

- Khả năng thực hiện được các nội dung thực hành để chẩn đoán, theo dõi bệnh glôcôm ở tuyến y tế cơ sở rất hạn chế: chỉ 28,9% cán bộ y tế biết đo thị lực, 0,7% biết ước lượng nhãn áp bằng tay, 1,5% biết ước lượng thị trường sơ bộ bằng tay.

- Trạm y tế không thường xuyên cung cấp dịch vụ y tế bệnh glôcôm: chỉ cán bộ y tế 1,5% thường xuyên cung cấp dịch vụ tư vấn, 0,8% thường xuyên cung cấp dịch vụ khám.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đào Thị Lâm Hương (2011)** "Điều tra thực trạng bệnh glôcôm tại một số tỉnh thành của Việt Nam và xây dựng và thử nghiệm mô hình quản lý, chăm sóc, điều trị người bệnh Glôcôm từ tuyến cơ sở đến tuyến trung ương", Công trình nghiên cứu khoa học cấp Bộ, tr40-55.
2. **Nguyễn Thị Xuyên (2010)**, "Thực trạng và nguồn lực khả năng cung cấp dịch vụ sóc mắt, phòng chống mù loà", Tạp chí y học thực hành 722, số 6, tr13-15
3. **De Gaulle, V. F., & Dako Gyeke, P. (2016)**. Glaucoma awareness, knowledge, perception of risk and eye screening behaviour among residents of Abokobi, Ghana. *BMC ophthalmology*, 16(1), pp 1-7.
4. **Delgado M. F., Abdelrahman A. M., et al (2019)**, "Management Of Glaucoma In Developing Countries: Challenges And Opportunities For Improvement", *ClinicoEconomics and outcomes research* : CEOR, 11, pp591-604
5. **Ichhpujani P, Bhartiya S, Kataria M, Topiwala P. (2012)**, "Knowledge, Attitudes and Self-care Practices associated with Glaucoma among Hospital Personnel in a Tertiary Care Center in North India", *Journal of Current Glaucoma Practice*; 6(3). pp108-112
6. **Padmajothi M S. et al (2019)**, "Awareness and knowledge of glaucoma among hospital personnel in a tertiary care center in rural Karnataka", *Tropical Journal of Ophthalmology and Otolaryngology*, 4(2), pp.126-130
7. **Thapa S. , Kelley Kurt H. et al (2008)S.** "A novel approach to glaucoma screening and education in Nepal", *BMC Ophthalmology*, 8(1), pp 2-7

## MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỶ LỆ DƯƠNG TÍNH GIẢ CỦA SÀNG LỌC SUY GIÁP TRẠNG BẨM SINH TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Ngọc Khánh<sup>1</sup>, Diệp Thị Thúy Lan<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ dương tính giả của sàng lọc suy giáp bẩm sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu trên 159 trẻ em qua sàng lọc sơ sinh máu gót chân có kết quả nồng độ TSH  $\geq 10$  mUI/L. **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính giả là 21,4%. Giá trị dự đoán dương tính ở mức TSH  $\geq 10$  mUI/L,  $\geq 18$  mUI/L,  $\geq 20$  mUI/L,  $\geq 30$  mUI/L,  $\geq 40$  mUI/L là 78,6%, 80,8%, 81,7%, 84,9%, 86%. Các yếu tố liên quan tỉ lệ dương tính giả như: Tuổi thai <37 tuần có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 5,41 lần so với nhóm  $\geq 37$  tuần (OR=5,41; 95%CI: 1,23 – 24,76). Thời gian lấy mẫu sau sinh < 48h có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 2,01 lần so với nhóm  $\geq 48$  giờ (OR=2,01; 95%CI: 1,27 – 3,11). **Kết luận:** Tỷ lệ dương tính giả trong nghiên cứu với mức TSH  $\geq 10$  mUI/L là có thể chấp nhận được với chương trình sàng lọc sơ sinh. Việc lấy mẫu sàng lọc sơ sinh sau 48 tiếng có thể hạn chế tỷ lệ dương tính giả.

