

THÔNG TIN Y HỌC

ĐẠI HỘI HỘI HÌNH THÁI HỌC VIỆT NAM LẦN THỨ XIII (NHIỆM KỲ 2023-2027) VÀ HỘI NGHỊ KHOA HỌC TOÀN QUỐC THƯỜNG NIÊN LẦN THỨ XIX - 2023

Ngày 19/5/2023, tại Trường Đại học Y Hà Nội đã diễn ra Đại hội Hội Hình thái học Việt Nam nhiệm kỳ 2023-2027 và Hội nghị khoa học toàn quốc thường niên.



Tham dự Đại hội có TS.BS. Nguyễn Quốc Triệu, Nguyên Bộ trưởng Bộ Y tế; PGS.TS. Nguyễn Thị Xuyên, Chủ tịch Tổng hội Y học Việt Nam, Nguyên Thứ trưởng Bộ Y tế; GS.TSKH. Đặng Vũ Minh, Chủ tịch danh dự Liên hiệp các Hội Khoa học và Kỹ thuật Việt Nam, GS.TS. Nguyễn Hữu Tú, Hiệu trưởng-Phó Bí thư Đảng ủy Trường Đại học Y Hà Nội; cùng các Thầy, Cô Trường Đại học Y Hà Nội, Học viện Quân Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Đại học Y Dược Huế, Đại học Y Dược Thái Nguyên, Đại học Y Dược Hải Phòng, Đại

học Y Dược Thái Bình, Đại học Y Dược Buôn Mê Thuộc, Đại học Y Dược Cần Thơ, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Khoa Y- Đại học Quốc tế Hồng Bàng, Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương, Đại học Quốc gia Hà Nội, các bệnh viện và viện nghiên cứu cùng đông đảo hội viên Hội Hình thái học Việt Nam.



*PGS.TS. Nguyễn Thị Xuyên, Chủ tịch Tổng hội Y học Việt Nam,
Nguyên Thứ trưởng Bộ Y tế tặng hoa chúc mừng*

Phát biểu khai mạc Đại hội GS.TS.NGND. Lê Gia Vinh, Chủ tịch Hội Hình thái học Việt Nam cho biết: Từ năm 1968 đến nay Hội Hình thái học Việt Nam đã trải qua 55 năm hoạt động và 12 kỳ đại hội, trong suốt thời gian qua, Hội đã không ngừng củng cố, phát triển, đổi mới, sáng tạo và đạt được những thành tích trong các lĩnh vực đặc biệt là trong lĩnh vực khoa học chuyên ngành, góp phần vào sự phát triển nền y học nước nhà và việc chăm sóc, bảo vệ, nâng cao sức khỏe nhân dân.



Toàn cảnh Hội nghị

Hình thái học có vị trí quan trọng trong việc đào tạo kiến thức cơ bản, cơ sở và lâm sàng của các trường Y Dược với nhiều chuyên ngành khác nhau như: giải phẫu học, giải phẫu bệnh, y sinh học di truyền, mô học, phôi thai học, hỗ trợ sinh sản, răng hàm mặt,... Việc giảng dạy, nghiên cứu, ứng dụng các kiến thức Hình thái học tại các Trường Y Dược trong cả nước và quốc tế ngày càng được đẩy mạnh, đóng góp tích cực cho sự phát triển chung trong việc đào tạo nguồn nhân lực chất lượng cao.

Hội Hình thái học Việt Nam hàng năm thường xuyên tổ chức các hội nghị khoa học toàn quốc và nhiều buổi sinh hoạt khoa học tại các Chi hội về các lĩnh vực nghiên cứu của chuyên ngành Hình thái học như: giải phẫu người, giải phẫu mỹ thuật, giải phẫu ứng dụng ngoại khoa, nhân trắc học, di truyền y học, mô phôi thai học, công nghệ phôi, răng hàm mặt, khảo cổ học...



Ban Chấp hành Hội hình thái học khóa XIII nhiệm kỳ 2023-2027

Tại Đại hội lần này các hội viên đã bầu ra Ban Chấp hành Hội Hình thái học khóa mới nhiệm kỳ 2023-2027, cùng với đó là chương trình Hội nghị khoa học Hình thái học với nhiều báo cáo khoa học thuộc các lĩnh vực Hình thái học đến từ các trường Y Dược trong cả nước. Mục tiêu của nhiệm kỳ mới là mỗi năm tổ chức ít nhất một lần hội nghị khoa học về hình thái học cấp toàn quốc và nâng cao chất lượng Tạp chí chuyên ngành, làm cơ sở gắn kết hoạt động nghề nghiệp, giúp hội viên nâng cao năng lực phục vụ tốt công tác giảng dạy, nghiên cứu khoa học và điều trị tại cơ sở khám chữa bệnh.

Hội hình thái học Việt Nam được thành lập vào năm 1967 và là thành viên thứ 15 của Tổng Hội Y học Việt Nam. Từ đó đến nay, trải qua gần 55 năm và qua 12 kỳ Đại hội, Hội hình thái học vẫn hoạt động đều đặn, thường xuyên và đang trên đà phát triển mạnh mẽ, đóng góp tích cực vào sự nghiệp phát triển của Tổng hội Y học Việt Nam và của nền y học nước nhà.

CÔNG TRÌNH KHOA HỌC

PHƯƠNG PHÁP ĐO NHÂN TRẮC HỌC TRONG CÁC CUỘC THI SẮC ĐẸP

Lê Diệp Linh¹, Lê Gia Vinh² và cs

TÓM TẮT

Ngày nay ở Việt Nam quá nhiều cuộc thi người đẹp, người mẫu, hoa hậu.

Để đánh giá một cách nghiêm túc về hình thể của các thí sinh, không thể không đo các số đo cơ bản như chiều cao, cân nặng, chiều dài lưng, chiều dài chân, các vòng ngực, vòng bụng, vòng hông, vòng đùi,... Vậy đo như thế nào cho đúng, cho chuẩn để đo đi đo lại nhiều lần mà số đo vẫn không thay đổi sẽ phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố. Vì vậy, chúng tôi thực hiện thống kê phiếu đo của các cuộc thi hoa hậu chính thống mà có phương pháp đo thống nhất.

Mục đích: đưa ra phương pháp đo thống nhất, tiêu chuẩn đo cụ thể, người đo được tập huấn đúng cách và đủ kỹ năng để số liệu thu thập được chính xác, sai số trong giới hạn cho phép.

Phương pháp và kết quả: tập hợp 300 phiếu đo của 2 cuộc thi Hoa hậu lớn tại Việt Nam từ năm 2015 đến 2022. Phiếu đo được chia làm 2 nhóm: nhóm 1 gồm 200 phiếu đo của cuộc thi toàn quốc trong 2 mùa thi, mỗi mùa 100 phiếu. Nhóm 2 của cuộc thi người đẹp của địa phương, có 100 phiếu. Mỗi phiếu đo chúng tôi lấy 7 thông số theo các mốc đo chuẩn của nhân trắc học, thống kê, tính toán các số đo theo công thức cuối cùng, so sánh kết quả của các nhóm.

Kết luận: dù tập hợp mẫu lớn cũng không sai lệch và đặc biệt trong các cuộc thi người đẹp sẽ không xảy ra tình trạng một thí sinh tham dự nhiều cuộc thi sẽ cho ra các số đo khác nhau nhất là về số đo của chiều cao đứng.

SUMMARY

ANTHROPOMETRIC METHOD IN MISS VIETNAM CONTESTS

Background: Today in Vietnam there are too many beauty contests, models, and beauty pageants. In order to seriously evaluate the body of the contestants, it is impossible not to measure basic measurements such as height, weight, back length, leg length, bust circumference, waist circumference, buttock circumference, waist circumference, thighs, etc. So how to measure correctly, for the standard to measure over and over again but the measurement remains unchanged will depend on many factors. Therefore, we make statistics of the votes of the mainstream beauty contests that have a uniform measurement method.

Purpose: to provide a unified measurement method, specific measurement standards, properly trained and skilled testers for accurate data collection, errors within allowable limits.

Methods and results: 300 questionnaires were collected from two major Miss Vietnam contests from 2015 to 2022. The questionnaires were divided into two groups: group 1 consisted of 200 questionnaires from the national contest in two seasons, each season 100 votes. Group 2 of the local beauty contest, got 100 votes. For each measurement sheet, we take 7 parameters

¹Trung tâm Phẫu thuật Sọ mặt và Tạo hình, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Diệp Linh

Email: ledieplinh@yahoo.com

Ngày nhận bài: 12/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 30/05/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

according to the standard benchmarks of humanities, statistics, calculate the variables according to the formula, compare the results of the 2 groups.

Conclusion: even though the sample set is large, it is not misleading and especially in beauty contests, it will not happen that a contestant participating in many contests will give different measurements, especially in terms of dimension. standing tall

I. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU (HAY PHƯƠNG PHÁP ĐO ĐẠC)

Trong bài viết này, chúng tôi đã tập hợp phiếu đo của ba cuộc thi hoa hậu trong đó 2 cuộc thi chọn hoa hậu cấp quốc gia nên có tiêu chí chọn thí sinh giống nhau; 1 cuộc thi cấp địa phương tiêu chí có khác 2 cuộc thi quốc gia. Cuộc thi cấp quốc gia lựa chọn các thí sinh có chiều cao từ 165cm trở lên, cuộc thi địa phương lựa chọn thí sinh cao từ 160cm trở lên. Chúng tôi dùng toán thống kê trong sinh học để phân tích các số liệu đã thu thập được, rồi so sánh chúng với nhau để nêu lên mức độ chính xác của các số đo khi có phương pháp đo chuẩn. Mỗi nhóm nghiên cứu, chúng tôi lấy ra 100 phiếu ngẫu nhiên

để tính toán, tổng số phiếu được sử dụng trong nghiên cứu này là 300 phiếu.

- Trên mỗi phiếu đo của thí sinh chúng tôi đo các số đo sau:

1. Cân nặng
2. Chiều cao đứng
3. Chiều cao ngồi
4. Vòng ngực 1
5. Vòng ngực 2
6. Vòng eo
7. Vòng hông
8. Vòng đùi

- Ngoài việc đo các số đo trên, chúng tôi còn các phần nhận xét về hình thể của thí sinh. Nhưng trong bài báo này chúng tôi chỉ đề cập đến phần đo đạc của các thí sinh.

Khi đo thí sinh, chúng tôi đã theo đúng các quy định nghiêm ngặt trong phương pháp đo của nhân trắc học như:

1.1. Người được đo: phải đứng trong tư thế chuẩn

Tư thế chuẩn là tư thế đứng thẳng, hai tay buông xuôi dọc theo cơ thể, đầu để thẳng sao cho đuôi mắt và lỗ tai ngoài tạo thành đường ngang song song với mặt đất

Người đứng trong tư thế chuẩn có dáng chuẩn thì quan sát từ ba phía sẽ thấy như sau:



Hình 1. Ba tư thế đứng chuẩn

- Nhìn từ trước tới:

Trục thẳng đứng phải từ đỉnh đầu [Vertex (v)] đi qua gốc mũi [subnasale (sn)] đi qua mòm cằm [gnathion (gn)] qua hõm ức [suprasternal (sst)] qua rốn [omphalion (om)] qua xương mu [symphysis (sy)] chạy dọc giữa hai đùi, giữa hai đầu gối, giữa hai mắt cá trong của cổ chân [sphyrion (sph)]



Hình 2. Tư thế chuẩn nhìn phía trước

- Nhìn nghiêng:

Trục thẳng đứng từ đỉnh đầu (v) phải đi qua lỗ tai ngoài [auriculase (au)] qua mòm cùng vai [acromion (a)] đi qua mấu chuyển to [trochanterion (tro)] qua khớp gối xuống mắt cá ngoài của cổ chân.



Hình 3. Tư thế chuẩn nhìn nghiêng

- Nhìn phía sau:

Trục thẳng đứng từ đỉnh đầu (v) phải đi qua hõm gáy, qua mỏm gai đốt sống cổ thứ 7 [cervicale (c)] chạy dọc theo cột sống, qua rãnh liên mông, chạy dọc xuống giữa hai đùi, giữa hai đầu gối, giữa hai bắp chân, xuống mắt cá trong (sph)



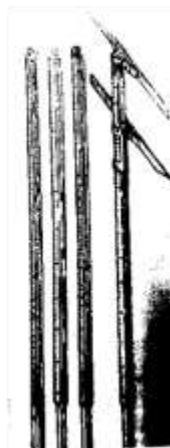
Hình 4. Tư thế chuẩn nhìn phía sau

1.2. Dụng cụ đo

Tốt nhất là dụng cụ trong bộ dụng cụ đo của Martin. Dụng cụ này được sản xuất bằng kim loại không gỉ, nở có khắc số tới milimét để đảm bảo thước không bị co giãn theo nhiệt độ.



Hình 5. Thước đo vòng



Hình 6. Thước đo chiều cao

1.3. Mốc đo

Vị trí đặt thước đo trên cơ thể phải đặt vào các mốc xương. Ở người trưởng thành các mốc đo trên xương hầu như không thay đổi, còn phần mềm (bao gồm phần cơ và mỡ) có thể thay đổi rất nhanh theo mức độ gầy béo của cơ thể. Vì vậy để có số đo chính xác các mốc đo phải nằm trên các mẫu xương dễ sờ thấy được

1.4. Người đi đo

Phải là những người có chuyên môn, có kiến thức về nhân trắc học, hoặc phải được tập huấn trước khi đi đo. Người đi đo có kỹ thuật tốt thì trên một số đo cơ thể đo đi đo lại nhiều lần số đo vẫn không thay đổi.

1.5. Phương pháp đo cụ thể của 8 số đo trong các cuộc thi**1.5.1. Cân nặng:**

Cân phải được đặt trên mặt sàn cứng tuyệt đối không đặt Cân trên mặt sàn trải thảm để tránh sai số. Trước khi cân phải kiểm tra Cân và điều chỉnh kim trở về số 0, người được cân đứng nhẹ nhàng lên mặt Cân. Khi Kim hết dao động mới đọc số cân.

1.5.2. Chiều cao đứng:

Người được đo đứng trong tư thế chuẩn. Đặt thước đo ở phía sau, thước vuông góc với mặt đất và có 3 điểm lưng, hông, gót chân chạm vào thước. Hạ đồng ngang của thước từ trên xuống tới khi chạm vào đỉnh đầu (v) thì đọc số đo



Hình 7. Đo chiều cao đứng

1.5.3. Chiều cao ngồi:

Người được đo ngồi thẳng lưng trên mặt ghế cứng. Lưng để thẳng vuông góc với mặt ghế. Đùi vuông góc với thân. Cẳng chân vuông góc với đùi.

Khi đo, đặt thước đo vuông góc với mặt ghế, lưng và hông chạm vào thước. Kéo trực ngang của thước từ trên xuống cho đến khi chạm vào đỉnh đầu (v) thì đọc số đo.



Hình 8. Đo chiều cao ngồi

1.5.4. Vòng ngực 1:

Là vòng ngực đo qua chỗ to nhất, nở nhất của bầu ngực [thelion (th)]. Khi đo, người được đo đứng trong tư thế chuẩn và đặc biệt phải chú ý người được đo phải ở trạng thái hít thở bình thường. Thước dây được quấn thật êm vòng quanh ngực qua 2 điểm núm vú

(th-th). Chú ý chu vi của Thước phải vuông góc với trục của cơ thể rồi mới đọc số

1.5.5. Vòng ngực 2:

Phương pháp đo giống như vòng ngực 1 nhưng vị trí là quấn Thước dây qua chân ngực, thường là qua điểm mũi xương ức [xypliyom (xy)].



Hình 9. Vị trí đo vòng

1.5.6. Vòng bụng:

Cuốn Thước dây thật êm xung quanh bụng qua chỗ nhỏ nhất (eo bụng). Điểm này thường nằm ở vị trí giữa xương sườn 12 và bờ trên mào chậu. Vì vậy những trường hợp không thấy rõ chỗ thắt của Eo thì đặt thước vào giữa 2 xương nói trên.

1.5.7. Vòng hông:

Quấn Thước dây thật êm qua chỗ nở nhất của hông. Thông thường điểm nở nhất của Hông cũng nằm trên đường qua điểm của mấu chuyển to [trochantère (tro)], trừ trường hợp Hông bị xệ

1.5.8. Vòng đùi:

Người được đo đứng trong tư thế chuẩn, trọng lượng cơ thể rơi đều vào hai bàn chân. Đặt thước đo thật êm qua chỗ nở nhất của cơ tứ đầu đùi. Chu vi của Thước vuông góc với trục của chi dưới

Trong bài viết này chúng tôi đã thống kê phiếu đo của 3 cuộc thi được hoàn toàn thống nhất về phương pháp đo, dụng cụ đo và do một nhóm đo chuyên nghiệp đo trong cả 3 cuộc thi này.

Với mục đích chứng minh nếu có phương pháp đo nghiêm túc, dụng cụ đo chuẩn thì dù có đo bao nhiêu người cũng vẫn cho ra các kết quả đo chính xác.

Để chứng minh cho điều đó, chúng tôi đã thống kê trung bình cộng và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm \delta$) 3 số đo để bị sai số nhất như:

- Chiều cao đứng do tư thế đứng không chuẩn, kỹ thuật đo không chính xác
- Chiều cao ngồi do tư thế ngồi không chuẩn các mốc đo không đúng
- Vòng ngực 1 (đo qua đỉnh bầu ngực) do trong quá trình đo người được đo hít thở mạnh dễ làm sai lệch số đo.

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

STT	Kích thước	Nhóm 1 $\bar{X} \pm \delta$	Nhóm 2 $\bar{X} \pm \delta$	Nhóm đối chứng $\bar{X} \pm \delta$
1	Chiều cao đứng	169,9 $\pm$ 3,6	168,1 $\pm$ 2,9	165,5 $\pm$ 3,53
2	Chiều cao ngồi	89,53 $\pm$ 2,4	88,4 $\pm$ 2,0	89,75 $\pm$ 2,5
3	Vòng ngực 1	82,2 $\pm$ 4,0	82,88 $\pm$ 4,7	81,66 $\pm$ 3,5

Để đánh giá được sự sai khác của 3 nhóm nghiên cứu chúng tôi dùng phương pháp tính Student của 3 số đo.

- Nếu Student cho kết quả $t < 1,96$ là sau số của các số đo không có ý nghĩa thống kê. Có nghĩa là kết quả

nghiên cứu của các nhóm đo hoàn toàn đồng nhất

- Nếu Student $t > 1,96$ có nghĩa là số liệu của nhóm đo có sự khác biệt và số liệu không đồng nhất

Kết quả Student của các nhóm như sau:

STT	Kích thước	Student của nhóm 1 và 2	Student của nhóm 1 và 3	Student của nhóm 2 và 3
1	Chiều cao đứng	$t = 1,93$	$t = 4,5$	$t = 3,0$
2	Chiều cao ngồi	$t = 1,87$	$t = 3,75$	$t = 4,1$
3	Vòng ngực 1	$t = 1,95$	$t = 4,71$	$t = 3,87$

III. BÀN LUẬN

Số liệu thống kê của nhóm 1 và nhóm 2 là của một cuộc thi lớn trong năm 2019 và năm 2022 mang tính chất toàn quốc, các tiêu chí lựa chọn thí sinh thống nhất trong cả 2 cuộc thi về chiều cao.

Số liệu của nhóm đối chứng là cuộc thi của một vùng miền. Tiêu chí đặt ra trong các cuộc thi này khác nhau chủ yếu là về chiều cao so với 2 nhóm trên.

Nhìn vào bảng kết quả chúng ta có thể thấy rất rõ:

Chiều cao đứng

- Nhóm 1 và nhóm 2 có kết quả rất gần

với nhau, mặc dù số liệu lấy cách nhau 3 năm, Nhóm 1: $169,9 \pm 3,6$ cm, Nhóm 2: $168,1 \pm 2,9$ cm

- Nhóm đối chứng có chiều cao khác hẳn so với hai nhóm trên: $165,5 \pm 3,53$ cm

Chiều cao ngồi: đây là số đo thể hiện độ dài của lưng, khi 2 người có cùng chiều cao đứng, ai có chiều cao ngồi dài hơn thì chân ngắn hơn và ngược lại. Đây là cách đo gián tiếp đánh giá chiều dài của chân, thí sinh được đánh giá đẹp khi có cặp chân dài và như vậy lưng phải ngắn để đánh giá chính xác mức độ dài của chân người ta dùng chỉ số.

$$Skellie = \frac{\text{Chiều cao đứng (cm)} - \text{chiều cao ngồi (cm)}}{\text{Chiều cao ngồi}} \times 100$$

Trong nhóm 1 và 2, các thí sinh đã trải qua vòng sơ loại, chiều ngồi của cả 2 nhóm không có sự khác biệt.

Nhóm 1: cao ngồi là $89,53 \pm 2,4$ cm;

Nhóm 2: cao ngồi $88,4 \pm 2$ cm

t của nhóm 1 và 2 = 1,89

Nhóm đối chứng (nhóm 3): cao ngồi $89,75 \pm 2,5$ cm. Với kết quả của nhóm đối chứng cho thấy không có khác biệt về số liệu cao ngồi với nhóm 1 và 2, điều đó cho thấy rõ do sơ tuyển có tiêu chí khác với nhóm 1 và 2 nên các em vẫn có lưng dài chân ngắn (dù chiều cao thấp hơn).

Vòng ngực 1: tương tự như chiều cao ngồi, số đo của vòng ngực 1 của 2 nhóm nghiên cứu xấp xỉ nhau, còn nhóm đối chứng vòng ngực có nhỏ hơn.

Nhóm 1: $82,2 \pm 4$ cm

Nhóm 2: $82,88 \pm 4,7$ cm

Nhóm đối chứng: $81,66 \pm 3,5$ cm

Trong đó:

- t của nhóm 1 và 2 = 1,74

- t của nhóm 2 và 3 = 3,41

- t của nhóm 1 và 3 = 3,27

Để đánh giá một cách chính xác mức độ thuần nhất của hai nhóm 1 và 2 và sự khác biệt giữa nhóm 1 và 2 với nhóm đối chứng, chúng ta so sánh trung bình cộng của các nhóm nghiên cứu bằng phương pháp student.

- Nếu Student (t) $> 1,96$ có thể kết luận là 2 tập hợp mẫu khác nhau có ý nghĩa thống kê

- Nếu Student (t) $< 1,96$ là hai tập hợp mẫu không khác nhau về ý nghĩa thống kê. So sánh (t) về chiều cao của các nhóm nghiên cứu cho kết quả như sau:

+ (t) giữa nhóm 1 và 2 = 1,93

+ (t) giữa chiều cao của nhóm 1 với nhóm đối chứng = 4,5

+ (t) giữa chiều cao của nhóm 2 với nhóm đối chứng = 3,0

Qua bảng kết quả Student cho thấy rất rõ:

- Student của nhóm 1 với nhóm 2 cho kết quả lần lượt là t = 1,93; 1,87; 1,96

Điều đó cho thấy tiêu chí tuyển sinh thống nhất nhưng phương pháp đo chuẩn kết

quả vẫn cho thấy mặc dù các năm thi khác nhau nhưng kết quả đo vẫn hoàn toàn thống nhất và sai số của kết quả hoàn toàn không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả tính Student của nhóm 1 và 2 so với nhóm 3 (nhóm đối chứng) cho kết quả lần lượt như sau:

- Chiều cao đứng: $t = 4,5 - 3$
- Chiều cao ngồi: $t = 3,75 - 4,1$
- Vòng ngực một: $t = 4,71 - 3,87$

Các kết quả này t đều lớn hơn 1,96, do đó cho thấy rất rõ ràng do tiêu chí tuyển chọn khác nhau thì mặc dù có phương pháp đo chính xác vẫn cho thấy sự sai khác của các nhóm đo và sự sai khác này hoàn toàn có ý nghĩa thống kê.

IV. KẾT LUẬN

Trong đo đạc về nhân trắc học, muốn có được số đo chính xác để không làm sai lệch kết quả nghiên cứu cũng như sai lệch trong việc đánh giá hình thể của các thí sinh cần phải theo đúng các quy định chặt chẽ trong nhân trắc học về:

- Dụng cụ đo
- Phương pháp đo
- Chuyên môn của người đi đo

Nếu tuân thủ chặt chẽ các nguyên tắc trên, kết quả nghiên cứu dù tập hợp mẫu lớn cũng không sai lệch và đặc biệt trong các cuộc thi người đẹp sẽ không xảy ra tình trạng một thí sinh tham dự nhiều cuộc thi sẽ cho ra các số đo khác nhau nhất là về số đo của chiều cao đứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nhân trắc học và sự ứng dụng nghiên cứu trên người Việt Nam** – NXB Y học 1974– Nguyễn Quang Quyền
2. **Jovan. M., Ksenija. Z., Nenad. N.,** (2014). “Evaluation of Facial Beauty Using Anthropometric Proportions” Scientific World Journal 2014(2):428250
3. **Young C. K., Jin G. K., Sung. C. K., Chang. H. H., Hee. J. K., Tae S. O., Kyung S. K., Jong W. C. & Woo S. J.,** (2018). “Comparison of Periorbital Anthropometry Between Beauty Pageant Contestants and Ordinary Young Women with Korean Ethnicity: A Three-Dimensional Photogrammetric Analysis” Aesthetic Plastic Surgery. 42, p 479–490.
4. **Katarzyna L. Wojciech I. R., Magdalena G., Aneta W.,** (2019). “The Evaluation of Anthropometric Measurements of Young Polish Women's Faces”. The Journal of craniofacial surgery Publish Ahead Print. DOI:10.1097/SCS.0000000000005119
5. **Anne M., Federica T.,** (2005). “No Half Measures for Beauty Queens: Criteria for Beauty”. Ethnologie française Volume 35, Issue 3, 2005, pages 425 to 443
6. **Galantucci, L. M., Deli, R., Laino, A., Di Gioia, E., D'Alessio, R., Lavecchia, F., Percoco, G., Savastano C.,** (2016). “Three-Dimensional Anthropometric Database of Attractive Caucasian Women Standards and Comparisons” Journal of Craniofacial Surgery: October 2016 - Volume 27 - Issue 7 - p 1884-1895
7. **Saaranish. K., Dinesh. K. B., Poonam. A.,** (2015). “Evaluation of various anthropometric proportions in Indian beautiful faces: A photographic study” doi: 10.4103/2321-1407.163418
8. **Kyle. S. C., Jason.L., Anthony.S., Guo-Pei. J.,** (2004) “The Korean American Woman's Face: Anthropometric Measurements and Quantitative Analysis of Facial Aesthetics” American Academy of Facial Plastic and Reconstructive Surgery, Inc. and the International Federation of Facial Plastic Surgery Societies 6(4):244-52 DOI:10.1001/archfaci.6.4.244

XÂY DỰNG MÔ HÌNH GIẢI PHẪU PHỤC VỤ CHO GIẢNG DẠY VÀ HỌC TẬP

Lâm Thị Bích Phượng¹, Đặng Văn Anh¹, Đặng Thy Nhi¹,
Vũ Thị Thùy Linh¹, Nguyễn Mạnh Tiếng¹, Phạm Thị Ngọc Huyền¹,
Hồ Văn Tuấn¹, Lê Hồng Loan Phụng¹, Đỗ Minh Tuấn¹,
Lê Thị Bích Phương¹, Trần Đức Lai²

TÓM TẮT

Xây dựng mô hình Giải phẫu sử dụng trong giảng dạy và học tập bằng vật liệu tái chế an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao như đất sét, thạch cao, dây điện, ống nhựa, sắt, ống nhựa dẻo, gỗ, sơn... Các mô hình đều được sinh viên thực hiện trong các giờ tự học bằng phương pháp thủ công với giá thành rẻ, có tính sáng tạo, khoa học, kinh tế, thực tiễn và khả năng ứng dụng cao. Sử dụng tốt trong dạy học cho sinh viên đại học và học viên sau đại học thuộc khối ngành Khoa học sức khỏe...

SUMMARY

BUILDING ANATOMICAL MODELS FOR TEACHING AND LEARNING

Anatomical models that have been utilized in education in Medicine University are made by safely recycled, available and durable materials such as clay, plaster, electric wires, plastic pipes, iron pipes, wood, paint, etc. The models are all made by hand at a low cost, combined with high level of creativity, science, and applicability by medical students during their self-study hours. It is an extremely superb academic method for

undergraduate and post-graduate college students in the field of Health Sciences...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giải phẫu học người là môn khoa học nghiên cứu về hình thái và cấu trúc của cơ thể đồng thời mô tả mối liên quan giữa các bộ phận trong cơ thể với nhau và giữa các bộ phận trong cơ thể với môi trường. Đối với sinh viên của ngành Khoa học sức khỏe, đặc biệt là sinh viên Y khoa năm nhất thì Giải phẫu học người là một môn học khó.

