

- patients with a prior venous thromboembolism event during hospitalization", *Journal of Managed Care Pharmacy*. 11(8), tr. 663-673.
5. **Galeandro, Aldo Innocente và các cộng sự.** (2012), "Doppler ultrasound venous mapping of the lower limbs", *Vascular Health and Risk Management*. 8, tr. 59.
 6. **Khan, Faizan và các cộng sự.** (2021), "Venous thromboembolism", *The Lancet*. 398(10294), tr. 64-77.
 7. **Mahan, Charles E và các cộng sự.** (2012), "Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates", *Thrombosis and haemostasis*. 108(08), tr. 291-302.
 8. **Raskob, GE và các cộng sự.** (2014), "ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day", *Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 34(11), tr. 2363-2371.
 9. **Spyropoulos, Alex C và Lin, Jay** (2007), "Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations", *Journal of Managed Care Pharmacy*. 13(6), tr. 475-486.
 10. **UNFPA Việt Nam và Nguyễn Minh Đức,** "Già hóa dân số và người cao tuổi ở Việt Nam".

CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH PARKINSON KHỞI PHÁT Ở NGƯỜI TRẺ

Lê Thị Thúy An¹, Trần Thanh Tú²,
Nguyễn Thị Hùng³, Nguyễn Văn Tuấn⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa các yếu tố môi trường và sự khởi phát bệnh Parkinson ở người trẻ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thiết kế theo mô hình bệnh - chứng, với 100 bệnh nhân Parkinson khởi phát dưới 50 tuổi và 100 bệnh nhân không mắc bệnh Parkinson. Bệnh nhân được tuyển tại phòng khám nội thần kinh tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2022. Bệnh nhân được phỏng vấn trực tiếp và khám thực thể dựa trên bộ câu hỏi soạn sẵn. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và bệnh được phân tích bằng mô hình hồi qui logistic, với tỷ số odds (OR) và khoảng tin cậy 95% là thước đo mối liên quan. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 43, cao hơn nhóm chứng (36). Sự khác biệt về phân bố giới tính không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,57$). Qua phân tích hồi qui logistic, các yếu tố sau đây có liên quan với tăng nguy cơ mắc bệnh Parkinson: dùng nước giếng (OR = 2,4; khoảng tin cậy 95% [KTC]: 1,3 - 4,6), phơi nhiễm thuốc trừ sâu (OR = 4,1; KTC 95%: 2,2 - 7,4), sống vùng nông thôn (OR = 6,3; KTC 95%: 3,4 - 11,7) và lao động chân tay (OR = 7,1; KTC 95%: 3,6 - 14,2). **Kết luận:** Bệnh Parkinson khởi phát ở người trẻ có liên quan đến các yếu tố môi trường, đặc biệt là phơi nhiễm thuốc trừ sâu và dùng nước giếng ở vùng nông thôn. Kết quả này có thể giúp cho các bác sĩ lâm sàng có cơ sở khoa học nhận dạng ra những bệnh nhân nào có nguy

cơ cao mắc bệnh Parkinson.

Từ khóa: Bệnh Parkinson khởi phát người trẻ, các yếu tố môi trường, bệnh - chứng.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND YOUNG-ONSET PARKINSON'S DISEASE

Objective: To define the association between environmental factors and the onset of Parkinson's disease in young people. **Subjects and methods:** The study was designed in a case-control investigation with 100 patients with Parkinson's onset under 50 years of age and 100 patients without Parkinson's disease. Patients were recruited at the neurology clinic of Cho Ray Hospital from July 2020 to July 2022. Patients were directly interviewed and examined based on a set of structured questionnaires. The logistic regression model was used to quantify the association between risk factors and Parkinson's disease. **Result:** On average, the Parkinson's disease group was older than the controls (43 vs 36; $P < 0.01$), but there was no significant difference in gender distribution between the two groups ($P = 0.57$). Logistic regression analysis identified several risk factors for Parkinson's disease, including well water usage (OR = 2.4; 95% CI: 1.3 - 4.6), exposure to pesticides (OR = 4.1; 95% CI: 2.2 - 7.4), living in rural areas (OR = 6.3; 95% CI: 3.4 - 11.7), and manual labor (OR = 7.1; 95% CI: 3.6 - 14.2). **Conclusion:** This study suggests that young-onset Parkinson's disease is associated with environmental factors, especially pesticide exposure and well water usage in rural areas. These findings may help clinicians to identify young individuals at high risk of developing Parkinson's disease.