**Từ khóa:** Sàng lọc sơ sinh, Suy giáp bẩm sinh, Yếu tố liên quan

### SUMMARY

#### SOME FACTORS RELATED ON THE FALSE-POSITIVE RATE IN THE NEWBORN SCREENING PROGRAM FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

**Objectives:** Analysis of some factors related to the false-positive rate in the screening program for congenital hypothyroidism at the National Children's Hospital. **Subjects and methods:** The study on 159 children with heel blood TSH concentration 10 mUI/L. **Results:** The false-positive rate was 21.4%. Positive predictive values at TSH levels  $\geq 10$  mUI/L,  $\geq 18$  mUI/L,  $\geq 20$  mUI/L,  $\geq 30$  mUI/L,  $\geq 40$  mUI/L were 78.6%, 80.8%, 81, 7%, 84.9%, 86%, respectively. Associated factors such as: gestational age < 37 weeks had a false-positive rate 5.41 times higher than that of the group  $\geq 37$  weeks (OR=5.41; 95%CI: 1.23 – 24.76). Postpartum sampling time <48 hours had a false-positive rate 2.01 times higher than the group  $\geq 48$  hours (OR=2.01; 95%CI: 1.27 – 3.11). **Conclusions:** The false-positive rate in the study with TSH  $\geq 10$  mUI/L was acceptable with the newborn screening program. Postpartum sampling time  $\geq 48$  hours can limit false-positive rate.

**Keyword:** Newborn screening, Congenital hypothyroidism, Related factors

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giáp bẩm sinh (SGBS) là một trong những

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung Ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khánh

Email: khanhnn@nhp.org.vn

Ngày nhận bài: 25.11.2021

Ngày phản biên khoa học: 11.01.2022

Ngày duyệt bài: 21.01.2022

rối loạn nội tiết hay gặp ở trẻ em và có ảnh hưởng đến một trong số 3000 đến 4000 ca sinh sống trên toàn thế giới [1]. Các báo cáo gần đây cho thấy tỷ lệ nhiễm SGBS ngày càng tăng, đặc biệt tỷ lệ mắc suy giáp bẩm sinh ở trẻ sơ sinh châu Á cao hơn các dân tộc khác [2]. SGBS để lại hậu quả nặng nề cho trẻ như tử vong hoặc đần độn suốt đời. Điều này có thể được ngăn ngừa bằng cách phát hiện và điều trị sớm, do đó các chương trình sàng lọc phát hiện SGBS trong giai đoạn sơ sinh đã được phát triển vào đầu những năm 1970 và được nhiều nước trên thế giới áp dụng [3].

Trong những năm gần đây, các phương pháp tự động và nhạy cảm hơn đã được ứng dụng để xác định cả TSH và T4 trong các mẫu máu gót chân [1]. Những phương pháp mới này đã tăng độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc phát hiện SGBS. Tuy nhiên các yếu tố ảnh hưởng có làm sai lệch kết quả sàng lọc bằng việc tăng tỷ lệ dương tính giả, qua đó làm trì hoãn chẩn đoán xác định và làm tăng giá chi phí. Hiện nay tại bệnh viện Nhi Trung ương số trẻ đường sàng lọc SGBS ngày càng tăng, mỗi năm trung bình 70 - 80 bệnh nhân. Mặt khác hiện nay tại Việt Nam có rất ít các nghiên cứu về các yếu tố làm gia tăng tỷ lệ dương tính giả của các biện pháp sàng lọc. Vì vậy nhằm xác định những yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ dương tính giả trong chương trình sàng lọc SGBS giúp đảm bảo chất lượng kết quả sàng lọc, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *"Phân tích một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ dương tính giả trong chương trình sàng lọc suy giáp bẩm sinh tại Bệnh viện Nhi Trung Ương"*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

– Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội tiết – Chuyển hoá – Di truyền và Phòng khám Nội tiết, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

– Thời gian nghiên cứu: 01/01/2019 – 31/07/2020.

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Trẻ đến khám sàng lọc sơ sinh có TSH  $\geq 10$  IU/ml và có sự đồng ý tham gia nghiên cứu của cha mẹ.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Kết quả sàng lọc lần đầu chỉ có T4, không làm TSH. Trẻ tử vong.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ

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

n: là cỡ mẫu tối thiểu;  $Z_{(1-\alpha/2)}$ : Hệ số tin cậy (với độ tin cậy 95%,  $z=1,96$ ).