Làm thế nào để có thể học môn Giải phẫu có hiệu quả? Một trong những phương pháp đó là thực hành trên xác và mô hình. Tuy nhiên, trong thực tế xác thì ít và hệ thống mô hình ở nhà trường có giới hạn, vì thế, nhiều sinh viên phải học chung một mô hình do đó rất khó khăn trong việc thực hành, đồng thời thiếu những mô hình chi tiết.

Nhằm đáp ứng nhu cầu dạy học cũng như để làm phong phú thêm hệ thống mô hình giải phẫu của nhà trường, chúng tôi đã tổ chức hướng dẫn sinh viên thực hiện “Xây dựng mô hình Giải phẫu sử dụng trong giảng dạy và học tập”.

II. NGUYÊN LIỆU VÀ QUÁ TRÌNH THỰC HIỆN

Nguyên liệu thân thiện với môi trường, an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao. Các mô hình đều được sinh viên thực hiện trong các giờ tự học bằng phương pháp thủ công.

¹Sinh viên Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

²Bộ môn Giải Phẫu học, Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đức Lai

Email: mduclai@hotmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/05/2023

Ngày duyệt bài: 15/06/2023

III. THUYẾT MINH MÔ HÌNH

3.1. Mô hình: Động mạch chi trên



Ở bờ dưới cơ ngực lớn, động mạch nách đổi tên thành động mạch cánh tay. Động mạch chạy trong ống cánh tay, cho các nhánh bên đến khuỷu gồm: động mạch cánh tay sâu, động mạch bên trụ trên và động mạch bên trụ dưới. Động mạch cánh tay sâu cho tiếp 2 nhánh tận: động mạch bên quay và động mạch bên giữa.

Đến khuỷu, động mạch cánh tay chạy trong rãnh nhị đầu trong cho 2 nhánh tận: động mạch trụ và động mạch quay. Hai động mạch này chạy xuống bàn tay, tạo nên cung mạch gan tay nông và gan tay sâu. Từ đó, cho các nhánh nhỏ cung cấp máu cho bàn tay.

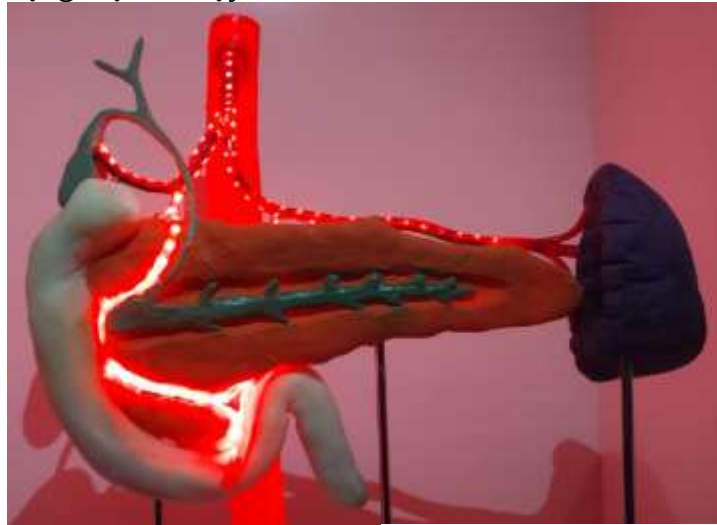
Trên đường đi ở khuỷu, động mạch quay cho nhánh động mạch quặt ngược quay để nối với động mạch bên quay.

Động mạch trụ cho động mạch quặt ngược trụ trước và động mạch quặt ngược trụ sau nối với động mạch bên trụ dưới và động mạch bên trụ trên.

Động mạch trụ còn cho nhánh gian cốt chung để chia ra nhánh gian cốt trước và gian cốt sau, chạy xuống tận hết ở cổ tay. Ở khuỷu động mạch gian cốt trước cho nhánh quặt ngược gian cốt chạy lên phía sau khuỷu để nối với động mạch bên giữa.

Các động mạch trên cung cấp máu cho chi trên.

3.2. Mô hình: Động mạch tá tụy



Mô hình gồm: Tá tràng, tụy, lách, động mạch cấp máu khối tá tràng và tụy.

Cấp máu cho khối tá tụy là động mạch tá tụy trên và tá tụy dưới. Động mạch tá tụy trên xuất phát từ động mạch vị tá tràng chạy đến trên khối tá tụy chia 2 ngành là động mạch tá tụy trên trước và động mạch tá tụy trên sau. Động mạch tá tụy dưới xuất phát từ động mạch mạc treo tràng trên chạy đến dưới khối tá tụy thì chia 2 ngành là động mạch tá tụy dưới trước và động mạch tá tụy dưới sau.

Động mạch cấp máu cho thân và đuôi tụy từ động mạch lách cho các ngành động mạch

tụy lưng, động mạch tụy dưới, động mạch tụy đuôi và động mạch tụy lớn. Các động mạch này thông nối với nhau rất phong phú.

Ngoài ra còn có động mạch tá tràng trên từ động mạch gan riêng cấp máu cho hành tá tràng.

3.3. Mô hình: Bộ sưu tập “Đốt sống – Tủy gai”

Bộ sưu tập mô hình gồm: 07 mô hình trong đó có 04 mô hình về đốt sống (cổ, ngực và lưng); 03 mô hình tủy gai

Bộ mô hình các đốt sống:



Mô hình gồm 2 đốt sống cổ, 2 đốt sống ngực, 2 đốt sống thắt lưng, 1 mô hình tĩnh mạch đốt sống. Trên các mô hình đốt sống thể hiện được hình thái giải phẫu của từng đốt sống và các dây chằng tương ứng với từng đoạn đốt sống: Đốt sống cổ: Dây chằng chữ thập, màng mái, dây chằng dọc trước. Đốt sống ngực: Dây chằng dọc trước, dọc sau, dây chằng vàng. Đốt sống thắt lưng: Dây chằng dọc trước, dọc sau, dây chằng vàng, dây chằng liên gai. Mô hình mạch máu đốt sống: tĩnh mạch đốt sống nền, nhánh động mạch tới thân đốt sống.

Bộ mô hình tủy gai:

Các đoạn tủy gai: Mặt ngoài tủy gai được chia đều làm 2 nửa bởi khe giữa ở trước và rãnh giữa ở sau. Khe tương đối sâu và rộng hơn. Mỗi nửa lại chia thành 3 thừng: thừng trước, thừng bên và thừng sau. Giới hạn giữa 2 thừng sau và bên là rãnh bên sau, nơi của

rễ lưng của dây thần kinh gai sống đi vào tủy; giới hạn giữa thừng trước và bên là rãnh bên trước, nơi các rễ bụng của dây thần kinh tủy đi ra. Rễ lưng và rễ bụng nhập vào nhau tạo thành dây thần kinh gai sống.

Hình thể trong gồm ba phần: Ống trung tâm, chất xám, chất trắng.

Các màng của tủy gai: Màng cứng; màng nhện; màng mềm mỗi bên tách ra 1 trờ là dây chằng răng.

Mạch máu tủy gai: Động mạch: động mạch rễ trước, rễ sau; động mạch gai trước, gai sau trái phải; nhánh động mạch rãnh; đám rối động mạch màng mềm. Tĩnh mạch: Tĩnh mạch gian đốt sống; tĩnh mạch rễ trước, rễ sau; tĩnh mạch gai trước, gai sau; đám rối tĩnh mạch màng mềm; tĩnh mạch rãnh trước, sau.

3.4. Mô hình: Đường dẫn truyền thần kinh



Mô hình gồm 2 phần chính đó là các đường dẫn truyền và các lát cắt qua thần kinh trung ương.

Đường dẫn truyền bao gồm đường dẫn truyền vận động - màu đỏ, đường dẫn truyền cảm giác - màu xanh.

Các lát cắt bao gồm 1 lát cắt ngang qua tủy gai, 2 lát qua hành não, 1 qua cầu não, 1 qua trung não, 1 lát cắt đứng ngang qua đoạn não.

Đường vận động: các tế bào thần kinh nằm ở hồi trước trung tâm đi qua bao trong xuống thân não. Ở hành não, 90% số sợi thần kinh này bắt chéo sang bên đối diện, xuống đến tủy gai, 10% sợi chưa bắt chéo, sẽ bắt chéo sang bên đối diện, hợp với phần bắt chéo ở hành não tạo thành dây thần kinh đi ra vận động cho các cơ vùng cổ, thân và tứ chi. Như vậy trên lâm sàng giải thích được khi có sự tổn thương ở hồi trước trung tâm sẽ bị liệt nửa người bên đối diện là do sự bắt chéo này.

Đường cảm giác nông sẽ nhận cảm giác từ thụ thể ngoại biên tạo thành dây thần kinh cảm giác đi vào sừng sau của tủy gai rồi bắt chéo qua đường giữa. Sau đó tạo thành bó cung trước (xúc giác thô sơ), bó cung sau (cảm giác đau, nóng, lạnh). Từ đó lên thân não, đến đồi thị rồi đi qua bao trong và tận hết ở hồi sau trung tâm.

Đường cảm giác sâu có ý thức sẽ nhận cảm giác bản thể từ gân, cơ, khớp và xúc giác tinh tế từ da đi vào sừng sau theo thần kinh gai sống rồi theo sừng sau đi lên hành não tạo thành bó thon, bó chêm. Ở hành não, các sợi trục bắt chéo sang bên đối diện gọi là bắt chéo liềm, đi lên tạo thành liềm trong, ở

thân não. Cuối cùng các sợi tiếp tục lên đến đồi thị rồi đi qua bao trong và tận hết ở hồi sau trung tâm. Khi một người bị tổn thương bất kỳ đoạn nào trên đường dẫn truyền cảm giác này sẽ không nhận được cảm giác sâu có ý thức.

IV. GIÁ TRỊ MÔ HÌNH

4.1. Tính sáng tạo

Dựa vào lý thuyết để xây dựng nên những mô hình chi tiết cụ thể trong Giải phẫu người. Mô hình được xây dựng với nguyên liệu đơn giản, thân thiện và đặc biệt là tái sử dụng những vật liệu đã qua sử dụng nhưng độ bền khá cao. Nhìn được mô hình ở nhiều góc độ trong không gian.

Qua việc sinh viên tự xây dựng mô hình, khả năng sáng tạo của sinh viên được phát huy.

4.2. Ưu điểm

Tính khoa học: Học thực hành trên mô hình, nhất là các mô hình tự mình sáng tạo ra là một phương pháp học chủ động, hiệu quả trong học Giải phẫu.

Tính thực tiễn: sinh viên tự xây dựng mô hình bằng vật liệu đơn giản để tìm kiếm, rẻ tiền, thân thiện với môi trường, an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao, ... Có thể nhân rộng mô hình này và tạo thêm các mô hình khác.

Tính kinh tế: Mô hình hoàn chỉnh với chi phí thấp so với giá thị trường. Việc tái sử dụng các vật liệu giúp tiết kiệm được kinh phí. Các mô hình đều được sinh viên thực hiện trong các giờ tự học bằng phương pháp thủ công. Khi mô hình bị hư hỏng sẽ dễ sửa

chữa hoặc làm lại. Làm phong phú thêm hệ thống mô hình của nhà trường.

Khả năng sử dụng: Các mô hình này nhỏ gọn, nhẹ, dễ di chuyển nên giúp sinh viên dễ dàng học theo nhóm nhỏ, có thể học ở bất cứ nơi nào thuận tiện cho sinh viên. Sử dụng tốt trong việc giảng dạy và học tập cho sinh viên tất cả các ngành: Y khoa, Dược khoa, Điều dưỡng, học viên sau đại học...

4.3. Nhược điểm: Chất liệu rẻ tiền nên độ bền của mô hình không cao, có thể kéo dài từ 2 đến 5 năm.

4.4. Hướng khắc phục: Sinh viên các khóa sau sẽ chỉnh sửa và tiếp tục xây dựng mô hình, đây cũng là cơ hội để được học như sinh viên các khóa trước.

V. KẾT LUẬN

Với hiệu quả và giá trị thực tế mà những mô hình này đã mang lại trong quá trình dạy và học của bộ môn Giải phẫu học và sinh viên tại trường Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột, chúng tôi hy vọng đề tài này sẽ giúp

ích được một phần nào đó trong việc dạy và học môn Giải phẫu học của các đồng nghiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Netter, F. H. và Nguyễn Quang Quyền** (2022). Atlas giải phẫu người, Y học.
2. **Nguyễn Quang Quyền** (2015). Bài giảng Giải phẫu học tập 1, Nhà Xuất Bản Y Học.
3. **Nguyễn Quang Quyền** (2015). Bài giảng Giải phẫu học tập 2, Nhà Xuất Bản Y Học.
4. **Phạm Đăng Diệu** (2018). Giải phẫu đầu mặt cổ, Nhà Xuất Bản Y Học.
5. **Phạm Đăng Diệu** (2018). Giải phẫu ngực bụng, Nhà Xuất Bản Y Học.
6. **Phạm Đăng Diệu** (2018). Giải phẫu chi trên – chi dưới, Nhà Xuất Bản Y Học.
7. **Trịnh Văn Minh** (2015). Giải phẫu người, giải phẫu học đại cương chi trên - chi dưới - đầu - mặt - cổ, tập 1, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
8. **Trịnh Văn Minh** (2015). Giải phẫu người, giải phẫu ngực bụng, tập 2, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
9. **Zygotebody 3D Anatomy Online Visualizer**. <https://www.zygotebody.com/>
10. <https://www.pinterest.com/>

MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHIỀU DÀI ĐẠI TRÀNG VÀ CHIỀU CAO CƠ THỂ Ở NGƯỜI VIỆT NAM

Lê Văn Đảm¹, Trang Mạnh Khôi², Nguyễn Duy Phương³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về kích thước của đại tràng, tuy nhiên chỉ vài tác giả báo cáo mối liên quan giữa chiều dài đại tràng với các chỉ số nhân trắc trong đó có chiều cao cơ thể. Ở Việt Nam hiện tại chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa chiều dài đại tràng so với chiều cao cơ thể.

Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca được thực hiện trên 32 thi hài ngâm formol các đoạn đại tràng còn nguyên vẹn chưa phẫu tích tại Bộ môn Giải Phẫu – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Kết quả: Trong số 32 mẫu thi hài được phẫu tích, có 20 nam và 12 nữ, tuổi trung bình $71,40 \pm 11,74$ tuổi, thời gian ngâm thi hài trung bình $6,59 \pm 1,86$ năm, chiều cao trung bình $158,14 \pm 9,50$ cm và chiều dài đại tràng trung bình là $114,60 \pm 16,15$ cm. Có mối tương quan dương không hoàn toàn giữa chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể nhưng giá trị $p=0,3514 > 0,05$.

Kết luận: Chưa tìm thấy mối liên quan chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể.

Từ khoá: Chiều dài đại tràng, mối liên quan, chiều cao cơ thể.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN COLON LENGTH AND BODY HEIGHT IN VIETNAMESE PEOPLE

Background: There are many studies on the size of the colon in the world, but only a few authors have reported the relationship between colon length and anthropometric indicators including body height. In Vietnam, there are currently no studies on the relationship between colon length and body height.

Methods: Report on a series of cases performed on 32 formol-soaked corpses with intact abdominal regions without dissection at the Department of Anatomy - University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City.

Results: Among 32 dissected body samples, there were 20 males and 12 females, average age of 71.40 ± 11.74 years old, an average immersion time of 6.59 ± 1.86 years, height The mean length of the colon was 158.14 ± 9.50 cm, and a mean colon length was 114.60 ± 16.15 cm. There is an incomplete positive correlation between colon length and body height, but $p=0.3514 > 0.05$.

Conclusion: No relationship was found between colon length and body height.

Keywords: Colon length, relationship, body height.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về chiều dài, kích thước các đoạn đại tràng, tuy nhiên giữa các nghiên cứu có một số kết quả khác biệt về chiều dài đại tràng [1]. Đặc biệt có sự tranh cãi về mối tương quan giữa chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể hay các chỉ số nhân trắc khác như (tuổi, giới, cân nặng)

¹Trường Đại học Trà Vinh

²Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Đảm

Email: lvdam@tvu.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

[2]. Có giả thiết dựa vào chiều cao cơ thể có thể dự đoán chiều dài đoạn đại tràng nhằm giúp chúng ta có sự chuẩn bị cho việc thực hiện các thủ thuật, phẫu thuật liên quan đến đại tràng.

Ở Việt Nam, đã có các công trình nghiên cứu đề cập đến một số đặc điểm giải phẫu của đại tràng như kích thước [1]. Tuy nhiên số lượng nghiên cứu còn ít và hiện tại chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa chiều cao cơ thể và chiều dài của đại tràng [3,4]. Vậy câu hỏi đặt ra là: Chiều dài đại tràng ở người Việt Nam có tương quan với chiều cao cơ thể không? Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định kích thước đại tràng và mối liên quan giữa chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể ở người Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: 32 thi hài ướp formol người Việt Nam trưởng thành tại Bộ môn Giải Phẫu, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Giải phẫu học - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 11/2021 đến tháng 4/2022

Tiêu chuẩn chọn vào: Mẫu nghiên cứu được lựa chọn từ những xác ướp người Việt trưởng thành từ 18 tuổi trở lên tại Bộ môn Giải Phẫu Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh còn nguyên vẹn đại tràng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có tổn thương, phẫu thuật hoặc bệnh lý làm biến dạng cấu trúc đại tràng.

Chỉ số nghiên cứu

- Đo chiều cao cơ thể

Chiều cao khi nằm từ đỉnh đầu đến gót chân := $C1 + C2 + C3$ (cm)

C1: khoảng cách từ điểm đối chiếu của điểm giữa đỉnh đầu đến điểm đối chiếu gai chậu trước trên.

C2: khoảng cách từ điểm đối chiếu gai chậu trước trên đến điểm đối chiếu khe khớp gối ngoài.

C3: khoảng cách từ khe khớp gối ngoài đến gót chân.



Hình 1: Đo chiều cao cơ thể từ đỉnh đầu đến gót chân

(Nguồn: Tiêu bản mã số xác 769)

- Đo chiều dài đại tràng

Chúng tôi tiến hành bóc lộ dải cơ dọc trước hay dải tự do của từng đoạn ruột. Dùng chỉ không co giãn đặt dọc theo dải cơ dọc tự do đúng với các mốc giải phẫu từng đoạn

ruột được trình bày ở bảng 1, sau đó cố định bằng kẹp ở 2 đầu sợi chỉ tương ứng từng đoạn, đem ra căng chỉ đo lại với thước thẳng và ghi kết quả vào giấy đơn vị là cm, lấy 1 số thập phân sau dấu phẩy.

Bảng 1: Các mốc đo chiều dài các đoạn đại tràng

Chiều dài đoạn đại tràng	Điểm bắt đầu	Điểm kết thúc
Manh tràng đại tràng lên(d1)	Đáy mang tràng	Gập góc dưới gan
Đại tràng ngang (d2)	gập góc dưới gan	Gập góc dưới lách
Đại tràng xuống (d3)	Gập góc dưới lách	Bờ dưới của rễ mạc treo và bờ trong cơ thắt lưng chậu
Đại tràng chậu hông (d4)	Tiếp nối điểm kết thúc đại tràng xuống	Nơi gập góc trước S3 và kết thúc rễ mạc treo đại tràng chậu hông
Chiều dài đại tràng	$= d1+d2+d3+d4$ (cm)	



Hình 2: Đt chỉ theo dải cơ dọc để xác định chiều dài của đoạn đại tràng

(Tiêu bản MXS: 756)

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 32 thi hài ướp formalin được bảo quản tại Bộ môn Giải Phẫu Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, phục vụ công tác giảng dạy. Trong đó ghi nhận có 12 thi hài nữ và 20 thi hài nam. Tuổi trung bình của mẫu trong nghiên cứu là $71,40 \pm 11,74$ tuổi, lớn nhất là 91 tuổi và nhỏ nhất là 32 tuổi. Thời gian ngâm thi hài trung bình $6,59 \pm 1,86$ năm, lâu nhất là 9 năm và gần đây nhất là 2 năm.

Đặc điểm chiều cao cơ thể

Chiều cao trung bình của 32 mẫu thi hài chúng tôi nghiên cứu là $158,14 \pm 9,50$ cm, cao nhất là 178,5cm và thấp nhất 140,5cm. Khoảng tin cậy 95% là 154,717 – 161,56. Trong đó khoảng cách từ đỉnh đầu đến mào chậu là dài nhất. Còn lại khoảng cách từ mào chậu đến khe khớp gối ngoài tương đương với khoảng cách từ khe khớp gối ngoài đến gót chân. Trong đó chiều cao ở các mẫu thi hài nam giới cao hơn nữ giới khoảng 10cm. Vì thời gian ngâm thi hài trung bình lâu nên việc biến dạng các mô gân cơ có thể gây thay đổi tư thế khớp nên sẽ có sai số nhưng trong trường hợp này sai số chấp nhận được.

Mặt khác do tuổi trung bình của thi hài

lớn hơn 70 tuổi nên cột sống sẽ thoái hoá, xếp đốt sống đều đó có thể giải thích chiều cao trung bình trên xác sẽ thấp lại.

Chiều dài đại tràng

Chiều dài trung bình của đại tràng ngang dài nhất và giảm dần theo thứ tự lần lượt là đoạn đại tràng chậu hông, đoạn manh tràng + đại tràng lên, và ngắn nhất là đại tràng xuống.

Chiều dài đại tràng khác nhau ở các nghiên cứu và khác nhau ở các phương pháp đo như phẫu tích ướp formalin hoặc còn tươi, phẫu thuật nội soi hay thông qua phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Phần lớn chiều dài đại tràng của các nghiên cứu ở Việt Nam đều thấp hơn các nghiên cứu ngoài nước đặc biệt là phương Tây. Trong nghiên cứu của chúng tôi chiều dài trung bình của đại tràng là $114,60 \pm 16,15$ cm. Kết quả này tương đồng với tác giả Saunders, nhưng nhỏ hơn so với các tác giả khác do đối tượng mẫu của chúng tôi là thi hài ướp formalin thời gian bảo quản khá lâu có thể sẽ làm co rút các đoạn đại tràng làm cho chiều dài đại tràng ngắn lại so với các nghiên cứu khác trên thi hài tươi, hoặc chụp cản quang. Bảng 2 thể hiện kết quả của chúng tôi và so sánh với kết quả của các tác giả khác.

Bảng 2: Chiều dài đại tràng trong các nghiên cứu

Tác giả	Phương pháp kỹ thuật	Chiều dài trung bình của đại tràng (cm)
Sadahiro[3] (n =920)	Chụp cản quang	129,5
Saunders[4] (n = 118)	Phẫu thuật nội soi	114,1
Underhill[5] (n =100)	Phẫu tích thi hài tươi	169.0
Hounnou[6] (n = 200)	Phẫu tích thi hài tươi	160,5
M Phillips[2] (n=35)	Phẫu tích thi hài ướp	$131.2 \pm 13,4$
Lê Văn Cường[7] (n=40)	Phẫu tích thi hài ướp	$120.6 \pm 17,2$
Lê Văn Cường (n = 30)	Phẫu tích thi hài tươi	139.3 ± 12.1
Chúng tôi (n = 32)	Phẫu tích thi hài ướp	$114,60 \pm 16,15$

Mối liên quan giữa chiều dài đại tràng và giới tính

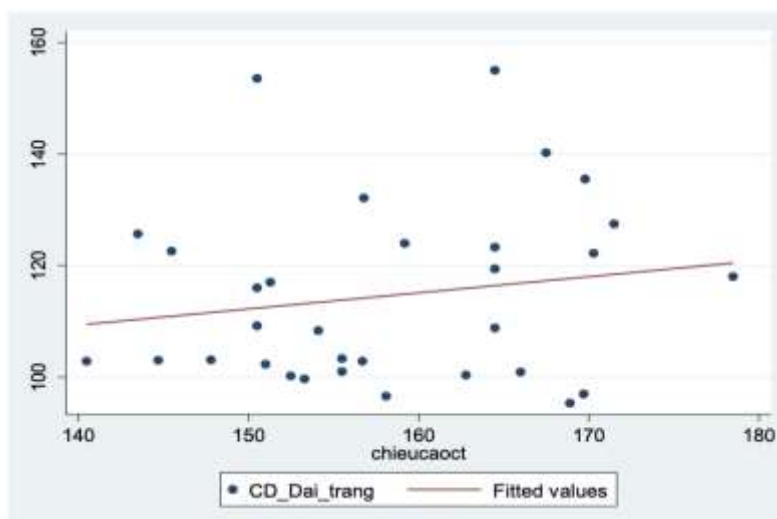
Bảng 3: Mối liên quan giữa chiều dài đại tràng và giới tính

Bảng 3: Kết quả quan sát giữa nhóm đại tràng và giới tính				
Đặc điểm		Chiều dài đại tràng (TB±ĐLC)	Giá trị thống kê (T)	p- Value
Giới tính	Nam	114,39 ± 3,154256	0,0942	0,9255
	Nữ	114,95 ± 5,711014		

Trong nghiên cứu của tác giả Hounnou ghi nhận chiều dài của toàn bộ ruột và các phần khác nhau của nó ở nam giới dài hơn đáng kể so với ở nữ giới, ngoại trừ đại tràng bên phải có sự khác biệt không đáng kể ($P = 0,364$), cụ thể tỉ lệ ruột non dài hơn 12% và ruột già (bao gồm đại tràng) dài hơn 7%. Đồng thuận với Underhill đã chứng minh rằng ở nam giới, ruột non dài hơn 8% và ruột già dài hơn 14% so với nữ giới. Ngược lại, Sadahiro và cộng sự, người đã đo đại tràng ở

người Nhật bằng cách tiêm bari vào trực tràng, phát hiện ra rằng đại tràng ở nữ dài hơn [3-5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì không có sự khác biệt giữa chiều dài đại tràng ở giới nam và nữ. Kết quả này phù hợp với các tác giả Saunders, M Phillips [2,4]. Sự mâu thuẫn giữa các nghiên cứu có thể giải thích sự mâu bằng sự khác biệt về chủng tộc và phương pháp nghiên cứu.

Mối liên quan giữa chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể



Hình 3: Biểu đồ mối tương quan giữa chiều dài đại tràng (cm) và chiều cao cơ thể (cm)

Mặc dù có mối tương quan dương không hoàn toàn giữa chiều dài đại tràng (cm) và chiều cao cơ thể (cm) nhưng Giá trị $p=0,3514 > 0,05$, vì vậy chưa tìm thấy mối liên quan giữa chiều dài đại tràng và chiều cao cơ thể. Trong các nghiên cứu của các tác giả M Phillips, Treves và Hounnou, chiều cao của đối tượng nghiên cứu không liên quan với chiều dài của đại tràng [2,8,9], cũng

không tương quan với chiều dài của toàn bộ ruột. Ngoài ra theo nghiên cứu của Sadahiro và cộng sự, mặc dù chiều dài của ruột già có xu hướng tăng lên theo kích thước của cơ thể ở phụ nữ, nhưng nó không tương quan cụ thể với cân nặng hoặc chiều cao của các đối tượng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đồng thuận với các tác giả trên.

Tuy nhiên theo Rênehau và Underhill mô tả mối tương quan rõ ràng giữa chiều dài ruột non, ruột già và toàn bộ ruột, và chiều cao cơ thể có mối tương quan với nhau. Cũng đồng thuận với tác giả Strujis 2009, đã đưa ra được phương trình tương quan của chiều dài ruột già $=0,11 \times 1,521 \times$ chiều cao [5,9]. Giải thích cho sự mâu thuẫn này có thể là do mẫu nghiên cứu khác nhau giữa nhóm thi hài tươi và thi hài ướp formalin.

Kết quả nghiên cứu được tài trợ bởi Trường Đại học Trà Vinh thông qua Hợp đồng số 421/2022/HĐ.HĐKH&ĐT-ĐHTV.

IV. KẾT LUẬN

Chiều dài trung bình của đại tràng là $114,60 \pm 16,15$ cm, ngắn hơn chiều dài đại tràng người phương Tây.

