Nguyễn Thị Thu Liễu (2021). Một số yếu tố liên quan tới tình trạng dinh dưỡng của trẻ dưới 24 tháng tuổi đến khám tại trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Bắc Giang 2020. Tạp chí Nghiên cứu Y học.146(10): 206 -213.

4. **Phạm Thị Sáng, Phạm Thị Thúy Hòa, Nguyễn Hoàng Long và cộng sự** (2019). Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan tới suy dinh dưỡng thấp còi của trẻ dưới 2 tuổi tại Lập Thạch-Vĩnh Phúc năm 2018. Tạp chí Khoa học điều dưỡng. 2(1): 91-96.
5. **Nguyễn Thị Ngọc Ánh, Trương Văn Quý, Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự** (2021). Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của trẻ dưới 24 tháng tuổi điều trị tại khoa Nhi Bv E. Tạp chí y học Việt Nam. 508 (1): 103 -106.
6. **Vũ Sỹ Khảng, Đặng Văn Chức, Hoàng Thị Thu Trang và cộng sự** (2021). Một số yếu tố liên quan đến suy dinh dưỡng nhẹ cân và thấp còi ở trẻ 2 tháng đến dưới 5 tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng năm 2019. Tạp chí Y học Việt Nam. 503 (6): 52-59.
7. **Phạm Thị Diệp, Nguyễn Thị Thanh Luyến** (2020). Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở trẻ từ 6 -24 tháng tuổi tại Bệnh viện Bắc Thăng Long năm 2019. Tạp chí Y học dự phòng. 30 (8): 20-34.
8. **Đặng Thị Thanh Nhàn, Đặng Bích Thủy** (2020). Một số yếu tố liên quan đến suy dinh dưỡng thấp còi ở trẻ em dưới 5 tuổi tại tỉnh Thái Bình, năm 2018. Tạp chí Y học cộng đồng. 4(57): 96 – 101.
9. **Nguyễn Thị Hằng, Chu Thị Phương Mai, Nguyễn Thị Thúy Hồng** (2023). Mối liên quan giữa kiến thức và thực hành dinh dưỡng của bà mẹ với tình trạng dinh dưỡng của trẻ. Tạp chí y học Việt Nam. 552 (1): 142-145.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ CYSTATIN C VÀ MỨC LỌC CẦU THẬN Ở BỆNH NHÂN BETA THALASSEMIA

Đỗ Thị Thanh Loan[1], Masaomi Nangaku[2], Lê Việt Thắng[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ Cystatin C huyết tương và mức lọc cầu thận (MLCT) ở người lớn mắc beta thalassemia. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 171 đối tượng gồm 114 người lớn mắc beta thalassemia, 57 người khoẻ mạnh làm nhóm chứng. Tất cả các đối tượng đều được định lượng nồng độ Cystatin C trong huyết tương bằng phương pháp ELISA. Nhóm bệnh được tính mức lọc cầu thận dựa vào Cystatin C và Creatinine huyết tương theo công thức CKD-EPI. **Kết quả:** Nồng độ Cystatin C nhóm bệnh là 1,08 (0,83 – 1,5) mg/l, cao hơn nhóm chứng 0,76 (0,66-0,92) mg/l có ý nghĩa thống kê, p< 0,001. Tỷ lệ tăng nồng độ Cystatin C ở nhóm bệnh là 37,7%. Nhóm bệnh, mức lọc cầu thận tính theo Cystatin C là 73,13 ± 33,61 ml/phút/1.73 m2, thấp hơn tính theo creatinine là 118,55 ± 21,37 ml/phút/1,73 m2 (p< 0,001). Có 39,5% bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút/1,73 m2 khi tính theo Cystatin C, trong khi chỉ có 0,9% tính theo creatinine. Có mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C, MLCT với độ thẩm thấu nước tiểu và tỷ số albumin/creatinine niệu, p< 0,05, tuy nhiên, chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa với mức độ nặng của bệnh, p> 0,05. **Kết luận:** Tăng Cystatin C huyết tương là biểu hiện hay gặp và có mối liên quan với giảm độ thẩm thấu nước tiểu và tỷ số albumin/creatinine niệu ở bệnh nhân beta thalassemia.

