả khảo sát chuyển vị $t(15;17)$ bằng kỹ thuật FISH với tín hiệu màu đỏ của NST 15q24, tín hiệu màu xanh lá của NST 17q21, tín hiệu màu vàng là tổ hợp của NST 15q24 và 17q21

(A) Tế bào có chuyển vị $t(15;17)$; (B) tế bào bất thường với 3 tín hiệu NST 15q24.



1: mẫu bệnh nhân
P: chứng dương
N: chứng âm
M: thang chuẩn
2: kiểm tra chất lượng cDNA

Hình 4. Kết quả minh họa điện di sản phẩm RT-PCR xác định tổ hợp gen PML-RARA với kích thước băng tương ứng với các kiểu bản sao $bcr1$, $bcr2$ và $bcr3$

Trong 70 người bệnh AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 được khảo sát, có 63 trường hợp (90,0%) có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính. Trong đó, 60 trường hợp (85,7%) có chuyển vị $t(15;17)$ (Hình 3A) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, 3 trường hợp (4,3%) không có chuyển vị $t(15;17)$ và không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, trong đó, có 1 trường hợp mặc dù không có

chuyển vị $t(15;17)$ nhưng có bất thường NST 15 với 3 tín hiệu NST 15q24 (Hình 3B). Trong 7 trường hợp (10,0%) còn lại có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính thì có 5 trường hợp (7,1%) có chuyển vị $t(15;17)$ và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA, 2 trường hợp không phát hiện chuyển vị $t(15;17)$ cũng như không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Kết quả được tổng hợp như Bảng 2.

Bảng 2. Mối tương quan giữa kiểu hình miễn dịch HLA-DR và bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử trên người bệnh được chẩn đoán AML-M3

	HLA-DR âm tính (%)	HLA-DR dương tính (%)	Tổng số (%)	p
Có t(15;17)/biểu hiện PML-RARA (%)	60 (85,7%)	5 (7,1%)	65 (92,9%)	>0,05
Không có t(15;17)/không biểu hiện PML-RARA (%)	3 (4,3%)	2 (2,9%)	5 (7,1%)	
Tổng số (%)	63 (90,0%)	7 (10,0%)	70 (100%)	

Ngoài ra, trong 5 người bệnh được chẩn đoán AML chưa loại trừ M3, có 3 trường hợp (60%) có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính, và tất cả đều không phát hiện chuyển vị t(15;17) cũng như không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Trong khi đó, 2 trường hợp (40%) còn lại thì có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính gồm 1 trường hợp có chuyển vị t(15;17) và biểu

hiện tổ hợp gen PML-RARA, 1 trường hợp không có chuyển vị t(15;17) và không biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA (Bảng 3). Kết quả phân tích mối tương quan cho thấy không có mối liên hệ giữa kiểu hình miễn dịch HLA-DR với bất thường di truyền tế bào và phân tử với chuyển vị t(15;17)/tổ hợp gen PML-RARA ($p>0,05$).

Bảng 3. Mối tương quan giữa kiểu hình miễn dịch HLA-DR và bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử trên người bệnh được chẩn đoán AML chưa loại trừ M3

	HLA-DR âm tính (%)	HLA-DR dương tính (%)	Tổng số (%)
Có t(15;17)/biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA (%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)
Không có t(15;17)/biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA (%)	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)
Tổng số (%)	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)

IV. BÀN LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 70 người bệnh được chẩn đoán AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 dựa trên kết quả tủy đồ thì phần lớn các trường hợp có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính (90%) và bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử là có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA (92,9%). Kết quả này phù

hợp với các nghiên cứu trước đó, cụ thể trong nghiên cứu của Rahman K và cộng sự cũng báo cáo tỷ lệ người bệnh AML-M3 có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính là 90%, còn trong nghiên cứu của Victoria YL thì phát hiện trên 95% người bệnh AML-M3 có chuyển vị t(15;17) [6], [7].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn người bệnh được khảo sát có

kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính và có bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử là chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA (85,7%). Từ kết quả này cho thấy có mối tương quan giữa kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính và có bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử là chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA ở người bệnh được chẩn đoán AML-M3. Trong khi đó, theo Weir EG và cộng sự, trong 248 người bệnh AML được phân tích miễn dịch dòng chảy, phát hiện 43 người bệnh không biểu hiện HLA-DR, trong số này, có 21 trường hợp (48,8%) là AML-M3 với chuyển vị t(15;17), 22 ca còn lại thuộc các phân nhóm khác của AML. Kết quả của nghiên cứu của Weir EG cũng cho thấy rằng mặc dù AML-M3 là thể phổ biến nhất của AML có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính, nhưng cũng có một tỷ lệ đáng kể các trường hợp AML không phải AML-M3 cũng có thể không biểu hiện kháng nguyên này. Sự trùng lặp trong biểu hiện miễn dịch học giữa các nhóm có thể dẫn đến nhầm lẫn trong chẩn đoán nếu không có xác nhận bằng kỹ thuật phân tử. Do đó, sự vắng mặt của HLA-DR không nên được sử dụng như một chỉ dấu duy nhất để chẩn đoán AML-M3. Việc phát hiện chuyển vị t(15;17) bằng kỹ thuật FISH và biểu hiện tổ gen PML-RARA bằng RT-PCR là cần thiết để chẩn đoán AML-M3. Ngoài ra, chưa có bằng chứng cho thấy HLA-DR âm tính có ảnh hưởng tiêu cực hoặc tích cực đến tiên lượng. Biểu hiện HLA-DR dương tính như là một đặc điểm miễn dịch học có liên quan đến quá trình biệt hóa,

nhưng không đóng vai trò tiên lượng độc lập [5].

Chúng tôi cũng xác định có 10% người bệnh AML-M3 được khảo sát có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính, trong số đó, vẫn có khoảng 7% người bệnh phát hiện có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Từ kết quả này cho thấy kiểu hình miễn dịch HLA-DR không hoàn toàn đặc hiệu cho người bệnh AML-M3 mà cần phải xác nhận bằng khảo sát bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử gồm chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA ở các trường hợp có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính. Người bệnh AML-M3 có kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính cũng được báo cáo trong nghiên cứu của Mathew A và cộng sự, mặc dù hình thái học gợi ý chẩn đoán AML-M3, nhưng kết quả phân tích kiểu hình miễn dịch là HLA-DR dương tính. Tuy nhiên, các triệu chứng lâm sàng, biểu hiện rối loạn đông máu, và đặc biệt là có bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử gồm chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA đã xác nhận chẩn đoán là AML-M3 [7].

Ngoài ra, kết quả phân tích kiểu hình miễn dịch HLA-DR và bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử gồm chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA trên 5 người bệnh được chẩn đoán AML chưa loại trừ M3 cho thấy có 3 trường hợp là mang kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính, và chỉ có 1 trường hợp là phát hiện có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Kết quả này cho thấy kiểu hình miễn

dịch HLA-DR âm tính vẫn có thể xuất hiện trên các thể bệnh chưa khẳng định chẩn đoán là AML-M3. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đó, như trong nghiên cứu của Li P và cộng sự, mô tả 191 người bệnh AML không phải M3, trong đó 32 ca có kiểu hình miễn dịch CD34-HLA-DR(-), chiếm 16,7%. Kiểu hình miễn dịch này gần giống với AML-M3 nhưng không có chuyển vị t(15;17), gợi ý rằng có thể tồn tại các cơ chế bệnh sinh khác nhau [1]. Tương tự, trong nghiên cứu của **Wetzler M và cộng sự** trên 182 ca AML cũng xác định được 18 ca AML-M3 và 8 ca có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính nhưng không thuộc nhóm AML-M3 [5].

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn người bệnh được chẩn đoán AML-M3 và AML chưa loại trừ M3 có kiểu hình miễn dịch HLA-DR âm tính đi kèm với bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử là có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Ngoài ra, vẫn có một tỷ lệ nhất định người bệnh AML-M3 mang kiểu hình miễn dịch HLA-DR dương tính nhưng có chuyển vị t(15;17) và biểu hiện tổ hợp gen PML-RARA. Như vậy, để chẩn đoán xác định AML-M3 cần thực hiện khảo sát bất thường di truyền tế bào và sinh học phân tử gồm chuyển vị t(15;17) và tổ hợp gen PML-RARA chứ không chỉ phân tích kiểu hình miễn dịch HLA-DR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Li P, Liu L, Zhou F.** A distinct subgroup of AML resembling the APL immunophenotype is associated with DIC. *BMC Cancer*. 2024;24:1576.
2. **Mathew A, Shruthi MB, Kumar S.** A rare presentation of acute promyelocytic leukemia with HLA-DR positivity. *Clin Case Rep*. 2021;9(12):e05134.
3. **Gupta A, Mishra DK, Chandy M, Parihar M.** Human leucocytic antigen-DR negative acute myeloid leukemia: A diagnostic dilemma for hematopathologist. *Clin Cancer Investig J*. 2014;3(5):383–386.
4. **Roerden M, Märklin M, Salih HR, Bethge WA, Klein R, Rammensee HG, et al.** Expression levels of HLA-DR in acute myeloid leukemia: implications for antigenicity and clinical outcome. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(9):2232–2240.
5. **Wetzler M, McElwain BK, Stewart CC, Blumenson L, Mortazavi A, Ford LA, et al.** HLA-DR antigen-negative acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003;17(4):707–715.
6. **Victoria YL and Steven WL.** t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*. 2023; 2: 108.
7. **Rahman K, Gupta R, Singh MK, Sarkar MK, Gupta A, Nityanand S.** The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2018 Apr;40(2):144-151.
8. **Krishnan AAAM, Ling CHS, Tohit ERM, Seman Z.** Molecular and Immunophenotyping Characteristics of non-APML, CD34 and HLA-DR Negative Acute Myeloid Leukaemia. *Malays J Med Health Sci*. 2024;20(SUPP11):10–15.

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ BỆNH TỒN LƯU TỐI THIỂU TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ U LYMPHO

Đinh Gia Khánh^{1,2}, Nguyễn Oanh Thùy Linh¹, Cao Sỹ Luân¹, Trịnh Thùy Dương¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal Residual Disease – MRD) là một chỉ dấu sinh học có giá trị trong theo dõi điều trị các bệnh lý u lympho, đặc biệt giúp phát hiện sớm các trường hợp có nguy cơ tái phát dù đã đạt lui bệnh trên lâm sàng và hình ảnh học. Trong khi các ứng dụng MRD đã được tích hợp vào hướng dẫn điều trị ở một số bệnh lý huyết học khác như bạch cầu cấp, việc theo dõi MRD ở bệnh nhân u lympho hiện vẫn chưa được triển khai rộng rãi trong thực hành thường quy, chủ yếu do hạn chế về phương pháp và bằng chứng lâm sàng đồng thuận.

Hiện nay, nhiều kỹ thuật đã được phát triển để phát hiện MRD, bao gồm tế bào học dòng chảy (Multicolor Flow Cytometry – MFC), sinh học phân tử như PCR thời gian thực (RQ-PCR), PCR giọt kỹ thuật số (digital droplet PCR – ddPCR), và giải trình tự thế hệ mới (Next-generation sequencing – NGS). Bên cạnh đó, phân tích DNA khối u lưu hành (circulating tumor DNA – ctDNA) trong máu ngoại vi nổi lên như một phương pháp không xâm lấn đầy hứa hẹn. Ngược lại, PET/CT – dù là công cụ đánh giá đáp ứng chuyển hóa phổ biến – không phù hợp

để phát hiện MRD do giới hạn về độ nhạy. Bài viết này nhằm tổng quan các kỹ thuật hiện có trong phát hiện MRD ở bệnh lý u lympho, tập trung vào đặc điểm kỹ thuật, ưu nhược điểm, cũng như tiềm năng ứng dụng lâm sàng của từng phương pháp.

Từ khoá: DNA tự do ngoại bào, DNA khối u lưu hành, u lympho, Bệnh tồn lưu tối thiểu.

SUMMARY

METHODS FOR ASSESSING MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN THE THERAPEUTIC MONITORING OF LYMPHOMA

Minimal residual disease (MRD) is a valuable biomarker in the monitoring of lymphoma treatment, particularly for identifying patients at risk of relapse despite achieving clinical and radiologic remission. While MRD assessment has been incorporated into routine clinical practice in certain hematologic malignancies such as acute leukemias, its application in lymphoma remains limited. This is primarily due to technical challenges and the lack of standardized clinical guidelines.

Currently, several methods are available for MRD detection, including multicolor flow cytometry (MFC), molecular techniques such as real-time quantitative PCR (RQ-PCR), digital droplet PCR (ddPCR), and next-generation sequencing (NGS). Among these, the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA) has emerged as a promising non-invasive approach. In contrast, PET/CT – although widely used to evaluate

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Gia Khánh

SĐT: 0387870506

Email: dinhgiakhanh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

metabolic response – lacks the sensitivity required for MRD detection and is not considered a suitable method for this purpose.

This review provides an overview of current techniques for MRD detection in lymphoma, focusing on their technical characteristics, advantages and limitations, and potential clinical applications.

Keywords: cell-free DNA, Circulating tumor DNA, Minimal Residual Disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho (lymphoma) là nhóm bệnh lý ác tính của hệ tạo máu, khởi phát từ các bất thường của mô lympho, có thể xảy ra trong hạch lympho hoặc tại các vị trí ngoài hạch. Đây là nhóm ung thư huyết học phổ biến thứ hai tại Việt Nam, chỉ sau bệnh bạch cầu. Về mặt phân loại, u lympho được chia thành hai nhóm chính gồm u lympho Hodgkin (chiếm khoảng 10 – 15%) và u lympho không Hodgkin (chiếm khoảng 85 – 90%), với đặc điểm sinh học và chiến lược điều trị khác biệt. Mỗi nhóm bệnh lại bao gồm nhiều thể dưới theo nguồn gốc tế bào bệnh và các đặc điểm miễn dịch học, di truyền học khác nhau [1].

Trong những thập niên gần đây, điều trị u lympho đã có nhiều bước tiến vượt bậc nhờ sự phát triển của hóa trị, miễn dịch học và các liệu pháp nhắm trúng đích. Tuy nhiên, việc phân tầng nguy cơ, đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi tái phát vẫn đóng vai trò then chốt trong tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

Tiên lượng và kết quả điều trị u lympho chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, bao gồm thể trạng bệnh nhân, đặc điểm mô học – miễn dịch học, bất thường di truyền, giai đoạn bệnh và đặc biệt là mức độ đáp ứng với điều trị ban đầu. Các thời điểm quan trọng để

đánh giá đáp ứng bao gồm giữa điều trị, sau kết thúc điều trị và trong quá trình theo dõi lâu dài. Hiện nay, phương tiện chính để đánh giá đáp ứng là chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron emission tomography/computerized tomography scan - PET/CT scan), một kỹ thuật hình ảnh có độ nhạy cao trong phát hiện tổn thương chuyển hóa. Tuy nhiên, PET/CT vẫn còn những hạn chế nhất định như chi phí cao, khó lặp lại liên tục, và đặc biệt là không thể phát hiện được bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal Residual Disease – MRD).

Chính vì vậy, việc tìm kiếm và phát triển các công cụ theo dõi MRD một cách chính xác, khả thi và ít xâm lấn đang trở thành một yêu cầu cấp thiết nhằm nâng cao chất lượng theo dõi, phát hiện sớm tái phát và cá thể hóa chiến lược điều trị cho bệnh nhân u lympho.

II. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

2.1. PET/CTscan

PET/CT là một công cụ chẩn đoán hình ảnh hiện đại, ghi nhận hoạt động chuyển hóa của mô bằng cách sử dụng đồng vị phóng xạ ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Nhờ đó, PET/CT giúp đánh giá giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng với điều trị, đặc biệt là ở các thể u lympho có chuyển hóa cao. Một trong những ưu điểm lớn nhất của PET/CT là khả năng khảo sát mức độ chuyển hóa, cho phép phân biệt giữa mô u hoạt động và mô xơ sau điều trị, từ đó giảm thiểu nguy cơ đánh giá sai do tổn thương tồn tại không còn hoạt tính. Hiện nay thang 5 điểm (5-point scale – PS) của tiêu chuẩn Lugano 2014 vẫn là chuẩn hóa chung trong đánh giá đáp ứng điều trị đối với u lympho.

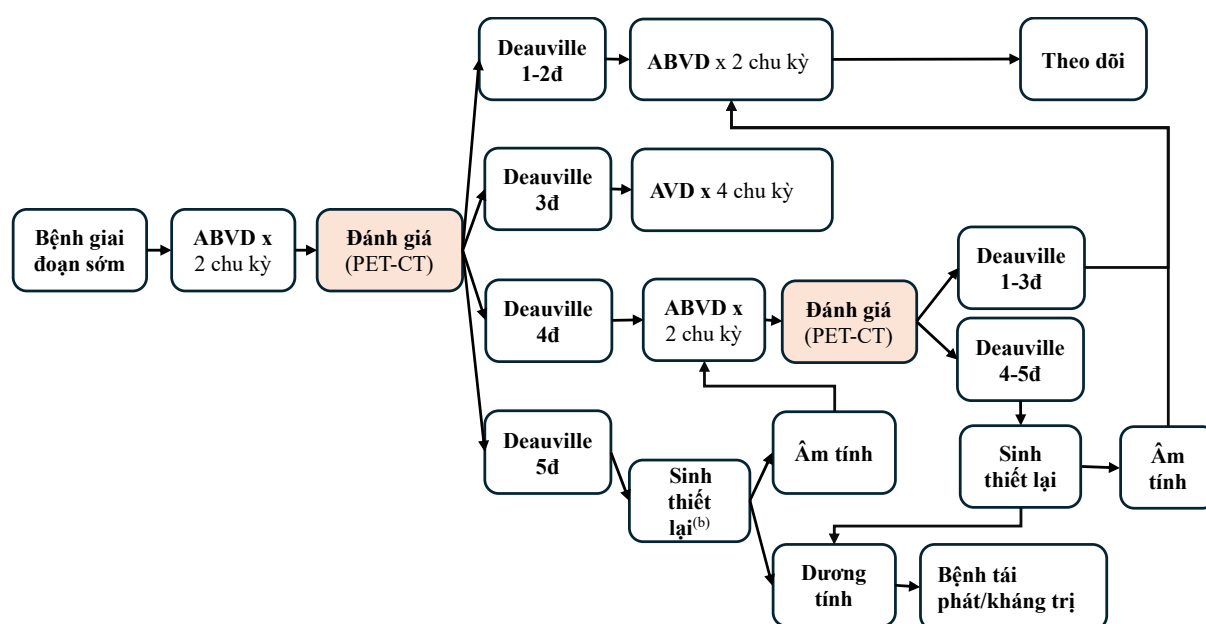
Bảng 1. Thang 5 điểm trong đánh giá đáp ứng điều trị u lympho

Thang 5 điểm (5-PC) (Tiêu chuẩn Deauville)	
1	Không tăng bắt FDG
2	Tăng bắt FDG nhưng $\leq$ trung thất
3	Tăng bắt FDG $>$ trung thất nhưng $\leq$ gan
4	Tăng bắt FDG $>$ gan
5	Tăng bắt FDG $>$ gan rõ rệt và/hoặc tổn thương mới

Nguồn: Barrington SF et al [2]

Lợi điểm nổi bật của PET/CT là vai trò trong theo dõi điều trị u lympho Hodgkin. Hướng dẫn quốc tế Lugano 2014 hiện vẫn sử dụng thang điểm Deauville 5 bậc để đánh giá đáp ứng trên PET/CT, trong đó phân loại bệnh nhân thành các nhóm có hoặc không đáp ứng điều trị, từ đó điều chỉnh phác đồ phù hợp. Hình 1 minh họa sơ đồ xử trí bệnh nhân u Hodgkin giai đoạn sớm theo kết quả

đánh giá PET/CT. Tuy nhiên, một số thể u lympho như nhóm u có độ ác tính thấp hoặc tiến triển chậm (như Chronic lymphocytic leukaemia/Small lymphocytic lymphoma - CLL/SLL, lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenstrom macroglobulinemia) không phù hợp để đánh giá bằng PET/CT do hoạt tính chuyển hóa thấp và không hấp thu FDG rõ rệt [2].

**Hình 1. Hướng dẫn điều trị u lympho Hodgkin giai đoạn sớm với hóa trị dựa trên PET/CT**

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine

Nguồn: NCCN Guidelines®, Hodgkin Lymphoma Version 2.2025

Bên cạnh đó, PET/CT cũng tồn tại nhiều hạn chế. Độ phân giải của PET/CT không đủ để phát hiện các tổn thương nhỏ hoặc số lượng tế bào ác tính rất thấp, do đó không phù hợp để đánh giá MRD. Ngoài ra, hình ảnh có thể bị ảnh hưởng bởi các tình trạng viêm, nhiễm trùng hoặc phản ứng mô sau điều trị, dẫn đến dương tính giả. Về mặt thực hành, chi phí cao, thời gian giữa các lần chụp dài, và phơi nhiễm phóng xạ cũng là các rào cản trong việc lặp lại PET/CT thường xuyên.

Tóm lại, PET/CT là công cụ hình ảnh không thể thiếu trong đánh giá đáp ứng điều trị u lympho, đặc biệt ở các thời điểm giữa và sau điều trị. Tuy nhiên, với vai trò phát hiện bệnh tồn lưu tối thiểu, PET/CT còn nhiều hạn chế, làm nổi bật nhu cầu phát triển các kỹ thuật thay thế có độ nhạy cao hơn và khả năng theo dõi liên tục.

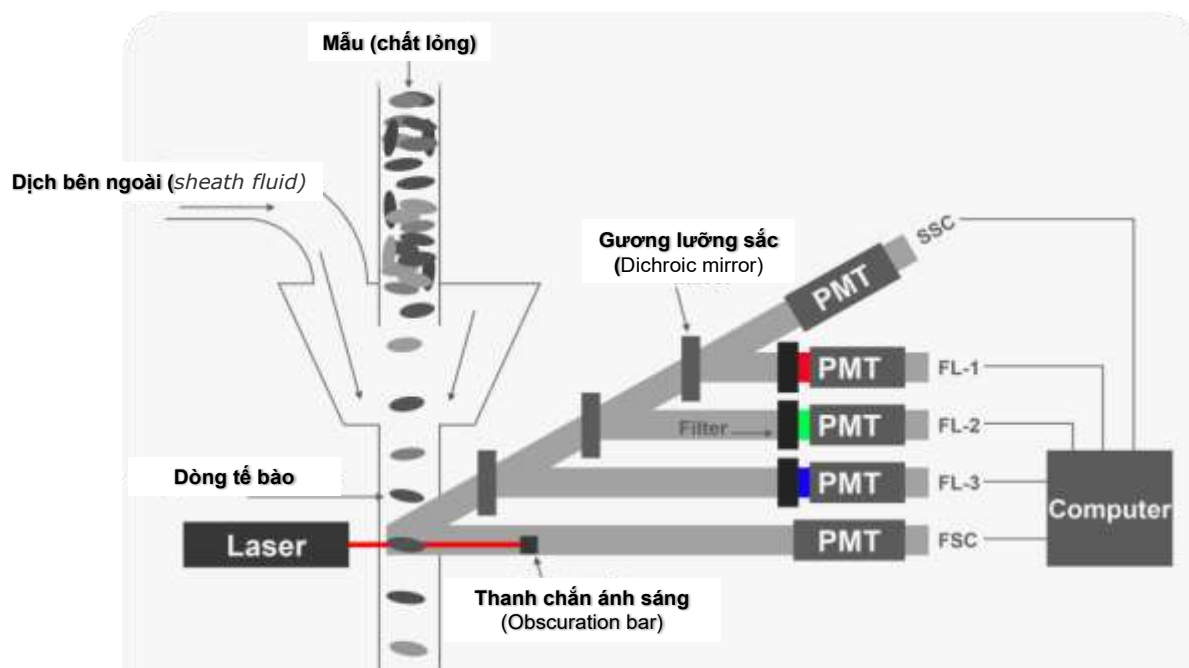
2.2. Dòng chảy tế bào nhiều màu (Multicolor Flow cytometry)

Dòng chảy tế bào nhiều màu (Multicolor Flow Cytometry – MFC) là kỹ thuật phân tích quần thể tế bào dựa trên biểu hiện của các kháng nguyên bề mặt thông qua hệ thống kháng thể gắn chất phát huỳnh quang (fluorochrome). Mỗi fluorochrome phát ra ánh sáng ở bước sóng đặc trưng, cho phép nhận diện đồng thời nhiều dấu ấn miễn dịch (CD marker) trên từng tế bào riêng lẻ.

Ưu điểm nổi bật của MFC thể hiện rõ rệt khi quần thể tế bào ác tính có kiểu hình miễn dịch đặc trưng và tương đối đồng nhất. Trong lĩnh vực huyết học, MFC đã trở thành công cụ không thể thiếu trong chẩn đoán, phân loại và theo dõi điều trị các bệnh lý bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu cấp. Kỹ thuật này có khả

năng phát hiện và định lượng chính xác các tế bào ác tính còn sót lại trong các mẫu máu ngoại vi, tủy xương hoặc dịch não tủy – ngay cả khi chúng chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ trong tổng số tế bào khảo sát. Độ nhạy của phương pháp có thể đạt từ 10^{-4} đến 10^{-5} (tức 1 tế bào bất thường trong 10.000 - 100.000 tế bào). Khi áp dụng ngưỡng cắt dương tính là $\geq 0,01\%$, MFC cho kết quả phát hiện MRD với độ nhạy chấp nhận được trong lâm sàng. Một số nghiên cứu cho thấy, so với kỹ thuật real-time PCR, MFC đạt tỷ lệ dương tính thật (true positive rate) khoảng 80% và tỷ lệ âm tính thật (true negative rate) khoảng 92% [3].

Tuy nhiên, một trong những hạn chế lớn nhất của MFC là hiệu quả phân tích lý tưởng chủ yếu trong các trường hợp có biểu hiện tế bào u trong máu ngoại vi hoặc có mối tương quan kiểu hình rõ ràng giữa mô u và mẫu khảo sát. Một số thể lymphoma như u lympho tế bào nhỏ (Small Lymphocytic Lymphoma – SLL), u lympho vùng rìa (Marginal Zone Lymphoma), u lympho dạng nang (Follicular Lymphoma), u lympho áo nang (Mantle Cell Lymphoma) và Burkitt lymphoma/leukemia thường có tế bào u lưu hành trong máu hoặc tủy, cho phép ứng dụng MFC hiệu quả trong phát hiện MRD. Ngược lại, ở các thể lymphoma như u lympho tế bào B lớn lan tỏa (Diffuse Large B-cell Lymphoma – DLBCL) và Hodgkin cổ điển (Classical Hodgkin Lymphoma – cHL), do tế bào u thường khu trú tại mô hạch và rất hiếm khi lưu hành trong máu ngoại vi, nên việc phát hiện MRD bằng MFC thường không khả thi hoặc giá trị hạn chế.



Hình 2. Kỹ thuật dòng chảy tế bào

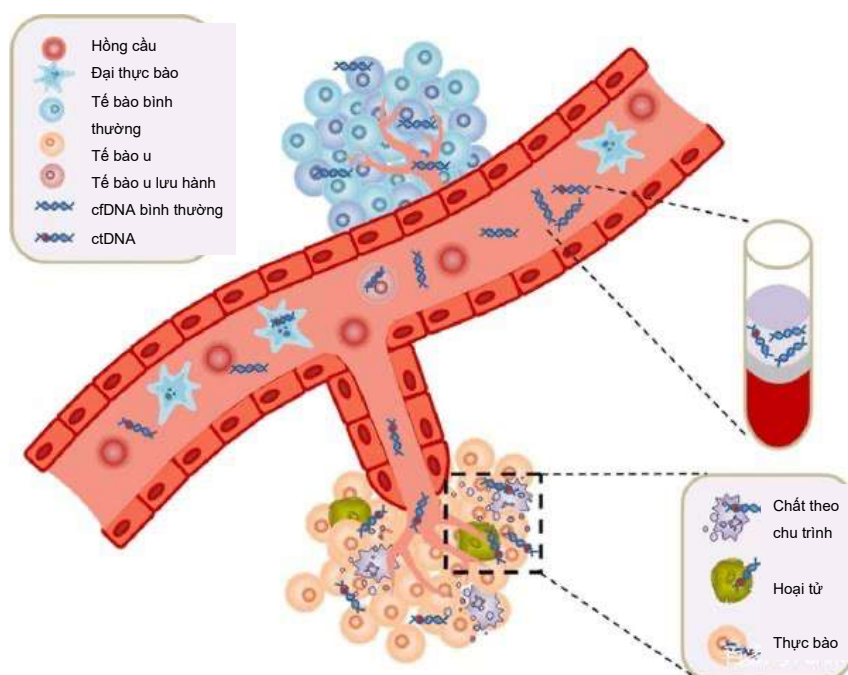
Nguồn: Bilal Hussain [3]

2.3. Phân tích cell-free DNA dựa trên phản ứng PCR

DNA tự do trong huyết tương (cfDNA) là các đoạn DNA mạch kép ngắn, có chiều dài trung bình khoảng 166 cặp base, hiện diện trong máu ngoại vi. Các đoạn cfDNA này chủ yếu được giải phóng vào tuần hoàn khi tế bào chết do nhiều cơ chế khác nhau như chết theo chương trình (apoptosis), hoại tử (necrosis), chết tế bào do viêm (pyroptosis), hoặc thông qua quá trình tiết vi bào quan như các vi túi ngoại bào (extracellular vesicles).

Điểm khởi đầu cho việc phát triển các kỹ thuật phân tích cfDNA trong ung thư là nhờ vào quan sát lâm sàng rằng: nồng độ cfDNA

trong máu của bệnh nhân ung thư thường cao hơn đáng kể so với người bình thường, và mức cfDNA này có thể biến động rõ rệt sau các liệu pháp điều trị như hóa trị hoặc xạ trị. Thành phần cfDNA có nguồn gốc từ tế bào ác tính được gọi là DNA khối u lưu hành (circulating tumor DNA – ctDNA), đóng vai trò như một chỉ dấu sinh học tiềm năng để theo dõi tình trạng bệnh và đáp ứng điều trị một cách không xâm lấn. Mặt khác đối với u lympho có tình trạng tái sắp xếp đơn dòng gene Ig/TCR, làm đây trở thành một marker đặc lực để có thể ứng dụng theo dõi MRD [4].



Hình 3. Nguồn gốc DNA tự do ngoại bào (cfDNA) và DNA khối u lưu hành (ctDNA) [4]
RQ-PCR

Phản ứng chuỗi polymerase định lượng thời gian thực (Real-time quantitative PCR – RQ-PCR) có ngưỡng phát hiện MRD ở mức độ rất thấp, vào khoảng 10^{-5} . RQ-PCR đã được ứng dụng trong nhiều thể u lympho khác nhau như u lympho áo nang (Mantle Cell Lymphoma – MCL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) và u lympho tế bào lớn thoái sản (ALCL), cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa tình trạng MRD và tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, kỹ thuật này vẫn tồn tại một số hạn chế. Mặc dù có độ nhạy cao hơn flow cytometry, hiện vẫn chưa có dấu ấn phân tử đặc hiệu để áp dụng RQ-PCR trong một số thể u lympho nhất định. Tuy nhiên, quá trình này đòi hỏi kỹ thuật cao, mất thời gian và chưa có quy trình chuẩn hóa thống nhất, khiến việc ứng dụng RQ-PCR trong thực hành lâm sàng thường quy vẫn còn bị giới hạn. Bên cạnh đó, số lượng tế bào u thấp hoặc nồng độ acid nucleic trong mẫu bệnh phẩm quá nhỏ cũng có thể dẫn đến kết quả

âm tính giả.

Digital droplet PCR

Kỹ thuật PCR giọt kỹ thuật số (digital droplet PCR - ddPCR) là phương pháp định lượng tuyệt đối với độ nhạy cao, cho phép phát hiện và theo dõi các đột biến soma đặc hiệu của khối u. Trong thực hành, ddPCR thường được kết hợp chiến lược với công nghệ giải trình tự thế hệ mới (NGS): NGS panel được sử dụng trước để xác định các đột biến đích có ý nghĩa lâm sàng, sau đó các đột biến này sẽ được theo dõi định lượng bằng ddPCR trong quá trình giám sát MRD. Một nghiên cứu của Thomas và cộng sự trên bệnh nhân DLBCL cho thấy rằng các đột biến liên quan điều trị có thể được phát hiện trong máu với độ nhạy lên đến 0,05% bằng ddPCR. Tuy nhiên, khi so sánh với panel-NGS, ddPCR bị hạn chế vì chỉ phát hiện được các đột biến đã xác định từ trước, trong khi panel-NGS có khả năng khảo sát đồng thời nhiều gen và phát hiện thêm các đột biến

mới phát sinh trong quá trình tiến hóa dòng u - một yếu tố quan trọng trong đánh giá MRD lâu dài [5].

So với RQ-PCR, ddPCR nổi bật với ưu thế là phương pháp PCR định lượng tuyệt đối, không phụ thuộc vào đường chuẩn tương đối. ddPCR có độ nhạy cao hơn đáng kể, đặc biệt trong các mẫu có tải lượng DNA thấp, với giới hạn phát hiện trong khoảng từ 10^{-4} đến 10^{-5} . Một ưu điểm khác đáng chú ý của ddPCR là khả năng tái lập kết quả cao giữa các phòng xét nghiệm, giúp tăng độ tin cậy khi áp dụng trong thực hành lâm sàng.

Tuy nhiên, ddPCR cũng có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố gây sai lệch kết quả. Sự ngoại nhiễm DNA hệ gen bạch cầu vào cfDNA có thể gây ra kết quả dương tính giả. Ngược lại, nồng độ ctDNA thấp trong mẫu hoặc việc không có sẵn thông tin về các vị trí đột biến cần khảo sát (chẳng hạn như các đột biến hiếm hoặc chưa được biết đến nằm ngoài phạm vi phát hiện của bộ kit) có thể dẫn đến kết quả âm tính giả.

2.4. Next-generation sequencing

Trong các trường hợp có tỷ lệ khối u lưu hành thấp (low tumor fraction - TF), cần sử dụng các kỹ thuật có độ nhạy cao để phát hiện đột biến gen trong cfDNA. Trong số đó, giải trình tự thế hệ mới (NGS) đã trở thành công cụ quan trọng trong theo dõi MRD, vượt trội hơn các kỹ thuật truyền thống như PCR và flow cytometry về độ nhạy. Nếu RQ-PCR và FCM có độ nhạy lần lượt khoảng 10^{-5} và 10^{-4} - 10^{-5} , thì NGS có thể đạt ngưỡng phát hiện tới 10^{-6} , mở ra nhiều tiềm năng trong ứng dụng lâm sàng.

Ở DLBCL – đại diện tiêu biểu cho nhóm u lympho ác tính cao – tỷ lệ phát hiện đột biến soma trên cfDNA dao động từ 63% đến 87% [6]. Trong đa số trường hợp, $\geq 69\%$ đột biến được ghi nhận đồng thời ở cả cfDNA và

DNA khối u (gDNA). Ngược lại, trong một số trường hợp khác, cfDNA phát hiện ít đột biến hơn so với mô u tương ứng, đặc biệt ở những bệnh nhân có giai đoạn bệnh khu trú. Nhìn chung, độ nhạy của cfDNA trong việc phát hiện các đột biến hiện diện trên gDNA dao động từ 68% đến 97,1%. Đáng chú ý, khi chỉ xét các đột biến có tần suất alen $\geq 20\%$ trong gDNA, cfDNA có khả năng phản ánh chính xác các dòng u chiếm ưu thế.

Tương tự, ở thể lymphoma tiến triển chậm như follicular lymphoma (FL), nghiên cứu của Fernández-Miranda và cộng sự đã khảo sát song song cfDNA và gDNA bằng panel-NGS. Kết quả cho thấy: ít nhất một đột biến soma được phát hiện ở tất cả mẫu mô u, và 74% mẫu huyết tương cfDNA (17/23) có phát hiện đột biến tương ứng. Khi xét các đột biến có tần suất alen $\geq 18\%$ trong gDNA, độ nhạy phát hiện trên cfDNA đạt 84,84 % [7].

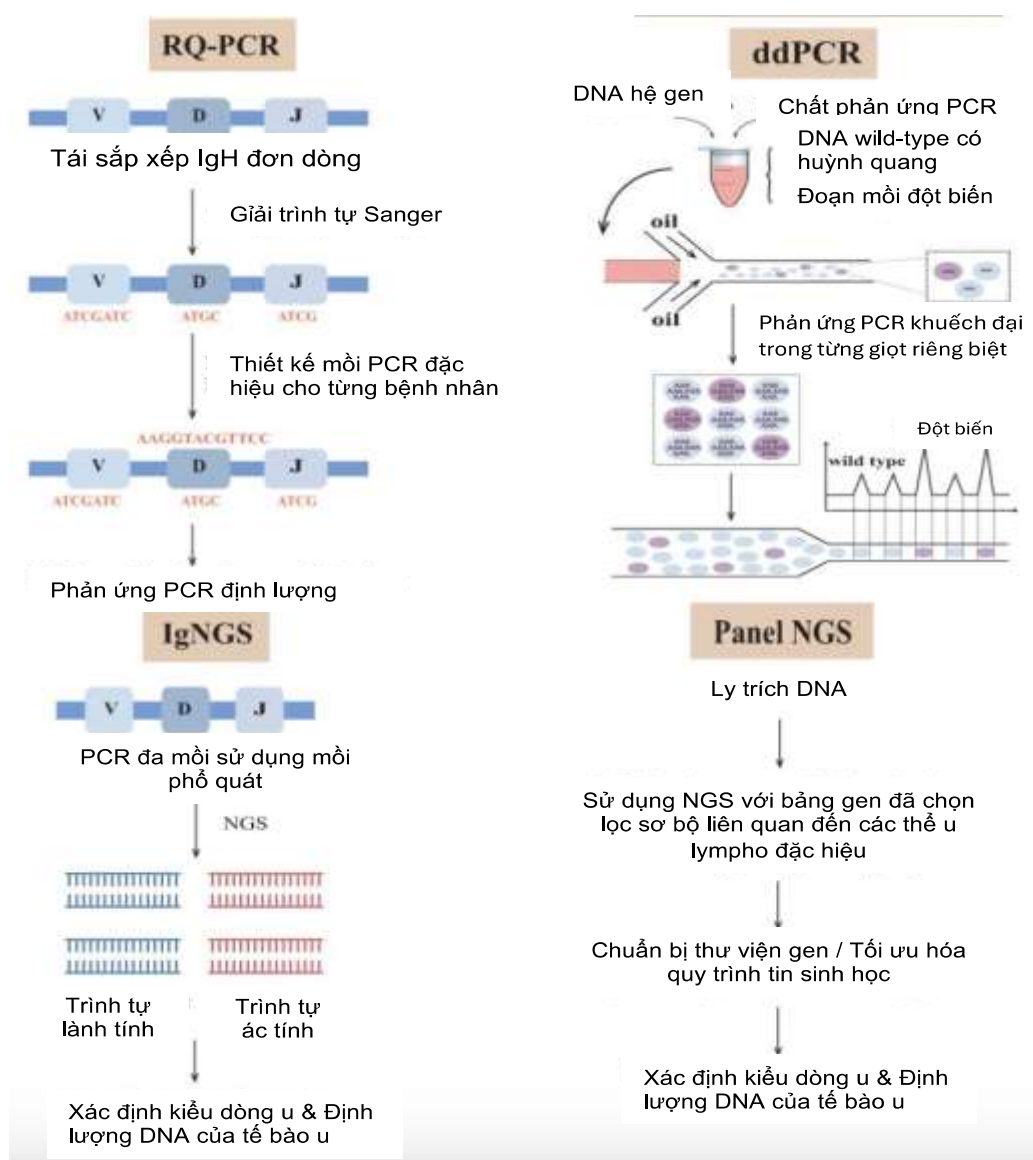
Hiện nay có hai nhóm kỹ thuật NGS chính được sử dụng trong phát hiện MRD:

- IgNGS: Nhắm vào các gen IGH hoặc TCR, diễn hình như kỹ thuật ClonoSEQ.
- Panel-NGS: Dựa trên bảng gen cố định, phát hiện đột biến soma bằng các phương pháp như CAPP-Seq (Cancer Personalized Profiling by Deep Sequencing) hoặc PhasED-Seq (Phased Variant Enrichment and Detection Sequencing).

So với RQ-PCR, NGS vượt trội nhờ không cần thiết kế mỗi riêng cho từng bệnh nhân, đồng thời có độ đặc hiệu cao hơn. Ngoài ra, khi bệnh nhân được điều trị bằng thuốc nhắm trúng đích, hiện tượng "thoát miễn dịch" (immune escape) có thể khiến các dấu ấn bề mặt (như CD19) bị giảm hoặc mất đi, gây ảnh hưởng đến độ chính xác của flow cytometry. Trong tình huống này, NGS có thể là phương pháp đáng tin cậy hơn để theo dõi MRD.

Không chỉ giúp theo dõi MRD, NGS còn hỗ trợ nhận diện đột biến mới hình thành trong quá trình điều trị – phản ánh tiến hóa dòng u – và gợi ý hướng điều trị tiếp theo. Do đó, NGS cung cấp bằng chứng sinh học chính xác hơn trong dự đoán tái phát, vượt trội so với PCR hoặc flow cytometry. Kỹ thuật này đã được áp dụng trong phát hiện MRD ở nhiều bệnh huyết học như Đa u tủy,

Bạch cầu cấp dòng lympho, Bạch cầu mạn dòng lympho, u lympho áo nang, u lympho tế bào B lớn, Hodgkin lymphoma thể cổ điển và u lympho tế bào T, với độ nhạy lên tới 10^{-6} – tương đương phát hiện 1 tế bào u giữa 1 triệu tế bào lành. IgNGS có thể thực hiện trên nhiều loại mẫu như máu ngoại vi, tủy xương, mô cố định paraffin (FFPE) và hạch bạch huyết.



Hình 4. Các kỹ thuật phân tích dựa trên phản ứng PCR

Nguồn: Zhang S et al [8]

Trong khi đó, panel-NGS đòi hỏi lựa chọn trước các gen liên quan đến từng thể lymphoma và thiết kế panel tương ứng. Sau khi chuẩn bị thư viện DNA và xử lý bằng pipeline tin sinh học chuyên biệt, panel-NGS có thể phát hiện các biến thể di truyền thường gặp như SNP, indel, và chuyển đoạn nhiễm sắc thể. Việc so sánh giữa các reads bình thường và reads đột biến, cùng với phương pháp làm giàu tín hiệu (amplification hoặc hybrid-capture), giúp định lượng ctDNA một cách chính xác.

Tuy nhiên, cả IgNGS và panel-NGS đều có thể cho kết quả dương tính giả nếu mẫu cfDNA bị nhiễm DNA bạch cầu. Bên cạnh đó, những yếu tố như lượng DNA thấp, sai số nền của máy giải trình tự, hoặc thiếu panel phù hợp với đột biến mục tiêu (đột biến hiếm/chưa biết) có thể gây âm tính giả. Trong nhóm panel-NGS, CAPP-Seq là kỹ thuật được ứng dụng rộng rãi nhất trong theo dõi MRD của u lympho B. Mặc dù IgNGS nhạy với lượng ctDNA thấp, CAPP-Seq lại dễ bị ảnh hưởng bởi sai số nền, khiến độ nhạy bị giảm. Để khắc phục điều này, các công nghệ như gắn mã vạch phân tử (molecular barcoding) và loại bỏ sai số kỹ thuật số đã được tích hợp, nâng cao độ nhạy và độ đặc hiệu.

CAPP-Seq thường dùng duplex sequencing – yêu cầu phát hiện SNV giống nhau trên cả hai sợi DNA. Tuy nhiên, chỉ một phần nhỏ cfDNA có thể đồng thời cung cấp đủ cả hai sợi. Để khắc phục, nhóm nghiên cứu Stanford đã phát triển kỹ thuật PhasED-Seq dựa trên việc phát hiện SNV đồng bộ trên cùng một sợi DNA duy nhất – gọi là phased variants (PV). PhasED-Seq có độ chính xác cao, đặc biệt hữu ích ở lymphoma tiến triển chậm như FL – nơi ctDNA rất ít.

So sánh giữa CAPP-Seq và PhasED-Seq cho thấy PhasED-Seq vượt trội về độ nhạy. Một nghiên cứu trên bệnh nhân DLBCL đang điều trị cho thấy PhasED-Seq phát hiện ctDNA sớm hơn CAPP-Seq và PET từ 5–10 tháng. Ngoài ra, bệnh nhân âm tính với CAPP-Seq nhưng dương tính với PhasED-Seq có tiên lượng xấu hơn rõ rệt. Với giới hạn phát hiện xuống đến 0,0004%, PhasED-Seq thể hiện nhiều hứa hẹn trong theo dõi MRD chính xác [8]. Cả IgNGS và panel-NGS đều có thể tăng khả năng phát hiện MRD ở cfDNA có TF thấp bằng cách tăng độ sâu giải trình tự tại các vị trí đột biến mục tiêu (đột biến driver phổ biến hoặc theo panel riêng của từng bệnh nhân). Dù có độ chính xác cao, vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân dù tổn thương rõ trên hình ảnh học nhưng không phát hiện được ctDNA bằng NGS mục tiêu sâu.

III. KẾT LUẬN

Việc đánh giá chính xác đáp ứng điều trị và theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) đang trở thành yêu cầu thiết yếu trong quản lý u lympho hiện đại, đặc biệt trong bối cảnh y học cá thể hóa ngày càng phát triển. Mỗi phương pháp hiện có—from hình ảnh học PET/CT, dòng chảy tế bào nhiều màu (MFC), PCR định lượng thời gian thực (RQ-PCR), PCR giọt kỹ thuật số (ddPCR) đến các kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS) – đều có những ưu điểm và hạn chế riêng, phản ánh sự tiến hóa của công cụ chẩn đoán từ mô học sang phân tử học.

PET/CT vẫn là công cụ đánh giá đáp ứng chuẩn mực trong nhiều thể u lympho, nhưng bị giới hạn trong phát hiện MRD do độ phân giải không đủ cao và các yếu tố gây dương tính giả. MFC cung cấp khả năng phát hiện nhanh, chính xác ở các thể có tế bào u lưu

hành, song lại bị giới hạn ở các bệnh khu trú mô. Trong khi đó, các kỹ thuật PCR như RQ-PCR và ddPCR nâng cao độ nhạy phát hiện đột biến đích, tuy nhiên vẫn phụ thuộc vào sự hiện diện của các dấu ấn gen đặc hiệu đã biết trước. Đặc biệt, ddPCR đang nổi lên như một lựa chọn hiệu quả nhờ khả năng định lượng tuyệt đối, tái lập kết quả tốt và chi phí tương đối hợp lý.

Tuy nhiên, bước tiến lớn nhất trong theo dõi MRD thời gian gần đây là sự xuất hiện và phát triển mạnh mẽ của các nền tảng NGS, bao gồm cả IgNGS và panel-NGS. Những kỹ thuật này không chỉ đạt độ nhạy vượt trội (tới 10^{-6}) mà còn có khả năng phát hiện đồng thời nhiều đột biến gen, theo dõi

tiến hóa dòng u, và cung cấp thông tin hỗ trợ cho các quyết định điều trị chính xác. Đặc biệt, các phương pháp như CAPP-Seq hay PhasED-Seq cho thấy tiềm năng phát hiện MRD sớm hơn cả PET/CT và có giá trị tiên lượng sâu sắc hơn trong các nghiên cứu gần đây.

Tổng hợp lại, không có kỹ thuật đơn lẻ nào có thể đáp ứng toàn diện cho mọi tình huống lâm sàng. Việc lựa chọn và kết hợp hợp lý các công cụ đánh giá MRD, tùy theo thể bệnh, giai đoạn, mức độ xâm lấn và điều kiện thực tiễn, là chìa khóa giúp tối ưu hóa chiến lược điều trị, phát hiện sớm tái phát và nâng cao tiên lượng sống còn cho người bệnh mắc u lympho trong thời đại y học chính xác.

Bảng 2. Bảng tóm tắt ưu nhược điểm của các phương pháp theo dõi điều trị

Phương pháp	Ưu điểm	Hạn chế
PET/CT	- Đánh giá đáp ứng toàn thân, dựa trên chuyển hóa - Chuẩn hóa tốt (Deauville, Lugano) - Phổ biến, quen thuộc	- Không phát hiện được MRD (giới hạn phát hiện kém) - Dương tính giả do viêm, sau hóa trị - Chi phí cao, khó lặp lại thường xuyên
Flow cytometry (MFC)	- Thời gian phân tích nhanh - Chi phí thấp hơn PCR/NGS - Định lượng tế bào ác tính cụ thể - Độ nhạy 10^{-4} - 10^{-5}	- Giới hạn ở bệnh có tế bào u có bất thường đồng nhất - Đòi hỏi kỹ thuật viên có kinh nghiệm - Không đặc hiệu phân tử
RQ-PCR	- Độ nhạy cao (10^{-5}) - Định lượng chính xác MRD - Phù hợp với các bệnh có tái sắp xếp gen đặc hiệu	- Cần trình tự đích, thiết kế mồi riêng - Không chuẩn hóa hoàn toàn - Không hiệu quả nếu mẫu DNA ít
ddPCR	- Định lượng tuyệt đối - Độ nhạy cao (10^{-4} - 10^{-5}) - Tái lập kết quả tốt giữa các phòng xét nghiệm	- Chỉ phát hiện được đột biến đã biết - Dễ âm tính giả nếu đột biến ngoài vùng khảo sát - Bị ảnh hưởng bởi DNA bạch cầu
IgNGS	- Độ nhạy rất cao (10^{-6}) - Không cần mồi riêng - Phát hiện MRD từ nhiều loại mẫu (máu, tủy, FFPE) - Ứng dụng nhiều bệnh huyết học	- Chi phí cao - Cần thiết bị, sinh tin học (Bioinformatics) chuyên sâu - Có thể âm tính giả nếu ctDNA thấp hoặc đột biến quá hiếm

Panel-NGS (CAPP-Seq, PhasED-Seq)	• Phát hiện nhiều đột biến đồng thời • Theo dõi tiến hóa dòng u • Độ nhạy cao (tới 0,0004% với PhasED-Seq)	• Phức tạp, yêu cầu tin sinh học mạnh • Sai số nền cao nếu không có kiểm soát • Chi phí rất cao, chưa phổ cập

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F.** Non-hodgkin lymphoma. The lancet. 2017; 390(10091):298-310.
2. **Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al.** Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014; 32(27):3048-3058.
3. **Cheminant M, Derrieux C, Touzart A, et al.** Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. Haematologica. 2016; 101(3):336-345.
4. **Diez-Feijóo R, Andrade-Campos M, Gibert J, et al.** Cell-Free DNA as a Biomarker at Diagnosis and Follow-Up in 256 B and T-Cell Lymphomas. Cancers. 2024; 16(2):321.
5. **Liehr T, Othman MA, Rittscher K, Alhourani E.** The current state of molecular cytogenetics in cancer diagnosis. Expert Rev Mol Diagn. 2015; 15(4):517-526.
6. **Kurtz DM, Soo J, Co Ting Keh L, et al.** Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA. Nat Biotechnol. 2021; 39(12):1537-1547.
7. **Fernández-Miranda I, Pedrosa L, Llanos M, et al.** Monitoring of Circulating Tumor DNA Predicts Response to Treatment and Early Progression in Follicular Lymphoma: Results of a Prospective Pilot Study. Clin Cancer Res. 2023; 29(1):209-220.
8. **Zhang S, Wang X, Yang Z, et al.** Minimal residual disease detection in lymphoma: methods, procedures and clinical significance. Frontiers in Immunology. 2024; 15:1430070.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT BỆNH BẠCH CẦU CẤP TIỀN THÂN TẾ BÀO LYMPHO T SỚM (ETP-ALL) DỰA THEO TIÊU CHUẨN WHO 2022 BẰNG KỸ THUẬT TẾ BÀO DÒNG CHẢY

Nguyễn Ngọc Sang¹, Mai Trường Cửu¹, Nguyễn Hồng Điệp¹,
Hoàng Thị Tuệ Ngọc¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Đặc điểm quan trọng của bệnh bạch cầu cấp tiền thân tế bào lympho T sớm ETP-ALL là sự chồng lấp giữa biểu hiện dấu ấn dòng lympho T chưa trưởng thành và dấu ấn dòng tủy/tế bào gốc. Việc phân nhóm cũng như xác định kiểu hình miễn dịch của nhóm ETP-ALL giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị thích hợp cho người bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát tỷ lệ và đặc điểm biểu hiện kiểu hình miễn dịch của ETP-ALL trong nhóm người bệnh T-ALL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học dựa theo tiêu chuẩn WHO 2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả được thực hiện trên 95 ca bạch cầu cấp dòng lympho T (T-ALL) và bạch cầu cấp hỗn hợp (MPAL) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học TP.HCM trong giai đoạn 01/2021 – 12/2023. Phân loại ETP-ALL dựa vào kiểu hình miễn dịch và tiêu chuẩn WHO 2022. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ ETP-ALL chiếm 23,7% trong nhóm T-ALL, cao hơn ở người lớn (31,8%) so với trẻ em (16,3%). Lâm sàng, bệnh nhân ETP-ALL có biểu hiện thiếu máu, gan lách to, tỉ lệ xuất huyết thấp và không ghi nhận trường hợp nào có xâm lấn

thần kinh trung ương. Các chỉ số sinh học như Hb, WBC, LDH thấp hơn đáng kể so với nhóm Non ETP-ALL ($p < 0,05$). Về đặc điểm miễn dịch nổi bật bao gồm: 100% biểu hiện CyCD3, không biểu hiện CD1a và CD8, giảm biểu hiện CD5, và dương tính với các dấu ấn dòng tủy/tế bào gốc như CD13, CD33, CD117, CD34, HLA-DR. **Kết luận:** ETP-ALL là một phân nhóm riêng biệt trong T-ALL với đặc điểm miễn dịch, lâm sàng và sinh học đặc trưng. Việc áp dụng phân tích kiểu hình miễn dịch theo tiêu chuẩn WHO 2022 góp phần xác định chính xác phân nhóm này, hỗ trợ lâm sàng trong tiên lượng và định hướng điều trị.

Từ khóa: ETP-ALL; bạch cầu cấp dòng lympho T; dấu ấn miễn dịch; tế bào dòng chảy; WHO 2022.

SUMMARY

PRELIMINARY INVESTIGATION OF EARLY T-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ETP- ALL) BASED ON WHO 2022 CLASSIFICATION USING FLOW CYTOMETRY

Background: A key feature of Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP-ALL) is the overlap in immunophenotypic expression between immature T-lymphoid markers and myeloid/stem cell markers. Accurate subgrouping and immunophenotypic characterization of ETP-ALL assists clinicians in developing appropriate treatment strategies for

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Sang
SĐT: 0909100365

Email: SangNN@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

patients. **Objective:** To investigate the prevalence and immunophenotypic characteristics of ETP-ALL among T-ALL patients at the Hematology and Blood Transfusion Hospital, based on WHO 2022 classification criteria. **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted on 95 cases of T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) and Mixed Phenotype Acute Leukemia (MPAL) at the Ho Chi Minh City Hematology and Blood Transfusion Hospital between January 2021 and December 2023. Classification of ETP-ALL was based on immunophenotyping and WHO 2022 criteria. **Results:** ETP-ALL accounted for 23.7% of the T-ALL group, with a higher incidence in adults (31.8%) compared to children (16.3%). Clinically, ETP-ALL patients presented with anemia and hepatosplenomegaly, had a low incidence of bleeding, and no cases of central nervous system infiltration were recorded. Laboratory findings revealed significantly lower levels of hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), and lactate dehydrogenase (LDH) compared to the Non-ETP-ALL group ($p < 0.05$). Key immunophenotypic features included: 100% positivity for cytoplasmic CD3 (CyCD3), absence of CD1a and CD8, reduced expression of CD5, and positivity for myeloid/stem cell markers such as CD13, CD33, CD117, CD34, and HLA-DR. **Conclusion:** ETP-ALL represents a distinct subgroup within T-ALL, characterized by unique immunophenotypic, clinical, and biological features. Implementation of immunophenotypic analysis according to WHO 2022 standards enables precise classification of this subgroup and provides valuable guidance for clinical prognosis and treatment planning.