Không tìm thấy mối liên quan giữa chiều dài đại tràng với chiều cao cơ thể cũng như các chỉ số nhân trắc khác như giới tính.

V. LỜI CẢM ƠN

“Kết quả nghiên cứu được tài trợ bởi Trường Đại học Trà Vinh thông qua Hợp đồng số 421/2022/HĐ.HĐKH&ĐT-ĐHTV”. Chúng tôi chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Cường (2008), "Kích thước ruột ở người Việt Nam". Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 12(3):29-36.
2. Phillips M, Patel A, Meredith P, Will O, Brassett C (2015), "Segmental colonic length and mobility". The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 97(6):439-444.
3. Sadahiro S, Ohmura T, Yamada Y, Saito T, Taki Y (1992), "Analysis of length and surface area of each segment of the large intestine according to age, sex and physique". Surgical and Radiologic Anatomy, 14(3):251-257.
4. Saunders B, Phillips R, Williams C (1995). "Intraoperative measurement of colonic anatomy and attachments with relevance to colonoscopy". Journal of British Surgery, 82(11):1491-1493.
5. Underhill BM (1955). "Intestinal length in man". British medical journal, (4950):1243.
6. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, Bertrand P, Velut S (2002). "Anatomical study of the length of the human intestine". Surgical and radiologic anatomy, 24(5):290-294.
7. Van Le Cuong, Talarico EF, Truong Nguyen K (2020). "The size of intestines in Vietnamese adults". Eur j anat, 169-178.
8. Treves F (1885). "Lectures on the Anatomy of the Intestinal Canal and Peritoneum in Man". Br Med J. Mar 21;1(1264):580-3. doi:10.1136/bmj.1.1264.580
9. Struijs M-C, Diamond IR, de Silva N, Wales PW (2009). "Establishing norms for intestinal length in children". Journal of pediatric surgery; 44(5):933-938.

ỨNG DỤNG CỘNG HƯỞNG TỪ SỨC CĂNG KHUẾCH TÁN TÁI TẠO BÓ THÁI DƯƠNG - CHẤM: BÁO CÁO 32 BỆNH NHÂN ALZHEIMER NGƯỜI VIỆT NAM

Nguyễn Đăng Hải¹, Nguyễn Duy Bắc², Lâm Khánh³,
Nguyễn Hồng Quân², Nguyễn Thanh Bình⁴,
Nguyễn Thị Thanh Bình⁴, Nguyễn Thanh Bình^{4,5}

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả một số đặc điểm bó thái dương – chẩm ở bệnh nhân Alzheimer (AD) và nhóm người bình thường trên cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (DTI). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang. Tái tạo đường dẫn truyền bó thái dương – chẩm ở 32 bệnh nhân Alzheimer người Việt Nam và 30 người bình thường (nhóm chứng: NC) trên DTI. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là 68,78±7,86 năm và 70,53±6,17 năm, không có sự khác biệt ($p>0,05$). Tuổi khởi phát nhóm AD là 64,65±7,18 năm, số năm mắc AD là 4,28±2,50 năm; điểm MMSE của nhóm AD là 13,44±6,73. Tỷ lệ nam/nữ của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là 13/19 và 14/16, không có sự khác biệt ($p>0,05$). Bó thái dương – chẩm phải giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: 611,69±500,79 sợi và 706,10±334,60 sợi; 79,88±14,22 mm và 68,71±11,47 mm;

686,19±346,14 voxel và 847,00±287,33 voxel; 0,37±0,03 và 0,39±0,03; 0,81±0,11 và 0,84±0,07. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,001$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$). Bó thái dương – chẩm trái giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: 712,75±371,46 sợi và 849,06±343,64 sợi; 83,47±12,14 mm và 70,16±9,14 mm; 691,19±296,68 voxel và 835,50±269,90 voxel; 0,36±0,03 và 0,39±0,02; 0,82±0,13 và 0,82±0,05. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,00$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$). **Kết luận:** ứng dụng DTI trong tái tạo bó thái dương – chẩm bằng DTI ở bệnh nhân Alzheimer người Việt Nam cho kết quả gợi ý: có thay đổi vi cấu trúc, cần tiến hành thêm các nghiên cứu về chức năng bó thái dương - chẩm và biến đổi vi cấu trúc ở bệnh nhân AD.

Từ khóa: Bó thái dương - chẩm, cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (DTI), Alzheimer.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Học viện Quân y

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁴Bệnh viện Lão khoa Trung ương

⁵Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đăng Hải

Email: bsntndhai@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/05/2023

Ngày duyệt bài: 06/06/2023

SUMMARY

THE APPLICANT OF DIFFUSION
TENSOR IMAGING FOR
RECONTRACTING THE INFERIOR
LONGITUDINAL FASCICULUS: A
REPORT OF 32 VIETNAMESE
ALZHEIMER PATIENTS

Objective: To reconstruct Inferior longitudinal fasciculus (ILF) in Vietnamese Alzheimer patients (AD) by using Diffusion tensor imaging (DTI). **Subject and method:** Cross-sectional study. We reconstructed the white matter (WH) fibers of ILF of 32 Vietnamese Alzheimer patients and 30 normal subjects (NS) by using DTI. **Result:** The mean ($\pm$ SD) age of AD patient and NS was: $68,78 \pm 7,86$ years and $70,53 \pm 6,17$ years (no significant difference); the age of AD onset was: $64,65 \pm 7,18$ years; age from onset AD: $4,28 \pm 2,50$ years; MMSE score of AD group was: $13,44 \pm 6,73$; Male/female (AD/NS) was: 13/19 and 14/16 (no significant difference). The mean ($\pm$ SD) number and length of fibers, voxel, FA and ADC of the right ILF (AD and NS) were: $611,69 \pm 500,79$ fibers and $706,10 \pm 334,60$ fibers; $79,88 \pm 14,22$ mm and $68,71 \pm 11,47$ mm; $686,19 \pm 346,14$ voxels and $847,00 \pm 287,33$ voxels; $0,37 \pm 0,03$ and $0,39 \pm 0,03$; $0,81 \pm 0,11$ and $0,84 \pm 0,07$ (respectively). In addition, the length of fibers of AD was significantly higher ($p=0,001$), FA was significantly lower in AD ($p=0,00$). The number of fibers, voxels and ADC had no significant difference. The mean ($\pm$ SD) number and length of fibers, voxel, FA and ADC of the left ILF (AD and NS) were: $712,75 \pm 371,46$ fibers and $849,06 \pm 343,64$ fibers; $83,47 \pm 12,14$ mm and $70,16 \pm 9,14$ mm; $691,19 \pm 296,68$ voxels and $835,50 \pm 269,90$ voxels; $0,36 \pm 0,03$ and $0,39 \pm 0,02$; $0,82 \pm 0,13$ and $0,82 \pm 0,05$ (respectively). In addition, the length of fibers of AD was significantly higher ($p=0,00$), FA was significantly lower in AD ($p=0,00$). The number of fibers, voxels and ADC had no significant difference. **Conclusion:** using DTI to reconstruct ILF suggest that: microstructure changes in white matter integrity in Vietnamese AD patients. More comparative studies are needed.

Keywords: Inferior longitudinal fasciculus, DTI, Alzheimer disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều quan tâm đến các kỹ thuật dựng hình thần kinh dành riêng cho cấu trúc chất trắng (các đường dẫn truyền thần kinh) trong đó chụp cộng hưởng từ sức căng khuếch tán (Diffusion tensor imaging: DTI) hứa hẹn mang lại nhiều lợi ích cho nhiều nhóm bệnh nhân khác nhau. Ưu điểm của phương pháp này là phân tích có tính đến các đặc tính đặc trưng của các cấu trúc giải phẫu cụ thể và tập trung sự chú ý vào các cấu trúc này nên có thể nhạy hơn các phân tích được thực hiện trên toàn bộ các cấu trúc não. Phương pháp DTI dựa trên sự khuếch tán bất đẳng hướng (anisotropy) các phân tử nước trong các sợi trục [1,2]. DTI là một kỹ thuật mới và hiện đại, giúp cho việc nhận thức đầy đủ về các liên kết trong não bộ, có xác định được số lượng sợi, chiều dài của các bó, chủ yếu ở não người sống. Kết quả các nghiên cứu kiểm tra tính toàn vẹn của chất trắng, đã chỉ ra sự khác biệt giữa bệnh nhân AD và nhóm chứng ở một số vùng dưới vỏ. Những thay đổi trong số liệu DTI, được đo ở các đối tượng AD, có thể được quan sát thấy ở cả phía trước và chất trắng não sau. Một số nghiên cứu đã báo cáo những thay đổi chất trắng ở bệnh nhân AD chủ yếu ở các vùng phía trước (gọi thể chai), các nghiên cứu khác cho thấy sự thay đổi chất trắng chủ yếu xảy ra ở các vùng phía sau, chẳng hạn như lõi thể chai [3, 4].

Bó thái dương – chẩm (ILF - Inferior longitudinal fasciculus) là một bó chất trắng dài chủ yếu kết nối thùy chẩm của não với phần trước thùy thái dương. Mặc dù mô tả giải phẫu đầu tiên của bó này đã được mô tả

từ thế kỷ 19. Tuy nhiên đến những năm gần đây, nhờ ứng dụng của kỹ thuật cộng hưởng từ sức căng khuếch tán, những đặc điểm về giải phẫu và liên kết của nó mới được nghiên cứu một cách chi tiết [5], đặc biệt các nghiên cứu về hình thái bó thái dương - chẩm ở Việt Nam bằng DTI còn hạn chế. Vì vậy chúng tôi tiến hành: tái tạo bó thái dương – chẩm trên DTI ở bệnh nhân Alzheimer và so sánh với nhóm chứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu bao gồm: 32 bệnh nhân Alzheimer người Việt Nam, không mắc các bệnh lý về não hoặc tổn thương về thần kinh khác và 30 người thuộc nhóm chứng.

Tiêu chuẩn chọn nhóm AD

Các đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, chẩn đoán sa sút trí tuệ do Alzheimer dựa trên tiêu chuẩn DSM 5.

Các bệnh nhân được chụp MRI với các chuỗi xung cơ bản và xung DTI cùng với làm các xét nghiệm cần thiết để loại trừ các bệnh lý có thể ảnh hưởng tới vị trí, cấu trúc bó thái dương – chẩm.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm AD

Các đối tượng khi được phát hiện mắc một trong các bệnh lý gây tổn thương hệ thần kinh ngoài bệnh lý Alzheimer được loại ra khỏi đối tượng nghiên cứu (đột quỵ, u não, não úng thủy, bệnh Huntington và bệnh Pick, Parkinson, sstt thể Lewy, sstt trái – thái dương...).

Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng (người bình thường)

Tất cả các đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, loại trừ các bệnh về tâm thần kinh.

Các bệnh nhân được chụp MRI với các chuỗi xung cơ bản và xung DTI.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng

Đối tượng khi được phát hiện mắc một trong các bệnh lý gây tổn thương hệ thần kinh được loại ra khỏi nghiên cứu (đột quỵ, u não, não úng thủy, bệnh Huntington và bệnh Pick, Parkinson, Alzheimer, sstt thể Lewy, sstt trái – thái dương...).

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: phòng chụp MRI 3.0, khoa Xquang chẩn đoán, bệnh viện Trung ương Quân Đội 108.

Phương tiện nghiên cứu:

Máy chụp cộng hưởng từ Achieva 3.0 T (Phillips, Hà Lan) có coil sọ 16 kênh có phần mềm chụp DWI và DTI. Trạm xử lý hình ảnh với phần mềm Extended MR Workspace.

Phương tiện nghiên cứu: Máy chụp cộng hưởng từ Achieva 3.0 T (Phillips, Hà Lan) có coil sọ 16 kênh có phần mềm chụp DWI và DTI. Trạm xử lý hình ảnh với phần mềm Extended MR Workspace.

Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ DTI:

Thực hiện các lớp cắt ngang từ nền - đỉnh sọ với các chuỗi xung cơ bản T1W, T2W, FLAIR. Thực hiện chuỗi xung DWI và chuỗi xung DTI 32 SENSE với các thông số: TR: 10172ms, TE: 93ms, Gradient thăm dò khuếch tán ở 32 hướng, b_0 và b_{1000} s/mm², ma trận 128x128, FOV: 230x230 mm, chiều dày lớp cắt 2mm, cắt liên tiếp, kích cỡ voxel 1,8x1,8x2 mm.

Kỹ thuật tái tạo hình bó thái dương – chẩm trong não:

Chúng tôi đã sử dụng các bộ dữ liệu phim chụp DTI để có được bản dựng lại 3D của bó thái dương – chẩm trong não. Theo dõi sợi được thực hiện với phương pháp kéo liên tục (FACT: fiber assignment by continuous tracking) [6], sử dụng kỹ thuật

vùng quan tâm (regional of interest: ROI), đặt roi ở vị trí bó thái dương – chẩm đi qua:

Dựa trên thiết đồ coronal ở trục trước sau bó thái dương – chẩm ta chia làm 3 phần, 1/3 trước, 1/3 giữa và 1/3 sau.

ROI thứ nhất đặt ở 1/3 trước: Trên hình ảnh coronal của bản đồ FA 2D, tại lát cắt đứng ngang qua 1/3 trước 2 bán cầu đại não, xác định đoạn 1/3 trước của bó thái dương – chẩm, dùng con trỏ khoanh vùng này lại thành một vòng khép kín.

ROI thứ hai đặt ở 1/3 giữa: Trên hình ảnh coronal của bản đồ FA 2D, tại lát cắt đứng ngang qua 1/3 giữa 2 bán cầu đại não, xác định đoạn 1/3 giữa của bó thái dương – chẩm, dùng con trỏ khoanh vùng này lại thành một vòng khép kín.

ROI thứ ba đặt ở 1/3 sau: Trên hình ảnh coronal của bản đồ FA 2D, tại lát cắt đứng ngang qua 1/3 sau 2 bán cầu đại não, xác định đoạn 1/3 sau của bó thái dương – chẩm, dùng con trỏ khoanh vùng này lại thành một vòng khép kín.



Hình 2.1. Vị trí đặt 3 ROI của bó thái dương – chẩm

Xác định số chỉ số FA, ADC, lượng sợi, chiều dài, số voxel:

Hệ số khuếch tán từng phần: hiển thị dưới dòng “FA” thể hiện hệ số khuếch tán từng phần đi qua các ROI.

Hệ số khuếch tán biểu kiến: hiển thị dưới dòng “ADC” thể hiện hệ số khuếch tán biểu kiến.

Số lượng sợi: hiển thị dưới dòng “Lines” thể hiện tổng số lượng sợi đi qua các ROI.

Chiều dài sợi được thể hiện dưới dòng “Length” thể hiện chiều dài trung bình.

Số voxel: hiển thị dưới dòng “Voxel” thể hiện số voxel, mỗi voxel là một khối 2x2x2mm.

Phương pháp xử lý số liệu: phần mềm SPSS 26.0. So sánh giá trị trung bình, sử dụng Levene’s test, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được xác định khi $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi giới nhóm AD và nhóm chứng

Bảng 1. Đặc điểm tuổi

Tuổi	Nhóm AD (n=32)	Nhóm chứng (n=30)	P
Tuổi (Mean $\pm$ SD)	68,78 $\pm$ 7,86	70,53 $\pm$ 6,17	0,34
Tuổi khởi phát AD (Mean $\pm$ SD)	64,65 $\pm$ 7,18	-	-
Số năm mắc AD	4,28 $\pm$ 2,50	-	-
Điểm MMSE (Mean $\pm$ SD)	13,44 $\pm$ 6,73	-	-
Nam (n, (%))	13 (40,60)	14 (46,70)	0,63
Nữ (n, (%))	19 (59,40)	16 (53,30)	

Nhóm nghiên cứu bao gồm: 32 bệnh nhân nhóm AD và 30 người nhóm chứng. Độ tuổi trung bình của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là 68,78 $\pm$ 7,86 năm và 70,53 $\pm$ 6,17 năm, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tuổi khởi phát nhóm AD là 64,65 $\pm$ 7,18 năm, số năm mắc AD là 4,28 $\pm$ 2,50 năm; điểm MMSE của nhóm AD

là 13,44 $\pm$ 6,73. Tỷ lệ nam/nữ của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là 13/19 và 14/16, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2. Đặc điểm các chỉ số bó thái dương – chẩm trên DTI nhóm bệnh nhân Alzheimer và nhóm chứng

Bảng 2. Các chỉ số xác định trên DTI của bó thái dương – chẩm phải

Chỉ số	Nhóm AD (n=32)	Nhóm chứng (n=30)	P
Số lượng sợi (Mean $\pm$ SD)	611,69 $\pm$ 500,79	706,10 $\pm$ 334,60	0,39
Chiều dài (Mean $\pm$ SD mm)	79,88 $\pm$ 14,22	68,71 $\pm$ 11,47	0,001
Voxels (Mean $\pm$ SD)	686,19 $\pm$ 346,14	847,00 $\pm$ 287,33	0,052
FA (Mean $\pm$ SD)	0,37 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,03	0,00
ADC (Mean $\pm$ SD)	0,81 $\pm$ 0,11	0,84 $\pm$ 0,07	0,18

Bó thái dương – chẩm phải giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: 611,69 $\pm$ 500,79 sợi và 706,10 $\pm$ 334,60 sợi; 79,88 $\pm$ 14,22 mm và 68,71 $\pm$ 11,47 mm; 686,19 $\pm$ 346,14 voxel và 847,00 $\pm$ 287, 33 voxel; 0,37 $\pm$ 0,03 và

0,39 $\pm$ 0,03; 0,81 $\pm$ 0,11 và 0,84 $\pm$ 0,07. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,001$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$).

Bảng 3. Các chỉ số xác định trên DTI của bó thái dương – chẩm trái

Chỉ số	Nhóm AD (n=32)	Nhóm chứng (n=30)	P
Số lượng sợi (Mean $\pm$ SD)	712,75 $\pm$ 371,46	849,06 $\pm$ 343,64	0,14
Chiều dài (Mean $\pm$ SD mm)	83,47 $\pm$ 12,14	70,16 $\pm$ 9,14	0,00
Voxels (Mean $\pm$ SD)	691,19 $\pm$ 296,68	835,50 $\pm$ 269,90	0,05
FA (Mean $\pm$ SD)	0,36 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,02	0,00
ADC (Mean $\pm$ SD)	0,82 $\pm$ 0,13	0,82 $\pm$ 0,05	0,95

Bó thái dương – chẩm trái giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: $712,75 \pm 371,46$ sợi và $849,06 \pm 343,64$ sợi; $83,47 \pm 12,14$ mm và $70,16 \pm 9,14$ mm; $691,19 \pm 296,68$ voxel và $835,50 \pm 269,90$ voxel; $0,36 \pm 0,03$ và $0,39 \pm 0,02$; $0,82 \pm 0,13$ và $0,82 \pm 0,05$. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,00$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nhóm nghiên cứu bao gồm: 32 bệnh nhân nhóm AD và 30 người nhóm chứng (người bình thường). Độ tuổi trung bình của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là $68,78 \pm 7,86$ năm và $70,53 \pm 6,17$ năm, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tuổi khởi phát nhóm AD là $64,65 \pm 7,18$ năm, số năm mắc AD là $4,28 \pm 2,50$ năm; điểm MMSE của nhóm AD là $13,44 \pm 6,73$. Tỷ lệ nam/nữ của nhóm AD và nhóm chứng lần lượt là 13/19 và 14/16, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Các bệnh nhân AD điển hình khởi phát AD đặc trưng là ở người lớn tuổi [7]. AD xuất hiện trước 60 tuổi là không hay gặp. Tỷ lệ phát sinh và tỷ lệ lưu hành AD tăng theo cấp số nhân theo tuổi, về cơ bản tỷ lệ lưu hành tăng gấp đôi cứ sau 5 năm ở người trên 65 tuổi. Độ tuổi bệnh nhân AD trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các khảo sát trước đây ở Việt Nam về dịch tễ học Alzheimer.

Bó thái dương – chẩm là một bó chất trắng dài chủ yếu kết nối thùy chẩm của não

với phần trước thùy thái dương. Trong đánh giá tái tạo bó thái dương – chẩm trên DTI, chúng tôi sử dụng kỹ thuật đặt vùng quan tâm ROI trên đường đi của bó. Kết quả bước đầu thu nhận được: bó thái dương – chẩm phải giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: $611,69 \pm 500,79$ sợi và $706,10 \pm 334,60$ sợi; $79,88 \pm 14,22$ mm và $68,71 \pm 11,47$ mm; $686,19 \pm 346,14$ voxel và $847,00 \pm 287,33$ voxel; $0,37 \pm 0,03$ và $0,39 \pm 0,03$; $0,81 \pm 0,11$ và $0,84 \pm 0,07$. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,001$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$). Bó thái dương – chẩm trái giữa nhóm AD và nhóm chứng có trung bình các chỉ số số lượng sợi, chiều dài sợi, voxel, FA và ADC lần lượt là: $712,75 \pm 371,46$ sợi và $849,06 \pm 343,64$ sợi; $83,47 \pm 12,14$ mm và $70,16 \pm 9,14$ mm; $691,19 \pm 296,68$ voxel và $835,50 \pm 269,90$ voxel; $0,36 \pm 0,03$ và $0,39 \pm 0,02$; $0,82 \pm 0,13$ và $0,82 \pm 0,05$. Trong đó chiều dài sợi ở nhóm AD cao hơn nhóm chứng ($p=0,00$); chỉ số FA nhóm AD thấp hơn nhóm chứng ($p=0,00$). Các chỉ số số lượng sợi, voxel và ADC không có sự khác biệt ($p>0,05$).

Với các dữ liệu chúng tôi có được cho đến hiện tại, chưa có tác giả nào công bố về các dữ liệu DTI bó thái dương – chẩm ở người bình thường hay bệnh lý ở Việt Nam. Trên thế giới đã có các nghiên cứu về bó này ở các nhóm bệnh lý khác nhau. Các nghiên cứu hình ảnh sức căng khuếch tán về sự trưởng thành của chất trắng trong não cho

thấy rằng bó thái dương – chẩm trưởng thành sớm hơn các sợi chất trắng liên kết khác. Tuy nhiên, có những nghiên cứu chỉ ra bó thái dương – chẩm và các tổ chức liên hiệp khác có thể trưởng thành muộn hơn so những kết quả trên. Thật vậy, kết quả của một nghiên cứu dọc gần đây cho thấy bó thái dương – chẩm tiếp tục phát triển trong thời kỳ thanh thiếu niên và chưa trưởng thành hoàn toàn cho đến năm 24 tuổi [8]. Nhìn chung, các nghiên cứu được xem xét gần đây chỉ ra rằng bó thái dương – chẩm có thể liên quan đến một loạt các chức năng của não liên quan đến phương thức thị giác, bao gồm xử lý đối tượng, khuôn mặt và vị trí, đọc, xử lý từ vựng và ngữ nghĩa, xử lý cảm xúc và trí nhớ hình ảnh. Dữ liệu cho thấy đây là một bó đa chức năng chủ yếu liên quan đến hành vi được hướng dẫn bằng thị giác. Năm 2008, tác giả Cho và cộng sự nghiên cứu so sánh bệnh nhân MCI và nhóm chứng khoẻ mạnh tương đồng về tuổi, cho thấy chỉ số FA bó thái dương chẩm (bên phải và trái) ở nhóm MCI nhỏ hơn nhóm chứng, lần lượt là: $0,41 \pm 0,05$ và $0,40 \pm 0,07$; $0,44 \pm 0,04$ và $0,46 \pm 0,04$ với p lần lượt là 0,034 và 0,026 [9]. Gần đây, tác giả Qin và cộng sự (2021) trong một phân tích tổng hợp từ 3303 nghiên cứu từ hệ thống Pubmed, Embasse, Science Direct và Cochrane Library, lọc được còn 26 nghiên cứu gồm 1021 bệnh nhân gồm: 531 bệnh nhân AD và 490 bệnh nhân MCI đánh giá chỉ số FA trên DTI. Kết quả cho thấy: FA giảm đáng kể ở nhóm AD đã được ghi nhận ở nhiều bó chất trắng, trong đó có bó thái dương chẩm [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trên. Khi đánh giá kết quả tái tạo

bó thái dương – chẩm ở 20 bệnh nhân AD và 20 người bình thường nhóm chúng tương đồng về tuổi và giới, kết quả cho thấy FA ở nhóm AD thấp hơn nhóm người bình thường. FA là chỉ số quan trọng trong phân tích hình ảnh cộng hưởng từ sức căng khuếch tán, khi FA tăng phản ánh sự toàn vẹn chắc chắn trong cấu trúc của bao myelin, FA cao khi mật độ của đường dẫn truyền dày, đường kính axon lớn và mức độ myelin hóa chất trắng nhiều, ngược lại khi FA giảm phản ánh mức độ tổn thương của bao myelin. Điều này giúp bổ sung thêm căn cứ cho thấy rằng: bó sợi trục kết nối phần trước và sau của bán cầu đại não hai bên ở bệnh nhân Alzheimer bị mất tính toàn vẹn. Như vậy, đối với bó thái dương chẩm trong nghiên cứu của chúng tôi đưa ra kết quả khá tin cậy đối với cả nhóm chúng và nhóm AD, có thể làm giá trị tham khảo về cấu trúc giải phẫu người cao tuổi bình thường cũng như đóng góp một phần giá trị tham khảo cho các nghiên cứu về biến đổi vi cấu trúc ở chất trắng bệnh nhân Alzheimer. Kỳ vọng rằng, các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn về cả nhóm chúng và bệnh sẽ đem lại các kết quả vững chắc hơn nữa.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu về một số đặc điểm bó thái dương – chẩm ở bệnh nhân Alzheimer người Việt Nam bằng DTI gợi ý rằng: có tổn thương vi cấu trúc ở bệnh nhân AD so với nhóm người bình thường. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu về mối liên quan về chức năng của bó thái dương – chẩm và biến đổi vi cấu trúc ở bệnh nhân AD với số lượng cỡ mẫu lớn hơn, để có kết luận vững chắc hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D.** Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994;103(3):247-54.
2. **Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D.** MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67.
3. **Kiuchi K, Morikawa M, Taoka T, Nagashima T, Yamauchi T, Makinodan M, et al.** Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study. *Brain Res*. 2009;1287:184-91.
4. **Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, Raoux N, Rodrigo S, Dalla Barba G, et al.** Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2006;146(3):243-9.
5. **Latini F, Mårtensson J, Larsson EM, Fredrikson M, Åhs F, Hjortberg M, et al.** Segmentation of the inferior longitudinal fasciculus in the human brain: A white matter dissection and diffusion tensor tractography study. *Brain Res*. 2017;1675:102-15.
6. **Mori S, van Zijl PC.** Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):468-80.
7. **Braak H, Braak E.** Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. 1997;18(4):351-7.
8. **Lebel C, Deoni S.** The development of brain white matter microstructure. *Neuroimage*. 2018;182:207-18.
9. **Cho H, Yang DW, Shon YM, Kim BS, Kim YI, Choi YB, et al.** Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *J Korean Med Sci*. 2008;23(3):477-83.
10. **Qin L, Guo Z, McClure MA, Mu Q.** White matter changes from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2021;121(6):1435-47.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ SỐ ĐO VÀ CHỈ SỐ NHÂN TRẮC CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC PHỔ THÔNG VÙNG ĐỒNG BẰNG SÔNG CỬU LONG NĂM 2018-2019

Nguyễn Thị Giao Hạ¹, Võ Huỳnh Trang¹,
Lê Văn Cường¹, Trần Sinh Lực¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: số đo và chỉ số nhân trắc là yếu tố quan trọng trong nghiên cứu các lĩnh vực phát triển con người, đặc biệt lứa tuổi trung học phổ thông. **Mục tiêu nghiên cứu:** xác định các số đo và chỉ số nhân trắc của học sinh trung học phổ thông vùng đồng bằng sông Cửu Long. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang trên học sinh trung học phổ thông vùng Đồng bằng sông Cửu Long từ 9/2018 đến 9/2019. **Kết quả:** Tăng trưởng về cân nặng, chiều cao đứng, chiều cao ngồi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với cách đây hơn 20 năm ($p < 0,05$). Cân nặng của nam và nữ đều tăng dần qua các năm. Chỉ số BMI của nam và nữ tương đương nhau ở các độ tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. BMI nằm trong giới hạn bình thường theo thang điểm của WHO cho lứa tuổi 5-19. Thể lực của học sinh Việt Nam tương đương với các nước châu Á, cao hơn các nước châu Phi nhưng vẫn thấp hơn các nước châu Âu và châu Mỹ. So với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Phi Hùng và Lê Đình Vân cách đây hơn 20 năm, nghiên cứu của chúng tôi có sự phát triển vượt bậc về độ dài chi dưới ở mức chân dài ($p < 0,01$ theo từng độ tuổi). Sự tăng

trưởng cân nặng và chiều cao cả các dân tộc Kinh, Khmer, Chăm tương đương sự tăng trưởng chung và không có khác biệt với nhau ($p > 0,05$). **Kết luận:** Các số đo và chỉ số nhân trắc của học sinh nam cao hơn học sinh nữ ($p < 0,05$) và được cải thiện rõ rệt so với các nghiên cứu trước ($p < 0,05$). Chỉ số Skelie trong nghiên cứu cho thấy trẻ có đôi chân dài đến rất dài. Sự khác biệt cân nặng và chiều cao của các dân tộc Kinh, Khmer, Chăm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

SUMMARY

RESEARCH SOME ANTHROPOMETRICAL DIAGRAMS AND INDEXES OF THE HIGH SCHOOL PUPILS IN THE MEKONG DELTA

Background: the anthropometrical diagrams and indexes are important elements in studying about human developmental fields, especially in high school age. **Purposes:** identify measures and anthropometric indices of high school pupils in the Mekong Delta. **Materials and method:** cross-sectional description of high school pupils in schools in the Mekong Delta from September, 2018 to September, 2019. **Results:** Growth in weight, standing height, and sitting height in our study were all higher than those of pupils more than 20 years ago ($p < 0,05$). The weight of both men and women has increased gradually over the years. BMI of men and women were similar at all ages, the difference was not statistically

¹*Đại học Y Dược Cần Thơ*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Giao Hạ

Email: ntgha@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/05/2023

Ngày duyệt bài: 11/06/2023

significant with $p > 0,05$. BMI is within the normal range on the WHO scale for ages 5-19. The physical strength of Vietnamese pupils is similar to Asian countries, higher than African countries but still lower than European and American countries. Compared with the research results of Nguyen Phi Hung and Le Dinh Van more than 20 years ago, our study has a remarkable development in lower limb length at the level of long legs ($p < 0,01$ for each age). The growth in weight and height of the Kinh, Khmer, and Cham ethnic groups was similar to the overall growth and there was no difference ($p > 0,05$). **Conclusion:** Measurements and anthropometric indexes of male students are higher than female students ($p < 0,05$) and significantly improved compared to previous studies ($p < 0,05$). The Skelie index in the study showed that children had long to very long legs. The difference in weight and height of Kinh, Khmer and Cham ethnic groups was not statistically significant ($p > 0,05$).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu các số đo và đánh giá các chỉ số nhân trắc là một phần quan trọng trong quá trình nghiên cứu các lĩnh vực phát triển con người [1]. Đo các số đo của cơ thể con người để tìm ra qui luật phát triển đã được nghiên cứu từ lâu và rất nhiều nơi trên thế giới. Đặc biệt, lứa tuổi trung học phổ thông (15-17 tuổi) đã bước qua giai đoạn dậy thì nên có các số đo và chỉ số về nhân trắc tương đối ổn định, cũng phản ánh phần nào tình trạng thể lực của một dân tộc ở giai đoạn trưởng thành. Vì vậy, việc tìm hiểu các số đo và chỉ số nhân trắc ở lứa tuổi này là hết sức cần thiết.