$\alpha$ : Mức ý nghĩa thống kê (sử dụng  $\alpha=0,05$ ).

p: Nghiên cứu của chúng tôi lấy giá trị p theo nghiên cứu của Ashkan Habib và cộng sự với tỷ lệ dương tính giả là 31,6% với mức sàng lọc ban đầu: TSH  $\geq 10$  IU/ml [4]

d: độ chính xác tương đối (sử dụng  $d=0,08$ )

Từ công thức trên ta tính được cỡ mẫu  $n=130$  trẻ em, lấy thêm 10% đối tượng để đảm bảo cỡ mẫu tối thiểu được cỡ mẫu là 143. Trên thực tế chúng tôi thu thập được  $n=159$  đối tượng nghiên cứu

**Phương pháp chọn mẫu:** Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, đối tượng đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn đều được đưa vào nghiên cứu

**2.4. Quy trình nghiên cứu:** Bước 1: Chọn các đối tượng được sàng lọc sơ sinh có kết quả TSH  $\geq 10$  mUI/L. Bước 2: Thu thập thông tin người bệnh. Bước 3: Xét nghiệm TSH, FT4 huyết thanh để khẳng định chẩn đoán. Bước 4: Khẳng định bị bệnh SGBS khi TSH  $\geq 10$  mUI/L và FT4  $< 7,7$  pmol/L.

**2.5. Quản lý và phân tích số liệu.** Số liệu sau khi thu thập được nhập và quản lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Phân tích hồi quy logistic đa biến được sử dụng để xác định một số yếu tố liên quan dương tính giả của phương pháp sàng lọc suy giáp trạng bẩm sinh.

**2.6. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu được tiến hành sau khi được thông qua Hội đồng khoa học và được sự chấp thuận của lãnh đạo khoa Nội tiết – Chuyển hoá – Di truyền - Bệnh viện Nhi Trung ương. Đối tượng nghiên cứu (ở đây là cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ) hiểu rõ mục tiêu nghiên cứu và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

159 trẻ sơ sinh được sàng lọc sơ sinh có kết quả dương tính (TSH  $\geq 10$  mUI/L) đã được xét nghiệm máu tĩnh mạch để khẳng định mắc bệnh SGBS. Trong đó tỷ lệ nam giới và nữ là tương đương nhau (nam 50,9%; nữ 49,1%). Đối tượng có tuổi thai trung bình  $38,7 \pm 1,9$ , trong đó nhóm tuổi  $< 37$  tuần chiếm tỷ lệ 8,2% và nhóm  $\geq 37$  tuần chiếm 91,8%. Về cân nặng lúc sinh, cân nặng trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $3251,6 \pm 596,0$ ; trong đó đối tượng có cân nặng  $< 3600$  gam chiếm đa số với tỷ lệ 69,2%. Về thứ tự con trong gia đình, chiếm tỷ lệ cao là đối tượng thuộc con thứ nhất với tỷ lệ 44,0%.

### Bảng 3.1. Kết quả khẳng định bệnh

**SGBS qua xét nghiệm máu tĩnh mạch**

Bệnh nhân được sàng lọc SGBS	N	%
Khẳng định SGBS	125	78,6%
Loại trừ SGBS	34	21,4%

**Nhận xét:** 125 bệnh nhân được khẳng định SGBS nên tỉ lệ dương tính thật là 78,6%, 34 bệnh nhân loại trừ SGBS nên tỉ lệ dương tính giả là 21,4%.

**Bảng 3.2. Các giá trị dự báo dương tính ở các ngưỡng sàng lọc TSH khác nhau**

Ngưỡng TSH	Khẳng định thực sự	Khẳng định qua ngưỡng sàng lọc máu gót chân	Giá trị dự đoán dương tính	Trường hợp dương tính giả	Tỷ lệ dương tính giả
≥10	125	159	78,6	34	21,4
≥18	118	146	80,8	28	19,2
≥20	116	142	81,7	26	18,3
≥30	101	119	84,9	18	15,1
≥40	86	100	86,0	14	14,0

**Nhận xét:** Giá trị dự đoán dương tính tăng dần từ 78,6 % đến 86% qua từng ngưỡng TSH khác nhau. Số bệnh nhân khẳng định SGBS ở ngưỡng ≥ 10 mUI/L và < 18 mUI/L là 7 bệnh nhân.