[1]Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
[2]Trường Đại học Y khoa Tokyo, Nhật Bản
[3]Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y
Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Thanh Loan
Email: dttloan@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 16.3.2023
Ngày phản biện khoa học: 9.5.2023
Ngày duyệt bài: 23.5.2023

Từ khóa: Beta thalassemia, mức lọc cầu thận, Cystatin C huyết tương, độ thẩm thấu nước tiểu.

SUMMARY

SURVEY ON PLASMA CYSTATIN C CONCENTRATION AND GLOMERULAR FILTRATION RATE IN THE BETA THALASSEMIA PATIENTS

Objectives: Investigation of plasma cystatin C concentration and glomerular filtration rate (GFR) in adults with beta thalassemia. **Methods**: A cross-sectional descriptive study of 171 subjects including 114 adults with beta thalassemia, 57 healthy subjects as controls. Plasma Cystatin C concentrations were quantified by ELISA method in all subjects. The group of patients was calculated glomerular filtration rate based on Cystatin C and plasma creatinine according to the CKD-EPI formula. **Results**: Plasma Cystatin C concentration in the patient group was 1.08 (0.83 - 1.5) mg/l, higher than the control group 0.76 (0.66-0.92) mg/l, p< 0.001. The rate of increase of Cystatin C concentration in the patients group was 37.7%. In the group of patients, the glomerular filtration rate (GFR) calculated according to Cystatin C was 73.13 ± 33.61 ml/min/1.73 m2, lower than calculated according to creatinine was 118.55 ± 21.37 ml/min/1.73 m2 (p< 0.001). There were 39.5% patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m2 when calculated according to Cystatin C, while only 0.9% calculated according to creatinine. There is a relationship between the concentration of Cystatin C, GFR with urine osmolality and urinary albumin/creatinine ratio, p<0.05; however, did not find a significant relationship with the severity of the disease, p > 0.05. **Conclucsion**: Elevated plasma cystatin C is a common manifestation and is associated with decreased urine osmolality and urinary

albumin/creatinine ratio in beta thalassemia patients.

Keywords: Beta thalassemia, glomerular filtration rate, plasma Cystatin C, urine osmolality.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia (hay còn gọi là bệnh tan máu bẩm sinh) là một rối loạn di truyền liên quan đến sự hình thành hemoglobin bất thường [1]. Các biến chứng xảy ra với bệnh beta thalassemia có liên quan đến kích thích quá mức của tủy xương, quá trình tạo hồng cầu không hiệu quả và tình trạng thừa sắt do truyền máu thường xuyên, có thể gặp ở các cơ quan bao gồm cả tim, gan, nội tiết, thận…[1],[2]. Nếu như các biến chứng tim, gan, nội tiết đã được đề cập đến từ nhiều năm trước, thì biến chứng thận là biến chứng được đề cập muộn, liên quan đến tình trạng thiếu máu mạn tính, quá tải sắt và do thuốc gắp sắt. Ở bệnh nhân thalassemia, đặc biệt loại beta, suy giảm chức năng cầu thận và ống thận thường đến sớm, các tổn thương này tiến triển âm thầm, mạn tính, không thể đảo ngược được và cuối cùng có thể dẫn đến bệnh thận mạn giai đoạn cuối [2]. Ở bệnh nhân beta thalassemia, chức năng lọc của cầu thận cũng như chức năng cô đặc nước tiểu của ống thận có thể xuất hiện sớm, ngay cả khi chưa có bằng chứng tổn thương màng lọc cầu thận (sự xuất hiện microalbumin niệu) hoặc bằng chứng tổn thương ống thận [2]. Mức lọc cầu thận là chỉ số được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để đánh giá chức năng thận, thông qua độ thanh thải creatinine nội sinh, thực hiện qua các công thức tính mức lọc cầu thận khác nhau. Gần đây, các nghiên cứu đều nhận thấy rằng, tính mức lọc cầu thận qua nồng độ Cystatin C huyết tương có thể phát hiện giảm chức năng thận sớm hơn khi sử dụng creatinine để tính mức lọc cầu thận [2]. Từ những lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Khảo sát nồng độ Cystatin C huyết tương và mức lọc cầu thận và mối liên quan với một số thông số nước tiểu và mức độ nặng của bệnh ở bệnh nhân beta thalassemia.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu gồm 171 người chia làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: gồm 114 người được chẩn đoán beta thalassemia, theo dõi và điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp - Hải Phòng.
- Nhóm chứng: gồm 57 người tương đồng tuổi và giới.

**** Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:***

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định beta thalassemia gồm cả thể nhẹ, trung bình và nặng.
- Tuổi từ 16 trở lên.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

**** Tiêu chuẩn chọn chứng thường:***

- Người đi khám sức khoẻ được kết luận bình thường.
- Tuổi và giới tương đồng nhóm bệnh.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

**** Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh:***

- Bệnh nhân đang mắc bệnh cấp tính như viêm phổi, sốt…
- Bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa trong thời gian nghiên cứu.
- Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú.
- Bệnh nhân mắc bệnh thận, tăng huyết áp trước khi mắc thalassemia.
- Bệnh nhân mắc đái tháo đường, lupus ban đỏ hệ thống.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, so sánh bệnh chứng
- Khai thác tiền sử bệnh, các thuốc đã dùng.
- Khám toàn thân phát hiện các triệu chứng bệnh.
- Các bệnh nhân được làm xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu.
- Định lượng nồng độ Cystatin C huyết tương tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y: Lấy máu tĩnh mạch các đối tượng lúc đói, chống đông, sau đó tách huyết tương. Định lượng Cystatin C bằng phương pháp ELISA. Đơn vị tính: mg/L. Chẩn đoán tăng; giảm nồng độ Cystatin C huyết tương dựa vào giá trị nhóm chứng khoẻ mạnh. Giá trị nhóm bệnh được coi là bình thường nằm trong khoảng tứ phân vị nhóm chứng. Khi bệnh nhân có giá trị nồng độ Cystatin C > giới hạn cao tứ phân vị được xác định tăng nồng độ.
- Lấy nước tiểu sáng sớm xác định độ thẩm thấu nước tiểu (ĐTTNT) cả nhóm bệnh và chứng.
- Nhóm bệnh được định lượng creatinin và albumin niệu tính tỷ số albumin/creatinin (ACR) trên mẫu nước tiểu 24 giờ. Chẩn đoán tổn thương thận khi tỷ số ACR ≥ 3,0 mg/mmol [3].
- Tính mức lọc cầu thận (MLCT) theo công thức CKD-EPI dựa vào nồng độ creatinine và nồng độ Cystatin C. Xác định MLCT giảm khi < 60 ml/phút/1,73m^2[3].
- Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Đồ thị được vẽ tự động trên máy tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

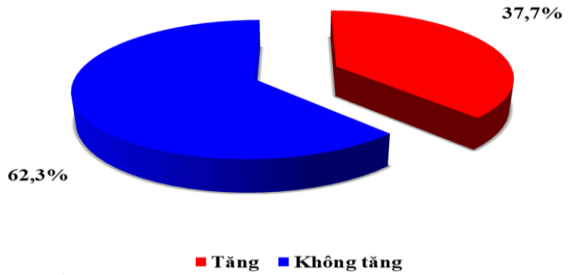
Nhóm nghiên cứu có tuổi trung bình 36,63 ± 17,03 tuổi, tỷ lệ nam chiếm 27,2 %; nồng độ creatinine huyết tương là 53,75 (46,27 – 65,25)

µmol/l, có 60,5% bệnh nhân thể nhẹ, 15,8% thể trung bình và 23,7% thể nặng. Độ thẩm thấu nước tiểu 553,5 (419,25 – 722,25) mOsm; có 27,2% bệnh nhân giảm độ thẩm thấu nước tiểu so nhóm chứng, 17,0% bệnh nhân có tổn thương thận với ACR ≥ 3,0 mg/mmol.