Keywords: ETP-ALL; T-cell acute lymphoblastic leukemia; immunophenotyping; flow cytometry; WHO 2022.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

ETP-ALL là một thực thể mới được công nhận bởi WHO từ năm 2016, tiếp tục được cập nhật trong WHO 2022. Đặc điểm quan trọng của ETP-ALL là sự chồng lấp giữa biểu hiện dấu ấn dòng lympho T chưa trưởng thành và dấu ấn dòng tủy/tế bào gốc với những đặc điểm miễn dịch học đặc trưng như giảm biểu hiện của CD5 (CD dương tính $< 75\%$) hoặc CD5 âm tính, dương tính với các dấu ấn dòng tủy như CD13, CD33, CD117, đặc biệt MPO âm tính. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra tiên lượng xấu hơn của nhóm này, đặc biệt là tỉ lệ bệnh tồn lưu tối thiểu (MRD) dương tính cao và đáp ứng kém với điều trị tấn công [3]. Chúng tôi thực hiện đề tài *“Bước đầu khảo sát các trường hợp bạch cầu cấp tiền thân tế bào lympho T sớm (ETP-ALL) dựa theo tiêu chuẩn WHO 2022 bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy”* nhằm phân nhóm cũng như xác định kiểu hình miễn dịch của nhóm ETP-ALL, từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị thích hợp cho người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán BCCDL-T và MPAL (dòng lympho T và dòng tủy) bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy (TBDC) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca từ tháng 01/2021 đến 12/2023.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Dựa vào dữ liệu xét nghiệm tại bộ phận Dấu ấn miễn dịch - khoa Miễn Dịch – bệnh viện Truyền máu Huyết học, tiến hành lựa chọn những người bệnh được kết luận T-ALL và MPAL (dòng lympho T và dòng tủy) từ tháng 01/2021 đến

tháng 12/2023 đối chiếu với kết quả tự đo.

Thu thập dữ liệu và phương pháp toán thống kê: Việc thu thập dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng máy BD FACSCanto II 8 màu, được trang bị phần mềm BD FACSDiva. Các dữ liệu được nhập vào phiếu thu thập số liệu người bệnh, tổng hợp và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel và phần mềm Stata MP 14.1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

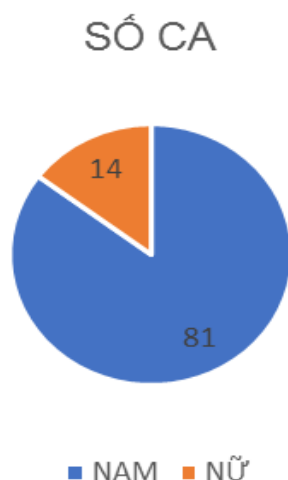
3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2023, chúng tôi thu thập được 95 mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, trong đó có 93 trường hợp chẩn đoán T-ALL và 02 trường hợp MPAL (dòng lympho T và dòng tủy). 95 trường hợp có độ tuổi trung vị, khoảng tứ phân vị là 15 (10-33), trong đó ghi nhận sự phân bố mẫu theo nhóm tuổi được thể hiện trong bảng 3.1

Bảng 3.1. Sự phân bố mẫu theo nhóm tuổi và chẩn đoán ban đầu

Nhóm tuổi	≤15 tuổi	> 15 tuổi	Tổng
Số ca (Chẩn đoán)	49 (T-ALL)	44 (T-ALL) 02 (MPAL)	95
Tỉ lệ (%)	51,6	48,4	100

Ghi nhận tỉ lệ trẻ em và người lớn gần bằng nhau trong mẫu nghiên cứu và chẩn đoán T-ALL chiếm ưu thế với 93 ca (97,9%), chẩn đoán MPAL chỉ có 2/95 ca (2,1%) và đều thuộc nhóm trên 15 tuổi.

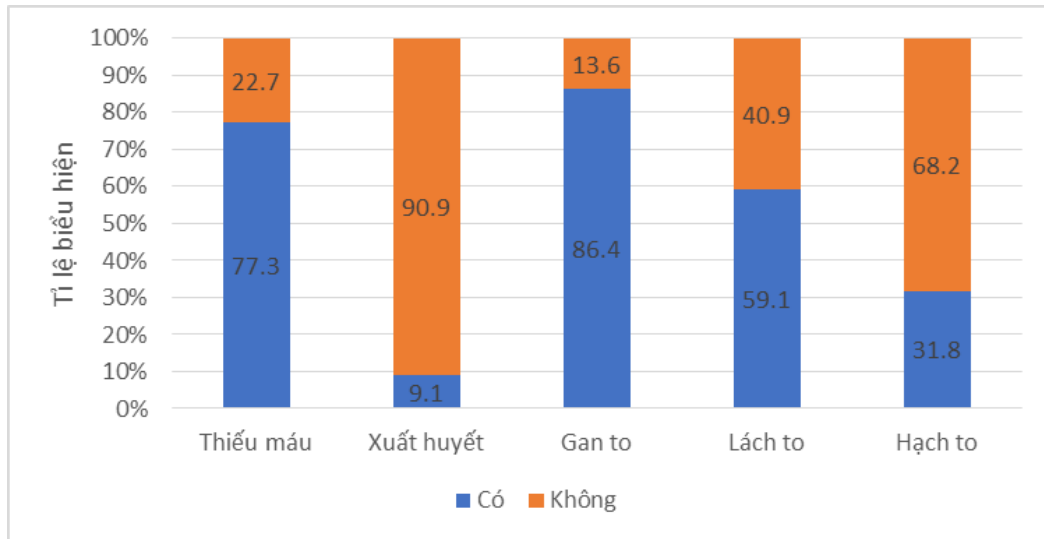


Biểu đồ 3.1. Sự phân bố mẫu theo giới tính (n=95)

Tỉ lệ giới tính nam gấp hơn 5 lần so với giới tính nữ (85,3% so với 14,7%), trong đó ghi nhận 02 trường hợp MPAL là nam giới.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh ETP-ALL

Sau khi xác định được 22 người bệnh ETP-ALL, chúng tôi tiến hành khảo sát các đặc điểm lâm sàng. (Biểu đồ 3.2)

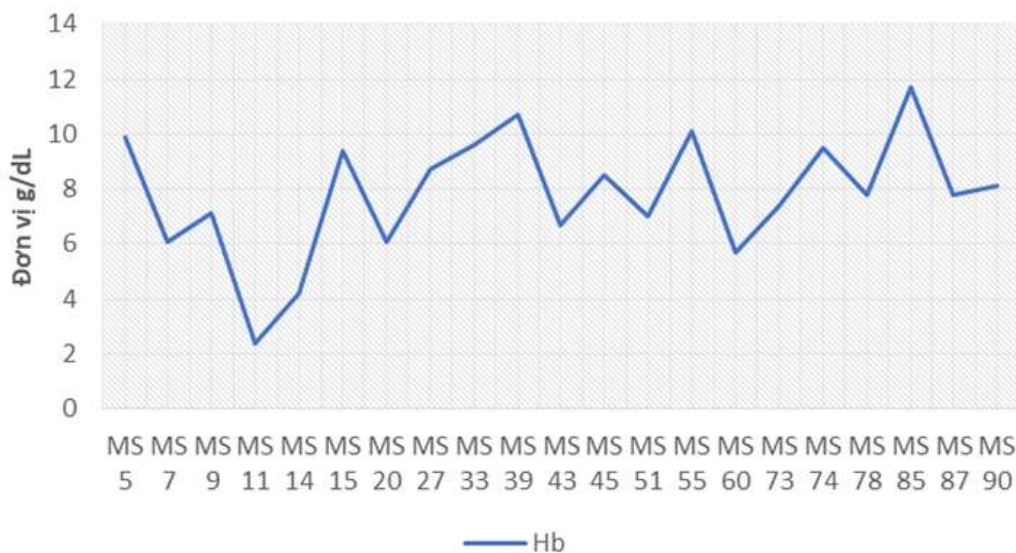


Biểu đồ 3.2. Đặc điểm lâm sàng của người bệnh ETP-ALL (n=22)

Ghi nhận tỷ lệ người bệnh có hội chứng thiếu máu cao, chiếm trên $\frac{3}{4}$ tổng số người bệnh ETP-ALL, hội chứng xuất huyết chỉ chiếm tỷ lệ thấp dưới 10%. Đa số trên 50% các trường hợp ghi nhận gan to, lách to và 1/3 trường hợp có hạch to trên lâm sàng.

3.3. Đặc điểm sinh học của người bệnh ETP-ALL

Bên cạnh các đặc điểm lâm sàng, nhóm nghiên cứu tập trung khảo sát các đặc điểm sinh học của nhóm người bệnh ETP-ALL.



Biểu đồ 3.3. Đặc điểm Hemoglobin (Hb) của người bệnh ETP-ALL (n=22)

Người bệnh ETP-ALL có mức Hb dao động từ khoảng 3-12 g/dl, trong đó ghi nhận Hb ở mức trung bình khoảng 8 g/dl.

3.4. Xác định tỷ lệ và khảo sát đặc điểm biểu hiện kiểu hình miễn dịch ETP-ALL

3.4.1. Xác định tỷ lệ ETP-ALL

Dựa vào tiêu chuẩn WHO 2022, chúng tôi ghi nhận có 22 trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ETP-ALL. (Bảng 3.2)

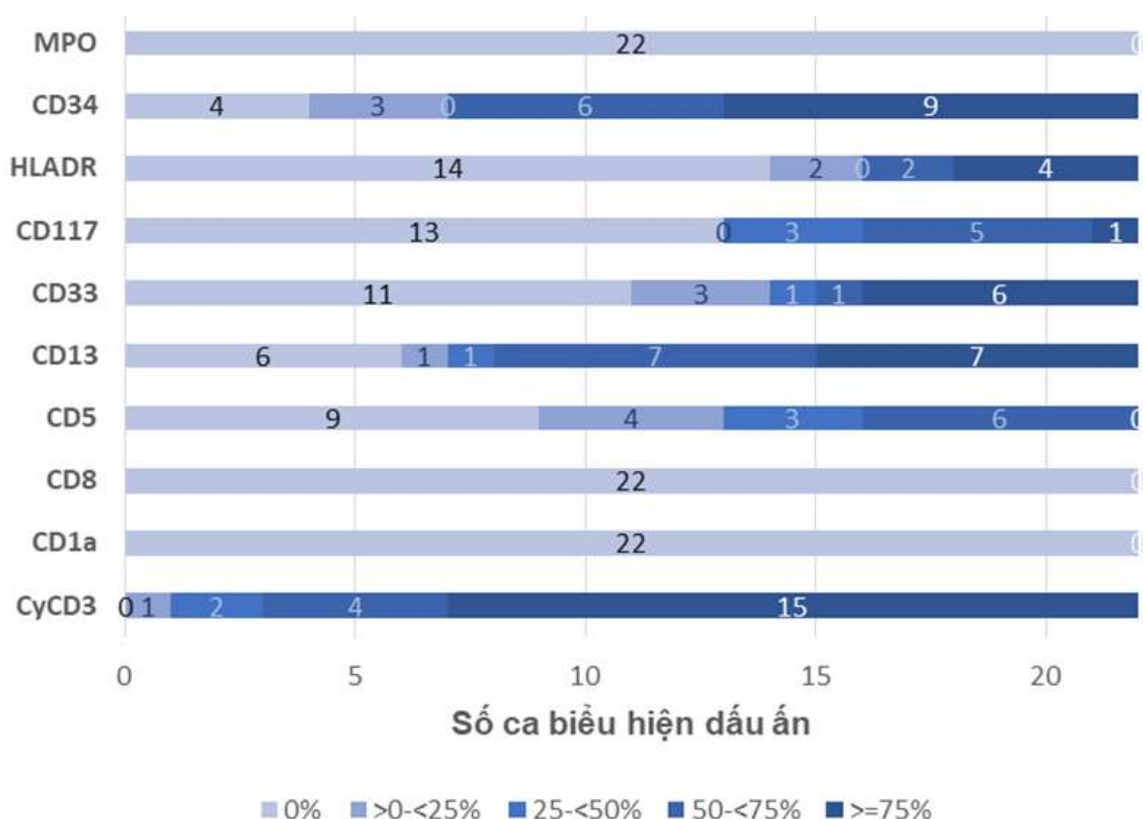
Bảng 3.2. Tỷ lệ người bệnh ETP-ALL theo độ tuổi và nhóm chẩn đoán

	Các phân nhóm người bệnh			
	Tổng số (N=95)	T-ALL (n=93)		MPAL (n=2)
		≤15 tuổi (n=49)	>15 tuổi (n=44)	
Số ca đủ tiêu chuẩn ETP-ALL (%)	22 (23,2)	08 (16,3)	14 (31,8)	0 (0)
		22 (23,7)		

Ghi nhận 22/93 trường hợp (23,7%) đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ETP-ALL trong nhóm T-ALL, trong đó tỷ lệ ETP-ALL trong nhóm người lớn (> 15 tuổi) cao gấp đôi so với nhóm trẻ em (≤15 tuổi). Ngoài ra, ghi nhận 02 trường hợp MPAL đều không thỏa tiêu chuẩn ETP-ALL.

3.4.2. Khảo sát đặc điểm biểu hiện kiểu hình miễn dịch ETP-ALL

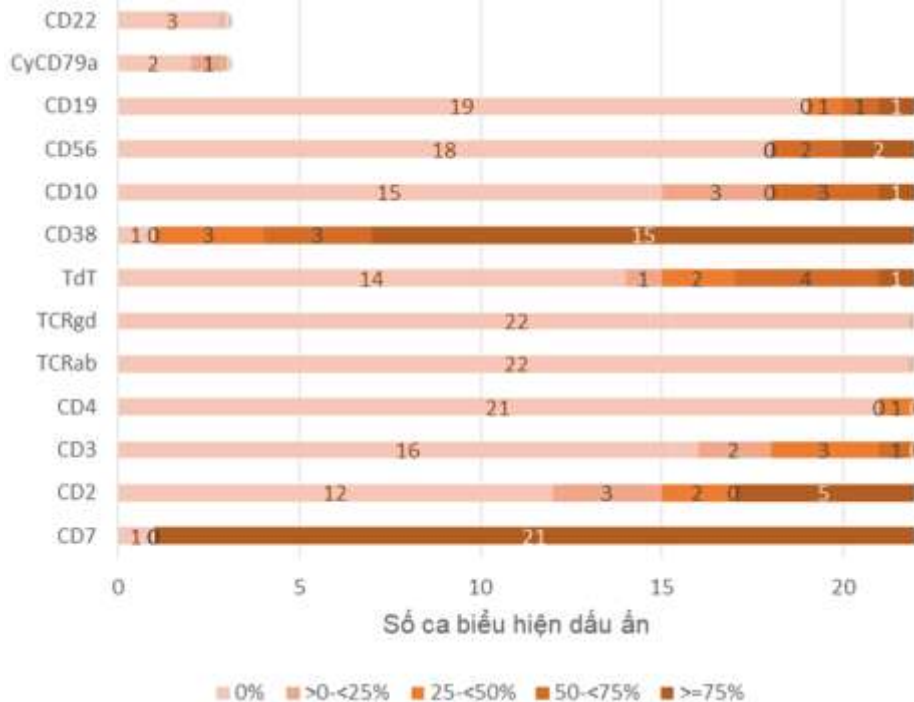
Tiến hành khảo sát kiểu hình miễn dịch của 22 trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ETP-ALL, ghi nhận một số đặc điểm về biểu hiện các dấu ấn chính trong chẩn đoán ETP-ALL (Biểu đồ 3.4) và một số đặc điểm về biểu hiện các dấu ấn khác được khảo sát trong nghiên cứu (Biểu đồ 3.5).



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm biểu hiện dấu ấn của các trường hợp ETP-ALL (n=22)

Tất cả các trường hợp đều có biểu hiện CyCD3 đa số ở mức trên 50%, ngoài ra một số dấu ấn khác cũng ghi nhận có tần suất biểu hiện cao như CD34, CD13. Các dấu ấn khác dòng khác cũng được ghi nhận với

nhiều mức độ biểu hiện khác nhau như CD33, CD117. CD5 có mức độ biểu hiện thấp, đa số dưới 50% và đồng thời không ghi nhận biểu hiện CD1a, CD8, MPO trong các ca ETP-ALL của nghiên cứu.



Biểu đồ 3.5. Đặc điểm biểu hiện dấu ấn của các trường hợp ETP-ALL (tiếp theo) (n=22)

Một số dấu ấn có tỉ lệ biểu hiện cao như CD7, CD38; không ghi nhận biểu hiện TCRab, TCRgd, CD22. Chỉ có 5 ca có biểu hiện CD3 bề mặt ở mức dưới 75%.

3.5. So sánh đặc điểm biểu hiện kiểu hình miễn dịch ETP-ALL và Non ETP-

ALL

Để làm rõ sự khác biệt về đặc điểm kiểu hình miễn dịch của ETP-ALL so với nhóm T-ALL còn lại, chúng tôi tiến hành so sánh biểu hiện các dấu ấn của 02 nhóm này.

Bảng 3.3. So sánh đặc điểm biểu hiện các dấu ấn của ETP-ALL và Non ETP-ALL (n=93)

Dấu ấn	Số ca biểu hiện (%)			Giá trị p
	Total (n=93)	ETP-ALL (n=22)	Non ETP-ALL (n=71)	
CD1a	42 (45,2)	0 (0)	42 (59,2)	p<0,001
CD8	13 (14)	0 (0)	13 (18,3)	p=0,03
CD5	82 (88,2)	13 (59,1)	69 (97,2)	p<0,001
CD13	30 (32,3)	16 (72,7)	14 (19,7)	p<0,001
CD33	21 (22,6)	11 (50)	10 (14,1)	p<0,001

CD117	16 (17,2)	9 (40,9)	7 (9,9)	p=0,001
CD34	57 (61,3)	18 (81,8)	39 (54,9)	p=0,024
HLA.DR	20 (21,5)	8 (36,4)	12 (16,9)	p=0,052
CyCD3	93 (100)	22 (100)	71 (100)	-

Nhìn chung, ngoài CyCD3, HLA.DR, tất cả các dấu ấn còn lại của các ca ETP-ALL đều có sự khác biệt về đặc điểm biểu hiện so với nhóm Non ETP-ALL ($p<0,05$).

Bảng 3.4. So sánh đặc điểm biểu hiện các dấu ấn của ETP-ALL và Non ETP-ALL (tiếp theo) (n=93)

	Số ca biểu hiện (%)				Giá trị p
	n	Tổng số	ETP ALL (n=22)	Non ETP-ALL (n=71)	
CD2	93	71 (76,3)	10 (45,5)	61 (85,9)	p<0,001
CD3	93	49 (52,7)	6 (27,3)	43 (60,6)	p=0,006
CD4	93	42 (45,2)	1 (4,6)	41 (57,8)	P<0,001
TCRab	93	20 (21,5)	0 (0)	20 (28,2)	p=0,005
CD56	93	6 (6,5)	4 (18,2)	2 (2,82)	P=0,010
CD19	93	5 (5,4)	3 (13,6)	2 (2,8)	p=0,049
CD38	93	87 (93,6)	21 (95,5)	66 (94,3)	P=0,779
TdT	93	34 (36,6)	8 (36,4)	26 (36,6)	P=0,983
CD10	93	34 (36,6)	7 (31,8)	27 (38)	P=0,597
CD7	93	92 (98,9)	21 (95,5)	71 (100)	p=0,237
TCRgd	93	6 (6,5)	0 (0)	6 (8,5)	p=0,159
CyCD79a	7	4 (57,1)	1 (33,3)	3 (75) (n=4)	p=0,27
MPO	37	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
CD22	7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

**Kiểm định Chi bình phương*

Ghi nhận CD38 có mức độ biểu hiện cao trên cả 2 nhóm (trên 90%), đồng thời có sự khác biệt về biểu hiện của CD2, CD3, CD4, TCRab, CD56 và CD19 giữa 2 nhóm ($p<0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 1/2021 – 12/2023, tại bệnh viện Truyền máu huyết học TP.HCM chúng tôi ghi nhận có 95 NB là bệnh mới được chẩn đoán trong đó có 93 trường hợp chẩn đoán ban đầu T-ALL và chỉ có 2 trường hợp MPAL (dòng tủy và dòng

lympho), tỉ lệ này cũng phù hợp với đặc điểm dịch tễ chung, MPAL là dạng hiếm, chiếm tỉ lệ rất thấp. Tỉ lệ phân bố quần thể nghiên cứu của chúng tôi gần như không có sự chênh lệch giữa nhóm trẻ em và người lớn. Số liệu này cũng phù hợp với tỉ lệ mắc T-ALL đặc biệt trong nhóm tuổi thanh thiếu niên (từ 15 đến 39 tuổi). Tỉ lệ mắc T-ALL theo giới tính chúng tôi nhận thấy nam giới cao hơn so với nữ giới, tương tự với các tài liệu nghiên cứu khác trên thế giới. Trong 95 trường hợp nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 93 trường hợp chẩn đoán T-ALL trong đó

chỉ có 22 trường hợp được chẩn đoán ETP-ALL dựa theo hệ thống tính điểm của kiểu hình miễn dịch WHO 2022 chiếm 23,7%. Khi so sánh với một số nghiên cứu khác trên thế giới về tỉ lệ ETP-ALL, nhận thấy tỉ lệ của chúng tôi tương tự của tác giả Chandra D và cộng sự khoảng 24,2% (n=29) [3].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, 22 trường hợp ETP-ALL đều biểu hiện CyCD3 là dấu ấn quan trọng xác định dòng lympho T, CD1a và CD8 đều không biểu hiện, gần 40% trường hợp CD5 âm tính, số còn lại biểu hiện yếu <75%, theo tiêu chuẩn WHO 2022. Về dấu ấn dòng tủy, với dân kháng thể hiện tại, chúng tôi có CD13, CD33, CD117, các dấu ấn tế bào gốc với CD34, HLA.DR, dấu ấn MPO cũng được khảo sát ở 100% các ca ETP-ALL. Các ca ETP-ALL đều có biểu hiện dương tính ($\geq 25\%$ blast dương tính) đối với 1 hoặc nhiều dấu ấn dòng tủy (CD13, CD33, CD117) và/hoặc tế bào gốc (CD34, HLA-DR) và MPO âm tính (<3%). Trong nghiên cứu của chúng tôi còn có 2 trường hợp MPAL (dòng tủy và dòng lympho T), tuy nhiên khi phân tích đặc điểm kiểu hình miễn dịch, cả 2 trường hợp này đều không thỏa tiêu chuẩn ETP-ALL do có MPO dương tính trên 3%. Về các dấu ấn còn lại, cả hai trường hợp này đều có biểu hiện CyCD3 (20% và 100%), CD1a và CD8 âm tính, CD5 <75% (73% và 0%), đều có biểu hiện cả 3 dấu ấn dòng tủy là CD13, CD33, CD117, và chỉ 1 trường hợp có biểu hiện 2 dấu ấn tế bào gốc CD34, HLA.DR. Như vậy, MPO là tiêu chuẩn khá quan trọng giúp phân biệt ETP-ALL với các nhóm bạch cầu cấp khác, đặc biệt là phân biệt với MPAL (dòng tủy và dòng lympho T).

Bên cạnh phân tích kiểu hình miễn dịch ETP-ALL, chúng tôi tiến hành so sánh với nhóm Non ETP-ALL, kết quả cho thấy có sự khác có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các dấu ấn trong tiêu chuẩn WHO 2022 như CD1a, CD8, CD5, CD13, CD33, CD117, CD34 ($p < 0,05$), như vậy, kiểu hình miễn dịch của ETP-ALL là khá đặc trưng so với nhóm T-ALL còn lại và dựa vào tiêu chuẩn WHO, chúng ta có thể phân biệt rõ các trường hợp ETP-ALL.

Tuổi trung vị lúc chẩn đoán của các trường hợp ETP-ALL của chúng tôi là 34,5 tuổi, tương tự nghiên cứu của tác giả Bond và Genesca (Bảng 3.1). Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của C.P. Badira và Jain khi đa số nhóm ETP-ALL có tuổi cao hơn so với nhóm Non ETP-ALL, tuy nhiên do độ tuổi đối tượng nghiên cứu của các nghiên cứu khác nhau nên chúng tôi không so sánh thêm về độ tuổi của từng nhóm. Về giới tính, nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của 2 nhóm còn lại tương tự nhau, với nam nhiều hơn nữ và tỉ lệ nam mắc ETP-ALL đều chiếm trên 70%. [2],[7],[8]

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỉ lệ người bệnh có hội chứng thiếu máu cao, hội chứng xuất huyết chỉ chiếm tỉ lệ thấp dưới 10%. Đa số trên 50% các trường hợp ghi nhận gan to, lách to và 1/3 trường hợp có hạch to trên lâm sàng, như vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi gan lách to cũng như hạch to là những dấu hiệu phổ biến ở ETP-ALL tương tự như WHO 2022, nhưng hầu hết không rầm rộ ở thời điểm chẩn đoán theo nghiên cứu của tác giả C.P. Badira [6], các triệu chứng và dấu hiệu hầu hết liên quan đến giảm 3 dòng hoặc biểu hiện của các bệnh lý

ngoài tủy [1].

Đồng thời, về các đặc điểm lâm sàng được khảo sát, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các hội chứng, ngoại trừ hội chứng xuất huyết. Người bệnh ETP-ALL ít có dấu hiệu xuất huyết trên lâm sàng hơn so với nhóm Non ETP-ALL ($p < 0,05$), điều này có thể giải thích là do số lượng tiểu cầu của các người bệnh ETP-ALL trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng cao hơn so với nhóm Non ETP-ALL, mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, chúng tôi sẽ bàn luận ở phần sinh học

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2023 trên 95 bệnh nhân T-ALL và MPAL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học cho thấy tỷ lệ ETP-ALL trong nhóm T-ALL là 23,7%, cao hơn ở người lớn so với trẻ em. Đặc điểm kiểu hình miễn dịch đặc trưng: biểu hiện cyCD3, không biểu hiện CD1a và CD8, giảm CD5, dương tính với các dấu ấn dòng tủy hoặc tế bào gốc như CD13, CD33, CD117, CD34, HLA-DR. Lâm sàng: thiếu máu phổ biến, gan lách to, tỷ lệ xuất huyết thấp, không có trường hợp xâm lấn thần kinh trung ương. Các chỉ số sinh học như Hb, WBC, LDH thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Non ETP-ALL.

ETP-ALL là một phân nhóm T-ALL có đặc điểm riêng biệt về miễn dịch và sinh học. Kỹ thuật tế bào dòng chảy là công cụ thiết yếu giúp phân nhóm chính xác, góp phần định hướng điều trị phù hợp. Cần có thêm nghiên cứu quy mô lớn hơn và theo dõi dọc

để đánh giá tiên lượng và hiệu quả điều trị của nhóm bệnh này trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al.** The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748.
2. **Bond J, Krzywon A, Lhermitte L, Roumier C, Roggy A, Belhocine M, et al.** A Transcriptomic Continuum of Differentiation Arrest Identifies Myeloid Interface Acute Leukemias With Poor Prognosis. *Leukemia* (2021) 35:724–36
3. **Chandra D, Karp J, Ball ED.** Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A challenging diagnosis and a unique entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(5):559–566.
4. **Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al.** Early T-cell precursor leukaemia: A subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):147–156.
6. **Inukai T, Kiyokawa N, Tomizawa D, et al.** Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *Br J Haematol*. 2012;157(3):373–380.
7. **Sin CF, Man PHM.** Immunophenotypic and genomic characterization of ETP-ALL: Progress and challenges. *Front Oncol*. 2021;11:700123.
8. **Ashry R, El-Ghamrawy M, Abou-Shamaa L, et al.** Clinical and immunophenotypic characterization of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;13(3):141–147.

KHẢO SÁT SỰ ĐỒNG BIỂU HIỆN CỦA DẤU ẤN CD34 VÀ CD123 TRÊN BỆNH BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO B Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Kim Yên¹, Võ Hoài Nhân², Nguyễn Ngọc Sang¹,
Hoàng Thị Tuệ Ngọc¹, Nguyễn Phương Liên¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Đánh giá tồn lưu tế bào ác tính (TLTBAT) trong bạch cầu cấp dòng lympho B (BCCDL-B) bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy có thể không chính xác do kiểu hình tương đồng với các tế bào lành tính như hematogones. Sự đồng biểu hiện của CD34 và CD123 có thể hỗ trợ phân biệt tế bào ác tính và hematogones. Tuy nhiên, hiện chưa có nhiều nghiên cứu tại Việt Nam về giá trị của cặp đôi CD34 và CD123. **Mục tiêu:** Xác định kiểu hình CD34 và CD123 trên hematogones, lympho B trưởng thành và tế bào B-lymphoblast, và đánh giá lại kiểu hình CD34 và CD123 sau điều trị tấn công. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca trên 141 bệnh nhi BCCDL-B (1–15 tuổi) và 32 mẫu tủy xương không có chẩn đoán BCCDL-B có làm kỹ thuật tế bào dòng chảy ghi nhận tăng quần thể tế bào hematogones tại bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Kết quả:** Khi thực hiện khảo sát, có 100/141 bệnh nhân biểu hiện CD34+CD123+ (chiếm 71%) lúc chẩn đoán ($p < 0,0001$), trái ngược lại hematogones 100% chỉ ghi nhận CD34+CD123– hoặc CD34–CD123–/dim. Có 103/141 bệnh nhân có đánh giá TLTBAT sau

điều trị tấn công, ghi nhận 25 ca còn TLTBAT. Trong đó, có 19/25 bệnh nhân (76%) còn TLTBAT vẫn duy trì kiểu hình CD34+CD123+. **Kết luận:** Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sự đồng biểu hiện CD34+CD123+ thường gặp trên các tế bào B non ác tính, trái ngược với sự biểu hiện không đồng nhất của CD34 và CD123 trên HGs và tế bào lympho B trưởng thành. Đặc biệt, sự ổn định của kiểu hình CD34+CD123+ sau điều trị tấn công cho thấy đây là dấu ấn đáng tin cậy trong theo dõi TLTBAT của BCCDL-B ở trẻ em.

Từ khóa: CD123 và CD34, tồn lưu tế bào ác tính, bạch cầu cấp dòng lympho B, tế bào dòng chảy.

SUMMARY

ASSESSMENT OF CD34 AND CD123 EXPRESSION IN CHILDHOOD B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background: Minimal residual disease (MRD) assessment in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) by flow cytometry can be confounded by the presence of benign hematogones, which may share overlapping immunophenotypes with malignant blasts. The co-expression of CD34 and CD123 has been proposed as a useful marker to distinguish malignant B-lymphoblasts from hematogones. However, data on the utility of this marker pair in the Vietnamese pediatric population remain limited. **Objectives:** To characterize the expression patterns of CD34 and

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Kim Yên

SĐT: 0398853759

Email: kimyen0487@yahoo.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

CD123 on hematogones, mature B lymphocytes, and B-lymphoblasts, and to re-evaluate these immunophenotypes after induction therapy.

Subjects and methods: The study included 141 pediatric B-ALL patients (1–15 years) and 32 non-B-ALL marrow samples with increased hematogones, identified by flow cytometry. Samples were analyzed at the Blood Transfusion and Hematology Hospital, Ho Chi Minh City.

Results: At diagnosis, 100 out of 141 B-ALL patients (71%) exhibited co-expression of CD34⁺CD123⁺ ($p < 0.0001$). In contrast, hematogones consistently showed only CD34⁺CD123⁻ or CD34⁻CD123⁻/dim. Post-induction MRD assessment was performed in 103 patients, and 25 were found to have residual disease (MRD $\geq 0.01\%$). Among these, 19 cases (76%) retained the CD34⁺CD123⁺ phenotype.

Conclusions: The co-expression of CD34 and CD123 was commonly observed in malignant B-cell precursors, in contrast to the heterogeneous or absent expression of these markers in hematogones and mature B lymphocytes. The stability of the CD34⁺CD123⁺ phenotype after induction therapy highlights its value as a reliable marker for MRD monitoring in pediatric B-ALL.

Keywords: CD123 and CD34, minimal residual disease, B-cell acute lymphoblastic leukemia, flow cytometry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCDL) là loại ung thư phổ biến nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 25–30% các ca ung thư và 75–80% các ca bạch cầu cấp, trong đó BCCDL-B chiếm đến 85% [7]. Nhờ các tiến bộ trong phân nhóm nguy cơ và lựa chọn phác đồ điều trị phù hợp, tỷ lệ sống không biến cố sau 5 năm ở bệnh nhi dưới 15 tuổi đã tăng từ 50% lên gần 90%.

Kỹ thuật tế bào dòng chảy (TBDC) hiện là phương pháp nhạy và phổ biến để phát hiện TLTBAT nhờ khả năng phân tích số lượng lớn tế bào và các kiểu hình miễn dịch bất thường (Leukemia Associated Immunophenotype - LAIP). Tuy nhiên, trong giai đoạn hồi phục tùy sau hóa trị, sự tăng sinh hematogones (HG) gây nhiễu kết quả do kiểu hình dấu ấn của HGs và tế bào non ác tính có nhiều điểm tương đồng. Những năm gần đây với mong muốn nâng cao khả năng đánh giá TLTBAT của kỹ thuật TBDC, các nhà nghiên cứu đã khám phá và chứng minh được nhiều dấu ấn mới có giá trị trong thực hành lâm sàng như: CD123, CD58, CD81, CD66c, CD73, CD86, CD304,...[5]. Trong đó, CD123 biểu hiện ở đa số các trường hợp BCCDL-B [6], ít thay đổi trong suốt quá trình điều trị và là một dấu ấn tốt trong việc đánh giá TLTBAT [2].

CD123 là tiểu đơn vị α của thụ thể IL-3 (IL-3R α), là một glycoprotein xuyên màng 75 kDa, đóng vai trò trong miễn dịch, viêm và điều hòa tạo máu. CD123 được biểu hiện giới hạn trên các tế bào đáp ứng IL-3 như: tiền thân tạo máu, monocyte, mẫu tiểu cầu, lympho B trưởng thành và tế bào tua. CD123 được biểu hiện yếu hoặc không biểu hiện trên các tế bào gốc tạo máu và tế bào tiền thân dòng hồng cầu; trong khi đó, lại biểu hiện tương đối mạnh hơn ở các tế bào tiền thân dòng tủy và tiền thân dòng lympho B. Theo quá trình trưởng thành của tế bào, sự biểu hiện CD123 giảm dần và không biểu hiện ở bạch cầu hạt và lympho trưởng thành. Đặc biệt, cặp dấu ấn CD34 và CD123 đang được quan tâm vì giúp phân biệt giữa tế bào non ác tính và HGs: tế bào non ác tính thường đồng biểu hiện CD34 và CD123, trong khi HGs không biểu hiện đồng thời. Và kiểu hình này ở tế bào B non ác tính được

duy trì ổn định sau hóa trị liệu và và hữu ích trong đánh giá TLTBAT [1].

Tuy nhiên, hiện chưa có nhiều nghiên cứu tại Việt Nam về giá trị của CD34 và CD123 trong BCCDL-B ở trẻ em, đặc biệt trong đánh giá TLTBAT. Do đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài: **“Khảo sát sự đồng biểu hiện của CD34 và CD123 trên bệnh bạch cầu cấp dòng lympho B ở trẻ em”**.

Mục tiêu:

1. Xác định các kiểu hình liên quan đến cặp dấu ấn CD34 và CD123 trên quần thể HGs, tế bào lympho B trưởng thành bình thường và trên bệnh BCCDL-B ở trẻ em vào lúc chẩn đoán.

2. Xác định lại các kiểu hình liên quan đến cặp dấu ấn CD34 và CD123 trên những ca còn TLTBAT ở trẻ em sau điều trị tấn công.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 2 nhóm:

- Nhóm 01 (nhóm chứng): 32 mẫu tủy xương không có chẩn đoán BCCDL-B được

tiến hành xét nghiệm dấu ấn miễn dịch và có ghi nhận tăng quần thể tế bào hematogones.

- Nhóm 02: 141 bệnh nhân (BN) từ 1 - 15 tuổi được chẩn đoán BCCDL-B tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca, hồi cứu.

Phương pháp tiến hành

Lấy máu: Mẫu máu/tủy được chứa trong ống chống đông EDTA và được lưu trữ 2⁰C – 8⁰C chuyển đến phòng xét nghiệm xử lý trong vòng 3 ngày.

Xử lý và thu thập mẫu phân tích trên hệ thống máy Flow Cytometry: Mẫu bệnh phẩm nhuộm với các kháng thể đơn dòng (như bảng 1) được trộn đều, ủ 15 phút trong tối ở nhiệt độ phòng. Sau đó, ly giải hồng cầu bằng dung dịch FACS Lysing 1X rồi được rửa sạch. Cuối cùng, mẫu đã xử lý xong được thu thập trên máy FACS Canto II (50.000 tế bào với mẫu làm chẩn đoán lần đầu, 500.000 tế bào với mẫu đánh giá MRD) và được phân tích trên phần mềm FACS Diva version 2.1 của hãng Becton Dickinson (Mỹ).

Bảng 1. Bộ kháng thể đơn dòng có gắn màu huỳnh quang được sử dụng

Ống	FITC	PE	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-H7	V450	V500-C
1	CD7	CD13	CD34	CD117	CD33	CD3	HLA-DR	CD45
2	CD66c	CD10	CD34	CD19	CD123	CD38	CD20	CD45
3	TdT	CD79a	CD34	CD19	CD22	CD38	CD15	CD45
4	CD58	CD10	CD34	CD19	CD33 (CD13)	CD81	CD9	CD45

Phân tích mẫu trên hệ thống Flow Cytometry:

+ Trên quần thể B-lymphoblast ác tính: Lúc chẩn đoán khoanh vùng quần thể B-lymphoblast ác tính trên biểu đồ CD45/SSC. Phân tích biểu hiện CD34 và CD123. Đồng

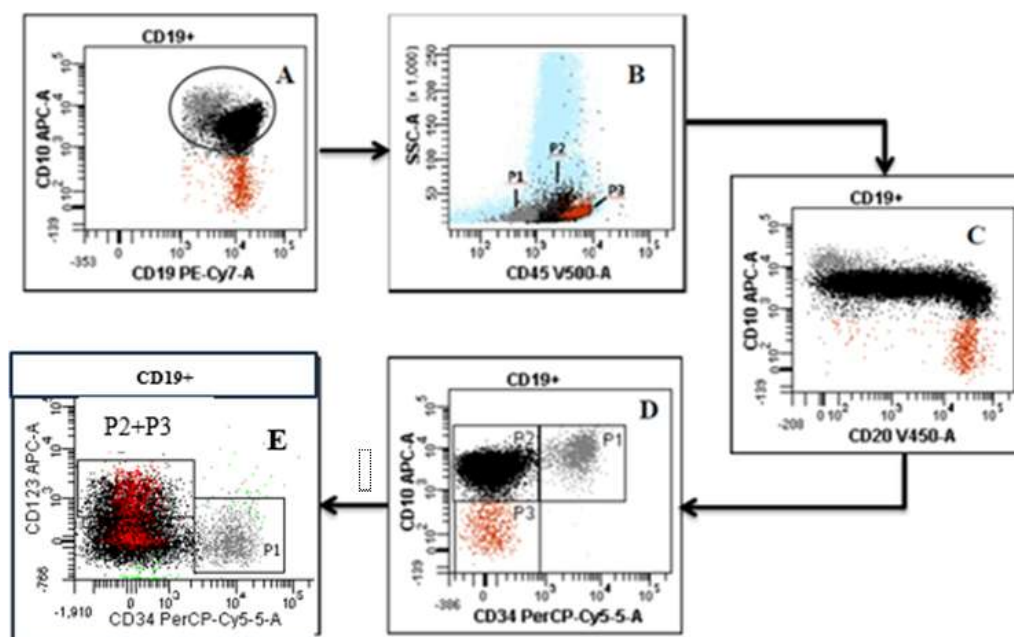
thời ghi nhận các kiểu hình LAIPs như: CD45^{Neg}, biểu hiện kháng nguyên khác dòng, biểu hiện không đồng bộ, mất/giảm biểu hiện kháng nguyên hoặc biểu hiện quá mức.

+ Giai đoạn theo dõi MRD: Nếu MRD > 0,01%, sử dụng kiểu hình LAIPs lúc chẩn

đoán để khoanh vùng lại quần thể B-lymphoblast ác tính. Sau đó phân tích tiếp sự biểu hiện của CD34 và CD123.

+ HGs và tế bào lympho B trưởng thành: khoanh vùng CD19⁺, phân tách thành

CD10⁺ (HG) và CD10⁻ (B trưởng thành). Khoanh vùng lại trên biểu đồ CD45/SSC. Phân tích biểu hiện CD34 và CD123 ở quần thể CD34⁺CD10⁺ và CD34⁻CD10⁺, CD45^{Bright}CD34⁻CD19⁺CD10⁻.



Hình 1. Quy trình phân tích để xác định quần thể HGs

A: Khoanh vùng quần thể tế bào có thống kê Student và χ^2 với giá trị $p < 0,05$. CD19⁺/CD10⁺;

B: Trên biểu đồ CD45/SSC, ghi nhận 3 quần thể tế bào lympho B (P1, P2, P3);

C: Trên biểu đồ CD10/CD20, P2 có kiểu hình CD10⁺/CD20⁺, P1 có kiểu hình CD10⁺/CD20⁻, P3 có kiểu hình CD10⁻/CD20⁺;

D: Trên biểu đồ CD10/CD34, P1 có CD34⁺, P2 và P3 có CD34⁻;

E: trên biểu đồ CD123/CD34, P2 và P3 có CD123^{Dim}, P1 có CD123⁻. P1 quần thể tế bào B-lymphoblast, P2 quần thể tế bào lympho B chưa trưởng thành (P1+P2 = HGs); P3 quần thể lymphocyte.

Phương pháp thống kê

Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm Stata 13.0, sử dụng kiểm định

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

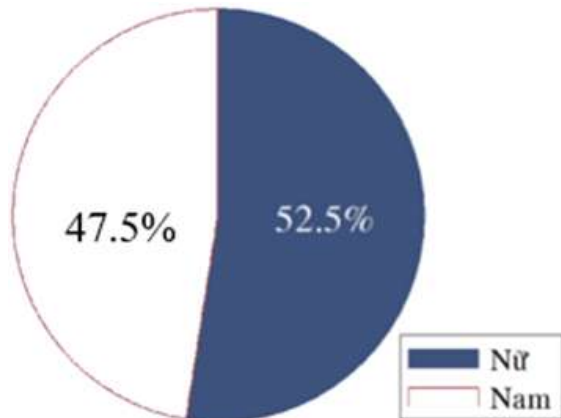
3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm 1 (nhóm chứng):** Tuổi trung vị của nhóm chứng là 3, tuổi nhỏ nhất là 1 và lớn nhất là 83, có 26/32 ca ≤ 10 tuổi. 32 mẫu có chẩn đoán khác nhau: 5 BN giảm tiêu cầu miễn dịch, 1 BN bạch cầu cấp dòng tủy sau hóa trị liệu, 1 BN theo dõi hội chứng thực bào máu, 25 BN giảm các dòng tế bào máu hoặc bất thường huyết học khác.

- Nhóm 2:

Phân nhóm bệnh nhân theo giới

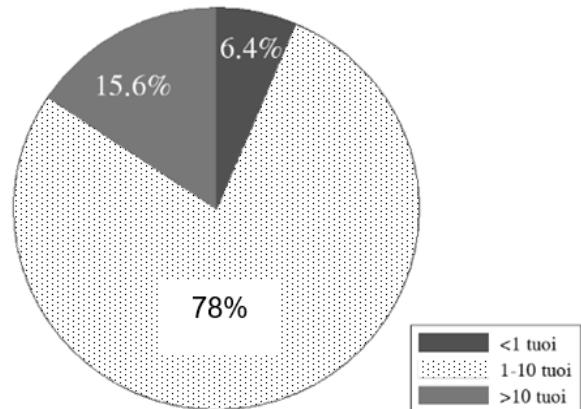
Trong tổng số 141 BN được đưa vào nghiên cứu, có 67 trẻ nam và 74 trẻ nữ. Tỷ số nam/nữ là 1/1,1 (47,5% với 52,5%).



Biểu đồ 1. Phân nhóm bệnh nhân theo giới tính
Tỉ lệ nữ giới mắc bệnh BCCDL-B nhiều hơn nam giới không đáng kể.

Phân nhóm bệnh nhân theo tuổi

Độ tuổi trung vị của BN khi nhập viện bệnh viện Truyền máu Huyết học là 5 tuổi. Có 9 trường hợp BN nữ nhi <1 tuổi, chiếm 6,4%.



Biểu đồ 2. Phân nhóm bệnh nhân theo tuổi
Đa số bệnh nhân có độ tuổi từ 1 đến 10 tuổi; nhóm tuổi dưới 1 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất.

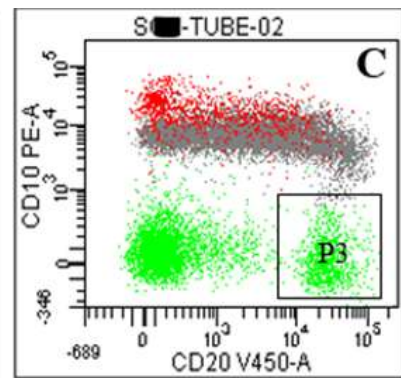
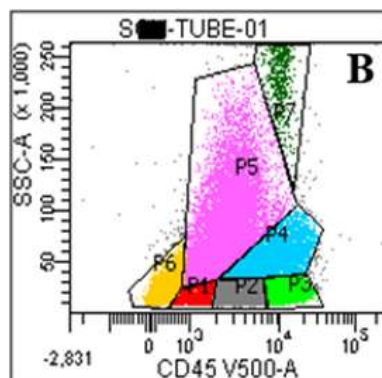
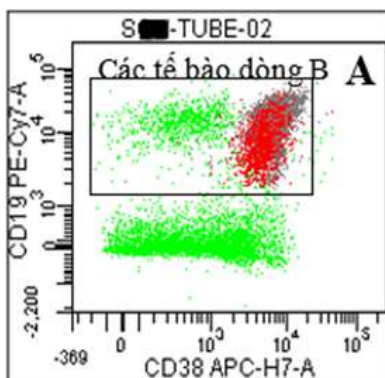
3.2. Đặc điểm biểu hiện CD34 và CD123 trên tế bào lympho B bình thường

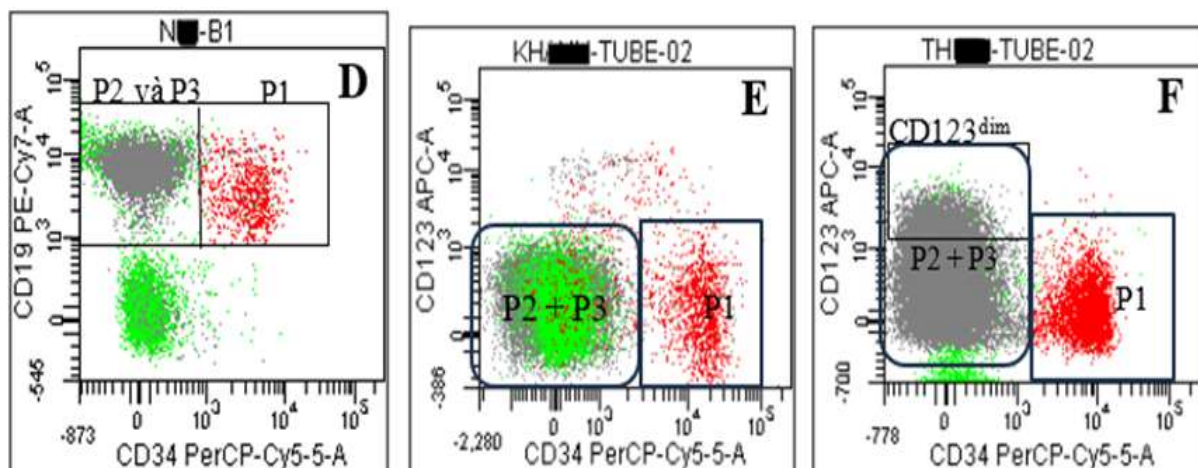
Bảng 2. Sự biểu hiện của CD34 và CD123 trên quần thể HGs và lympho B trưởng thành theo CD45

Biểu hiện CD34 và CD123	CD45 ^{dim}	CD45 ^{inter}	CD45 ^{bright}
CD34 ⁺ CD123 ⁺	0	0	0
CD34 ⁺ CD123 ⁻	32 (100%)	0	0
CD34 ⁻ CD123 ⁺	0	4 (12,5%)	3 (9,4%)
CD34 ⁻ CD123 ⁻	0	28 (87,5%)	29 (90,6%)
Tổng	32	32	32

100% quần thể HGs non (CD45^{dim}) có kiểu hình CD34⁺CD123⁻. Ngược lại, HGs trưởng thành hơn (CD45^{inter}) và quần thể lympho B trưởng thành (CD45^{bright}) ở đa số

các trường hợp đều biểu hiện CD34⁻CD123⁻ với tỉ lệ lần lượt là 87,5% và 90,6%. Đặc biệt, sự biểu hiện của CD123 ở các trường hợp dương tính đều ở mức yếu (dim).





Hình 2. Minh họa sự biểu hiện của CD34 và CD123 ở quần thể HGs và lympho B trưởng thành

Các quần thể tế bào dòng B với CD19⁺ (hình A) được phân thành 3 nhóm: CD45^{dim} (P1), CD45^{inter} (P2), CD45^{bright} (P3) (hình B). P1 biểu hiện CD10⁺CD20⁺CD34⁺, P2 biểu hiện CD10⁺CD20⁺CD34⁺, P3 có biểu hiện CD10⁺CD20⁺CD34⁺ (hình C-D). Một trường hợp có P1 biểu hiện CD34⁺CD123⁺,

P2 và P3 biểu hiện CD34⁺CD123⁺ (hình E). Trường hợp khác có P1 biểu hiện CD34⁺CD123⁺, P2 và P3 biểu hiện CD34⁺CD123^{dim} (hình F).

3.3. Đặc điểm biểu hiện CD34 và CD123 trên bệnh nhân BCCDLB lần chẩn đoán

Bảng 3. Sự biểu hiện của CD34 và CD123 trên bệnh nhân BCCDLB lần chẩn đoán

	CD123 ⁻	CD123 ⁺	Tổng (n=141)	p
CD34 ⁻	16 (11,3%)	9 (6,4%)	25	<0,0001
CD34 ⁺	16 (11,3%)	100 (71%)	116	

Đa số các trường hợp biểu hiện CD34⁺CD123⁺ (71%). Sự biểu hiện không đồng thời với CD34⁺CD123⁻ và CD34⁻CD123⁺ xuất hiện với tỉ lệ tương đối thấp (17,7%). CD34⁻CD123⁻ chiếm 11,3%. Sự đồng biểu hiện của CD34 và CD123 có mối liên quan với nhau (p<0,0001).

3.4. Đặc điểm biểu hiện của CD34 và CD123 trên bệnh BCCDL-B sau điều trị tấn công

Trong tổng số 141 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, 103 bệnh nhân được đánh giá tủy sau điều trị tấn công (chiếm 73%)

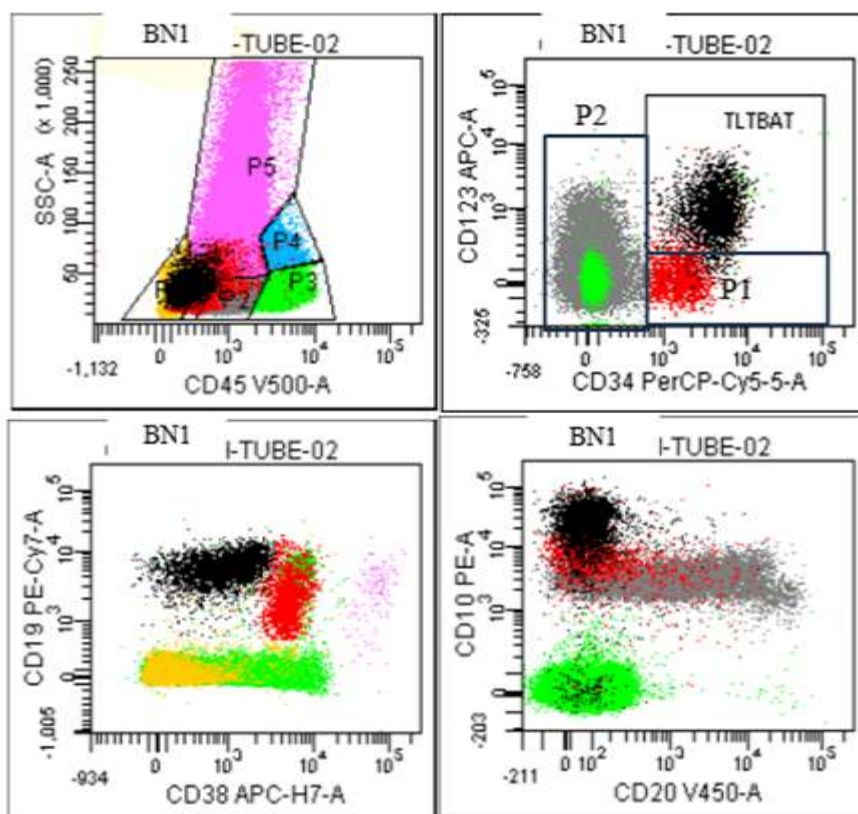
dựa trên các kiểu hình LAIP khác đã được xác định từ thời điểm chẩn đoán, bao gồm: CD45Neg, biểu hiện kháng nguyên khác dòng (CD13, CD33, CD117, CD66c...), biểu hiện không đồng bộ CD34⁺CD20⁺, mất/giảm biểu hiện kháng nguyên (CD10, CD38,...), hoặc biểu hiện quá mức (CD10, CD19,...). Trong đó, chúng tôi chỉ ghi nhận có 25 bệnh nhân còn hiện diện tế bào ác tính với mức độ TLTBAT $\geq 0,01\%$. Các kiểu hình liên quan đến cặp dấu ấn CD34 và CD123 ở 25 trường hợp này lúc chẩn đoán và sau điều trị tấn công được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Kiểu hình liên quan đến CD34 và CD123 lúc chẩn đoán và sau điều trị tấn công

Kiểu hình lúc chẩn đoán		n=25	Kiểu hình sau điều trị	n=25
Nhóm có CD34 ⁺ CD123 ⁺	CD34 ⁺ CD123 ⁺	12	CD34 ⁺ CD123 ⁺	12
	CD34 ⁺ CD123 [±]	8	CD34 ⁺ CD123 ⁺	7
Nhóm có CD34 ⁺ CD123 ⁻	CD34 ⁺ CD123 [±]	2	CD34 ⁺ CD123 ⁻	1
	CD34 ⁺ CD123 ⁺	1	CD34 ⁺ CD123 ⁻	1
Nhóm có CD34 ⁻ CD123 ⁺		2	CD34 ⁺ CD123 ⁺	2
Nhóm có CD34 ⁻ CD123 ⁻		1	CD34 ⁺ CD123 ⁻	1

Trong 20 trường hợp đồng biểu hiện CD34⁺ và CD123⁺ lúc chẩn đoán, có 19 trường hợp đồng biểu hiện CD34⁺ và CD123⁺ khi đánh giá TLTBAT sau giai đoạn điều trị tấn công. Đặc biệt trong 2/25 BN,

quần thể tế bào ác tính cùng tồn tại với quần thể HGs. Việc sử dụng cặp dấu ấn CD34⁺CD123⁺ góp phần nhận diện và phân biệt trực tiếp hai quần thể trên.



Hình 3. Minh họa trường hợp đồng thời tồn tại quần thể tế bào ác tính và HGs

P1 gồm quần thể HGs (CD45^{Dim}) thể HGs trưởng thành hơn (CD45^{Inter}) CD34⁺CD123⁻ và quần thể TLTBAT (CD45^{Neg-Dim}) CD34⁺CD123⁺. P2 là quần

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, theo biểu đồ 1 và 2 chúng tôi không ghi nhận được mối liên hệ giữa sự biểu hiện của kiểu hình CD34⁺CD123⁺ lúc chẩn đoán với các yếu tố về tuổi, giới tính trên 141 bệnh nhân BCCDL-B. Ghi nhận này tương đồng với kết quả của tác giả Zeidan MA. [8].