**Bảng 3.3. Một số yếu tố liên quan đến dương tính giả qua phân tích hồi quy logistic đa biến**

Thông tin	Dương tính giả	Dương tính thật	OR thô (95%CI)	OR hiệu chỉnh (95%CI)
<b>Giới tính</b>				
Nữ	15(19,2)	63(80,8)	1	1
Nam	19(23,5)	62(76,5)	1,29(0,60 – 2,77)	1,46(0,63 – 3,62)
<b>Tuổi thai</b>				
≥ 37 tuần	28(19,2)	118(80,8)	1	1
< 37 tuần	6(46,2)	7(53,8)	<b>3,61(1,10 – 11,86)</b>	<b>5,41(1,23 – 24,76)</b>
<b>Cân nặng khi sinh (gam)</b>				
≥3600 gr	5(10,2)	44(89,8)	1	1
< 3600 gr	29(26,4)	81(73,6)	<b>3,15(1,12 – 8,90)</b>	2,59(0,84 – 8,29)
<b>Số thứ tự con trong gia đình</b>				
Con thứ 2	12(20,0)	48(80,0)	1	1
Con thứ 1	16(22,9)	54(77,1)	1,18(0,51 – 2,76)	0,91(0,32 – 2,36)
Con thứ ≥ 3	6(20,7)	23(79,3)	1,04(0,35 – 3,15)	0,88(0,22 – 3,29)
<b>Thời điểm lấy mẫu</b>				
≥48 h	14(13,5)	90(86,5)	1	1
<48 h	20(36,4)	35(63,6)	<b>3,67(1,62 – 8,33)</b>	<b>2,01(1,27 – 3,11)</b>
<b>Số con trong lần sinh</b>				
1 con	32(20,9)	121(79,1)	1	1
2 con	2(33,3)	4(66,7)	1,89(0,33 – 10,88)	0,21(0,02 – 1,71)
<b>Tiền sử gia đình mắc bệnh nội tiết</b>				
Có	5(10,9)	41(90,1)	1	1
Không	29(25,7)	84 (74,3)	<b>2,83(1,02 – 7,85)</b>	2,51(0,79 – 8,15)
n=159, R <sup>2</sup> =0,189, p<0,001				

**Nhận xét:** Kết quả bảng trên cho thấy có mối liên quan giữa tuổi thai, thời điểm lấy mẫu sau sinh với dương tính giả. Trong đó, đối tượng có tuổi thai <37 tuần có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 5,41 lần so với nhóm ≥37 tuần (OR=5,41; 95%CI: 1,23 – 24,76). Đối tượng có thời gian lấy mẫu sau sinh <48h có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 2,01 lần so với nhóm ≥48 giờ (OR=2,01; 95%CI: 1,27 – 3,11).

**IV. BÀN LUẬN**

Toàn bộ 159 trẻ dương tính trong lần sàng lọc đầu tiên được lấy máu tĩnh mạch khẳng định

SGBS. Qua xét nghiệm khẳng định bệnh, số trẻ được chẩn đoán SGBS là 125 người (78,6%) và số trẻ được chẩn đoán dương tính giả là 34 trẻ (21,4%). Tỉ lệ dương tính giả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của nghiên cứu của tác giả Malia S. Q.Murphy tại Canada là 22,7%, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Anja Luder tại Đức là 59,1% [4], và tác giả Rachel L Knowles tại Anh [5]. Có thể sự khác biệt này do số lượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi còn ít hơn so với các nghiên cứu: Anja Luder tại Đức là 7683 trẻ dương tính lần sàng lọc đầu tiên, Rachel L Knowles tại Anh là 629 trẻ

[4][5].

Giá trị sàng lọc sơ sinh tăng dần từ 78,6%, 80,8%, 81,7%, 84,9%, 86% với các ngưỡng TSH  $\geq 10$  mUI/L,  $\geq 18$  mUI/L,  $\geq 20$  mUI/L,  $\geq 30$  mUI/L,  $\geq 40$  mUI/L. Mặc dù số lượng bệnh nhân gọi lại tăng lên 13 bệnh nhân từ mức TSH  $\geq 10$  mUI/L tới  $\geq 18$  mUI/L nhưng có tới 7 bệnh nhân được khẳng định chẩn đoán. Cho tới nay vẫn còn nhiều tranh luận về chọn mức cutoff của TSH trong chương trình sàng lọc, tuy nhiên hầu hết các chương trình sàng lọc sơ sinh SGBS của các nước có xu hướng chọn mức cutoff là TSH  $\geq 10$  mUI/L [6].

Trong nghiên cứu này chúng tôi có nghiên cứu một số các yếu tố ảnh hưởng tới tỉ lệ dương tính giả như giới, tuổi thai, cân nặng lúc sinh, thời điểm lấy máu, bệnh lý của người mẹ, số con trong gia đình.