Mục tiêu cụ thể:

1. *Xác định các số đo nhân trắc của học sinh trung học phổ thông tại khu vực đồng*

bằng sông Cửu Long năm 2018-2019.

2. *Xác định các chỉ số nhân trắc của học sinh trung học phổ thông tại khu vực đồng bằng sông Cửu Long năm 2018 - 2019.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Học sinh trung học phổ thông vùng Đồng bằng sông Cửu Long thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian từ tháng 9 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Học sinh 15, 16 và 17 tuổi
- Khi đo đang khỏe mạnh.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Tất cả những em có những dị dạng, dị tật bẩm sinh hay mắc phải mà ảnh hưởng tới các kích thước nhân trắc như: gù, vẹo, thọt, teo cơ...

- Có bệnh cấp hay mạn tính hoặc ở trong tình trạng làm ảnh hưởng tới sự phát triển thể chất như: hen, lao, phù, thiếu máu ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu cụm.

$$N = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \times \sigma^2}{d^2} \Rightarrow N=968$$

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu cụm như sau:

- Ở mỗi tỉnh vùng Đồng bằng sông Cửu Long chọn 1 trường trung học phổ thông.
- Ở mỗi trường bốc thăm ngẫu nhiên tương tự chọn một số lớp bất kỳ ở khối lớp 10, lớp 11 và lớp 12 sao cho đủ số lượng mẫu yêu cầu.

2.3. Nội dung nghiên cứu

- Xác định các số đo nhân trắc: cân nặng, chiều cao đứng, chiều cao ngồi của học sinh

các lớp trung học phổ thông thuộc các dân tộc.

- Xác định các chỉ số nhân trắc: BMI, Skelie của học sinh các lớp trung học phổ thông thuộc các dân tộc.

2.4. Phương pháp phân tích dữ liệu:

Các số liệu được kiểm tra bằng phương pháp kiểm định Kolmogorov Smirnov Test và biểu đồ Histogram, đều có phân phối chuẩn và xấp xỉ chuẩn. Từ đó chúng tôi sử dụng giá trị trung bình để mô tả và so sánh. Đối với chiều cao đứng và BMI, chúng tôi dùng phần mềm WHO AnthroPlus để tính số liệu và trình bày

bằng biểu đồ. Các kết quả được trình bày bằng chỉ số Z-Score của WHO để đánh giá thể lực (Z-score bình thường trong mức -2 đến +2). Ngoài ra, chúng tôi có thực hiện phép tính hệ số tương quan nội cụm (ICC) để hạn chế sai số trong quá trình đo đạc.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tất cả 1280 học sinh lớp 10 (15 tuổi), lớp 11 (16 tuổi) và lớp 12 (17 tuổi) cùng tham gia nghiên cứu.

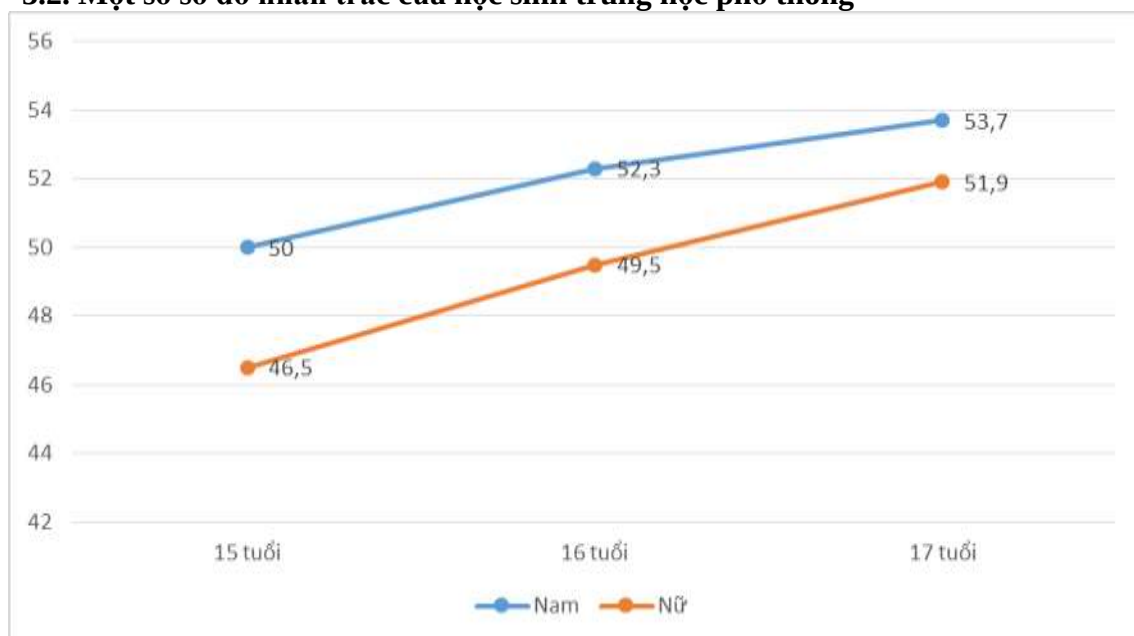
3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Số lượng học sinh theo tuổi

Độ tuổi	Nữ	Nam	Tổng
15 tuổi	190 (58,6%)	134 (41,4%)	324 (8,70%)
16 tuổi	257 (55,9%)	203 (44,1%)	460 (12,4%)
17 tuổi	321 (64,7%)	175 (35,3%)	496 (13,5%)
Tổng:	768 (60%)	512 (40%)	1280 (100%)

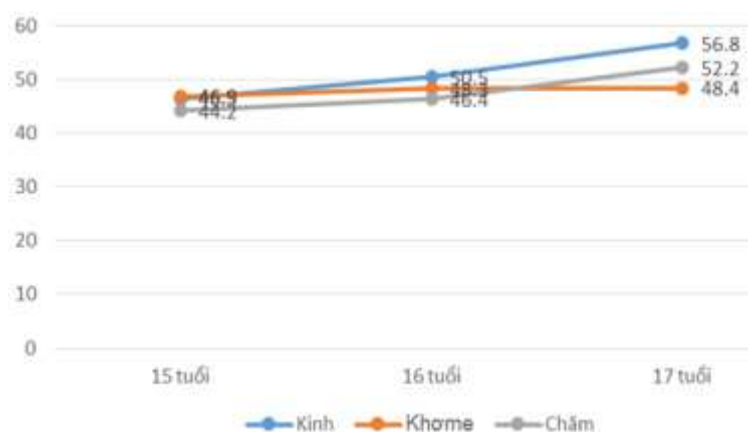
Nhận xét: số lượng học sinh nữ chiếm 60% nhiều hơn học sinh nam với tỉ lệ chiếm 40%.

3.2. Một số số đo nhân trắc của học sinh trung học phổ thông



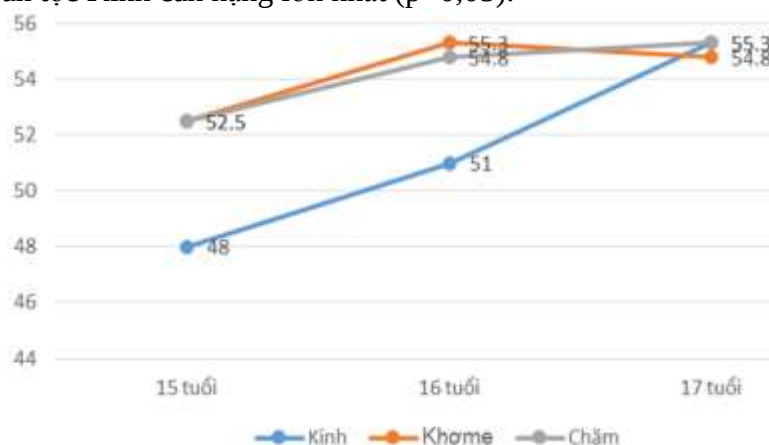
Biểu đồ 1. Trung bình cân nặng (kg) của học sinh

Nhận xét: Cân nặng trung bình tăng dần theo lứa tuổi và nam lớn hơn nữ ($p < 0,05$)



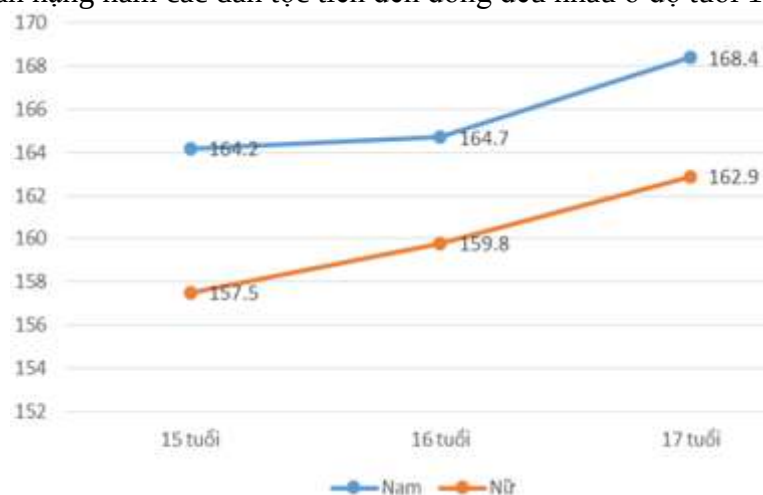
Biểu đồ 2. Trung bình cân nặng (kg) nữ các dân tộc

Nhận xét: Dân tộc Kinh cân nặng lớn nhất ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3. Trung bình cân nặng (kg) nam các dân tộc

Nhận xét: Cân nặng nam các dân tộc tiến đến đồng đều nhau ở độ tuổi 17 ($p > 0,05$)



Biểu đồ 4. Trung bình chiều cao đứng (cm) của học sinh

Nhận xét: Chiều cao nam nữ tăng dần theo lứa tuổi. Chiều cao đứng nam cao hơn nữ ($p < 0,05$).

Bảng 2. Chiều cao đứng (cm) nữ các dân tộc

Độ tuổi	Kinh	Khơme	Chăm
15 tuổi	158,2±0,9	156,8±0,4	157,5±2
16 tuổi	161,5±0,7	157,7±0,5	160,9±2,8
17 tuổi	165,7±0,6	157,7±0,4	172,9±0,7

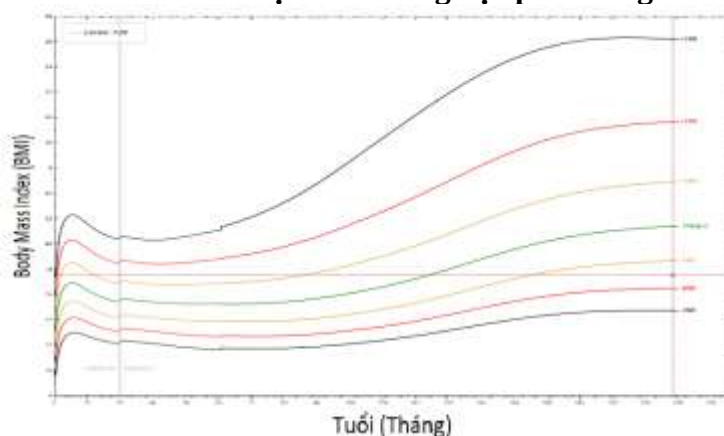
Nhận xét: Nữ dân tộc Kinh cao hơn Khơme với $p<0,05$.

Bảng 3. Chiều cao đứng (cm) nam các dân tộc

Độ tuổi	Kinh	Khơme	Chăm
15 tuổi	161,9±1,1	166,2±0,8	169,4±0,9
16 tuổi	162,7±0,8	168±0,8	169,8±1,4
17 tuổi	165,4±1	169±0,6	171,9±0,7

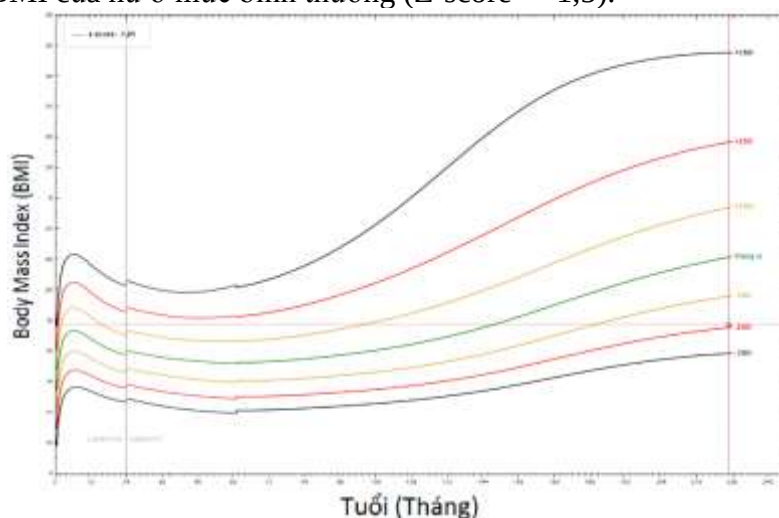
Nhận xét: Nam dân tộc Chăm cao hơn Kinh và Khơme ($p<0,05$).

3.3. Một số chỉ số nhân trắc của học sinh trung học phổ thông



Biểu đồ 5. Phân phối BMI của nữ

Nhận xét: BMI của nữ ở mức bình thường (Z-score = -1,5).



Biểu đồ 6. Phân phối BMI của nam

Nhận xét: BMI của nam ở mức bình thường (Z-score = -1,91).

Bảng 4. Tỷ lệ phần trăm phân loại chỉ số Skelie nữ

Tuổi	Chân ngắn	Chân vừa	Chân dài
15	<84,9 (22,6%)	85-89,9 (17,4%)	>90 (60%)
16	<84,9 (12,1%)	85-89,9 (21,8%)	>90 (66,1%)
17	<84,9 (9,3%)	85-89,9 (17,8%)	>90 (72,9%)

Nhận xét: Chỉ số Skelie của học sinh nữ ở mức chân dài là nhiều nhất.

Bảng 5. Tỷ lệ phần trăm phân loại chỉ số Skelie nam

Tuổi	Chân ngắn	Chân vừa	Chân dài
15	<84,9 (17,9%)	85-89,9 (16,4%)	>90 (65,7%)
16	<84,9 (12,8%)	85-89,9 (11,8%)	>90 (75,4%)
17	<84,9 (6,9%)	85-89,9 (12,5%)	>90 (80,6%)

Nhận xét: Chỉ số Skelie của học sinh nam ở mức chân dài là nhiều nhất.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của học sinh trung học phổ thông

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ về giới là tương đương nhau. So với nghiên cứu của khoa y – nha – được thực hiện năm

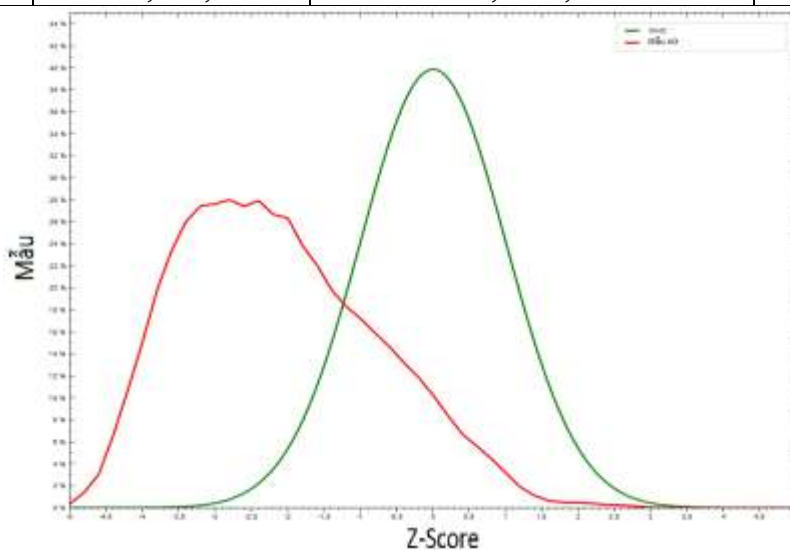
1999 [4] và kết quả nghiên cứu do Lê Đình Vần [11] công bố cỡ mẫu của chúng tôi không có sự chênh lệch nhiều

Về một số số đo nhân trắc của học sinh trung học phổ thông:

- Về cân nặng:

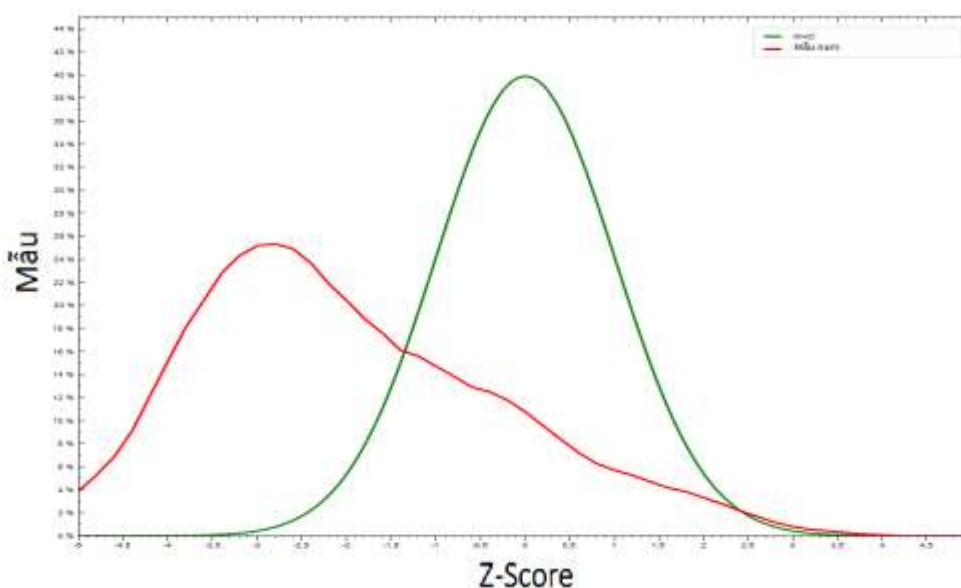
Bảng 6. Sự khác biệt cân nặng (kg) của học sinh nữ trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước

	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	46,5±0,5	45,949±4,311	0,001<0,01
16 tuổi	49,5±0,5	41,484±4,112	0,008<0,01
17 tuổi	51,9±0,5	41,98±4,22	0,009<0,01

**Biểu đồ 7. So sánh cân nặng nữ trong nghiên cứu của chúng tôi và WHO**

Bảng 7. Sự khác biệt cân nặng của học sinh nam trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước.

	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	50±0,8	45,432±4,308	0,005<0,01
16 tuổi	52,3±0,6	45,73±4,733	0,007<0,01
17 tuổi	53,7±0,6	49,174±5,494	0,004<0,01



Biểu đồ 8. So sánh cân nặng nam trong nghiên cứu chúng tôi và WHO

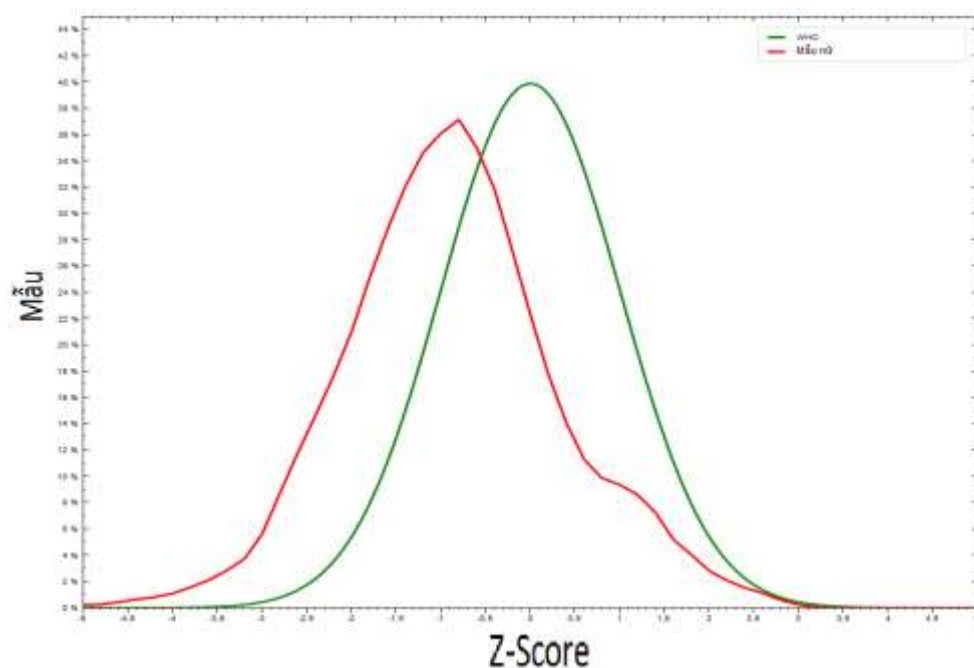
Cân nặng của nam và nữ đều tăng dần theo các năm. So với báo cáo của Nguyễn Phi Hùng tại thành phố Cần Thơ năm 1999 [4] cân nặng trung bình cũng tăng 4-6kg cho mỗi lứa tuổi, khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$ cho mỗi lứa tuổi. Đến năm 2002, Lê Đình Vần [12] công bố số đo của trẻ cho thấy cân nặng ít hơn nghiên cứu của chúng tôi 6-9kg, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$ cho mỗi lứa tuổi. So với các

nghiên cứu trên thế giới, năm 2006, Anne M Haase công bố cân nặng sinh viên 17 tuổi ở các trường đại học thuộc 22 quốc gia châu Âu, châu Mỹ và Tây Á [17], ghi nhận cân nặng cao hơn nghiên cứu chúng tôi 10-20kg, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$ cho mỗi lứa tuổi. Giai đoạn 15 tuổi trở đi sự khác biệt cân nặng giữa các dân tộc không còn ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Về chiều cao đứng:

Bảng 8. Sự khác biệt chiều cao đứng (cm) của học sinh nữ trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước.

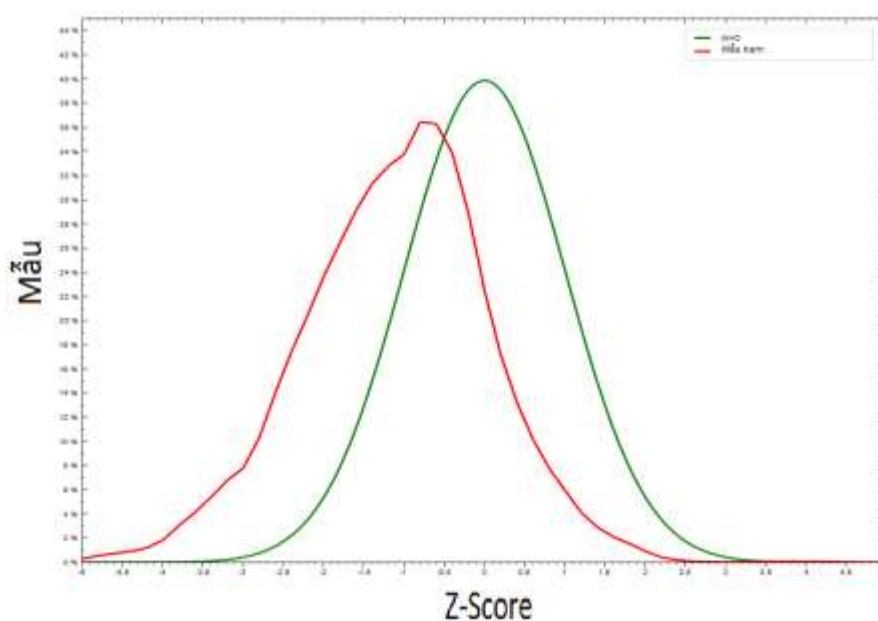
	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	157,5±0,5	151,611±5,029	0,006<0,01
16 tuổi	159,8±0,5	149,866±2,338	0,009<0,01
17 tuổi	162,9±0,5	157,169±3,21	0,005<0,01



Biểu đồ 9. So sánh chiều cao đứng của nữ nghiên cứu chúng tôi và WHO

Bảng 9. Sự khác biệt chiều cao đứng (cm) của học sinh nam trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước.

	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	164,2±0,7	158,17±4,962	0,006<0,01
16 tuổi	164,7±0,6	161,358±4,977	0,003<0,01
17 tuổi	168,4±0,5	163,697±5,099	0,005<0,01



Biểu đồ 10. So sánh chiều cao đứng của nam nghiên cứu chúng tôi và WHO

Các năm cấp 3 chiều cao chỉ tăng nhẹ trong khoảng 2-4cm và không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong các nghiên cứu cách đây trên 20 năm của Nguyễn Hữu Chinh, Trần Đình Long, Lê Đình Vần, Trần Phi Hùng có thể thấy chiều cao đứng trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tăng 4-10cm cho mỗi lứa tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ cho từng lứa tuổi. Năm 2006, Anne M Haase [17] ghi nhận chiều cao sinh viên 17 tuổi ở các trường đại học thuộc 22 quốc gia cao hơn nam trong nghiên cứu chúng tôi 10-15cm (khác biệt có ý nghĩa thống kê $p = 0,0083 < 0,01$) nhưng chiều cao nữ lại tương đương với nghiên cứu chúng tôi (khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p = 0,054 > 0,05$). Năm 2009, trong nghiên

cứ tại Bahrain của Nadia M. Gharib và Parveen Rasheed [16] ghi nhận chiều cao của trẻ từ 6-17 tuổi trung bình thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi 2-5cm. Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ cho mỗi lứa tuổi. Giữa các dân tộc sự tăng trưởng về chiều cao đứng tương tự sự tăng trưởng chung.