Đặc điểm biểu hiện của CD34 và CD123 trên quần thể HGs và tế bào lympho B trưởng thành

HGs là quần thể tế bào tiền thân dòng lympho B chưa trưởng thành, xuất hiện bình thường trong tủy xương và thường tăng sinh trong giai đoạn phục hồi sau hóa trị liệu hoặc ghép tủy ở bệnh nhân BCCDL-B. Việc xuất hiện HGs sau hóa trị liệu có thể nhầm lẫn với tế bào ác tính còn sót lại, ảnh hưởng đến độ chính xác khi đánh giá TLTBAT, từ đó tác động đến tiên lượng và hướng điều trị tiếp theo.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích các kiểu hình liên quan đến cặp dấu ấn CD34 và CD123, quần thể HGs có CD45^{Dim} đều có kiểu hình CD34⁺CD123⁻ ở tất cả 32 mẫu (bảng 2). Kết quả này tương đồng với kết quả của tác giả Esh SS. [4]. Đối với quần thể HGs trưởng thành hơn có CD45^{Inter}, đa số trường hợp có kiểu hình CD34⁻CD123⁻, chỉ có 4/32 trường hợp có biểu hiện CD34⁻CD123⁺. Ghi nhận này là khá tương đồng với kết quả trên 25 mẫu tủy của tác giả Zhong J. [9]. Đối với quần thể lympho B trưởng thành, chúng tôi ghi nhận 29/32 các trường hợp có kiểu hình CD45^{Bright}CD34⁻CD123⁻, các trường hợp còn lại biểu hiện CD34⁻CD123⁺. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của tác giả Das N.

[3] và Zhong J. [9]; tuy nhiên, có sự khác biệt so với nghiên cứu của Zeidan AM. [8], có thể do sự khác nhau trong loại thuốc thử huỳnh quang được sử dụng hoặc do khác biệt về ngưỡng cut-off áp dụng cho các mẫu chứng tại từng phòng xét nghiệm.

Qua nghiên cứu cho thấy trong quá trình phát triển bình thường của dòng lympho B, CD123 hầu như không biểu hiện hoặc chỉ biểu hiện mức rất yếu và không đồng biểu hiện với CD34. Đặc điểm này giúp phân biệt các tế bào lành tính (HG và lympho B trưởng thành) với tế bào ác tính của BCCDL-B. Đặc biệt, quần thể HGs thường có biểu CD34⁺CD123⁻ hoặc CD34⁻CD123⁻/dim, gợi ý một chiến lược tiềm năng góp phần phân biệt quần thể tế bào BCCDL-B lúc chẩn đoán cũng như khi đánh giá TLTBAT khi quần thể đó có kiểu hình khác với HGs.

Đặc điểm biểu hiện của CD34 và CD123 trên bệnh BCCDL-B lúc chẩn đoán

Khi phân tích các kiểu hình cùng nhau của hai dấu ấn CD34 và CD123 trên 141 BN lúc chẩn đoán (bảng 3), chúng tôi ghi nhận được mối tương quan trong sự đồng biểu hiện của CD34 và CD123 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Kết quả này cũng được tác giả Angelova E. ghi nhận khi khảo sát 183 bệnh nhân BCCDL-B ($p < 0,0001$) [1].

Việc xác định kiểu hình LAIPs trong BCCDL-B dựa trên sự khác biệt giữa tế bào ác tính và tế bào bình thường. Tác giả Zeidan MA. nhận định rằng sự biểu hiện cùng lúc của hai dấu ấn trên hoặc cùng dương (CD34⁺CD123⁺) hoặc cùng âm (CD34⁻CD123⁻) đều có giá trị trong phát hiện LAIPs [8]. Tuy nhiên, theo kết quả của nghiên cứu

này, quần thể HGs thường có kiểu hình CD34⁺CD123⁻ hoặc CD34⁻CD123⁻/dim, do đó sự biểu hiện cùng dương (CD34⁺CD123⁺) là lựa chọn phù hợp hơn để phát hiện LAIPs. Trong số 141 bệnh nhân nhóm 2, có 100 trường hợp (71%) đồng biểu hiện CD34 và CD123. Tỷ lệ này thấp hơn so với báo cáo của Esh SS (80%) có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu nghiên cứu [4]. Điều này cho thấy CD34⁺CD123⁺ là kiểu hình xuất hiện phổ biến và có tiềm năng ứng dụng cao trong nhận diện quần thể tế bào ác tính trong BCCDL-B. Tuy nhiên, có khoảng 1/4 các trường hợp không biểu hiện CD34⁺CD123⁺. Do đó, việc phát hiện kiểu hình LAIPs lúc chẩn đoán cần có sự phối hợp của nhiều chiến lược khác nhau (kể cả kiểu hình đồng biểu hiện của CD34 và CD123) để nhằm nâng cao tối đa khả năng ghi nhận các kiểu hình miễn dịch bất thường, góp phần theo dõi TLTBAT bằng kỹ thuật TBDC sau các giai đoạn điều trị.

Đặc điểm biểu hiện của CD34 và CD123 trên bệnh BCCDL-B sau điều trị tấn công

Kiểu hình dấu ấn miễn dịch của quần thể tế bào BCCDL-B có thể thay đổi sau điều trị. Vì vậy, những kháng nguyên hoặc kiểu hình ít bị thay đổi sau giai đoạn hóa trị liệu giúp đánh giá và theo dõi chính xác mức độ tồn lưu tế bào ác tính.

Qua nghiên cứu, 19/25 các trường hợp (76%) đều có biểu hiện kiểu hình CD34⁺CD123⁺ (bảng 4) khi so sánh ngược lại ở thời điểm chẩn đoán, chúng tôi nhận thấy kiểu hình CD34⁺CD123⁺ ổn định ít bị ảnh hưởng sau hóa trị liệu và có giá trị theo dõi đáp ứng thuốc. Điều này cũng được ghi

nhận trong nhiều nghiên cứu trên thế giới [2], [3]. Chỉ có 1/20 trường hợp không còn ghi nhận CD34⁺CD123⁺ sau điều trị do mật độ dương tính ban đầu của tế bào ác tính với kiểu hình này là khoảng 30%, 70% còn lại là CD34⁺CD123⁻. Vào thời điểm đánh giá TLTBAT này, có thể hầu hết quần thể tế bào ác tính với CD34⁺CD123⁺ đã bị hóa trị liệu tiêu diệt. Việc biểu hiện kiểu hình CD34⁺CD123⁻ trong trường hợp này là phù hợp. Đặc biệt, trong 2 trường hợp đồng hiện diện quần thể TLTBAT và HGs sau giai đoạn điều trị tấn công, việc sử dụng kiểu hình CD34⁺CD123⁺ (kiểu hình không xuất hiện trên HGs) giúp phân biệt rõ ràng các tế bào BCCDL-B với HGs. Điều này càng củng cố thêm giá trị của kiểu hình CD34⁺CD123⁺ trong việc theo dõi TLTBAT. Việc thêm CD123 trong bộ thuốc thử đối với bệnh BCCDL-B ở trẻ em là phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sự đồng biểu hiện CD34⁺CD123⁺ thường gặp trên các tế bào B non ác tính, trái ngược với sự biểu hiện không đồng nhất của CD34 và CD123 trên HGs và tế bào lympho B trưởng thành. Sự khác biệt này giúp phân biệt chính xác tế bào ác tính tồn lưu với các quần thể lành tính trong giai đoạn phục hồi sau hóa trị liệu. Đặc biệt, sự ổn định của kiểu hình CD34⁺CD123⁺ sau điều trị tấn công cho thấy đây là dấu ấn tin cậy trong theo dõi TLTBAT ở trẻ em mắc BCCDL-B.

VI. KIẾN NGHỊ

Chúng tôi kiến nghị bổ sung CD123 vào bộ thuốc thử nhằm tăng độ chính xác trong

phát hiện kiểu hình miễn dịch bất thường và theo dõi TLTBAT. Ngoài ra, cần thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đánh giá theo dõi dọc qua nhiều thời điểm, bao gồm cả giai đoạn tái phát, để xác định rõ hơn tính ổn định và giá trị tiên lượng dài hạn của kiểu hình CD34⁺CD123⁺ trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Angelova E., Audette C., Kovtun Y., et al.** (2019), "CD123 expression patterns and selective targeting with a CD123-targeted antibody-drug conjugate (IMGN632) in acute lymphoblastic leukemia", *haematologica*, 104 (4), pp.749-755.
2. **Coustan-Smith E., Song G., Clark C., et al.** (2011), "New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia", *Blood*, 117 (23), pp.6267-6276.
3. **Das N., Gupta R., Gupta SK., et al.** (2020), "A real world-perspective of CD123 expression in acute leukemia as promising biomarker to predict treatment outcome in B-ALL and AML", *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*,
4. **Esh SS., Al Azizi NM., Elsafy UR., et al.** (2017), "Can CD34/CD123 distinguish between normal and leukemic B-cell precursors?", *The Egyptian Journal of Haematology*, 42 (4), pp.155-160.
5. **Gaipa G., Buracchi C. and Biondi A.** (2018), "Flow cytometry for minimal residual disease testing in acute leukemia: opportunities and challenges", *Expert review of molecular diagnostics*, 18 (9), pp.775-787.
6. **Muñoz L., Nomdedéu JF., López O., et al.** (2001), "Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies", *Haematologica*, 86 (12), pp.1261-1269.
7. **Raetz EA., Loh M., O'Brien MM., et al.** (2014), "Acute lymphoblastic leukemia in children", *Wintrobe's clinical hematology*, Lippincott Williams & Wilkins, 13 edition, pp.1616-1636.
8. **Zeidan MA., Kamal HM., Shabrawy DAEL., et al.** (2016), "Significance of CD34/CD123 expression in detection of minimal residual disease in B-acute lymphoblastic
9. **Zhong J., Wu Y., Lao M., et al.** (2018), "Expressions of CD123 and CD66c in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia and their roles in monitoring minimal residual disease", *Laboratory Medicine*, 33 (9), pp.807-810.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT HẤP PHỤ VÀ TÁCH KHÁNG THỂ ĐỂ XÁC ĐỊNH KHÁNG NGUYÊN A YẾU, B YẾU CỦA HỆ ABO NĂM 2023-2024

Hoàng Thị Thanh Nga¹, Phạm Thị Liên², Nguyễn Quang Tùng^{1,3}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc xác định chính xác nhóm máu hệ ABO là rất quan trọng để đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến nhóm máu hệ ABO khó xác định như kháng nguyên yếu, kháng thể yếu, kháng thể bất thường trong huyết tương,... Trong đó, nguyên nhân thường gặp nhất là do kháng nguyên A/B biểu hiện yếu trên bề mặt hồng cầu. Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể đã được mô tả là kỹ thuật khá hiệu quả để bộc lộ kháng nguyên A/B yếu. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả kết quả ứng dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể để xác định kháng nguyên A yếu, B yếu của hệ ABO tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2023-2024. **Đối tượng:** 30 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân và người hiến máu không xác định được nhóm máu hệ ABO bằng phương pháp thông thường gặp tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương trong khoảng thời gian từ 07/2023 đến 07/2024. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm. **Kết quả:** Kháng nguyên A yếu, B yếu gặp cả ở đối tượng người hiến máu và bệnh nhân (83,33% và 16,67%); gặp cả ở nam và nữ (46,67% và

53,33%). Xác định được nhóm máu hệ ABO cho 30/30 trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường và nghi ngờ kháng nguyên A yếu/ B yếu, trong đó: Nhóm A yếu có kháng thể chống A₁ (43,33%), nhóm A yếu (10%), nhóm A yếu có anti-I trong huyết thanh (3,33%); nhóm B yếu (16,67%), nhóm B yếu có anti-M trong huyết thanh (10%), nhóm B yếu có anti-I trong huyết thanh (3,33%); nhóm AB yếu (13,34%). **Kết luận:** Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể là phương pháp hiệu quả để xác nhận sự hiện diện của kháng nguyên A/B yếu trên bề mặt hồng cầu.

Từ khóa: Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể, kháng nguyên A yếu, B yếu.

SUMMARY

APPLICATION OF ANTIBODY ADSORPTION AND ELUTION TECHNIQUES TO DETERMINE WEAK A AND WEAK B ANTIGENS OF THE ABO GROUPS IN 2023-2024

Background: Accurate determination of ABO blood group is very important to ensure safe blood transfusion for patients. There are many reasons why ABO blood group is difficult to determine such as weak antigens, weak antibodies, abnormal antibodies in plasma,... In which, the most common cause is due to weak expression of A/B antigens on the surface of red cells. The technique of adsorption and elution of antibodies has been described as a quite effective technique to reveal weak A/B antigens. **Objective:** Description of the results of applying the adsorption and elution technique to determine

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Bệnh viện Thanh Nhàn

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Liên

SĐT: 0978122796

Email: bsphamthilien@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

weak A and weak B antigens of the ABO blood group at National Institute of Hematology and Blood Transfusion in the period 2023-2024.

Methods: Experimental research **Results:** Weak A and weak B antigens were met in both blood donors and patients (83.33% and 16.67%); It is also found in both men and women (46,67% and 53,33%). ABO blood group was determined for 30/30 cases that could not be determined by conventional methods and suspected weak A/weak B antigens, of which: Weak A group had anti-A₁ antibodies (43.33%), weak A group (10%), weak A group had anti-I in serum (3.33%); Weak B group (16.67%), weak B group had anti-M in serum (10%), weak B group had anti-I in serum (3.33%); Weak AB group (13.34%). **Conclusion:** Adsorption and elution is a effective method for confirming the presence of weaker antigens-A & B on the surface of red cells.

Keywords: Adsorption and elution (AE), weak A/weak B antigens.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc xác định chính xác nhóm máu hệ ABO là rất quan trọng để đảm bảo an toàn truyền máu cho người bệnh. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến nhóm máu hệ ABO khó xác định như kháng nguyên yếu, kháng thể yếu, kháng thể bất thường trong huyết tương, ... Trong đó, nguyên nhân thường gặp nhất là do kháng nguyên A/B biểu hiện yếu trên bề mặt hồng cầu [1]. Hiện nay có nhiều kỹ thuật giúp bộc lộ kháng nguyên A/B yếu trên bề mặt hồng cầu: tăng thời gian ủ, thay đổi nhiệt độ ủ, sử dụng huyết thanh đa giá,... song các kỹ thuật này cho thấy tỷ lệ thành công thấp [1]. Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể đã được mô tả là kỹ thuật khá hiệu quả để bộc lộ kháng nguyên A/B yếu [2]. Tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

(HHTMTW), kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể bắt đầu được triển khai từ năm 2021. Để hoàn thiện và đánh giá hiệu quả của kỹ thuật này, chúng tôi thực hiện đề tài “*Ứng dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể để xác định kháng nguyên A yếu, B yếu của hệ ABO năm 2023-2024*” nhằm mục tiêu: Mô tả kết quả ứng dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể để xác định kháng nguyên A yếu, B yếu của hệ ABO tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương giai đoạn 2023-2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

30 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân (BN) và người hiến máu (NHM) không xác định được nhóm máu hệ ABO bằng phương pháp thông thường. Địa điểm nghiên cứu: Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Thời gian nghiên cứu: từ 07/2023 đến 07/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

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

+ Không bất đồng giữa 2 phương pháp: Hồng cầu không phản ứng với huyết thanh mẫu tương ứng và mức độ ngưng kết giữa huyết thanh với hồng cầu mẫu A và hồng cầu mẫu B không tương đồng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ. Tất cả các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân và người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian từ 01/07/2023 đến 31/07/2024.

2.2.3. Các biến số và cách thu thập số

liệu trong nghiên cứu

Thông tin chung: Giới tính, tuổi, đối tượng: Bệnh nhân/Người hiến máu. Các thông tin của người hiến máu được thu thập qua trang web: <https://www.hienmau.vn>. Các thông tin của bệnh nhân được thu thập qua bệnh án điều trị.

Các biến số liên quan đến kết quả của kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể:

+ Kết quả xác định nhóm máu hệ ABO ban đầu của mẫu.

+ Kết quả sàng lọc kháng thể bất thường (KTBT), định danh KTBT và chứng tự thân.

+ Kết quả xử lý hồng cầu bằng papain trước hấp phụ.

+ Kết quả phản ứng của dịch tách và hồng cầu mẫu.

+ Kết quả của mẫu sau khi thực hiện kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể.

Các biến số liên quan đến kết quả của kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể được thu thập trực tiếp trong quá trình thực hiện kỹ thuật.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Chọn mẫu nghiên cứu.

Bước 2: Thu thập các thông tin của bệnh nhân/người hiến máu: tuổi, giới, chẩn đoán, tiền sử truyền máu, tiền sử dùng thuốc (nếu có)

Bước 3: Thực hiện xét nghiệm sàng lọc KTBT và chứng tự thân.

+ Đối với mẫu có kết quả sàng lọc KTBT dương tính: Thực hiện xét nghiệm định danh KTBT, dùng hồng cầu O mang kháng nguyên tương ứng với KTBT để hấp phụ đồng loài, sau đó sử dụng huyết thanh sau hấp phụ định lại nhóm máu bằng phương pháp hồng cầu mẫu. Phương pháp này để chứng minh phản ứng ngưng kết (nếu có) giữa huyết thanh sau hấp phụ với hồng cầu mẫu là do phản ứng KN - KT của hệ ABO,

không phải do KTBT khác.

+ Đối với mẫu có chứng tự thân dương tính:

Xử lý huyết thanh: Sử dụng hồng cầu O để hấp phụ huyết thanh, sau đó sử dụng huyết thanh sau hấp phụ định lại nhóm máu bằng phương pháp hồng cầu mẫu.

Xử lý hồng cầu: Tách kháng thể bằng nhiệt (56°C/10 phút) đến khi xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính, sử dụng hồng cầu sau khi tách kháng thể để định lại nhóm máu bằng phương pháp huyết thanh mẫu.

Phương pháp này để chứng minh phản ứng ngưng kết (nếu có) giữa hồng cầu sau xử lý với huyết thanh mẫu và huyết thanh sau hấp phụ với hồng cầu mẫu là do phản ứng KN - KT của hệ ABO, không phải do kháng thể tự miễn.

Bước 4: Thực hiện kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể.

Bước 5: Kết luận nhóm máu hệ ABO.

Bước 6: Thu thập các số liệu vào bệnh án nghiên cứu.

Bước 7: Nhập thông tin từ bệnh án nghiên cứu, xử lý và phân tích số liệu.

2.2.5. Sinh phẩm, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO, Rh(D) bằng kỹ thuật ống nghiệm:

+ Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4 - 5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.

+ Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Huyết thanh mẫu của hãng Voxsera, Ấn Độ và hồng cầu mẫu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- Xét nghiệm xác định nhóm máu hệ ABO, Rh(D) bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel:

+ Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4 - 5 ml máu tĩnh

mạch không chống đông.

+ Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Gelcard của hãng Tulip, Ấn Độ và hồng cầu mẫu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- Xét nghiệm sàng lọc và định danh kháng thể bất thường bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel:

+ Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA và 4 - 5 ml máu tĩnh mạch không chống đông.

+ Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Gelcard của hãng Tulip, Ấn Độ và Grifols, Tây Ban Nha; Panel hồng cầu của Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

- Xét nghiệm Coombs trực tiếp bằng kỹ thuật ngưng kết cột gel:

+ Mẫu bệnh phẩm: 1-2 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA.

+ Sinh phẩm dùng trong xét nghiệm: Gelcard của hãng Tulip, Ấn Độ và Grifols, Tây Ban Nha. - Kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể [3]

+ Mẫu bệnh phẩm: 4-5 ml máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA.

+ Các bước tiến hành:

Bước 1: Rửa 2 ml hồng cầu 3 lần bằng dung dịch nước muối sinh lý, lấy kiệt dịch nổi sau mỗi lần rửa.

Bước 2: Thực hiện xét nghiệm Coombs trực tiếp

Nếu dương tính: Tách kháng thể bằng nhiệt ($56^{\circ}\text{C}/10$ phút) đến khi xét nghiệm Coombs trực tiếp âm tính, sau đó thực hiện tiếp bước 3.

Nếu âm tính: Thực hiện tiếp bước 3.

Bước 3: Thêm 1 ml huyết thanh mẫu anti-A (nếu nghi ngờ nhóm A yếu) hoặc huyết thanh mẫu anti-B (nếu nghi ngờ nhóm B yếu) vào 1 ml hồng cầu đã rửa.

Bước 4: Trộn đều hồng cầu và huyết thanh mẫu, ủ ống nghiệm ở $2-8^{\circ}\text{C}$ trong vòng 60 phút, cứ 15 phút trộn đều mẫu 1 lần.

Bước 5: Thực hiện xét nghiệm Coombs trực tiếp.

Bước 6: Rửa hồng cầu 5-8 lần bằng nước muối sinh lý đã ủ ở $2-8^{\circ}\text{C}$. Kết thúc các lần rửa, hút dịch rửa để thử với hồng cầu mẫu tương ứng. Chỉ kết thúc việc rửa cho đến khi dịch rửa cho phản ứng âm tính với hồng cầu mẫu tương ứng.

Bước 7: Đem 1 thể tích hồng cầu đã cảm nhiễm kháng thể +1 thể tích nước muối ủ ở nhiệt độ 56°C trong 10 phút để tách kháng thể.

Bước 8: Hút dịch tách để định nhóm máu ABO bằng phương pháp hồng cầu mẫu: Lấy 2 giọt dịch tách + 1 giọt hồng cầu mẫu tương ứng, quay ly tâm đọc kết quả.

Nếu dương tính: Kết luận có kháng nguyên yếu tương ứng.

Nếu âm tính: Ủ các ống nghiệm ở nhiệt độ phòng 15-30 phút quay ly tâm đọc kết quả.

+ Nếu dương tính kết luận A yếu/ B yếu

+ Nếu âm tính: Xử lý hồng cầu bằng papain sau đó thực hiện lại các bước trên.

- Quy trình xử lý hồng cầu bằng papain

Bước 1: Rửa 1ml hồng cầu bệnh nhân 3 lần bằng nước muối sinh lý.

Bước 2: Thêm 1 ml papain vào 1 ml hồng cầu rửa.

Bước 3: Trộn đều hồng cầu và papain, ủ ống nghiệm ở 37°C trong 90 phút.

Bước 4: Rửa 3 lần bằng nước muối sinh lý.

2.2.6. Xử lý số liệu: Số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=30)

Đối tượng			Bệnh nhân	Người hiến máu	Chung
Giới	Nam	n	2	12	24
		Tỷ lệ (%)	40	48	46,67
	Nữ	n	3	13	26
		Tỷ lệ (%)	60	52	53,33
	Chung	n	5	25	30
		Tỷ lệ (%)	16,67	83,33	100
Tuổi	Trung vị (IQR)		45 (37 - 58)	25 (21 - 40,5)	32 (21,75 - 44,25)
	Nhỏ nhất		35	19	19
	Lớn nhất		59	56	59

Nhận xét: NHM chiếm tỷ lệ 83,33% cao hơn đối tượng BN chiếm tỷ lệ là 16,67%. Nam giới chiếm tỷ lệ 46,67 %, nữ giới chiếm tỷ lệ 53,33 %. Tuổi trung vị của BN là 45 tuổi, lớn nhất là 59 tuổi, nhỏ nhất là 35 tuổi. Tuổi trung vị của NHM là 25 tuổi, nhỏ nhất

là 19 tuổi, lớn nhất 56 tuổi.

3.2. Kết quả xử lý các trường hợp nhóm máu khó hệ ABO do kháng nguyên yếu bằng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể

Bảng 3.2. Kết quả sàng lọc kháng thể bất thường và chứng tự thân của mẫu (n=30)

Kết quả	Sàng lọc kháng thể bất thường		Chứng tự thân	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	5 (3 trường hợp anti-M và 2 trường hợp anti-I)	16,67	0	0
Âm tính	25	83,33	30	100
Tổng	30	100	30	100

Nhận xét: Trong tổng số 30 mẫu nghiên cứu, có 5 mẫu có kháng thể bất thường trong huyết thanh, trong đó có 3 trường hợp có

anti-M và 2 trường hợp có anti-I (chiếm tỷ lệ 16,67%), cả 30 mẫu đều có kết quả chứng tự thân âm tính.

Bảng 3.3. Kết quả ban đầu của mẫu (n=30)

Phương pháp HTM			Phương pháp HCM		Khả năng	n
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	HCM A	HCM B		
0	0	0	1+	3+	O hoặc A yếu có KT chống A ₁	13
0	0	0	0	3+	A yếu	4
0	3+	3+	0	0	B hoặc AB yếu	1
0	0	0	3+ - 4+	0	B yếu	8
4+	0	4+	0	0	A hoặc AB yếu	3
0	0	0	0	0	A yếu, B yếu, AB yếu hoặc O	1

Nhận xét: Có 13 trường hợp không bắt đồng giữa 2 phương pháp nhưng mức độ ngưng kết giữa huyết thanh với hồng cầu mẫu A và hồng cầu mẫu B không tương đồng, cụ thể: ngưng kết giữa huyết thanh với hồng cầu mẫu A (1+) yếu hơn so với hồng

cầu mẫu B (3+). Các trường hợp còn lại có bắt đồng giữa 2 phương pháp HTM và HCM: Hồng cầu không phản ứng với huyết thanh mẫu trong khi kết quả của phương pháp hồng cầu mẫu bình thường.

Bảng 3.4. Phản ứng của dịch tách và hồng cầu mẫu tương ứng (n=30)

Điều kiện		n	Tỷ lệ (%)
Không xử lý hồng cầu bằng papain	Đọc kết quả ngay	24	80
	Ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút	1	3,33
	Ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút	4	13,34
	Không phản ứng ở tất cả các điều kiện	1	3,33
	Tổng	30	100
Xử lý hồng cầu bằng papain	Đọc kết quả ngay	1	100
	Tổng	1	100

Nhận xét: Có 24 trường hợp (80%) (13,34%), 1 trường hợp không phản ứng ở tất cả các điều kiện và phải xử lý hồng cầu bằng papain trước khi thực hiện kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể.

Bảng 3.5. Kết quả xác định nhóm máu hệ ABO (n=30)

Nguyên nhân	n	Tỷ lệ (%)
Nhóm A yếu có KT chống A ₁	13	43,33
Nhóm B yếu	5	16,67
Nhóm AB yếu	4	13,34
Nhóm A yếu	3	10
Nhóm B yếu có anti - M trong huyết thanh	3	10
Nhóm A yếu có anti - I trong huyết thanh	1	3,33
Nhóm B yếu có anti - I trong huyết thanh	1	3,33
Tổng	30	100

Nhận xét: Nhóm A yếu có kháng thể (KT) chống A₁ chiếm tỉ lệ cao nhất (43,33%), tiếp theo là nhóm B yếu (16,67%), nhóm AB yếu (13,34%), các trường hợp khác ít gặp hơn.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian từ tháng 7/2023 đến tháng 7/2024, chúng tôi sử dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể để xác định kháng nguyên A yếu, B yếu của 30 trường hợp bao gồm cả đối tượng bệnh nhân và người hiến máu. Trong đó đối tượng người hiến máu gặp với tỷ lệ 83,33% cao hơn đối tượng bệnh nhân là 16,67% (bảng 3.1). Kết quả này của chúng tôi tương đương với tỷ lệ nhóm máu

khó xác định trong nghiên cứu của các tác giả Hoàng Thị Thanh Nga, Nguyễn Quang Tùng (2022) cho thấy ở người hiến máu gặp với tỷ lệ 68,7% cao hơn bệnh nhân gặp với tỷ lệ là 31,3% [1]. Nghiên cứu của Aseem K Tiwari và cộng sự năm 2020 ghi nhận trong 33 trường hợp các nhóm máu yếu bao gồm 11 trường hợp NHM, 22 trường hợp bệnh nhân, 18 trong số 22 mẫu này là từ các mẫu kiểm tra sức khỏe của những người khỏe mạnh, tương đương với tỷ lệ 0,03% của dân số Ấn Độ [4]. Điều này cho thấy nhóm máu A yếu, B yếu không chỉ do tình trạng bệnh lý của bệnh nhân gây ra mà có thể gặp cả ở người khỏe mạnh. Kháng nguyên A yếu, B yếu gặp ở cả nam và nữ với tỷ lệ lần lượt là 46,67% và 53,33%.

Về tuổi của đối tượng nghiên cứu, tuổi trung vị của bệnh nhân là 45, tuổi lớn nhất là 59, nhỏ nhất là 35; tuổi trung vị của người hiến máu là 25, tuổi nhỏ nhất là 19, lớn nhất là 56 (bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của các tác giả về nhóm máu khó xác định. Nghiên cứu của R N Makroo độ tuổi trung bình của bệnh nhân và người hiến máu lần lượt là 48,4 và 29,2 tuổi [5]. Nghiên cứu của Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương tuổi trung bình của bệnh nhân 43,4, tuổi trung bình của người hiến máu là 29,9 [1].

4.2. Kết quả xử lý các trường hợp nhóm máu khó hệ ABO do kháng nguyên yếu bằng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi cả 30 mẫu đều cho chứng tự thân âm tính nên chúng tôi không phải xử lý hồng cầu và huyết thanh theo hướng kháng thể tự miễn, phát hiện 5 trường hợp có KTBT gây khó khăn trong việc xác định nhóm máu hệ ABO.

Trong đó, 3 trường hợp là anti-M, 2 trường hợp là anti-I (bảng 3.2). Mohd Nazri Hassan báo cáo 1 trường hợp một phụ nữ trẻ khỏe mạnh có nhóm máu B yếu và kháng thể lạnh tiềm ẩn gây ra những thách thức trong việc xác định nhóm máu ABO [6]. Điều này rất hiếm gặp và khiến bệnh nhân bị kết luận nhầm là nhóm O. Tác giả Hoàng Thị Thanh Nga cũng ghi nhận anti-M (54,1%) và anti-I (24,3%) là các kháng thể bất thường hay gặp gây khó xác định nhóm máu [1].

Kết quả bảng 3.3 cho thấy có 13 trường hợp không bất đồng giữa 2 phương pháp nhưng mức độ ngưng kết giữa huyết thanh bệnh nhân/ người hiến máu với hồng cầu mẫu A và hồng cầu mẫu B không tương đồng, cụ thể: phương pháp HTM: hồng cầu bệnh nhân/ người hiến máu không cho phản ứng với anti-A, anti-B, anti-AB; phương pháp HCM: ngưng kết giữa huyết thanh bệnh nhân/ người hiến máu với hồng cầu mẫu A (1+) yếu hơn so với hồng cầu mẫu B (3+). Các trường hợp còn lại có bất đồng giữa 2 phương pháp HTM và HCM: Hồng cầu không phản ứng với huyết thanh mẫu tương ứng trong khi kết quả của phương pháp hồng cầu mẫu bình thường.

Như vậy, các trường hợp mà hồng cầu không phản ứng với cả anti-A, anti-B và anti-AB, nếu chỉ định nhóm máu bằng phương pháp huyết thanh mẫu thì dễ kết luận nhầm là nhóm máu O cho bệnh nhân và người hiến máu. Điều này có thể gây nguy hiểm cho bệnh nhân vì các đơn vị hồng cầu A yếu/ B yếu được dán nhãn sai thành O và truyền nhầm cho bệnh nhân nhóm O có thể dẫn đến phản ứng tan máu do kháng thể chống A/ chống B tự nhiên có trong huyết thanh bệnh nhân phản ứng với kháng nguyên A/ kháng nguyên B trên bề mặt hồng cầu người cho. Hoặc bệnh nhân nhóm A yếu/ B

yếu mà kết luận nhằm là nhóm O nếu được truyền đơn vị huyết tương nhóm O có thể gây phản ứng tan máu do kháng thể chống A/ chống B trong đơn vị huyết tương phản ứng với kháng nguyên A/ kháng nguyên B trên bề mặt hồng cầu của bệnh nhân.

Dựa trên kết quả nhóm máu ban đầu như trên, chúng tôi đã thực hiện kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể bóc lộ kháng nguyên A yếu/ B yếu trên bề mặt hồng cầu. Kết quả bảng 3.4 cho thấy dịch tách của 29 mẫu cho phản ứng dương tính với hồng cầu mẫu tương ứng, trong đó 24 trường hợp (80%) dương tính khi đọc kết quả ngay, 1 trường hợp cần ủ ở nhiệt độ phòng 15 phút (3,33%), 4 trường hợp (13,34%) cần ủ ở nhiệt độ phòng 30 phút. Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Nga và cộng sự đã ghi nhận để giải quyết các trường hợp nhóm máu ABO do kháng nguyên yếu việc kéo dài thời gian ủ ở nhiệt độ phòng giúp giải quyết 71,2% các trường hợp, 28,8% các trường hợp còn lại phải sử dụng thêm huyết thanh đa giá kết hợp ủ ở nhiệt độ phòng [1]. Những trường hợp hồng cầu có ít vị trí kháng nguyên A/B hoặc cấu trúc kháng nguyên A/B bị thay đổi làm giảm tốc độ của phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể, việc kéo dài thời gian ủ giúp kháng nguyên, kháng thể tăng khả năng tiếp xúc và cho phản ứng ngưng kết tốt hơn.

Trong nghiên cứu có 1 trường hợp NHM nghi ngờ nhóm A yếu nhưng dịch tách không phản ứng ở tất cả các điều kiện, chúng tôi đã phải tiến hành xử lý hồng cầu bằng papain trước khi thực hiện kỹ thuật hấp phụ kháng thể (bảng 3.4). Các đột biến của nhóm A yếu, B yếu làm giảm hoạt tính của các transferase dẫn đến giảm mật độ vị trí kháng nguyên tương ứng với sự giảm khả năng ngưng kết hồng cầu của các kiểu hình khác nhau [6]. Men papain phân giải một số protein trên

màng hồng cầu làm bộc lộ các quyết định kháng nguyên bình thường vẫn bị che lấp, nên giúp kháng thể có thể kết hợp với kháng nguyên tạo hiện tượng ngưng kết. Đồng thời, hồng cầu được xử lý men sẽ giảm điện tích âm của hồng cầu làm cho lực đẩy giữa các hồng cầu (điện thế zeta) giảm do đó dẫn đến tăng cường phản ứng kháng nguyên – kháng thể [7].

Bảng 3.5 tổng kết lại các trường hợp nhóm A yếu, B yếu khó xác định cho thấy: nhóm A yếu có KT chống A₁ chiếm tỉ lệ cao nhất (43,33%), tiếp theo là nhóm B yếu (16,67%) và nhóm AB yếu (13,34%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện 4 trường hợp nhóm máu B yếu có KTBT và 1 trường hợp nhóm A yếu có KTBT trong huyết thanh. Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Thanh Nga cho thấy, trong các trường hợp nhóm máu khó xác định tại Viện Huyết học-Truyền máu Trung ương, nhóm máu A chiếm tỷ lệ cao nhất (44,3%), sau đó đến nhóm B (39,1%), nhóm máu AB (10,5%) [1]. Nghiên cứu gần đây của tác giả Thakral B tại Ấn Độ đã báo cáo rằng: Các phân nhóm của kháng nguyên A là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra sự khác biệt về nhóm máu, trong tổng số 17 mẫu nghi ngờ nhóm A yếu/B yếu, đã xác định được 14 mẫu là phân nhóm A nhiều hơn phân nhóm B (3 mẫu) [8]. Nghiên cứu của tác giả Das và cộng sự cho thấy trong số 67.954 người hiến máu khỏe mạnh được nghiên cứu, các phân nhóm A yếu là 8 người (0,05%), các phân nhóm AB yếu là 1 người (0,015%), không ghi nhận phân nhóm B yếu [9]. Sự đa dạng di truyền cùng với sự khác biệt về nhân khẩu học của dân số ở các quốc gia có thể là lời giải thích cho sự khác biệt. Nghiên cứu của Das cũng ghi nhận các kháng thể anti-A₁ tự nhiên đều thuộc loại IgM và chúng được quan sát thấy ở 1,9% người hiến máu và 19,4% ở

những người hiến máu A₂ và A₂B [10].

V. KẾT LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu, bản luận trên, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Kháng nguyên A yếu, B yếu gặp cả ở đối tượng người hiến máu và bệnh nhân (83,33% và 16,67%); gặp cả ở nam và nữ (46,67% và 53,33%).

- Kết quả xác định nhóm máu sau khi ứng dụng kỹ thuật hấp phụ và tách kháng thể: Xác định được nhóm máu hệ ABO cho 30/30 trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường và nghi ngờ kháng nguyên A yếu/ B yếu, trong đó:

+ Nhóm A yếu: A yếu có KT chống A₁: 43,33%, A yếu: 10%, A yếu có anti-I trong huyết thanh: 3,33%.

+ Nhóm B yếu: B yếu: 16,67%, B yếu có anti-M trong huyết thanh: 10%, B yếu có anti-I trong huyết thanh: 3,33%.

+ Nhóm AB yếu: 13,34%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoàng Thị Thanh Nga, Nguyễn Quang Tùng và cộng sự.** Nghiên cứu xác định nhóm máu hệ ABO trong trường hợp không xác định được bằng phương pháp thông thường tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương. Y học Việt Nam. 2020;496:190-198.
2. **Metgud R, Khajuria N, Ramesh G.** Evaluation of the secretor status of ABO blood group antigens in saliva among southern Rajasthan population using absorption inhibition method. Journal of clinical diagnostic research: JCDR. 2016; 10(2):ZC01.
3. **Cohn CSD, Meghan Johnson, Susan T.**

Katz, Louis M. Technical Manual, 20th Edition. 2020.

4. **Tiwari AK, Setya D, Arora D, Mehta SP, Aggarwal G, Mitra S.** An algorithmic approach to serological work-up of ABO sub-groups which present as ABO discrepancies in resource constraint settings. Journal of immunological methods. Dec 2020;487: 112895. doi:10.1016/j.jim.2020.112895
5. **Makroo R, Kakkar B, Agrawal S, Chowdhry M, Prakash B, Karna P.** Retrospective analysis of forward and reverse ABO typing discrepancies among patients and blood donors in a tertiary care hospital. Transfusion Medicine. 2019;29(2): 103-109.
6. **Hassan MN, Adzahar S, Ramli M, et al.** Discrepancy in ABO Blood Grouping: A Report of B Subgroup with Cold Alloantibody. Asian Journal of Medicine Biomedicine. 2024;8(1):33-39.
7. **Economidou J, Hughes-Jones N, Gardner B.** Quantitative measurements concerning A and B antigen sites. Vox Sanguinis. 1967;12(5):321-328.
8. **Phạm Quang Vinh.** Hệ nhóm máu ABO, Rh, các hệ khác và an toàn truyền máu. Nhà xuất bản Y học. 2006:280 - 298.
9. **Thakral B, Saluja K, Bajpai M, Sharma RR, Marwaha N.** Importance of weak ABO subgroups. Laboratory Medicine. 2005; 36(1):32-34.
10. **Das SS, Biswas RN, Safi M, Zaman RU.** Serological evaluation and differentiation of subgroups of “A” and “AB” in healthy blood donor population in Eastern India. Global Journal of Transfusion Medicine. 2020; 5(2):192-196.

ĐẶC ĐIỂM KHÁNG NGUYÊN HỆ HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN CHỜ GHEP VÀ NGƯỜI DỰ KIẾN HIẾN THẬN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Đình Thiện¹, Phan Hoàng Duy¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tỷ lệ bệnh nhân mắc suy thận mạn đang gia tăng, dẫn đến những ảnh hưởng tiêu cực đối với sức khỏe cộng đồng và tạo gánh nặng kinh tế. Ghep thận hiện được coi là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. Tuy nhiên, việc tìm kiếm sự tương thích về kháng nguyên bạch cầu người (HLA) là một thách thức lớn trong quá trình ghep thận do vai trò quan trọng của HLA trong đáp ứng miễn dịch. Nghiên cứu này nhằm mô tả các đặc điểm của kháng nguyên hệ HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) ở bệnh nhân suy thận mạn đang chờ ghep thận và các đối tượng dự kiến hiến thận tại Bệnh viện Trung ương Huế. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện từ ngày 01/01/2021 đến 31/07/2024, với 807 bệnh nhân suy thận mạn chờ ghep thận và 740 người dự kiến hiến thận. Phương pháp định type HLA được thực hiện bằng kỹ thuật PCR-SSO, sử dụng bộ kit LABType™ XR và CWD DNA của One Lambda. **Kết quả:** ở nhóm bệnh nhân suy thận mạn, phát hiện được 15 alen HLA-A, 23 alen HLA-B, và 13 alen HLA-DRB1; trong khi ở nhóm người hiến thận, có 14 alen HLA-A, 23

alen HLA-B, và 13 alen HLA-DRB1 được tìm thấy. Các alen HLA phổ biến nhất bao gồm A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*40, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Các alen hiếm gặp là A*23, A*32, A*74, B*50, B*41, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*11.

Từ khóa: Suy thận mạn, hiến thận, HLA, PCR-SSO.

SUMMARY

HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 ALLELE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AWAITING TRANSPLANTATION AND POTENTIAL KIDNEY DONORS AT HUE CENTRAL HOSPITALSUMMARY

Background: The prevalence of chronic kidney disease is increasing, leading to adverse effects on public health and imposing an economic burden. Kidney transplantation is currently considered the most effective treatment for patients with end-stage chronic kidney disease. However, achieving compatibility for human leukocyte antigens (HLA) presents a significant challenge in kidney transplantation due to the critical role of HLA in the immune response. This study aims to describe the characteristics of HLA antigens (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) in patients with chronic kidney disease awaiting kidney transplantation and potential kidney donors at Hue Central Hospital. **Subjects and Methods:** A cross-sectional study was conducted from January 1, 2021, to July 31,

¹Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Thiện

SĐT: 0392591720

Email: drthien93@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

2024, involving 807 patients with chronic kidney disease awaiting kidney transplantation and 740 potential kidney donors. HLA typing was performed using the PCR-SSO technique with the LABType™ XR and CWD DNA kits from One Lambda. **Results:** In the chronic kidney disease group, 15 HLA-A alleles, 23 HLA-B alleles, and 13 HLA-DRB1 alleles were detected, while in the kidney donor group, 14 HLA-A alleles, 23 HLA-B alleles, and 13 HLA-DRB1 alleles were identified. The most common HLA alleles were A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*58, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. The rare alleles were A*23, A*32, A*74, B*50, B*41, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*11.

Keywords: Chronic renal failure, kidney donor, HLA, PCR-SSO.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận mạn (STM) là tình trạng suy giảm chức năng thận kéo dài trên ba tháng, có thể tiến triển đến giai đoạn cuối khi mức lọc cầu thận (eGFR) < 15 mL/phút/1,73 m², lúc này bệnh nhân cần điều trị thay thế thận để duy trì sự sống. Trong các phương pháp điều trị, ghép thận được đánh giá là hiệu quả nhất, giúp cải thiện chất lượng sống và kéo dài tuổi thọ bệnh nhân.

Thành công của ghép thận phụ thuộc nhiều vào mức độ hòa hợp miễn dịch giữa người nhận và người cho, đặc biệt là tương thích hệ kháng nguyên bạch cầu người (HLA – Human Leukocyte Antigen). HLA là phân tử bề mặt tế bào có vai trò nhận diện và trình diện kháng nguyên cho tế bào T, điều hòa đáp ứng miễn dịch. Sự hòa hợp HLA – đặc biệt tại các locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 – ảnh hưởng đến nguy cơ xảy ra phản ứng loại thải. Mismatch HLA có thể kích hoạt hình thành kháng thể kháng HLA, dẫn

đến thải ghép qua trung gian kháng thể (AMR) hoặc tế bào T (TCMR), làm giảm thời gian sống còn của tạng ghép [1].

Tại Việt Nam, tỷ lệ người hiến tạng phù hợp còn thấp, đặc biệt trong các trường hợp không cùng huyết thống. Do đó, việc xây dựng cơ sở dữ liệu về phân bố alen HLA trong cộng đồng, nhất là ở bệnh nhân STM và người hiến, có ý nghĩa thực tiễn trong tối ưu hóa lựa chọn người cho, giảm nguy cơ thải ghép và cải thiện kết quả điều trị lâu dài.

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm HLA tại ba locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 ở bệnh nhân STM chờ ghép và người dự kiến hiến thận tại Bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

807 bệnh nhân được chẩn đoán STM chờ ghép thận và 740 người dự kiến hiến thận (DKHT) tại Bệnh viện TW Huế từ 01/01/2021 đến 31/07/2024.

2.1.1. Nhóm suy thận mạn

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Bệnh nhân có chẩn đoán STM chờ ghép thận.
 - + Có chỉ định làm xét nghiệm định type HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO.
 - + Dân tộc Kinh.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - + Bệnh nhân có sử dụng heparin trong vòng 3 ngày trước khi lấy mẫu.
 - + Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.1.2. Nhóm dự kiến hiến thận

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Người hiến thận sống hoặc người hiến chết não có chẩn đoán dự kiến hiến thận.
 - + Có chỉ định làm XN định type HLA bằng kỹ thuật PCR-SSO.
 - + Dân tộc Kinh.

- Tiêu chuẩn loại trừ:
+ Bệnh nhân có sử dụng heparin trong vòng 3 ngày trước khi lấy mẫu.

+ Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Huyết học Xét nghiệm - Bệnh viện Trung ương Huế.

2.3. Thời gian nghiên cứu: 01/01/2021 đến 31/07/2024.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

2.5. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu không xác suất, mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán STM chờ ghép và người DKHT tại Bệnh viện TW Huế từ 01/01/2021 đến 31/07/2024, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.6. Các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

Mẫu bệnh phẩm DNA: được tách từ máu toàn phần chống đông EDTA, theo phương pháp cột spin sử dụng kit tách chiết

DNA/RNA Isolation Kit của Taiwan Advanced Nanotech.

Xét nghiệm định type HLA: bằng phương pháp PCR-SSO sử dụng kit LABType™ XR and CWD DNA của One Lambda. Kết quả xét nghiệm được đọc bằng máy đọc Luminex LABScan 3D và phân tích kết quả bằng phần mềm HLA Fusion.

2.7. Quản lý và phân tích số liệu

Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu và phân tích trên phần mềm IBM SPSS Statistics 20 và Excel. Kiểm định thống kê được thực hiện bằng phép Chi-square (χ^2) và Fisher exact test để so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm, với ngưỡng ý nghĩa thống kê được thiết lập là $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học

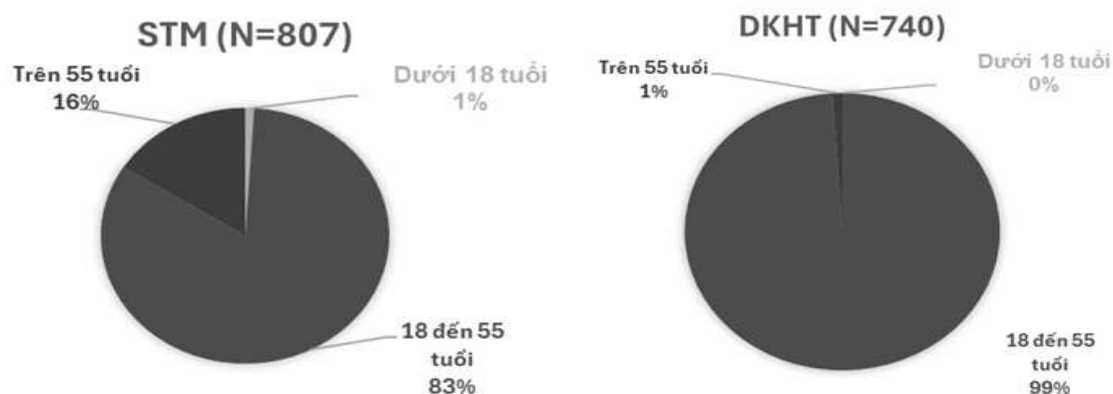
Chúng tôi đã xác định tổng số có 807 bệnh nhân STM và 740 người DKHT được đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm tuổi và giới tính của hai nhóm được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm STM chờ ghép	Nhóm DKHT
Tuổi	Giá trị nhỏ nhất	12	18
	Giá trị lớn nhất	70	61
	Trung bình $\pm$ SD	42,4 $\pm$ 11,5	36,5 $\pm$ 5,2
	Trung vị	42	36
Giới	Tổng n (%)	807 (100,0)	740 (100,0)
	Nam n (%)	550 (68,2)	393 (53,1)
	Nữ n (%)	257 (31,8)	347 (46,9)
	p	p < 0,001	

Nhận xét: Nhóm STM chờ ghép có độ tuổi từ 12 đến 70 tuổi, độ tuổi trung bình là 42 tuổi. Nhóm DKHT có độ tuổi từ 18 đến

61 tuổi, độ tuổi trung bình là 36 tuổi. Ở Nhóm STM chờ ghép, tỷ lệ nam giới nhiều hơn nữ giới, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Độ tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất ở cả 2 nhóm STM chờ ghép và nhóm DKHT là từ 18-55 tuổi, với tỷ lệ lần lượt là 83% và 99%. Không có người DKHT dưới 18 tuổi.

3.2. Đặc điểm HLA ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép thận và người dự kiến hiến thận

Bảng 2. Đặc điểm Alen HLA-A ở bệnh nhân STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen A	Tổng 2n (%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher-exact)
A*01	75	(2,4)	34	(2,1)	41	(2,8)	0,230	
A*02	790	(25,5)	404	(25,0)	386	(26,1)	0,503	
A*03	27	(0,9)	14	(0,9)	13	(0,9)	0,974	
A*11	899	(29,1)	484	(30,0)	415	(28,0)	0,233	
A*23	2	(0,1)	2	(0,1)	0	(0,0)	-	-
A*24	531	(17,2)	292	(18,1)	239	(16,1)	0,152	
A*26	67	(2,2)	43	(2,7)	24	(1,6)	0,047	
A*29	227	(7,3)	120	(7,4)	107	(7,2)	0,827	
A*30	52	(1,7)	21	(1,3)	31	(2,1)	0,086	
A*31	40	(1,3)	24	(1,5)	16	(1,1)	0,318	
A*32	6	(0,2)	3	(0,2)	3	(0,2)		1
A*33	331	(10,7)	154	(9,5)	177	(12,0)	0,030	
A*34	23	(0,7)	8	(0,5)	15	(1,0)	0,094	
A*68	14	(0,5)	7	(0,4)	7	(0,5)	0,871	
A*74	10	(0,3)	4	(0,2)	6	(0,4)		0,534
Tổng	3094	(100)	1614	(100)	1480	(100)		

Nhận xét: Phân tích được 15 alen A ở nhóm STM chờ ghép và 14 alen A ở nhóm DKHT. Các alen có tỷ lệ gặp cao là A*11, A*02, A*24, A*33, A*29. Các alen ít gặp là A*23, A*32, A*74. Sự khác biệt về tần suất alen A*26 và A*33 giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm Alen HLA-B ở bệnh nhân STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen B	Tổng 2n (%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher- exact)
B*07	301	(9,7)	153	(9,5)	148	(10,0)	0,626	
B*08	9	(0,3)	6	(0,4)	3	(0,2)		0,511
B*13	157	(5,1)	78	(4,8)	79	(5,3)	0,522	
B*15	774	(25,0)	416	(25,8)	358	(24,2)	0,309	
B*18	60	(1,9)	25	(1,5)	35	(2,4)	0,100	
B*27	84	(2,7)	46	(2,9)	38	(2,6)	0,629	
B*35	114	(3,7)	52	(3,2)	62	(4,2)	0,154	
B*37	8	(0,3)	8	(0,5)	0	(0,0)		0,008
B*38	207	(6,7)	125	(7,7)	82	(5,5)	0,014	
B*39	76	(2,5)	36	(2,2)	40	(2,7)	0,397	
B*40	227	(7,3)	131	(8,1)	96	(6,5)	0,082	
B*41	2	(0,1)	1	(0,1)	1	(0,1)		1
B*44	77	(2,5)	35	(2,2)	42	(2,8)	0,233	
B*46	321	(10,4)	165	(10,2)	156	(10,5)	0,772	
B*48	30	(1,0)	12	(0,7)	18	(1,2)	0,180	
B*50	3	(0,1)	2	(0,1)	1	(0,1)		1
B*51	125	(4,0)	58	(3,6)	67	(4,5)	0,188	
B*52	41	(1,3)	26	(1,6)	15	(1,0)	0,147	
B*54	72	(2,3)	44	(2,7)	28	(1,9)	0,124	
B*55	75	(2,4)	45	(2,8)	30	(2,0)	0,169	
B*56	72	(2,3)	34	(2,1)	38	(2,6)	0,396	
B*57	72	(2,3)	31	(1,9)	41	(2,8)	0,117	
B*58	186	(6,0)	85	(5,3)	101	(6,8)	0,069	
B*73	1	(0,03)	0	(0,0)	1	(0,1)		-
Tổng	3094	(100)	1614	(100)	1480	(100)		

Nhận xét: Phân tích được 23 alen B ở B*40, B*38. Các alen ít gặp là B*50, B*41, nhóm STM, 23 alen B ở nhóm DKHT. Các B*73. Có sự khác biệt rõ rệt về tần suất các alen có tỷ lệ gặp cao là B*15, B*46, B*07, alen B*37, B*38 giữa hai nhóm, $p < 0,05$.

Bảng 4. Đặc điểm Alen HLA-DRB1 ở bệnh nhân STM chờ ghép và nhóm DKHT

Alen DRB1	Tổng 2n (%)		Nhóm STM 2n (%)		Nhóm DKHT 2n (%)		p (χ^2)	p (Fisher- exact)
DRB1*01	10	(0,3)	5	(0,3)	5	(0,3)		1
DRB1*03	129	(4,2)	54	(3,3)	75	(5,1)	0,017	
DRB1*04	298	(9,6)	168	(10,4)	130	(8,8)	0,126	
DRB1*07	162	(5,2)	72	(4,5)	90	(6,1)	0,043	
DRB1*08	134	(4,3)	82	(5,1)	52	(3,5)	0,032	
DRB1*09	335	(10,8)	171	(10,6)	164	(11,1)	0,664	

DRB1*10	210	(6,8)	117	(7,2)	93	(6,3)	0,286	
DRB1*11	75	(2,4)	46	(2,9)	29	(2,0)	0,108	
DRB1*12	993	(32,1)	553	(34,3)	440	(29,7)	0,007	
DRB1*13	125	(4,0)	52	(3,2)	73	(4,9)	0,016	
DRB1*14	194	(6,3)	97	(6,0)	97	(6,6)	0,533	
DRB1*15	353	(11,4)	165	(10,2)	188	(12,7)	0,030	
DRB1*16	76	(2,5)	32	(2,0)	44	(3,0)	0,075	
Tổng	3094	(100)	1614	(100)	1480	(100)		

Nhận xét: Phân tích được 13 alen DRB1 ở mỗi nhóm STM và nhóm DKHT. 5 alen có tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm là DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Các alen ít gặp là DRB1*01, DRB1*16, DRB1*11. Có sự khác nhau về tỷ lệ alen DRB1*03, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*15 giữa 2 nhóm, với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân STM chờ ghép thận bao gồm 807 trường hợp, với độ tuổi dao động từ 12 đến 70, trung bình là 42 tuổi. Đáng chú ý, nhóm tuổi lao động (15–55 tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất (83%), tiếp theo là nhóm trên 55 tuổi (12%) và dưới 18 tuổi (1%). Điều này phản ánh tác động đáng kể của bệnh STM đến chất lượng cuộc sống và gánh nặng kinh tế của bệnh nhân.

Tỷ lệ nam giới mắc STM giai đoạn cuối chờ ghép thận chiếm 68,2%, cao hơn đáng kể so với nữ giới (31,8%), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đó tại Việt Nam, như nghiên cứu của Phạm Lê Nhật Minh và cộng sự tại Bệnh viện Chợ Rẫy, cũng như các nghiên cứu tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức [2], [3].

Nhóm người DKHT bao gồm 740 người tình nguyện đăng ký, với độ tuổi từ 18 đến

61 tuổi. Trong đó, nhóm từ 18 đến 55 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (99%). Không có người dưới 18 tuổi trong nhóm này. Tỷ lệ nam giới đăng ký hiến thận là 53,1%, cao hơn nữ giới (46,9%) (Bảng 1). Kết quả này cũng tương đồng với những nghiên cứu khác [2], [3].

4.2. Đặc điểm HLA ở bệnh nhân STM chờ ghép và người dự kiến hiến thận

Nghiên cứu tiến hành phân tích đặc điểm kháng nguyên HLA trên 807 bệnh nhân STM chờ ghép và 740 người DKHT. Kết quả chi tiết được trình bày tại Bảng 2, Bảng 3 và Bảng 4.