Keywords: Young-onset Parkinson's disease, environmental factors, disease control.

¹Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy

³Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

⁴Đại học New South Wales

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Thúy An

Email: bacsith@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 10.5.2023

Ngày duyệt bài: 23.5.2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là một bệnh lý thoái hoá thần kinh phổ biến nhất, chỉ sau bệnh Alzheimer [2]. Một số nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ mắc bệnh dao động từ 10 đến 15 trên 100.000 năm-người, nhưng tăng theo độ tuổi. Tỷ lệ mới mắc ở người 50-59 tuổi là 17,4 trên 100.000 năm-người, nhưng tăng dần lên 93,1 trên 100.000 năm-người ở độ tuổi 70-79. Nghiên cứu đoàn hệ cho thấy nguy cơ trọn đời mắc bệnh Parkinson là khoảng 1,6% [1]. Nam có nguy cơ mắc bệnh Parkinson cao hơn nữ [2]. Trong điều kiện lão hoá dân số đang diễn ra ở khắp thế giới, gánh nặng bệnh Parkinson được dự đoán là sẽ tăng trong tương lai, nhất là ở người cao tuổi.

Trong thời gian gần đây, một số nghiên cứu cho thấy một xu hướng đáng quan tâm: bệnh Parkinson có thể khởi phát trong độ tuổi 40 - 55, còn gọi là 'Early-onset Parkinson Disease' (EOPD). Số ca bệnh EOPD chiếm 5-10% tổng số ca bệnh Parkinson. Bệnh nhân EOPD có tiến triển bệnh chậm hơn và thời gian bệnh dài hơn, nhưng có loạn động và dao động vận động sớm hơn bệnh Parkinson khởi phát trễ (LOPD) [6]. Chứng cứ từ một số nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các yếu tố di truyền và tiền sử gia đình có.

Tuy nhiên, các yếu tố môi trường như phơi nhiễm độc chất cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát sinh bệnh Parkinson [1]. Ở nước ta, mặc dù bệnh Parkinson được ghi nhận là một gánh nặng lâm sàng, nhưng các nghiên cứu về bệnh vẫn còn tương đối khiêm tốn. Trong khi đó, thói quen sử dụng nước giếng bị nhiễm arsenic và tình trạng sử dụng hoá chất trong nông nghiệp khá rộng rãi và thiếu kiểm soát. Chúng tôi đặt giả thuyết rằng phơi nhiễm hoá chất có liên quan đến nguy cơ mắc EOPD. Nghiên cứu này được thiết kế để kiểm định giả thuyết trên qua phân tích mối liên quan giữa các yếu tố môi trường và sự khởi phát của EOPD [6].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân đến phòng khám nội thần kinh bệnh viện Chợ Rẫy được chẩn đoán bệnh Parkinson và phòng khám chăm sóc sức khỏe theo yêu cầu của BV Chợ Rẫy được chẩn đoán không mắc bệnh Parkinson, bệnh nhân có độ tuổi dưới 50 tuổi. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2020 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm bệnh: Bệnh nhân đến phòng khám nội thần kinh bệnh viện Chợ Rẫy được chẩn đoán lâm sàng theo tiêu chuẩn của Hội rối loạn vận

động bệnh Parkinson (MSD-PD) [7], bao gồm: Các tiêu chuẩn lâm sàng như đáp ứng rõ ràng với điều trị dopamin, sự hiện diện loạn động gây ra do levodopa, run khi nghỉ ở một chi, được xác định bằng khám lâm sàng (trong quá khứ hoặc hiện tại). Ngoài ra, mất khứu giác hoặc mất phần bổ thần kinh giao cảm tim trên xạ hình cơ tim MIBG cũng được dùng như là một tiêu chuẩn chẩn đoán. Tiêu chuẩn chẩn đoán của YOPD là tiêu chuẩn chẩn đoán của bệnh Parkinson, kèm theo tuổi khởi phát của bệnh dưới 50 tuổi [6].