Chúng tôi nhận thấy đối tượng có thời gian lấy mẫu sau sinh <48h có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 2,01 lần so với nhóm  $\geq 48$ h (OR=2,01; 95%CI: 1,27 – 3,11). Hiệp hội nội tiết nhi khoa châu Âu cũng khuyến nghị thời gian 48-72 giờ sau sinh là thời điểm tốt nhất cho sàng lọc SGBS, trong khi đó học viện nhi khoa Hoa Kỳ khuyến nghị thời điểm lấy máu để sàng lọc là 2-4 ngày sau sinh [7]. Ngược lại, hầu hết khuyến nghị gần đây của viện thí nghiệm và lâm sàng khuyến nghị rằng vết máu khô của trẻ sơ sinh được sàng lọc được lấy từ 24-48 giờ. Các yếu tố dẫn đến việc thu thập mẫu máu sàng lọc sớm có thể là do trẻ xuất viện sớm và người thực hiện chỉ tập trung thu thập mẫu một cách kịp thời. Nghiên cứu của Natasha L Heather tại New Zealand từ năm 2010 đến 2015 cũng cho thấy việc thu thập mẫu sớm làm tăng đáng kể tỷ lệ dương tính giả mặc dù nhóm nghiên cứu đã loại bỏ những mẫu được thu thập trong vòng 12 giờ đầu sau sinh [8]. Các kết quả này phù hợp đặc điểm TSH sẽ giải phóng nhanh trong vài phút sau khi sinh và giảm nồng độ gấp 4 lần sau vài ngày đầu sau sinh. Tương tự, chương trình sàng lọc SGBS của California gần đây đã báo cáo tỷ lệ dương tính giả tăng gấp 10 lần ở các mẫu thu thập ở 12-23 giờ sau khi so với những mẫu thu thập trong thời gian 24-48 giờ (tỷ lệ dương tính giả 0,1% so với 0,01%). Thời gian lấy mẫu máu xét nghiệm kết hợp với giá trị sàng lọc TSH tuyệt đối là 2 giá trị quan trọng trong việc dự đoán khả năng mắc SGBS. Tuy nhiên việc xác định thời gian tối ưu để thu thập mẫu sàng lọc sơ sinh đòi hỏi phải cân nhắc sự cân bằng giữa sự thay đổi mức độ

các dấu hiệu bệnh đặc hiệu sau khi sinh và sự thay đổi độ nhạy và độ đặc hiệu qua số lượng các rối loạn khác nhau. Trên thế giới, một số chương trình chấp nhận các mẫu sàng lọc sớm nhất là 12 giờ sau khi sinh và áp dụng các ngưỡng TSH khác nhau cho sàng lọc ban đầu.

Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu của chúng tôi còn cho thấy mối liên quan giữa tuổi thai với dương tính giả. Trong đó, đối tượng có tuổi thai <37 tuần có tỷ lệ dương tính giả cao gấp 5,41 lần so với nhóm  $\geq 37$  tuần (OR=5,41; 95%CI: 1,23 – 24,76). Sự liên quan này có thể là do những trẻ sinh non có hệ thống nội tiết chưa được hoàn thiện. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để xác nhận được mối liên quan này.

## V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ trẻ dương tính giả trong nghiên cứu của chúng tôi với mức TSH  $\geq 10$  mUI/L là chấp nhận được so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Việc lấy mẫu sàng lọc sơ sinh sau 48 tiếng có thể hạn chế tỷ lệ dương tính giả.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Büyükgöbüz, A. (2013).** Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5(Suppl 1), 8–12.
2. **Kopel, J. (2019).** A global perspective on newborn congenital hypothyroidism screening. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 33(1), 137–139.
3. **Saleh, D., Lawrence, S., Geraghty, M., et al. (2016).** Prediction of congenital hypothyroidism based on initial screening thyroid-stimulating-hormone. *BMC Pediatrics*, 16.
4. **Lüders, A., Blankenstein, O., Brockow, et al. (2021).** Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118(7), 101–108.
5. **Knowles, R. L., Oerton, J., Cheetham, T., et al. (2018).** Newborn Screening for Primary Congenital Hypothyroidism: Estimating Test Performance at Different TSH Thresholds. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(10), 3720–3728.
6. **Lain, S., Trumpff, C., Grosse, S. D., Olivieri, A., et al (2017).** Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? *European journal of endocrinology*, 177(5), D1–D12.
7. **Rose, S. R., Brown, R. S., et al. (2006).** Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 117(6), 2290–2303.
8. **Natasha L Heather, José GB Derraik, Dianne Webster et al (2019),** "The impact of demographic factors on newborn TSH levels and congenital hypothyroidism screening", *Clinical Endocrinology*, **91(3)**, tr. 456-463.