Ở nhóm STM chờ ghép, phân tích được 15 alen HLA-A, trong đó năm alen có tỷ lệ cao nhất là A*11 (30%), A*02 (25%), A*24 (18,1%), A*33 (9,5%) và A*29 (7,4%). Nhóm người DKHT có 14 alen HLA-A, năm alen phổ biến nhất giống nhóm STM là A*11 (28%), A*02 (26,1%) và A*24 (16,1%) A*33 (12,0%) và A*29 (7,2%). Các alen hiếm như A*23, A*32, A*74 xuất hiện với tần suất thấp, riêng A*23 chỉ thấy ở nhóm STM do tính hiếm gặp trong cộng đồng và số lượng người DKHT thấp hơn.

Về HLA-B, nhóm STM xác định được 23 alen. Năm alen phổ biến là B*15 (25,8%), B*46 (10,2%), B*07 (9,5%), B*40 (8,1%) và B*38 (7,7%). Nhóm DKHT cũng xác định có 23 alen HLA-B, Năm alen có tần suất cao giống nhóm STM lần lượt là B*15 (24,2%), B*46 (10,5%), B*07 (10%), B*40 (6,5%) và B*38 (5,5%). Các alen ít gặp là

B*50, B*41, B*73.

Cả hai nhóm đều phân tích có 13 alen HLA-DRB1 giống nhau. Năm alen có tỷ lệ cao nhất ở nhóm STM là DRB1*12 (34,3%), DRB1*09 (0,6%), DRB1*04 (10,4%), DRB1*15 (10,2%), DRB1*10 (7,2%). Ở nhóm người DKHT, năm alen phổ biến nhất giống nhóm STM, tuy nhiên thứ tự khác nhau lần lượt là DRB1*12 (29,7%), DRB1*15 (12,7%), DRB1*09 (11,1%), DRB1*04 (8,8%), DRB1*10 (6,3%). Các alen ít gặp là DRB1*01, DRB1*16, DRB1*11.

Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, trong đó các alen phổ biến như A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*40, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10 được ghi nhận [2], [3].

Phân tích sự khác biệt tần suất alen giữa hai nhóm cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đối với các alen A*26, A*33, B*37, B*38, DRB1*03, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*15. Cụ thể, nhóm STM có tỷ lệ cao hơn đối với alen A*26, B*37, B*38, DRB1*08 và DRB1*12; trong khi nhóm người dự kiến hiến thận có tỷ lệ cao hơn đối với alen A*33, DRB1*03, DRB1*07, DRB1*13, và DRB1*15.

Một số nghiên cứu trong nước và quốc tế đã chỉ ra mối liên quan giữa HLA và bệnh STM. Các alen HLA nhất định có thể đóng vai trò là yếu tố nguy cơ hoặc yếu tố bảo vệ cho bệnh STM.

Nghiên cứu của Hilmi Kodaz và cộng sự (Thổ Nhĩ Kỳ), cũng như nghiên cứu của Lin-Nan Shao (Trung Quốc) cho thấy kháng nguyên HLA-DRB1*12 có thể là yếu tố dự báo nguy cơ mắc STM giai đoạn cuối [4],

[5]. Một số báo cáo tại khu vực Đông Nam Á cũng cho thấy xu hướng tương tự. Nghiên cứu của Goh và cộng sự tại Malaysia cho thấy DRB1*12 chiếm ưu thế ở bệnh nhân ghép thận, đồng thời có liên quan đến tăng nguy cơ phản ứng loại thải mạn tính [6].

Một số nghiên cứu gần đây đã làm rõ hơn vai trò sinh học của alen HLA-DRB1*12 trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận mạn. HLA-DRB1*12 là một alen thuộc hệ MHC lớp II, đóng vai trò trong việc trình diện peptide nội sinh cho tế bào T CD4+, qua đó điều hòa quá trình dung nạp miễn dịch và đáp ứng viêm. Sự có mặt của HLA-DRB1*12 có thể dẫn đến thay đổi trong biểu hiện của các yếu tố phiên mã như CIITA và RFX5, từ đó làm tăng nguy cơ hoạt hóa miễn dịch kéo dài và tổn thương nhu mô thận [7].

Các nghiên cứu hiện có cho kết quả khác nhau, phần lớn do cỡ mẫu nhỏ và khó khăn trong chọn nhóm chứng phù hợp. Sự đa dạng về nguyên nhân gây STM, đặc biệt là các bệnh lý thứ phát như đái tháo đường, tăng huyết áp, tự miễn, cũng là yếu tố gây nhiễu. Do đó, cần nghiên cứu quy mô lớn, đa trung tâm, loại trừ bệnh thứ phát để xác định rõ mối liên quan giữa HLA và STM.

4.3. Ứng dụng công nghệ mới trong phân tích HLA – xu hướng tương lai

Trong bối cảnh y học cá thể hóa, các nghiên cứu gần đây đã bắt đầu ứng dụng trí tuệ nhân tạo (AI) và học máy (machine learning) để dự báo mức độ phù hợp HLA giữa người nhận và người hiến. Một mô hình học sâu (deep learning) được phát triển bởi Luck và cộng sự và các nghiên cứu khác cho phép dự đoán khả năng ghép thành công dựa trên dữ liệu đa biến bao gồm kiểu hình HLA, độ tuổi, chỉ số PRA và các yếu tố lâm sàng khác [8].

Dù còn ở giai đoạn thăm dò, các mô hình này hứa hẹn hỗ trợ tự động hóa lựa chọn người hiến, đặc biệt trong ngân hàng mô tạng

quốc gia. Việc kết hợp dữ liệu HLA với AI có thể tạo hệ thống cảnh báo nguy cơ loại thải và cá thể hóa điều trị – phù hợp xu hướng y học chính xác.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tiến hành phân tích đặc điểm phân bố các alen HLA tại ba locus HLA-A, HLA-B và HLA-DRB1 ở 807 bệnh nhân STM giai đoạn cuối và 740 người DKHT tại Bệnh viện Trung ương Huế trong giai đoạn 2021–2024. Nhóm bệnh nhân phát hiện 15 alen HLA-A, 23 alen HLA-B và 13 alen HLA-DRB1; nhóm người hiến ghi nhận 14 alen HLA-A, 23 alen HLA-B và 13 alen HLA-DRB1.

Các alen có tần suất gặp cao gồm A*11, A*02, A*24, A*33, A*29, B*15, B*46, B*07, B*40, B*38, DRB1*12, DRB1*09, DRB1*04, DRB1*15, DRB1*10. Một số alen hiếm gặp là A*23, A*32, A*74, B*50, B*41, B*73, DRB1*01, DRB1*16, DRB1*11 chỉ xuất hiện rải rác.

Đáng chú ý, nghiên cứu bước đầu ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm đối tượng ở một số alen: A*26, A*33, B*37, B*38, DRB1*03, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*15 giữa 2 nhóm STM chờ ghép và DKHT ($p < 0,05$).

Nghiên cứu còn một số hạn chế như: chưa phân tích yếu tố kháng thể kháng HLA (PRA), chưa đối chiếu với kết quả sau ghép, cỡ mẫu còn tập trung tại một trung tâm. Do đó, cần có các nghiên cứu đa trung tâm, quy mô lớn hơn và kết hợp dữ liệu lâm sàng sau ghép để khẳng định vai trò nguy cơ/bảo vệ của từng alen HLA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mattoo A, Jaffe IS, Keating B, Montgomery RA, Mangiola M.** Improving long-term kidney allograft survival by

rethinking HLA compatibility: from molecular matching to non-HLA genes. *Front Genet.* 2024;15:1442018. Published 2024 Oct 2. doi:10.3389/fgene.2024.1442018.

2. **Phạm Lê Nhật Minh và cs.** Nghiên cứu tần suất kiểu hình kháng nguyên bạch cầu người (HLA) của người cho thận và nhận thận không cùng huyết thống. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2020, 489(Số 2/tháng 4), 219–225.
3. **Đỗ Thanh Hòa và cs.** Đặc điểm kháng nguyên hệ HLA (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) ở người bệnh suy thận mạn chờ ghép và người dự kiến hiến thận tại Bệnh viện hữu nghị Việt Đức. *Tạp Chí Học Việt Nam* 2023, Tháng 11-Số đặc biệt(532), 836-844.
4. **Kodaz H.** Association Between Human Leukocyte Antigen (HLA) With Chronic Renal Disease. *Eurasian J Med Investig* 2017.
5. **Shao L.-N., Yang Y., Zhang S.-T., et al.** Association between the polymorphism of HLA and ESRD in Dalian Han population located in north of China. *Immunol Invest* 2018, 47(2), 212–219.
6. **Goh, S. Y., et al.** HLA-DRB1*12 and chronic renal allograft dysfunction: findings from a Malaysian cohort, *Asian Pacific Journal of Nephrology* 2023, 18(2), 141–148.
7. **Srivastava T, Sharma AK, Tripathi A, et al.** Expression profile of HLA-DRB1, RFX5, and CIITA in chronic kidney disease patients. *Egyptian Society of Nephrology and Transplantation.* 2023;33(3):145–152. doi:10.4103/esnt.esnt_123_23).
8. **Ramalhete L, Almeida P, Ferreira R, Abade O, Teixeira C, Araújo R.** Revolutionizing Kidney Transplantation: Connecting Machine Learning and Artificial Intelligence with Next-Generation Healthcare—From Algorithms to Allografts. *BioMedInformatics.* 2024;4(1):673-689. doi: 10.3390/biomedinformatics4010037.

KHẢO SÁT NHIỄM SẮC THỂ ĐỒ CÓ SỬ DỤNG CHẤT KÍCH THÍCH PHÂN BÀO ĐẶC HIỆU TRONG BỆNH LÝ TÂN SINH LYMPHO B TRƯỞNG THÀNH

Châu Thúy Hà¹, Ung Thị Hồng Tây¹, Nguyễn Hồng Xuyên¹,
Phan Cao Thanh Thảo¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định hiệu quả của chất kích thích phân bào CpG oligodeoxynucleotide tổng hợp phối hợp Interleukine-2 (CpG ODN/IL-2) trong bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành. **Đối tượng:** Mẫu người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng lympho hay các bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác dựa trên kết quả hình thái tế bào và hoặc dấu ấn miễn dịch tế bào. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca. **Kết quả:** Chúng tôi nghiên cứu 81 người bệnh, trong đó bệnh bạch cầu mạn dòng lympho chiếm ưu thế (40%), kế đến là u lympho B lớn lan tỏa (chiếm 30%). Khi nuôi cấy tế bào song song trong 3 môi trường với 3 loại chất kích thích khác nhau, chúng tôi nhận thấy CpG ODN/IL-2 có khả năng kích thích phân bào vượt trội so với 2 loại chất kích thích lympho B truyền thống, 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA) và Phytohemagglutinin-stimulated leukocyte-conditioned medium (PHA-LCM). Hơn nữa, Việc cấy tế bào trong môi trường có CpG ODN/IL-2 cho tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể cao hơn (35,8%) so với TPA

(18,5%) và PHA-LCM (11,1%). **Kết luận:** Việc sử dụng chất kích thích CpG ODN/IL-2 cho kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ trong bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho và bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành mang lại hiệu quả cao, vượt trội so với các chất kích thích truyền thống. Do đó, nên triển khai sử dụng chất kích thích CpG ODN/IL-2 thường quy cho kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ trong bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho và bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác.

Từ khóa: Bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành, chất kích thích phân bào, CpG ODN/IL-2.

SUMMARY

CHROMOSOME ANALYSIS USING SPECIFIC MITOGENS IN MATURE B- CELL NEOPLASMS

Objective: To evaluate the efficacy of the CpG ODN/IL-2 mitogen combination in mature B-cell neoplasms. **Subjects:** Patient samples diagnosed with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or other mature B-cell neoplasms based on cell morphology and/or immunophenotyping. **Methods:** Case series study. **Results:** We studied 81 patients, with CLL being the most prevalent (40%), followed by diffuse large B-cell lymphoma (30%). When cells were cultured in parallel in three different media with three distinct mitogens, we found that CpG ODN/IL-2 demonstrated superior mitogenic activity compared to the two traditional B-cell mitogens, TPA and PHA-LCM. Moreover, cell culture with CpG ODN/IL-2 yielded a higher detection rate of

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932728115

Email: xinhpt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

chromosomal abnormalities (35.8%) compared to TPA (18.5%) and PHA-LCM (11.1%).

Conclusion: The use of CpG ODN/IL-2 as a mitogen for chromosome analysis in CLL and other mature B-cell neoplasms is highly effective and outperforms traditional mitogens. Therefore, CpG ODN/IL-2 should be routinely adopted for chromosome analysis in chronic lymphocytic leukemia and other mature B-cell neoplasms.

Keywords: mature B-cell neoplasms, mitogen, CpG ODN/IL-2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tân sinh tế bào lympho B trưởng thành là nhóm lớn nhất trong 5 nhóm bệnh lý u lympho và rối loạn tăng sinh tế bào B. Khảo sát di truyền học tế bào là một công cụ hỗ trợ hữu ích cho đánh giá hình thái trong việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, phương pháp khảo sát di truyền tế bào thông thường đã bị cản trở bởi chỉ số phân bào thấp của tế bào B trưởng thành trong nuôi cấy.

Các tác nhân phân bào của tế bào B đã được sử dụng để kích thích sự phân chia của tế bào để phân tích nhiễm sắc thể, chẳng hạn pokeweed mitogen, TPA, và lipopolysaccharide. Đối với bệnh bạch cầu mạn dòng lympho, những chất kích thích này mang lại tỷ lệ phát hiện bất thường khoảng 40% đến 50%. Gần đây, các phòng thí nghiệm lâm sàng đã bắt đầu sử dụng CpG oligodeoxynucleotide tổng hợp (CpG ODN) phối hợp Interleukine-2 (IL-2) để kích thích sự phân chia tế bào trong mẫu bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và các bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác nhằm nâng cao tỷ lệ phát hiện dòng tế bào bất thường [1], [2].

Từ tháng 2 năm 2023, khoa Di truyền học phân tử tiến hành triển khai sử dụng

CpG ODN/IL-2 trong nuôi cấy tế bào ở các bệnh lý tân sinh tế bào lympho B trưởng thành. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm tổng kết số liệu trong 2 năm qua, từ đó xác định hiệu quả kích thích phân bào của CpG ODN/IL-2 trong bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và các bệnh lý tân sinh tế bào lympho B trưởng thành khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dân số nghiên cứu

Người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho hay các bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác, chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 2/2023 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Người bệnh được chẩn đoán bạch cầu mạn dòng lympho hay các bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác dựa trên kết quả hình thái tế bào và hoặc dấu ấn miễn dịch tế bào.

- Mẫu tủy của người bệnh được cấy song song trong 3 môi trường với chất kích thích: CpG ODN/IL-2, TPA và PHA-LCM.

- Mẫu trong 3 môi trường được thu hoạch, bắt hình riêng, quy ước ký hiệu riêng cho từng loại chất kích thích.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các tiêu bản hay các hình ảnh phân bào không được lưu, không thể phân tích lại hay không thu thập dữ liệu được.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- Thời gian: Từ 10/2023 đến 4/2025.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hàng loạt ca, hồi cứu.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu để ước tính tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể khi nuôi cấy với chất kích thích CpG ODN/IL-2 được tính theo công thức:

$$n = \left(\frac{z_{\alpha/2}}{e} \right)^2 p(1 - p)$$

Với:

Sai lầm $\alpha = 0.05$, do đó $z_{\alpha/2} = 1,960$

e: sai số chọn mẫu, chọn $e = 0,1$

p: tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể trong quần thể người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho hay các bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác, dựa trên nghiên cứu của Min Shi và cộng sự là 0,55 [3].

➤ Cỡ mẫu ước tính $n = 95$ trường hợp.

➤ Chúng tôi lấy toàn bộ mẫu trong 2 năm, 81 người bệnh.

Thu thập và xử lý số liệu

- Dữ liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

- So sánh số phân bào trung bình ở 3 môi

trường, chúng tôi dùng phép kiểm T cặp nếu phân phối chuẩn, Wilcoxon nếu phân phối không chuẩn.

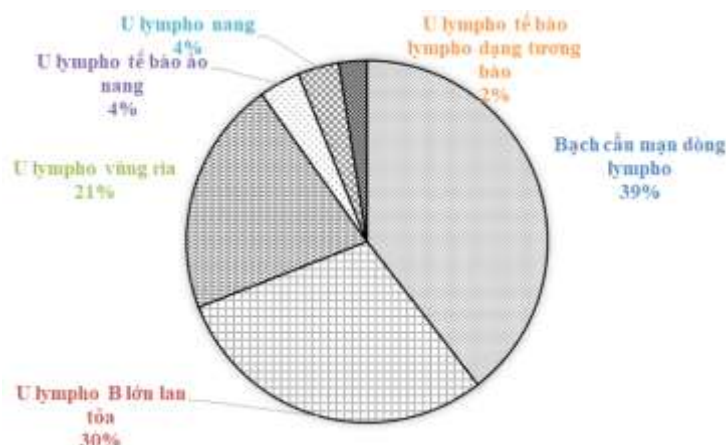
- So sánh tỉ lệ cấy không mọc và tỉ lệ phát hiện bất thường ở 3 môi trường, chúng tôi sử dụng phép kiểm X^2 .

- $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 2 năm 2023 đến tháng 12 năm 2024, chúng tôi đã triển khai sử dụng các chất kích thích CpG ODN/IL-2 và TPA và/hoặc PHA-LCM cho 81 trường hợp bệnh lý tăng sinh lympho B trưởng thành. Tuổi người bệnh lúc chẩn đoán trung vị là 61 tuổi (15 đến 83 tuổi). Tỉ lệ nam/nữ là 1,25/1.

Chẩn đoán xác định bệnh dựa trên lâm sàng, xét nghiệm hình thái học và mô bệnh học tủy xương và hoặc mô bệnh học hạch. Mô hình bệnh được phân bố như sơ đồ 3.1.

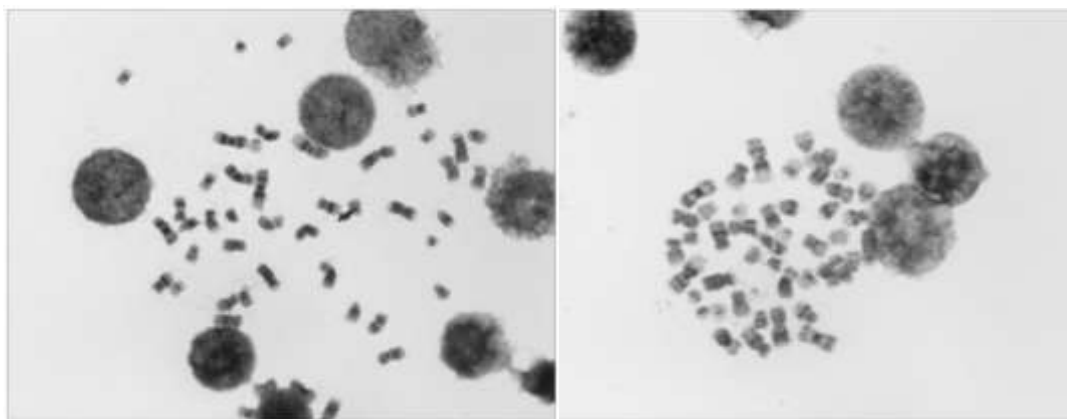


Sơ đồ 3.1. Chẩn đoán xác định của người bệnh trong nghiên cứu

Xác định số phân bào khi nuôi cấy tế bào với các chất kích thích: CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM

Các tế bào tủy xương của người bệnh được nuôi cấy trong 3 chai cấy chứa môi trường có bổ sung chất kích thích CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM, sau khi

dùng phân bào, chúng tôi thu hoạch và trải lên lam. Tùy theo nồng độ tế bào, mỗi trường hợp người bệnh có thể thu hoạch được khoảng 4-5 lam tiêu bản cho mỗi môi trường để nhuộm. Hình ảnh nhiễm sắc thể ở kỳ giữa phân bào nguyên phân (phân bào) thu nhận và phân tích (Hình 3.1).



Hình 3.1. Hình ảnh nhiễm sắc thể ở kỳ giữa phân bào nguyên phân người bệnh số 80

Chúng tôi ghi nhận số lượng phân bào trung bình trên 1 lam thu được trong từng môi trường, kết quả biểu diễn trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Số phân bào trung bình trên lam khi nuôi cấy với môi trường có CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM

	Số phân bào trên lam (Trung vị)	Số phân bào trên lam (Khoảng)
CpG ODN/IL-2	30	0 – 70
TPA	7	0 – 50
PHA-LCM	13	0 – 50

Số phân bào trung bình trên lam lam khi nuôi cấy với môi trường có CpG ODN/IL-2 nhiều nhất, kế đến là PHA-LCM và thấp nhất là TPA. Sự khác biệt về số phân bào giữa CpG ODN/IL-2 và PHA-LCM cũng như giữa CpG ODN/IL-2 và TPA có ý nghĩa

thống kê ($p=0,001$ và $p<0,001$) trong khi sự khác biệt này giữa TPA và PHA-LCM không có ý nghĩa thống kê ($p=0,112$).

Tỉ lệ cấy không mọc (tế bào không phân chia) trong 3 môi trường được biểu diễn trong bảng 3.2.

Bảng 3.2. Tỉ lệ cấy không mọc trong 3 môi trường

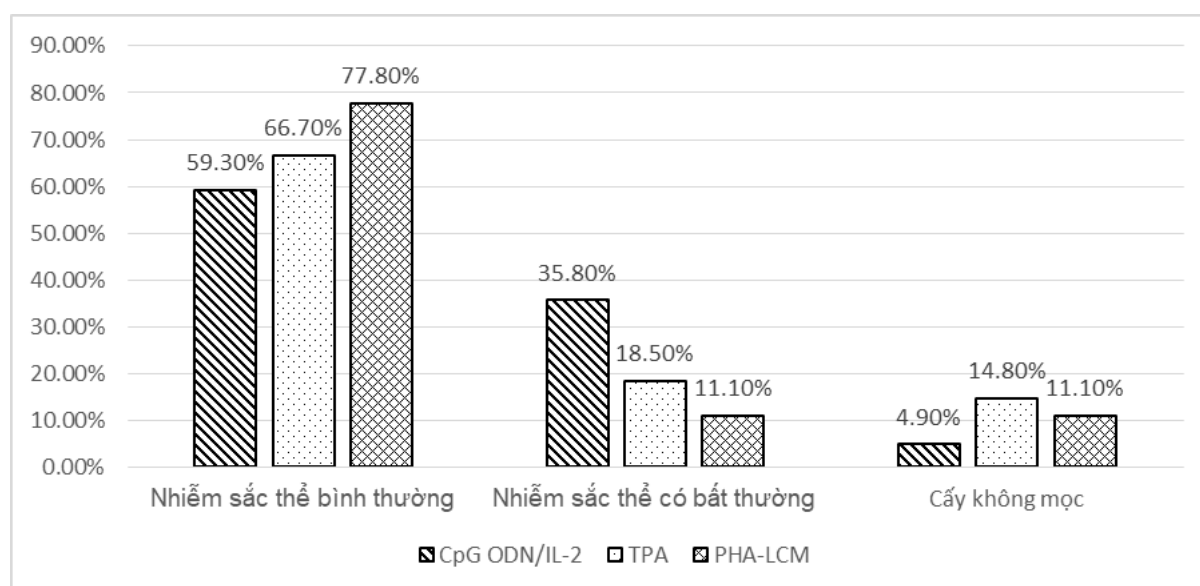
	Tỉ lệ cấy không mọc (% , số trường hợp)
CpG ODN/IL-2	4,9 % (4/81)
TPA	14,8 % (12/81)
PHA-LCM	11,1% (9/81)

Tỉ lệ cấy không mọc khi nuôi cấy với môi trường có CpG ODN/IL-2 là thấp nhất (4,9%); trong khi đó với môi trường có TPA là cao nhất (14,8%). Sự khác biệt về tỉ lệ cấy không mọc giữa 2 môi trường có CpG ODN/IL-2 và TPA có ý nghĩa thống kê ($p=0,035$). Tuy nhiên, sự khác biệt này giữa TPA và PHA-LCM cũng như giữa CpG ODN/IL-2 và PHA-LCM không có ý nghĩa

thống kê ($p=0,483$ và $p=0,148$).

Xác định tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể khi dùng các chất kích thích: CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM

Kết quả phân tích nhiễm sắc thể đồ khi cấy trong 3 môi trường với 3 loại chất kích thích CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM được mô tả trong sơ đồ 3.2.



Sơ đồ 3.2. Tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể khi nuôi cấy trong các môi trường có chất kích thích: CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM

Việc cấy tế bào trong môi trường có CpG ODN/IL-2 cho tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể cao hơn (35,8%) TPA (18,5%); và PHA-LCM (11,1%). Sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể giữa môi trường có CpG ODN/IL-2 và TPA cũng như PHA-LCM có ý nghĩa thống kê ($p=0,013$; và $p<0,001$), trong khi sự khác biệt này giữa môi trường có TPA và PHA-LCM không có ý nghĩa thống kê ($p=0,185$).

Trong số các trường hợp bất thường

nhiễm sắc thể phát hiện khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2, có 6 trường hợp kiểm tra bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang với đoạn dò phù hợp, toàn bộ 6/6 trường hợp này đều có kết quả lai tại chỗ phát huỳnh quang xác định bất thường.

Sau đây là so sánh kết quả nhiễm sắc thể đồ thu được khi nuôi cấy 6 trường hợp này với TPA và PHA-LCM, chúng tôi ghi nhận bảng 3.3.

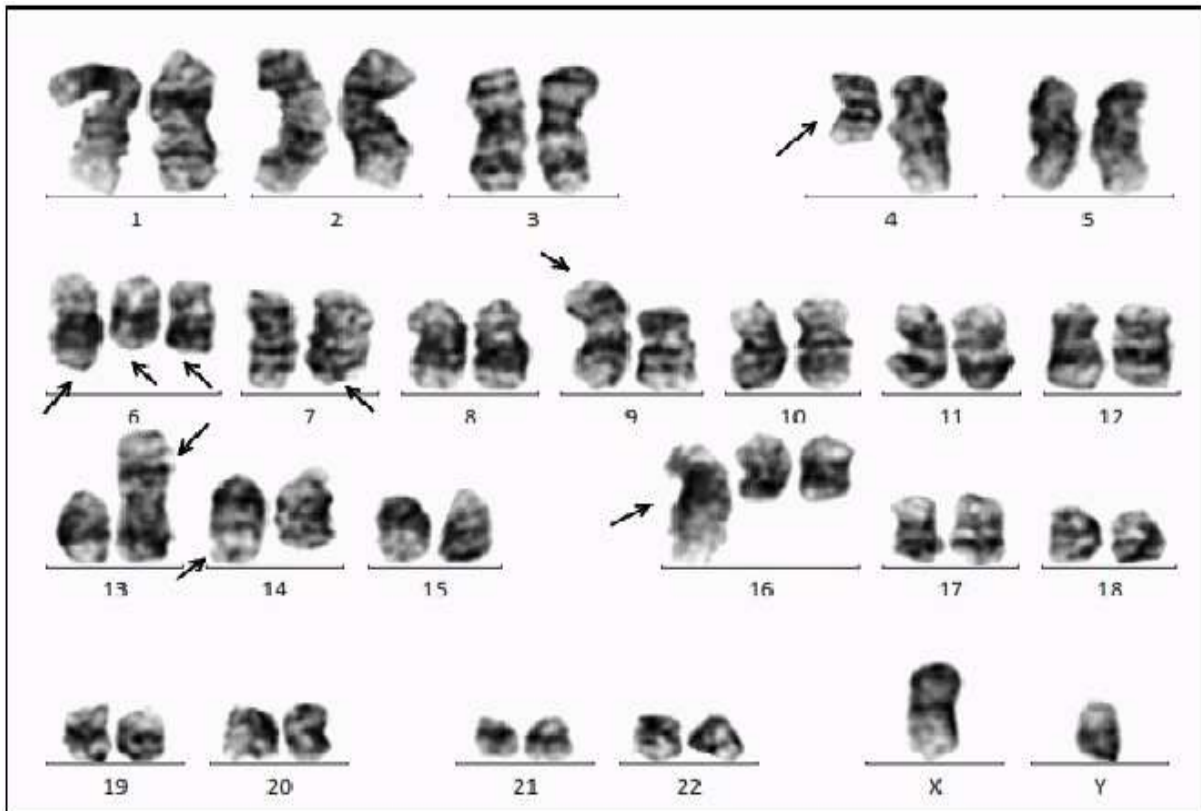
Bảng 3.3. Kết quả nhiễm sắc thể đồ 6 trường hợp này khi nuôi cấy với môi trường có TPA và PHA-LCM

	Nhiễm sắc thể bất thường (trường hợp, %)	Nhiễm sắc thể bình thường (trường hợp, %)	Cấy không mọc (trường hợp, %)
TPA	4 (66,6%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)
PHA-LCM	2 (33,3%)	3 (50%)	1 (16,7%)

Như vậy, trong 6 trường hợp bất thường phát hiện khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 được kiểm chứng bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang, có 16,7% trường hợp không phát hiện bất thường khi nuôi cấy với

TPA và 50% trường hợp không phát hiện bất thường khi nuôi cấy với PHA-LCM.

Hình ảnh và công thức nhiễm sắc thể đồ phức tạp của người bệnh 27 trong nghiên cứu được biểu diễn trong hình 3.2.



Hình 3.2. Hình ảnh và công thức nhiễm sắc thể đồ của người bệnh 27 có nhiễm sắc thể đồ phức tạp trong nghiên cứu

48,XY,+1,der(1;13)(q10;q10),t(4;16)(q24;q13),+del(6)(q21),del(6)(q22),t(6;9)(q24;p24),del(7)(q32),der(14)t(14;?)(q32;?),+16[8]/48,idem,dic(1;10)(p11;q26),-der(1;13)(q10;q10) [12]

IV. BÀN LUẬN

Người bệnh trong nghiên cứu chủ yếu là người lớn, tuổi trung vị lúc chẩn đoán là 61 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,25/1. Đặc điểm này tương đồng nghiên cứu của A. Visentin (tuổi trung vị 65 tuổi, nam chiếm 61%) [4], và nghiên cứu của P. Bernasconi (tuổi trung vị 64 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,4/1) [5].

Xác định số phân bào khi nuôi cấy tế bào với các chất kích thích: CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM

Khi nuôi cấy tế bào song song trong 3 môi trường với 3 loại chất kích thích khác

nhau, chúng tôi nhận thấy CpG ODN/IL-2 có khả năng kích thích phân bào vượt trội so với các chất kích thích lympho B truyền thống. Số phân bào trung bình trên lam lam khi nuôi cấy với môi trường có CpG ODN/IL-2 nhiều nhất, kế đến là PHA-LCM và thấp nhất là TPA. Sự khác biệt về số phân bào giữa CpG ODN/IL-2 và PHA-LCM cũng như giữa CpG ODN/IL-2 và TPA có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$ và $p<0,001$) trong khi sự khác biệt này giữa TPA và PHA-LCM không có ý nghĩa thống kê ($p=0,112$). Điều này tương đồng với kết quả nghiên cứu của S. Qdaisat (chỉ số phân bào khác biệt có ý nghĩa thống kê ở môi trường CpG ODN/IL-2 và TPA) [6].

Yếu tố khác phản ánh sự thành công của chất kích thích phân bào là tỉ lệ cây không mọc. Tỉ lệ cây không mọc khi nuôi cấy với

môi trường có CpG ODN/IL-2 là thấp nhất (4,9%); trong khi đó với môi trường có TPA là cao nhất (14,8%). Sự khác biệt về tỉ lệ cấy không mọc giữa 2 môi trường có CpG ODN/IL-2 và TPA có ý nghĩa thống kê ($p=0,035$). Tuy nhiên, sự khác biệt này giữa TPA và PHA-LCM cũng như giữa CpG ODN/IL-2 và PHA-LCM không có ý nghĩa thống kê ($p=0,483$ và $p=0,148$). Điều này tương đồng nghiên cứu của P. Bernasconi (tỉ lệ cấy không mọc trong môi trường pokeweed mitogen là 14,2% trong khi CpG ODN/IL-2 chỉ 3,3%) [5]. Trong nghiên cứu của E. Cano-Pérez cho thấy tỉ lệ cấy thành công ở môi trường CpG ODN/IL-2 (85,4%) tương đương với môi trường có chất kích thích truyền thống, trong đó có TPA (88,7%) với $p=0,47$ [7]. Như vậy, chất kích thích CpG ODN/IL-2 cho khả năng nuôi cấy tế bào cao hơn so với chất kích thích truyền thống TPA và PHA-LCM.

Xác định tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể khi dùng các chất kích thích: CpG ODN/IL-2; TPA; và PHA-LCM.

Trong khi kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang trong bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành phát hiện bất thường đến hơn 50% các trường hợp, phương pháp nhiễm sắc thể đồ truyền thống chỉ cho phép phát hiện bất thường khoảng 10% mà thôi [3]. Tuy nhiên, việc tiếp cận dựa trên kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang rất tốn kém vì cần phải thực hiện khảo sát cùng lúc nhiều đoạn dò cho toàn bộ nhiễm sắc thể. Trong bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho, bệnh sinh chủ yếu là tích lũy các tế bào lympho trưởng thành giảm khả năng chết theo chương trình hơn là tăng khả năng phân bào. Các chất kích thích truyền thống ít hiệu quả trong việc đưa các tế bào đang ở G0/G1 này vào phân bào,

do đó tỉ lệ thành công trong việc phát hiện bất thường bằng kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ rất thấp. Điều này dẫn đến nhu cầu tìm kiếm một chất kích thích phân bào sao cho cải thiện khả năng phát hiện bất thường nhiễm sắc thể.

Chúng tôi nhận thấy, việc cấy tế bào trong môi trường có CpG ODN/IL-2 cho tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể cao hơn (35,8%) so với TPA (18,5%) và PHA-LCM (11,1%). Sự khác biệt về tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể giữa môi trường có CpG ODN/IL-2 và TPA cũng như PHA-LCM có ý nghĩa thống kê ($p=0,013$; và $p<0,001$), trong khi sự khác biệt này giữa môi trường có TPA và PHA-LCM không có ý nghĩa thống kê ($p=0,185$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy CpG ODN/IL-2 cải thiện khả năng phát hiện bất thường nhiễm sắc thể hơn các chất kích thích truyền thống TPA và PHA-LCM, tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của P. Bernasconi cho thấy tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể môi trường pokeweed mitogen là 17,5% trong khi CpG ODN/IL-2 lên đến 61,5% [5]. Nghiên cứu của E. Cano-Pérez nhận thấy tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể môi trường có CpG ODN/IL-2 là 54% trong khi môi trường với chất kích thích truyền thống, trong đó có TPA, là 32,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0002$) [7]. Trong nghiên cứu của N. A. Heerema, tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể môi trường CpG ODN/IL-2 là 64% trong khi môi trường với chất kích thích truyền thống, trong đó có TPA, là 48%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,005$) [1]. Nghiên cứu của M. Shi khảo sát trên 81 người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và 73 người bệnh tân sinh

lympho khác, tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể môi trường có CpG ODN/IL-2 là 55% trong khi môi trường có Pokeweed mitogen là 38% và môi trường không có chất kích thích là 12%. Tỉ lệ này cải thiện ở cả nhóm người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và các bệnh tân sinh lympho B trưởng thành khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [3].

Để tiết kiệm chi phí cho người bệnh, chúng tôi chỉ dùng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang cho một số trường hợp, không áp dụng trên toàn bộ người bệnh, và chỉ định từng đoạn dò riêng lẻ, không áp dụng cách tiếp cận dùng hàng loạt đoạn dò thường quy cho người bệnh. Trong 6 trường hợp bất thường phát hiện khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 được kiểm chứng bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang, có 16,7% trường hợp không phát hiện bất thường khi nuôi cấy với TPA và 50% trường hợp không phát hiện bất thường khi nuôi cấy với PHA-LCM. Điều này tương đồng với kết quả nghiên cứu của N. A. Heerema, tác giả nhận thấy một số bất thường nhiễm sắc thể phát hiện được khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 nhưng không phát hiện khi nuôi cấy với TPA trong khi các bất thường phát hiện khi nuôi cấy với TPA đều có thể phát hiện được khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 [1]. Trong nghiên cứu của M. Shi, tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể phát hiện được khi nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 nhưng không phát hiện khi nuôi cấy với Pokeweed mitogen hoặc không có chất kích thích đặc hiệu là 21%. Trong nghiên cứu này, M. Shi còn thực hiện kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang trên toàn bộ người bệnh bạch cầu mạn dòng lympho với các đoạn dò khảo sát như sau: 11q22.3, 12 cen, 13q14.3, 17p13.1, 18q21/14q32, 11q13/14q32, 3q27, 8q24/

14q32, 14q32. Tác giả nhận thấy ngoại trừ một số trường hợp mất đoạn ẩn vùng 13q14 không quan sát được bằng kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ, độ nhạy kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ khi cấy trong môi trường có CpG ODN/IL-2 hoàn toàn có thể so sánh với kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang [3]. Hơn nữa, một ưu điểm nổi bật của kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ là có thể phát hiện nhiều nhiễm sắc thể bất thường cùng lúc, trong khi kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang chỉ có thể khảo sát từng vùng tương ứng với đoạn dò riêng rẽ. Như vậy, một chiến lược thích hợp có thể là phối hợp kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ nuôi cấy với CpG ODN/IL-2 và lai tại chỗ phát huỳnh quang với đoạn dò khảo sát vùng 13q14 để phát hiện bất thường nhiễm sắc thể giúp phân nhóm tiên lượng cho bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Trong 81 người bệnh tham gia nghiên cứu, chúng tôi phát hiện có 14 người bệnh (17,3%) có kết quả nhiễm sắc thể đồ phức tạp. Tỉ lệ nhiễm sắc thể đồ phức tạp trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng kết quả trong nghiên cứu của A. Visentin (19%) [4] và nghiên cứu của P. Bernasconi (13,2%) [5].

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy việc sử dụng chất kích thích CpG ODN/IL-2 cho kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ trong bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho và bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành mang lại hiệu quả cao, vượt trội so với các chất kích thích truyền thống. Do đó, chúng tôi kiến nghị triển khai sử dụng chất kích thích CpG ODN/IL-2 thường quy cho kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ trong bệnh lý bạch cầu mạn dòng lympho và bệnh lý tân sinh lympho B trưởng thành khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Heerema, N.A., et al.,** Stimulation of chronic lymphocytic leukemia cells with CpG oligodeoxynucleotide gives consistent karyotypic results among laboratories: a CLL Research Consortium (CRC) Study. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 203(2): p. 134-40.
2. **Muthusamy, N., et al.,** Enhanced detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide in combination with pokeweed mitogen and phorbol myristate acetate. *Cancer Genet*, 2011. 204(2): p. 77-83.
3. **Shi, M., et al.,** Improved detection rate of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and other mature B-cell neoplasms with use of CpG-oligonucleotide DSP30 and interleukin 2 stimulation. *Am J Clin Pathol*, 2013. 139(5): p. 662-9.
4. **Visentin, A., et al.,** The combination of complex karyotype subtypes and IGHV mutational status identifies new prognostic and predictive groups in chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Cancer*, 2019. 121(2): p. 150-156.
5. **Put, N., et al.,** Improved detection of chromosomal abnormalities in chronic lymphocytic leukemia by conventional cytogenetics using CpG oligonucleotide and interleukin-2 stimulation: A Belgian multicentric study. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009. 48(10): p. 843-53.
6. **Qdaisat, S., et al.,** Bone Marrow Cultures Stimulated with IL-2/CpG Oligonucleotide Benefits Chromosomal Aberration Detection of CLL Patients when Compared with Standard Culture. *J Assoc Genet Technol*, 2014. 40(4): p. 219-22.
7. **Cano-Pérez, E. and G. García-Díaz,** Performance of CpG-oligonucleotide DSP30 and interleukin-2 in the cytogenetic study of mature B-cell neoplasms: A systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2025. 209: p. 104659.

KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ 5q31 VÀ 7q31 TRÊN NGƯỜI BỆNH LOẠN SINH TỦY BẰNG KỸ THUẬT FISH TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

**Cao Sỹ Luân^{1,3}, Trần Thế Vinh¹, Lê Nguyễn Kim Dung¹,
Phạm Kim Thanh¹, Trần Thị Thiên Kim¹,
Bùi Thị Diễm Kiều⁴, Phan Thị Xinh^{1,2}**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát bất thường nhiễm sắc thể (NST) 5q31 và 7q31 trên người bệnh loạn sinh tủy (MDS) bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH). **Đối tượng và phương pháp:** Người bệnh được chẩn đoán MDS theo tiêu chuẩn WHO (World Health Organization) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2024, có gửi mẫu tủy xương để khảo sát bất thường liên quan NST 5q31 và 7q31 bằng kỹ thuật FISH. **Kết quả:** Chúng tôi khảo sát các bất thường NST 5q31 và 7q31 trên 108 người bệnh MDS bằng kỹ thuật FISH với 2 loại đoạn dò phủ tại các vùng tương ứng trên các NST 5 và NST 7, kết quả xác định có 26 người bệnh (24%) phát hiện bất thường NST liên quan 5q31 và 7q31. Trong đó, 17 người bệnh (15,7%) có bất thường NST 5q31 và 9 người bệnh (8,3%) có bất thường NST 7q31. Đối với 17 người bệnh có bất thường trên NST 5q31 thì có 12 trường hợp (11,1%) bất thường về cấu

trúc NST là mất đoạn 5q31 và 5 trường hợp (4,6%) vừa có bất thường về số lượng và cấu trúc NST, cụ thể là đa bội từ 3 đến 6 NST 5 kèm mất đoạn 5q31. Còn kết quả phân tích trên 9 người bệnh có bất thường NST 7 thì cho thấy có 4 trường hợp (3,7%) được ghi nhận có mất đoạn 7q31, và 5 trường hợp (4,6%) là monosomy 7. **Kết luận:** Chúng tôi đã xác định có 24% trường hợp MDS có các bất thường về cấu trúc và số lượng liên quan NST 5 và các NST 7. Như vậy, kỹ thuật FISH với 2 kiểu đoạn dò đặc hiệu khảo sát các bất thường NST 5q31 và 7q31 đã giúp xác định các bất thường NST liên quan đến NST 5 và NST 7 trong bệnh MDS một cách nhanh chóng, chính xác, giúp việc phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho người bệnh.

Từ khóa: Loạn sinh tủy, bất thường nhiễm sắc thể 5q31 và 7q31, kỹ thuật FISH.

SUMMARY

DETECTION OF 5q31 AND 7q31 CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES BY FISH TECHNIQUE AT THE BLOOD TRANSFUSION AND HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: Detection of 5q31 and 7q31 chromosomal abnormalities in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) by fluorescence in situ hybridization (FISH). **Subjects and Methods:** The patient was

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Cửu Long

⁴Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Xinh

SĐT: 0932.728.115

Email: xinhpt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

diagnosed with MDS according to WHO (World Health Organization) standards at the Blood Transfusion Hematology Hospital (BTH) from January 2023 to December 2024, having bone marrow samples sent to examine cytogenetic abnormalities related to chromosomes 5q31 and 7q31 using the FISH technique. **Results:** We analyzed the abnormalities of chromosomes 5q31 and 7q31 in 108 MDS patients using the FISH technique with 2 types of probes to identify the corresponding regions on chromosomes 5 and 7. We found that 26 patients (24%) had chromosomal abnormalities related to 5q31 and 7q31. Of these, 17 patients (15.7%) had abnormalities of chromosome 5q31 and 9 patients (8.3%) had abnormalities of chromosome 7q31. For the 17 patients with abnormalities on chromosome 5q31, there were 12 cases (11.1%) with structural abnormalities of chromosomes regarding deletion of 5q31, and 5 cases (4.6%) with both abnormalities related to the number and structure of chromosomes being polyploidy from 3 to 6 chromosomes 5 together with deletion of 5q31. The analysis results on 9 patients with chromosome 7 abnormalities showed that 4 cases (3.7%) were 7q31 deletion, and 5 cases (4.6%) were monosomy 7. **Conclusions:** We determined that 24% of MDS cases have structural and quantitative abnormalities related to chromosomes 5 and 7. Therefore, the FISH technique with 2 specific probe types to identify the abnormalities of chromosomes 5q31 and 7q31 has been useful to quickly and accurately detect chromosomal abnormalities related to chromosomes 5 and 7 in MDS, helping to classify prognosis and choose appropriate treatment methods for patients.

Keywords: Myelodysplasia, abnormalities of chromosomes 5q31 and 7q31, FISH technique.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sản tủy (Myelodysplastic

Syndromes - MDS) là một nhóm các rối loạn liên quan tế bào gốc tạo máu không đồng nhất đặc trưng bởi tình trạng giảm tế bào máu ngoại vi, bất thường kiểu hình di truyền tế bào, ảnh hưởng đến một hoặc nhiều dòng tế bào gốc tạo máu và làm tăng nguy cơ chuyển cấp thành bệnh bạch cầu cấp tính dòng tủy (Acute Myeloid Leukemia - AML). Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh được sự liên quan giữa các bất thường nhiễm sắc thể (NST) đến chẩn đoán tiên lượng MDS giai đoạn đầu [1], [2]. Phân nhóm tiên lượng MDS nguy cơ cao và thấp để lựa chọn phác đồ điều trị được đặc trưng bởi các bất thường NST cụ thể như mất đoạn 5q, monosomy 7, trisomy 8, mất đoạn 20q, mất NST Y và các bất thường NST phức tạp khác [3]. Các bất thường di truyền tế bào có thể được phát hiện ở 40 - 60% bệnh nhân MDS mới chẩn đoán và 90% bệnh nhân là MDS thứ phát liên quan đến điều trị hoặc chuyển cấp từ bệnh lý khác như hội chứng tăng sinh tủy [4]. Hiện nay, có nhiều phương pháp được ứng dụng để phát hiện các bất thường về di truyền tế bào và phân tử trong MDS để hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi điều trị như xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, lai tại chỗ phát huỳnh quang (FISH) giải trình tự gen thế hệ mới (Next-generation Sequencing – NGS), phân tích DNA tự do trong huyết tương (Cell-free DNA - cfDNA) [5].

Trong các bất thường di truyền tế bào liên quan MDS thì bất thường NST 5 và NST 7 chiếm khoảng 15% các trường hợp, có thể xảy ra riêng lẻ hoặc đồng thời [6]. Trong đó, thì mất đoạn NST 5q được phân loại là một phân nhóm riêng trong MDS, thường liên quan tới thiếu máu hồng cầu to và tăng tiểu cầu, tiên lượng được đánh giá là tốt hơn các nhóm bất thường di truyền tế bào khác với thời gian sống dài hơn và nguy cơ tiến triển

thành AML thấp hơn [7]. Còn các bất thường liên quan NST 7 như mất đoạn 7q hay monosomy 7 thì thuộc nhóm tiên lượng xấu và nguy cơ cao tiến triển thành AML, đặc biệt người bệnh có monosomy 7 thì tiến triển bệnh rất nhanh và thời gian sống ngắn [6]. Bất thường ở vị trí NST 5q31 liên quan tới các gen EGR1, CSNK1A1, và G3BP1, được cho là liên quan tới tiến triển thành AML [8]. Trong khi đó, bất thường NST 7q31-7q36 chiếm hơn 90% các trường hợp bất thường liên quan NST 7q [8].

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật FISH khảo sát các bất thường NST 5q31 và NST 7q31 trên người bệnh MDS tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học (BV.TMHH) để phân tích đặc điểm bất thường về di truyền tế bào và cung cấp thêm dữ liệu giúp các bác sĩ lâm sàng phân nhóm tiên lượng được chính xác và hiệu quả hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh được chẩn đoán MDS theo tiêu chuẩn WHO (World Health

Organization) tại BV.TMHH từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

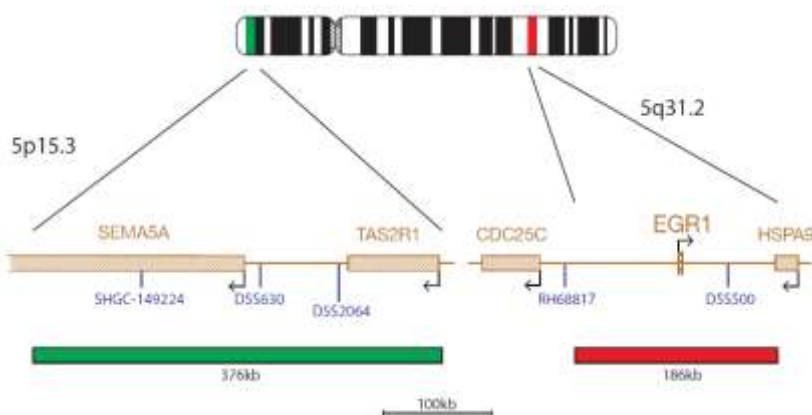
• *Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả loạt ca.

• *Phương pháp tiến hành:* Thu thập 1 - 2 mL mẫu dịch hút tủy xương của người bệnh trong chống đông Heparin và được thu hoạch trực tiếp không qua nuôi cấy để thu hoạch tế bào bạch cầu và cố định tế bào trên tiêu bản. Các đoạn dò được sử dụng để lai hóa với cấu trúc được mô tả bao gồm:

- Del(5q) Deletion Probe – 5q31 (Cytocell, UK) (Hình 1).

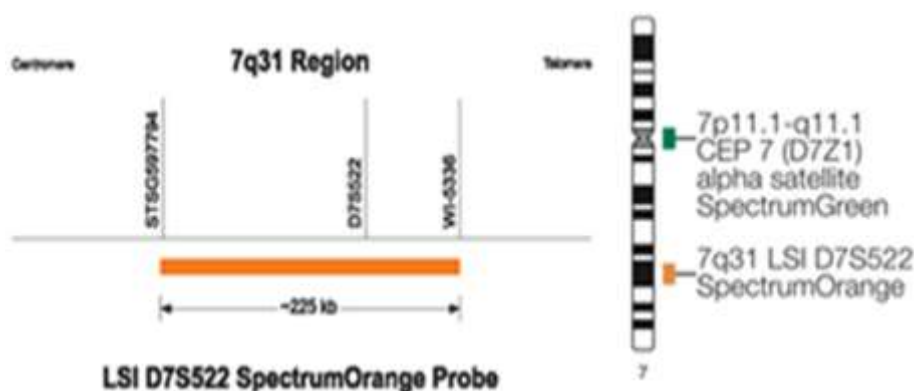
- LSI D7S522/Vysis CEP 7 FISH Probe Kit – 7q31 (Abbott, Germany) (Hình 2).

Tiêu bản tế bào và đoạn dò được biến tính bằng máy ThermoBrite (Abbott, Hoa Kỳ) ở 75°C trong 5 phút, sau đó ủ ở 37°C qua đêm (khoảng từ 18 đến 20 tiếng). Các bước rửa sau lai được thực hiện như mô tả theo Lê Nguyễn Kim Dung và cộng sự [9]. Sau đó, mẫu được phân tích trên 200 tế bào cho mỗi tiêu bản của người bệnh và đối chiếu với kết quả nhiễm sắc thể đồ.



Hình 1. Cấu trúc các đoạn dò NST 5q31

Đoạn dò gắn chất phát huỳnh quang màu đỏ nằm tại vùng NST 5q31 trải dài 186Kb phủ qua gen EGR1 chứa dấu ấn D5S500 và đoạn dò gắn chất phát huỳnh quang màu xanh phủ qua dấu ấn D5S630 tại vùng NST 5p15.3 với độ dài 376kb.

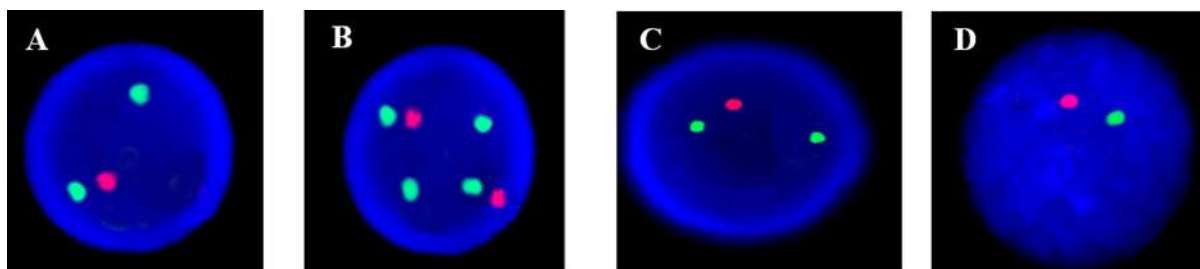


Hình 2. Cấu trúc đoạn dò NST 7q31

Đoạn dò tại vùng NST 7q31 gắn chất phát huỳnh quang màu đỏ trải dài 224kb phủ qua dấu ấn D7S522 và đoạn dò gắn chất phát huỳnh quang màu xanh nằm tại vùng centromere 7 (D7Z1).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát các bất thường NST 5q31 và 7q31 trên 108 người bệnh được chẩn đoán MDS bằng kỹ thuật FISH. Các bất thường NST được nhận diện dựa vào các tín hiệu huỳnh quang xanh, đỏ trên mỗi tế bào (Hình 3).



Hình 3. Kết quả bất thường liên quan NST 5 và NST 7

A: mất đoạn 5q31; B: đa bội kèm mất đoạn 5q31; C: mất đoạn 7q31; D: monosomy 7

Phân tích kết quả FISH với 2 đoạn dò được khảo sát trên 108 người bệnh MDS, chúng tôi phát hiện có 26 người bệnh có bất thường liên quan NST 5q31 và NST 7q31,

chiếm tỉ lệ 24%. Trong đó, 17 trường hợp (15,7%) có bất thường trên NST 5q31 và 9 trường hợp (8,3%) có bất thường trên NST 7q31. Còn lại 82 trường hợp (76%) không phát hiện bất thường di truyền tế bào trên các NST 5q31 và 7q31 được khảo sát (Bảng 1).

Bảng 1. Bất thường NST trên 108 người bệnh MDS

Bất thường NST	Trường hợp	Tỉ lệ (%)
NST 5	17	15,7
NST 7	9	8,3
Không có bất thường NST 5 và NST 7	82	76,0
Tổng	108	100,0

Chúng tôi phân tích về đặc điểm di truyền tế bào của các trường hợp có bất thường trên các NST 5q31 và 7q31 để xác định là bất thường về cấu trúc NST hay số lượng NST. Đối với 17 người bệnh có bất thường trên NST 5q31 thì trong đó, có 12 trường hợp (11,1%) bất thường về cấu trúc NST là mất đoạn 5q31 (Hình 3A) và 5 trường hợp (4,6%) vừa có bất thường về cấu trúc NST và số lượng NST là đa bội từ 3 đến

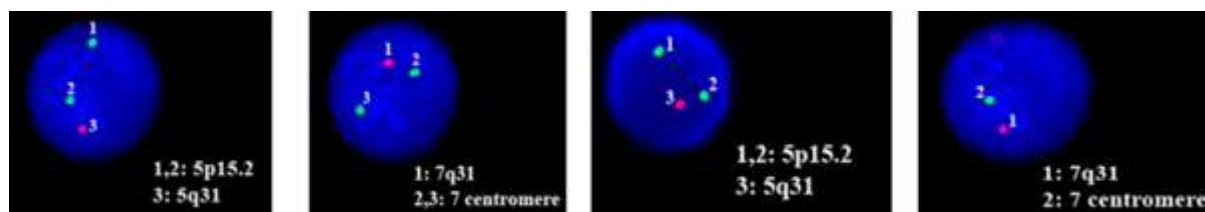
6 NST 5 kèm mất đoạn 5q31 (Hình 3B). Kết quả phân tích trên 9 người bệnh có bất thường NST 7 cho thấy có 4 trường hợp (3,7%) được ghi nhận có mất đoạn 7q31 (Hình 3C), 5 trường hợp (4,6%) là monosomy 7 (Hình 3D). Kết quả tổng hợp tỷ lệ các trường hợp có bất thường về cấu trúc NST và số lượng NST trên các NST 5q31 và 7q31 được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2. Bất thường về cấu trúc và số lượng NST 5 và NST 7 trên người bệnh MDS

		Số người bệnh	Tỉ lệ
NST 5	Mất đoạn 5q31	12	11,1%
	Đa bội kèm mất đoạn 5q31	5	4,6%
NST 7	Mất đoạn 7q31	4	3,7%
	Monosomy 7	5	4,6%

Đặc biệt, trong 26 người bệnh có bất thường liên quan NST 5 và NST 7, có một trường hợp vừa có mất đoạn 5q31 vừa có mất đoạn 7q31 (Hình 4A, B), một trường hợp có mất đoạn 5q31 kèm monosomy 7

(Hình 4C, D). Ngoài ra, trong 26 người bệnh này, có 17 trường hợp (65,4%) cho thấy đồng thời có bất thường NST khác kèm theo bất thường trên NST 5 và NST 7 dựa vào kết quả phân tích nhiễm sắc thể đồ.