Nhóm chứng: Người đến phòng khám chăm sóc sức khỏe theo yêu cầu bệnh viện Chợ Rẫy được chẩn đoán không mắc bệnh Parkinson; Mỗi bệnh nhân được bắt cặp với một người không mắc bệnh sao cho hai người có cùng độ tuổi và giới tính; Có độ tuổi dưới 50 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân trong quá trình theo dõi và tái khám có các triệu chứng nghi ngờ của hội chứng Parkinson thứ phát.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu này được thiết kế như là một nghiên cứu bệnh - chứng.

2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu của nghiên cứu được xác định là 200 người (100 bệnh nhân và 100 trong nhóm chứng).

Theo một nghiên cứu trước đây, khoảng 21% nông dân sử dụng thuốc diệt cỏ với liều lượng lớn, và với giả định tỉ số liên quan với bệnh Parkinson là 2,5 [3], chúng tôi ước tính rằng nghiên cứu cần 92 người trong mỗi nhóm. Do đó, chúng tôi xác định số cỡ mẫu cần thiết là 100 người trong mỗi nhóm để nghiên cứu đạt độ nhạy 80%.

2.4. Dữ liệu thu thập. Sau khi bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân ký đồng ý tham gia nghiên cứu, tiến hành phỏng vấn theo bảng thu thập số liệu. Các dữ liệu được thu thập cho mỗi bệnh nhân hay tình nguyện viên bao gồm các số liệu liên quan đến nhân trắc (giới tính, tuổi tính từ ngày tháng năm sinh), thành phần kinh tế, trình độ học vấn. Ngoài ra, các thông tin liên quan đến nơi cư trú ít nhất 1 năm được xác định qua phỏng vấn và phân thành hai nhóm: nông thôn và thành thị. Nguồn nước sử dụng được chi thành 3 nhóm: nước giếng, nước máy, và nước suối.

Ngoài ra, các yếu tố lâm sàng cũng được thu thập qua phỏng vấn: tiền căn gia đình có người bị bệnh Parkinson; tiếp xúc hoá chất hoặc kim loại nặng, thuốc trừ sâu hoặc thuốc diệt cỏ trong vòng 3 km.

2.5. Phân tích số liệu. Đối với các biến số liên tục, phương pháp kiểm định t-test được ứng dụng để kiểm định giả thuyết khác biệt giữa

nhóm chứng và nhóm bệnh; đối với các biến số phân nhóm, phương pháp kiểm định là Kiểm định Fisher. Mỗi liên quan giữa mỗi yếu tố nguy cơ và bệnh được phân tích bằng tỷ số odds (OR) và khoảng tin cậy 95%, mức ý nghĩa $p < 0,05$. Sử dụng mô hình hồi quy logistic để loại bỏ các yếu tố gây nhiễu và xác định những yếu tố thực sự liên quan với tình trạng mắc bệnh. Sử dụng phần mềm R để phân tích dữ liệu.

2.6. Ý nghĩa. Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 437/HĐĐĐ-ĐHYĐ ngày 14/6/2021. Tất cả những thông tin của bệnh nhân được bảo mật, không công khai, chỉ sử dụng khi cần liên lạc với người bệnh hoặc thân nhân để thu thập những thông tin liên quan đến nghiên cứu. Quy trình nghiên

cứu không làm ảnh hưởng đến tình hình bệnh của người tham gia vào nghiên cứu, không làm chậm trễ cho việc khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi bệnh nhân. Chi phí thực hiện nghiên cứu do nghiên cứu viên chi trả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 200 người (100 bệnh, 100 nhóm chứng) như kế hoạch đề ra. Như kỳ vọng, nhóm bệnh có tuổi trung bình khoảng 43 tuổi và cao hơn so với nhóm chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố giới tính giữa hai nhóm bệnh và chứng. Đa số những bệnh nhân là lao động chân tay và cao hơn so với nhóm chứng. Trình độ học vấn của bệnh nhân chủ yếu là trung học cơ sở và cao hơn so với nhóm chứng.