Bảng 1. So sánh nồng độ Cystatin C huyết tương nhóm bệnh và nhóm chứng

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=114)	Nhóm chứng (n=57)	P
Trung vị (mg/L), (Tứ phân vị)	1,08 (0,83 – 1,5)	0,76 (0,66 – 0,92)	<0,001
Min	0,45	0,37	
Max	4,62	1,32	

- Nhóm bệnh có nồng độ Cystatin C huyết tương cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa, p< 0,001.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tăng nồng độ Cystatin C huyết tương nhóm bệnh

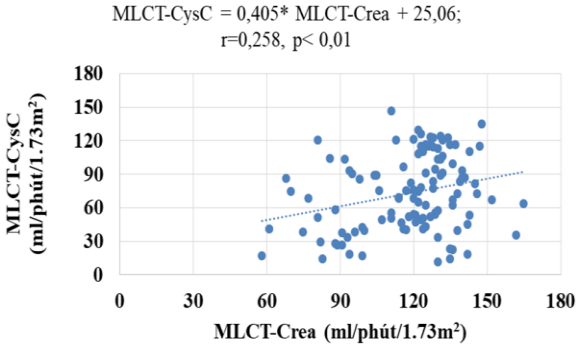
Nhận xét: Có khoảng 1/3 số bệnh nhân (37,7%) bệnh nhân tăng nồng độ Cystatin C huyết tương so nhóm chứng.

Bảng 2. Đặc điểm mức lọc cầu thận ở bệnh nhân beta-thalassemia

Đặc điểm	MLCT (ml/phút)	< 60 ml/phút (n,%)	Min-Max
CKD-EPI 2021 (Dựa vào Creatinine)	118,55 ± 21,37	1 (0,9)	58 – 165
CKD-EPI 2012 (Dựa vào Cystatin C)	73,13 ± 33,61	45 (39,5)	11 – 146
p	< 0,001	< 0,001	

- MLCT trung bình tính theo độ thanh thải creatinine nội sinh cao hơn tính theo Cystatin C huyết tương, p< 0,001.

- Tỷ lệ bệnh nhân có giảm MLCT < 60 ml/phút khi tính theo Cystatin C cao hơn khi tính theo creatinine, p< 0,001.



Biểu đồ 2. Tương quan MLCT tính theo Cystatin C và Creatinine

Nhận xét: Có mối tương quan thuận của MCLT tính theo Cystatin C và tính theo độ thanh thải creatinin, p< 0,01.

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ Cystatin C huyết tương với tỷ số ACR niệu và độ thẩm thấu nước tiểu ở bệnh nhân beta thalassemia

Đặc điểm		Tăng Cystatin C (n,%)	Không tăng Cystatin C (n,%)	OR, p
ACR (mg/mmol)	≥ 3,0	12 (28,6)	7 (10)	p < 0,05
	< 3,0	30 (71,4)	63 (90)	OR=3,6
Độ thẩm thấu nước tiểu (mOsm)	Giảm	20 (46,5)	11 (15,5)	p < 0,001 OR=4,74
	Không giảm	23 (53,5)	60 (84,5)	

- Nhóm bệnh nhân có tổn thương thận có nguy cơ tăng Cystatin C huyết tương 3,6 lần, p< 0,05.

- Tương tự, nhóm bệnh nhân giảm độ TTNT có nguy cơ tăng Cystatin C huyết tương 4,74 lần, p< 0,001.

Bảng 4. Liên quan giữa giảm MLCT tính theo Cystatin C với ACR niệu và độ thẩm thấu nước tiểu ở bệnh nhân beta-thalassemia

Đặc điểm		< 60 ml/phút (n,%)	≥ 60 ml/phút (n,%)	OR, p
ACR (mg/mmol)	≥ 3,0	12 (27,9)	7 (10,1)	p < 0,05 OR=3,42
	< 3,0	31 (72,1)	62 (89,9)	
Độ thẩm thấu nước tiểu (mOsm)	Giảm	20 (44,4)	11 (15,9)	p < 0,005 OR=4,21
	Không giảm	25 (55,6)	58 (84,1)	

- Sử dụng công thức tính bằng Cystatin C huyết tương, nhóm bệnh nhân tổn thương thận có nguy cơ giảm MLCT 3,42 lần, p< 0,05.

- Tương tự, nhóm giảm độ TTNT có nguy cơ giảm MLCT 4,21 lần, p< 0,005.