Hình 4. Kết quả các trường hợp có bất thường trên cả NST 5 và NST 7

A, B: có mất đoạn 5q31 và 7q31; C, D: có mất đoạn 5q31 kèm monosomy 7

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có khoảng 1/4 người bệnh MDS có bất thường di truyền tế bào liên quan đến NST 5

và NST 7. Cụ thể, chúng tôi ghi nhận có 15,7% trường hợp là mất đoạn NST 5q31 được chia thành 2 nhóm, một nhóm chỉ có mất đoạn 5q31 (11,1%), và một nhóm là có thêm đa bội NST 5 (4,6%). Đối với bất thường NST 7q31 thì có 8,3% trường hợp, cũng gồm 2 nhóm là mất đoạn NST 7q31

(3,7%), và monosomy 7 (4,6%). Tỷ lệ phát hiện các bất thường di truyền tế bào liên quan đến NST 5 và NST 7 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với báo cáo của Kendrick TS và cộng sự, với chỉ khoảng 15% trường hợp MDS có bất thường trên NST 5 và/hoặc NST 7 [6]. Còn trong nghiên cứu của Haase D và cộng sự thì tỷ lệ bất thường liên quan đến NST 5 thì có thể lên tới 20% và bất thường liên quan đến NST 7 là khoảng 10% [10]. Như vậy nếu tính tỷ lệ của từng nhóm bất thường NST 5 và NST 7 thì kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với báo cáo của Haase D.

Đặc biệt, chúng tôi phát hiện trong các người bệnh có bất thường liên quan NST 5 và NST 7 thì có 2 trường hợp (1,8%) vừa có bất thường NST 5 và NST 7. Như vậy, trên một người bệnh MDS có thể có nhiều bất thường NST bao gồm cả bất thường về cấu trúc và số lượng NST. Theo phân loại IPSS thì nếu người bệnh chỉ có bất thường NST 5q thì thuộc phân nhóm tiên lượng tốt nhưng khi có thêm bất thường NST 7 như mất đoạn 7q hoặc monosomy 7 thì sẽ chuyển thành nhóm tiên lượng trung bình hoặc xấu [3]. Ngoài ra, khi kết hợp với kết quả phân tích nhiễm sắc thể đồ trên các trường hợp có bất thường liên quan NST 5 và NST 7, chúng tôi ghi nhận có 65,4% trường hợp có thêm các bất thường NST khác. Kết quả này cao hơn so với báo cáo của Detlef Haase là tỷ lệ có thêm các bất thường NST khác đi kèm bất thường trên NST 5 là 36%, và bất thường trên NST 7 là 49% [3].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy trên một người bệnh MDS có thể có nhiều bất thường NST và không đồng nhất nên việc xác định được đầy đủ các kiểu bất thường NST sẽ giúp cung cấp thông tin về đặc điểm di truyền tế bào để phân nhóm tiên lượng cũng như định hướng điều trị hiệu quả hơn và chính xác hơn. Kỹ thuật FISH với nhiều đoạn dò đặc hiệu giúp xác định các bất thường cả về cấu trúc và số lượng NST trong MDS. Bên cạnh đó, cần kết hợp với kỹ thuật NST đồ để nhận diện đầy đủ hơn các bất thường NST khác không được khảo sát bởi kỹ thuật FISH.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã xác định có 24% trường hợp có các bất thường về cấu trúc và số lượng liên quan NST 5 và các NST 7. Trong đó, 15,7% trường hợp là bất thường về cấu trúc và số lượng NST 5 và 8,3% trường hợp là bất thường về cấu trúc và số lượng NST 7. Như vậy, kỹ thuật FISH với 2 kiểu đoạn dò đặc hiệu giúp xác định các bất thường NST liên quan đến NST 5 và NST 7 trong bệnh MDS một cách nhanh chóng, chính xác, giúp cho việc phân nhóm tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Elias Jabbour, Koichi Takahashi, Xuemei Wang, et al.** Acquisition of Cytogenetic Abnormalities in Patients with IPSS-defined Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome Is Associated with Poor Prognosis and Transformation to Acute Myelogenous Leukemia. *Am J Hematol.* 2013 October;

- 88(10): 831–837.
2. **Zahid MF, Malik UA, Sohail M, et al.** Cytogenetic Abnormalities in Myelodysplastic Syndromes: An Overview. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017 Jul 1;11(3):231-239.
 3. **Detlef Haase.** Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* (2008) 87:515–526.
 4. **Bacher U, Schanz J, Braulke F, et al.** Rare cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015 May 1;7(1):e2015034.
 5. **Nieves Garcia-Gisbert, Sara Garcia-Avila, Brayan Merch, et al.** Molecular and cytogenetic haracterization of myelodysplastic syndromes in cell-free DNA. *Blood Advances.* 24 May 2022; 6(10): 3178-3188.
 6. **Kendrick TS, Buic D, Fuller KA, et al.** Abnormalities in Chromosomes 5 and 7 in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Ann Lab Med.* 2025 Mar 1;45(2):133-145.
 7. **Kawankar N, Vundinti BR.** Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndrome: an overview. *Hematology.* 2011 May;16(3): 131-8.
 8. **Kendrick TS, Buic D, Fuller KA, Erber WN.** Abnormalities in Chromosomes 5 and 7 in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *Ann Lab Med.* 2025 Mar 1;45(2):133-145.
 9. **Lê Nguyễn Kim Dung, Suzanne Monivong Cheanh Beaupha, Phan Thị Xinh.** Ứng dụng kỹ thuật FISH khảo sát bất thường nhiễm sắc thể 13q14-34 và 17p13 trên bệnh nhân đa u tủy. *Y học TP.HCM* 2013; 17(5): 173-176.
 10. **Haase D, Germing U, Schanz J, et al.** New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood.* 2007 Dec 15;110(13):4385-95.

ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO TẾ BÀO B TRƯỞNG THÀNH TIẾN TRIỂN NHANH THEO WHO 2016 TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Lê Thị Huyền Trân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹, Lê Thế Đức Tài¹,
Trịnh Lê Quốc Vũ¹, Nguyễn Đắc Quỳnh Anh¹, Tiêu Ngọc Kim Ngân¹,
Đặng Hoàng Thiên¹, Lê Minh Đan Thùy¹,
Nguyễn Thụy Hoàng Anh¹, Phù Chí Dũng^{1,2}

TÓM TẮT

U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh bao gồm 4 nhóm bệnh chính là (1). MCL-B/P, (2). BL, (3). DLBCL và các biến thể, (4). HGBL; bệnh diễn tiến nhanh, ít đáp ứng với phác đồ chuẩn và thời gian sống còn thấp hơn so với u lympho tiến triển chậm. **Mục tiêu nghiên cứu:** (1). Xác định tỉ lệ dưới nhóm (2). Mô tả đặc điểm lâm sàng và sinh học, (3). Đánh giá đáp ứng điều trị, PFS và OS của u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca trên người bệnh ≥ 16 tuổi mới chẩn đoán, được chẩn đoán thuộc nhóm bệnh u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh theo WHO 2016 từ 01/01/2019 – 31/12/2022 tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học. **Kết quả:** 76 trường hợp u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh được ghi nhận với đặc điểm sau: (1). Tỉ lệ các nhóm bệnh là MCL (7,9%), BL (9,2%), DLBCL NOS (69,7%) và HGBL (13,2%); (2). Người bệnh có đặc điểm từ 16 – 90 tuổi (trung vị 55),

nam/nữ khoảng 1/1, triệu chứng B (44,7%), Bulky (10,5%), xâm nhập tủy (46,1%), xâm lấn CNS (6,6%), Ann Arbor III/IV (80,2%); (3). Đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ với CR (87,5%), PR (6,3%), NR/SD (0%), PD (6,2%); OS-5 năm và PFS-5 năm lần lượt là 45,8% và 40,5%. **Kết luận:** Đây là một nhóm bệnh gồm nhiều bệnh có biểu hiện tương tự nhau về nhiều đặc điểm nên việc chẩn đoán bệnh chính xác là yêu cầu cần thiết đầu tiên để có thể lựa chọn phác đồ đúng, mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất.

Từ khóa: U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh, u lympho tế bào áo nang biến thể tế bào non/đa hình, u lympho Burkitt, u lympho lan tỏa tế bào B lớn không đặc hiệu, u lympho tế bào B độ ác cao.

SUMMARY

ASSESSMENT OF CLINICAL, BIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT RESPONSE OF AGGRESSIVE MATURE B CELL LYMPHOMA ACCORDING TO WHO 2016 AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Aggressive mature B cell lymphoma include 4 main groups: (1). MCL-B/P, (2). BL, (3). DLBCL and variants, (4). HGBL; these diseases progress rapidly, respond poorly to standard regimens and have lower overall survivals than indolent lymphomas. **Objectives:** (1). To

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

²Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Huyền Trân
SĐT: 0989295048

Email: tranlth@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

determine the proportion of the subtypes, (2). To describe clinical and biological characteristics, (3). Evaluate the treatment response, PFS and OS of aggressive mature B cell lymphomas. **Subjects and methods:** Retrospective study, describing a series of cases in newly diagnosed patients ≥ 16 years old, diagnosed with aggressive mature B cell lymphoma according to 2016 WHO Classification from January 1, 2019 to December 31, 2022 at Blood Transfusion Hematology Hospital. **Results:** 76 cases of aggressive mature B cell lymphoma were reported with the following features: (1). The proportions of the groups were MCL (7,9%), BL (9,2%), DLBCL NOS (69,7%) and HGBL (13,2%); (2). Patients were 16 – 90 years old (with the median was 55), male/female ratio was approximately 1/1, B symptom (44.7%), Bulky (10.5%), bone marrow involment (46.1%), CNS involment (6.6%), Ann Arbor III/IV (80.2%); (3). Treatment response after 6 cycles with CR (87.5%), PR (6.3%), NR/SD (0%), PD (6.2%); 5-year OS and 5-year PFS of 45,8% and 40,5%, respectively. **Conclusion:** This is a group of lymphoma diseases that have similar manifestations in many characteristics, so accurate diagnosis is the first important requirement to be able to choose the right treatment regimen, resulting in the best treatment response for patients.

Keywords: Aggressive mature B cell lymphoma, blastoid/pleomorphic mantle cell lymphoma, burkitt lymphoma, diffuse large B cell lymphoma not otherwise specified, high grade B cell lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh (ULTBBTTTTN) là tên gọi chung của một nhóm bệnh gồm nhiều bệnh không đồng nhất về đặc điểm di truyền, cơ

chế bệnh sinh và lâm sàng bao gồm: (1) U lympho tế bào áo nang biến thể tế bào non/đa hình (MCL-B/P), (2) U lympho Burkitt (BL), (3) U lympho tế bào B lớn (DLBCL) và các biến thể và (4) U lympho tế bào B độ ác cao (HGBL) [1].

Theo ước tính Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ 2023, NHL chiếm khoảng 4% (xếp hạng 8), có 80.550 trường hợp bệnh mới và 20.180 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, theo ước tính của GLOBOCAN 2022, NHL là 1 trong 15 ung thư phổ biến nhất (xếp hạng 13), có 3.516 trường hợp bệnh mới và 2.211 trường hợp tử vong. Trong đó, ULTBTTTTN chiếm khoảng 40% NHL và 47% u lympho tế bào B [1]; bệnh có xu hướng phát triển nhanh, gây ra nhiều triệu chứng, đáp ứng điều trị với phác đồ chuẩn, tiên lượng bệnh và thời gian sống còn thấp hơn so với u lympho tiến triển chậm, do đó ULTBTTTTN cần được điều trị với phác đồ mạnh hơn như RHYPERCVAD, RDAEPOCH,... Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Đánh giá đặc điểm lâm sàng, sinh học và đáp ứng điều trị u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh theo WHO 2016 tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học**” nhằm khảo sát: (1) Tỷ lệ các phân nhóm bệnh, (2) Mô tả các đặc điểm lâm sàng và sinh học, (3) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị, PFS và OS của u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh ≥ 16 tuổi mới chẩn đoán, được chẩn đoán thuộc nhóm bệnh u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh theo WHO 2016, gồm: MCL-B/P, BL, DLBCL NOS và HGBL từ 01/01/2019 – 31/12/2022 tại bệnh viện Truyền Máu Huyết Học và

được theo dõi đến ngày 31/12/2024.

DLBCL gồm nhiều biến thể, trong đó nhiều nhất là phân nhóm DLBCL NOS. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ nghiên cứu trên phân nhóm DLBCL NOS.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Người bệnh u lympho cần được chẩn đoán đầy đủ các yếu tố sau:

(1) Chẩn đoán xác định bệnh (phân nhóm): BL, MCL-B/P, DLBCL NOS và HGBL.

(2) Chẩn đoán yếu tố tiên lượng (phân loại dưới nhóm): Biến thể tế bào non/đa hình cho MCL; phân nhóm CD5 (+), Cyclin D1 (+), CD30 (+), double expressor (DE), GCB/ABC, single hit (SH) cho DLBCL NOS; phân nhóm có/không có tái sắp xếp

gen cho HGBL.

(3) Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng Ann Arbor.

(4) Chẩn đoán nhóm nguy cơ: MIPI (MCL), BL-IPI (BL), IPI (DLBCL và HGBL).

Cỡ mẫu: Chọn tất cả người bệnh thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ.

Phương pháp xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng Microsoft Excel, SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận được 76 trường hợp ULTBTTTNN với kết quả nghiên cứu như sau:

3.1. Tỷ lệ dưới nhóm u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh theo WHO 2016

Bảng 1. Phân nhóm u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh (n = 76)

Phân nhóm (n, %)	Phân loại dưới nhóm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
MCL (n=6; 7,9%)	Biến thể tế bào non		5	83,3
	Biến thể đa hình		1	16,7
BL (n=7; 9,2%)	BL		7	100
DLBCL NOS (n=53; 69,7%)	Hình thái	Nguyên tâm bào	45	84,9
		Nguyên bào miễn dịch	7	13,2
		Thoái sản	1	1,9
	Kiểu hình miễn dịch	DLBCL CD5 (+), NOS	10	18,9
		DLBCL Cyclin D1 (+), NOS	0	0
		DLBCL CD30 (+), NOS (15/53 trường hợp thực hiện CD30)	3	20
		DLBCL double expressor, NOS	12	22,6
	Di truyền	COO		
		GCB	18	34
		ABC	35	66
	Single hit (39/53 trường hợp thực hiện MYC)		4	10,3
HGBL (n=10; 13,2%)	HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 và/hoặc BCL6		2	20
	HGBL, NOS		8	80

Nhận xét: DLBCL NOS có tỷ lệ nhiều nhất trong dân số nghiên cứu (69,7%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

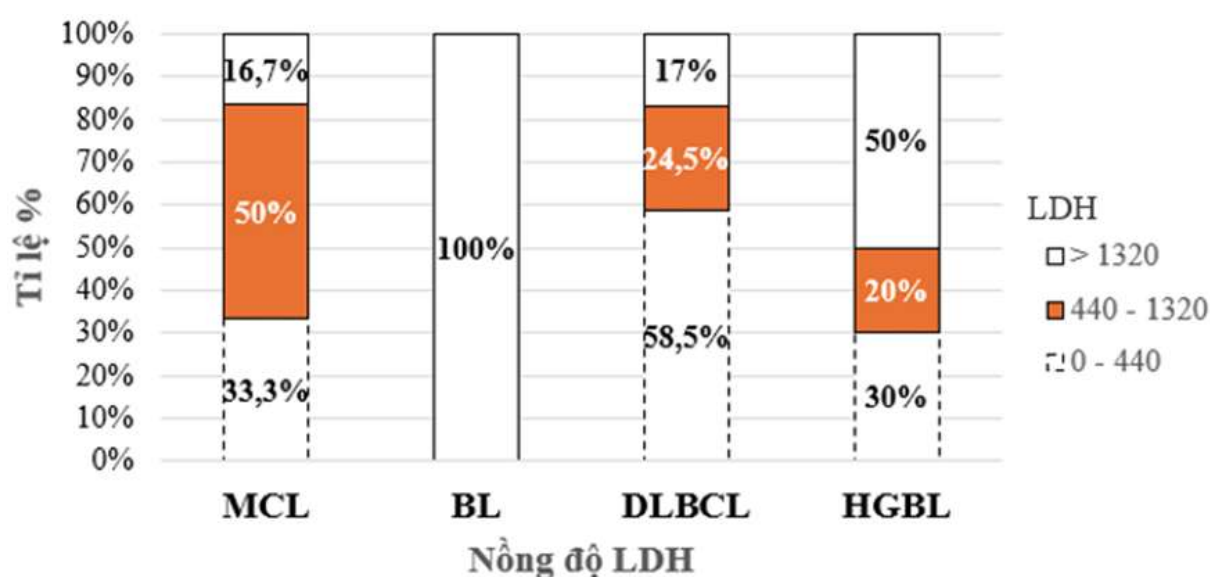
Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh và phân nhóm

Lâm sàng N (%)		ULTBBTTTTN n = 76	MCL n = 6	BL n = 7	DLBCL n = 53	HGBL n = 10
Tuổi trung vị (nhỏ nhất – lớn nhất)		55 (16 – 90)	60 (51 – 75)	40 (16 – 54)	71 (19 – 90)	55 (44 – 70)
Nam/Nữ		39 (51,3)/ 37 (48,7)	4 (66,7)/ 2 (33,3)	3 (42,9)/ 4 (57,1)	26 (49,1)/ 27 (50,9)	6 (60)/ 4 (40)
Triệu chứng B		34 (44,7)	4 (66,7)	2 (28,6)	23 (43,4)	5 (50)
Thiếu máu		30 (39,5)	3 (50)	4 (57,1)	18 (34)	5 (50)
Xuất huyết		5 (6,6)	0 (0)	3 (42,8)	2 (3,8)	0 (0)
Nhiễm trùng		28 (36,8)	5 (83,3)	3 (42,8)	15 (28,3)	5 (50)
Gan to		34 (44,7)	3 (50)	5 (71,4)	22 (41,5)	3 (40)
Lách to		34 (44,7)	6 (100)	6 (85,7)	19 (35,8)	3 (30)
Hạch to		57 (75)	6 (100)	4 (57,1)	38 (71,7)	9 (90)
U bulky ($\geq 10\text{cm}$)		8 (10,5)	0 (0)	0 (0)	7 (13,2)	1 (10)
Xâm lấn thần kinh trung ương		5 (6,6)	0 (0)	3 (42,8)	2 (3,8)	0 (0)
Xâm nhập tủy		35 (46,1)	4 (66,7)	7 (100)	17 (32,1)	7 (70)
Ann Arbor (III/IV)		61 (80,2)	6 (100)	6 (85,7)	39 (73,6)	10 (100)
Vị trí sinh thiết u	Hạch	49 (64,5)	6 (100)	3 (42,9)	32 (60,4)	8 (80)
	Amidan	8 (10,5)			8 (15,1)	
	Tủy xương	7 (9,2)		3 (42,9)	4 (7,5)	
	Đường tiêu hóa*	8 (10,5)			7 (13,2)	1 (10)
	Cột sống, xương	4 (5,3)		1 (14,3)	2 (3,8)	1 (10)
Nhóm nguy cơ • MCL (MIPI) • BL (BL-IPI)	Thấp		1 (16,7)	0 (0)		
	Trung bình		2 (33,3)	2 (28,6)		
	Cao		3 (50)	5 (71,4)		
Nhóm nguy cơ IPI • DLBCL • HGBL	Thấp				4 (7,5)	0 (0)
	Trung bình – thấp				21 (39,6)	2 (20)
	Trung bình – cao				20 (37,7)	7 (70)
	Cao				8 (15,1)	1 (10)

* Đường tiêu hóa gồm đại tràng, dạ dày, hồi tràng, gan

Nhận xét: BL có tỉ lệ xâm lấn thần kinh trung ương (CNS) và xâm nhập tủy cao nhất trong các phân nhóm ULTBTTTNN có giai đoạn lâm sàng Ann Arbor chủ yếu giai đoạn

III/IV. Vị trí chẩn đoán Amidan chỉ gặp trong phân nhóm DLBCL NOS (χ^2 ; $p = 0,049$).



Biểu đồ 1. Đặc điểm LDH theo phân nhóm bệnh

Nhận xét: Khi nồng độ LDH > 3 giới hạn trên (ULN) có mối liên quan với tình trạng xâm nhập tủy trong DLBCL NOS (χ^2 , $p = 0,015$) và HGBL (χ^2 ; $p = 0,038$).

Đặc điểm giải phẫu bệnh và di truyền MCL biến thể tế bào non/đa hình

Có 6 trường hợp MCL-B/P trong đó tỉ lệ tế bào non/đa hình = 5/1 có chỉ số Ki67 từ 50% – 100%, tỉ lệ CD20 (+) 100%, CD5 (+) 100%, cyclin D1 (+) 66,7%, SOX11 (+) 50% (2 trường hợp thực hiện SOX11) và 100% trường hợp có chuyển vị t(11;14)(q13;q32). Đặc biệt có 1 trường hợp MCL không biểu

hiện Cyclin D1 và SOX11, nhưng có chuyển vị t(11;14)(q13;q32).

Đặc điểm giải phẫu bệnh và di truyền BL

100% BL (n = 7) biểu hiện CD20 (+), CD10 (+), CMYC (+), chỉ số Ki67 cao (90% – 100%), EBER (-) và có tái sắp xếp MYC. Tuy nhiên chỉ có 3/7 (42,8%) BL thực hiện cả 3 tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6 (triple hit).

Đặc điểm giải phẫu bệnh và di truyền DLBCL NOS và HGBL

Bảng 3. Đặc điểm giải phẫu bệnh và di truyền DLBCL NOS và HGBL

Giải phẫu bệnh di truyền (N (%))	DLBCL NOS (n = 53)	HGBL (n = 10)	p
HE	Nguyên tâm bào: 45 (84,9) Nguyên bào miễn dịch: 7 (13,2) Thoái sản: 1 (1,9)	DLBCL: 4 (40) DLBCL – BL: 4 (40) Tế bào non: 2 (20)	
Ki67 (trung vị)	70%	100%	$p = 0,03$
CD5	10 (18,9)	0 (0)	
CD10	14 (26,4)	3 (30)	

Cyclin D1		0 (0)	0 (0)	
CD30		3/15 (20)	0/2 (0)	
DE		12 (22,6)	6 (60)	p > 0,05
ABC/GCB		35 (66)/ 18 (34)	6 (60)/ 4 (40)	
EBER		0/44 (0)	0/9 (0)	
Nhiễm sắc thể đồ	Bình thường	28/36 (77,8)	1/6 (16,7)	
	< 3 đột biến	3/36 (8,3)	0/6 (0)	
	≥ 3 đột biến	5/36 (13,9)	5/6 (83,3)	p = 0,01
Tái sắp xếp MYC		4/39 (10,3)	2/5 (40)	p > 0,05
Tái sắp xếp BCL2		0/17 (0)	0/4 (0)	
Tái sắp xếp BCL6		4/13 (30,8)	2/5 (40)	

Nhận xét: HGBL có chỉ số Ki67 và tỉ lệ nhiễm sắc thể đồ phức tạp cao hơn DLBCL NOS (p < 0,05).

Bảng 4. Sự biểu hiện MYC/BCL2/BCL6 trên hóa mô miễn dịch (HMMD) và FISH

	MYC	BCL2	BCL6
HMMD tương tự FISH	44,2%	60%	47,1%
HMMD khác FISH	55,8%	40%	52,9%

Nhận xét: Không có sự đồng biểu hiện/không biểu hiện tương ứng giữa protein và chuyển vị gen

3.3. Đáp ứng điều trị và thời gian sống còn

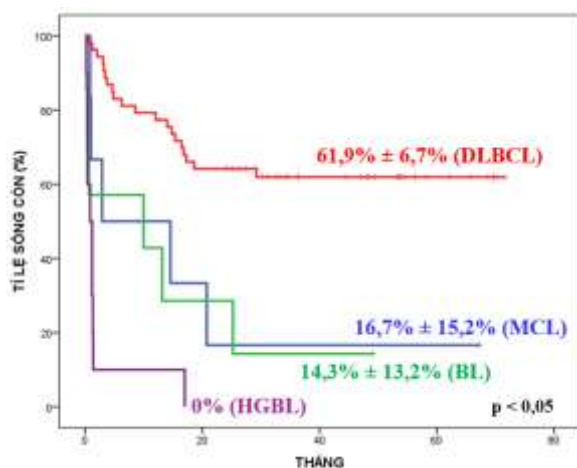
Bảng 5. Đặc điểm đáp ứng điều trị và thời gian sống còn u lympho tế bào B trưởng thành tiến triển nhanh và phân nhóm

Điều trị	ULTBBTTTTN n = 76	MCL n = 6	BL n = 7	DLBCL n = 53	HGBL n = 10
Điều trị	- Không điều trị*: 13 (17,1) - RCVP, RminiCHOP, RdaEPOCH, RhyperCVAD: 62 (81,6) - Prednison 100mg/ngày/7 ngày* 6 chu kỳ: 1 (1,3) → CR	- Không điều trị*: 1 (16,7) - RCHOP, RCVP: 5 (83,3)	- Không điều trị*: 1 (14,3) - RhyperCVA D, RdaEPOCH: 6 (85,7)	- Không điều trị*: 4 (7,5) - RCVP, RminiCHOP, RCHOP, RdaEPOCH: 48 (90,6) - Prednison 100mg/ngày/7 ngày* 6 chu kỳ: 1 (1,9) → CR	- Không điều trị*: 5 (50) - RCVP, RCHOP và RhyperCVAD: 5 (50)
Đáp ứng 3 chu kỳ	CR: 29/54 (53,7) PR: 21/54 (38,9) NR/SD: 2/54 (3,7) PD: 2/54 (3,7)	CR: 1/4 (25) PR: 3/4 (75)	CR: 2/3 (66,7) PR: 1/3 (33,3)	CR: 26/46 (56,5) PR: 15/46 (32,6) NR/SD: 3/46 (6,5) PD: 2/46 (4,3)	PR: 1/1 (100)

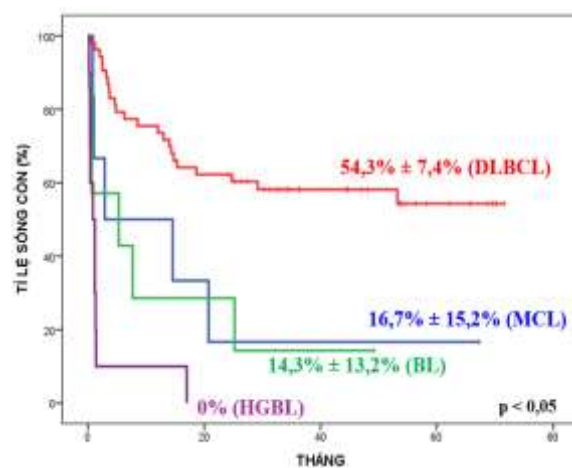
Đáp ứng 6 chu kỳ	CR: 42/48 (87,5) PR: 3/48 (6,25) NR/SD: 0/48 (0) PD: 3/48 (6,25)	CR: 3/4 (75) PR: 1/4 (25)	CR: 2/3 (66,7) PR: 1/3 (33,3)	CR: 37/40 (92,5) PR: 2/40 (5) NR/SD: 0 (0) PD: 1 (2,5)	PR: 1/1 (100)
OS	- Trung vị: 19,7 tháng (KTC 95%: 20,7 – 31,4) - OS-5 năm: 45,8%	- OS và PFS: 0,9 – 67,2 tháng - OS và PFS trung vị: 2,9 tháng (KTC 95% = 0 – 19,2)	- OS: 0,2 – 49,1 tháng - Trung vị: 10 tháng (KTC 95% = 0 – 33,8) - OS-5 năm: 0%	- OS: 0,4 – 71,6 tháng - Trung bình: 48,1 tháng (KTC 95% = 39,9 – 56,3) - OS-4 năm: 61,9%	- OS và PFS: 0,2 – 17 tháng - OS và PFS trung vị: 0,8 tháng (KTC 95% = 0,04 – 1,7) - OS-2 năm và PFS-2 năm: 0%
PFS	- Trung vị: 17,8 tháng (KTC 95% = 19,6 – 30,3) - PFS-5 năm: 40,5%	OS-5 năm và PFS-5 năm: 16,7%	- PFS: 0,2 – 49,1 tháng - Trung vị: 5,3 tháng (KTC 95% = 0 – 17,1) - PFS-5 năm: 0%	- PFS: 0,4 – 71,6 tháng - Trung bình: 45,4 tháng (KTC 95% = 37,1 – 53,7) - PFS-4 năm: 55,4%	

*Người bệnh không điều trị đặc hiệu: Đa số là các trường hợp tử vong do bệnh lý nặng, nhanh trước khi vào điều trị.

Nhận xét: Đa số các trường hợp ULTBTTTN đáp ứng với điều trị, nhưng chỉ có khoảng 50% trường hợp sống còn sau 5 năm



Biểu đồ A: OS



Biểu đồ B: PFS

Biểu đồ 2: Biểu đồ Kaplan – Meier biểu diễn tỉ lệ OS và PFS theo phân nhóm

Nhận xét: DLBCL NOS có tỉ lệ OS-5 năm và PFS-5 năm cao hơn các phân nhóm còn lại (Logrank: χ^2 ; $p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

ULTBBTTTTN là một nhóm lớn gồm nhiều phân nhóm nhỏ. Các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam chỉ nghiên cứu trên từng phân nhóm nhỏ và chủ yếu là DLBCL NOS; do đó kết quả ULTBTTTTN trong nghiên cứu này không có dữ liệu so sánh. Do DLBCL NOS chiếm tỉ lệ nhiều nhất (69,8%) nên chúng tôi nhận thấy ULTBTTTTN mang tính chất gần tương tự DLBCL NOS.

Đặc điểm lâm sàng và sinh học trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều điểm tương đồng với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi có một vài điểm đặc biệt cần lưu ý như:

(1) Chẩn đoán MCL dựa trên tế bào u CD20 (+) có biểu hiện 1 trong 3 yếu tố sau: Cyclin D1 (+), SOX1 (+) và t(11;14)(q13;q32). Tuy nhiên có 1 trường hợp tế bào u CD20 (+), CD5 (+) nhưng Cyclin D1 (-), SOX11 (-), nhưng nhờ thực hiện xét nghiệm di truyền có chuyển vị t(11;14)(q13;q32) nên người bệnh được chẩn đoán MCL có Cyclin D1 (-) và SOX11 (-) (*). Đặc điểm bệnh sinh chính MCL là sự kiện di truyền t(11;14)(q13;q32) giữa IGH và CCND1 mã hóa cyclin D1 (> 95%) [2]. Trường hợp (*) có t(11;14)(q13;q32) chứng tỏ không khiếm khuyết di truyền nhưng Cyclin D1 (-), điều này có thể được lý giải do sự thay đổi của các axit amin ảnh hưởng đến độ ổn định CCND1 hoặc thay đổi sự nhận diện của phản ứng kháng nguyên – kháng thể trong nhuộm hóa mô miễn dịch [3]. Những trường hợp MCL với Cyclin D1 (-) và SOX11 (-) dễ chẩn đoán nhầm thành DLBCL CD5 (+),

NOS; do đó nên thực hiện thêm xét nghiệm tìm chuyển vị t(11;14)(q13;q32) để phân biệt chẩn đoán.

(2) Việt Nam là vùng dịch tễ EBV nhưng chúng tôi không ghi nhận tình trạng nhiễm EBV trong nghiên cứu. Điều này được giải thích là do kỹ thuật xét nghiệm EBV trong nghiên cứu này là kỹ thuật lai EBER ISH có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp; do đó có thể không phát hiện được tải lượng DNA EBV thấp (do RNA bị phá hủy trong quá trình bảo quản, xử lý) [4]. Kỹ thuật PCR định lượng DNA EBV được ghi nhận có độ nhạy cao hơn EBER, có thể phát hiện được những trường hợp âm tính giả này. Như trong nghiên cứu của tác giả Junhyup Song ghi nhận tỉ lệ nhiễm EBV trên 671 trường hợp DLBCL bằng phương pháp EBER ISH là 7,7% và PCR là 28,2% [4]. Có một điều cần lưu ý là DNA EBV trong máu có thể bắt nguồn từ sự tái hoạt của tế bào B nhớ nhiễm EBV hoặc nhiễm EBV nguyên phát, thay vì các tế bào u đơn dòng có EBER (+) trong mẫu sinh thiết; do đó, người ta khuyến cáo liệu pháp điều trị EBV trên người bệnh u lympho nên dựa trên đặc điểm tế bào ác tính có EBV (+) [4].

(3) BL cần phân biệt với (1) HGBL với tái sắp xếp MYC và BCL2 và/hoặc BCL6; (2) HGBL NOS có tái sắp xếp MYC và (3) DLBCL single MYC do những u lympho này có đặc điểm mô học, di truyền chồng chéo nhau và đặc biệt là tái sắp xếp MYC có thể gặp trong tất cả các phân nhóm này như HGBL NOS có 83% trường hợp [5] và DLBCL có 9,5% trường hợp có tái sắp xếp

MYC [6]. Trong nghiên cứu này, tất cả 7 (100%) BL có tái sắp xếp MYC (+), nhưng chỉ có 3/7 (42,8%) BL thực hiện triple hit; vấn đề đặt ra là nếu 4/7 (57,2%) BL còn lại khi được thực hiện đủ 3 tái sắp xếp thì không loại trừ khả năng phát hiện thêm trường hợp có tái sắp xếp BCL2 và/hoặc BCL6 (+); khi đó chẩn đoán BL không còn chính xác và lúc này người bệnh sẽ được chẩn đoán HGBL triple hit. Do đó, chúng tôi kiến nghị BL nên được thực hiện cả 3 tái sắp xếp (triple hit) để chẩn đoán chính xác phân nhóm bệnh theo WHO 2016. Theo bản cập nhật WHO 2022 cũng khuyến cáo tầm soát cả 3 tái sắp xếp cho BL ở người trưởng thành [7].

(4) Có một vấn đề tồn tại trong nghiên cứu là không phải tất cả trường hợp đều được thực hiện tái sắp xếp gen như: (1) 26,4% DLBCL NOS và 50% HGBL không thực hiện tái sắp xếp MYC (trường hợp HGBL này đang được phân loại HGBL NOS); (2) Có 3 DLBCL có tái sắp xếp MYC nhưng không thực hiện tái sắp xếp BCL2 và BCL6 (trường hợp này đang phân loại DLBCL SH).

Nếu những trường hợp này được xét nghiệm di truyền cả 3 tái sắp xếp thì không loại trừ khả năng ghi nhận thêm trường hợp có tái sắp xếp MYC, BCL2, BCL6 (+); khi đó những trường hợp này sẽ được chẩn đoán là DLBCL SH hoặc HGBL DH/TH. Do đó chúng tôi đề nghị thực hiện triple hit trên DLBCL NOS và HGBL để có thể chẩn đoán chính xác phân nhóm và phân loại dưới nhóm của hai loại u lympho này.

(5) Không có sự tương đồng (cùng biểu

hiện hoặc cùng không biểu hiện) giữa biểu hiện protein trên hóa mô miễn dịch và tái sắp xếp gen trên FISH. Điều này được giải thích do nhiều cơ chế khác nhau như khuếch đại gen, thay đổi số lượng bản sao, đột biến trong gen dẫn đến biểu hiện protein [8 -10]. Kết quả nghiên cứu này gần tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác [9, 11].

V. KẾT LUẬN

ULTBBTTTTN là một nhóm bệnh gồm nhiều bệnh có biểu hiện tương tự nhau về nhiều đặc điểm nên việc chẩn đoán bệnh và phân giai đoạn bệnh chính xác là yêu cầu cần thiết đầu tiên để có thể lựa chọn phác đồ đúng, mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất. Qua nghiên cứu chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau:

- Nhuộm hóa mô miễn dịch CD30 trên tất cả người bệnh DLBCL NOS và HGBL.
- Nhuộm EBER ISH ± PCR EBV trên tất cả người bệnh BL, DLBCL NOS và HGBL; liệu pháp điều trị EBV trên người bệnh u lympho nên được dựa vào tế bào ác tính có EBV (+).
- Tìm chuyển vị t(11;14)(q13;q32) trong trường hợp u lympho tế bào B trung bình – lớn có CD20 (+), CD5 (+) để phân biệt MCL với Cyclin D1 (-), SOX11 (-) và DLBCL CD5 (+), NOS.
- Thực hiện cả 3 tái sắp xếp MYC, BCL2 và BCL6 trên người bệnh BL, DLBCL NOS và HGBL theo trình tự sau: ưu tiên tìm tái sắp xếp MYC, trong trường hợp tái sắp xếp MYC (+) mới tiến hành thực hiện tái sắp xếp BCL2 và BCL6.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Swerdlow, S.H., et al.**, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer Lyon, 2017.
2. **Swerdlow, S.H., et al.**, Mantle cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017: p. 285 - 290.
3. **Iaccarino, I., et al.**, t(11; 14)-positive mantle cell lymphomas lacking cyclin D1 (CCND1) immunostaining because of a CCND1 mutation or exclusive expression of the CCND1b isoform. *Haematologica*, 2018. 103(9): p. e432.
4. **Song, J., et al.**, Utility of Epstein-Barr viral load in blood for diagnosing and predicting prognosis of lymphoma: a comparison with Epstein-Barr virus-encoded RNA in situ hybridization. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2022. 24(9): p. 977-991.
5. **Li, S., et al.**, High-grade B-cell lymphoma (HGBL)-NOS is clinicopathologically and genetically more similar to DLBCL/HGBL-DH than DLBCL. *J Leukemia*, 2023. 37(2): p. 422-432.
6. **Cho, Y.A., et al.**, MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma. *Human Pathology*, 2021. 113: p. 9-19.
7. **Sayed, S., et al.**, Burkitt lymphoma. International Agency for Research on Cancer, 2022.
8. **Riedell, P.A. and S.M. Smith**, Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. *Cancer*, 2018. 124(24): p. 4622-4632.
9. **Mehta, A., et al.**, Double Hit and Double Expresser Diffuse Large B Cell Lymphoma Subtypes: Discrete Subtypes and Major Predictors of Overall Survival. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2020. 36(4): p. 627-634.
10. **Dunleavy, K.**, Double-hit lymphoma: optimizing therapy. *Hematology*, 2021. 2021(1): p. 157-163.
11. **Lưu Hùng Vũ**, Nghiên cứu điều trị u lymphô ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP. Luận án tiến sĩ y học, 2021.

MỘT TRƯỜNG HỢP THIẾU MÁU TÁN HUYẾT MIỄN DỊCH MỨC ĐỘ NẶNG THỨ PHÁT DO U LYMPHO HODGKIN CỔ ĐIỂN THỂ GIÀU LYMPHO BÀO

Tiêu Ngọc Kim Ngân¹, Đặng Hoàng Thiên¹, Nguyễn Thị Thùy Trang¹

TÓM TẮT

Giới thiệu: Thiếu máu tán huyết miễn dịch (Autoimmune Hemolytic Anemia - AIHA) là một biến chứng hiếm gặp trong u Lympho Hodgkin (Hodgkin Lymphoma - HL), với tỷ lệ mắc từ 0,2% đến 4,2% [1]. Sự đồng thời xuất hiện của AIHA và HL đặt ra nhiều thách thức trong chẩn đoán và điều trị. Báo cáo này trình bày một trường hợp AIHA thứ phát do u Lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào (Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma - LRCHL). **Ca lâm sàng:** Bệnh nhân nữ 18 tuổi nhập viện với triệu chứng mệt mỏi, vàng da, và thiếu máu nặng (huyết sắc tố 2,7 g/dL). Chẩn đoán AIHA được xác nhận qua bilan tán huyết và xét nghiệm Coombs dương tính. Sinh thiết hạch cổ giúp chẩn đoán xác định LRCHL. Bệnh nhân được điều trị bằng Corticosteroid và 6 chu kỳ hóa trị liệu phác đồ ABVD. **Bàn luận:** Sự hiện diện đồng thời AIHA và HL đặt ra thách thức lớn trong chẩn đoán và điều trị. Báo cáo cho thấy vai trò của chiến lược tiếp cận chẩn đoán toàn diện và điều trị đa mô thức, bao gồm Corticosteroid và hóa trị liệu phác đồ ABVD, không chỉ kiểm soát hiệu quả bệnh nền mà còn cải thiện tình trạng tán huyết. Đây là minh chứng cho tầm quan

trọng của nhận diện sớm và quản lý toàn diện trong các bệnh lý hiếm gặp này. **Kết luận:** Trường hợp này góp phần bổ sung vào y văn hạn chế về AIHA liên quan đến LRCHL, làm nổi bật tầm quan trọng của việc nhận diện sớm và chiến lược điều trị đa mô thức. Ngoài ra, báo cáo cũng nhấn mạnh nhu cầu nghiên cứu thêm về cơ chế miễn dịch bệnh lý trong mối liên hệ hiếm gặp này.

Từ khóa: Thiếu máu tán huyết miễn dịch, U Lympho Hodgkin, U Lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào, Hóa trị liệu phác đồ ABVD, liệu pháp Corticosteroid.

SUMMARY

A RARE CASE OF SEVERE AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA SECONDARY TO LYMPHOCYTE-RICH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Background: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare but clinically significant complication of Hodgkin lymphoma (HL), with an incidence ranging from 0.2% to 4.2% [1]. The co-occurrence of AIHA and HL poses diagnostic and therapeutic challenges. This case highlights an uncommon presentation of AIHA secondary to lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL). **Case Presentation:** An 18-year-old female patient was admitted with fatigue, jaundice, and severe anemia (hemoglobin 2.7 g/dL). AIHA was diagnosed based on hemolysis workup and a positive Coombs test. Lymph node biopsy confirmed the diagnosis of LRCHL. The

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Tiêu Ngọc Kim Ngân

SĐT: 0902345003

Email: ngantnk@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

patient was treated with corticosteroids and six cycles of ABVD chemotherapy. **Discussion:** The simultaneous presence of AIHA and HL poses significant challenges in diagnosis and treatment. This report highlights the role of a multimodal treatment strategy, including corticosteroids and ABVD chemotherapy, in effectively controlling the underlying disease and improving hemolysis. It underscores the importance of early recognition and comprehensive management in such rare conditions. **Conclusion:** This case contributes to the limited literature on AIHA associated with LRCHL, highlighting the importance of early recognition and multimodal treatment strategies. It also underscores the need for further research into the immunopathological mechanisms underlying this rare association.

Keywords: Autoimmune hemolytic anemia, Hodgkin lymphoma, Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma, ABVD chemotherapy, Corticosteroid therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu tán huyết miễn dịch (Autoimmune Hemolytic Anemia - AIHA) là một rối loạn hiếm gặp được đặc trưng bởi sự sản xuất các kháng thể tự miễn tấn công bề mặt hồng cầu, dẫn đến phá hủy tế bào hồng cầu và gây tình trạng thiếu máu. AIHA có thể nguyên phát hoặc thứ phát, thường liên quan đến các tình trạng như nhiễm trùng, rối loạn tự miễn, suy giảm miễn dịch, và các rối loạn tăng sinh Lympho. Theo một nghiên cứu, tỷ lệ AIHA trong u Lympho Hodgkin (Hodgkin Lymphoma - HL) dao động từ 0,2% đến 4,2%, cho thấy AIHA là một biến chứng hiếm gặp trong HL [1]. AIHA có thể xuất hiện ở các giai đoạn tiến triển (III hoặc IV) của HL, thường gặp trong các thể mô học như u Lympho Hodgkin thể xơ hóa dạng nốt (Nodular Sclerosing Hodgkin Lymphoma

- NSCHL) hoặc u Lympho Hodgkin thể hỗn hợp tế bào (Mixed Cellularity Hodgkin Lymphoma - MCCHL). Cơ chế chính xác của AIHA liên quan đến HL chưa được hiểu rõ. Việc điều trị AIHA trong bối cảnh HL thường yêu cầu sử dụng Corticosteroid. Tuy nhiên, liệu pháp này đôi khi không đủ hiệu quả, và các phương pháp khác như Rituximab có thể được cân nhắc.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 18 tuổi, không ghi nhận các bệnh lý nội khoa hay ngoại khoa đáng chú ý. Khoảng một tháng trước khi nhập viện, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện các triệu chứng mệt mỏi, xanh xao, ăn uống kém và vàng da; không ghi nhận yếu tố nguy cơ như tiếp xúc bệnh truyền nhiễm, không sử dụng ma túy hoặc nghiện rượu.

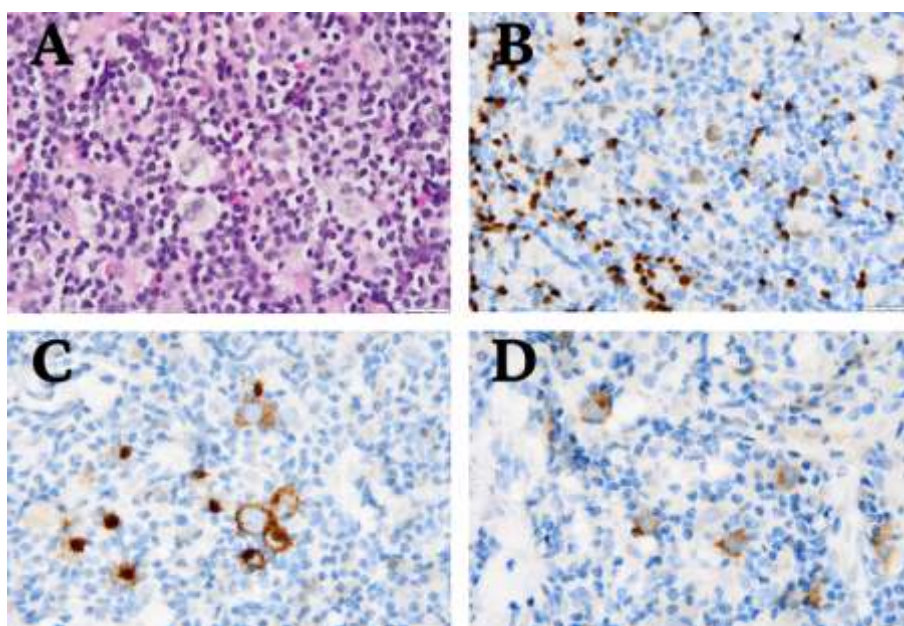
Cách nhập viện 1 tuần, bệnh nhân mệt mỏi, da xanh xao tăng dần, kèm sụt cân; khám thiếu máu nặng nhập viện. Bệnh nhân tinh táo, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn định: mạch nhanh 113 lần/phút, huyết áp 100/60 mmHg, nhiệt độ 36,8°C, nhịp thở 37 lần/phút. Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index – BMI) 19,53 (cân nặng 50 kg, chiều cao 160cm). Niêm nhợt đỏ, vàng da, vàng mắt, không sốt, không xuất huyết dưới da. Tim đều, không âm thổi; phổi không ran. Hạch to ở nhiều vị trí, bao gồm cổ, nách, và bẹn. Kích thước hạch lớn nhất đo được 3×2×2 cm, không đau, không di động, và có giới hạn rõ; gan to dưới bờ sườn và lách mập mé bờ sườn.

Xét nghiệm huyết học ghi nhận thiếu máu nặng với huyết sắc tố 2,7 g/dL, Hematocrit 9,9%; hồng cầu lưới 2,7% cho thấy tủy xương tăng sinh bù trừ. Coombs test trực tiếp và gián tiếp đều dương tính, hỗ trợ chẩn đoán thiếu máu tán huyết miễn dịch (AIHA). Các xét nghiệm tự miễn (ANA,

anti-dsDNA, anti-Sm) và sàng lọc nhiễm trùng (HIV, HBV, HCV) đều âm tính, loại trừ các nguyên nhân thứ phát thường gặp. Xét nghiệm sinh hóa: Bilirubin toàn phần 74,27 $\mu\text{mol/L}$ (< 21), Bilirubin trực tiếp 21,55 $\mu\text{mol/L}$ ($< 3,4$); LDH 298,4 U/L (< 247) tăng nhẹ; Haptoglobin 1,99 g/L (0,3 – 2,0) – không giảm rõ; AST 33,74 U/L và ALT 18,43 U/L (< 35) trong giới hạn bình thường; Fibrinogen 6,86 g/L (2 – 4) – tăng cao phù hợp phản ứng viêm; Creatinin 61,88 $\mu\text{mol/L}$ (58–96), Acid Uric 233,74 $\mu\text{mol/L}$ (154,7 – 357,0) và Beta-2 Microglobulin 2,34 mg/L (0,8 – 2,4) – trong giới hạn tham chiếu. Các xét nghiệm được thực hiện ngay thời điểm nhập viện, bệnh nhân chưa được truyền máu.

Siêu âm phần mềm vùng cổ và nách ghi nhận nhiều hạch mất cấu trúc rốn hạch, với kích thước lớn nhất 4,6×4,4 ×2,0 cm. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết trọn hạch cổ phải. Trên lam nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) ghi nhận hạch mất cấu trúc; vùng quanh nang tăng sản gồm chủ yếu các tế bào

Lympho kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất thô, hạt nhân rõ (phân biệt tế bào u Lympho và tế bào phản ứng); kèm hiện diện rải rác các tế bào kích thước lớn, nhân tròn, đa số đơn nhân, hạt nhân to rõ màu đỏ (phân biệt tế bào Hodgkin và nguyên bào miễn dịch). Có hình ảnh tăng sinh mạch máu. Hình thái mô học nghi ngờ u Lympho, phân biệt u Lympho không Hodgkin dạng tế bào nhỏ kèm hiện diện nguyên bào miễn dịch và u lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào. Kết quả hóa mô miễn dịch ghi nhận quần thể tế bào Lympho nhỏ biểu hiện đầy đủ các marker dòng T như CD2, CD3, CD5 và CD7, tỉ lệ CD4/CD8 = 5/1; tế bào lớn âm tính với marker CD3 và CD20, dương tính yếu với PAX5, dương tính ở màng và bộ máy Golgi với CD30 và CD15, kèm dương tính với MUM1. Lai tại chỗ gắn màu phát hiện virus Epstein-Barr (Chromogenic in situ hybridization Epstein-Barr virus-encoded small RNAs - CISH-EBER) dương tính trên tế bào u. Phù hợp u Lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào.



Hình 1.

A: Hạch mất cấu trúc, hiện diện rải rác các tế bào kích thước lớn, nhân tròn, đa số đơn nhân, hạt nhân to rõ màu đỏ (dạng Hodgkin) (Hematoxylin và Eosin)

B: PAX5 dương tính yếu

C: CD15 dương tính

D: CD30 dương mạnh trên màng tế bào và bộ máy Golgi (400x)

Bệnh nhân được tiến hành chụp PET/CT (Positron Emission Tomography and Computed Tomography) để đánh giá giai đoạn bệnh. Kết quả cho thấy nhiều hạch vùng cổ, trung thất, hố nách (chủ yếu bên phải) tăng hoạt động chuyển hoá với max SUV (maximum Standardized Uptake Value) = 4.0 – 5.3. Lách kích thước lớn, tăng hoạt động chuyển hoá với maxSUV = 1.3. Tăng hoạt động chuyển hoá lan toả hệ thống tuỷ xương với maxSUV = 3.0. Sinh thiết tuỷ xương không thấy tế bào ác tính xâm nhập tuỷ. Bệnh nhân được xếp giai đoạn III (theo Ann Arbor).

Bệnh nhân được điều trị hỗ trợ truyền 11 đơn vị hồng cầu lắng. Sử dụng Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch liều 1 mg/kg/ngày, giảm dần liều sau 1 tuần và chuyển sang Prednisone đường uống. Sau truyền máu và điều trị Corticosteroid, huyết sắc tố tăng từ 2,7 g/dL lên 8,5 g/dL sau một tuần. Triệu chứng vàng da giảm đáng kể, và tình trạng mệt mỏi cải thiện rõ rệt.

Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) trong 6 chu kỳ. PET/CT sau 2 chu kỳ ABVD cho thấy các hạch cổ, trung thất, hố nách hai bên giảm kích thước rõ, không còn tăng hấp thu FDG bất thường (Deauville score 2). Huyết sắc tố tăng lên 11,8 g/dL, số lượng bạch cầu và tiểu cầu trong giới hạn bình thường. Sau 6 chu kỳ hóa trị ABVD, PET/CT cho thấy các hạch

cổ, trung thất, hố nách hai bên giảm kích thước rõ, không còn tăng hấp thu FDG bất thường (Deauville score 2) và giảm kích thước so với kết quả PET/CT lần trước. Sinh thiết tuỷ xương không phát hiện tế bào ác tính. Xét nghiệm huyết học ghi nhận: Hb 13,7 g/dL (12,0 – 15,6), PLT 266 K/ μ L (150 – 450), WBC 7,19 K/ μ L (3,98 – 10,42) cho thấy tình trạng huyết học đã hồi phục. Xét nghiệm sinh hóa: LDH 165,98 U/L (< 247), ALT 30,48 U/L (< 35), Creatinin 44,98 μ mol/L (50,4 – 98,1), phản ánh chức năng gan thận ổn định. Bệnh nhân đáp ứng điều trị tốt, đạt lui bệnh hoàn toàn và không ghi nhận biến chứng sau hóa trị.

III. BÀN LUẬN

Trên ca bệnh này, xét nghiệm mô bệnh học, chúng tôi ghi nhận hạch Lympho mất cấu trúc, với vùng quanh nang tăng sản chủ yếu là các tế bào Lympho nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất thô, hạt nhân rõ; cần phân biệt các tế bào Lympho phản ứng thông thường với các tế bào u Lympho. Ngoài ra, một số tế bào kích thước lớn, nhân tròn, đa số đơn nhân, với hạt nhân to rõ màu đỏ, xuất hiện rải rác; cần phân biệt tế bào Hodgkin với nguyên bào miễn dịch. Từ hình thái mô học, chúng tôi nghi ngờ đây là một trường hợp u Lympho, và cần phân biệt giữa hai thể bệnh: u Lympho không Hodgkin dạng tế bào nhỏ kèm hiện diện nguyên bào miễn dịch và u Lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào. Để xác định chẩn đoán chính xác hơn, chúng tôi tiến hành khảo sát bằng hóa mô miễn dịch. Kết quả hóa mô miễn dịch cho thấy tế bào Lympho nhỏ dương tính với các marker dòng T như CD2, CD3, CD5 và CD7, với tỷ lệ CD4/CD8 là 5/1. Điều này chứng tỏ đây là quần thể Lympho T phản ứng. Các tế bào lớn không dương tính với CD3 và CD20,

nhưng lại dương tính yếu với PAX5 và biểu hiện dương tính rõ rệt ở màng và bộ máy Golgi với CD30, CD15 cùng MUM1. Những dấu hiệu này đặc trưng cho tế bào Reed-Sternberg. Chúng tôi đã phải cân nhắc chẩn đoán HL vì bệnh nhân biểu hiện thiếu máu tán huyết miễn dịch (AIHA) mức độ nặng, một hiện tượng hiếm gặp trong HL. Tuy nhiên, sau khi phân tích kỹ hình thái mô học và kết quả hóa mô miễn dịch, chúng tôi đã kết luận đây là trường hợp Lymphoma Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào (LRCHL). Hình thái tế bào Reed-Sternberg, cùng với sự dương tính của các marker như PAX5, CD30, CD15 và MUM1, là yếu tố quyết định trong chẩn đoán cuối cùng. Trường hợp này nhấn mạnh rằng mặc dù HL rất hiếm khi gây AIHA, nhưng nó vẫn có thể xuất hiện trong những tình huống lâm sàng phức tạp. Do đó, việc kết hợp chặt chẽ giữa các xét nghiệm hình thái học và hóa mô miễn dịch là rất quan trọng để đưa ra chẩn đoán chính xác.