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc, nghề nghiệp và trình độ học vấn của hai nhóm đối tượng

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm bệnh (n=100)	p
Tuổi (Trung bình ± SD)	36,0 ± 9,7	42,6 ± 5,9	<0,001
Giới tính (n; %)	Nữ	55 (55,0)	0,571
	Nam	45 (45,0)	
Nghề nghiệp (n; %)	Lao động chân tay	36 (36,0)	<0,001
	Lao động trí óc	64 (64,0)	
Học vấn (n; %)	Tiểu học	6 (6,0)	<0,001
	Trung học cơ sở	25 (25,0)	
	Trung học phổ thông	8 (8,0)	
	Cao đẳng/Đại học	61 (61,0)	
Tiền sử gia đình (n; %)	Có	0 (0,0)	0,007
	Không	100 (100,0)	

Đa số bệnh nhân sống ở vùng nông thôn và cao hơn nhóm chứng. Do đó, số bệnh nhân sử dụng nguồn nước giếng cũng cao hơn so 1,9 lần với nhóm chứng. Số bệnh nhân báo cáo phơi nhiễm hoá chất trừ sâu cao gấp 2,2 lần so với nhóm chứng.

Bảng 2. Đặc điểm về phơi nhiễm yếu tố môi trường của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=100)	Nhóm bệnh (n=100)	p
Nguồn nước (n; %)	Giếng	19	0,006
	Nước máy	78	
	Suối	3	
Sống ở vùng nông thôn (n; %)	Có	30	<0,001
	Không	70	
Thuốc trừ sâu (n; %)	Có	27	<0,001
	Không	73	

Kết quả phân tích bằng mô hình hồi quy logistic đơn biến cho thấy các yếu tố sau đây có liên quan đến bệnh Parkinson gồm tuổi 45 trở lên, lao động chân tay, trình độ học vấn tương đối thấp, sống trong vùng nông thôn, sử dụng nước giếng, và phơi nhiễm hoá chất trừ sâu ($p < 0,05$).

Bảng 3. Mô hình hồi quy các yếu tố liên quan với tình trạng mắc bệnh Parkinson

Yếu tố nguy cơ	OR (KTC 95%)	p
Từ 45 tuổi trở lên	3,17 (1,66 – 6,08)	<0,001
Lao động chân tay	7,11 (3,60 – 14,21)	<0,001
Học vấn từ THCS trở xuống	3,79 (2,03 – 7,12)	<0,001
Nước giếng so với các nguồn nước khác	2,40 (1,26 – 4,57)	0,008
Sống tại nông thôn	6,31 (3,41 – 11,67)	<0,001
Phơi nhiễm thuốc trừ sâu	4,06 (2,24 – 7,36)	<0,001

IV. BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa những yếu tố môi trường với bệnh Parkinson khởi phát ở người trẻ luôn là chủ đề được quan tâm vì có tính giá trị cao trong phòng ngừa lẫn gợi ý chẩn đoán. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung phân tích những yếu tố môi trường trong bệnh Parkinson khởi phát ở người trẻ và ghi nhận rằng sống tại nông thôn, sử dụng nước giếng, tiếp xúc với thuốc trừ sâu, lao động tay chân là những yếu tố nguy cơ liên quan tới sự khởi phát bệnh.

Kết quả của nghiên cứu này chứng thực một số quan sát từ các nghiên cứu trước đây ở phương Tây. Đa số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra rằng sống tại vùng nông thôn là yếu tố nguy cơ của bệnh Parkinson [5]. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng quan sát rằng phơi nhiễm thuốc trừ sâu cũng là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh Parkinson [3], [4], [5]. Thật ra, hai yếu tố này (sống ở nông thôn và phơi nhiễm thuốc trừ sâu) có liên quan chặt chẽ với nhau, bởi đa số người dân sống ở nông thôn làm nghề nông và họ bị phơi nhiễm thuốc trừ sâu. Do đó, sống ở nông thôn có thể xem là một 'marker' gián tiếp cho phơi nhiễm hoá chất trừ sâu.