Về một số chỉ số nhân trắc của học sinh trung học phổ thông

- Về chỉ số BMI: của nam và nữ tương đương nhau ở từng lứa tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ và có tăng nhẹ qua từng lứa tuổi. Chỉ số BMI ở mức bình thường theo bảng phân độ của WHO cho lứa tuổi 5-19.

- Về chỉ số Skelie và chiều dài chi dưới:

Bảng 10. Khác biệt chiều dài chi dưới (cm) của học sinh nữ trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước.

	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	75,7 ±0,2	69,087±2,509	0,006<0,01
16 tuổi	79,2±0,1	67,542±0,153	0,001<0,01
17 tuổi	81,1±0,1	74,237±0,732	0,007<0,01

Bảng 11. Khác biệt chiều dài chi dưới(cm) của học sinh nam trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu các số đo học sinh Cần Thơ 20 năm trước.

	Chúng tôi	Cần Thơ 20 năm trước	P
15 tuổi	80,1±0,2	74,14±2,225	0,006<0,01
16 tuổi	82,7±0,1	75,333±2,086	0,007<0,01
17 tuổi	83,6±0,1	76,007±1,888	0,007<0,01

Đối với chỉ số Skelie kết quả chúng tôi cho thấy hầu hết trẻ cả 2 giới đều có chân dài, vượt trội hơn kết quả của Lê Đình Vần và báo cáo của khoa y- nha- được đại học Cần Thơ năm 1999 ($p < 0,05$), chỉ có vài lứa tuổi ngoại lệ thuộc nhóm chân vừa. Trong số đó cũng có nhiều trẻ đạt mức chân rất dài. Đây là kết quả phù hợp cho sự phát triển chiều cao của các trẻ.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cắt ngang phân tích trên 1280 học sinh trung học phổ thông khu vực đồng bằng sông Cửu Long từ tháng 9/2018 đến tháng 9/2018, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Hầu hết các số đo và chỉ số nhân trắc ở nam lớn hơn nữ ($p < 0,05$) và nằm trong

mức bình thường theo phân loại của WHO.

2. Các số đo và chỉ số nhân trắc của học sinh lứa tuổi trung học phổ thông cải thiện hơn rõ rệt so với các nghiên cứu trước đây ($p < 0,05$).

3. Chỉ số Skelie trong nghiên cứu cho thấy trẻ có chân từ dài đến rất dài (từ 90 đến trên 100). Như vậy sự phát triển chiều cao chủ yếu là chiều dài của chi dưới được cải thiện rõ rệt.

Sự khác biệt cân nặng và chiều cao của các dân tộc Kinh, Khmer, Chăm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Những kết luận này thực sự cần thiết cho các chương trình dinh dưỡng và chăm sóc sức khỏe cho các học sinh trung học phổ thông

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Việt Cường** (2003), Cân nặng, chiều cao của học sinh trung học cơ sở và một số yếu tố ảnh hưởng (tỉnh Long An – năm 2003), Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y dược TPHCM.
2. **Phan Văn Duyệt, Lê Nam Trà** (1996), “Một số vấn đề chung về phương pháp luận trong nghiên cứu các chỉ tiêu sinh học”, Kết quả bước đầu nghiên cứu một số chỉ tiêu sinh học người Việt Nam, NXB Y Học, tr.13-16.
3. **Thẩm Hoàng Diệp** (1992), Đặc điểm hình thái và thể lực học sinh Trường phổ thông cơ sở Hà Nội, Luận án phó tiến sĩ khoa học Y Dược, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
4. **Nguyễn Phi Hùng** (2000), Báo cáo kết quả nghiên cứu một số chỉ tiêu nhân trắc của người bình thường tại tỉnh Cần Thơ, Khoa Y Nha Dược - Đại học Cần Thơ, TP Cần Thơ.
5. **Nguyễn Quang Quyền** (1974), Nhân trắc học và ứng dụng nghiên cứu trên người Việt Nam, NXB Y Học, Hà Nội
6. **Đoàn Phước Thuộc** (2014), Nghiên cứu mô hình thể lực và bệnh tật sinh viên chính quy đại học y dược Huế khám sức khỏe nhập học năm học 2013-2014, Luận văn thạc sĩ Y Học, Trường Đại học Y dược Huế, TP. Huế.
7. **Lê Nam Trà** (1996), Kết quả bước đầu nghiên cứu một số chỉ tiêu sinh học người Việt Nam, NXB Y học, tr. 3, 9-29.
8. **Nguyễn Tấn Gi Trọng** (1975), Hằng số sinh học người Việt Nam, NXB Y học Hà Nội, tr, 40-45.
9. **Lê Gia Vinh, Nguyễn Quang Quyền** (1975), “Sự tương quan giữa các chỉ số thể lực pignet và QVC với khối mỡ, khối nạc và một số kích thước cơ thể khác”, Y học Việt Nam, Tổng hội y học Việt Nam, số 4, tr. 8-13.
10. **Trịnh Hữu Vách, Lê Gia Vinh** (1986), “Đề nghị các chỉ số và thang phân loại độ béo gầy cơ thể người Việt Nam trưởng thành”, Y Học Việt Nam, NXB Y Học, số 2, tr. 20-26.
11. **Lê Đình Vần** (2002), Nghiên cứu sự phát triển hình thái thể lực của học sinh 6 – 17 tuổi ở Thừa Thiên Huế, Luận án tiến sĩ Y Học, Trường Đại học Y dược TPHCM, TPHCM.
12. **Lê Đình Vần, Trương Đình Kiệt và cộng sự** (2009), “Các yếu tố ảnh hưởng chiều cao, cân nặng, BMI thanh thiếu niên Việt Nam”, Tạp chí Y Dược học quân sự, 34 (1), tr. 42 – 47.
13. **Lê Đình Vần** (2004), “Nghiên cứu tình trạng thể lực và dinh dưỡng của sinh viên mới vào trường của Đại học Huế”, Tạp chí khoa học, Đại học Huế.
14. **WHO** (2007), “BMI-For-Age Boys 5 to 19 years”, Growth reference 5-19 years, pp. 3-5.
15. **WHO** (2007), “BMI-For-Age Girls 5 to 19 years”, Growth reference 5-19 years, pp. 3-5.
16. **Rasheed N., Gharib M. and Parveen** (2009), "Anthropometry and body composition of school children in Bahrain", Annals of saudi medicine, 29(4), pp. 258–269.
17. **Wardle J., Haase A., Steptoe A.** (2006), "Body image and weight control in young adults: International comparisons in university pupils from 22 countries", International journal of obesity (2005), 30, pp. 644-651.

THỰC HIỆN MÔ HÌNH GIẢI PHẪU DÂY THẦN KINH TAM THOẠI VÀ DÂY THẦN KINH MẶT, ỨNG DỤNG TRONG GÂY TÊ TẠI CHỖ VÙNG HÀM MẶT

Đặng Văn Anh¹, Lâm Thị Bích Phượng¹,
Trương Hoàng Lệ Thủy², Trần Đức Lai³

TÓM TẮT

Đề tài mô tả dây thần kinh tam thoa, thần kinh mặt và một số ứng dụng trong gây tê tại chỗ vùng hàm mặt. Mô hình được sử dụng giảng dạy và học tập làm bằng vật liệu tái chế an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao. Mô hình được thực hiện bằng phương pháp thủ công với giá thành rẻ, có tính sáng tạo, khoa học, kinh tế, thực tiễn và khả năng ứng dụng cao trong lĩnh vực gây tê tại chỗ vùng hàm mặt. Sử dụng tốt trong dạy học cho sinh viên đại học và học viên sau đại học thuộc khối ngành Khoa học sức khỏe...

SUMMARY

PERFORMING ANATOMICAL MODELS OF TRIGEMINAL NERVE AND FACIAL NERVE TO APPLY IN LOCAL ANESTHESIA OF THE FACE

The model describes anatomy of the trigeminal nerve, and facial nerve. Moreover, it can be explain for some local anesthesia applications on the maxillofacial region. The

model is made by manual method with safe, available, and durable recycled materials. It has some advantages in creativity, science, economy and practicality. The model is used in education for undergraduate and graduate students of Health Sciences...Especially, it helps in the field of local anesthesia of maxillofacial region.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giải phẫu học người là môn khoa học nghiên cứu về hình thái và cấu trúc của cơ thể đồng thời mô tả mối liên quan giữa các bộ phận trong cơ thể với nhau và giữa các bộ phận trong cơ thể với môi trường.

Hiện nay, nhu cầu làm đẹp khuôn mặt giúp cho khuôn mặt hài hòa và cân xứng ngày càng được quan tâm nhiều hơn. Các thủ thuật trên khuôn mặt cần nhỏ, chính xác, không gây tổn thương khu vực xung quanh. Phương pháp vô cảm gây tê, thường được dùng ở các vị trí nhỏ trên khuôn mặt. Cách xác định vị trí gây tê trên khuôn mặt như thế nào?

Nhằm đáp ứng nhu cầu đó cũng như để làm phong phú thêm hệ thống mô hình giải phẫu của nhà trường và chìa khóa của gây tê vùng là kiến thức chi tiết giải phẫu về đầu mặt cổ. Do đó, chúng tôi đã thực hiện đề tài “Thực hiện mô hình giải phẫu dây thần kinh tam thoa và dây thần kinh mặt, ứng dụng trong gây tê tại chỗ vùng hàm mặt”.

¹Sinh viên Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

²Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

³Bộ môn Giải Phẫu học, Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đức Lai

Email: mduclai@hotmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/05/2023

Ngày duyệt bài: 15/06/2023

II. NGUYÊN LIỆU VÀ QUÁ TRÌNH THỰC HIỆN

Nguyên liệu thân thiện với môi trường, an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao. Các mô hình đều được thực hiện bằng phương pháp thủ công.

III. THUYẾT MINH MÔ HÌNH

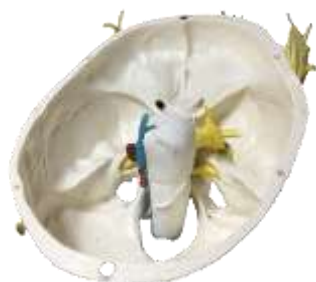
3.1. Sơ lược giải phẫu dây thần kinh tam thoa và dây thần kinh mặt

3.1.1. Thần kinh mặt (VII)

Nguyên ủy thật: Nhân của rễ vận động và nhân nước bọt trên và thuộc hệ tự chủ nằm ở cầu não

Nguyên ủy hư: Rãnh hành cầu

Đường đi: Chia 3 đoạn



A: Đoạn trong sọ

+ Đoạn trong sọ: Từ rãnh hành cầu TK VII cùng TK VIII đi qua hố sọ sau để đến lỗ tai trong (Hình 1A)

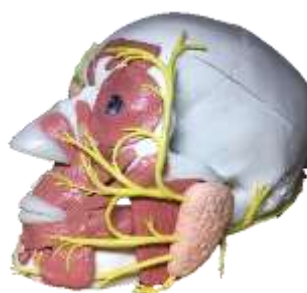
+ Đoạn trong xương đá: Đoạn mê đạo, đoạn nhĩ và đoạn chũm

+ Đoạn ngoài sọ: TK mặt chui vào tuyến mang tai chia nhánh tạo thành đám rối mang tai (Hình 1B)

Phân nhánh

+ Đoạn ngoài sọ: Thần kinh tai sau, nhánh đến cơ 2 thân, nhánh lưỡi (Hình 1B)

+ Nhánh tận của đám rối TK mang tai: Nhánh thái dương, nhánh gò má, nhánh miệng, nhánh bờ hàm dưới, nhánh cổ.

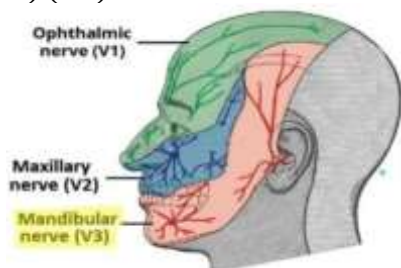


B: Đoạn ngoài sọ

Hình 1: Dây thần kinh mặt (VII)

3.1.2. Dây thần kinh tam thoa (V)

Nguyên ủy thật: Nhân vận động ở cầu não, nhân cảm giác ở hạch sinh ba. Sợi trung ương đi vào mặt bên cầu não tận hết ở các nhân cầu não. Sợi ngoại biên tạo thành 3 dây thần kinh: thần kinh mắt (V1), thần kinh hàm trên (V2), thần kinh hàm dưới (vận động và cảm giác) (V3)



Hình 2: Sơ đồ sợi ngoại biên dây V

Nguyên ủy hư: Mặt trước bên cầu não (Hình 2A)

Đường đi và phân nhánh

+ Thần kinh mắt (V1) là nhánh trên nhất từ hạch sinh ba chạy ra trước vào thành ngoài xoang hang để đến khe ổ mắt trên và phân nhánh: thần kinh lệ, thần kinh trán, thần kinh mũi mi. (Hình 3B)

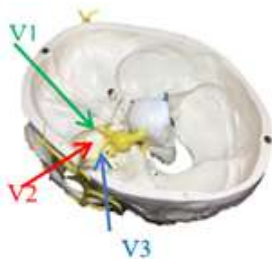
+ Thần kinh hàm trên (V2) là nhánh giữa của hạch sinh ba chui qua lỗ tròn ra ngoài sọ vào khe ổ mắt dưới đổi tên thành thần kinh dưới ổ mắt ra vùng mặt xuyên qua lỗ dưới ổ mắt.

Nhánh bên: Nhánh màng não, thần kinh chân bướm khẩu cái, thần kinh gò má

Nhánh tận: Các nhánh huyết răng hàm trên, các nhánh mi dưới, các nhánh mi ngoài, các nhánh mũi

+ Thần kinh hàm dưới (V3) là thần kinh hỗn hợp: Rễ vận động ở dưới hạch sinh ba, rễ cảm giác là nhánh lớn nhất của hạch sinh ba. Hai rễ này chui qua lỗ bầu dục ra khỏi sọ và tạo thành thần kinh V3 (Hình 3D)

Nhánh bên: nhánh màng não, thần kinh cơ cắn, thần kinh thái dương sâu, thần kinh tai thái dương, thần kinh cơ chân bướm khẩu cái trong và ngoài, thần kinh má, thần kinh lưỡi, thần kinh cằm, thần kinh các huyết răng dưới.



A: Nguyên ủy hư dây V và nhánh màng não



B: Đường đi phân nhánh V1



C: Đường đi phân nhánh V2

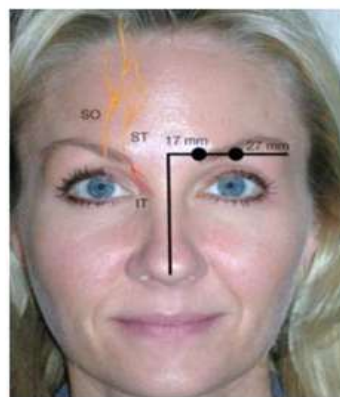


D: Đường đi dây V3 ngoài sọ

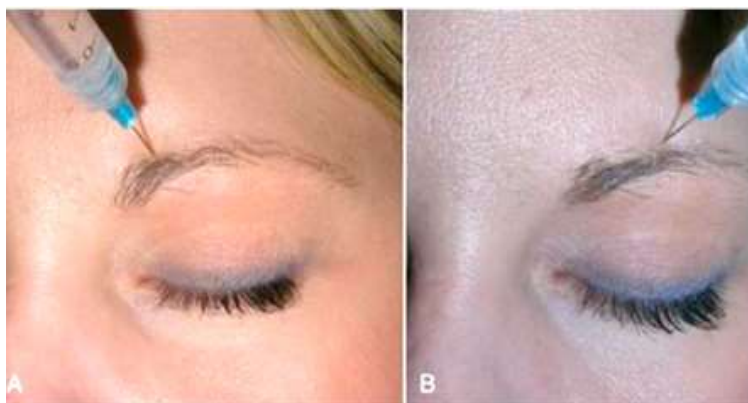
Hình 3: Dây thần kinh tam thoa (V)

3.1.3. Một số ứng dụng trong gây tê vùng hàm mặt

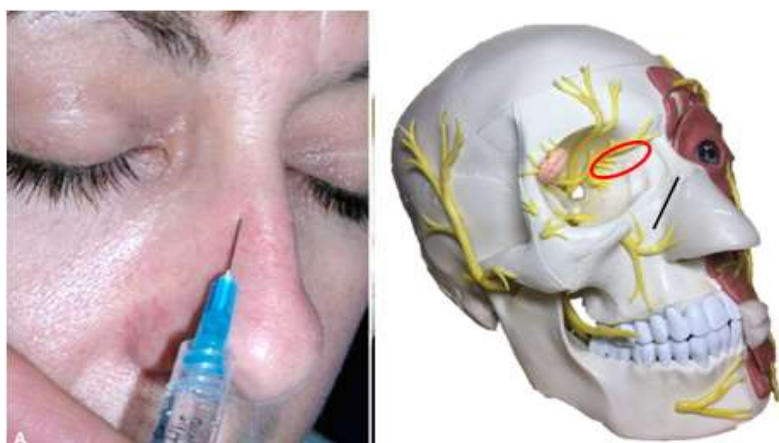
Thần kinh mắt (V1) đến khe ổ mắt trên và phân nhánh: thần kinh lệ, thần kinh trán, thần kinh mũi mi. Các nhánh này cách đường giữa khoảng 1,7 cm và cách đường giữa đồng tử một khoảng bằng chiều rộng ngón tay.



Hình 4: Nhánh của thần kinh V1

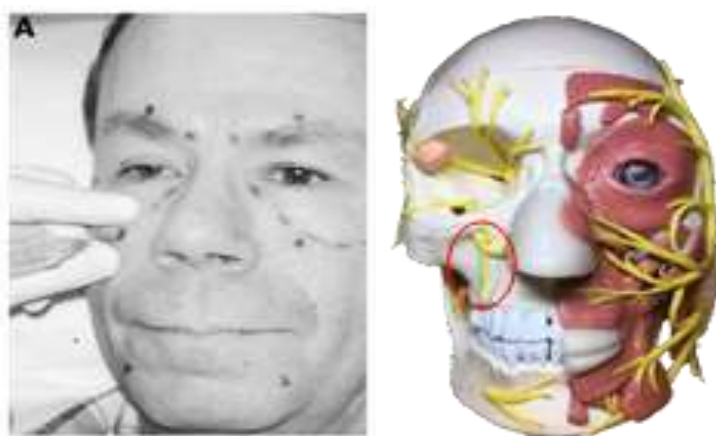


Hình 5: Thần kinh trên ổ mắt (Hình 4B) và thần kinh trên rãnh rọc (hình 4A)



Hình 6: Nhánh mũi của thần kinh sọng trước

Thần kinh hàm trên (V2) đi qua khe ổ mắt dưới đôi tên thành thần kinh dưới ổ mắt ra vùng mặt xuyên qua lỗ dưới ổ mắt. Xác định bằng cách sờ thấy lỗ xoang bằng cách lặn ngón tay trở trên vành ổ mắt dưới.



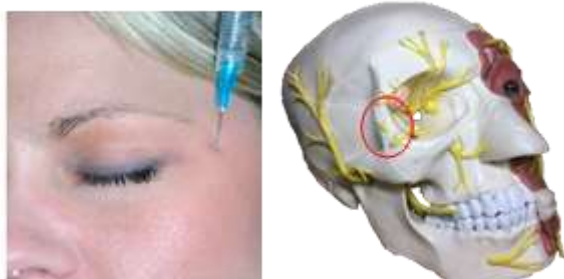
Hình 7: Nhánh thần kinh dưới ổ mắt



Hình 8: Thần kinh khẩu cái nhánh thần kinh V2



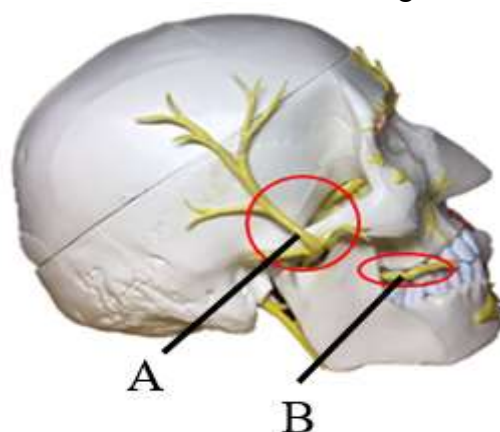
Hình 9: Thần kinh huyết răng trên sau



Hình 10: Thần kinh gò má mặt, thần kinh gò má thái dương

Thần kinh hàm dưới (V3) xác định thần kinh má bằng cách vẽ một đường từ mép ngoài của môi đến vành tai. Yêu cầu bệnh nhân nghiêng răng để làm căng cơ cắn, giao điểm của đường viền trước của cơ và đường vẽ là vị trí cần tìm.

Sờ khớp thái dương hàm bằng cách cho bệnh nhân há miệng. Ngay phía trên khớp là vị trí của thần kinh tai - thái dương.



Hình 11: Thần kinh tai - thái dương (A) và thần kinh má (B)

Thần kinh cằm đi qua lỗ thần kinh hàm dưới nằm thấp hơn khoe miệng 1 cm.



Hình 12: Thần kinh cằm

IV. GIÁ TRỊ MÔ HÌNH

4.1. Tính sáng tạo

Dựa vào lý thuyết để xây dựng nên những mô hình chi tiết cụ thể trong Giải phẫu người. Mô hình được xây dựng với nguyên liệu đơn giản, thân thiện và đặc biệt là tái sử dụng những vật liệu đã qua sử dụng nhưng độ bền khá cao. Nhìn được mô hình ở nhiều góc độ trong không gian.

4.2. Ưu điểm

Tính khoa học: Học thực hành trên mô hình, nhất là các mô hình tự sáng tạo ra là một phương pháp học chủ động, hiệu quả trong học Giải phẫu.

Tính thực tiễn: Mô hình bằng vật liệu đơn giản dễ tìm kiếm, rẻ tiền, thân thiện với môi trường, an toàn, sẵn có trong cuộc sống hằng ngày, độ bền cao, ... Có thể nhân rộng mô hình này và tạo thêm các mô hình khác.

Tính kinh tế: Mô hình hoàn chỉnh với chi phí thấp so với giá thị trường. Việc tái sử dụng các vật liệu giúp tiết kiệm được kinh phí. Các mô hình đều được sinh viên thực hiện trong các giờ tự học bằng phương pháp thủ công. Khi mô hình bị hư hỏng sẽ dễ sửa chữa hoặc làm lại. Làm phong phú thêm hệ thống mô hình của nhà trường.

Khả năng sử dụng: Các mô hình này nhỏ gọn, nhẹ, dễ di chuyển nên giúp sinh viên dễ dàng học theo nhóm nhỏ, có thể học ở bất cứ nơi nào thuận tiện cho sinh viên. Sử dụng tốt trong việc giảng dạy và học tập cho sinh viên tất cả các ngành: Y khoa, Dược khoa, Điều dưỡng, học viên sau đại học...

4.3. Nhược điểm: Chất liệu rẻ tiền nên độ bền của mô hình không cao, có thể kéo dài từ 2 đến 5 năm.

4.4. Hướng khắc phục: Chúng tôi sẽ chỉnh sửa và tiếp tục xây dựng mô hình, đây cũng là cơ hội để được học hỏi, giao lưu, tìm hiểu kiến thức.

V. KẾT LUẬN

Với hiệu quả và giá trị thực tế mà những mô hình này đã mang lại trong quá trình dạy và học của bộ môn Giải phẫu học và sinh viên tại trường Đại học, chúng tôi hy vọng đề tài này sẽ giúp ích được một phần nào đó trong việc dạy và học môn Giải phẫu học của các đồng nghiệp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Netter, F. H. và Nguyễn Quang Quyền** (2022). Atlas giải phẫu người, Y học.
2. **Nguyễn Quang Quyền** (2015). Bài giảng Giải phẫu học tập 1, Nhà Xuất Bản Y Học.
3. **Nguyễn Quang Quyền** (2015). Bài giảng Giải phẫu học tập 2, Nhà Xuất Bản Y Học.
4. **Phạm Đăng Diệu** (2018). Giải phẫu đầu mặt cổ, Nhà Xuất Bản Y Học.
5. **Trịnh Văn Minh** (2015). Giải phẫu người, giải phẫu học đại cương chi trên - chi dưới - đầu - mặt - cổ, tập 1, Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam.
6. **Zygotebody 3D Anatomy Online Visualizer**. <https://www.zygotebody.com/>
7. <https://www.pinterest.com/>
8. **Gây tê vùng mặt trong phẫu thuật thẩm mỹ**, Infiltration and Nerve Block Anesthesia, chapter 6

GIẢI PHẪU ĐÁM RỐI THẦN KINH CÁNH TAY TRÊN NGƯỜI VIỆT NAM TRƯỞNG THÀNH

Vũ Thành Trung¹, Đỗ Văn Cường¹, Bùi Văn Khanh¹,
Lê Mạnh Thường¹, Nguyễn Viết Ngọc², Nguyễn Văn Huy¹,
Nguyễn Xuân Quang³, Ngô Xuân Khoa¹

TÓM TẮT

Nắm vững các biến đổi giải phẫu của đám rối cánh tay (ĐRCT) có ý nghĩa quan trọng trong phẫu thuật chuyên, ghép nối thần kinh điều trị tổn thương đám rối cánh tay (ĐRCT). Ở nghiên cứu này, ĐRCT ở 76 vùng cổ-nách của 38 xác ngâm formalin đã được bóc lộ và mô tả nhằm **mục tiêu:** Mô tả các biến đổi giải phẫu của ĐRCT. **Kết quả:** ĐRCT: Không có biến đổi đáng kể nào đối với các rễ, các thân và các bó của ĐRCT. C4 tham gia thân trên ở 3,96% phẫu tích. Các biến đổi gặp chủ yếu ở các nhánh tận của đám rối. Thần kinh giữa có thể nhận thêm một nhánh từ nhánh trước của thân trên ở 28,95% phẫu tích. Thần kinh trụ gặp 1/76(1,32%) trường hợp TKT có nguyên ủy từ thân chung giữa bó ngoài và nhánh từ bó trong. **Kết luận:** Các biến đổi giải phẫu có thể gặp ở bất kỳ thành phần nào của đám rối cánh tay (rễ, thân, bó, nhánh tận, nhánh bên..), trong đó chỉ những biến đổi với các nhánh là có ý nghĩa trong chuyển ghép thần kinh, nhất là với các nhánh tận. Những biến đổi đều không làm thay đổi vị trí và khả năng nhận diện các nhánh khi tìm.

Từ khóa: Giải phẫu; Thần kinh; Đám rối cánh tay

SUMMARY

BRACHIAL PLEXUS ANATOMY IN VIETNAMESE ADULTS

Understanding anatomical variations of brachial plexus is indispensable for surgeons to transfer nerves in treatment of brachial plexus injury. In this study, brachial plexus in 76 cervico-axillary regions of 38 formalin-fixed cadavers was dissected and described for the following purposes: Describe the anatomical variations of brachial plexus. RESULTS: There were no significant changes in the roots, trunks and divisions of the brachial plexus. C4 joined the superior trunk in 3.96% dissection specimen. The variations occurred mainly in the terminal branches of the plexus. The median nerve might receive an additional branch from the anterior branch of the superior trunk in 28.95% dissection specimen. The ulnar nerve was present in 1/76 (1.32%) case with its origin from the common trunk between the lateral cord and the branch from the medial cord. Conclusion: Anatomical changes could be seen in any part of the brachial plexus (rót, trunks, cords, terminal branches, lateral branches..), of which branch variations were more significant in nerve transplant, especially with terminal branches. The variations didn't change the location and ability to identify branches.