Sự kết hợp giữa AIHA và HL được mô tả đầu tiên bởi Bowdler và Glick vào năm 1966 [2]. Do tình trạng hiếm của bệnh nên chủ yếu là báo cáo ca lẻ tẻ. Theo thống kê của Feng et al. (2012), AIHA có thể xảy ra trong tất cả các thể mô học của HL, nhưng tỷ lệ xuất hiện khác nhau. Trong số 29 trường hợp HL kèm AIHA được báo cáo, có 48% liên quan đến thể hỗn hợp tế bào (MCCHL), 34% liên quan đến thể xơ hóa dạng nốt (NSCHL), và chỉ 10% liên quan đến thể giàu Lympho bào (LRCHL). Trường hợp của bệnh nhân này thuộc phân nhóm LRCHL, một thể ít phổ biến hơn của HL và cũng hiếm khi liên quan đến AIHA. AIHA thường xuất hiện ở giai đoạn muộn của HL. Trong nghiên cứu của Feng, khoảng 43% bệnh nhân HL kèm AIHA được ghi nhận ở giai đoạn III và 30% ở giai

đoạn IV. Trường hợp này được phân loại là giai đoạn III theo phân loại Ann Arbor, phù hợp với dữ liệu y văn rằng AIHA có xu hướng xuất hiện khi HL đã lan rộng [3].

AIHA là một biến chứng hiếm gặp trong u Lympho Hodgkin (Hodgkin Lymphoma - HL), với tỷ lệ được ghi nhận dao động từ 0,2 – 4,2%. Sự xuất hiện của AIHA ở bệnh nhân HL tạo ra một thách thức lâm sàng do cả hai tình trạng này đều có thể làm phức tạp tiến trình chẩn đoán và điều trị. AIHA được đặc trưng bởi sự phá hủy hồng cầu thông qua cơ chế miễn dịch. Cơ chế bệnh sinh của AIHA trong bối cảnh HL vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng một số giả thuyết đã được đưa ra. Đầu tiên, hiện tượng cận ung thư (Paraneoplastic Phenomenon) là một cơ chế tiềm năng, trong đó các tế bào Reed-Sternberg tiết ra các Cytokine hoặc kháng nguyên làm thay đổi hệ miễn dịch, dẫn đến sản xuất tự kháng thể chống lại hồng cầu. Thứ hai, rối loạn điều hòa miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong HL. Chức năng của tế bào T điều hòa bị suy giảm, dẫn đến sự tăng sinh không kiểm soát của tế bào B, làm tăng sản xuất tự kháng thể. Điều này giải thích tại sao một số bệnh nhân HL phát triển các rối loạn tự miễn kèm theo. Cuối cùng, phản ứng miễn dịch chéo giữa các kháng nguyên trên bề mặt tế bào Reed-Sternberg và hồng cầu có thể kích hoạt tấn công miễn dịch nhắm vào hồng cầu, dẫn đến tình trạng tán huyết nặng [4], [5], [6].

Một điểm đáng chú ý trong ca lâm sàng này là kết quả PET/CT cho thấy tăng hoạt động chuyển hóa lan tỏa hệ thống tủy xương ($\text{maxSUV} = 3.0$), trong khi sinh thiết tủy xương không phát hiện tế bào ác tính. Sự không tương đồng giữa hai phương pháp này đặt ra câu hỏi về ý nghĩa lâm sàng của hình ảnh tăng hấp thu FDG lan tỏa trong tủy

xương ở bệnh nhân Hodgkin Lymphoma (HL). Đầu tiên, cần nhấn mạnh rằng PET/CT và sinh thiết tủy xương là hai công cụ đánh giá bổ sung lẫn nhau, mỗi phương pháp có ưu điểm và giới hạn riêng. PET/CT có độ nhạy cao trong phát hiện các vùng tăng chuyển hóa Glucose; tuy nhiên, hình ảnh tăng hấp thu FDG lan tỏa trong tủy xương không đặc hiệu và có thể do nhiều nguyên nhân không liên quan đến sự xâm nhập của tế bào ác tính. Trong trường hợp này, bệnh nhân có thiếu máu tán huyết miễn dịch mức độ nặng với Hb 2,7 g/dL. Sinh thiết tủy xương ghi nhận hiện tượng tăng phản ứng hồng cầu và mẫu tiểu cầu bù trừ. Hoạt động tăng sinh này kéo theo nhu cầu chuyển hóa Glucose cao, là cơ chế giải thích hợp lý cho việc FDG tích tụ lan tỏa tại tủy xương trên PET/CT. El-Galaly và cộng sự cho rằng PET/CT chỉ nên được sử dụng như công cụ hỗ trợ và sinh thiết tủy xương vẫn là tiêu chuẩn vàng trong xác định xâm lấn tủy bởi HL, đặc biệt khi không có bằng chứng tổn thương khu trú hoặc các dấu hiệu đi kèm [7]. Nghiên cứu của Muzahir et al. trên 11 ca có tăng hấp thu FDG lan tỏa cho thấy chỉ 2 trường hợp thực sự có xâm lấn tế bào ác tính trên sinh thiết tủy [8]. Điều này nhấn mạnh rằng tăng hoạt động chuyển hóa FDG không đặc hiệu và có thể phản ánh hiện tượng phản ứng của tủy, thay vì xâm nhập tế bào ác tính. Do đó, trong bối cảnh PET/CT ghi nhận tăng hấp thu FDG lan tỏa, nhưng sinh thiết tủy xương không phát hiện tế bào u Lympho, hướng giải thích hợp lý nhất là đây là hiện tượng tăng sinh tủy phản ứng, hơn là xâm nhập tủy xương thực sự. Điều này càng được củng cố bởi các kết quả tủy đồ và đếm tế bào dòng chảy đều không ghi nhận bất thường. Do đó diễn giải PET/CT cần đặt trong bối cảnh lâm sàng cụ thể. Việc dựa hoàn toàn

vào hình ảnh tăng hấp thu FDG lan tỏa để chẩn đoán giai đoạn bệnh có thể dẫn đến đánh giá quá mức mức độ lan rộng, ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Sự kết hợp giữa PET/CT và sinh thiết tủy xương sẽ giúp xác định chính xác giai đoạn bệnh.

Một trong những thách thức lớn nhất trong chẩn đoán HL kèm AIHA là xác định nguyên nhân gây thiếu máu. AIHA có thể xuất hiện trước hoặc trong quá trình tiến triển của HL và biểu hiện lâm sàng của AIHA đôi khi lẫn át dấu hiệu của HL, làm chậm trễ chẩn đoán. Trường hợp này góp phần mở rộng hiểu biết về sự hiếm gặp và phức tạp của AIHA trong HL. Sự kết hợp thành công giữa truyền máu, Corticosteroid và hóa trị liệu ABVD đã mang lại kết quả điều trị khả quan. Điều này củng cố bằng chứng y văn rằng điều trị bệnh lý nền HL là chìa khóa để kiểm soát AIHA hiệu quả.

IV. KẾT LUẬN

Bài báo trình bày một trường hợp thiếu máu tán huyết miễn dịch (AIHA) thứ phát do u Lympho Hodgkin cổ điển thể giàu Lympho bào (LRCHL), một biến chứng hiếm gặp với tỷ lệ chỉ từ 0,2 – 4,2% trong y văn [1]. Sự kết hợp giữa AIHA và HL đòi hỏi cách tiếp cận chẩn đoán toàn diện và điều trị đa mô thức. Điều trị phối hợp Corticosteroid, truyền máu, và phác đồ hóa trị ABVD trong 6 chu kỳ đã giúp bệnh nhân đạt đáp ứng lui bệnh hoàn toàn. Qua đó nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nhận diện sớm và quản lý toàn diện các biến chứng tự miễn trong HL. Việc tối ưu hóa chẩn đoán và điều trị sẽ cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân, đồng thời mở rộng hiểu biết về mối liên hệ phức tạp giữa các bệnh tăng sinh Lympho và rối loạn tự miễn.

V. KIẾN NGHỊ

Tăng hấp thu FDG lan tỏa tại tủy xương trên PET/CT không nên được xem là bằng chứng xác định xâm lấn tủy, mà cần được xem xét cẩn trọng trong mối liên hệ với bối cảnh lâm sàng và kết quả mô bệnh học. Sinh thiết tủy xương vẫn là tiêu chuẩn vàng để phát hiện tế bào ác tính xâm nhập tủy xương. Trong trường hợp AIHA, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát, bao gồm bệnh lý u Lympho trước khi chẩn đoán AIHA nguyên phát. Việc tích hợp chặt chẽ giữa lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học đóng vai trò quyết định trong chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Feng Q, Zak D, Daya R.** Autoimmune hemolytic anemia and classical Hodgkin lymphoma: a case report and literature review. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10 (4), pp. 270-6.
2. **Bowdler A, Glick I.** Autoimmune hemolytic anemia as the herald state of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1966; 65 (4), pp. 761-7.
3. **Shah MB, Nanjapp V, Devaraj H, Sindhu K.** Autoimmune hemolytic anaemia in Hodgkin's lymphoma. *Assoc Physicians India* 2013; 61 (7), pp. 492-4.
4. **Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y.** The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27 (4), pp. 750-6.
5. **Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al.** Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014; 124 (19), pp. 2930-6.
6. **Burley NB, Dy PS, Hande S, Kalantri S, Mohindroo C, Miller K.** Autoimmune hemolytic anemia as presenting symptom of Hodgkin lymphoma. *Case Reports in Hematology* 2021; 2021 (1), pp. 5580823.
7. **El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al.** Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (36), pp. 4508-14.
8. **Muzahir S, Mian M, Munir I, K Nawaz M, S Faruqui Z, A Mufti K, et al.** Clinical utility of 18F FDG-PET/CT in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's lymphoma. *The British journal of radiology* 2012; 85 (1016), pp. e490-e6.

KHẢO SÁT TỈ LỆ TẾ BÀO NON TRÊN HÌNH THÁI HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CD34 Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG LOẠN SINH TỦY XƯƠNG

Lê Minh Đan Thùy¹, Tiêu Ngọc Kim Ngân¹,
Đặng Hoàng Thiên¹, Lê Thị Huyền Trân¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Tỉ lệ phần trăm tế bào non trong tủy xương ở bệnh nhân Hội chứng loạn sinh tủy xương (MDS) là một trong những yếu tố quan trọng trong việc phân nhóm MDS và chẩn đoán phân biệt với Bạch cầu cấp dòng tủy (AML). Hiện nay, chưa có tiêu chuẩn vàng để xác định tỉ lệ phần trăm tế bào non. **Mục tiêu:** Đánh giá vai trò của khảo sát tỉ lệ tế bào non trên mẫu sinh thiết tủy của bệnh nhân MDS bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) CD34 đối với việc phân nhóm MDS theo tiêu chuẩn WHO 2022 và so sánh với tỉ lệ tế bào non dựa trên hình thái học tế bào (CM). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang các trường hợp mới chẩn đoán MDS và AML có những thay đổi liên quan đến loạn sinh tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2024. **Kết quả:** Khi so sánh hai phương pháp, 65% trường hợp có số lượng tế bào non trong cùng một phạm vi. Tuy nhiên, ở 25% bệnh nhân, tỉ lệ tế bào non CD34+ trên nhuộm hóa mô miễn dịch cao hơn tỉ lệ tế bào non dựa vào hình thái học, sự khác biệt này có thể ảnh hưởng đến việc phân nhóm MDS. 11 trong số 16 bệnh nhân AML-MR được chẩn đoán

dựa trên sinh thiết tủy có tỉ lệ tế bào non dựa trên hình thái học dưới ngưỡng chẩn đoán AML. Hệ số Kappa là 0,43 biểu thị mức độ đồng thuận trung bình sau khi đã loại trừ yếu tố đồng thuận ngẫu nhiên. Kết quả này cho thấy sự không hoàn toàn tương đồng giữa CM và IHC trong đánh giá tỉ lệ tế bào non. **Kết luận:** Sinh thiết tủy kèm nhuộm hóa mô miễn dịch CD34 giúp nâng cao sự chính xác trong chẩn đoán trên bệnh nhân MDS và AML. Đánh giá tỉ lệ tế bào non nên dựa trên sự kết hợp cả 2 phương pháp là hình thái học và nhuộm hóa mô miễn dịch CD34 để giúp phân nhóm và đánh giá nguy cơ chính xác hơn.

Từ khóa: Sinh thiết tủy xương. Nhuộm hóa mô miễn dịch CD34. Hình thái học tế bào. Tỉ lệ phần trăm tế bào non.

SUMMARY

ENUMERATION OF BLASTS BY CYTOMORPHOLOGY AND CD34+ BLASTS BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN BONEMARROW BIOPSIES FROM MDS PATIENTS

Background: The percentage of blasts in the bone marrow (BM) of Myelodysplastic syndromes (MDS) patients is one of the key parameters for MDS classification and for the differential diagnosis with acute myeloid leukemia (AML). Currently, there is no gold standard to determine the blast percentage in the bone marrow. **Objectives:** This study aimed to assess the possible impact of blast enumeration in BM biopsies from MDS patients on the final WHO 2022 classification using CD34 immunohistochemistry (IHC) and compare to

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Đan Thùy

SĐT: 0564311865

Email: thuyldm@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

blast counts by cytomorphology (CM). **Subjects and Methods:** Cross-sectional descriptive study of newly diagnosed MDS patients and AML with myelodysplasia-related changes from January 2024 to December 2024 at Blood Transfusion and Hematology Hospital. **Results:** When comparing the two techniques, 65% cases were within the same blast range. However, in 25% of patients, CD34+ blast counts by IHC were higher as compared to CM with possible impact on MDS subclassification. In 11 of 16 AML patients, diagnosis was established on BM histology, while the blast percentage by CM was below the AML threshold. Cohen's Kappa was 0.43, indicating moderate agreement after accounting for random agreement. This result suggests that there is incomplete agreement between CM and IHC in assessing blast percentage. **Conclusion:** BM histology including CD34 IHC improves the diagnostic accuracy in MDS and AML. The quantification of blast cells should be based on the integration of all two methods for reliable disease classification and risk assessment.

Keywords: Bone marrow biopsy. CD34 immunohistochemistry. Cytomorphology. Tế bào non percentage.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khảo sát tỉ lệ tế bào non bằng hình thái học trên lam phết tủy xương là một thước đo thiết yếu để phân nhóm MDS [1]. Tỉ lệ tế bào non cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng như đã thể hiện trong bảng phân loại WHO về giá trị tiên lượng nội tại cao. Điểm cắt tỉ lệ tế bào non tại 5%, 10%, 20% và 30% cũng là yếu tố tiên lượng trong Hệ thống đánh giá tiên lượng quốc tế (IPSS). Hệ thống đánh giá tiên lượng quốc tế sửa đổi (R-IPSS) còn chia nhỏ mức độ tế bào non < 5% thành 2 nhóm riêng biệt (0-2% và >2-<5%) tạo nên nhóm có nguy cơ rất thấp và nhóm có nguy cơ thấp. Mặc dù độ tin cậy của việc đếm tế bào

non theo ngưỡng 5% đã được chứng minh [2, 3], độ tin cậy của tỉ lệ tế bào non ở ngưỡng thấp hơn vẫn là một câu hỏi. Font và cộng sự đã chứng minh có sự khác nhau giữa các nhà tế bào học khi phân tích tỉ lệ tế bào non $\leq 2\%$ ở bệnh nhân MDS [2]. Do đó, mặc dù có lam phết tủy xương đạt chất lượng tốt, việc xác định và đếm số lượng tế bào non vẫn có thể là một thách thức. Hơn nữa, đếm tế bào non trên lam phết tủy xương có thể không mang tính đại diện do bị pha loãng máu hoặc do mật độ tế bào thấp thường gặp trong MDS thể giảm sinh hoặc MDS với xơ hóa tủy đáng kể ($\geq$ độ 2/3 theo WHO 2022) [4, 5].

Tiếp tục theo dõi những bệnh nhân MDS đang điều trị, mật độ tế bào tủy xương có thể thay đổi rất nhiều và có thể tăng tế bào non khu trú. Do đó, dựa theo sự hướng dẫn của Mạng lưới bệnh bạch cầu châu Âu (ELN) và phân loại WHO 2022, tỉ lệ tế bào non dựa trên CM phải luôn được kết hợp với sinh thiết tủy xương kèm nhuộm hóa mô miễn dịch CD34 [1, 6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tỉ lệ phần trăm tế bào non CD34+ trên mẫu sinh thiết tủy của bệnh nhân MDS và so sánh với tỉ lệ tế bào non dựa trên CM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng: các trường hợp chẩn đoán MDS hoặc Bạch cầu cấp kèm hình ảnh loạn sinh (AML-MR) tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian 01 năm từ tháng 1/2024 đến tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh mới chẩn đoán và có đủ bằng chứng chẩn đoán xác định và phân loại các phân nhóm MDS và AML-MR.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh đã được điều trị đặc hiệu trước khi làm xét nghiệm chẩn

đoán.

Định nghĩa biến số: Phân loại WHO 2022 định nghĩa nhóm MDS được xác định về mặt hình thái: (1) MDS với ít tế bào non (MDS-LB) gồm MDS-LB kèm loạn sinh 1 dòng tế bào (MDS-LB-SLD) và MDS-LB kèm loạn sinh đa dòng (MDS-LB-MLD), (2) MDS thể giảm sinh (hMDS) và (3) MDS kèm tăng tế bào non gồm MDS tăng tế bào non 1 (MDS-IB1), MDS tăng tế bào non 2 (MDS-IB2) và MDS tăng tế bào non kèm xơ tủy (MDS-F).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Phương pháp tiến hành: Lựa chọn các trường hợp được chẩn đoán MDS hoặc AML-MR. Thu thập các đặc điểm tuổi, giới tính, đặc điểm mô học. Phân nhóm theo hướng dẫn WHO 2022. Tỷ lệ tế bào non CD34+ đếm trên lam sinh thiết tủy những vùng ngẫu nhiên, đếm ≥ 500 tế bào tạo máu. Mật độ tế bào tủy và mức độ xơ hóa tủy xương (MF) dựa theo hướng dẫn WHO 2022 cũng được xác định cho mỗi ca. Tỷ lệ tế bào non trên lam tủy đồ tại thời điểm chẩn đoán ban đầu được thu thập lại và có sự mù thông tin với kết quả nhuộm CD34+ được thực hiện sau đó bởi một bác sĩ độc lập khác. Tiêu chuẩn về loạn sinh các dòng tế bào dựa trên hình thái học:

Ngưỡng chẩn đoán loạn sinh được xác định là $\geq 10\%$ đối với tất cả các dòng tế bào và áp dụng cho mọi thể MDS. Loạn sinh dòng hồng cầu biểu hiện chủ yếu qua các bất thường nhân, bao gồm: chồi nhân, nhân bắc cầu, nhân phân rã và nhiều nhân. Bất thường kiểu tiền nguyên hồng cầu khổng lồ (megalo-blastic) thường gặp, nhưng không đủ điều kiện đơn độc để xác định loạn sinh dòng

hồng cầu. Các đặc điểm bất thường ở bào tương bao gồm: nguyên hồng cầu sắt vòng, có không bào và dương tính PAS bất thường. Loạn sinh dòng bạch cầu hạt được đặc trưng chủ yếu bởi: nhân kém chia thùy – hay còn gọi là giả dị dạng Pelger-Huët, nhân tăng chia thùy, bào tương giảm hạt, kích thước nhỏ bất thường, hạt giả Chédiak-Higashi. Loạn sản dòng mẫu tiểu cầu được biểu hiện bằng: mẫu tiểu cầu nhỏ (micromegakaryocytes), nhân kém chia múi ở mọi giai đoạn, nhân chia múi rời rạc.

Phân tích và xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel. Quản lý tài liệu tham khảo bằng phần mềm Endnote. Kết quả trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ. Kết quả xử lý thống kê: trung bình, tỉ lệ. Số trung bình được tính cho biến định lượng. Tỉ lệ phần trăm (%) được tính cho biến định tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và hình thái học

Trong thời gian 01 năm từ tháng 01/2024 đến tháng 12/2024 chúng tôi thu thập được 93 trường hợp MDS và AML-MR có đủ bằng chứng để chẩn đoán theo phân loại WHO 2022. Đa số các trường hợp là MDS-IB (59%) hoặc MDS-LB-MLD (30%), trong khi các phân nhóm khác thì ít hơn (Bảng 1). Mật độ tủy xương trung vị lần lượt là 50% và 70% (giới hạn từ 5-90%) ở bệnh nhân MDS và AML-MR; 31 trong 77 (40%) bệnh nhân MDS và 2 trong 16 (13%) bệnh nhân AML-MR có mật độ tủy xương $\leq 30\%$. Xơ tủy trung bình đến nặng ($\geq$ độ 2/3) lần lượt là 13% và 12% ở bệnh nhân MDS và AML-MR. Các đặc điểm lâm sàng và hình thái được ghi nhận theo Bảng 1.

Bảng 1. Một số đặc điểm chung

Đặc điểm			MDS (n=77) Tỉ lệ (%)	AML-MR (n=16) Tỉ lệ (%)
Tuổi trung vị, năm (range)			63 (30-87)	63 (51-91)
Giới tính, nam/nữ			46/31	8/8
WHO 2022	MDS với bất thường di truyền xác định	MDS-5q	1 (1%)	
		MDS-SF3B1	3 (4%)	
		MDS-biTP53	0 (0%)	
	MDS được xác định về mặt hình thái	MDS-LB	24 (31%)	
		MDS-LB-SLD	1 (1%)	
		MDS-LB-MLD	23 (30%)	
		hMDS	4 (5%)	
		MDS-IB	45 (59%)	
		MDS-IB1	18 (23%)	
		MDS-IB2	22 (29%)	
	MDS ở trẻ em	MDS-F	5 (7%)	
cMDS-LB		0		
	cMDS-IB	0		
	Mật độ tế bào tủy, trung vị (range)			50% (5-90%)
Xơ tủy	Độ 0-1		67 (87%)	14 (88%)
	Độ 2-3		10 (13%)	2 (12%)

3.2. So sánh tỉ lệ tế bào non theo hình thái học với tỉ lệ tế bào non CD34+ trên nhuộm hóa mô miễn dịch

Các mẫu sinh thiết tủy xương đã được xem xét bởi bác sĩ chuyên khoa huyết học để xác định tỉ lệ tế bào CD34+. Phân bố không đều của các tế bào non CD34+ thường được quan sát thấy trong các phân nhóm MDS-IB (22/45 trường hợp, 49%) và thỉnh thoảng trong MDS-MLD (2/23 trường hợp, 9%). Đáng chú ý, 6 trường hợp MDS-MLD (< 5% tế bào non theo CM) cũng có sự tăng tế bào non CD34+ theo IHC (> 5% tế bào non).

Dựa trên tỉ lệ tế bào non theo CM so với

tỉ lệ tế bào non CD34+ trên IHC, các trường hợp được phân loại thành ba nhóm theo ngưỡng tế bào non của WHO. Trong tổng số 75 trường hợp, có 43 trường hợp (57%) có tế bào non < 5%, 18 trường hợp (24%) có từ ≥ 5 đến < 10%, và 14 trường hợp (19%) có từ ≥ 10 đến 19% tế bào non theo CM. Có hai trường hợp tiêu bản tủy đồ bị pha loãng máu, trong đó 1 trường hợp có sự gia tăng tế bào non CD34+ theo IHC và cả hai trường hợp đều có xơ tủy độ 2. 11 trường hợp khác với tế bào non < 20% theo CM được phân loại là AML-MR dựa trên nhuộm hóa mô miễn dịch CD34.

Bảng 2. So sánh tỉ lệ Tế bào non dựa trên hình thái học và nhuộm hóa mô miễn dịch CD34

Tỉ lệ % tế bào non theo hình thái học	Tỉ lệ % tế bào non CD34 dương			
	< 5%	5 - <10%	10 - <20%	Tổng
< 5%	31 (41%)	7 (9%)	5 (7%)	43 (57%)
5 - <10%	3 (4%)	8 (11%)	7 (9%)	18 (24%)
10 - <20%	3 (4%)	1 (1%)	10 (14%)	14 (19%)
Tổng	37 (49%)	16 (21%)	22 (30%)	75 (100%)

Khi so sánh hai phương pháp, 49 trong số 75 (65%) trường hợp có số lượng tế bào non trong cùng một phân nhóm phân loại giữa CM và CD34 IHC (Bảng 2). Đây là nhóm có sự đồng thuận quan sát được.

Tuy nhiên, có đến 19 trường hợp (25%) cho thấy tỉ lệ tế bào non theo IHC cao hơn CM, điều này sẽ phân loại bệnh nhân vào nhóm MDS WHO cao hơn. Dựa trên kết quả IHC, 12 bệnh nhân có < 5% tế bào non tủy xương theo CM sẽ được chuyển sang nhóm MDS-IB, và 7 bệnh nhân có 5–9% tế bào non theo CM (MDS-IB1) sẽ được phân loại lại thành MDS-IB2. Ngược lại, tỉ lệ tế bào non cao hơn theo CM so với tỉ lệ CD34+ theo IHC so với ngưỡng phân loại đã được thấy trong 7 trong số 75 bệnh nhân MDS (9%), điều này có thể chỉ ra rằng không phải tất cả các tế bào non đều dương tính với CD34.

Chúng tôi sử dụng thống kê Cohen's Kappa để lượng hóa mức độ đồng thuận giữa hai phương pháp. Hệ số Kappa là 0,43 biểu thị mức độ đồng thuận trung bình sau khi đã loại trừ yếu tố đồng thuận ngẫu nhiên. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước cho thấy sự không hoàn toàn tương đồng giữa CM và IHC trong đánh giá tỉ lệ tế bào

non. Nhấn mạnh rằng việc dựa vào một phương pháp đơn lẻ có thể dẫn đến đánh giá sai lệch về tình trạng tế bào non tủy xương. Do đó, sự kết hợp giữa CM và IHC CD34+ là vô cùng cần thiết để đánh giá chính xác tỉ lệ tế bào non.

IV. BÀN LUẬN

Định lượng tế bào non trong tủy xương của bệnh nhân MDS là một thông số then chốt để phân nhóm chính xác các thể MDS, cũng như để chẩn đoán phân biệt giữa MDS và AML. Ngoài ra, chỉ số này còn đóng vai trò là yếu tố tiên lượng độc lập trong các hệ thống đánh giá nguy cơ hiện tại.

Trong hướng dẫn WHO cập nhật gần đây [1], để xác định tỉ lệ tế bào non trong tủy xương, khuyến cáo thực hiện đếm tế bào trên 500 tế bào có nhân trên lam tủy hút hoặc lam lăn. Hiện chưa có tiêu chuẩn vàng để xác định tỉ lệ tế bào non, và các phương pháp khác nhau (ví dụ: mô bệnh học, flow cytometry) thường cho kết quả không đồng nhất [1].

Theo khuyến nghị từ ELN và hướng dẫn chẩn đoán WHO 2022, nên thực hiện sinh thiết tủy xương ở tất cả các bệnh nhân nghi ngờ MDS [1, 6]. Nhuộm hóa mô miễn dịch

với CD34 đặc biệt hữu ích trong đánh giá tế bào non ở MDS có xơ hóa tủy hoặc tủy giảm sinh, những trường hợp thường bị đánh giá thấp tỉ lệ tế bào non trên hình thái học. Các nghiên cứu trước đây ở MDS và AML cho thấy nhuộm IHC CD34 cải thiện độ chính xác chẩn đoán [7]. Ở một số bệnh nhân AML đã điều trị, IHC phát hiện tỉ lệ tế bào non > 5% trong khi CM < 5% [8].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, sinh thiết tủy và nhuộm hóa mô miễn dịch CD34 cho kết quả tỉ lệ tế bào non cao hơn so với CM ở 25% trường hợp MDS, dẫn đến thay đổi phân nhóm và nhóm nguy cơ theo IPSS. Hệ số Kappa là 0,43 biểu thị mức độ đồng thuận trung bình giữa hai phương pháp sau khi đã loại trừ yếu tố đồng thuận ngẫu nhiên. Ở 11/16 bệnh nhân AML, chẩn đoán cuối cùng được xác định dựa trên sinh thiết tủy và nhuộm hóa mô miễn dịch CD34, trong khi hình thái học không đạt tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh bạch cầu cấp. Sự khác biệt giữa CM và CD34 trên IHC về tỉ lệ tế bào non có thể được lý giải một phần bởi sự phân bố không đồng đều của tế bào tế bào non CD34+ vốn dễ phát hiện hơn trên sinh thiết tủy và thường gặp ở MDS nguy cơ cao.

V. KẾT LUẬN

Kết quả của chúng tôi cho thấy CM không đảm bảo xác định chính xác tỉ lệ tế bào non trong 100% trường hợp và cần được sử dụng với nhận thức rằng sinh thiết tủy có thể cho tỉ lệ tế bào non cao hơn, đặc biệt ở MDS có đặc điểm nguy cơ cao. Do đó, chúng tôi đề xuất phương pháp tích hợp cả

hai phương pháp – CM và nhuộm hóa mô miễn dịch CD34 – để đánh giá tế bào non tủy xương, áp dụng trong cùng một thời điểm như một phần của quy trình chẩn đoán toàn diện, nhằm phân loại chính xác nhóm nguy cơ và thể bệnh MDS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Myelodysplastic neoplasms. In: WHO Classification of Tumours: Haematolymphoid Tumours, 5th edition, Volume 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
2. Font P, Loscertales J, Soto C, Ricard P, Novas CM, Martin-Clavero E, Lopez-Rubio M, Garcia-Alonso L, Callejas M, Bermejo A, Benavente C, Ballesteros M, Cedena T, Calbacho M, Urbina R, Villarrubia J, Gil S, Bellon JM, Diez-Martin JL, Villegas A (2015) Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5% bone marrow tế bào nons: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2% tế bào nons. Ann. Hematol. 94(4):565–573.
3. Senent L, Arenillas L, Luno E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L (2013) Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. Haematologica 98(4):568–575.
4. Huang TC, Ko BS, Tang JL, Hsu C, Chen CY, Tsay W, Huang SY, Yao M, Chen YC, Shen MC, Wang CH, Tien HF (2008) Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by international prognostic scoring system, cytogenetic and genetic studies.

- Leukemia 22(3):544–550.
5. **Fu B, Jaso JM, Sargent RL, Goswami M, Verstovsek S, Medeiros LJ, Wang SA** (2014) Bone marrow fibrosis in patients with primary myelodysplastic syndromes has prognostic value using current therapies and new risk stratification systems. *Mod Pathol* 27(5):681–689.
 6. **Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, Del Canizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M, European Leukemia N** (2013) Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122(17):2943–2964.
 7. **Dunphy CH, O'Malley DP, Perkins SL, Chang CC** (2007) Analysis of immunohistochemical markers in bone marrow sections to evaluate for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(2):154–159.
 8. **Dunphy CH, Polski JM, Evans HL, Gardner LJ** (2001) Evaluation of bone marrow specimens with acute myelogenous leukemia for CD34, CD15, CD117, and myeloperoxidase. *Arch Pathol Lab Med* 125(8):1063–1069.

XÁC ĐỊNH TÍNH CHẤT DÒNG TẾ BÀO CỦA NGƯỜI BỆNH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B TRÊN MẪU HUYẾT TƯƠNG CHỨA DNA TỰ DO (CFDNA)

Đỗ Nguyễn Thùy Uyên³, Đinh Gia Khánh^{1,2}, Phù Chí Dũng¹,
Nguyễn Tấn Bình¹, Phan Thị Xinh^{1,2}, Cao Sỹ Luân^{1,4}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tính chất dòng tế bào của người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B (B-NHL) thông qua phân tích mẫu huyết tương chứa DNA tự do (cell-free DNA – cfDNA). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 19 người bệnh được chẩn đoán xác định B-NHL tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 10/2024 đến tháng 4/2025. Người bệnh được thu thập mẫu máu ngoại vi để tách huyết tương, tiếp theo cfDNA được tách chiết bằng bộ kit thương mại, sau đó tiến hành phản ứng Multiplex F-PCR với các môi đặc hiệu để khuếch đại các vùng V, D, J của gen IGH. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2% để xác định sự hiện diện của kiểu tái sắp xếp (TSX) gen IGH. Các mẫu có sự hiện diện của TSX gen *IGH* tiếp tục được phân tích bằng điện di mao quản để xác định tính chất dòng tế bào (đơn dòng hoặc đa dòng). **Kết quả:** Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã thu thập

được mẫu huyết tương chứa cfDNA của 19 người bệnh B-NHL. Sau khi thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR, chúng tôi phân tích kết quả điện di sản phẩm PCR trên gel agarose 2% thì ghi nhận 12 trường hợp (63,16%) có sự hiện diện của TSX gen IGH. Sau đó, thực hiện phân tích kết quả điện di mao quản sản phẩm PCR của các trường hợp này thì xác định được 8/19 trường hợp (42,11%) có biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy kỹ thuật Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản có thể xác định được tính chất dòng tế bào dựa trên kiểu TSX gen IGH đơn dòng ở 42,11% người bệnh B-NHL trên mẫu huyết tương chứa cfDNA. Kết quả này bước đầu chứng minh tính khả thi và tiềm năng ứng dụng của cfDNA trong việc xác định tính chất dòng tế bào và kiểu TSX gen *IGH* để hỗ trợ cho chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh B-NHL.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin tế bào B, tái sắp xếp gen IGH, điện di mao quản.

SUMMARY

DETERMINATION OF CLONAL CHARACTERISTICS IN B-CELL NON- HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS USING CELL-FREE DNA

Objective: To determine the clonal characteristics of malignant B cells in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) using circulating cell-free DNA (cfDNA) extracted from plasma samples. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia
Thành phố Hồ Chí Minh

⁴Đại học Cửu Long

Chịu trách nhiệm chính: Cao Sỹ Luân

SĐT: 0917862262

Email: luancs@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

was conducted on 19 patients with confirmed diagnosis of B-NHL at the Blood Transfusion and Hematology Hospital from October 2024 to April 2025. Peripheral blood samples will be collected from each patient. cfDNA will be extracted using commercial kits, followed by amplification of the V, D, and J regions of the IGH gene using Multiplex F-PCR with specific primers. The PCR products were analyzed by electrophoresis on a 2% agarose gel to determine the presence of *IGH* gene rearrangements. Samples with detectable *IGH* rearrangement were further analyzed using capillary electrophoresis to determine clonal patterns (monoclonal vs. polyclonal). **Results:** During the study, plasma samples containing cfDNA were successfully obtained from 19 B-NHL patients. The result from electrophoresis on a 2% agarose gel of Multiplex fluorescent PCR products identified *IGH* gene rearrangements in 12 cases (63.16%). Capillary electrophoresis of those PCR products revealed monoclonal *IGH* gene rearrangements in 8/19 cases (42.11%). **Conclusions:** This study demonstrates that Multiplex F-PCR combined with capillary electrophoresis can identify monoclonal *IGH* gene rearrangement in 42.11% of patients with B-NHL using plasma samples containing cfDNA. These findings provide preliminary evidence of the feasibility and potential application of cfDNA analysis in determining clonality and type of *IGH* gene rearrangement, thereby supporting the diagnosis and monitoring of B-NHL treatment.

Keywords: B-cell non-Hodgkin lymphoma, *IGH* gene rearrangement, capillary electrophoresis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin tế bào B (B-NHL) là nhóm bệnh ác tính phổ biến trong

ung thư hệ tạo máu, liên quan đến tình trạng tăng sinh đơn dòng ác tính của các tế bào lympho B [1]. B-NHL có thể phát sinh từ bất kỳ giai đoạn nào trong quá trình trưởng thành của tế bào B ở hạch lympho, nhưng phần lớn bắt nguồn từ trung tâm mầm, bao gồm u lympho nang, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho tế bào áo nang, u lympho vùng rìa. Bệnh bao gồm nhiều phân nhóm, mỗi phân nhóm có đặc điểm lâm sàng, đặc điểm sinh học, phương thức tiếp cận điều trị khác nhau. Do đó, B-NHL được xem là một nhóm bệnh đa dạng và khó chẩn đoán do tính chất phức tạp và không đồng nhất, dẫn tới tỉ lệ chẩn đoán chưa chính xác khá cao trong chẩn đoán phân biệt giữa các thể bệnh [2]. Có khoảng 5% bệnh nhân mắc B-NHL thông thường và 20-40% bệnh nhân mắc các loại u lympho hiếm gặp có thể được chẩn đoán không chính xác [3]. Các dấu ấn sinh học mới với độ chính xác được cải thiện có thể hữu ích trong việc chẩn đoán phân biệt và theo dõi điều trị ở người bệnh B-NHL. Trong các bệnh lý tăng sinh dòng tế bào lympho, việc xác định kiểu tái sắp xếp (TSX) gen *IGH* - gen mã hóa chuỗi nặng của kháng thể, giúp phân biệt giữa sự tăng sinh dòng lympho lành tính với ác tính. Tăng sinh dòng lympho lành tính thì sự TSX gen *IGH* là đa dòng, trong khi đó sự tăng sinh dòng lympho ác tính thì có sự TSX gen *IGH* đơn dòng. Chính vì vậy, sự TSX gen *IGH* đơn dòng có thể xem như là một dấu ấn phân tử đặc hiệu cho người bệnh B-NHL, đây là phương pháp quan trọng giúp hỗ trợ chẩn đoán phân biệt cũng như theo dõi điều trị bệnh được chính xác và hiệu quả hơn [4], [5].

Hiện nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị bệnh B-NHL, bao gồm hóa trị liệu kết hợp với kháng thể đơn dòng và liệu pháp miễn dịch, giúp cải thiện đáng kể tỉ lệ

đáp ứng điều trị hoàn toàn (Complete Response – CR), song tỉ lệ tái phát bệnh vẫn còn cao và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến thất bại điều trị ở người bệnh B-NHL [6], [7]. Chính vì vậy, nhu cầu theo dõi bệnh tồn lưu tối thiểu (Minimal Residual Disease – MRD) ngày càng được quan tâm. MRD đề cập đến sự hiện diện của một số lượng rất nhỏ các tế bào ác tính còn sót lại sau điều trị mà các phương pháp chẩn đoán thông thường không thể phát hiện được. Các bằng chứng cho thấy MRD là yếu tố dự báo tái phát sớm và tiên lượng sống còn ở nhiều thể bệnh lý lympho [7], [8].

Sinh thiết khối u được xem là tiêu chuẩn vàng trong xét nghiệm chẩn đoán các bệnh lý ung thư mô đặc. Tuy nhiên, sinh thiết lỏng, là mẫu huyết tương hoặc các dịch tiết của cơ thể như nước tiểu hay dịch não tủy có chứa tế bào ung thư hay DNA tự do (cell-free DNA - cfDNA) có nguồn gốc từ tế bào ung thư, đang được quan tâm nhiều trong những năm trở lại đây và trở thành một xét nghiệm bổ sung ít xâm lấn, cung cấp những chỉ dấu về sự tồn tại của tế bào ác tính cũng như hiểu biết mới về tính không đồng nhất của khối u. Do kỹ thuật này ít xâm lấn nên không gây khó chịu và hạn chế những tác dụng phụ không mong muốn [9]. Do đó, việc xác định các kiểu TSX gen IGH đơn dòng trong mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh B-NHL là rất hữu ích để hỗ trợ xác định tính chất dòng tế bào trong chẩn đoán phân biệt với tăng sinh lành tính cũng như sử dụng làm dấu ấn phân tử để theo dõi điều trị bệnh [10].

Để triển khai việc theo dõi MRD dựa trên dấu ấn TSX gen IGH, bước đầu tiên và quan trọng là cần xác định được kiểu TSX gen *IGH* đặc trưng của dòng tế bào B ác tính tại thời điểm chẩn đoán. Kiểu TSX này sẽ được sử dụng như dấu ấn phân tử giúp theo dõi

điều trị và đánh giá nguy cơ tái phát bệnh [11]. Hiện nay, ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu sử dụng kiểu TSX gen *IGH* trong theo dõi điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho và đa u tủy xương. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào xác định kiểu TSX gen *IGH* trong mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh B-NHL. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xác định tính chất dòng tế bào dựa trên kiểu TSX gen *IGH* từ mẫu cfDNA tại thời điểm chẩn đoán, từ đó làm cơ sở cho việc ứng dụng vào theo dõi MRD trong bệnh lý B-NHL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh được chẩn đoán xác định B-NHL tại bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 10/2024 đến tháng 04/2025.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Phương pháp tiến hành:

- Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR khảo sát các kiểu TSX gen *IGH* kết hợp điện di mao quản để xác định tính dòng tế bào ở người bệnh B-NHL.

- Thu thập mẫu máu ngoại vi: Thu thập 10ml máu ngoại vi của bệnh nhân được chẩn đoán B-NHL, bảo quản trong chất chống đông EDTA và chuyển đến khoa Di truyền học phân tử để tiến hành ly tâm và tách huyết tương trong vòng 1 đến 4 giờ sau khi thu thập, bảo quản ở -80°C.

- Tách chiết cfDNA: cfDNA trong mẫu huyết tương được tách chiết bằng bộ kit AmoyDx® Circulating DNA Kit (Amoy Diagnostics), theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm cfDNA sau tách chiết được đo nồng độ và kiểm tra độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Ultrospec 5300 pro (GE

Healthcare Life Sciences) ở hai bước sóng 260 nm và 280 nm, với tỷ lệ OD 260/280 trong khoảng từ 1.8 - 2.0.

- Thực hiện phản ứng Multiplex F-PCR: Khảo sát lần lượt các vùng gen VH (FR1/FR2/FR3) và JH của gen IGH bằng các tổ hợp mồi đặc hiệu (Hình 1). Nồng độ cfDNA sử dụng để thực hiện phản ứng F-

PCR là 50 ng DNA/phản ứng. Thực hiện phản ứng F-PCR trong máy luân nhiệt theo chu kỳ nhiệt đã được tối ưu hóa. Tiến hành thực hiện điện di sản phẩm F-PCR trên gel agarose 2%. Quan sát kết quả điện di dưới hệ thống chiếu tia UV để xác định sự hiện diện của kiểu TSX gen IGH.



Hình 1. Vị trí thiết kế đoạn mồi khảo sát các kiểu TSX gen IGH [12]

Điện di mao quản sản phẩm F-PCR: Sản phẩm F-PCR sau khi được pha loãng với Nanopure water theo tỉ lệ 1:10 thì được hòa tan với 9,5 μ L Hi-di formamide và 0,5 μ L ILS500 (Promega). Hỗn hợp sau khi được biến tính ở 96°C trong 3 phút và làm lạnh đột ngột ở 0°C trong 3 phút sẽ được điện di mao quản bằng hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer, với POP-7 polymer và capillary 50 cm (Applied Biosystems). Kết quả điện di được đọc bằng phần mềm GeneMapper® để xác định kiểu TSX gen IGH là đơn dòng hay đa dòng, kích thước của sản phẩm F-PCR và cường độ tín hiệu huỳnh quang dựa trên chiều cao tín hiệu của đỉnh sóng tại vị trí mục tiêu. Nếu đỉnh sóng có vị trí tương ứng với kích thước sản phẩm F-PCR của các kiểu TSX của gen IGH được khảo sát cao hơn 2.5 lần so với đỉnh tín hiệu của mẫu người bình thường thì được xác định là biểu hiện đơn dòng [13].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Nghiên cứu được tiến hành trên mẫu huyết tương chứa cfDNA của 19 bệnh nhân

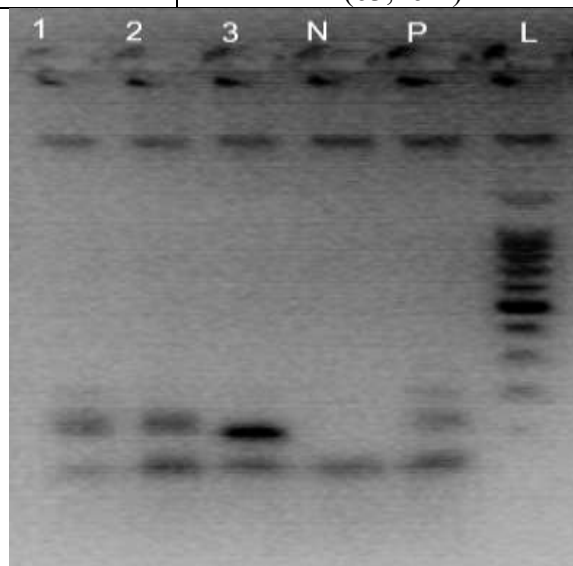
được chẩn đoán mắc u lympho không Hodgkin tế bào B. Trong đó, thể bệnh thường gặp nhất là u lympho tế bào B lớn lan tỏa, chiếm tỉ lệ 63,16%, tiếp theo là u lympho vùng rìa (21,05%) và u lympho áo nang (15,79%). Độ tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 55,4 tuổi. Về giới tính, nữ giới chiếm 52,63%, nam giới chiếm 47,37%. Vị trí tổn thương được ghi nhận đa dạng, chủ yếu ở các hạch ngoại vi như hạch cổ, hạch nách, hạch bẹn; ngoài ra còn gặp ở vòm họng, tủy xương, tủy sống, dạ dày, trung thất, não, lách, hồng tràng và đại tràng. Triệu chứng thiếu máu cũng là một biểu hiện thường gặp, chiếm 68,42%. Kết quả tủy đồ cho thấy hiện tượng thực bào ở 3 trường hợp (15,79%) và lympho bào ác tính thâm nhiễm tủy ở 8 trường hợp (42,1%). Ngoài ra, nồng độ LDH huyết thanh và beta-2 microglobulin đều tăng ở 10 trường hợp (52,63%). Phần lớn người bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, với 63,16% ở giai đoạn IV. Các giai đoạn I và II chiếm tỉ lệ thấp, lần lượt là 26,3% và 10,5%, không ghi nhận người bệnh nào ở giai đoạn III.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và sinh học

Đặc điểm		Người bệnh (n = 19)
Chẩn đoán	U lympho tế bào B lớn lan tỏa	12 (63,16%)
	U lympho áo nang	3 (15,79%)
	U lympho vùng rìa	4 (21,05%)
Tuổi lúc chẩn đoán (tuổi)		55,4
Giới tính (n, %)	Nam	9 (47,37%)
	Nữ	10 (52,63%)
Vị trí tổn thương (vị trí)		Hạch cổ, vòm họng, nách, bẹn, tủy xương, tủy sống, dạ dày, trung thất, não, lách, hồng tràng, đại tràng
Thiếu máu (n, %)		13 (68,42%)
Tủy đồ	Bình thường	8 (42,1%)
	Hiện tượng thực bào	3 (15,79%)
	Lympho bào ác tính thâm nhiễm tủy	8 (42,1%)
LDH (n, %)	Tăng	10 (52,63%)
	Bình thường	9 (47,37%)
Beta2microglobulin (n, %)	Tăng	10 (52,63%)
	Bình thường	9 (47,37%)
Giai đoạn bệnh (n, %)	I	5 (26,3%)
	II	2 (10,5%)
	III	0
	IV	12 (63,16%)

3.2. Đặc điểm kiểu TSX của gen IGH

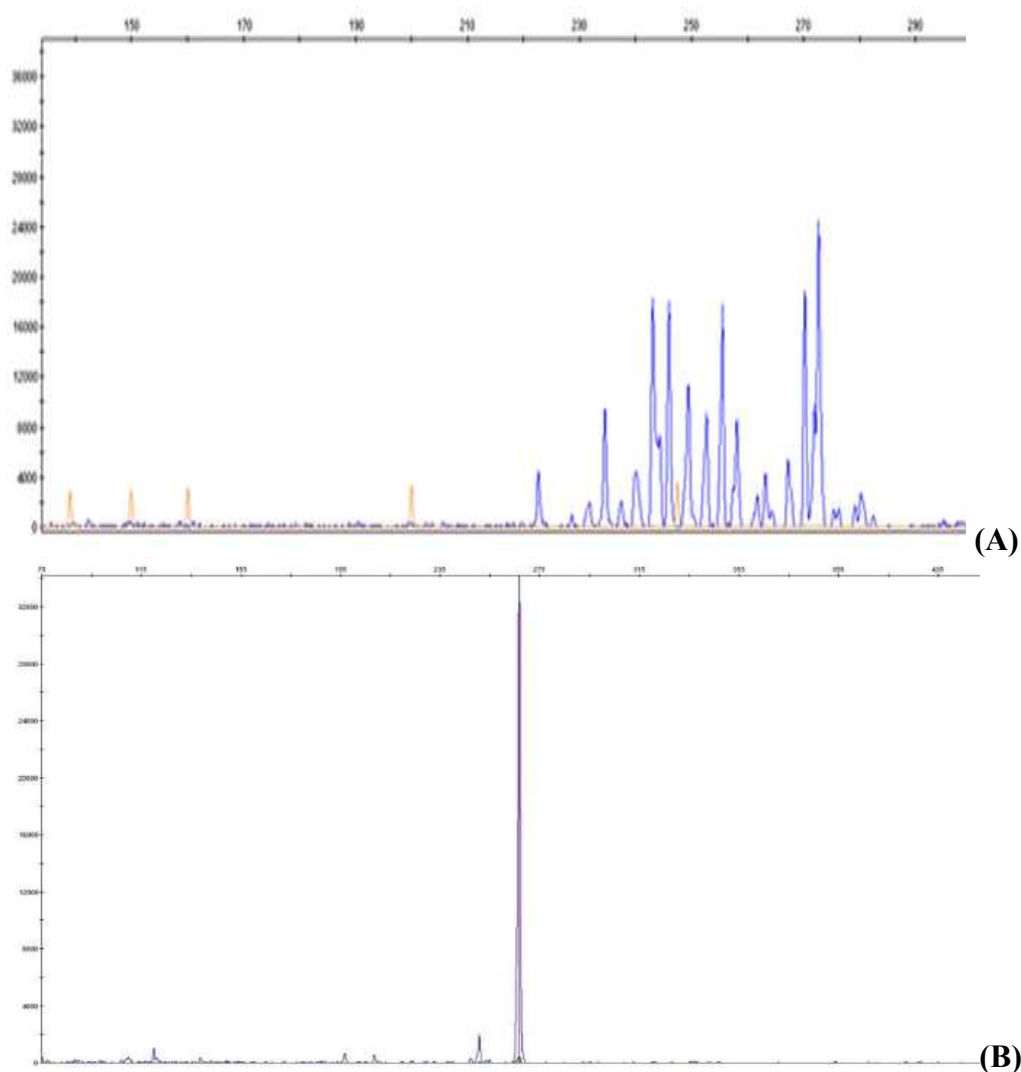
Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện khảo sát kiểu TSX gen IGH lần lượt trên ba vùng gen VH là FR1, FR2 và FR3. Kết quả cho thấy có 7 trường hợp (36,84%) biểu hiện kiểu TSX gen IGH khi khảo sát tại vùng VH (FR1). Sau khi mở rộng khảo sát sang vùng VH (FR2), số ca được xác định biểu hiện kiểu TSX gen IGH tăng lên thành 8 trường hợp (42,11%). Việc khảo sát cả ba vùng VH (FR1/2/3) giúp phát hiện tổng cộng 12 trường hợp có biểu hiện kiểu TSX gen IGH, chiếm tỉ lệ 63,16%.



Hình 2. Kết quả điện di sản phẩm F-PCR kiểu TSX gen IGH trên gel agarose 2%
(1, 2, 3: mẫu người bệnh, P: chứng dương, N: chứng âm, L: thang đo 100bp)

Bảng 2. Tỷ lệ biểu hiện kiểu TSX gen IGH

Vùng gen VH khảo sát	Số ca có biểu hiện kiểu TSX gen IGH	Tỷ lệ
VH (FR1)	7/19	36,84%
VH (FR1/2)	8/19	42,11%
VH (FR1/2/3)	12/19	63,16%



Hình 3. Kết quả điện di mao quản của một trường hợp có kiểu TSX gen IGH đa dòng (A) và một trường hợp có kiểu TSX gen IGH đơn dòng (B)

Tiếp tục thực hiện điện di mao quản sản phẩm F-PCR các trường hợp có biểu hiện kiểu TSX gen IGH, chúng tôi ghi nhận có 5 trường hợp (26,32%) biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng khi khảo sát tại vùng VH (FR1). Khi mở rộng khảo sát sang vùng VH

(FR2), số ca biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng tăng lên thành 6 trường hợp (31,58%). Khảo sát cả ba vùng VH (FR1/2/3) giúp phát hiện tổng cộng 8 trường hợp biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng, chiếm 42,11%.

Bảng 3. Tỷ lệ biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng

Vùng gen VH khảo sát	Số ca được xác định có biểu hiện đơn dòng kiểu TSX gen IGH	Tỷ lệ
VH (FR1)	5/19	26,32
VH (FR1/2)	6/19	31,58
VH (FR1/2/3)	8/19	42,11

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành xác định tính chất dòng tế bào ác tính thông qua khảo sát các kiểu TSX gen IGH trên mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh B-NHL. Kết quả cho thấy có 63,16% trường hợp có TSX gen IGH, trong đó 42,11% là biểu hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng, cho thấy khả năng phát hiện dòng tế bào B ác tính từ cfDNA bằng kỹ thuật Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản là khả thi và có tiềm năng ứng dụng trong hỗ trợ chẩn đoán phân biệt và theo dõi điều trị bệnh B-NHL.

Về đặc điểm lâm sàng và sinh học, nhóm bệnh nhân B-NHL khảo sát chủ yếu thuộc thể DLBCL (63,16%), phù hợp với xu hướng dịch tễ đã được công bố rằng DLBCL là thể thường gặp nhất [5]. Tuổi trung bình là 55,4, thấp hơn so với dân số phương Tây, có thể phản ánh yếu tố chủng tộc và sự khác biệt trong hệ thống phát hiện sớm [1]. Đa phần người bệnh ở giai đoạn tiến triển (IV, chiếm 63,16%), đi kèm các yếu tố tiên lượng xấu như tăng LDH, tăng β 2-microglobulin, và thâm nhiễm tủy. Tỷ lệ thiếu máu cao (68,42%) cũng gợi ý gánh nặng bệnh lý đáng kể. Đây là nhóm người bệnh có nhu cầu cao về chẩn đoán phân tử để hỗ trợ định danh dòng tế bào và theo dõi điều trị dựa trên các đột biến gen hoặc TSX gen IGH.

Tỷ lệ phát hiện kiểu TSX gen IGH đơn

dòng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu trước đó. Cụ thể, nghiên cứu của L. Zhong và cộng sự cho thấy có tới 81% bệnh nhân B-NHL có biểu hiện TSX gen IGH trong cfDNA [9]. Ngoài ra, nghiên cứu của Can Lu và cộng sự cũng báo cáo tỷ lệ phát hiện TSX gen IGH ở mức 80% trong gDNA của bệnh nhân u lympho tế bào B [3]. Sự khác biệt này có thể đến từ sự khác biệt về chủng tộc, cỡ mẫu, thiết kế nghiên cứu, độ nhạy của kỹ thuật sử dụng, hoặc sự khác nhau về tỷ lệ các thể trong nhóm bệnh lý B-NHL giữa các nghiên cứu. Một yếu tố khác cũng có thể ảnh hưởng đó là trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ khảo sát TSX gen IGH vùng VH (FR1/2/3), là vùng gen chịu ảnh hưởng mạnh bởi siêu đột biến sinh dưỡng, làm thay đổi trình tự nucleotide nên có thể ảnh hưởng tới sự nhận diện đặc hiệu của đoạn môi, dẫn đến giảm hiệu quả khuếch đại trong phản ứng PCR. Do đó, trong các nghiên cứu tiếp theo nên thực hiện khảo sát thêm vùng DH, ít bị ảnh hưởng bởi siêu đột biến sinh dưỡng, giúp tránh bỏ sót các trường hợp có TSX gen IGH có vùng VH bị biến đổi [11]. Ngoài ra, việc khảo sát trên mẫu cfDNA, có nồng độ thấp và phân mảnh, cũng có thể làm giảm khả năng phát hiện TSX gen IGH [14]. Ngoài ra, nghiên cứu cũng cần thực hiện so sánh tỷ lệ phát hiện TSX gen IGH đơn dòng trên mẫu cfDNA với DNA từ mẫu sinh thiết mô để đánh giá mức

độ tương đồng và độ tin cậy của kết quả phân tích trên mẫu cfDNA. Tuy nhiên, với tỉ lệ xác định kiểu TSX gen IGH đơn dòng là khoảng 40% người bệnh B-NHL, kết quả này bước đầu khẳng định rằng cfDNA là nguồn vật liệu có giá trị để khảo sát TSX gen IGH làm dấu ấn phân tử của tế bào B ác tính, đặc biệt trong bối cảnh nhu cầu xét nghiệm ít xâm lấn và đánh giá MRD ngày càng trở nên quan trọng và cần thiết cho chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị.