Bảng 5. Liên quan nồng độ Cystatin C, MLCT với thể beta thalassemia

			Nhẹ (n,%)	Trung bình (n,%)	Nặng (n,%)	p
Cystatin C (mg/L)		Tăng (n,%)	23 (33,3)	7 (38,9)	13 (48,1)	> 0,05
		Trung vị	1,05 (0,83–1,45)	1,06 (0,83–1,5)	1,27 (0,98 – 1,81)	> 0,05
MLCT (ml/phút/1,73m^2)	CKD-EPI-Crea	< 60	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	> 0,05
		Trung bình	112,1 ± 20,84	119,61 ± 18,81	134,33 ± 15,73	< 0,001
	CKD-EPI-CystatinC	< 60	26 (37,7)	7 (38,9)	12 (44,4)	> 0,05
		Trung bình	75,13 ± 33,21	75,38 ± 33,51	66,51 ± 35,09	> 0,05

- Nồng độ Cystatin C huyết tương tăng dần, ngược lại MLCT tính theo Cystatin C lại giảm dần theo mức độ nặng của bệnh, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê, p> 0,05.
- MLCT tính theo creatinine tăng dần từ thể nhẹ đến nặng, p< 0,001.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nồng độ Cystatin C huyết tương, mức lọc cầu thận ở bệnh nhân beta thalassemia. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ Cystatin C huyết tương ở nhóm bệnh là 1,08 (0,83 – 1,5) mg/L cao hơn nhóm chứng là 0,76 (0,66 – 0,92) mg/L, p< 0,001. Tuy nhiên, nồng độ creatinine máu ở nhóm bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa p< 0,05 (53,75 (46,27 – 65,25) µmol/L so với 58,3 (51,1 – 67,3) µmol/L. Về nồng độ creatinine máu, chúng tôi thấy rằng nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng là hợp lý, bởi nồng độ creatinine máu có liên quan đến lượng cơ, cụ thể liên quan đến BMI, nhóm bệnh của chúng tôi là những người mắc bệnh mạn tính, nên chỉ số BMI rất thấp. Khi so sánh nồng độ Cystatin C giữa nhóm bệnh và chứng, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh có tới 37,7% bệnh nhân tăng nồng độ. Khi so sánh nồng độ Cystatin C trong nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng. Ali B.A. và cộng sự năm 2014 nghiên cứu trên 50 bệnh nhi mắc beta thalassemia so sánh với 35 cháu khoẻ mạnh tương đồng tuổi và giới cũng thấy nồng Cystatin C nhóm bệnh nhi cao hơn chứng, p< 0,001 [4]. Annayev A. và cộng sự năm 2018 thực hiện trên đối tượng người lớn, với 50 bệnh nhân mắc beta thalassemia so sánh 30 người lớn khoẻ mạnh thấy nồng độ Cystatin C nhóm bệnh cũng cao hơn nhóm chứng, p=0,001 [5]. Các nghiên cứu đều khẳng định nồng độ Cystatin C huyết tương ở bệnh nhân beta thalassemia cả trẻ em và người lớn đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Cystatin C là một protein không glycosyl hóa gồm 122 axit amin có trọng lượng phân tử thấp (13 kDa) có tác dụng ức chế cysteine protease. Cystatin C được tổng hợp bởi tất cả các tế bào có nhân, nên ít bị ảnh hưởng bởi khối lượng cơ, chế độ ăn, tuổi, giới và chủng tộc so với creatinine có nguồn gốc từ cơ. Nó được lọc bởi cầu thận và tiếp theo là quá trình tái hấp thu và thoái hóa ở ống thận, dẫn đến bài tiết một lượng nhỏ cystatin C trong nước tiểu. Nó không được bài tiết bởi ống thận hoặc tái hấp thu trở lại vào huyết thanh. Do đó, nồng độ trong huyết thanh của nó đóng vai trò là một thông số nội sinh của tốc độ lọc cầu thận [6]. Do kích thước nhỏ, cystatin C được lọc tự do bởi cầu thận và không được bài tiết mà được tái hấp thu và phân hủy hoàn toàn bởi các ống thận. Điều này có nghĩa là yếu tố quyết định chính của nồng độ cystatin C trong máu là tốc độ mà nó được lọc ở cầu thận, làm cho nó trở thành một dấu hiệu có giá trị của MLCT [6]. Dựa vào nồng độ creatinine và Cystatin C huyết tương, sử dụng các công thức tính MLCT dựa vào độ thanh thải creatinin và cystatin C nội sinh chúng tôi nhận thấy MLCT và tỷ lệ bệnh nhân có giảm MLCT < 60 ml/phút khác nhau giữa các cách tính. MLCT tính theo công thức CDK-EPI dựa vào creatinine máu cho kết quả cao nhất với MLCT trung bình là 118,55 ± 21,37 ml/phút trong đó có 0,9% (1/114 bệnh nhân) có MLCT < 60 ml/phút, trong khi đó dựa vào Cystatin C cho MLCT trung bình là 73,13 ± 33,61 ml/phút có 39,5% (45/114 bệnh nhân) giảm MLCT < 60 ml/phút. Một số nghiên cứu trước đó đã làm rõ ý nghĩa của việc sử dụng Cystatin C để ước tính MLCT ở bệnh nhân mắc các bệnh khác nhau và sự tương đồng với MLCT tính theo creatinine máu. Năm 2013, Murty M.S.N. và cộng sự đã cho thấy mức độ creatinine và cystatin C huyết thanh đều tăng trong tổn thương thận cấp so với nhóm đối chứng khỏe mạnh và có sự tương quan giữa hai thông số này ở bệnh nhân tổn thương thận cấp và ở người bình thường và đặc biệt 56,2% số bệnh nhân trong nhóm tổn thương thận cấp có mức độ creatinin huyết thanh bình thường trong giai đoạn sớm, trong khi tất cả (100%) các bệnh nhân tổn thương thận cấp đều có mức độ