Keywords: Anatomy; Nerve; brachial plexus

¹Bộ môn Giải phẫu – Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Bệnh viện Đa khoa Hồng Ngọc Phúc Trường Minh

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Xuân Khoa

Email: ngoxuankhoavn@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 28/05/2023

Ngày duyệt bài: 23/06/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương đám rối thần kinh cánh tay (ĐRTKCT) có thể gặp trong các chấn thương vùng cổ-vai, có thể ở mức nhỏ hoặc đứt hoàn toàn hay một phần các rễ của đám rối. Khi đã bị nhỏ hoặc đứt hoàn toàn, chỉ còn cách chuyển ghép thần kinh từ các thần kinh lành để phục hồi các nhánh chính của đám rối.. ĐRTKCT thường có nhiều biến đổi về cấu tạo^{1,2,3}. Do đó, muốn chẩn đoán và phẫu thuật chuyển ghép hiệu quả, cần nắm vững những biến đổi giải phẫu có thể có của ĐRTKCT.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài:” Nghiên cứu giải phẫu đám rối thần kinh cánh tay trên ở người Việt Nam trưởng thành” với mục tiêu: **Mô tả các dạng biến đổi về giải phẫu của ĐRTKCT.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 76 vùng cổ trước bên của thi thể người Việt Nam trưởng thành (từ 18 tuổi trở lên), được cố định bằng dung dịch formalin 3,8%

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2016 đến 6/2021

Địa điểm: Bộ môn Giải phẫu Trường Đại học Y Hà Nội.

Bộ môn Giải phẫu Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Bộ môn Giải phẫu Đại học Y Dược Phạm Ngọc Thạch

Kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. Do thực trạng khan hiếm và sự khó khăn trong việc xử lý, vận chuyển, bảo quản xác hiến nên chúng tôi áp dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện, với cỡ mẫu đủ lớn.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Các xác người trưởng thành không có bệnh lý về thần kinh ngoại vi, không có tiền

sử phẫu thuật hay chấn thương vùng cổ, nách, cánh tay.

- Chưa từng sử dụng để phục vụ học tập và nghiên cứu.

- Các xác được chọn một cách ngẫu nhiên.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các vùng phẫu tích xảy ra sai sót làm ảnh hưởng đến thu thập số liệu. VD: làm mất đoạn các nhánh thần kinh...

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang

Kỹ thuật nghiên cứu:

- Kỹ thuật phẫu tích kinh điển

- Chuẩn bị: Xác được đặt ở tư thế nằm ngửa trên bàn phẫu tích, tay dạng 90 độ so với trục cơ thể. Kê cao vùng lưng ngay dưới nền cổ.

- Dụng cụ

+ Bộ dụng cụ phẫu tích gồm: dao mổ, kéo phẫu tích, panh, kìm cắt xương...

+ Máy ảnh, máy tính.

- Các bước tiến hành

+ Các đường rạch da:

Đường thứ nhất: từ ụ cầm theo bờ dưới xương hàm dưới tới móm chũm 2 bên.

Đường thứ hai: từ ụ cầm dọc theo đường giữa đến móm mũi kiếm xương ức.

Đường thứ ba: dọc theo mặt trên xương đòn kéo dài đến móm cùng vai.

Đường thứ tư: từ móm cùng vai dọc xuống mặt trước cánh tay đến ngang mức bờ dưới cơ ngực lớn.

+ Bộc lộ cơ ức đòn chũm và mạc cổ nông.

+ Cắt cơ ức đòn chũm ở khoảng giữa cơ.

+ Sau khi cắt cơ ức đòn chũm, cơ bậc thang trước cũng lộ ra ở ngay sau đầu đòn của cơ này. Làm sạch các cấu trúc đi qua mặt trước của cơ. Xác định cơ bậc thang giữa nằm ngay sau cơ bậc thang trước. Ở giữa hai

cơ này, thường tìm được các rễ của ĐRTK cánh tay, phẫu tích tỉ mỉ để làm bộc lộ toàn bộ cấu trúc các rễ, các thân, các phần trước và sau của các thân, cùng các nhánh bên trên đòn của ĐRCT.

+ Bộc lộ và cắt lần lượt cơ ngực lớn, cơ ngực bé. Phẫu tích vào hố nách. Làm rõ các bó, các nhánh bên và nhánh tận của ĐR cánh tay ở vùng này bằng cách tiếp tục bám theo đường đi của rễ ĐR đã xác định ở vùng trên đòn.

Chúng tôi đã tiến hành phẫu tích tỉ mỉ trên đại thể, vùng cổ trước bên và vùng nách được bộc lộ toàn bộ để tạo điều kiện cho phẫu tích.

Trong và sau khi phẫu tích chúng tôi chụp ảnh và vẽ sơ đồ các dạng hình thái của ĐRCT.

Các biến nghiên cứu:

- Các rễ của ĐRCT.
- Các thân của ĐRCT.
- Các nhánh của ĐRCT.

Sau khi phẫu tích chúng tôi chụp ảnh, sơ đồ hóa lại hình thái của ĐRCT trên mỗi tiêu bản theo các biến nghiên cứu.

Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả trên xác. Các xác sử dụng là các xác hiến để phục vụ học tập và nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu tuân thủ mọi đạo đức trong nghiên cứu y học.

Các kết quả nghiên cứu được xử lý trên máy vi tính theo chương trình phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các rễ của đám rối cánh tay

Có một số biến đổi về cấu trúc các rễ. Nguyên ủy của đám rối nhận thêm một nhánh nối từ C4 đến C5 gặp 3/76(3,96%) trường hợp. C5 tách đôi trước khi tạo thành các thân gặp ở 1/76(1,32%). Phân nhánh:

thần kinh (TK) hoành phụ tách ra từ C5 được tìm thấy trong 2/76(2,63%) trường hợp.

Các thân

- Thân trên

Về nguyên ủy, thân trên của ĐRCT có nguyên ủy như mô tả kinh điển trong hầu hết các tiêu bản nghiên cứu. Chúng tôi gặp 1 trường hợp C5 tách đôi, phần trước hợp C6, C7 thành thân chung 1/76= 1,32%

- Thân giữa

Về nguyên ủy, hầu hết trường hợp thân giữa có nguyên ủy như bình thường. Chỉ có 1/76= 1,32% trường hợp C5 tách đôi, phần trước hợp C6, C7 thành thân chung

- Thân dưới

Trong tất cả các tiêu bản được quan sát, nguyên ủy của thân dưới đều từ rễ trước C8 và T1, sau đó chia 2 nhánh trước và sau.

Các bó

- Bó ngoài

Chúng tôi gặp 2 dạng của bó ngoài như sau: Dạng 1 (dạng điển hình), bó ngoài có nguyên ủy từ phần trước thân trên và phần trước thân giữa gặp 75/76 (98,68%) trường hợp. Dạng 2: Bó ngoài được tạo nên từ ngành trước của thân thân chung của phần trước C5, C6 và C7 gặp 1/76(1,32%) trường hợp

- Bó trong

Chúng tôi không gặp biến đổi ở bó trong.

- Bó sau

Chúng tôi gặp một trường hợp bó sau tạo thành từ phần sau thân chung của phần trước C5, C6 và C7 và phần sau thân dưới

Các nhánh tận

- Thần kinh cơ bì (TKCB)

Nguyên ủy từ bó ngoài 73/76(96,05%)

Chúng tôi gặp 3/76(3,95%) trường hợp bó ngoài nhận nhánh từ bó trong tạo thân chung sau đó chia nhánh cho TK cơ bì và TK giữa.

- Thần kinh giữa (TKG)

Có nhiều biến đổi về nguyên ủy TKG. Dạng 1 (dạng điển hình): TKG có nguyên ủy từ rễ ngoài-tách từ bó ngoài và rễ trong-tách từ bó trong gặp trong 51/76 (67,1%) trường hợp. Dạng 2: Rễ ngoài TKG tách ra từ bó ngoài, rễ trong tách ra từ bó trong nhưng nhận thêm 1 nhánh từ bó ngoài, gặp 14/76 (18,42%) trường hợp. Dạng 3: Rễ

ngoài TKG được tạo nên bởi 2 nhánh từ bó ngoài, rễ trong tách ra từ bó trong, gặp ở 5/76 (6,58%) trường hợp. Dạng 4: Rễ ngoài TKG tách ra từ bó ngoài, rễ trong từ bó trong nhưng nhận thêm 1 nhánh từ ngành trước thân giữa, gặp ở 3/76 (3,95%) trường hợp. Dạng 5: Bó ngoài nhận nhánh từ bó trong tạo thân chung sau đó chia nhánh cho TKCB và TKG, gặp ở 3/76 (3,95%) trường hợp.

Bảng 3.1. Các dạng nguyên ủy TK giữa

Các dạng TK giữa	n	Tỷ lệ
Dạng 1	51	67,1%
Dạng 2	14	18,42%
Dạng 3	5	6,58 %
Dạng 4	3	3,95%
Dạng 5	3	3,95%
Tổng	76	100%

- Thần kinh trụ (TKT)

Chúng tôi gặp 1/76 (1,32%) trường hợp TKT có nguyên ủy từ thân chung giữa bó ngoài và nhánh từ bó trong.

- Thần kinh quay (TKQ)

Nguyên ủy: Ở các tiêu bản TKQ đều có nguyên ủy từ bó sau.

- Thần kinh nách (TKN)

100% từ bó sau

Các nhánh bên

Các nhánh bên của ĐRCT có những biến đổi sau đây:

- Thần kinh trên vai có nguyên ủy từ thân trên gặp trong 67/76 (88,18%) trường hợp, từ C5 gặp trong 3/76 (3,95%), từ phần sau thân trên trong 6/76 (7,89%) trường hợp.

- Thần kinh ngực dài có nguyên ủy từ C5, C6, C7 gặp ở 44/76 (57,89%), từ C6, C7 gặp ở 23/76 (30,26%) trường hợp, từ C5, C6 gặp ở 7/76 (9,21%) trường hợp, từ C6 gặp ở 2/76 (2,63%)

- Thần kinh ngực ngoài có thể tách sớm từ phần trước của thân trên hoặc thân giữa;

thần kinh ngực trong có thể tách muộn từ rễ trong thần kinh giữa; quai ngực vắng mặt ở 12/73 (16,43%) số trường hợp.

- Các thần kinh bì trong tách ra từ một thân chung ở 16/76=21,05% số trường hợp. Thần kinh bì cánh tay trong tiếp nối với thần kinh gian sườn cánh tay ở C6=25/76=32,89% số trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

Những biến đổi về rễ, thân và bó của ĐRCT đã được nhiều tác giả nước ngoài ghi nhận^{1,2,3}, ở Việt Nam, Lê Văn Cường⁴ cũng mô tả một số biến đổi. Những biến đổi này cung cấp thêm cho các mô tả hình thái của ĐRTK cánh tay, cũng như gợi ý cho các nghiên cứu sâu về sự tham gia của các rễ vào nhánh tận của ĐRCT trên người Việt Nam. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thần kinh có nhiều biến đổi nhất. Nó tương đồng với kết quả của Fazan², nguyên ủy TKG ở dạng điển hình chỉ chiếm 67,1%. Nghiên cứu của

Pandey và Shukla⁵, cũng cho các kết quả tương tự.

Các biến đổi về cấu trúc của các thân, các bó, các nhánh tận của đám rối cánh tay có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định bên nhận khi phẫu thuật phục hồi tổn thương đám rối. Nếu xác định nhầm đầu nhận, bệnh nhân gần như không còn hy vọng phục hồi.

Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận sự có mặt các nhánh bên trên đòn của ĐRCT tại vùng cổ trước bên tương đồng với các tài liệu kinh điển mô tả. Ngoài ra, một số biến đổi về nguyên ủy của TK trên vai và TK ngực dài đóng góp thêm cho các giá trị hình thái của người Việt Nam trưởng thành.

V. KẾT LUẬN

Khảo sát 76 tiêu bản ĐRCT chúng tôi ghi nhận được các biến đổi sau:

- Ở mức rễ: C5 nhận nhánh từ C4 ở 3,96% trường hợp; C5 tách ra thần kinh hoành phụ trên 2,63%.

- Ở mức các thân: 1/76(1,32%) trường hợp C5 tách đôi, phần trước hợp C6, C7 thành thân chung.

- Ở mức các bó: Bó ngoài được tạo nên từ ngành trước của thân thân chung của phần trước C5, C6 và C7 gặp 1/76(1,32%) trường hợp

- Các nhánh tận: TKG có 28,95 % số trường hợp các rễ nhận thêm nhánh từ ngành trước thân giữa; TKCB có 3,95% số trường hợp tách từ thân chung giữa bó ngoài và nhánh từ bó trong; TKT; TKQ và TKN không gặp biến đổi về nguyên ủy.

- Các nhánh bên: thần kinh ngực dài có nguyên ủy từ C6 và C7 trong 23/76(30,26%) trường hợp; sự biến đổi ở các thần kinh ngực và các thần kinh bì trong không có ý nghĩa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Malukar O. and Rathva A.** (2011). A Study of 100 Cases of Brachial Plexus. National Journal of Community Medicine. 2(1), 166-170.
2. **Fazan V.P.S., Amadeu A.d.S., Caleffi A.L., et al.** (2003). Brachial plexus variations in its formation and main branches. Acta Cirúrgica Brasileira. **18**, 14-18.
3. **Matejcek V.** (2005). Variations of nerve roots of the brachial plexus. Bratisl Lek Listy. 106(1), 34-6.
4. **Lê Văn Cường.** (1999). Các dạng của đám rối thần kinh cánh tay ở người Việt Nam. Tạp chí hình thái học, 1.
5. **Pandey, S. K and Shukla, V. K** (2007). Anatomical variations of the cords of brachial plexus and the median nerve. Clin Anat, 20(2), 150-6.
6. **Rastogi R., Budhiraja V. and Bansal K.** (2013). Posterior Cord of Brachial Plexus and Its Branches: Anatomical Variations and Clinical Implication. ISRN Anatomy. 2013, 3.
7. **Badawoud M.H.** (2003). A Study on the Anatomical Variations of Median Nerve Formation. Bahrain Medical Bulletin. 25(4).
8. **Jamuna M. and Amudha G.** (2011). A Cadaveric Study on the Anatomic Variations of the Musculocutaneous Nerve in the Infraclavicular Part of the Brachial Plexus. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 5, 1144-1147.
9. **Aktan Z.A., Ozturk L., Bilge O., et al.** (2000). A Cadaveric Study of the Anatomic Variations of the Brachial Plexus Nerves in the Axillar Region and Arm. Turkish Journal of Medical Sciences. **31**(2), 147-150.
10. **AL-Hubaity A.Y., AL-Ashou H.A. and AL-Annaz M.S.** (2005). Anatomical Study of the Brachial Plexus Variations in Iraqi Cadavers. Raf. Jour. Sci. 16(Special), 23-27.

ĐÁNH GIÁ HÌNH THÁI VÀ CƠ SINH HỌC GÂN GAN TAY DÀI DÙNG LÀM MẢNH GHÉP GÂN TRONG TÁI TẠO DÂY CHẰNG QUẠ ĐÒN

Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Lê Chí Dũng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xu hướng hiện nay thường sử dụng mảnh ghép gân để tái tạo dây chằng quạ đòn trong phẫu thuật điều trị trật khớp cùng đòn. Gân gan tay dài là một lựa chọn khả thi, do chúng không có nhiều chức năng, và nguy cơ biến chứng do lấy gân rất nhỏ. Những hiểu biết về các biến thể hình thái, cũng như sinh cơ học của chúng là rất cần thiết về mặt thực hành. Mục tiêu: xác định sự phù hợp về hình thái và cơ sinh học của mảnh ghép gân từ hai gân tay dài gộp lại trong việc tái tạo dây chằng quạ đòn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 40 cẳng tay từ 20 xác tươi đông lạnh người Việt Nam, gồm 7 nữ và 13 nam, tuổi trung bình là $73,6 \pm 9,6$; thời gian lưu trữ mẫu sau khi mất $11,2 \pm 3,8$ tháng. Trên mỗi xác, sẽ tiến hành phẫu tích: Một cẳng tay theo phương pháp kinh điển; cẳng tay đối diện sẽ được mổ nhỏ để lấy gân gan tay dài bằng dụng cụ tuốt gân, sau đó sẽ phẫu tích theo phương pháp thông thường để đánh giá xem thao tác lấy gân có gây tổn thương các cấu trúc xung quanh không? Đo sức căng của mảnh ghép gân tay dài 2 bên gộp lại bằng cách treo mảnh ghép trên mô hình mô phỏng cấu hình tái tạo hai bó của dây chằng quạ đòn với ba đường

hàm xương. Lực căng được đo bằng máy đo lực Testometric. Ghi nhận lực lớn nhất và độ kéo giãn mảnh ghép ngay trước khi gân bị đứt.

Kết quả: 40 mẫu gân gan tay dài từ 20 xác tươi: 12,5% mẫu có kiểu bám tận chia làm 2 bó. 87,5% mẫu chỉ có một bó bám tận vào cân gan tay. Chiều dài trung bình gân gan tay dài $191 \pm 17,5$ mm; đường kính trung bình là: $2,6 \pm 0,3$ mm. Chiều dài mảnh ghép gân $168,5 \pm 15,5$ mm. Đường kính mảnh ghép $3,3 \pm 0,4$ mm. Lực căng gân tối đa trung bình là $559,4 \pm 169,1$ N; độ giãn trung bình của mảnh ghép trước khi bị đứt là 12,18 mm.

Kết luận: Mảnh ghép gân từ hai gân gan tay dài gộp lại đủ chiều dài và sức mạnh để làm mảnh ghép tái tạo dây chằng quạ đòn trong phẫu thuật điều trị trật khớp cùng đòn.

Từ khóa: Gân cơ gan tay dài, mảnh ghép gân, phẫu tích xác.

SUMMARY

MORPHOMETRIC AND BIOMECHANIC ANALYSIS OF PALMARIS LONGUS FOR TENDON GRAFTING IN CORACOCALVICULAR LIGAMENT RECONSTRUCTION

Introduction: Reconstruction of coracoclavicular ligament is the trend in acromioclavicular joint dislocation surgery, nowadays. Palmaris longus (PL) tendon is a good choice for grafts, due to have no essential for normal functions, and low risk to harvest. Knowing about the morphometry and biomechanic of PL tendon is clinically essential. The goal of this study is to demonstrate that the

¹Bộ môn Chấn Thương Chính Hình, Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Sài Gòn ITO

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Tuấn

Email: ngntuan@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 03/06/2023

Ngày duyệt bài: 23/06/2023

morphometric and biomechanic suitability of tendon grafts of the two-palmaris longus (PL) tendons for coracoclavicular ligament reconstruction.

Methods: 40 forearms of 20 fresh frozen cadavers were examined, including 7 females and 13 males, the mean age was 73.6 ± 9.6 years old. For each cadaver: one forearm was dissected by traditional technique; of the opposite one, a mini incision was made at wrist and followed by using of tendon stripper to take the palmaris longus tendon. After that, this forearm was dissected by traditional technique to evaluate whether surrounding tissues of palmaris longus tendon were injured by tripper action or not? The two-palmaris longus tendon graft was assembled in the three tunnel-simulative frame. The graft's strength force was tested to failure, using the Testometric machine. The maximum force making the graft to rupture and the lengthening graft at rupture point was documented.

Results: 40 tendon samples of 20 fresh frozen cadavers were obtained. 12.5% of tendons were bifurcated- the insertion was division ones. 87.5% of samples's insertion were located on the palmar aponeurosis. The mean length of PL tendons was 191 ± 17.5 mm; the mean diameter was 2.6 ± 0.3 mm. The mean length of grafts was 168.5 ± 15.5 mm; the mean diameter was 3.3 ± 0.4 mm. The mean strength force of the graft was 559.4 ± 169.1 N; the mean lengthening graft was 12.18 mm.

Conclusion: the double palmaris longus tendon graft has suitable length and strength for applying the graft to coracoclavicular ligament reconstruction in Acromioclavicular joint dislocation treatment.

Keywords: Palmaris longus, tendon graft, cadaver.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xu hướng gân đây thường sử dụng mảnh ghép gân để tái tạo dây chằng quạ đòn trong phẫu thuật điều trị trật khớp cùng đòn. Gân cơ Hamstring được dùng làm mảnh ghép phổ biến trong tái tạo dây chằng khớp gối và cả trong các trường hợp tái tạo dây chằng quạ đòn. Nhưng việc lấy gân ghép ở vùng chân có một số bất tiện. Việc lấy gân ghép đồng loại ở Việt Nam có nhiều khó khăn vì đất tiền, chưa có nguồn cung cấp gân ổn định, đồng thời lo ngại về bệnh truyền nhiễm. Trong khi đó, gân gan tay dài là một lựa chọn khả thi, do ở vị trí nông của vùng cẳng tay, dễ tiếp cận. Hơn nữa chúng không có nhiều chức năng, cũng như nguy cơ biến chứng do lấy gân rất thấp^{1,2}. Vì thế, gân gan tay dài thường được sử dụng là mảnh ghép gân trong các phẫu thuật tái tạo các gân khác của chi trên^{3,4}. Mặc dù kích thước của mảnh ghép có vai trò rất quan trọng trong sự thành công của việc phục hồi chức năng, nhưng chúng không thể được dự đoán thông qua khám lâm sàng. Vì thế, những hiểu biết về các biến thể hình thái, cũng như sinh cơ học của chúng là rất cần thiết về mặt thực hành.

Vì những lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu hình thái, cơ sinh học gân gan tay dài, và mảnh ghép gân tạo từ gân gan tay dài hai bên gộp lại; xác định sự phù hợp về hình thái và cơ sinh học của mảnh ghép gân từ hai gân tay dài gộp lại trong việc tái tạo dây chằng quạ đòn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 20 xác tươi đông lạnh người Việt Nam, được lưu trữ tại bộ môn giải phẫu trường đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh từ ngày 7/10/2019 đến 24/10/2019, gồm với 7 nữ và 13 nam, tuổi

trung bình là $73,6 \pm 9,6$; thời gian lưu trữ mẫu sau khi mất $11,2 \pm 3,8$ tháng.

*** Tiêu chuẩn chọn mẫu**

- + Vùng cẳng tay 2 bên còn nguyên vẹn.
- + Cẳng tay không bị co rút, không có biến dạng, sẹo mổ cũ hay phẫu tích trước đó.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- + Xác không có đủ gân gan tay dài 2 bên.
- + Mô mềm dây chằng bị mục mủn nát quan sát được khi phẫu tích.
- + Gân dị dạng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả loạt ca có phân tích. Các xác tươi được rửa đông theo quy trình thông thường và được giữ ở nhiệt độ 18^0 - 20^0 trong khi phẫu tích. Trên mỗi xác tươi, mẫu gân gan tay dài sẽ được lấy theo hai phương pháp khác nhau:

* Một cẳng tay được phẫu tích theo phương pháp kinh điển: (hình 2)

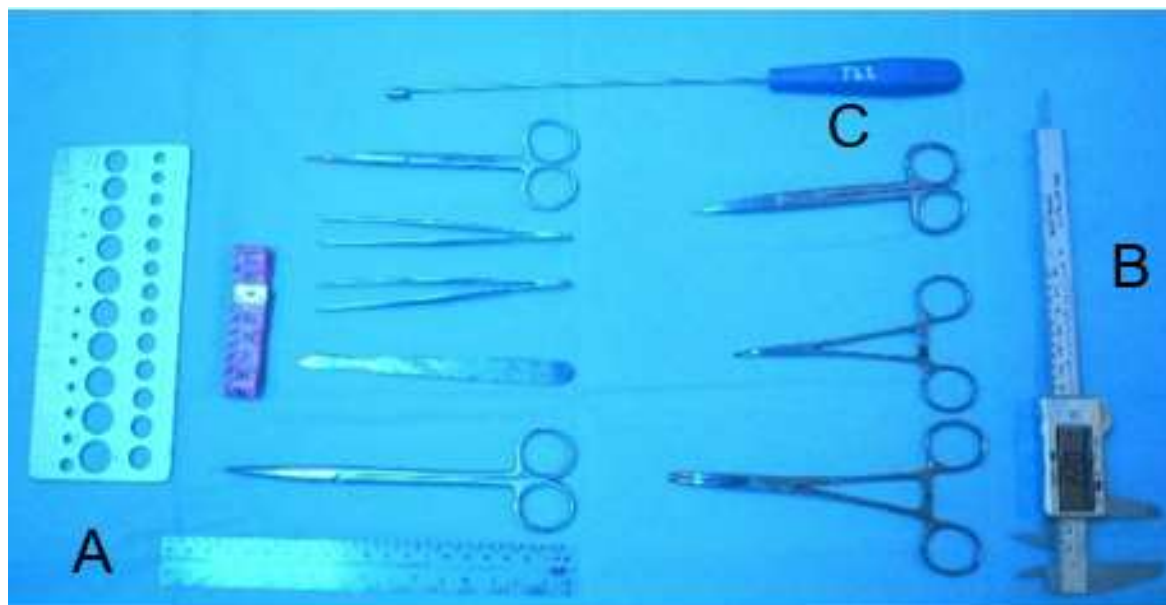
Khoang gấp của cẳng tay được phẫu tích theo kỹ thuật chuẩn thông thường. Sự hiện diện, vắng mặt và nguyên ủy, bám tận, các

biến thể hình thái của cơ gan tay dài, thần kinh chi phối, sự liên quan với mạc giữ gân gấp và các cấu trúc lân cận sẽ được ghi nhận.¹ Cắt gân ngay tại vị trí ngang nếp gấp xa cổ tay. Tách lấy hoàn toàn phần gân.

* Cẳng tay đối diện sẽ được phẫu tích theo các bước: (hình 3)

Rạch da# 1cm ngay trên nếp gấp xa mặt trước cổ tay, bóc tách, bộc lộ gân gan tay dài. Cắt ngang gân ngay vị trí nếp gấp xa này. Dùng dây lấy gân luồn vào để tước dọc lên trên, song song theo các thớ gân để tách phần gân ở đoạn xa ra khỏi phần bụng cơ ở đoạn gần, cho đến khi lấy được sợi gân ra.

Sau đó phẫu tích khoang gấp cẳng tay theo phương pháp kinh điển. Bộc lộ khoang gấp cẳng tay, quan sát vùng vừa lấy gân, để đánh giá, phát hiện xem thao tác lấy gân vừa thực hiện có gây tổn thương các cấu trúc thần kinh, mạch máu xung quanh gân không, đặc biệt là thần kinh giữa. Ghi nhận các tổn thương nếu có.



Hình 1: Dụng cụ để phẫu tích, đo đạc gân (Nguồn: Tác giả)

A: thước chuyên dụng để đo đường kính gân. B: thước kẹp. C: dụng cụ tuốt gân



Hình 2: Mẫu xác số 9 (MSX 782), phẫu tích theo cách thông thường



Hình 3: Mẫu xác số 5 (MSX 776), phẫu tích sau khi đã được lấy gân bằng dụng cụ lấy gân; không thấy tổn thương các cấu trúc xung quanh gân.

Các mảnh gân được đo kích thước (chiều dài, đường kính) bằng thước đo chiều dài chính xác đến 1mm và thước đo đường kính chuyên dụng có các lỗ với đường kính có sẵn (hình 1). Chiều dài gân được xác định là khoảng cách giữa đầu gần là điểm gần nhất của vị trí nối giữa gân và bụng cơ, với đầu xa là vị trí gân được cắt ngang với nếp gấp xa cổ tay. Đường kính của mẫu gân được đo bằng cách kéo nó qua các lỗ có sẵn trên thước đo. Trị số của lỗ nhỏ nhất mà gân có thể chui lọt qua chính là số đo đường kính của mẫu đó.

Gộp hai gân gan tay dài lấy từ cùng 1 mẫu xác thành một mảnh ghép; trở ngược 2 đầu gân để cho đường kính được đều nhau suốt chiều dài mảnh ghép. Hai đầu mảnh ghép, chúng tôi may kiểu xương cá bằng chỉ Vicryl số 2 mỗi đoạn khoảng 1,5 - 3.0 cm để

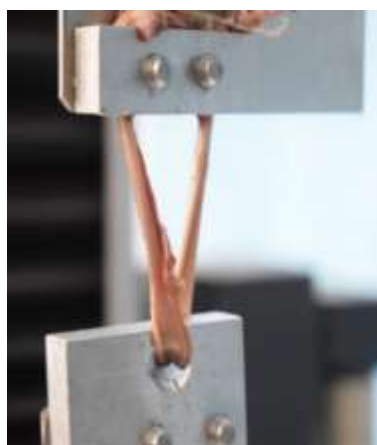
kết nối 2 gân lại thành 1 mảnh ghép gân. Đo chiều dài và đường kính mảnh ghép.