Từ những kết quả bước đầu này, chúng tôi nhận thấy xác định dấu ấn phân tử dựa trên kiểu TSX gen IGH đơn dòng trong cfDNA bằng kỹ thuật Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản có thể trở thành công cụ tiềm năng trong hỗ trợ chẩn đoán phân biệt và theo dõi điều trị B-NHL. Việc tiếp tục thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, khảo sát thêm vùng DH của gen IGH và sử dụng các kỹ thuật phân tử có độ nhạy cao như ddPCR hay NGS sẽ giúp tăng khả năng phát hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng và xác định trình tự vùng nổi đặc trưng cho dòng tế bào ác tính làm dấu ấn phân tử để đánh giá MRD sau điều trị cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy kỹ thuật Multiplex F-PCR kết hợp điện di mao quản có thể phát hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng trong mẫu huyết tương chứa cfDNA của người bệnh B-NHL. Với tỉ lệ phát hiện TSX gen IGH đơn dòng đạt khoảng 50%, cho thấy cfDNA là nguồn vật liệu sinh học có giá trị trong đánh giá tính chất dòng tế bào ác tính, mở ra tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán phân biệt và đánh giá MRD ở bệnh nhân B-

NHL. Các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và kỹ thuật có độ nhạy cao hơn là cần thiết để tăng khả năng phát hiện kiểu TSX gen IGH đơn dòng từ mẫu cfDNA cho mục đích hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh lý B-NHL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Elisabeth Silkenstedt, Gilles Salles, Elias Campo, Martin Dreyling**, B-cell non-Hodgkin lymphomas, *The Lancet*, Volume 403, Issue 10438, 2024, Pages 1791-1807, ISSN 0140-6736
2. **Lu C, He Q, Zhu W, Fu C, Zhou J, Tao Y, Liu S, Xiao D**. The value of detecting immunoglobulin gene rearrangements in the diagnosis of B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2017 Aug 18;8(44):77009-77019. doi: 10.18632/oncotarget.20330. PMID: 29100365; PMCID: PMC5652759.
3. **Chan JK, Kwong YL**. Common misdiagnoses in lymphomas and avoidance strategies. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):579-588. doi:10.1016/S1470-2045(09)70351-1.
4. **He J, Wu J, Jiao Y, Wagner-Johnston N**. "IGH gene rearrangements as plasma biomarkers in Non-Hodgkin's lymphoma patients". *Oncotarget*. 2011 Mar;2(3):178-85. doi: 10.18632/oncotarget.235. PMID: 21399237; PMCID: PMC3260819.
5. **He X, Xu P, Wang X, Jiang S, Gong D, Wu N**. "The association of gene rearrangement and lymphoma diagnosis: A prospective observational study". *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jun 12;99(24):e20733. doi: 10.1097/ MD.00000000000020733. PMID: 32541525; PMCID: PMC7302616.
6. **Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al**. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to

- standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
7. **Zhang S, Wang X, Yang Z, Ding M, Zhang M, Young KH, Zhang X.** Minimal residual disease detection in lymphoma: methods, procedures and clinical significance. *Front Immunol*. 2024 Aug 12;15:1430070. doi: 10.3389/fimmu.2024.1430070. PMID: 39188727; PMCID: PMC11345172.
 8. **Galimberti S, Genuardi E, Mazziotta F, Iovino L, Morabito F, Grassi S, Ciabatti E, Guerrini F, Petrini M.** The Minimal Residual Disease in Non-Hodgkin's Lymphomas: From the Laboratory to the Clinical Practice. *Front Oncol*. 2019 Jun 26;9:528. doi: 10.3389/fonc.2019.00528. PMID: 31293969; PMCID: PMC6606710.
 9. **Zhong L, Huang WF.** Better detection of IG heavy chain and TCR γ gene rearrangement in plasma cell-free DNA from patients with non-Hodgkin Lymphoma. *Neoplasma*. 2010;57(6): 507-11. doi: 10.4149/neo_2010_06_507. PMID: 20845988.
 10. **Bo J, Sun L, Wang W, Ma C, Li H, Zhao Y.** Novel diagnostic biomarker for patients with Non-Hodgkin's Lymphoma by IGH gene rearrangement. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2): 903-908. doi:10.4103/0973-1482.157345.
 11. **Lê Ngọc Bảo Tâm, Cao Sỹ Luân, Phan Ngô Quang Thạch, Phù Chí Dũng, Phan Thị Xinh.** Xác định dòng tương bào ác tính dựa trên điện di mao quản các kiểu tái sắp xếp gen ig trong bệnh đa u tủy xương tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2023; 532: 879-887.
 12. **Thomas J. McDonald, Linus Kuo, Frank C. Kuo,** Determination of VH Family Usage in B-Cell Malignancies via the BIOMED-2 IGH PCR Clonality Assay, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 147, Issue 6, June 2017, Pages 549–556
 13. **M. L. S. M. E. et al.** Martínez-Sánchez P., "Evaluation of minimal residual disease in multiple myeloma patients by fluorescentpolymerase chain reaction: the prognostic impact of achieving molecular response," *Br J Haematol*, 142 (5), pp. 766-74, 2008.
 14. **Corcoran RB, Chabner BA.** Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2018 Nov 1;379(18):1754-1765. doi: 10.1056/NEJMra1706174. PMID: 30380390.

KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN GEN TRONG BỆNH LÝ LOẠN SINH TỦY BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI

Cao Văn Động¹, Châu Thúy Hà¹, Trần Thị Thiên Kim¹,
Phù Chí Dũng¹, Phan Thị Xinh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định đột biến gen thường gặp ở người bệnh loạn sinh tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Đối tượng:** Người bệnh loạn sinh tủy, mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 07/2024. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca. **Kết quả:** Chúng tôi khảo sát đột biến gen bằng kỹ thuật NGS trên 159 người bệnh loạn sinh tủy, tuổi lúc chẩn đoán từ 5 đến 86 tuổi, trung vị là 62 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,18/1. Qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy có 78,6% người bệnh có ít nhất một đột biến gen. Số gen mang đột biến của người bệnh trong nghiên cứu dao động từ 01 đến 08 gen. Phổ đột biến gen thường gặp gồm ASXL1 chiếm tỉ lệ cao nhất (38,4%), kế đến là TET2 (16,4%), RUNX1 (13,2%), NRAS (12,6%), DNMT3A (11,9%), TP53 (9,4%), SF3B1 (8,8%), SRSF2 (8,8%), CEBPA (7,5%), EZH2 (6,3%). Một số gen không ghi nhận đột biến ở quần thể người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi: ABL1, CSF1R, GATA1, GATA2, IKZF1, KDM6A, KDR, MYD88, RAD21, RB1, U2AF1. **Kết luận:** Kỹ thuật NGS đã tạo cơ hội để xác định các bất

thường cấp độ sinh học phân tử ở người bệnh loạn sinh tủy. Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ mang đột biến gen ở người bệnh loạn sinh tủy rất cao. Chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của phổ đột biến này đến đáp ứng điều trị và khả năng sống còn của người bệnh loạn sinh tủy.

Từ khóa: loạn sinh tủy, đột biến gen, giải trình tự thể hệ mới.

SUMMARY

INVESTIGATION OF GENE MUTATIONS IN MYELOPLASTIC SYNDROME BY NEXT-GENERATION SEQUENCING

Objective: To identify common gene mutations in myelodysplastic syndrome (MDS) patients at the Blood Transfusion Hematology Hospital. **Subjects:** Newly diagnosed MDS patients at the Blood Transfusion Hematology Hospital from January 2023 to July 2024. **Methods:** Case series study. **Results:** We investigated gene mutations using next-generation sequencing (NGS) in 159 MDS patients, with ages at diagnosis ranging from 5 to 86 years (median: 62 years) and a male-to-female ratio of 1.18:1. The study found that 78.6% of patients had at least one gene mutation. The number of mutated genes per patient ranged from 1 to 8. The most frequently mutated genes were: ASXL1 (highest prevalence, 38.4%), TET2 (16.4%), RUNX1 (13.2%), NRAS (12.6%), DNMT3A (11.9%), TP53 (9.4%), SF3B1 (8.8%), SRSF2 (8.8%), CEBPA (7.5%), EZH2 (6.3%). No mutations were detected in the following

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Châu Thúy Hà

SĐT: 0939162969

Email: hact@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

genes in our study population: ABL1, CSF1R, GATA1, GATA2, IKZF1, KDM6A, KDR, MYD88, RAD21, RB1, and U2AF1.

Conclusion: NGS technology has enabled the identification of molecular abnormalities in MDS patients. This study reveals a high prevalence of gene mutations in MDS patients. Further research will explore the impact of these gene mutations on treatment response and overall survival.

Keywords: myelodysplastic syndrome, gene mutation, next-generation sequencing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng loạn sinh tủy (MDS) là một bệnh lý tân sinh tủy xảy ra chủ yếu ở người lớn tuổi, với tỷ lệ mắc chung khoảng một đến năm trường hợp trên 100.000 người, lên đến 20–75 trường hợp trên 100.000 người ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên với độ tuổi trung bình là 76 [1]. Theo tổ chức Y tế Thế giới (WHO), chẩn đoán MDS dựa trên tình trạng giảm tế bào máu, loạn sinh và một số bất thường về nhiễm sắc thể [2].

Cơ chế sinh bệnh MDS đã được xác định là do nhiều bất thường về di truyền và nhiễm sắc thể, có thể xảy ra de novo hoặc thứ phát do 1 trong các nguyên nhân: hóa chất, tiếp xúc với các hóa chất trong môi trường như benzen, bức xạ, tiếp xúc trước với các tác nhân hóa trị liệu. Sự phát triển của MDS liên quan đến những thay đổi di truyền tích lũy trong tế bào gốc tạo máu, có thể xảy ra trong nhiều tháng đến nhiều năm. Diễn tiến bệnh MDS phụ thuộc vào sự hiện diện và mức độ biểu hiện của các bất thường di truyền và phân tử. Hệ thống tiên lượng quốc tế (IPSS: International prognostic scoring system) và IPSS sửa đổi (IPSS-R: International Prognostic Scoring System - Revised) là những hệ thống phân loại được sử dụng rộng

rãi nhất. Năm 2012, các danh mục tế bào di truyền đã được thêm vào IPSS để tạo nên IPSS-R, giúp cải thiện sự phân nhóm tiên lượng bệnh [3]. Năm 2022, hệ thống tiên lượng phân tử quốc tế mới (IPSS-M: International Prognostic Scoring System - Molecular) ra đời bao gồm trạng thái đột biến của 31 gen ngoài bất thường di truyền tế bào, tỉ lệ tế bào non trong tủy xương, nồng độ hemoglobin và số lượng tiểu cầu [4]. Việc bổ sung thông tin phân tử giúp phân nhóm tiên lượng bệnh chính xác hơn và hỗ trợ xác định kế hoạch điều trị. Hơn nữa, việc xác định các tổn thương di truyền hình thành có thể giúp thiết kế điều trị cá thể hóa nhằm cải thiện kết quả. Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, chúng tôi đã triển khai kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS) khảo sát đột biến gen trong bệnh lý loạn sinh tủy. Nghiên cứu này nhằm thống kê tỉ lệ đột biến gen thường gặp ở người bệnh loạn sinh tủy tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dân số nghiên cứu: Người bệnh loạn sinh tủy, mới chẩn đoán tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 07/2024.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Người bệnh được chẩn đoán loạn sinh tủy dựa trên kết quả hình thái tế bào và hoặc mô bệnh học tủy xương theo tiêu chuẩn WHO 2022.

- Mẫu tủy của người bệnh được chỉ định giải trình tự gen bằng kỹ thuật NGS.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- **Địa điểm:** Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Di truyền học phân tử, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

- **Thời gian:** Từ 08/2024 đến 10/2024.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hàng loạt ca, hồi cứu..

Phương pháp tiến hành:

- Mẫu tủy của người bệnh trong chống đông bằng EDTA, sẽ được ly trích DNA bằng ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System kit (Promega, Mỹ). DNA sau đó được định lượng bằng máy Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific).

- Giải trình tự NGS được thực hiện trên 40 gen của ung thư dòng tủy theo kit Ampliseq for Illumina Myeloid panel (Illumina, Mỹ). Trình tự được tổng hợp và đọc trên hệ thống MiSeq theo hướng dẫn của nhà sản xuất với bộ hóa chất Miseq Reagent Kit V2 (Illumina, San Diego, Mỹ). Phân tích dữ liệu và đánh giá chất lượng để gọi các biến thể đơn nucleotide và phân tích các mất đoạn, chèn đoạn,... được thực hiện trên phần mềm CLC Genomics Workbench 25. Các biến thể được ghi nhận để đưa vào các phân tích tiếp theo nếu độ phủ tại vị trí đó tối thiểu đạt 100x, với tần suất alen trên 2%.

- Các biến thể được phân tích tiếp theo với các cơ sở dữ liệu như Clinvar, InterVar, PolyPhen-2, MutationTaster và Exome

Aggregation Consortium (ExAC) và các cơ sở dữ liệu khác. Một số biến thể mới hoặc các biến thể chưa rõ ý nghĩa hoặc có thể có liên quan đến cơ chế bệnh sinh được phát hiện sẽ được xác minh bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

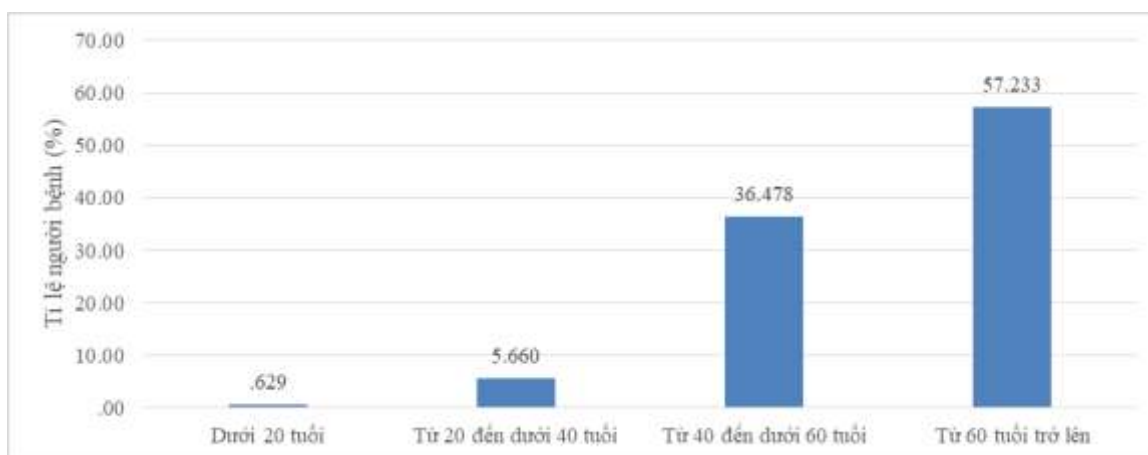
Panel NGS

Panel gồm 40 gen thường gặp trong bệnh lý dòng tủy: *ABL1, ASXL1, BCOR, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, FLT3, GATA2, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, KIT, KRAS, MPL, MYD88, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF8, PTPN11, RAD21, RB1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2*.

Thu thập và xử lý số liệu: Dữ liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01 năm 2023 đến tháng 07 năm 2024, chúng tôi khảo sát đột biến gen bằng kỹ thuật NGS trên 159 người bệnh loạn sinh tủy, tuổi lúc chẩn đoán từ 5 đến 86 tuổi, trung vị là 62 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,18/1.

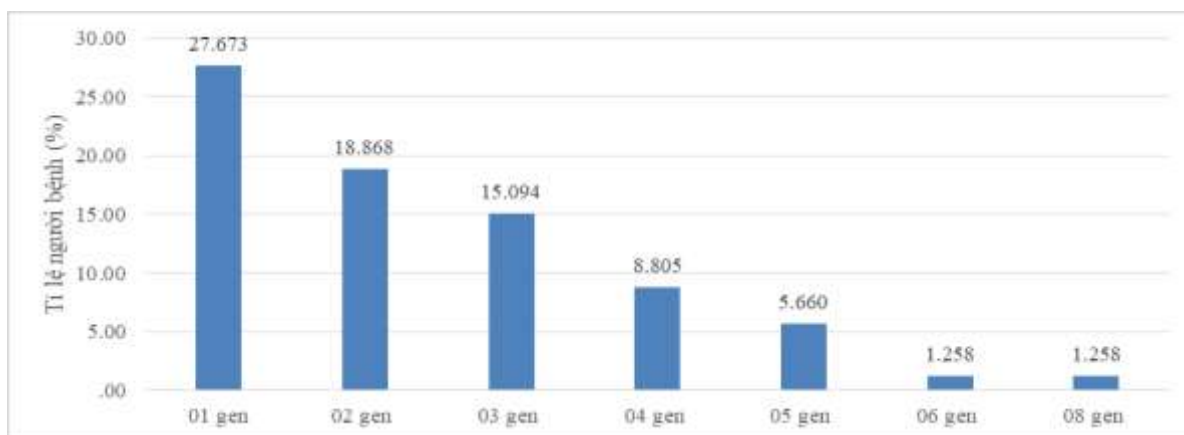


Sơ đồ 1. Phân bố tuổi của người bệnh trong nghiên cứu

Như vậy, người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là người lớn tuổi, 93,8% người bệnh từ 40 tuổi trở lên, trong đó nhóm trên 60 tuổi chiếm 57,2%.

Qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy có

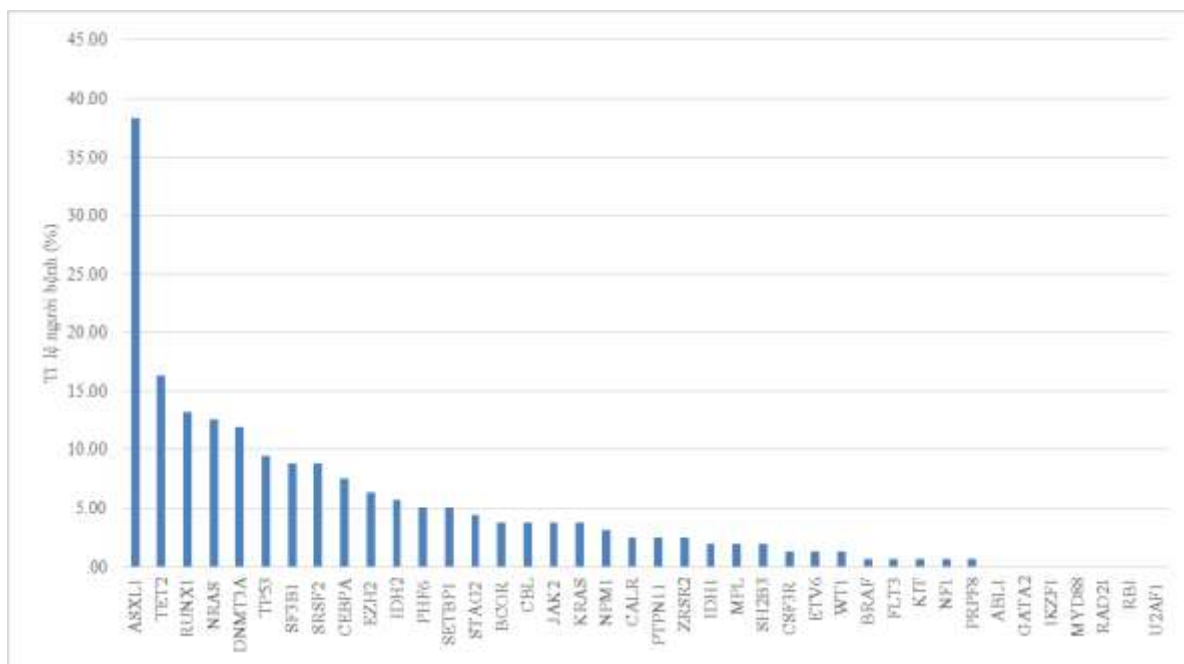
78,6% người bệnh có ít nhất một đột biến gen. Số gen mang đột biến của người bệnh trong nghiên cứu dao động từ 01 đến 08 gen, tỉ lệ phân bố được biểu diễn theo sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Số gen mang đột biến ở người bệnh trong nghiên cứu

Trong số những người bệnh mang đột biến gen, có 27,7% (44/159) người bệnh có 1 gen mang đột biến, 18,9% (30/159) người bệnh có 2 gen mang đột biến, 15,1% (24/159) người bệnh có 3 gen mang đột biến,

8,8% (14/159) người bệnh có 4 gen mang đột biến, 5,7% (9/159) người bệnh có 5 gen mang đột biến, 1,3% (2/159) người bệnh có 6 gen mang đột biến và 1,3% (2/159) người bệnh có 8 gen mang đột biến.



Sơ đồ 3. Phổ đột biến gen của người bệnh loạn sinh tủy

Chúng tôi nhận thấy 10 gen thường đột biến trong quần thể nghiên cứu theo thứ tự là: *ASXL1* chiếm tỉ lệ cao nhất (38,4%), kế đến là *TET2* (16,4%), *RUNX1* (13,2%), *NRAS* (12,6%), *DNMT3A* (11,9%), *TP53* (9,4%), *SF3B1* (8,8%), *SRSF2* (8,8%), *CEBPA* (7,5%), *EZH2* (6,3%). Một số gen không ghi nhận đột biến ở quần thể người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi: *ABL1*, *GATA2*, *IKZF1*, *MYD88*, *RAD21*, *RBI*, *U2AF1*.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi khảo sát trên 159 người bệnh MDS mới chẩn đoán, nhận thấy người bệnh chủ yếu là người lớn tuổi, tuổi trung vị là 62 tuổi, có 57,2% người bệnh trên 60 tuổi. Tuổi của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Maurya N. và cộng sự (trung vị 52 tuổi với 56,6% người bệnh dưới 59 tuổi) [6] và thấp hơn nghiên cứu của Nazha A. và cộng sự (trung vị 70 tuổi) [7] cũng như nghiên cứu của Haferlach T. và cộng sự (trung vị 72,8 tuổi với 13,5% người bệnh dưới 59 tuổi) [8]. Nhìn chung, MDS là một căn bệnh của người cao tuổi với độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 71 tuổi và tỷ lệ mắc bệnh tăng mạnh được báo cáo sau thập kỷ thứ sáu của cuộc đời, điều này liên quan với tần suất xuất hiện của các đột biến dòng tế bào tạo máu (clonal hematopoiesis) ở người lớn tuổi [8].

Tỉ lệ người bệnh mang đột biến gen trong nghiên cứu của chúng tôi là 78,6%, tương đồng nghiên cứu của Wu J. và cộng sự (77%) [5], Maurya N. và cộng sự (73%) [6] và thấp hơn nghiên cứu của Nazha A. và cộng sự (85%) [7], Haferlach T. và cộng sự (89,5%) [8]. Sự khác biệt có thể giải thích do người bệnh trong nghiên cứu của Haferlach T. lớn tuổi hơn nghiên cứu của chúng tôi, có thể gia

tăng tích lũy các đột biến dòng tế bào tạo máu theo tuổi. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Wu J. và cộng sự, số đột biến gen ở người ≥ 60 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm < 60 tuổi [5].

Số lượng đột biến gen là một trong những yếu tố tiên lượng, sự khác biệt về thời gian sống toàn bộ trung vị giữa các nhóm: không đột biến gen, có 1 đến 2 đột biến, có 3 đến 5 đột biến và hơn 5 đột biến gen có ý nghĩa thống kê [7]. Điều này cho thấy điểm mạnh của kỹ thuật NGS, cho phép đánh giá đồng thời nhiều gen trong cùng một lần khảo sát. Chúng tôi khảo sát thấy có 46,6% người bệnh có 1 đến 2 đột biến gen, 23,9% người bệnh có 3 đến 4 đột biến gen, 8,3% người bệnh có từ 5 đột biến gen trở lên. Tỉ lệ người mang 3 đột biến trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Nazha A. và cộng sự (41%) [7], có thể giải thích do người bệnh trong nghiên cứu của Nazha A. lớn tuổi hơn nghiên cứu của chúng tôi, tích lũy các đột biến dòng tế bào tạo máu theo tuổi. Trong khi đó, khi so với người bệnh trong nghiên cứu của Maurya N. và cộng sự (với tuổi trung vị thấp hơn nghiên cứu chúng tôi), tỉ lệ người bệnh mang từ 2 đột biến gen trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi là 51,1%, cao hơn nghiên cứu của Maurya N. (29,6%) [6].

Về phổ đột biến gen, chúng tôi nhận thấy 10 gen thường đột biến gồm *ASXL1* (38,4%), *TET2* (16,4%), *RUNX1* (13,2%), *NRAS* (12,6%), *DNMT3A* (11,9%), *TP53* (9,4%), *SF3B1* (8,8%), *SRSF2* (8,8%), *CEBPA* (7,5%), *EZH2* (6,3%). Phổ đột biến thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi khác một số nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu Maurya N. và cộng sự ghi nhận các gen thường đột biến là *SF3B1* (25,2%), *SRSF2* (19%), *U2AF1* (14,4%), *ASXL1* (9,9%),

RUNX1 (9,9%), *TET2* (9%), *TP53* (9%), *ATM* (6,3%), *NRAS* (5,4%) and *JAK2/3* (5,4%) gen và ở nhóm người bệnh lớn tuổi, thường gặp đột biến liên quan nhóm gen methyl hóa và hydroxyl-methyl hóa DNA related gene (*DNMT3A*, *IDH1/2* và *TET2*) [6]. Nghiên cứu của Wu J. và cộng sự cho thấy các gen thường đột biến gồm *U2AF1* (22%), *ASXL1* (18%), *RUNX1* (12%), *SF3B1* (11%) và *TP53* (10%) [5]. Sự khác biệt về phổ đột biến ghi nhận có thể do chủng tộc và tuổi của người bệnh. Chúng tôi không ghi nhận người bệnh nào có đột biến gen *U2AF1* trong khi đây là gen thường gặp trong 2 nghiên cứu trên. Wu J. và cộng sự nhận thấy rằng đột biến gen *U2AF1* thường gặp nhất ở người bệnh < 60 tuổi. Trong khi đó, gần 2/3 số người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi $\geq$ 60 tuổi. Khi so sánh với nghiên cứu của Haferlach T. và cộng sự, phổ gen thường đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu này, tuy có khác biệt về tần suất xuất hiện, có thể do khác biệt về chủng tộc. Các gen đột biến thường gặp trong nghiên cứu của Haferlach T. và cộng sự gồm *TET2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *DNMT3A* [8]. Tương tự, Nazha A. và cộng sự ghi nhận các đột biến gen thường gặp gồm *ASXL1* (31%), *TET2* (22%), *SRSF2* (23%), *RUNX1* (15%), *DNMT3A* (14%) và *SF3B1* (12%) [7].

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật NGS đã tạo cơ hội để xác định các bất thường cấp độ sinh học phân tử ở người bệnh loạn sinh tủy. Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ mang đột biến gen ở người bệnh loạn sinh tủy rất cao. Chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của phổ đột biến này đến đáp ứng điều trị và khả năng sống còn của người bệnh loạn sinh tủy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cogle, C.R., et al., Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm: high number of uncaptured cases by cancer registries. *Blood*, 2011. 117(26): p. 7121-5.
2. Lee, W.-H., et al., Comparison of the 2022 world health organization classification and international consensus classification in myelodysplastic syndromes/neoplasms. *Blood Cancer Journal*, 2024. 14(1): p. 57.
3. Schanz, J., et al., New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol*, 2012. 30(8): p. 820-9.
4. Bernard, E., et al., Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*, 2022. 1(7): p. EVIDoA2200008.
5. Wu, J., et al., IPSS-M has greater survival predictive accuracy compared with IPSS-R in persons $\geq$ 60 years with myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol Oncol*, 2022. 11(1): p. 73.
6. Maurya, N., et al., Comprehensive analysis of genetic factors predicting overall survival in Myelodysplastic syndromes. *Scientific Reports*, 2022. 12(1): p. 5925.
7. Nazha, A., et al., Genomic Biomarkers to Predict Resistance to Hypomethylating Agents in Patients With Myelodysplastic Syndromes Using Artificial Intelligence. *JCO Precis Oncol*, 2019. 3.
8. Haferlach, T., et al., Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 2014. 28(2): p. 241-247.

BƯỚC ĐẦU KHẢO SÁT BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN GEN TP53 BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI Ở BỆNH NHÂN LƠ XÊ MI KINH DÒNG LYMPHO TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Lê Quốc Anh^{1,3}, Nguyễn Thanh Ngọc Bình¹, Nguyễn Quốc Nhật¹,
Nguyễn Quang Tùng^{1,3}, Dương Quốc Chính^{1,2}

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Bất thường di truyền gen *TP53* ở bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho (CLL). **Mục tiêu:** Xác định các biến thể di truyền trên gen *TP53* ở bệnh nhân CLL bằng kỹ thuật giải trình tự gen thể hệ mới (NGS); mô tả đặc điểm của các biến thể đó. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả loạt ca, sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thể hệ mới để phân tích gen *TP53* từ mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân. **Kết quả:** Thu thập được mẫu máu ngoại vi của 22 bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho và tiến hành giải trình tự gen *TP53* thành công. Đã phát hiện 4 biến thể gây bệnh gồm c.536A>G, c.584T>C, c.824G>T và c.844C>T. Biến thể di truyền gen *TP53* lành tính phát hiện được nhiều nhất là c.215C>G. **Kết luận:** Chúng tôi đã giải trình tự thành công gen *TP53* của bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho bằng kỹ thuật NGS và xác định được một số bất thường di truyền gây bệnh.

Từ khoá: Lơ xê mi kinh dòng lympho, CLL, *TP53*, NGS, giải trình tự gen thể hệ mới.

SUMMARY

INVESTIGATION OF TP53 GENETIC ABNORMALITIES BY NEXT GENERATION SEQUENCING IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Background: Genetic abnormalities of *TP53* gene in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion. **Objectives:** Identification of genetic abnormalities in the *TP53* gene in CLL patients using next-generation sequencing (NGS) technology; analysis of characteristics and clinical significance of these abnormalities. **Subjects and methods:** Cases series, employing NGS to analyze *TP53* gene mutations from peripheral blood samples. **Results:** Peripheral blood samples were collected from 22 patients. Detected 4 pathogenic *TP53* variants, including c.536A>G, c.584T>C, c.824G>T and c.844C>T. The most commonly benign *TP53* variant was c.215C>G. **Conclusions:** We successfully sequenced the *TP53* gene in patients with chronic lymphocytic leukemia by NGS and detected pathogenic genetic abnormalities.

¹Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính

SĐT: 0962168505

Email: chinhdq.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, CLL, TP53, NGS, next-generation sequencing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lơ xê mi kinh dòng lympho (chronic lymphocytic leukemia - CLL) là một bệnh ác tính thuộc nhóm bệnh tân sinh tế bào lympho B trưởng thành theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới [1], với đặc trưng là sự gia tăng của một dòng lympho B bất thường bộc lộ các kháng nguyên bề mặt là CD19, CD20, CD23 và CD5 trong máu ngoại vi [2]. Diễn biến lâm sàng của CLL có thể rất khác nhau giữa các bệnh nhân nên cần sử dụng các thang điểm phân loại tiên lượng để quyết định thời điểm điều trị cũng như lựa chọn phương pháp điều trị [3]. Trong đó, thông tin về bất thường di truyền gen TP53 là một trong những yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh nhân.

Gen *TP53* nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 17 (17p13.1), bao gồm 11 exon, 10 intron, mã hóa protein p53 có vai trò quan trọng trong cơ chế ức chế ung thư ở người. Trong bệnh CLL, bất thường di truyền gen *TP53* bao gồm 2 dạng chính: đột biến mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17 (tương ứng mất gen *TP53*) và đột biến của gen *TP53*; hai dạng này có vai trò tiên lượng độc lập với nhau và đều cho phép dự đoán tiên lượng xấu [4, 5]. Với đột biến mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17, viết tắt: del(17p), kỹ thuật được sử dụng để phát hiện là lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescence in situ hybridization - FISH) và hiện đang được thực hiện thường quy tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Trong khi đó, để phát hiện những đột biến trên gen *TP53*, kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (next-generation sequencing - NGS) được khuyến cáo [6]. NGS là một kỹ thuật kết hợp giữa

sinh học và tin học, có khả năng giải trình tự đồng thời hàng triệu đoạn gen, nên rất phù hợp để giải trình tự gen và phát hiện bất thường di truyền cho các mẫu bệnh phẩm chứa cả tế bào ung thư mang bất thường di truyền và tế bào lành như trong bệnh CLL. Những bất thường di truyền của gen *TP53* mà NGS có thể phát hiện được bao gồm đột biến thay thế nucleotid và đột biến thêm/mất nucleotid (đặc biệt chính xác với những đột biến thêm/mất dưới 10 nucleotid).

Tại Việt Nam, cho tới nay vẫn còn rất ít nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật NGS để phát hiện bất thường di truyền của gen *TP53* trên bệnh nhân CLL, và kỹ thuật này cũng chưa được triển khai thường quy trong thực hành lâm sàng ở nhiều cơ sở điều trị chuyên khoa huyết học. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

(01) Xác định các biến thể di truyền của gen TP53 ở bệnh nhân CLL bằng kỹ thuật NGS

(02) Bước đầu mô tả đặc điểm các biến thể di truyền của gen TP53 ở bệnh nhân CLL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 22 bệnh nhân CLL đã được chẩn đoán và điều trị tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả loạt ca.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng: Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định CLL tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Tại thời điểm giải trình tự, số lượng bạch cầu lympho máu ngoại vi phải lớn hơn 10 G/l.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện từ những bệnh nhân đến khám hoặc điều trị nội trú tại Viện trong thời gian từ tháng 2/2024 đến tháng 5/2024.

Phương pháp tiến hành:

Mẫu bệnh phẩm được sử dụng là máu ngoại vi chống đông bằng EDTA với số lượng bạch cầu lympho máu ngoại vi > 10 G/l theo khuyến cáo của Nhóm sáng kiến nghiên cứu châu Âu về CLL (European Research Initiative on CLL - ERIC) [6]. Vật liệu di truyền (RNA) từ mẫu bệnh phẩm được tách chiết bằng bộ sinh phẩm Invisorb Spin Universal kit (Invitek, Đức), sau đó tổng hợp DNA bổ sung (cDNA) bằng bộ sinh phẩm qScript Flex cDNA Synthesis kit (Quantabio, Hoa Kỳ). Tiếp theo gen *TP53* được khuếch đại bằng PCR, sử dụng bộ sinh phẩm Q5 Hot Start High-Fidelity 2X Master Mix (New England Biolabs, Hoa Kỳ) với cặp mồi đặc hiệu (Bảng 1). Thư viện DNA của

gen *TP53* sẽ được chuẩn bị bằng bộ sinh phẩm Nextera XT sample Prep kit (Illumina, Hoa Kỳ). Sản phẩm thư viện DNA sau đó được tinh sạch bằng bộ sinh phẩm Agencourt Ampure XP (Beckman Coulter, Hoa Kỳ) và được kiểm tra nồng độ bằng máy đo Qubit 2.0 cùng bộ sinh phẩm Qubit dsDNA HS Assay kit (Thermo Fisher, Hoa Kỳ). Cuối cùng, thư viện DNA gen *TP53* được giải trình tự trên máy Illumina Miseq với bộ hóa chất Miseq Reagent Kits v2 300 (Illumina, Hoa Kỳ). Dữ liệu giải trình tự gen được phân tích bằng phần mềm CLC Genomic Workbench (Qiagen, Đức), sử dụng gen tham chiếu RefGene NM_000546.5 để phát hiện các biến thể của gen *TP53*.

Bảng 1. Trình tự mồi cho phản ứng khuếch đại gen *TP53*

Tên mồi	Trình tự mồi (5'-3')
TP53 F1	GAGCCGCAGTCAGATCCTAG
TP53 R1	ACCGTACTAACCAGGGAAGC

Tiêu chí đánh giá biến thể di truyền:

- Ngưỡng đánh giá (cut-off): Chỉ ghi nhận các biến thể có tần số xuất hiện (variant allele frequency - VAF) $\geq 5\%$.
- Mô tả biến thể: Sử dụng danh pháp của Hiệp hội về Biến thể của Hệ gen Người (Human Genome Variation Society - HGVS) [7].
- Phân loại biến thể theo tác động lên sự tổng hợp protein: sai nghĩa (thay thế 1 nucleotid dẫn tới thay thế acid amin), vô nghĩa (thay thế 1 nucleotid dẫn tới mã kết thúc), dịch khung (thêm/mất nucleotid gây thay đổi khung đọc và làm thay đổi toàn bộ acid amin từ vị trí xảy ra đột biến).
- Đánh giá mức độ ảnh hưởng của biến thể theo Trường môn Di truyền Y học và Hệ gen Hoa Kỳ (American College of Medical

Genetics and Genomics - ACMG) với 5 mức:

- + Gây bệnh (pathogenic): biến thể có bằng chứng rõ ràng cho thấy gây ra bệnh.
- + Có khả năng gây bệnh (likely pathogenic): biến thể này có nhiều bằng chứng hỗ trợ rằng nó gây bệnh, nhưng chưa đủ để khẳng định chắc chắn.
- + Chưa rõ ý nghĩa (variant of uncertain significance, viết tắt: VUS): hiện chưa có đủ dữ liệu để xác định biến thể này có gây bệnh hay không.
- + Có khả năng lành tính (likely benign): biến thể có bằng chứng cho thấy không gây bệnh, nhưng chưa đủ để khẳng định hoàn toàn.
- + Lành tính (benign): biến thể có bằng chứng rõ ràng rằng không liên quan đến bệnh.

- Cơ sở dữ liệu được sử dụng để đối chiếu: trang web The TP53 (UMD database) (<http://p53.fr>) [8], The TP53 Database (<https://tp53.cancer.gov>) [9], ClinGen TP53 Variant Curation Expert Panel (<https://erepo.clinicalgenome.org/evrepo/ui/classifications?matchMode=exact&gene=TP53>) [10], ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) [11], công cụ Seshat (công cụ phân tích ý nghĩa biến thể TP53) (<http://vps338341.ovh.net>) [12].

Xử lý số liệu: Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Từ tháng 2/2025 đến tháng 5/2025 chúng tôi đã thu được mẫu bệnh phẩm máu ngoại vi của 26 bệnh nhân CLL, trong đó có 4 mẫu không đủ số lượng bạch cầu lympho máu ngoại vi ($<10 \text{ G/l}$). Trong 22 bệnh nhân còn lại, có 10 bệnh nhân nam và 12 bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình khi chẩn đoán CLL của các bệnh nhân là $61,4 \pm 10,0$, bệnh nhân ít tuổi nhất là 32 tuổi (và cũng là bệnh nhân duy nhất dưới 40 tuổi), bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 75 tuổi.

Bảng 2. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu ($n=22$)

Giới	
Nam	10 (45,5%)
Nữ	12 (54,5%)
Tuổi khi chẩn đoán (năm)	
Trung bình ($X \pm SD$)	$61,4 \pm 10,0$
Ít tuổi nhất	32
Lớn tuổi nhất	75
Số lượng lympho máu ngoại vi (thời điểm giải trình tự gen, G/l)	
Trung bình ($X \pm SD$)	$43,6 \pm 40,2$
Thấp nhất	11,5
Cao nhất	160,0
Tỷ lệ lympho máu ngoại vi (%)	
Trung bình ($X \pm SD$)	$84,1 \pm 7,68$
Thấp nhất	66
Cao nhất	94

Ghi chú: n : cỡ mẫu, X : giá trị trung bình, SD : độ lệch chuẩn

3.2. Kết quả xác định các biến thể di truyền của gen TP53 ở bệnh nhân CLL bằng kỹ thuật NGS

Cả 22 bệnh nhân đều được giải trình tự thành công, với thông số $Q30 > 90\%$.

Có 3 bệnh nhân (13,6%) phát hiện được 2 biến thể, 14 bệnh nhân phát hiện được 1 biến thể (63,6%) và 5 bệnh nhân không phát hiện biến thể nào so với gen tham chiếu (22,7%).

Kết quả xác định biến thể di truyền gen TP53 được thể hiện ở Bảng 3:

Bảng 3. Kết quả xác định biến thể di truyền gen TP53 trên bệnh nhân CLL (n=22)

Đánh giá kết quả xác định biến thể di truyền gen TP53 trên bệnh nhân CLL (N=22)

Số biến thể trên mỗi bệnh nhân	Số lượng bệnh nhân (tỷ lệ %)	
2 biến thể	3 (13,6%)	
1 biến thể	14 (63,6%)	
Không phát hiện biến thể	5 (22,7%)	
Số lượng biến thể phát hiện được: 6 biến thể		
Loại biến thể	Tỷ lệ (%)	
Sai nghĩa	100	
Vô nghĩa	0	
Dịch khung	0	
Danh sách các biến thể phát hiện được		
Tên biến thể (thay đổi nucleotid*)	Số lượng bệnh nhân (tỷ lệ %)	VAF (%)
c.188C>T	2 (9,1%)	44,9 và 48,6 ^a
c.215C>G	14 (63,6%)	(57,1; 99,7) ^b
c.536A>G	1 (4,5%)	90,2
c.584T>C	1 (4,5%)	85,1
c.824G>T	1 (4,5%)	21,5
c.844C>T	1 (4,5%)	13,3

Ghi chú: n: cỡ mẫu; * Gen TP53 tham chiếu: NM_000546.5;

VAF: tần số xuất hiện của biến thể ở mỗi bệnh nhân

a: VAF của c.188C>T ở hai bệnh nhân mang biến thể này lần lượt là 44.9% và 48.6%

b: VAF của c.215C>G ở những bệnh nhân mang biến thể này nằm trong khoảng từ 57,1% đến 99,7%

3.3. Đặc điểm các biến thể di truyền gen TP53

Biến thể di truyền lành tính phát hiện

hiều nhất là c.215C>G với 14 trường hợp, chiếm 63,6%, tiếp theo là c.188C>T với 2 trường hợp, chiếm 9,1% (một trong hai trường hợp này cũng mang biến thể c.215C>G).

Biến thể di truyền gây bệnh bao gồm: c.584T>C (phát hiện trên 1 bệnh nhân, chiếm 4,5%, trường hợp này cũng mang biến thể c.215C>G), c.536A>G (1 bệnh nhân, chiếm 4,5%), c.824G>T (1 bệnh nhân, chiếm 4,5%) và c.844C>T (phát hiện trên cùng bệnh nhân mang biến thể c.824G>T, chiếm 4,5%).

Bảng 4. Đặc điểm các biến thể di truyền gen TP53 phát hiện trong nghiên cứu

TT	Biến thể (thay đổi nucleotide*)	Thay đổi acid amin**	Exon	Domain (trên protein p53)	Phân loại tác động theo ACMG
5	c.188C>T	p.(Ala63Val)	4	Transactivation TAD2	Lành tính
6	c.215C>G	p.(Pro72Arg)	4	Proline rich	Lành tính
2	c.536A>G	p.(His179Arg)	5	HCD III – DNA binding	Gây bệnh
1	c.584T>C	p.(Ile195Thr)	6	DNA binding	Gây bệnh
3	c.824G>T	p.(Cys275Phe)	8	HCD V – DNA binding	Gây bệnh
4	c.844C>T	p.(Arg282Trp)	8	HCD V – DNA binding	Gây bệnh

Ghi chú: * Gen TP53 tham chiếu: NM_000546.5; ** Protein p53 tham chiếu: NP_000537.3

IV. BÀN LUẬN

Bệnh lơ xê mi kinh dòng lympho là một bệnh ác tính huyết học chủ yếu gặp ở người lớn tuổi và có đặc điểm lâm sàng rất biến thiên: một số bệnh nhân có thể sống được rất nhiều năm mà hầu như không gặp vấn đề gì, song cũng có những bệnh nhân sớm xuất hiện các biến chứng và có tuổi thọ ngắn. Trong các yếu tố giúp tiên lượng CLL, tình trạng bất thường di truyền gen *TP53* có ý nghĩa quan trọng. Cụ thể là những bệnh nhân mang đột biến *del(17p)* hoặc đột biến gen *TP53* có tiên lượng xấu và cần được điều trị bằng các thuốc nhắm đích như thuốc ức chế Bruton kinase hoặc thuốc ức chế BCL2 [13]. Bất thường di truyền gen *TP53* cũng có thể thay đổi trong quá trình điều trị, đặc biệt là ở những bệnh nhân tái phát hoặc kháng thuốc. Người ta thấy rằng tỉ lệ gặp đột biến gen *TP53* ở bệnh nhân chưa điều trị chỉ là 5-10%, và tỉ lệ này sẽ tăng dần ở những nhóm bệnh nhân kháng trị và tái phát, đặc biệt là những bệnh nhân từng trải qua hóa trị liệu miễn dịch [6]. Do đó xét nghiệm phát hiện bất thường di truyền gen *TP53* nên được thực hiện ở cả thời điểm chẩn đoán ban đầu (trước điều trị lần đầu tiên) và khi có dấu hiệu bệnh tiến triển, kháng thuốc hoặc tái phát, tức là trước mọi thời điểm ra quyết định thay đổi chiến lược điều trị.

Theo khuyến cáo của ERIC, để phân tích đột biến gen *TP53*, kỹ thuật NGS là giải pháp nên được lựa chọn [6]. Kỹ thuật giải trình tự gen Sanger cũng có thể được sử dụng, tuy nhiên kỹ thuật này bị giới hạn bởi thông lượng thấp nên nguy cơ âm tính giả sẽ cao ở những trường hợp mà mẫu bệnh phẩm chứa ít tế bào CLL. Bản chất của kỹ thuật NGS là khuếch đại gen mục tiêu cần giải trình tự lên thành nhiều bản sao, dùng enzyme để cắt các bản sao đó thành tập hợp

rất nhiều đoạn ngắn ngẫu nhiên (gọi là thư viện), gắn adaptor, mã phân biệt rồi giải trình tự đồng thời tất cả các đoạn gen ngắn đó; cuối cùng thông tin về trình tự của các đoạn gen ngắn được máy tính sắp xếp lại theo gen tham chiếu để tìm kiếm sự sai khác trong trình tự gen của mẫu phân tích. Như vậy có thể thấy kỹ thuật NGS là một phương pháp kết hợp phân tích sinh học và máy tính để tìm ra trình tự của đoạn gen dài dựa trên đọc trình tự và lắp ghép các đoạn gen ngắn. Việc phân tích các bất thường di truyền sau đó chính là đối chiếu với gen tham chiếu để tìm ra những điểm khác biệt.

Khi áp dụng kỹ thuật giải trình tự gen NGS để phân tích gen *TP53* ở bệnh nhân CLL, ERIC khuyến cáo nên sử dụng mẫu đầu vào là máu ngoại vi với số lượng tế bào lympho tuyệt đối lớn hơn 10 G/l. Mục đích là để thu được nhiều tế bào ung thư nhất có thể, tăng xác suất phát hiện được bất thường di truyền. Nếu tiêu chuẩn này không được đáp ứng, cần chọn loại mẫu bệnh phẩm khác (dịch tủy xương hoặc hạch), hoặc áp dụng các phương pháp tách dòng tế bào, cụ thể ở đây chúng ta cần tách dòng lympho dương tính với CD19 [6]. Tuy nhiên bước tách dòng tế bào này có thể làm tăng chi phí, kéo dài thời gian và yêu cầu nhiều nhân lực hơn cho xét nghiệm. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có số lượng lympho máu ngoại vi >10 G/l, đồng thời tế bào lympho chiếm tỷ lệ cao trong công thức bạch cầu, nên có xác suất cao thu được nhiều tế bào ung thư phục vụ cho việc giải trình tự và phát hiện bất thường di truyền.

Khi phân tích kết quả giải trình tự NGS, cần chú ý đến tần số xuất hiện của biến thể (VAF). Tần số xuất hiện của một biến thể là số lần ghi nhận nucleotid bị thay đổi (so với gen tham chiếu) trên tổng số lần đọc tại vị trí

xảy ra sự thay đổi đó. Chú ý là VAF của biến thể không tương đồng với tỉ lệ tế bào mang biến thể hay tỉ lệ tế bào ung thư trong mẫu, vì một biến thể có thể tồn tại trong tế bào ở trạng thái đồng hợp tử, dị hợp tử. Khi phân tích kết quả giải trình tự và ghi nhận các biến thể di truyền phát hiện được, mỗi phòng xét nghiệm cần đưa ra một giới hạn tối thiểu dành cho VAF để hạn chế việc ghi nhận nhầm cả những biến đổi ngẫu nhiên xảy ra do lỗi tổng hợp trong quá trình tách DNA, chuẩn bị thư viện và giải trình tự [6]. Chúng tôi lựa chọn giới hạn tối thiểu của VAF trong nghiên cứu này là 5% theo hướng dẫn của ERIC; điều này có nghĩa là nếu biến thể chúng tôi ghi nhận được có $\text{VAF} \geq 5\%$ thì khả năng cao đây là một biến thể thực sự tồn tại trong cơ thể bệnh nhân chứ không phải là lỗi xuất hiện trong quá trình giải trình tự.

Protein do gen *TP53* mã hóa có tên là p53, đây là một protein quan trọng tham gia sửa chữa DNA, kiểm soát chu kỳ tế bào và quá trình chết tế bào theo chương trình, vì vậy nó có vai trò lớn trong việc chống lại sự phát sinh ung thư. Đột biến bẩm sinh gây tổn thương gen *TP53* gây ra hội chứng Li Fraumeni là một hội chứng mà người bệnh mắc liên tiếp nhiều loại ung thư ở tuổi trẻ (tuy nhiên vì bệnh CLL thường xuất hiện muộn nên có vẻ ít liên quan tới hội chứng này, và phần lớn bất thường di truyền *TP53* gặp trong CLL được xem là mắc phải). Protein p53 được cấu tạo bởi 5 miền chức năng: miền chuyển hoạt (transactivation domain – TAD), miền giàu proline (proline rich), miền gắn DNA (DNA binding), miền tín hiệu định vị nhân (nuclear localisation signal – NLS), miền tetramer hóa (tetramerization – TET) và miền C tận (C-terminal domain – CTD). Trong miền chuyển hoạt lại có miền bảo tồn cao I (highly

conserved domain I - HCD I), còn miền gắn DNA chứa 4 miền HCD II, III, IV và V. Do chức năng của protein p53 trong tế bào là cực kỳ phức tạp nên cần thận trọng khi diễn giải tác động của biến thể di truyền tới chức năng của protein cũng như ý nghĩa lâm sàng của biến thể đó. Bởi vậy, chúng tôi phải dựa trên nhiều cơ sở dữ liệu (trang web The TP53 - UMD database [8], The *TP53* Database [9], ClinGen *TP53* Variant Curation Expert Panel [10], ClinVar [11], công cụ Seshat [12]) và hướng dẫn diễn giải kết quả giải trình tự của ERIC năm 2024 [6] để tham khảo và đưa ra nhận định về ý nghĩa lâm sàng của biến thể tìm được.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phát hiện được một số biến thể di truyền gây bệnh (tương ứng với thuật ngữ “đột biến” hay dùng trong thực hành lâm sàng) bao gồm c.536A>G, c.584T>C, c.824G>T và c.844C>T. Tại Việt Nam đã từng có một nghiên cứu năm 2022 tiến hành giải trình tự gen *TP53* trên 7 bệnh nhân CLL mới chẩn đoán, tuy nhiên không phát hiện thấy biến thể di truyền gây bệnh, có thể do số lượng bệnh nhân ít [14]. Cả 4 biến thể chúng tôi tìm được nói trên đều từng được ghi nhận ở bệnh nhân CLL, cụ thể theo cơ sở dữ liệu UMD năm 2017 thì biến thể c.536A>G được báo cáo ở 26 trường hợp CLL, c.584T>C ở 19 trường hợp, c.824G>T ở 13 trường hợp và c.844C>T ở 19 trường hợp [8]. Các biến thể này đều gây ra những biến đổi acid amin trong miền gắn DNA (DNA binding) của protein p53, gây bất hoạt chức năng của protein này và đều được phân loại là gây bệnh theo các cơ sở dữ liệu về biến thể di truyền *TP53* mà chúng tôi tham khảo [8, 9, 11]. Những bệnh nhân mang các biến thể này được dự đoán là sẽ có diễn biến bất lợi và nên được điều trị bằng thuốc nhắm đích [13].

Bên cạnh các biến thể gây bệnh, chúng tôi cũng phát hiện được 2 biến thể di truyền lành tính là c.215C>G và c.188C>T. Biến thể c.188C>T gây thay thế acid amin alanine ở vị trí 63 trong miền chuyển hoạt (TAD) thành valine, làm ảnh hưởng một phần tới hoạt tính protein p53 song vẫn được dự báo là không gây đe dọa (theo công cụ Seshat), và đã được cơ sở dữ liệu ClinGen TP53 Variant Curation Expert Panel [10] xếp loại là lành tính khi xem xét mối liên quan với hội chứng Li Fraumeni. Hướng dẫn của ERIC năm 2024 có đề cập rằng nếu một biến thể di truyền nào đó là lành tính đối với dòng mầm thì vẫn có thể được xem là lành tính khi phát hiện thấy biến thể đó trong mẫu mô ung thư [6], vậy nên chúng tôi nhận định biến thể c.188C>T này là lành tính. Biến thể c.215C>G gặp phổ biến ở người khỏe mạnh và đã được xếp loại là lành tính đối với dòng mầm theo ClinVar [11] nên chúng tôi chấp nhận đây cũng là một biến thể lành tính. Việc phát hiện biến thể c.215C>G ở 14 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi (chiếm 63,6%) với VAF luôn lớn hơn 50% cũng phù hợp với thực tế rằng biến thể này rất phổ biến trong cộng đồng, theo cơ sở dữ liệu ClinVar.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu của nghiên cứu vẫn còn nhỏ do đó không thể đưa ra các kết luận ngoại suy. Thứ hai, do thiếu kinh phí nên chúng tôi không tiến hành tách dòng tế bào dương tính với CD19 theo khuyến cáo của ERIC để tăng khả năng phát hiện bất thường di truyền từ các dưới nhóm của dòng tế bào ung thư, tuy nhiên chúng tôi đã khắc phục hạn chế này bằng cách chỉ chọn những mẫu bệnh phẩm có số lượng bạch cầu lympho tuyệt đối >10 G/l. Thứ ba, chúng tôi lựa chọn RNA làm vật liệu di truyền đầu vào của quy trình giải trình tự nên không thể xác định

được các biến thể di truyền ở vùng không mã hóa và vùng cắt nối. Cuối cùng, do chỉ ghi nhận những biến thể di truyền có VAF từ 5% trở lên nên chúng tôi chưa thể đảm bảo phát hiện được hết những biến thể di truyền thuộc các dòng có bất thường gen TP53 gánh nặng thấp (được định nghĩa là các biến thể di truyền gây bệnh với VAF trong khoảng dưới 10%; các dòng có bất thường gen TP53 gánh nặng thấp có khả năng sẽ trở thành dòng ưu thế khi tái phát) [6]. Thực tế là trong nghiên cứu này chúng tôi không phát hiện được biến thể nào có VAF dưới 10%.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy chúng tôi đã giải trình tự thành công gen *TP53* của bệnh nhân lơ xê mi kinh dòng lympho, phát hiện được 4 bất thường di truyền gây bệnh. Các biến thể gen *TP53* cũng đã được mô tả đầy đủ thông tin và mức độ ảnh hưởng theo danh pháp của HGVS và định nghĩa của ACMG. Tuy nhiên, nghiên cứu này còn hạn chế về cỡ mẫu, do đó cần thiết kế những nghiên cứu theo dõi dọc có cỡ mẫu lớn hơn, trên nhiều nhóm bệnh nhân hơn (có và không có đột biến IGHV, điều trị hóa trị liệu miễn dịch và điều trị thuốc nhắm đích) để có thể trả lời những câu hỏi lâm sàng gặp phải khi điều trị cho nhóm bệnh nhân CLL có bất thường gen *TP53*.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương và Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội đã cho phép chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health

- Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36, pp. 1720–1748.
2. **Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al.** Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry part B: Clinical Cytometry* 2018; 94, pp.121-128.
3. **The International CLL-IPI working group.** An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (6), pp. 779-790.
4. **Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000; 343, pp. 1910-1916.
5. **Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al.** TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28, pp. 4473-4479.
6. **Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P, et al.** ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—2024 update. *Leukemia* 2024; 38, pp. 1455–1468.
7. **den Dunnen JT, Dalglish R, Maglott DR, et al.** HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human Mutation* 2016; 37, pp. 564-569.
8. **Leroy B, Anderson M, Soussi T.** TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Human Mutation* 2014; 35, pp.672-688.
9. **de Andrade KC, Lee EE, Tookmanian EM, et al.** The TP53 Database: transition from the International Agency for Research on Cancer to the US National Cancer Institute. *Cell Death & Differentiation* 2022; 29, pp.1071–1073.
10. **Fortuno C, Lee K, Olivier M, et al.** Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. *Human Mutation* 2021; 42, pp. 223-236.
11. **Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al.** ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Research* 2018; 46(D1), pp. D1062-D1067.
12. **Tikkanen T, Leroy B, Fournier JL, et al.** Seshat: A Web service for accurate annotation, validation, and analysis of TP53 variants generated by conventional and next-generation sequencing. *Human Mutation* 2018; 39(7), pp. 925-933.
13. **Eichhorst B, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32 (1), pp. 23 – 33.
14. **Nguyễn Quốc Dũng và cộng sự.** Bước đầu khảo sát đột biến gen TP53 và IGHV trên bệnh bạch cầu mạn dòng lympho tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022; 520, 423-429.

ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH VÀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐỐI VỚI CẤP PHÁT THUỐC NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Trương Anh Thư¹, Đinh Hoàng Yến¹, Trịnh Trung Hiếu¹,
Nguyễn Đan Thanh¹, Trần Thị Thu Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mức độ hài lòng của người bệnh và các yếu tố ảnh hưởng đối với cấp phát thuốc ngoại trú. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang từ dữ liệu khảo sát người bệnh đến tiếp nhận cấp phát thuốc ngoại trú tại nhà thuốc Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ tháng 02/2024 đến tháng 04/2024. **Kết quả:** Với 398 người bệnh được khảo sát, điểm trung bình hài lòng chung của người bệnh đối với cấp phát thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học ở mức rất hài lòng với 4,57 điểm. Kết quả phân tích yếu tố khám phá (EFA) chỉ ra năm thành phần ảnh hưởng đến sự hài lòng chung là Thành phần tin cậy, Khả năng đáp ứng, Năng lực phục vụ người bệnh, Thái độ ứng xử của nhân viên y tế và Cơ sở vật chất; quyết định 52,1% mức độ hài lòng của người bệnh (R^2 hiệu chỉnh = 0,521). Hệ số hồi quy riêng phần trong thành phần Thái độ ứng xử của nhân viên y tế có giá trị lớn nhất là 0,359 ($p < 0,05$) cho thấy thái độ ứng xử của nhân viên y tế có ảnh hưởng nhiều nhất đến sự hài lòng của người bệnh. **Kết luận:** Nghiên cứu nhìn chung cho thấy người bệnh rất hài lòng với hoạt động

cấp phát thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Cần khắc phục, cải thiện những góp ý ghi nhận được để nâng cao hơn nữa sự hài lòng người bệnh.

Từ khóa: Cấp phát thuốc, sự hài lòng, Bệnh viện Truyền máu Huyết học.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PATIENT SATISFACTION AND INFLUENCING FACTORS IN OUTPATIENT DRUG DISPENSING AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Objective: To evaluate patient satisfaction and the determinants of dispensing in outpatient drug dispensation. **Subjects and Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted using survey data collected from outpatients receiving drug dispensing at the pharmacy of Blood Transfusion Hematology Hospital from February 2024 to April 2024. **Results:** Among the 398 patients surveyed, the average satisfaction score for outpatient drug dispensing services at the Blood Transfusion Hematology Hospital was 4.57, indicating a very high level of satisfaction. The exploratory factor analysis (EFA) revealed five factors influencing overall satisfaction: Trustworthiness, Responsiveness, Patient Service Competence, Healthcare Staff Attitudes, and Facilities. These factors accounted for 52.1% of the patients' satisfaction level (adjusted $R^2 = 0.521$). The regression coefficient

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Trương Anh Thư

SĐT: 0909541892

Email: thuta@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

for the “Healthcare Staff Attitude” factor was the highest ($\beta=0.359$, $p < 0,05$), suggesting that healthcare staff attitudes had the greatest impact on patient satisfaction. **Conclusion:** The study indicates that patients are highly satisfied with the outpatient drug dispensing services at the Blood Transfusion Hematology Hospital. However, targeted improvements based on patient feedback are recommended to further enhance the quality of service.

Keywords: Drug dispensing, Satisfaction, Blood Transfusion Hematology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc bảo đảm và cải tiến chất lượng là nhiệm vụ trọng tâm, xuyên suốt của bệnh viện, được tiến hành thường xuyên, liên tục và ổn định theo quy định tại các văn bản hướng dẫn của Bộ Y tế. Trong đó, nguyên tắc “lấy người bệnh làm trung tâm” được xem là kim chỉ nam trong công tác quản lý chất lượng bệnh viện, phản ánh rõ qua việc đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh đối với các dịch vụ y tế. Các nghiên cứu về mức độ hài lòng của người bệnh đối với dịch vụ y tế đã được tiến hành rộng rãi cả trong và ngoài nước [1], [3]. Đặc biệt, hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú - một mắt xích quan trọng trong chuỗi cung ứng và điều trị - không chỉ ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu quả chăm sóc sức khỏe mà còn góp phần tạo dựng niềm tin, hình ảnh và chất lượng phục vụ của bệnh viện.

Tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học, việc cải tiến chất lượng dịch vụ, trong đó có hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú, là một yêu cầu cấp thiết nhằm đáp ứng nhu cầu ngày càng cao của người bệnh, đồng thời phù hợp với định hướng nâng cao chất lượng

toàn diện của ngành y tế. Từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu chính:

1. Xác định mức độ hài lòng của người bệnh đối với cấp phát thuốc ngoại trú
2. Xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến mức độ hài lòng của người bệnh tại bệnh viện Truyền máu Huyết học.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh đã kết thúc đợt khám chữa bệnh ngoại trú và có đơn thuốc được cấp phát tại Nhà thuốc Bệnh viện Truyền máu Huyết học trong khoảng thời gian từ tháng 02/2024 đến tháng 04/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng:

Tiêu chí lựa chọn: Người bệnh từ 18 tuổi trở lên, không mắc bệnh lý tâm thần, có khả năng đọc viết tiếng Việt, khả năng giao tiếp trả lời câu hỏi và sẵn sàng tham gia nghiên cứu.

Tiêu chí loại trừ: Người bệnh không trực tiếp lĩnh thuốc tại Nhà thuốc Bệnh viện, người bệnh không đồng ý tham gia hoặc không hoàn thành toàn bộ nội dung của phiếu khảo sát.

Phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu nghiên cứu được ước tính theo công thức sau:

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

Với $Z = 1,96$ (độ tin cậy 95%); $\alpha = 0,05$; $p = 0,5$ và $d = 0,05$ cỡ mẫu ước tính là 384 người bệnh [4]. Từ tháng 02/2024 mỗi ngày

phỏng vấn trực tiếp ngẫu nhiên 10 người bệnh, vào buổi sáng 09-12 giờ, buổi chiều 13-16 giờ đến khi đạt được cỡ mẫu đề tài mong muốn.

Bộ câu hỏi khảo sát:

Dựa trên cơ sở lý thuyết của mô hình thang đo SERVQUAL [5], nhóm nghiên cứu đã tiến hành xây dựng bộ công cụ khảo sát thông qua việc tham khảo nghiên cứu có liên quan đã được công bố [6] cùng ý kiến của 5 được sĩ có từ 2 năm kinh nghiệm trở lên đang làm việc tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. Các chuyên gia này đã tham gia góp ý và thống nhất nội dung bộ câu hỏi khảo sát nhằm đảm bảo tính phù hợp với thực tiễn và đặc thù tại đơn vị. Bộ câu hỏi dùng để khảo sát người bệnh gồm 22 biến (mỗi biến 1 câu hỏi được đánh giá theo thang đo Likert 5 mức độ: 1-“Rất không hài lòng”, 2-“Không hài lòng”, 3-“Trung lập”, 4-“Hài lòng”, 5-“Rất hài lòng”) chia thành 5 nhóm thành phần: Thành phần tin cậy, khả năng đáp ứng, năng lực phục vụ người bệnh, thái độ ứng xử của nhân viên y tế, cơ sở vật chất cùng với 1 biến về sự hài lòng chung của người bệnh.

Tiêu chuẩn đánh giá:

Sau khi thu thập dữ liệu, nghiên cứu sàng lọc và loại các phiếu không đạt yêu cầu như: Phiếu khảo sát bị thiếu một hay nhiều thông tin trong bộ câu hỏi, phiếu có nội dung không rõ ràng (Người bệnh trả lời theo một quy luật nhất định như zik zak hoặc trả lời giống nhau ở tất cả câu hỏi).

Phương pháp toán thống kê được áp dụng:

Phân tích Cronbach's Alpha để kiểm định độ tin cậy của thang đo.

Phân tích nhân tố khám phá (EFA) để phân nhóm nhân tố, tập hợp các biến có liên quan chặt chẽ, có chung đặc tính.

Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến để xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh.

Điểm số trung bình của mỗi thang đo được tính theo công thức:

$$SF = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n}$$

Trong đó: SF – điểm số trung bình của thang đo;

$I_1, I_2, \dots, I_n$ – điểm số từng biến quan sát trong thang đo;

n – số lượng biến quan sát trong thang đo.

Dữ liệu được phân tích với độ tin cậy 95%, kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

Vấn đề đạo đức: Các đối tượng nghiên cứu được thông báo, giải thích và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật và chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu. Nghiên cứu đã được hội đồng đạo đức thông qua trước khi thực hiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của người bệnh

Với 398 người bệnh thỏa tiêu chí, nghiên cứu ghi nhận người bệnh có độ tuổi ở mức trung bình (39 tuổi), đến từ các tỉnh, thành phố khác chiếm 54%. Tỷ lệ nữ nhiều hơn nam. Trình độ Đại học/Cao đẳng/Trung cấp chiếm tỷ lệ cao nhất (47%). Hầu hết người bệnh đến khám từ lần thứ 2 trở lên (93,5%).

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh trong mẫu nghiên cứu

STT	Đặc điểm		Tần số (N = 398)	Tỷ lệ (%)
1	Giới tính	Nam Nữ	177 221	44,5 55,5
2	Trình độ học vấn	Dưới trung học phổ thông Trung học phổ thông Đại học/Cao đẳng/Trung cấp Sau đại học	59 136 187 16	14,8 34,2 47,0 4,0
3	Nghề nghiệp	Lao động trí thức Lao động phổ thông Thất nghiệp Nghỉ hưu Khác	124 93 2 14 165	31,2 23,4 0,5 3,5 41,5
4	Khu vực sinh sống	TP.HCM Tỉnh, thành phố khác	183 215	46,0 54,0
5	Số lần khám	Lần đầu tiên Từ lần thứ 2	26 372	6,5 93,5
6	Độ tuổi		39 ± 14 (tuổi)	

3.2. Kiểm định độ tin cậy của thang đo

Hệ số Cronbach's α của 5 nhóm thành phần đều ở mức cho phép ($> 0,6$). Trong đó, thành phần tin cậy và thái độ ứng xử của nhân viên y tế có giá trị đều lớn hơn 0,8. Các giá trị tương quan biến - tổng đều lớn hơn

0,3. Như vậy, các thang đo đều đạt được sự tin cậy, và để xem xét việc loại biến, cần kiểm tra độ hội tụ và tính phân biệt của các biến quan sát trong thang đo bằng phân tích EFA.

Bảng 2. Hệ số Cronbach's α của các thang đo

Thành phần thang đo	Thành phần tin cậy (TC)	Khả năng đáp ứng (DU)	Năng lực phục vụ người bệnh (PV)	Thái độ ứng xử của nhân viên y tế (NV)	Cơ sở vật chất (CS)
Giá trị α	0,890	0,697	0,690	0,862	0,650

3.3. Phân tích nhân tố khám phá EFA

Hệ số KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) = 0,892 và kiểm định Barlett's sphericity có giá trị $p < 0,05$ cho thấy các biến quan sát có tương quan với nhau trong tổng thể. Hệ số tải của các biến quan sát đều lớn hơn 0,5.

Tại trị số Eigenvalue = 1,577 có 5 nhóm thành phần được rút trích và các biến quan sát được nhóm vào từng nhóm. Tổng phương sai trích đạt được 66,723% ($> 50\%$), cho thấy

mô hình EFA là phù hợp và cho biết các nhóm thành phần nhân tố được rút trích giải thích được 66,723% biến thiên của dữ liệu điều tra.

Như vậy có 5 nhóm thành phần được rút ra có ảnh hưởng tới sự hài lòng của người bệnh đối với hoạt động cấp phát thuốc tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học với giá trị Eigenvalues lớn hơn 1 và giải thích được 66,723% sự biến thiên của dữ liệu.

Bảng 3. Kết quả phân tích nhân tố khám phá EFA

Biến quan sát	Nhân tố				
	1	2	3	4	5
TC1	0,832				
TC2	0,863				
TC3	0,859				
TC4	0,580				
DU1		0,577			
DU2		0,668			
DU3		0,582			
PV1			0,634		
PV2			0,805		
PV3			0,527		
PV4			0,544		
PV5			0,808		
NV1				0,586	
NV2				0,827	
NV3				0,807	
NV4				0,689	
NV5				0,735	
CS1					0,587
CS2					0,726
CS3					0,728
CS4					0,641
Eigenvalue	4,403	3,293	2,453	2,285	1,577
Phương sai trích (%)	20,966	36,649	48,331	59,214	66,723

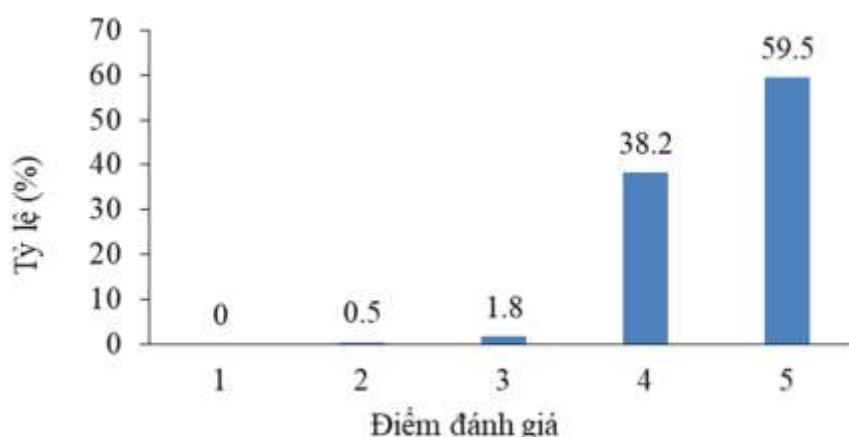
KMO = 0,892 ($p < 0,05$)

3.4. Xác định mức độ hài lòng của người bệnh đối với hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú đối với hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú theo từng thành phần đạt ở mức “Hài lòng” trở lên.

Kết quả mức độ hài lòng của người bệnh

Bảng 4. Kết quả phân tích từng thành phần

Thành phần	Mức độ 1-3	Mức độ 4-5	Giá trị nhỏ nhất – Giá trị lớn nhất
Thành phần tin cậy	0,82%	99,18%	4,88 - 4,92
Khả năng đáp ứng	4,77%	95,23%	4,65 - 4,82
Năng lực phục vụ người bệnh	5,38%	94,62%	4,41 - 4,87
Thái độ ứng xử của nhân viên y tế	4,87%	95,13%	4,38 - 4,83
Cơ sở vật chất	3,08%	96,92%	4,56 - 4,90



Hình 1. Mức độ hài lòng của người bệnh đối với cấp phát thuốc ngoại trú

Sự hài lòng của người bệnh đối với dịch vụ cấp phát thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học được đánh giá qua 22 biến. Tổng thể, sự Hài lòng chung (HLC) của người bệnh đối với hoạt động cấp phát thuốc đạt mức “Hài lòng” hoặc “Rất hài lòng” chiếm đến 97,7% với điểm đánh giá trung

bình cao, 4,57 điểm trên thang điểm 5.

3.5. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến

Sau khi xem xét ma trận tương quan giữa các biến, nghiên cứu xây dựng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến bằng phương pháp đưa vào một lượt (Enter).

Bảng 5. Giá trị R^2 hiệu chỉnh của mô hình

Mô hình	Biến phụ thuộc	Biến độc lập	R	R^2	R^2 hiệu chỉnh	SE
1	HLC	TC, DU, PV, NV, CS	0,726	0,527	0,521	0,386

Bảng 6. Kết quả kiểm định ý nghĩa của các hệ số hồi quy riêng phần

Biến phụ thuộc	Hằng số/Biến độc lập	Hệ số chưa chuẩn hoá		Hệ số đã chuẩn hoá	Giá trị p
		β_k	SE		
HLC	TC	0,092	0,024	0,183	0,000
	DU	0,113	0,022	0,258	0,000
	PV	0,071	0,014	0,238	0,000
	NV	0,090	0,012	0,359	0,000
	CS	0,074	0,015	0,191	0,000

Các biến độc lập trong mô hình đều có tương quan dương với biến phụ thuộc HLC ($\beta_k > 0$) ($p < 0,05$). Như vậy, mỗi biến độc lập này được đưa vào mô hình đều giải thích được sự thay đổi của biến phụ thuộc Hài lòng chung. Với độ tin cậy 95%, R^2 hiệu chỉnh

bằng 0,521, mô hình hồi quy tuyến tính đa biến chuẩn hoá thể hiện mối quan hệ giữa Hài lòng chung với các thành phần có dạng:

$$\widehat{HLC} = 0,183TC + 0,258DU + 0,238PV + 0,359NV + 0,191CS$$

Có năm nhóm thành phần ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh: (1) Thành phần

tin cậy-TC, (2) Khả năng đáp ứng-DU, (3) Năng lực phục vụ người bệnh-PV, (4) Thái độ ứng xử của nhân viên y tế-NV và (5) Cơ sở vật chất-CS. Các hệ số hồi quy riêng phần của từng biến độc lập đều lớn hơn 0 với $p < 0,05$ cho thấy các biến độc lập trong mô hình đều có tương quan thuận với biến phụ thuộc hài lòng chung (HLC). Năm nhóm thành phần này quyết định 52,1% mức độ hài lòng của người bệnh.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu dựa trên mô hình SERVQUAL đã xây dựng 5 nhóm thành phần với 22 biến quan sát và kiểm định độ tin cậy bằng Cronbach's Alpha, tất cả đều đạt yêu cầu. Phân tích nhân tố khám phá (EFA) cho thấy cả 5 nhóm (Thành phần tin cậy, Khả năng đáp ứng, Năng lực phục vụ người bệnh, Thái độ ứng xử của nhân viên y tế và Cơ sở vật chất) đều ảnh hưởng đến sự hài lòng của người bệnh. So với các nghiên cứu trước, kết quả có tính tương đồng và phù hợp để đánh giá.

Trong từng nhóm, "Thành phần tin cậy" được đánh giá cao nhất với điểm từ 4,88–4,92 nhờ minh bạch thông tin thuốc và tuân thủ quy định. "Khả năng đáp ứng" xếp thứ hai với điểm từ 4,65–4,82 theo dõi chặt chẽ việc sử dụng thuốc, kiểm tra xuất - nhập - tồn kho để lên kế hoạch mua sắm thuốc đầy đủ, kịp thời, tránh tình trạng thiếu hụt thuốc điều trị cho người bệnh. "Năng lực phục vụ người bệnh" có mức điểm 4,41–4,87 cần giảm thời gian chờ và tăng cường hướng dẫn sử dụng thuốc. "Thái độ ứng xử của nhân viên y tế" đạt 4,38–4,83, nổi bật bởi sự tận tình của nhân viên, tuy nhiên cần tăng khả năng giải

đáp thắc mắc cho người bệnh. "Cơ sở vật chất" được đánh giá rất hài lòng nhờ trang thiết bị hiện đại và quy trình đơn giản.

Tổng thể, người bệnh đánh giá mức độ hài lòng chung là "Rất hài lòng" với điểm trung bình 4,57, cao hơn so với nghiên cứu của Aniza Ismail [7] – 7,56/10 (tương đương 3,78/5 điểm), Võ Văn Bảy [8] – 3,95 điểm nhưng thấp hơn nghiên cứu của Đặng Vũ Hà [9] – 4,71 điểm. Tuy nhiên vẫn cần cải tiến ở một số khía cạnh để nâng cao chất lượng phục vụ người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Tổng thể, sự Hài lòng chung của người bệnh đối với hoạt động cấp phát thuốc ngoại trú tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đạt mức "Hài lòng" hoặc "Rất hài lòng" chiếm đến 97,7% với 4,57 điểm trên thang điểm 5. Tuy nhiên, vẫn còn một vài điểm hạn chế: thời gian chờ đợi nhận thuốc lâu vào khung giờ cao điểm; chưa hướng dẫn thông tin khám chữa bệnh/sử dụng thuốc một cách đầy đủ.

Kiến nghị một số giải pháp nhằm nâng cao sự hài lòng của người bệnh: theo dõi chặt chẽ xuất nhập tồn đảm bảo cung ứng đầy đủ thuốc, tăng cường công tác tư vấn hướng dẫn sử dụng thuốc cho người bệnh, ứng dụng giải pháp công nghệ thông minh để hỗ trợ công tác hướng dẫn phục vụ người bệnh và tăng cường nhân sự cấp phát trong giờ cao điểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chau, H. K., Nguyen, T. T., & Thai, K. M. (2022). A survey on satisfaction with drug dispensing for insured outpatients at Phuoc

- Long District Medical Center in 2022. Vietnam Medical Journal, 520(2).
2. **Kebede H., Tsehay T. , Necho M. (2021)**, "Patient satisfaction towards outpatient pharmacy services and associated factors at Dessie town public hospitals, south Wollo, North-East Ethiopia", Patient preference adherence, pp. 87-97.
 3. **Salamatullah A., Ali M., Alharbi A. et al (2021)**, "Patient satisfaction with pharmaceutical services in Makkah: A cross-sectional study", Journal of Research in Pharmacy Practice. 10 (4), pp. 174.
 4. **Minh, H. V., & Hoat, L. N. (2020)**. Sampling methods and sample size calculation in health science research. Hanoi: Hanoi University of Public Health, Vietnam Health Science Research Network, p. 52.
 5. **Parasuraman A., Zeithaml V. A. , Berry L. (1988)**, "SERVQUAL: A multiple-item scale for measuring consumer perceptions of service quality". 64 (1), pp. 12-40.
 6. **Yen, N. T. H., Dat, T. V., Ha, T. N. et al. (2020)**. A survey on patient satisfaction with the quality of outpatient health insurance drug dispensing services at the pharmacy of University Medical Center Ho Chi Minh City – Campus 1. Journal of Medical and Pharmaceutical Science – Vietnam National University, Hanoi, 3, 100–108.
 7. **Ismail A., Gan Y. N. , Ahmad N. (2020)**, "Factors associated with patient satisfaction towards pharmacy services among outpatients attending public health clinics: Questionnaire development and its application", PLoS One. 15 (11), pp. e0241082.
 8. **Vo, V. B., Ly, M., & Vo, Q. T. (2021)**. Evaluation of patient satisfaction and influencing factors regarding outpatient drug dispensing services at Thong Nhat Hospital. Vietnam Medical Journal, 508(2).
 9. **Dang, V. H., & Do, X. T. (2022)**. Evaluation of patient satisfaction with outpatient health insurance drug dispensing at Huu Nghi Hospital in 2021. Vietnam Medical Journal, 520(2).

HIỆU QUẢ CỦA CHƯƠNG TRÌNH KIỂM SOÁT NHIỄM KHUẨN TẠI BỆNH VIỆN TRUYỀN MÁU HUYẾT HỌC

Phạm Thị Phước¹, Vũ Thị Bích Huyền¹,
Bao Minh Hiền¹, Đặng Thị Nhật An¹, Vũ Thị Huế¹

TÓM TẮT

Vấn đề nghiên cứu: Nhiễm khuẩn bệnh viện là một trong những vấn đề y tế công cộng hàng đầu trên toàn thế giới, là hậu quả không mong muốn trong thực hành khám, chữa bệnh. Một trong những yêu cầu bắt buộc trong việc đảm bảo giảm thiểu nhiễm khuẩn bệnh viện tại các cơ sở y tế là tuân thủ các biện pháp, quy trình, chiến lược, chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK). **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn sau triển khai chương trình tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2024-2025. **Phương pháp:** Nghiên cứu bán can thiệp (so sánh trước – sau không nhóm chứng). **Kết quả:** Kết quả cho thấy, khi áp dụng chương trình, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện giảm đáng kể từ 3,55% xuống còn 1,38%, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Có mối tương quan nghịch giữa tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện và tỷ lệ tuân thủ các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn. Trong đó, nhiễm khuẩn bệnh viện có mối tương quan mạnh có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tuân thủ vệ sinh bề mặt môi trường, quản lý chất thải rắn, xử lý dụng cụ ban đầu ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê sau khi triển khai chương trình KSNK

tại bệnh viện. Từ đó cho thấy, hiệu quả của chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn trong một năm qua đạt hiệu quả cao.

Từ khóa: Đánh giá hiệu quả, chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF INFECTION CONTROL PROGRAM AT THE BLOOD TRANSFUSION HEMATOLOGY HOSPITAL

Background: Hospital-acquired infections are one of the leading public health problems worldwide, an undesirable consequence of medical practice. One of the mandatory requirements in ensuring the reduction of hospital-acquired infections in medical facilities is compliance with infection control measures, procedures, strategies, and programs. **Objective:** Evaluation of the effectiveness of the infection control program after program implementation at the Hematology and Blood Transfusion Hospital in 2024-2025. **Methods:** One-group pretest-posttest quasi-experimental study. **Result:** The results showed that when the program was applied, the rate of hospital infections decreased significantly from 3.55% to 1.38% with statistical significance ($p < 0.001$). There is a correlation between the rate of hospital-acquired infections and the rate of compliance with infection control measures. In particular, hospital-acquired bacteria have a strong, statistically significant correlation with the rate of environmental surface protection, solid waste

¹Bệnh viện Truyền máu Huyết học

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Phước

SĐT: 0388054129

Email: phuocpt@bth.org.vn

Ngày nhận bài: 30/04/2025

Ngày phản biện khoa học: 15/06/2025

Ngày duyệt bài: 30/07/2025

management, and initial instrument handling ($p < 0.05$). **Conclusion:** The rate of hospital-acquired infections decreased significantly and statistically after the implementation the hospital-acquired infection control program. This shows that the effectiveness of the infection control program over the past year has been highly effective.

Keywords: Efficacy assessment, infection control program.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ước tính hàng năm, trên toàn cầu có hàng trăm triệu người bị ảnh hưởng bởi các bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe theo báo cáo của tổ chức Y tế thế giới (WHO). Vì vậy, nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sức khỏe là thách thức và mối quan tâm hàng đầu của hầu hết các quốc gia trên thế giới, tác động đáng kể đến khả năng của hệ thống y tế trong việc thích ứng, đáp ứng và quản lý nguy cơ nhiễm khuẩn. Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn (KSNK) là những biện pháp dựa trên bằng chứng nhằm ngăn ngừa người bệnh, nhân viên y tế và các đối tượng khác liên quan bị tổn hại bởi các bệnh nhiễm khuẩn có thể tránh được. KSNK hiệu quả đòi hỏi phải có hành động liên tục ở tất cả các cấp của hệ thống y tế, từ các nhà hoạch định chính sách đến quản lý cơ sở, nhân viên y tế và những người tiếp cận các dịch vụ y tế. Nhu cầu có các chương trình KSNK ở cấp quốc gia và cấp cơ sở được củng cố rõ ràng trong danh sách chỉ số y tế cốt lõi của WHO [1]. Trong đó, công tác giám sát KSNK đóng vai trò quan trọng khi triển khai các chương trình KSNK, có nhiều bằng chứng cho thấy tỉ lệ lây nhiễm có thể giảm tới 31-44% khi triển khai hệ thống

giám sát hiệu quả [2].

Tại bệnh viện Truyền máu Huyết học, phần lớn là đối tượng bệnh nhân suy giảm miễn dịch, trải qua quá trình hóa trị liệu, cấy ghép, thời gian điều trị kéo dài, là những đối tượng có nguy cơ cao mắc nhiễm khuẩn bệnh viện. Từ năm 2024, bệnh viện đã triển khai thực hiện chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn toàn diện trên toàn bệnh viện. Việc đánh giá hiệu quả chương trình là điều cần thiết. Từ đó, bệnh viện có thể đưa ra hoạch định sáng suốt, phù hợp với bệnh viện và đạt hiệu quả nâng cao chất lượng khám chữa bệnh.

Mục tiêu nghiên cứu

Đánh giá hiệu quả chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn sau triển khai chương trình tại bệnh viện Truyền máu Huyết học năm 2024-2025.

Mục tiêu cụ thể

Xác định tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện trước và sau can thiệp thực hiện chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn toàn diện.

Xác định mối tương quan giữa việc tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn bệnh viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Tất cả người bệnh điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng bệnh viện Truyền máu Huyết học

Dân số chọn mẫu: Tất cả người bệnh điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng toàn bệnh viện trong thời gian nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bán can thiệp (so sánh trước – sau không nhóm

chứng). Thời gian: Trước can thiệp thu thập từ tháng 04/2023 đến tháng 03/2024, sau can thiệp là tháng 05/2024 đến tháng 02/2025.

Cỡ mẫu: Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu toàn phần, bao gồm tất cả người bệnh điều trị nội trú tại các khoa lâm sàng trong thời gian nghiên cứu. Tổng 13787 người bệnh được đưa vào nghiên cứu.

Phương pháp thu thập xử lý số liệu: Trong khoảng thời gian nghiên cứu, điều tra viên (04 người) quan sát trực tiếp 1 lần/tuần (đối với giám sát các nội dung tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn) hoặc giám sát mỗi ngày dựa vào kết quả vi sinh, x-quang, tình trạng lâm sàng của người bệnh theo tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn bệnh viện của Bộ Y tế (đối với điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện), thu thập số liệu thông qua bảng kiểm được soạn sẵn theo hướng dẫn Bộ Y tế [3].

Nhiễm khuẩn bệnh viện được xác định theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Quyết định 3916/QĐ-BYT năm 2017, bao gồm các nhiễm khuẩn phát sinh trong quá trình người bệnh nằm viện và không hiện diện hoặc ủ bệnh tại thời điểm nhập viện. Bao gồm nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi bệnh viện. Trong đó có nhiễm khuẩn huyết liên quan đường truyền trung

tâm (CLABSI), nhiễm khuẩn tiết niệu liên quan thông tiểu (CAUTI), viêm phổi liên quan thở máy (VAP).

Xây dựng chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn toàn diện hơn so với trước: ban hành bổ sung cụ thể và đầy đủ các quy trình về kiểm soát nhiễm khuẩn trong năm 2023; triển khai tập huấn từ quý 1 năm 2024; giám sát trên tất cả các đối tượng (áp dụng cả nhân viên thuê ngoài) và trên mọi mặt về tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn (vệ sinh tay, phòng hộ cá nhân, vệ sinh bề mặt, an toàn hóa chất vệ sinh, xử lý dụng cụ, quản lý đồ vải, chất thải, các gói phòng ngừa nhiễm khuẩn, an toàn vệ sinh thực phẩm) từ tháng 05/2024.

Tiêu chuẩn đánh giá: Đáp ứng các tiêu chuẩn dựa trên các Quy định/Hướng dẫn của Bộ Y tế về điều tra nhiễm khuẩn bệnh viện và các hướng dẫn về giám sát vệ sinh tay và tuân thủ thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn [3].

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm epidata để thiết kế biểu mẫu, nhập liệu và làm sạch số liệu. Phân tích bằng phần mềm stata, thống kê mô tả trung bình và độ lệch chuẩn, phân tích tương quan spearman, kiểm định prtesti để so sánh trước – sau can thiệp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi đạt kết quả như sau:

Bảng 1. Nhiễm khuẩn bệnh viện trước – sau can thiệp (N=13787)

	Tần số (tỷ lệ)		P-value
	Trước can thiệp (n=844)	Sau can thiệp (n=12943)	
Nhiễm khuẩn bệnh viện	30 (3,55%)	179 (1,38%)	<0,001*

*Kiểm định prtesti

Sau triển khai chương trình KSNK, tỷ lệ NKBV giảm rõ rệt từ 3,55% xuống còn 1,38%, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 2. Mức độ tuân thủ các chỉ số kiểm soát nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học theo từng tháng

Tháng	Tần suất n (tỷ lệ %)							
	Vệ sinh tay (n=5585)	Gói phòng ngừa CLABSI (n=1859)	Phòng hộ cá nhân khu cách ly (n=129)	Vệ sinh bề mặt (n=8781)	Quản lý đồ vải (n=4734)	Quản lý chất thải rắn (n=9920)	An toàn vệ sinh thực phẩm (n=1020)	Xử lý dụng cụ ban đầu (n=3300)
5/2024	517 (86,02)	25 (22,32)	11 (100)	470 (94,00)	476 (100)	978 (99,80)	90 (88,24)	158 (47,02)
6/2024	518 (86,33)	54 (76,06)	18 (85,71)	467 (93,40)	476 (100)	964 (98,37)	94 (92,16)	190 (56,55)
7/2024	362 (89,83)	94 (85,45)	19 (90,48)	601 (87,99)	435 (91,39)	919 (93,78)	95 (93,14)	289 (86,01)
8/2024	462 (89,19)	132 (89,80)	9 (100)	742 (88,97)	441 (92,65)	935 (95,41)	94 (92,16)	291 (86,61)
9/2024	422 (89,41)	151 (93,21)	10 (100)	770 (92,33)	452 (94,96)	953 (97,24)	100 (98,04)	299 (88,99)
10/2024	446 (89,02)	180 (92,31)	6 (100)	1045 (94,66)	421 (95,25)	957 (97,65)	96 (94,12)	301 (89,58)
11/2024	533 (89,43)	245 (96,08)	16 (100)	1054 (95,30)	455 (95,59)	961 (98,06)	100 (98,04)	330 (98,21)
12/2024	554 (89,79)	232 (94,69)	13 (100)	1047 (93,82)	461 (96,85)	967 (98,67)	102 (100)	305 (90,77)
01/2025	588 (90,32)	277 (92,33)	7 (100)	1017 (96,67)	457 (95,21)	1025 (98,56)	100 (98,04)	306 (100)
02/2025	570 (91,05)	246 (93,89)	15 (100)	1009 (95,91)	459 (95,63)	1027 (98,75)	102 (100)	302 (98,69)
Chung	4972 (89,02)	1636 (88,00)	124 (96,12)	8222 (93,63)	4533 (95,75)	9686 (97,64)	973 (95,39)	2771 (83,97)

Về mức độ tuân thủ thực hành KSNK, đa số đạt tỷ lệ cao. Tỷ lệ tuân thủ quản lý chất thải rắn đạt mức cao nhất (97,64%); thấp nhất là tỷ lệ tuân thủ xử lý dụng cụ ban đầu (83,97%), cho thấy đây là một trong những điểm cần ưu tiên cải tiến trong thời gian tới.

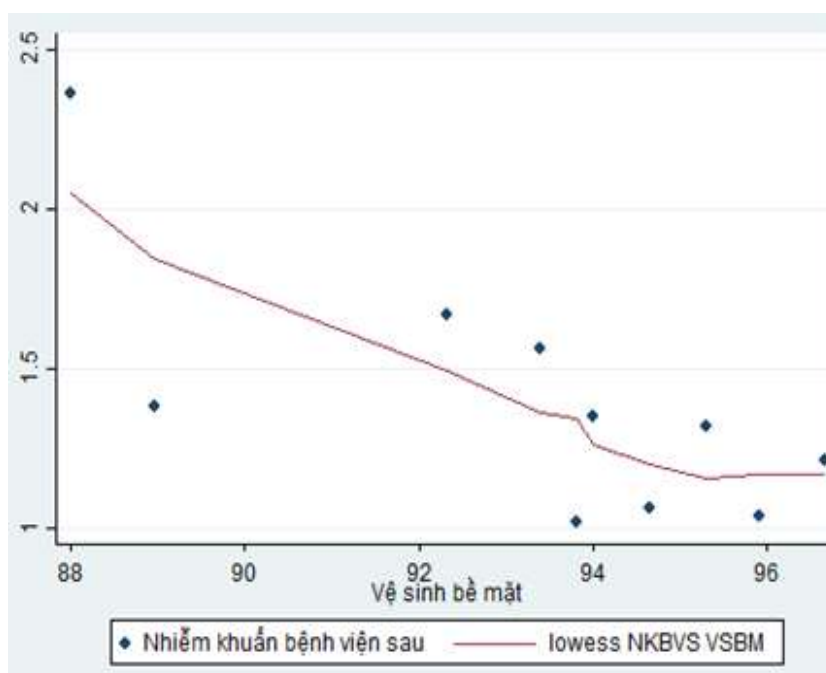
Các chỉ số khác cũng đạt mức cao: Vệ sinh tay đạt 89,02%, gói phòng ngừa CLABSI đạt 88%, phòng hộ cá nhân tại khu vực cách ly đạt 96,12%, vệ sinh bề mặt môi trường đạt 93,63%, quản lý đồ vải đạt 95,75%, an toàn thực phẩm ở mức 95,39%.

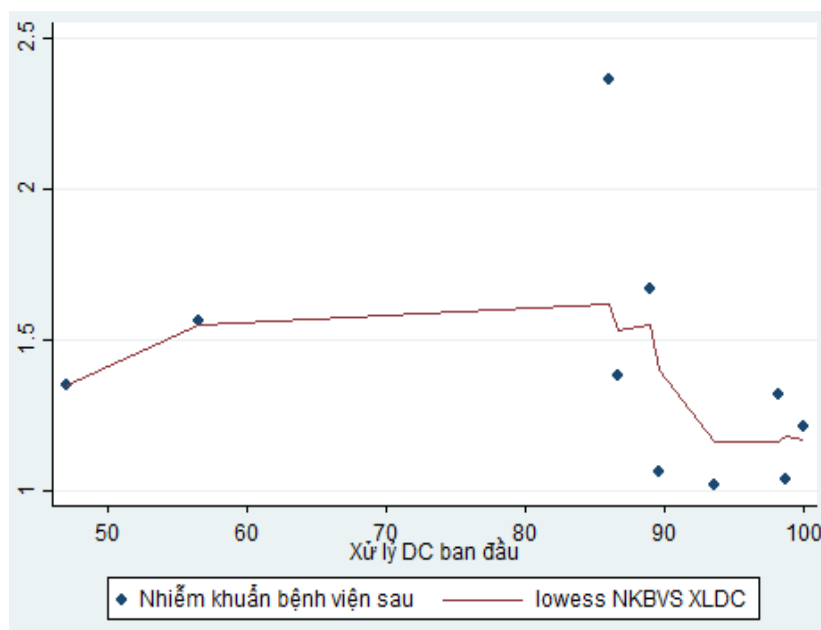
Bảng 3. Bảng tương quan giữa các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn với nhiễm khuẩn bệnh viện

Nội dung	P-value	Hệ số tương quan (r_s)
Vệ sinh tay	0,3848	-0,3091
Gói phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết liên quan đường truyền tĩnh mạch trung tâm	0,0984	-0,5515
Phòng hộ cá nhân	0,0737	-0,5882
Vệ sinh bề mặt môi trường	0,0186	-0,7212
Quản lý đồ vải	0,2129	-0,4316
Quản lý chất thải rắn	0,0425	-0,6485
An toàn vệ sinh thực phẩm	0,0649	-0,6031
Xử lý dụng cụ ban đầu	0,0376	-0,6606

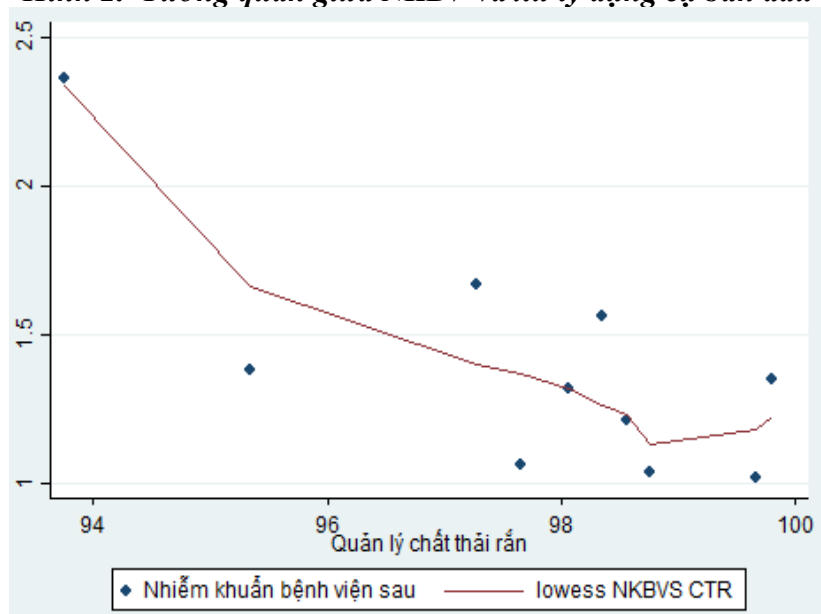
Phân tích tương quan spearman cho thấy có mối liên hệ nghịch giữa mức độ tuân thủ các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn và tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Trong đó, tỷ lệ vệ sinh bề mặt môi trường ($r_s = -0,7212$, $p=0,0186$), xử lý dụng cụ ban đầu ($r_s = -0,6606$, $p=0,0376$), quản lý chất thải rắn ($r_s = -0,6485$, $p=0,0425$) có mối tương quan nghịch mạnh nhất và có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với nhiễm khuẩn bệnh viện. Ngoài

ra, phòng hộ cá nhân, gói phòng ngừa CLABSI, an toàn vệ sinh thực phẩm cũng cho thấy mối liên hệ nghịch rõ rệt với tỷ lệ nhiễm khuẩn và gần đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê ($p \approx 0,05$). Ngược lại, một số yếu tố như vệ sinh tay ($r_s = -0,3091$; $p = 0,3848$), quản lý đồ vải ($r_s = -0,4316$, $p=0,2129$) tuy có xu hướng nghịch chiều nhưng không có ý nghĩa thống kê.

**Hình 1. Tương quan giữa NKBV và vệ sinh bề mặt môi trường**



Hình 2. Tương quan giữa NKBV và xử lý dụng cụ ban đầu



Hình 3. Tương quan giữa NKBV và quản lý chất thải rắn

Biểu đồ thể hiện các chỉ số có mối tương quan nghịch mạnh với nhiễm khuẩn bệnh viện, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trước khi áp dụng các biện pháp can thiệp, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện được ghi

nhận ở mức 3,55%. Phản ánh nguy cơ lây nhiễm chéo trong môi trường bệnh viện, ảnh hưởng đến an toàn người bệnh, nhân viên y tế và hiệu quả điều trị. Hướng đến mục tiêu nói không với nhiễm khuẩn bệnh viện, trước thực trạng này, bệnh viện đã chủ động xây dựng và triển khai một chương trình kiểm

soát nhiễm khuẩn toàn diện hơn, mang tính hệ thống và đồng bộ trên toàn bệnh viện.

Chương trình không chỉ đơn thuần tập trung vào một vài hoạt động đơn lẻ, mà được thiết kế như một chuỗi can thiệp liên kết chặt chẽ, bao phủ nhiều lĩnh vực có nguy cơ lây nhiễm cao. Cụ thể, các nội dung chính bao gồm: vệ sinh tay; Quản lý và xử lý đúng cách đồ vải, chất thải y tế, thực phẩm giúp ngăn chặn các nguồn lây lan bệnh từ vật dụng, đồ dùng trong quá trình chăm sóc; Xử lý và diệt khuẩn dụng cụ y tế nhằm đảm bảo an toàn trong từng can thiệp thủ thuật; Vệ sinh môi trường bề mặt, kiểm soát nhiệt độ, độ ẩm, chất lượng nguồn nước, không khí, tạo điều kiện môi trường lý tưởng để hạn chế sự phát triển của vi sinh vật; Quản lý xây dựng, sửa chữa trong bệnh viện nhằm hạn chế phát tán bụi và mầm bệnh từ công trình; Phòng ngừa bệnh truyền nhiễm và các tác nhân đa kháng, thông qua giám sát, cách ly và điều trị hợp lý. Đặc biệt, bệnh viện đã triển khai các gói can thiệp phòng ngừa nhiễm khuẩn áp dụng đồng bộ toàn viện, có hệ thống giám sát, theo dõi hiệu quả và điều chỉnh kịp thời. Ngoài các chỉ số trên, bệnh viện còn duy trì kiểm soát chất lượng không khí, bề mặt, nguồn nước và đào tạo – truyền thông liên tục đến toàn bộ cán bộ nhân viên và cả nhân viên thuê ngoài góp phần nâng cao nhận thức và kỹ năng phòng ngừa nhiễm khuẩn cho tất cả các đối tượng liên quan.

Kết quả đạt được sau một thời gian áp dụng chương trình, tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện đã giảm đáng kể xuống còn 1,38%, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Điều này không chỉ thể hiện tính hiệu quả của các can thiệp mà còn phản ánh sự cam kết mạnh mẽ, sự

phối hợp đồng bộ và tính bền vững trong thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện. Đây là một minh chứng rõ ràng cho việc đầu tư đúng hướng vào công tác kiểm soát nhiễm khuẩn sẽ mang lại hiệu quả thiết thực, góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc người bệnh và an toàn bệnh viện. Theo báo cáo của bệnh viện Hùng Vương cũng cho thấy hiệu quả giảm nhiễm khuẩn bệnh viện từ chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn [4].

Kết quả khảo sát cho thấy mức độ tuân thủ chung đối với các nội dung kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện đạt tỷ lệ khá cao, phản ánh nhận thức và thực hành tốt của nhân viên y tế sau khi triển khai chương trình, góp phần quan trọng vào việc xây dựng môi trường bệnh viện an toàn và chất lượng. Trong đó, một số nội dung trọng yếu ghi nhận tỷ lệ tuân thủ cao:

Quản lý chất thải rắn, ghi nhận tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ này duy trì ổn định trong suốt thời gian theo dõi. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Mehta (2014) tại Ấn Độ ghi nhận tỷ lệ tuân thủ phân loại chất thải y tế đúng màu quy định chỉ đạt từ 70% - 85% [5]. Sự khác biệt này có thể do đặc thù riêng của Bệnh viện Truyền máu Huyết học, người bệnh nguy cơ cao nên có sự ưu tiên, đầu tư của Bệnh viện hơn, cũng như nhân viên ý thức tốt hơn.

Ngoài ra, phòng hộ cá nhân, quản lý đồ vải, an toàn thực phẩm cũng được ghi nhận có tỷ lệ tuân thủ cao. Điều này cho thấy nhân viên y tế đã nhận thức rõ vai trò quan trọng của phương tiện phòng hộ trong việc bảo vệ bản thân và người bệnh khỏi nguy cơ lây nhiễm chéo. Phản ánh công tác kiểm soát

nhiễm khuẩn trong quy trình tại khu vực bếp, bảo quản và phân phối thực phẩm tại bệnh viện được tổ chức bài bản, tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc vệ sinh an toàn thực phẩm. Điều này góp phần giảm thiểu nguy cơ bùng phát ngộ độc thực phẩm hay lây lan vi sinh vật gây bệnh qua đường tiêu hóa.

Tuy nhiên, có một số nội dung có tỷ lệ tuân thủ thấp hơn, như: Xử lý dụng cụ ban đầu, vệ sinh tay, gói phòng ngừa nhiễm khuẩn liên quan đường truyền tĩnh mạch trung tâm.

Về mối tương quan, vệ sinh bề mặt môi trường, quản lý chất thải rắn, xử lý dụng cụ ban đầu có mối tương quan nghịch mạnh, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả cho thấy, việc thực hiện tốt công tác này giúp giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Weber (2010), bề mặt môi trường bị ô nhiễm là nguồn lan truyền mầm bệnh, việc vệ sinh bề mặt không đầy đủ góp phần làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện [6]. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Derraik năm 2018 cũng nhấn mạnh việc xử lý chất thải y tế đúng quy chuẩn góp phần giảm thiểu ô nhiễm vi sinh trong môi trường bệnh viện, đặc biệt là khu vực chăm sóc đặc biệt và phòng mổ [7]. Trong bối cảnh bệnh viện điều trị nhiều bệnh nhân ung thư và ghép tế bào gốc, việc xử lý chất thải, bề mặt và dụng cụ đóng vai trò đặc biệt quan trọng. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Suwatarat (2016), tỷ lệ dụng cụ không làm sạch đúng dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm khuẩn [8].

Ngược lại, các yếu tố như vệ sinh tay, quản lý đồ vải chưa cho thấy mối liên hệ đáng kể. Tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay đạt

89,02%. Mặc dù chưa đạt mức tuyệt đối, nhưng đây là một kết quả tích cực so với mặt bằng chung như nghiên cứu tại Trung Quốc trong giai đoạn đại dịch COVID-19 ghi nhận tỷ lệ tuân thủ vệ sinh tay dao động từ 79,44% đến 96,71% tùy thuộc vào khu vực [8]. Điều này thể hiện nỗ lực đáng ghi nhận trong việc duy trì vệ sinh tay. Tuy nhiên, so với các nội dung khác, tỷ lệ này còn nhiều vấn đề để cải thiện, cần tiếp tục tăng cường truyền thông, giám sát và nhắc nhở nhằm duy trì sự nhất quán và bền vững trong thực hành vệ sinh tay. Mặc dù vệ sinh tay được xem là “can thiệp vàng” trong phòng ngừa nhiễm khuẩn, nhưng hệ số r (-0,3091) và $p = 0,3848$ lại cho thấy không có tương quan thống kê. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Sax cho thấy việc tăng tuân thủ vệ sinh tay từ 48% lên 66% giúp giảm đáng kể tỷ lệ CLABSI và viêm phổi liên quan thở máy [10]. Có thể kết quả vệ sinh tay chưa phản ánh khách quan đúng thực trạng vệ sinh tay tại bệnh viện; phương pháp giám sát vệ sinh tay chưa đạt hiệu quả thật sự; hoặc do mức độ tuân thủ vệ sinh tay cao nhưng chưa đảm bảo đúng kỹ thuật, thời gian và một số yếu tố khách quan khác, cho thấy chất lượng vệ sinh tay chưa thực sự đảm bảo. Kết quả này phản ánh rằng số lượng lần vệ sinh tay không đủ để đảm bảo hiệu quả nếu không đi kèm chất lượng (quy trình kỹ thuật, dung dịch vệ sinh tay,...). Điều này cũng tương đồng với kết luận của Sax (2007), rằng vệ sinh tay chỉ phát huy hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn khi đúng cả thời điểm lẫn kỹ thuật [10]. Trong nghiên cứu này, việc thiếu đánh giá sâu về chất lượng vệ sinh tay (dữ liệu định tính hoặc kiểm chứng khách quan) có thể là

yếu tố hạn chế, khiến mối liên hệ giữa vệ sinh tay và NKBV không được thể hiện rõ ràng.

Ngoài ra, một số nội dung như phòng hộ cá nhân, an toàn vệ sinh thực phẩm, gói phòng ngừa CLABSI cũng cho thấy mối liên hệ nghịch rõ rệt với tỷ lệ nhiễm khuẩn và gần đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê ($p \approx 0,05$). Khi triển khai tốt gói phòng ngừa nhiễm khuẩn, sử dụng đúng phương tiện phòng hộ cá nhân, cung cấp thực phẩm an toàn vệ sinh thì tỷ lệ nhiễm khuẩn có xu hướng giảm. Đây là các yếu tố quan trọng thường được tích hợp trong chương trình can thiệp đa thành phần tại các bệnh viện, và kết quả nghiên cứu này gợi ý rằng nếu được tối ưu hóa thêm, chúng có thể góp phần làm giảm NKBV mạnh mẽ hơn.

Phương pháp thu thập số liệu mức độ tuân thủ thực hành KSNK chủ yếu dựa trên quan sát trực tiếp, điều này có thể dẫn đến sai số quan sát. Trong tương lai, cần thực hiện kết hợp với các phương pháp khác như phỏng vấn, bảng tự khai hoặc đánh giá gián tiếp qua dữ liệu bệnh án, sử dụng công nghệ hỗ trợ như cảm biến rửa tay, phần mềm giám sát hoặc hệ thống ghi nhận điện tử nhằm góp phần nâng cao độ tin cậy của dữ liệu thu thập để đánh giá chính xác hơn hiệu quả của chương trình.

V. KẾT LUẬN

Chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn triển khai tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học đã cho thấy hiệu quả rõ rệt khi tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện giảm từ 3,55% xuống còn 1,38%, có ý nghĩa thống kê. Việc áp dụng đồng bộ các chỉ số tuân thủ thực

hành KSNK, kết hợp đào tạo, truyền thông và giám sát liên tục đã góp phần nâng cao nhận thức và thực hành của nhân viên y tế, tạo nên một hệ thống phòng ngừa nhiễm khuẩn toàn diện hơn.

Phân tích tương quan cho thấy, mối liên hệ nghịch có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện với việc tuân thủ vệ sinh bề mặt môi trường, quản lý chất thải rắn, xử lý dụng cụ ban đầu; mối liên hệ nghịch mạnh giữa tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện với gói phòng ngừa nhiễm khuẩn, phòng hộ cá nhân, an toàn vệ sinh thực phẩm. Kết quả này khẳng định vai trò thiết yếu của các biện pháp thực hành kiểm soát nhiễm khuẩn trong việc đảm bảo an toàn cho người bệnh và nhân viên y tế. Mặc dù tỷ lệ tuân thủ chung đạt mức cao, song vẫn còn một số nội dung như chất lượng vệ sinh tay và xử lý dụng cụ ban đầu cần được cải thiện để đạt hiệu quả tối ưu.

VI. KIẾN NGHỊ

Duy trì và mở rộng giám sát KSNK định kỳ trên toàn bệnh viện, đặc biệt tại các khu vực nguy cơ cao để kịp thời phát hiện sai sót và điều chỉnh thực hành.

Đào tạo thường xuyên và giám sát sát sao hơn đối với các nội dung có tỷ lệ tuân thủ còn thấp như vệ sinh tay, xử lý dụng cụ ban đầu. Ngoài ra, bệnh viện cần soát xét, hiệu chỉnh quy trình xử lý dụng cụ sát thực tế, dễ áp dụng nhưng vẫn đảm bảo an toàn và hiệu quả nhằm tăng tính tuân thủ của nhân viên.

Triển khai các công cụ số hóa để hỗ trợ giám sát và báo cáo nhanh các chỉ số KSNK, giúp nâng cao hiệu quả quản lý và ra quyết định kịp thời.

Khuyến khích nghiên cứu khoa học thực hành lâm sàng trong lĩnh vực kiểm soát nhiễm khuẩn để không ngừng cải tiến và cập nhật các biện pháp theo bằng chứng khoa học mới nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO.** Improving infection prevention and control at the health facility: an interim practical manual. 2018, pp. 99-124.
2. **Yatin Mehta, Abhinav Gupta, et al.** Guidelines for prevention of hospital acquired infections. Indian journal of critical care medicine 2014; 18 (3), pp. 149.
3. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện trong các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Ban hành theo Quyết định số: 3916/QĐ-BYT ngày 28/8/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế, 3-13.
4. **Sở Y tế Thành phố Hồ Chí Minh.** Giám tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện: Hiệu quả từ chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn. Medinet – Cổng thông tin điện tử ngành Y tế TP.HCM; 2016.
5. **Mehta Y, Gupta A, Todi S, et al.** Guidelines for prevention of hospital acquired infections. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2014 Mar; 18(3), pp.149–163
6. **Weber DJ, Rutala WA et al.** Role of the environment in the transmission of Clostridium difficile in health care facilities. Am J Infect Control 2010; 38(1), pp.25–33.
7. **Derraik JGB, et al.** Healthcare waste management: A review. Journal of Environmental Health 2018.
8. **Suwantarat N, et al.** Hand hygiene compliance in Thai hospitals. American Journal of Infection Control 2016.
9. **Zhou, Qian, et al.** Compliance measurement and observed influencing factors of hand hygiene based on COVID-19 guidelines in China. American Journal of Infection Control 2019; 48(9), pp.1074 – 1079.
10. **Hugo Sax, Benedetta Allegranzi, et al.** My five moments for hand hygiene: A user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. Journal of Hospital Infection 2007; 67(1), pp.9-21.