cystatin C tăng ở thời điểm này. Nhóm tác giả cũng nhận định Độ lọc cầu thận dựa trên cystatin C giảm phản ánh tình trạng xấu đi của tổn thương thận cấp tốt hơn so với độ lọc cầu thận dựa trên creatinine [7].

4.2. Liên quan nồng độ Cystatin C, MLCT với một số thông số nước tiểu và mức độ nặng của bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ cystatin C có ý nghĩa với ACR niệu và ĐTTNT, p< 0,05. Nhóm bệnh nhân có tổn thương thận có nguy cơ tăng Cystatin C huyết tương 3,6 lần, p< 0,05. Tương tự, nhóm bệnh nhân giảm độ TTNT có nguy cơ tăng Cystatin C huyết tương 4,74 lần, p< 0,001. Giá trị chỉ số ACR niệu tăng, độ TTNT giảm minh chứng cho tổn thương cầu thận và ống thận. Cystatin C tăng lên trong máu, thể hiện giảm lọc qua cầu thận, điều này khẳng định mối liên quan mật thiết của các chỉ số đánh giá chức năng lọc cầu thận với kết quả lọc qua nước tiểu. Khi chúng tôi xem xét mối liên quan của MLCT với chỉ số ACR niệu, độ TTNT, chúng tôi thấy các kết quả khác nhau giữa các MLCT tính theo các phương pháp khác nhau. Chúng tôi phân MLCT thành 2 nhóm: nhóm có giảm MLCT (MLCT < 60 ml/phút) và nhóm MLCT bình thường (MLCT ≥ 60 ml/phút) theo khuyến cáo của Hội thận học quốc tế để xem xét mối liên quan với chỉ số ACR niệu, ĐTTNT. Chúng tôi không thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa MLCT và chỉ số ACR niệu, độ TTNT khi tính MLCT bằng độ thanh thải creatinine nội sinh qua công thức CKD-EPI. Ngược lại, khi tính MLCT dựa vào độ thanh thải Cystatin C nội sinh qua công thức CKD-EPI thì có mối liên quan có ý nghĩa. Nhóm bệnh nhân tổn thương thận có nguy cơ giảm MLCT 3,42 lần, p< 0,05. Tương tự, nhóm giảm độ TTNT có nguy cơ giảm MLCT 4,21 lần, p< 0,005. Sử dụng tính MLCT theo cả Cystatin C và Creatinine theo công thức CKD-EPI thì cũng cho kết quả tương tự với độ TTNT. Như vậy, khi xem xét liên quan giữa tổn thương thận với chức năng thận, ngoài dựa vào nồng độ creatinine máu, chúng ta nên sử dụng thêm nồng độ Cystatin C để có thể đánh giá chức năng thận chính xác hơn.