Đo sức căng của mảnh ghép gân bằng cách treo mảnh ghép trên khung treo tự chế mô phỏng cấu hình tái tạo hai bó của dây chằng quạ đòn với ba đường hầm xương: luôn gân qua ba đường hầm của khung treo được thiết kế với khoảng cách của các đường hầm theo đúng vị trí của hai đường hầm trên xương đòn và một đường hầm ở mỏm quạ. Hai đầu gân được bắt chéo và khâu dính chặt bằng chỉ bền không tan (fiber wire) số 2. Sau đó hệ thống mô phỏng này được treo trên giá đo lực căng của máy đo lực Testometric (Model M350-10CT, Anh Quốc) đặt tại trường Đại học Bách Khoa Tp HCM. Khi vận hành, máy sẽ kéo căng gân theo phương trên-dưới giống như phương trên-dưới của khớp cùng đòn thật. Máy hiển thị kết quả theo đồ thị. Ghi nhận lực lớn nhất (chính xác

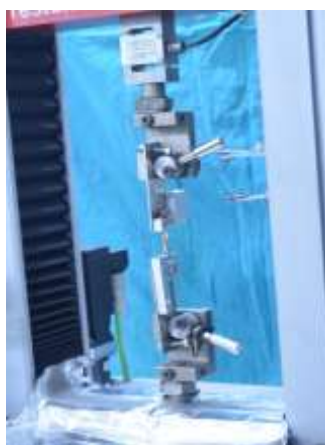
đến 1/10 N) và độ dẫn của mảnh ghép (chính xác đến 1/10mm) ngay trước khi gân bị đứt (hình 3).

Thu thập số liệu các biến bằng phần mềm Excel, tính giá trị trung bình (hoặc trung vị)

của các biến. So sánh kết quả thu được với nghiên cứu của các tác giả khác để xác định khả năng phù hợp của mảnh ghép gân gan tay dài hai bên dùng làm mảnh ghép tái tạo dây chằng quạ đòn.



A



B



C

Hình 3: Thực hiện đo mảnh ghép bằng máy đo lực Testometric

(A) Mảnh ghép gân được gắn vào hệ thống giá treo mô phỏng. (B) máy Testometric đang đo lực. (C) Kết quả được ghi nhận trong máy tính và hiển thị theo đồ thị (Nguồn: tác giả)

Bảng 1: Các biến số trong nghiên cứu thực nghiệm

Tên biến	Loại biến
Chiều dài gân (cm)	Định lượng
Đường kính gân (mm)	Định lượng
Chiều dài mảnh ghép (mm)	Định lượng
Đường kính mảnh ghép (mm)	Định lượng
Lực chịu tải tối đa (N)	Định lượng
Sự thay đổi chiều dài (mm)	Định lượng

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Quá trình phẫu tích thu được 40 mẫu gân gan tay dài từ 20 xác tươi, không có bất thường bệnh lý gì trên quan sát đại thể. Qua phẫu tích cho thấy, cách lấy gân gan tay dài bằng dụng cụ tuốt gân chuyên dụng không gân ra thương tổn gì cho các cấu trúc lân cận.

3.1. Mẫu gân gan tay dài

Hình thái bám tận: Tất cả các mẫu đều cùng 1 kiểu nguyên ủy là xuất phát chỉ từ móm trên lồi cầu trong. 5/40 (12,5%) mẫu có

kiểu bám tận chia làm 2 bó, gồm bó chính nằm phía ngoài bám vào cân gan tay, và bó phụ, nhỏ hơn bám vào mạc giữ gân gấp. 87,5% mẫu chỉ có một bó bám tận vào cân gan tay. Chiều dài trung bình của 40 mẫu gân: $191 \pm 17,5$ mm (từ 140mm đến 240 mm); đường kính trung bình là: $2,6 \pm 0,3$ mm (từ 2,1 đến 3,2mm). Trong đó chiều dài gân tay phải lớn hơn tay trái, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (bảng 2)

Bảng 2: 40 mẫu gân gân gan tay dài: kết quả đo đạc về hình thái giữa tay phải và tay trái

n=40	Chiều dài gân (mm)		Chiều dài bụng cơ (mm)		Tỉ lệ gân/bụng cơ		Đường kính gân (mm)	
	Phải	Trái	Phải	Trái	Phải	Trái	Phải	Trái
Trung bình	193±17,5	189±17,7	115,8±18,4	114,3±17,9	1,7±0,2	1,7±0,2	2,6±0,3	2,6±0,3
Lớn Nhất	240	225	170	165	2	2,1	3,2	3,2
Nhỏ nhất	160	140	90	90	1,3	1,4	2,1	2,1

Nhận xét: Chiều dài trung bình gân tay phải lớn hơn tay trái, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,05$). Trong khi đường kính gân là bằng nhau giữa hai bên.

3.2. Mảnh ghép từ gân gan tay dài hai bên

Từ 40 mẫu gân lấy được, tạo nên 20 mảnh ghép gân, với mỗi mảnh ghép được tạo từ 2 gân gan tay hai bên của mỗi xác gộp lại.

Bảng 3: Các thông số của mảnh ghép gân được tạo từ 2 gân gan tay dài 2 bên gộp lại

n=20	Chiều dài mảnh ghép (mm)	Đường kính mảnh ghép (mm)	Lực căng tối đa (N)	Độ dẫn mảnh ghép gân (mm)
Trung Bình	168,5±15,5	3,3±0,4	559,4±169,1	12,18 ± 3,5
Lớn Nhất	200	4	1008	18,06
Nhỏ nhất	135	2,7	371	3,84

Nhận xét: Mảnh ghép 2 gân gan tay dài có đủ chiều dài, đồng thời đường kính gân đủ nhỏ ($< 5\text{mm}$). Sức căng tối đa mà mảnh ghép chịu được trước khi bị phá hủy trung bình là 559,4 N; với độ dẫn trung bình của mảnh ghép trước khi bị đứt là 12,18mm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hình thái gân gan tay dài

Theo nghiên cứu phân tích gộp của Kaissar với 1596 mẫu gân từ 786 xác, chiều dài trung bình của gân gan tay dài là $139 \pm 26\text{mm}$, trong đó người Malaysia có chiều dài gân trung bình lớn nhất ($162 \pm 19,5\text{mm}$). Đường kính trung bình của gân là $4 \pm 1,7\text{mm}$; trong đó nhỏ nhất là 2,8 mm (Thái Lan) đến lớn nhất là $7,7 \pm 2\text{mm}$ (Turkey)³. Như thế so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì mẫu gân của chúng tôi dài hơn thậm

chí ngay cả so với nhóm người Malaysia ($p<0,01$). Tuy nhiên đường kính gân lại nhỏ hơn và sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$).

Về hình thái bám tận của gân gan tay dài, Lukasz nghiên cứu trên 80 mẫu xác ướp 10% formalin (40 tay phải và 40 tay trái), với 78,8% bám tận vào cân gan tay, và 12,5% bám tận chia thành 2 bó. Không khác biệt với kết quả của chúng tôi ($p=0,36$). Trong các mẫu nghiên cứu của chúng tôi, không thấy hình thái có nguyên ủy hòa với cơ gấp cổ tay trụ như nghiên cứu Lukasz (1,2% mẫu)⁵

4.2. Mảnh ghép từ hai gân gan tay dài

* Đủ chiều dài không?

Theo các nghiên cứu^{6,7} thì chiều dài trung bình lớn nhất của dây chằng nón, dây chằng thang và khoảng cánh trung bình giữa 2 dây chằng lần lượt là: 19,4mm; 19,3mm và

20,6mm tổng cộng là: 59,3mm. Phần gân sau khi khâu cột từ bó thang kéo ra ngoài để tái tạo phần dây chằng cùng đòn còn lại là 17,4mm. Vậy chiều dài mảnh ghép gân tối thiểu cần dùng để tái tạo trung bình là: $59,3\text{mm} + 10\text{mm} \times 3$ (đoạn gân nằm trong 3 đường hầm xương) + 25mm (phần gân bện vào nhau giữa 2 đường hầm xương đòn) + 17,4mm = 131,7mm.

Kết quả chiều dài trung bình mảnh ghép đo được từ nghiên cứu của chúng tôi là $168,5 \pm 15$ mm, là đủ chiều dài để dùng làm mảnh ghép tái tạo trong kỹ thuật này.

*** Đường kính mảnh ghép có phù hợp không?**

Đường kính trung bình của mảnh ghép 2 gân gan tay dài trong nghiên cứu của chúng tôi $3,3 \pm 0,4$ mm (lớn nhất 4mm, nhỏ nhất 2,7mm). Như vậy là mảnh ghép có đường kính đủ nhỏ để tránh nguy cơ gây gãy xương ở đường hầm xương đòn và mỏm quạ, theo như khuyến cáo của Dumont⁹

*** Đủ sức mạnh không?**

Kết quả sức mạnh mảnh ghép 2 gân cơ gan tay dài của nghiên cứu: $559,4 \pm 169,1$ N. Kết quả này lớn hơn so với sức mạnh của gân cơ Hamstring ($334,1 \pm 49$ N) của các nghiên cứu trong y văn⁸ ($p < 0,01$). Điều này do mảnh gân được gắn vào giá treo kiểu gấp đôi mảnh ghép nên lực căng sẽ lớn hơn.

Trong nghiên cứu của Luis trên 52 xác tươi, lực căng tối đa của phức hợp cả dây chằng quạ đòn và quạ cùng tự nhiên là 801 ± 76 N, còn lực căng có được theo phương pháp chuyển dây chằng quạ cùng Weaver-Dunn kết hợp với nếp móc là 397 ± 46 N¹. Như vậy lực căng của mảnh ghép gân gan tay dài tuy nhỏ hơn phức hợp dây chằng tự nhiên, nhưng lại lớn hơn so với

phương pháp Weaver- Dunn cải biên; sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$)

Lý do đầu tiên của sự khác nhau này có thể là do mẫu gân được lấy trên người khác nhau về dân tộc, độ tuổi trung bình của mẫu. Lý do khác, có thể do quá trình đông và rã đông của các mẫu gân khác nhau, và thời điểm phẫu thuật sau khi mẫu chết khác nhau, đưa đến chất lượng của mảnh gân cũng sẽ khác nhau. Trong nghiên cứu của Luis¹, sức căng của phức hợp dây chằng tự nhiên bao gồm của cả dây chằng cùng đòn và quạ đòn, nên lực căng lớn hơn hẳn. Cần nghiên cứu với số lượng mẫu lớn hơn để có đánh giá chính xác hơn.

Grutter¹⁰ nghiên cứu so sánh tái tạo dây chằng QĐ theo giải phẫu với mảnh ghép 1 gân gan tay dài và mảnh ghép gân gấp cổ tay quay, đã xác định lực phá hủy tối đa lần lượt là 326 ± 45 N, và 774 ± 69 N. Như vậy mảnh ghép một gân gan tay dài chỉ đạt gần một nửa so với phức hợp dây chằng tự nhiên. Vì thế mảnh ghép 2 gân gan tay dài gộp lại sẽ đảm bảo sức mạnh tương đương với dây chằng QĐ cần phục hồi.

Sự thay đổi chiều dài của mảnh ghép 2 gân tay dài trước khi đứt là $12,18 \pm 3,5$ mm. Kết quả này cũng tương tự như mảnh ghép gân gan tay dài của Grutter với độ dẫn $13,46 \pm 4,87$ mm¹⁰. So với độ dẫn của dây chằng QĐ nguyên thủy là $7,7 \pm 1,9$ mm¹¹, thì mảnh ghép gân gan tay dài lớn hơn. Như thế sẽ có nguy cơ làm giảm sự duy trì kết quả nắn khớp cùng đòn về sau.

V. KẾT LUẬN

Mảnh ghép gân từ hai gân gan tay dài gộp lại đủ chiều dài và sức mạnh để làm mảnh ghép tái tạo dây chằng quạ đòn trong phẫu thuật điều trị trật khớp cùng đòn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Luis Guntur E et.al.** (2007), “Acromioclavicular dislocation: a comparative biomechanical study of the palmaris-longus tendon graft reconstruction with other augmentative methods in cadaveric models”, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2:22
2. **Angelini Júnior LC, et al** (2012), “Use of the tendon of the palmaris longus muscle in surgical procedures: study on cadavers”, *Acta Ortop Bras.*;20(4): 226-9
3. **Yamine Kaissar, Erić Mirela** (2019), “Morphometric analysis and surgical adequacy of palmaris longus as a tendon graft. A systematic review of cadaveric studies”, *Surgical and Radiologic Anatomy*, <https://doi.org/10.1007/s00276-019-02381-x>
4. **Asha J. M. et.al** «Versatile but Temperamental: A Morphological Study of Palmaris Longus in the Cadaver ». *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(2):AC01-AC03.
5. **Olewnik L et. al.** (2017), “Anatomical variations of the palmaris longus muscle including its relation to the median nerve – a proposal for a new classification”, *BMC Musculoskeletal Disord.*; 18: 539. doi: 10.1186/s12891-017-1901-x
6. **Harris RI et al.** (2001) Anatomic variance of the coracoclavicular ligaments *J Shoulder Elbow Surg* November/December. 585-588
7. **Takase K.** (2010) "The coracoclavicular ligaments: an anatomic study". *Surg Radiol Anat.*32(7):683-8.
8. **Zhao J, Huangfu X.** (2012), “The Biomechanical and Clinical Application of Using the Anterior Half of the Peroneus Longus Tendon as an Autograft Source”, *Am J Sports Med.* Mar;40(3):662-71.
9. **Dumont GD, Russell RD, Knight JR, et al.** Impact of tunnels and tenodesis screws on clavicle fracture: a biomechanical study of varying coracoclavicular ligament reconstruction techniques. *Arthroscopy.* Oct 2013;29(10):1604-7. doi:10.1016/j.arthro.2013.07.257
10. **Grutter PW, Petersen SA.** Anatomical acromioclavicular ligament reconstruction: a biomechanical comparison of reconstructive techniques of the acromioclavicular joint. *Am J Sports Med.* Nov 2005;33(11):1723-8. doi:10.1177/0363546505275646.
11. **Harris RI, Vu DH, Sonnabend DH, Goldberg JA, Walsh WR.** Anatomic variance of the coracoclavicular ligaments. *J Shoulder Elbow Surg.* Nov-Dec 2001; 10(6):585-8. doi:10.1067/mse.2001.118480.

KHẢO SÁT SỰ PHÂN NHÁNH CỦA THẦN KINH XI TRONG TAM GIÁC CỔ SAU VÀ MỘT SỐ MỐC GIẢI PHẪU ỨNG DỤNG TRONG PHẪU THUẬT

Vũ Thành Trung¹, Nguyễn Ngọc Ánh¹, Nguyễn Viết Ngọc²,
Nguyễn Xuân Quang³, Nguyễn Văn Huy¹, Ngô Xuân Khoa¹

TÓM TẮT

Xác định vị trí thần kinh XI (TKXI) trong tam giác cổ sau có ý nghĩa quan trọng trong phẫu thuật chuyển, ghép TK XI sang thần kinh trên vai để tái lập chuyển động của vai ở bệnh nhân liệt đám rối thần kinh cánh tay. Khi đó các nhánh của thần kinh XI cho cơ thang tách ra trên đường đi của nó qua tam giác cổ sau có thể giúp duy trì một phần chức năng của cơ này. Trong nghiên cứu này, TKXI ở 76 vùng cổ của 38 xác ngâm formalin đã được bóc lộ và mô tả nhằm 2 **mục tiêu**: (1) Khảo sát sự có mặt và phân nhánh của TK XI trong tam giác cổ sau; (2) Xác định những khoảng cách có ý nghĩa ngoại khoa từ thần kinh này tới các mốc giải phẫu.

Kết quả: Trên đường đi qua tam giác cổ sau, TKXI tách ra 1-3 nhánh tới cơ thang ở (88,53%) số tiêu bản; khoảng cách trung bình từ điểm hiện ra ở bờ sau cơ ức đòn chũm (CUĐC) của nó tới đầu ức xương đòn, tới điểm cắt giữa xương đòn với bờ trước cơ thang và tới điểm lộ ra của thần kinh tại lớn lần lượt là $121,48 \pm 12,71$ mm, $37,06 \pm 9,38$ mm và $11,85 \pm 4,92$ mm.

Kết luận: TKXI tách nhánh đến cơ thang trên đường đi qua TGCS với tỉ lệ lớn. Khoảng

cách các vị trí đối chiếu của các thần kinh tới các mốc giải phẫu có thể được coi như các số liệu tham chiếu khi phẫu thuật.

Từ khóa: Thần kinh XI; tam giác cổ sau

SUMMARY

DISTRIBUTION OF NERVE XI IN THE POSTERIOR CERVICAL TRIANGLE AND SOME RELATED ANATOMICAL LANDMARKS APPLIED IN SURGERY

Locating the cranial nerve XI in the posterior triangle of the neck is important in surgery to transfer the XI nerve to the suprascapular nerve to reestablish shoulder motions in patients with brachial plexus palsy. Then branches of the nerve XI for the trapezius muscle, which separate on its way through the posterior triangle of the neck, may help maintain part of the function of this muscle. In this study, the cranial nerve XI in 76 cervical regions of 38 formalin-fixed cadavers was dissected and described for two objectives: (1) investigate the presence and branching of the nerve XI in the posterior cervical triangle; (2) Determine surgically-significant distances from this nerve to anatomical landmarks. Results: On the way through the posterior cervical triangle, the nerve XI branched out 1-3 branches to the trapezius muscle in 88.53% of the specimens; The mean distances from the point of its presentation at the posterior border of the sternocleidomastoid muscle to the sternal end of the clavicle, to the point of intersection between the clavicle and the anterior border of the trapezius, and to the point

¹Bộ môn Giải phẫu – Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Bệnh viện Đa khoa Hồng Ngọc Phúc Trường Minh

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thành Trung

Email: vuthanhtrung@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 16/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 05/06/2023

Ngày duyệt bài: 22/06/2023

of exposure of the greater auricular nerve were respectively. 121.48 ± 12.71 mm, 37.06 ± 9.38 mm and 11.85 ± 4.92 mm.

Conclusion: The nerve XI branched off to the trapezius muscle on the way through the posterior cervical triangle with a large proportion. The distance of positions of the nerves to the anatomical landmarks can be considered as reference data during surgery.

Keywords: Accessory nerve; posterior cervical triangle.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các chấn thương vùng cổ-vai xảy ra nhiều hơn cùng với sự gia tăng của tai nạn giao thông và tai nạn lao động. Chúng có thể gây nhỏ hoặc đứt hoàn toàn hay một phần các rễ của đám rối cánh tay. Khi đó, điều trị ngoại khoa là phương pháp duy nhất ít nhiều mang đến hi vọng cho người bệnh. TKXI là một trong số các cân nhắc về nguồn cho đối với phẫu thuật ghép, nối TK ở tổn thương đứt, đứt rễ đám rối TK cánh tay¹. Sau khi sử dụng TKXI làm nguồn cho, các nhánh của nó đến cơ thang tách ra trên đường đi của nó qua tam giác cổ sau có thể giúp duy trì một phần chức năng của cơ này. Việc xác định vị trí của TKXI trong TGCS cũng là vấn đề cần được quan tâm làm rõ. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài:” Khảo sát sự phân nhánh của TKXI trong tam giác cổ sau và một số mốc giải phẫu ứng dụng trong phẫu thuật” với mục tiêu:

1. Khảo sát sự có mặt và phân nhánh của TKXI trong tam giác cổ sau.
2. Xác định những khoảng cách có ý nghĩa ngoại khoa từ thần kinh này tới một số mốc giải phẫu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 76 vùng cổ trước bên của thi thể người Việt Nam trưởng thành(từ 18 tuổi trở lên), được cố định bằng dung dịch formalin 3,8%

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2016 đến 6/2021

Địa điểm: Bộ môn Giải phẫu Trường Đại Học Y Hà Nội.

Bộ môn Giải phẫu Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Bộ môn Giải phẫu Đại học Y Dược Phạm Ngọc Thạch

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Các xác người trưởng thành không có bệnh lý về thần kinh ngoại vi, không có tiền sử phẫu thuật hay chấn thương vùng cổ.
- Chưa từng sử dụng để phục vụ học tập và nghiên cứu.
- Các xác được chọn một cách ngẫu nhiên.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các vùng phẫu tích xảy ra sai sót làm ảnh hưởng đến thu thập số liệu. VD: làm mất đoạn các nhánh thần kinh...

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp quan sát, mô tả cắt ngang,

Kỹ thuật nghiên cứu:

- Kỹ thuật phẫu tích kinh điển
- Chuẩn bị: Xác được đặt ở tư thế nằm ngửa trên bàn phẫu tích, tay dạng 90 độ so với trục cơ thể. Kê cao vùng lưng ngay dưới nền cổ để cổ ngửa
- Dụng cụ
- + Bộ dụng cụ phẫu tích gồm: dao mổ, kéo phẫu tích, panh, kìm cắt xương...
- + Máy ảnh, máy tính.
- Các bước tiến hành
- + Các đường rạch da:
- Đường thứ nhất: từ ụ cằm theo bờ dưới xương hàm dưới tới mỏm chũm 2 bên.

Đường thứ hai: từ ụ cầm dọc theo đường giữa đến bờ trên cán xương ức.

Đường thứ ba: dọc theo mặt trên xương đòn kéo dài đến mỏm cùng vai.

+ Nhận diện các sợi cơ bám da cổ trong mạc nông, bóc tách cơ này. Bộc lộ cơ ức-đòn-chũm và mạc cổ nông. Xác định các thần kinh qua bờ sau cơ này đi vào tam giác cổ sau gồm: thần kinh XI, các nhánh nông của đám rối cổ. Phẫu tích cẩn thận theo các nhánh nông của ĐRC đang tỏa ra từ bờ sau cơ ức-đòn-chũm để nhận định chúng. Đồng thời bảo toàn thần kinh XI nằm ở sâu hơn.

+ Cắt cơ ức đòn chũm ở khoảng giữa cơ, phẫu tích ngược từ ngoại vi các nhánh nông của ĐRC về nguyên ủy. Làm sạch, nhận định toàn bộ các nhánh của ĐRC trong tam giác cổ sau.

Các biến nghiên cứu:

- Thần kinh XI.
- Các nhánh cho CUĐC.
- Các nhánh cho cơ thang.
- Các nhánh nối với ĐRC.

Sau khi phẫu tích chúng tôi chụp ảnh, sơ đồ hóa lại hình thái của TKXI trên mỗi tiêu bản theo các chỉ số nghiên cứu.

Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả trên xác. Các xác sử dụng là các xác hiến để phục vụ học

tập và nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu tuân thủ mọi đạo đức trong nghiên cứu y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi nhận thấy sự có mặt của TK XI trong tam giác cổ sau (TGCS) ở tất cả các tiêu bản phẫu tích (100%). Nó đi vào TGCS bằng cách bắt chéo bờ sau của CUĐC và rời khỏi TGCS bằng cách bắt chéo bờ trước cơ thang rồi đi vào mặt sâu của cơ này. Trong đó, trên 67/76 tiêu bản phẫu tích (88,16%) TK qua mặt sâu CUĐC rồi vào TGCS, 9 trường hợp còn lại (11,84%), TK XI xuyên qua cơ UĐC trước khi bắt chéo bờ sau của cơ.

Phân nhánh cho cơ thang

Trên đường đi qua TGCS, chúng tôi gặp phần lớn trường hợp (88,53%) TK XI cho nhánh bên tới cơ thang với số lượng thay đổi. Trường hợp tách 1 nhánh gặp ở 31/76 (40,79%) tiêu bản, 2 nhánh gặp ở 16/76 (21,05%) tiêu bản, 3 nhánh gặp ở 12/76 (15,79%) tiêu bản. Trong 11 (14,47%) tiêu bản còn lại, TK XI không cho nhánh nào vào cơ thang khi đi qua TGCS.

Phân nhánh cho CUĐC

Chúng tôi gặp 58/76 (63,16%) trường hợp TKXI không tách nhánh nào đến CUĐC khi nó đi qua tam giác cổ sau, số trường hợp tách 1 nhánh là 15/76 (19,74%) và hai nhánh là 3/76 (3,95%).

Bảng 1. Số nhánh của TKXI cho cơ thang và cơ UĐC

Thần kinh XI	Không phân nhánh	Một nhánh	Hai nhánh	Ba nhánh
Nhánh cho cơ thang	11/76(14,47%)	31/76(40,79%)	16/76(21,05%)	12/76(15,79%)
Nhánh cho cơ UĐC	58/76(63,16%)	15/76(19,74%)	3/76(3,95%)	

Nhánh nối với các nhánh ĐRC

Chúng tôi ghi nhận được 54/76 (70,05%) trường hợp TK XI có nhánh nối với các nhánh của ĐRC, các nhánh này đến nhiều nhất từ C2, C3 hoặc quai nối 2.

Khảo sát khoảng cách từ TK XI tới một số mốc giải phẫu:

Khoảng cách từ đầu ức xương đòn đến vị trí TK XI bắt chéo bờ sau cơ ức-đòn-chũm là: $121,48 \pm 12,71$ mm.

Khoảng cách giữa TK XI và TK tai lớn dọc bờ sau cơ ức-đòn-chũm là: $11,85 \pm 4,92$ mm.

Trên tất cả các tiêu bản chúng tôi khảo sát (100%), thân TK XI đều đi vào TGCS ở vị trí cao hơn vị trí TK tai lớn bất chéo bờ sau CUĐC.

Khoảng cách từ xương đòn đến TK XI dọc bờ trước cơ thang: $37,06 \pm 9,38$ mm.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi gặp TK XI bất chéo bờ sau CUĐC để đi vào TGCS ở tất cả các tiêu bản phẫu tích. Nó rời khỏi tam giác bằng cách bất chéo bờ trước cơ thang, đi vào mặt sâu và tận hết ở cơ này. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu về TK XI của Kierner² và Assad³. Tuy vậy, chúng tôi cũng gặp 9 trường hợp (11,84%) biến đổi về đường đi của TK XI, khi nó đi xuyên ra mặt nông của CUĐC rồi mới vào TGCS, trong khi theo Kierner² là 37% (cỡ mẫu 92), và Assad³ là 30,2%. Điều này có thể vì lý do chủng tộc. Song cũng cần thiết để các phẫu thuật viên lưu ý khi phẫu tích lớp nông của vùng cổ có thể làm tổn thương hoặc đứt TK XI trước khi xác định được nó.

Về sự phân nhánh cho cơ thang của TK XI, trong nghiên cứu của chúng tôi, TK XI thường phân nhánh cho cơ thang khi đi qua TGCS (88,53% trường hợp); 1 nhánh trên 31/76 (40,79%) tiêu bản; 2 nhánh trên 16/76 (21,05%) tiêu bản; 3 nhánh trên 12/76 (15,79%) tiêu bản. Trong kết quả nghiên cứu của Assad³ trên người Sudan, TK XI chủ yếu tận hết như một thân chung trong cơ thang. Thỉnh thoảng có thêm 1 nhánh bên tới cơ này. Tuy vậy, kết quả của chúng tôi tương đồng với cứu của Kierner², khảo sát trên 44 tiêu bản phẫu tích tác giả này nhận thấy tất cả đều cho nhánh bên vào cơ thang.

Tuy các nghiên cứu có kết quả khác nhau, song có thể thấy sự phân nhánh cho cơ thang của TK XI trong TGCS là khá thường xuyên. Điều này có ý nghĩa nhất định trong ngoại khoa, khi cần thiết phải cắt TKXI để sử dụng làm nguồn cho, vị trí cắt càng thấp thì càng có thể hạn chế đến tối thiểu vùng cơ bị ảnh hưởng.

Đối với tương quan vị trí của TK XI đối với các mốc giải phẫu

Theo mô tả ở các tài liệu giải phẫu học kinh điển hiện nay^{4,5}, vị trí TK XI đi vào TGCS, tại nơi nó bất chéo bờ sau CUĐC, được mô tả là nằm ở chỗ gặp nhau của một phần ba trên và một phần ba giữa bờ sau cơ này. Tuy nhiên, trên giải phẫu bề mặt, mặc dù cơ ức-đòn-chũm là một mốc bề mặt rõ nét, nhưng xác định bờ sau của nó không dễ, nhất là tại phần nguyên ủy ở mặt trên xương đòn và phần bám tận ở đường gáy trên.

Khoảng cách từ đầu ức xương đòn đến vị trí TK XI bất chéo bờ sau cơ ức-đòn-chũm là: $121,48 \pm 12,71$ mm.