Tuy nhiên, mối liên quan giữa uống nước giếng và bệnh Parkinson thì vẫn chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu cho thấy những người dùng nước giếng có nguy cơ mắc bệnh Parkinson cao, nhưng một số nghiên cứu khác không phát hiện ra mối liên quan. Một phân tích tổng hợp 15 nghiên cứu quan sát cho thấy tỉ số odds mắc bệnh Parkinson ở người uống nước giếng tăng 16%, nhưng khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,97 đến 1,39 nên chưa có ý nghĩa thống kê [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng nước giếng là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh Parkinson ở người trẻ. Sự khác biệt giữa kết quả của nghiên cứu này và các nghiên cứu trước có thể xuất phát từ những yếu tố liên quan đến thiết kế và môi trường sống. Đa số các nghiên cứu về Parkinson tại Việt Nam tập trung về bệnh học hoặc về phương pháp điều trị, rất ít nghiên cứu đi tìm nguyên nhân hoặc yếu tố nguy cơ. Nghiên cứu này đóng góp dữ liệu và chứng cứ trong y văn về mối liên quan giữa các yếu tố môi trường và bệnh Parkinson ở người trẻ. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy bệnh Parkinson ở người trẻ có thể ngăn ngừa vì các yếu tố nguy cơ đều có thể can thiệp hay thay đổi. Ở Việt Nam, đa số cư dân sử dụng nước giếng vốn bị phơi nhiễm với kim loại nặng. Bởi vì đa số cư dân nông thôn làm nghề nông nên mức độ phơi nhiễm thuốc trừ sâu cao hơn người thành thị, và

điều này có thể giải thích tại sao người nông thôn có nguy cơ mắc bệnh Parkinson cao hơn cư dân thành thị.

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về sự ảnh hưởng của các yếu tố môi trường tới bệnh Parkinson khởi phát ở người trẻ. Điểm mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế nghiên cứu bệnh chứng rất chặt chẽ. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng có một số yếu điểm. Chúng tôi không xác định được độ phơi nhiễm thuốc trừ sâu và không phân tích thành phần nước giếng, mà chỉ dựa vào bộ câu hỏi (tự khai báo) nên có thể mối liên quan quan sát được chưa chính xác. Ngoài ra, đây là một nghiên cứu quan sát, nên chúng tôi không thể phát biểu về mối liên hệ nhân quả giữa yếu tố nguy cơ và bệnh Parkinson.

V. KẾT LUẬN

Ở những người dưới 50 tuổi, nguy cơ mắc bệnh Parkinson có liên quan đến các yếu tố sống ở vùng nông thôn như phơi nhiễm hoá chất trừ sâu và dùng nước giếng. Kết quả này có thể giúp cho các bác sĩ lâm sàng có cơ sở khoa học nhận dạng ra những bệnh nhân nào có nguy cơ cao mắc bệnh Parkinson.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Rumayyan A, Klein C, Alfadhel M.** Early-Onset Parkinsonism: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* (2017); 67: 102-106.
2. **Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA.** Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976 - 1990. *Neurology.* (1999); 52: 1214-1220.
3. **Firestone JA, Smith-Weller T, Franklin G, Swanson P, Longstreth WT, Checkoway H.** Pesticides and Risk of Parkinson Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Neurol.* (2005); 62(1): 91-95.
4. **Moretto A, Colosio C.** Biochemical and toxicological evidence of neurological effects of pesticides: the example of Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* (2011); 32(4): 383-391.
5. **Noyce A. J., Bestwick J. P., Silveira-Moriyama L. et al.,** Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Annals of Neurology.* (2012). 72(6): 893-901, 2012.
6. **Post B, van den Heuvel L, van Prooije T, van Ruissen X, van de Warrenburg B, Nonnekes J.** Young Onset Parkinson's Disease: A Modern and Tailored Approach. *Journal of Parkinson's Disease.* (2020); 10(1): 29-36.
7. **Postuma BR, Berg D, Stern M, Poewe W.** MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Official journal of the International Parkinson and Movement Disorder Society.* (2015).
8. **Shi Y, Zhang K và Ye M.** Well-Water Consumption and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of 15 Observational Studies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2021); 17: 3705-3714.