MLCT tính theo creatinine tăng dần từ thể nhẹ đến nặng, p< 0,001. Ngược lại, tính theo Cystatin C, thì nhóm thể nặng lại có nồng độ Cystatin C cao nhất, MLCT thấp nhất, tuy nhiên chưa khác biệt có ý nghĩa, p> 0,05. Không có mối liên quan về nồng độ albumin, creatinine niệu với thể beta thalassemia, p> 0,05. Tuy nhiên, nhóm BN thể nặng và vừa có tỷ lệ tổn thương thận cao hơn, p< 0,05. Độ TTNT có mối liên quan với thể beta thalassemia. Tỷ lệ ĐTTNT giảm hơn tăng dần, ĐTTNT giảm dần từ nhóm bệnh nhân thể nhẹ đến nặng, p< 0,001. Như vậy, bệnh nhân mắc thể nặng tỷ lệ và mức độ giảm chức năng cầu thận và ống thận hơn nhóm bệnh nhân mức độ nhẹ và trung bình. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Sadeghi M.V. và cộng sự đã minh chứng điều này. Thực hiện nghiên cứu trên 40 người lớn mắc beta thalassemia thể nhẹ, so sánh với 20 người khoẻ mạnh tương đồng tuổi và giới để đánh giá chức năng ống thận. MLCT được tính bằng công thức MDRD dựa trên nồng độ creatinine máu. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy bằng chứng rối loạn ít nhất 1 chỉ số đánh giá chức năng ống thận ở bệnh nhân beta thalassemia thể nhẹ là 45% [8]. Trong khi không có sự khác biệt về MLCT giữa 2 nhóm (89,95 ± 17,55 ml/phút và 87,93 ± 15,49 ml/phút, p = 0,676). Khi so sánh các yếu tố đánh giá rối loạn chức năng ống thận, đường niệu và albumin niệu vi lượng cao hơn đáng kể ở nhóm beta thalassemia (p = 0,045 và p = 0,0001 tương ứng). Nhóm tác giả đã kết luận nhóm beta thalassemia thể nhẹ vẫn có rối loạn chức năng ống thận, tuy nhiên chưa biểu hiện rối loạn chức năng lọc [8].

V. KẾT LUẬN

- Nhóm bệnh có nồng độ Cystatin C huyết tương là 1,08 (0,83 – 1,5) mg/L, cao hơn nhóm chứng 0,76 (0,66 – 0,92) mg/L, p< 0,001. Tỷ lệ tăng nồng độ Cystatin C huyết tương là 37,7%. MLCT tính theo creatinine nhóm bệnh là 118,55 ± 21,37 ml/phút, tỷ lệ bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút chỉ là 0,9%, trong khi MLCT tính theo Cystatin C là 73,13 ± 33,61 ml/phút, tỷ lệ bệnh nhân có MLCT < 60 ml/phút là 39,5%, p< 0,001.

- Có mối liên quan giữa nồng độ Cystatin C, MLCT với độ thẩm thấu nước tiểu và tỷ số albumin/creatinine niệu, p< 0,05; tuy nhiên, chưa thấy mối liên quan có ý nghĩa với mức độ nặng của bệnh, p> 0,05.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Thalassemia. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalaseemia: 12-24.
2. **Musallam KM, Taher AT.** (2012). Mechanisms of Renal Disease in β-Thalassemia. JASN, 23(8):1299-1302.
3. **KDIGO** (2013). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 3: 5-6.

4. **Ali BA, Mahmoud AM.** (2014). Frequency of glomerular dysfunction in children with Beta thalassaemia major. Sultan Qaboos Univ Med J. 14(1): e88–94.
5. **Annayev A, Karakas Z, Karaman S, et al.** (2018). Glomerular and Tubular Functions in Children and Adults with Transfusion-Dependent Thalassemia. Turk J Haematol. 35(1):66-70.
6. **Tanaka A, Suemaru K, Araki H.** (2007). A new approach for evaluating renal function and its practical application. J Pharmacol Sci. 105:1–5.
7. **Murty MSN, Sharma UK, Pandey VB, et al.** (2013). Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. Indian J Nephrol. 23(3): 180-183.
8. **Sadeghi MV, Mirghorbani M, Akbari R.** (2021). β-Thalassemia minor & renal tubular dysfunction: is there any association? BMC Nephrol. 22: 404.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VI HẠT CEFUROXIM AXETIL ỨNG DỤNG CHO CỐM PHA HỖN DỊCH UỐNG

Phạm Văn Hùng[1], Mai Phương Quỳnh[1], Lê Đình Quang[1], Trần Thị Hải Yến[1], Nguyễn Thị Thanh Duyên[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế được vi hạt che vị đắng chứa cefuroxim axetil (CFA) và cốm pha hỗn dịch uống che vị đắng chứa CFA 150 mg ở quy mô phòng thí nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Vi hạt chứa CFA được bào chế bằng phương pháp đun chảy với acid stearic và tá dược thích hợp khác; cốm pha hỗn dịch uống chứa CFA được bào chế từ vi hạt CFA và các tá dược của hỗn dịch. **Kết quả:** Vi hạt CFA và cốm pha hỗn dịch chứa vi hạt CFA đã giảm được nồng độ CFA giải phóng trong môi trường phân tán (giảm vị đắng) đồng thời đạt tiêu chuẩn độ hòa tan theo Dược điển Mỹ USP 43-NF 38.

Từ khóa: acid stearic, cefuroxim acetil (CFA), che vị, hệ phân tán rắn, vi hạt.

SUMMARY

FORMULATION OF CEFUROXIME AXETIL MICROPARTICLES FOR DRY ORAL SUSPENSION

Objectives: To prepare taste-masked cefuroxime acetil (CFA) microparticles and a taste-masked dry oral suspension containing 150 mg CFA on the laboratory scale. **Methods:** Microparticles containing CFA were prepared by melting method with stearic acid and other suitable excipients; the dry oral suspension containing CFA was prepared from CFA microparticles and excipients of the suspension. **Results:** CFA microparticles and dry oral suspension reduced the concentration of CFA released in the dispersion medium (reduced bitterness) and met the dissolution requirement according to USP 43-NF 38.

Keywords: cefuroxime acetil (CFA), microparticles, solid dispersion systems, stearic acid, taste-masking.

[1]*Trường Đại học Dược Hà Nội*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Duyên
Email: duyenntt@hup.edu.vn
Ngày nhận bài: 17.3.2023
Ngày phản biện khoa học: 11.5.2023
Ngày duyệt bài: 23.5.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cefuroxim acetil (CFA) là một kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 2 phổ rộng diệt khuẩn thông qua cơ chế ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Trên thị trường, CFA lưu hành dưới dạng viên nén bao phim, bột/cốm pha hỗn dịch uống, bột pha tiêm... Theo thống kê, có khoảng 50% dân số trên thế giới gặp khó khăn trong vấn đề nuốt thuốc viên, đặc biệt đối với trẻ em và người cao tuổi, do đó dạng bào chế dùng đường uống ở dạng lỏng như bột/cốm pha hỗn dịch uống là cách hiệu quả để khắc phục vấn đề này. Tuy nhiên, CFA có vị rất đắng và không thể dễ dàng che lấp bằng cách thêm các chất làm ngọt, chất tạo hương, vì vậy việc nghiên cứu bào chế một chế phẩm đường uống dùng dưới dạng lỏng có thể hạn chế vị đắng của CFA là rất cần thiết [2]. Từ các vấn đề trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Bào chế được vi hạt che vị đắng chứa cefuroxim axetil và cốm pha hỗn dịch uống che vị đắng chứa cefuroxim axetil 150 mg ở quy mô phòng thí nghiệm.

II. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu. Cefuroxim axetil (CFA), acid stearic, gôm xanthan, sucralose, xylitol, sorbitol (Trung Quốc); đường trắng (Việt Nam) và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết hóa học.

2.2. Thiết bị. Máy đo kích thước tiểu phân Malvern Zetasizer Nano ZS90 (Anh), máy khuấy từ gia nhiệt Wisestir MSH-20A (Đức), máy nhào-trộn Caleva mini mixer (Anh), tủ sấy Memmert (Đức), máy đo độ ẩm nhanh Ohaus MB25 (Đức), bể siêu âm Branson 3510 (Mỹ), máy đo quang phổ hấp thụ UV-VIS Hitachi U-5100 (Nhật Bản),