Khoảng cách từ TKXI đến TK tai lớn dọc theo bờ sau cơ UĐC khoảng $11,85 \pm 4,92$ mm. Trong nghiên cứu của Chen⁶ khoảng cách nói trên trung bình là $6,1 \pm 3,5$ mm. Tuy nhiên, cũng nghiên cứu trên người sống, Mirjalili⁷ khảo sát TK XI ở 28 phụ nữ New Zealand bằng siêu âm, cũng báo cáo khoảng cách từ TK tai lớn đến TK XI dọc bờ sau cơ ức-đòn-chũm là 1-21mm, trung bình 11 mm. Nghiên cứu của Hone và cộng sự⁹ trên khoảng cách này cũng cho kết quả tương tự, trung bình 10,7 mm.

Kết quả của chúng tôi cũng giống với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác^{6,8,9,10} khi thấy rằng TK XI luôn nằm cao hơn TK tai lớn dọc bờ sau cơ ức-đòn-chũm.

Chúng tôi cũng thấy nhận định TK tai lớn tương đối dễ, với hình ảnh đặc trưng là một TK lộ ra từ mặt sâu cơ ức-đòn-chũm, rồi bắt chéo bờ sau cơ này, đi ra mặt nông của cơ, hướng lên trên, về phía tai. Điều đó cho phép chúng tôi đề xuất một mốc giải phẫu đáng tin cậy là TK tai lớn khi cần tìm và xác định TKXI trong phẫu thuật.

Có thể tìm thấy TK XI khi nó bắt chéo bờ trước cơ thang, nó thường đi vào mặt sâu cơ này ở vị trí cách xương đòn khoảng 33,49mm. Nghiên cứu của Lu¹¹ đề xuất khoảng cách này là $49,8 \pm 5,9$ mm. Của Aramrattana là 4,5cm. Trong khi kết quả của Mirjalili⁷ là 54mm.

Mặc dù các kết quả không thống nhất giữa các tác giả, chúng tôi vẫn thấy rằng TK XI đi vào mặt sâu cơ thang ở một vị trí khá gần với xương đòn, có thể dễ dàng tìm thấy nó bằng một đường rạch ngắn dọc theo bờ trước cơ thang. Các tác động đến TK XI ở vị trí này cũng có ưu điểm hạn chế vùng cơ tổn thương do TK XI chi phối.

V. KẾT LUẬN

Về mô tả các cấu trúc

Thần kinh XI luôn có mặt trong TGCS và đi vào TGCS ở trên TK tai lớn(100%).

Đại đa số đi ở mặt sâu cơ UĐC (88,16%), rất ít khi đi xuyên qua cơ này (11,84%).

TK XI thường cho nhánh bên trong TGCS (88,53%)

Về một số kết quả đo đạc:

Dọc bờ sau cơ UĐC, TK XI cách đầu ức xương đòn $121,48 \pm 12,71$ mm, cách TK tai lớn $11,85 \pm 4,92$ mm.

Dọc bờ trước cơ thang, TK XI cách xương đòn $37,06 \pm 9,38$ mm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jayme Augusto Bertelli, Marcos Flávio Ghizoni.** 2007. Transfer of the accessory nerve to the suprascapular nerve in brachial

plexus reconstruction. J Hand Surg Am.32(7):989-98. doi: 10.1016/j.jhssa.2007.05.016.

2. **Kierner A.C., Zelenka I., Heller S., et al.** (2000). Surgical anatomy of the spinal accessory nerve and the trapezius branches of the cervical plexus. Arch Surg. 135(12), 1428-31.
3. **Assad A.R., Tahir O.A. and Qurashi M.A.** (2012). Spinal Accessory Nerve in Sudanese Subjects; A Gross Morphological Study. Professional Med J. 19(6), 884-889.
4. **Standring S., Gray's Anatomy:** The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th Edition 2008, Edinburgh; Toronto: Elsevier Churchill Livingstone. 459-461.
5. **Snell R.S., Clinical Neuroanatomy.** 7th Edition 2010, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 354-355.
6. **Chen F., Wang L.H., Liang C.Y., et al.** (2006). [Clinical anatomy measurement of accessory nerve in neck dissection]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 41(2), 128-31.
7. **Mirjalili S.A., Muirhead J.C. and Stringer M.D.** (2012). Ultrasound visualization of the spinal accessory nerve in vivo. J Surg Res. 175(1), e11-6.
8. **Guo C.B., Zhang Y., Zhang L., et al.** (2003). [Surgical anatomy and preservation of the accessory nerve in radical functional neck dissection]. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 38(1), 12-5.
9. **Hone S.W., Ridha H., Rowley H., et al.** (2001). Surgical landmarks of the spinal accessory nerve in modified radical neck dissection. Clin Otolaryngol Allied Sci. 26(1), 16-8.
10. **Aramrattana A., Sittitrai P. and Harnsiriwattanagit K.** (2005). Surgical anatomy of the spinal accessory nerve in the posterior triangle of the neck. Asian J Surg. 28(3), 171-3.
11. **Lu L., Haman S.P. and Ebraheim N.A.** (2002). Vulnerability of the spinal accessory nerve in the posterior triangle of the neck: a cadaveric study. Orthopedics. 25(1), 71-4.

MỘT SỐ KÍCH THƯỚC KHUÔN MẶT TRÊN ẢNH CHUẨN HÓA KỸ THUẬT SỐ CỦA SINH VIÊN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

Trịnh Hoàng Dương¹, Trần Sinh Lục¹, Võ Huỳnh Trang¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đánh giá định lượng hình thái khuôn mặt con người là điều cần thiết trong nhiều lĩnh vực lâm sàng. Ảnh chụp chuẩn hóa hiện có tầm quan trọng đáng kể trên cả phương diện lâm sàng lẫn nghiên cứu. **Mục tiêu:** Xác định một số kích thước và số đo góc khuôn mặt trên ảnh chuẩn hóa kỹ thuật số của sinh viên năm nhất Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả này được thực hiện tại trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Các bức ảnh chụp mặt thẳng và nghiêng của 215 đối tượng 18-19 tuổi không có bất thường trên mặt (110 nam và 105 nữ) ở tư thế đầu tự nhiên được nhập vào máy tính để chuẩn hóa và đo đạc 7 kích thước dọc, 8 kích thước ngang và 8 số đo góc khuôn mặt. **Kết quả:** Hầu hết các kết quả đo tuyến tính trên khuôn mặt ở nam giới lớn hơn ở nữ giới. Phần lớn các góc đo trên khuôn mặt có sự khác biệt giới tính mang ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Nghiên cứu đo đạc trên ảnh chụp chuẩn hóa khuôn mặt để xác định một số kích thước của nam, nữ lứa tuổi thanh niên. Các giá trị trung bình liên quan đến giới tính, là cơ sở trong chỉnh hình khuôn mặt.

Từ khóa: Hình thái khuôn mặt, nhân trắc, ảnh chụp.

SUMMARY

SOME FACE SIZES ON DIGITALIZED PHOTOS OF CAN THO UNIVERSITY OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL STUDENTS

Background: The quantitative evaluation of human facial morphology is essential in multiple clinical disciplines. Standardized photography has currently gained significant importance both clinically and in research. **Objectives:** determine linear and angular parameters measured on the standardized facial photographs of the first-year students at Can Tho University of Medicine and Pharmacy. **Materials and methods:** This descriptive cross-sectional study was conducted at Can Tho University of Medicine and Pharmacy. Standardized frontal and lateral facial photographs taken of 215 subjects aged 18–19 years old with no facial deformities (110 males and 105 females) in natural head position were transferred to a computer. 7 vertical dimensions, 8 horizontal dimensions and 8 facial angles were measured by computer software. **Results:** The majority of facial linear sizes are larger in men than in women. Most facial angle sizes showed statistically significant differences between genders. **Conclusion:** The current study relying on photogrammetric data of the face highlights morphological characteristics in young adult. The mean values are related to gender, which is the basis in facial orthopedics.

Keywords: Facial morphological sizes, anthropometrics, photography.

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Võ Huỳnh Trang

Email: vhttrang@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 12/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 04/06/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khuôn mặt là phần tạo ấn tượng về chủng tộc, giới tính, tuổi tác và sức khỏe của một người. Sự phát triển thể chất của con người trải rộng ở nhiều khía cạnh, luôn có thể tồn tại khác biệt giữa các cá thể và giữa các quần thể do yếu tố sinh học, di truyền và môi trường. Đánh giá định lượng hình thái khuôn mặt con người là điều cần thiết trong lĩnh vực y học lâm sàng (nha khoa trẻ em, chỉnh hình răng mặt và phẫu thuật hàm mặt..) và nhiều chuyên ngành khác (bảo hộ lao động, nhận dạng hình sự, khảo cổ, hội họa, điêu khắc...) [1], [2]. Một nghiên cứu nhân trắc học được thực hiện trong dân cư địa phương là cần thiết để tìm ra các đặc điểm hình thái trên khuôn mặt của họ. Kết quả thu được sẽ giúp xác định tiêu chuẩn bình thường, bất thường, liên hệ giữa điều bất thường với bình thường và kiểm tra các phát hiện, phép phân tích mới.

Ảnh chụp chuẩn hóa hiện có tầm quan trọng đáng kể trên cả phương diện lâm sàng lẫn nghiên cứu. Nhờ vào sự tiến bộ của công nghệ, phương pháp đo đạc trên ảnh kỹ thuật số càng ngày càng nhận được nhiều sự quan tâm hơn nhờ các ưu điểm sau: có độ tin cậy (đồng nhất) giữa các lần quan sát và giữa các quan sát viên, tiết kiệm được nhiều thời gian, nhân lực và ít phức tạp hơn so với việc đo trực tiếp trên người [3], [4]. Đo đạc trên ảnh chụp kỹ thuật số đã được chứng minh là có thể lặp lại và tái tạo được với điều kiện phải tuân theo một quy trình chuẩn hóa. Do đó, nó có thể được coi là một phương pháp chẩn đoán thay thế khả thi và thực tế, đặc biệt khi cần một phương pháp chi phí thấp và không xâm lấn [5]. Áp dụng với điều kiện hiện tại của nước ta, phương pháp đo đạc trên ảnh chuẩn hóa hoàn toàn có khả năng thực hiện và mở ra nhiều hướng đi mới cho công tác

nghiên cứu.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu xác định một số kích thước và số đo góc khuôn mặt trên ảnh chuẩn hóa kỹ thuật số của sinh viên năm nhất Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sinh viên năm thứ nhất Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, năm học 2021-2022

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Sinh viên chính quy năm thứ nhất ở độ tuổi 18 - 19. Là người dân tộc Kinh. Có đủ ít nhất 28 răng vĩnh viễn không tính răng khôn. Hình thể răng bình thường không có dị dạng. Đối tượng đồng ý và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Có tiền sử chấn thương hay các khiếm khuyết, dị dạng vùng mặt. Từng điều trị chỉnh hình răng mặt hoặc phẫu thuật vùng đầu mặt. Trường hợp dị ứng, mê say ảnh hưởng tới khuôn mặt và toàn thân tại thời điểm thu thập số liệu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.
- Cỡ mẫu: 215 sinh viên năm thứ 1, 18-19 tuổi. với 110 nam và 105 nữ.
- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

- Nội dung nghiên cứu: Tổng cộng 15 kích thước dọc, ngang và 8 số đo góc khuôn mặt là các biến số được chuyển đổi từ những thông tin hữu ích thu được sau quá trình đánh dấu và xác định sự liên quan giữa một số điểm mốc nhân trắc vùng mặt.

- Các bước nghiên cứu: Khám sàng lọc, mời tham gia nghiên cứu và chụp ảnh kỹ thuật số mặt thẳng, mặt nghiêng phải của đối tượng nghiên cứu (ảnh chụp ở tư thế đầu tư

nhiên, mắt nhìn thẳng, môi và hai hàm ở tư thế nghỉ). Chuẩn hóa ảnh, xác định điểm mốc giải phẫu, đo đặc kích thước, số đo góc bằng phần mềm Adobe Photoshop CS6. Số liệu được nhập, xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 23.0 và một số thuật toán thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua phỏng vấn, khám sàng lọc và đo đạc trên ảnh chuẩn hóa kỹ thuật số của 215 đối tượng, trong đó có 110 nam (chiếm 51,16%), 105 nữ (chiếm 48,84%), chúng tôi thu được một số kết quả và nhận xét như sau:

Bảng 1. Giá trị trung bình một số kích thước dọc khuôn mặt theo giới

TT	Kích thước	Nam (n = 110)		Nữ (n = 105)		Giá trị p
		X (mm)	SD	X (mm)	SD	
1	Chiều cao mặt sinh lý (Tr-Me')	196,17	8,20	185,66	7,22	< 0,001
2	Chiều cao mặt hình thái (N'-Me')	121,52	3,92	118,27	6,53	< 0,001
3	Chiều cao tầng mặt trên (Tr-G')	58,77	7,64	52,73	3,96	< 0,001
4	Chiều cao tầng mặt giữa (G'-Sn)	65,91	3,63	65,18	4,18	0,170
5	Chiều cao tầng mặt dưới (Sn-Me')	71,49	3,12	67,74	3,83	< 0,001
6	Chiều cao tai (Sa-Sba)	63,03	3,39	60,29	4,66	< 0,001
7	Chiều cao mũi (N'-Sn)	50,03	2,49	50,53	3,04	0,193

Kiểm định Independent-Samples T-Test

Nhận xét: Hai kích thước dọc trên khuôn mặt là chiều cao tầng mặt giữa và chiều cao mũi, sự khác biệt giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). 5 kích thước dọc còn lại ở nam giới đều lớn hơn ở nữ một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 2. Giá trị trung bình một số kích thước ngang khuôn mặt theo giới.

TT	Kích thước	Nam (n = 110)		Nữ (n = 105)		Giá trị p
		X (mm)	SD	X (mm)	SD	
1	Chiều rộng thái dương (Ft'-Ft')	131,84	5,73	128,64	5,81	< 0,001
2	Chiều rộng xương gò má (Zy'-Zy')	146,27	6,73	140,92	6,10	< 0,001
3	Chiều rộng xương hàm dưới (Go'-Go')	124,93	6,34	121,53	5,44	< 0,001
4	Khoảng gian giữa hai khóe mắt ngoài (Ex-Ex)	97,39	4,33	96,26	6,59	0,137
5	Khoảng gian giữa hai khóe mắt trong (En-En)	38,63	3,04	36,50	4,09	< 0,001
6	Chiều rộng mắt (Ex-En)	29,38	1,90	29,88	4,08	0,247
7	Chiều rộng mũi (Al-Al)	43,79	2,69	41,79	2,71	< 0,001
8	Chiều rộng miệng (Ch-Ch)	51,49	3,07	51,40	3,02	0,824

Kiểm định Independent-Samples T-Test

Nhận xét: Sự khác biệt giữa nam và nữ không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) ở 3 kích thước ngang trên khuôn mặt là khoảng gian giữa hai khóe mắt ngoài, chiều rộng mắt và chiều rộng miệng. 5 kích thước ngang còn lại ở nam giới đều lớn hơn ở nữ một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3. Giá trị trung bình một số góc đo khuôn mặt theo giới.

TT	Góc đo	Nam (n = 110)		Nữ (n = 105)		Giá trị p
		X (°)	SD	X (°)	SD	
1	Góc đường viền mặt	10,76	3,30	11,17	3,28	0,359
2	Góc mặt	90,75	2,29	90,44	2,57	0,347
3	Góc mũi-mặt	30,67	3,28	30,72	3,12	0,916
4	Góc mũi-cằm	133,39	3,15	136,25	2,48	< 0,001
5	Góc trán-mũi	136,16	4,90	129,18	4,88	< 0,001
6	Góc mũi-môi	91,90	6,02	93,28	3,58	0,043
7	Góc hai môi	140,82	8,14	138,50	5,97	0,018
8	Góc môi-cằm	138,06	7,47	141,03	4,95	0,001

Kiểm định Independent-Samples T-Test

Nhận xét: Phần lớn giá trị trung bình góc đo đánh giá độ nhô của mặt bên nam và nữ không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cả 4 góc đo ở vùng lõm, lõm của đường viền mặt bên có sự khác biệt giới tính mang ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Kích thước dọc khuôn mặt là phép đo tuyến tính các thành phần của mặt được giới hạn dựa vào một số điểm mốc tham chiếu thuộc đường giữa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các kích thước dọc ở người nam có giá trị trung bình lớn hơn của người nữ, phần nhiều trong số đó có ý nghĩa thống kê.

Khi nhìn trực diện, chiều cao mặt sinh lý và chiều cao mặt hình thái là hai loại kích thước dọc cho ấn tượng đầu tiên về hình thái khuôn mặt. Cả hai số đo giống nhau ở mốc giới hạn dưới là điểm Menton ngoài da, khác nhau ở mốc giới hạn trên. Kết quả đo đặc của chúng tôi cho biết giá trị trung bình hai chiều cao này của nam giới lớn hơn của nữ giới một cách có ý nghĩa thống kê. Điều này giống với nhận định của một số nghiên cứu tương tự [6], [7].

Cả hai giới trong mẫu nghiên cứu này có cùng đặc điểm là tăng mặt dưới có kích

thước lớn nhất, tăng mặt trên có kích thước nhỏ nhất. Thứ bậc này có thể xem là phù hợp với sự tăng trưởng sọ mặt theo chiều dọc. Sự khác biệt giữa hai giới ở chiều cao tăng mặt trên được nhận thấy ở bảng 1, khi mà giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của kích thước này ở đối tượng nam lớn hơn ở nữ một cách đáng kể. Điều này có thể là do vị trí điểm trichion (Tr) nằm trên đường chân tóc, mà đường chân tóc lại rất hay thay đổi và thường được cho là khác nhau giữa hai giới. Giống với nghiên cứu của Asghari và cộng sự ở người Iran [8], nam nữ sinh viên trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có chiều cao tăng mặt giữa tương đương nhau. Nghiên cứu của nhóm tác giả người Ấn Độ cũng gợi ý rằng chiều cao tăng mặt giữa có thể được sử dụng như một trong những phép đo nhân trắc để ước tính chiều cao của tai [9]. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về giới tính ở số đo chiều cao mũi, điều này xảy ra tương tự trong nghiên cứu trên người Ấn của Gupta và cộng sự [10].

- Xét về kích thước ngang đo trên ảnh chuẩn hóa theo giới, kết quả mà chúng tôi ghi nhận được ở bảng 1 chỉ ra rằng phần nhiều cấu trúc trên khuôn mặt người nam có chiều rộng lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với người nữ. Điều này giống

với nhận định của một số nghiên cứu tương tự [11], [12].

Khi so sánh giá trị trung bình kích thước ngang với một số nghiên cứu tương tự được thực hiện trong và ngoài nước, chúng tôi nhận thấy có sự chênh lệch ở nhiều cặp so sánh. Chẳng hạn như giá trị trung bình của chiều rộng xương gò má, chiều rộng xương hàm dưới chúng tôi đo được (lần lượt ở nam là 146,27 mm và 124,93 mm, ở nữ là 140,92 mm và 121,53 mm) nhỏ hơn kết quả số đo tương ứng trong nghiên cứu ở người Kinh độ tuổi 18-25 của Hoàng Thị Đợi (lần lượt ở nam là 147,34 mm và 127,15 mm, ở nữ là 142,94 mm và 121,74 mm) [12], và lớn hơn kết quả số đo tương ứng trong nghiên cứu ở người Việt của Farkas và cộng sự (lần lượt ở nam là 144,0 mm và 110,4 mm, ở nữ là 134,3 mm và 104,8 mm) [13]. Hay như là: chúng tôi ghi nhận chiều rộng miệng có giá trị trung bình ở nam dù lớn hơn ở nữ nhưng không mang ý nghĩa thống kê; còn nghiên cứu của Nguyễn Lê Hùng ghi nhận KT này ở nam giới lớn hơn nữ giới [6]; trong khi đó nghiên cứu của Farkas và cộng sự ghi nhận điều ngược lại, chiều rộng miệng của nữ người Việt có giá trị trung bình lớn hơn của nam người Việt [13]. Qua đây có thể đưa ra gợi ý rằng khác biệt về hình thái khuôn mặt của nhóm cá thể khác nhau về chủng tộc, địa lý sẽ thể hiện rõ ở đặc điểm kích thước ngang mô mềm khuôn mặt.

- Độ nhô của mặt bên là khái niệm mô tả độ dốc hoặc độ nghiêng của khuôn mặt trong mặt cắt đứng dọc. Trên ảnh chụp mặt bên bệnh nhân ở tư thế đầu tự nhiên, độ nhô mặt chủ yếu chịu ảnh hưởng của tầng mặt giữa và tầng mặt dưới. Do đó, để tìm hiểu về đặc điểm hình thái khuôn mặt này, người ta thường đo đặc 4 số đo góc có thành phần liên quan đến một hoặc cả hai cấu trúc thuộc về

hai tầng mặt vừa nêu.

Khi so sánh giá trị trung bình góc đường viền mặt, chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt về giới tính mang ý nghĩa thống kê. Kết quả số đo góc mặt của hai giới cho biết: xét ở mức trung bình, cả đối tượng nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi đều có điểm pogonion trên da ở vị trí bình thường, không quá nhô trước, không quá lùi sau. Giá trị đo được của góc mũi-mặt mặt ở đối tượng nam, nữ trong nghiên cứu của chúng tôi này cho biết trên mặt cắt đứng dọc, khoảng cách từ cánh mũi đến đầu mũi của họ tương đối ngắn. Điều này phù hợp với đặc điểm của đại đa số người Việt Nam là có mũi không cao. Chỉ góc mũi-cằm của nữ sinh viên lớn hơn của nam sinh viên trong nghiên cứu này một cách có ý nghĩa thống kê ($136,25^\circ \pm 2,48^\circ$ so với $133,39^\circ \pm 3,15^\circ$). Nguyễn Lê Hùng nghiên cứu trên đối tượng sinh viên người Kinh độ tuổi 18-25 năm 2017 cũng có nhận xét tương tự như của chúng tôi: góc đo mũi-cằm ở nữ lớn hơn ở nam ($135,54^\circ \pm 4,50^\circ$ so với $133,90^\circ \pm 4,31^\circ$) [6].

Đường viền mặt bên có số lượng lớn các điểm mốc có thể được xác định bằng mắt thường. Đường nối các điểm mốc đó hầu như không bao giờ thẳng mà có xu hướng cong ra ngoài hoặc vào trong. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng số đo góc thể hiện mối quan hệ giữa các đỉnh và đáy nhấp nhô trên đường viền mặt bên để tìm hiểu độ tù của ba khu vực lõm (vùng trán-mũi, vùng mũi-môi, vùng môi-cằm) và một khu vực lồi (vùng môi hai). Kết quả của chúng tôi ghi nhận đặc điểm hình thái ở những vùng này có khác biệt mang ý nghĩa thống kê ở hai giới: độ tù của vùng trán-mũi có xu hướng tăng ở người nam, hay nói cách khác độ lõm vùng này của nữ giới quan sát rõ hơn so với nam giới; mũi người nữ có xu hướng hếch hơn và môi trên

cong lên trên hơn so với người nam; hai môi của người nữ nhô hơn so với nam; điểm trước nhất vùng cằm ở người nữ có khuynh hướng nằm sau hơn so với ở người nam.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này sử dụng dữ liệu đo đặc trên ảnh chụp chuẩn hóa khuôn mặt để tìm hiểu một số đặc điểm hình thái học của nam, nữ lứa tuổi thanh niên. Các kích thước dọc và ngang của nam giới thường lớn hơn của nữ giới. Độ nhô của mặt bên người nam và nữ thường không quá khác nhau. Tuy nhiên đặc điểm hình thái theo chiều trước-sau của mô mềm ở vùng lõm, lõm thuộc đường viền mặt bên có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa hai giới. Biên độ dao động của các giá trị trung bình liên quan đến giới tính có thể được trình bày dưới dạng biểu đồ đa giác để cung cấp cho nhà chỉnh hình răng mặt lâm sàng một cơ sở để định lượng và định vị trí các biến dạng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lee W. et al.** (2015), "Development of Head Forms and an Anthropometric Sizing Analysis System for Head-Related Product Designs", Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting, 59(1), p. 1419-1422.
2. **Spradley M.K.** (2021), "Use of craniometric data to facilitate migrant identifications at the United States/Mexico border", American Journal of Physical Anthropology, 175(2), p. 486-496.
3. **Ayaz I. et al.** (2020), "Accuracy and reliability of 2-dimensional photography versus 3-dimensional soft tissue imaging", Imaging Science in Dentistry, 50(1), p. 15-22.
4. **Farkas L.G. et al.** (2005), "International anthropometric study of facial morphology in various ethnic groups/races", The Journal of Craniofacial Surgery, 16(4), p. 615-646.
5. **Carvalho Rosas Gomes L. de et al.** (2013), "Photographic assessment of cephalometric measurements", The Angle Orthodontist, 83(6), p. 1049-1058.
6. **Nguyễn Lê Hùng** (2020), Nghiên cứu đặc điểm hình thái đầu mặt ở người kinh 18-25 tuổi để ứng dụng trong y học, Luận án Tiến sĩ Y học - chuyên ngành Răng Hàm Mặt, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
7. **Trần Tuấn Anh** (2017), Nghiên cứu một số đặc điểm hình thái, chỉ số đầu-mặt ở một nhóm người Việt độ tuổi từ 18-25 có khớp cắn bình thường và khuôn mặt hài hoà, Luận án Tiến sĩ Y học - chuyên ngành Răng Hàm Mặt, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
8. **Asghari A. et al.** (2014), "Photographic facial soft tissue analysis of healthy Iranian young adults: anthropometric and angular measurements", Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 28, p. 49.
9. **Airan M. et al.** (2017), "Correlating the Ear Length and Ear Width with Mid Facial Height: A Mophometric Study", Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research, 5(12), p. 19-21.
10. **Gupta S. et al.** (2019), "Baseline data of facial parameters in the population of Haryana: An anthropometric study", Journal of Forensic Dental Sciences, 11(1), p. 28-34.
11. **Lê Hoàng Anh và cs.** (2017), "Đặc điểm hình thái khuôn mặt ở một nhóm sinh viên độ tuổi 18 - 25 trên ảnh kỹ thuật số chuẩn hóa", Tạp chí Y - Dược học Quân sự, (Số chuyên đề Hình thái học), tr. 404-409.
12. **Hoàng Thị Đợi** (2020), Xây dựng tiêu chuẩn đánh giá khuôn mặt hài hòa cho người dân tộc Kinh độ tuổi 18 – 25, Luận án Tiến sĩ Y học - chuyên ngành Răng Hàm Mặt, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
13. **Farkas L.G., Katic M.J., Forrest C.R.** (2005), "International anthropometric study of facial morphology in various ethnic groups/races", Journal of Craniofacial Surgery, 16(4), p. 615-646.

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU VÒNG NỐI BỊT - CHẬU NGOÀI TRÊN NGƯỜI VIỆT NAM

Trang Mạnh Khôi¹, Nguyễn Tiến Đạt², Nguyễn Minh Kỳ¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Vòng nối bịt – chậu ngoài là nhánh nối giữa hai hệ thống có lưu lượng máu lớn là bó mạch chậu ngoài và bó mạch bịt, vòng nối bịt - chậu ngoài dễ dàng bị tổn thương làm mất máu ồ ạt trong những trường hợp gãy xương ổ cối và gãy ngành chậu mu, gãy tử cung cao. Do đó, nghiên cứu về giải phẫu vòng nối bịt – chậu ngoài là rất cần thiết.

Mục tiêu: Khảo sát các đặc điểm giải phẫu vòng nối bịt – chậu ngoài ở người Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 30 mẫu bao gồm 6 mẫu từ 3 xác tươi và 24 mẫu từ 12 xác ướp Formol tại bộ môn Giải Phẫu Học trường Đại học Y Dược TP.HCM.

Kết quả: Tất cả 30 mẫu nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành phẫu tích, tần suất vòng nối bịt chậu ngoài là 56,67%. Đường kính trung bình của vòng nối dạng động mạch và tĩnh mạch lần lượt là $2,05 \pm 0,97$ mm và $2,46 \pm 0,42$ mm. Điểm xuất phát vòng nối nằm trên ngành chậu mu, cách khớp mu $57,78 \pm 7,81$ mm, cách gai chậu trước trên cùng bên $75,53 \pm 5,35$ mm, cách dây chằng bẹn $20,44 \pm 2,48$ mm. Điểm tận vòng nối nằm trên lỗ bịt, cách khớp mu $54,15 \pm 8,25$ mm,

cách gai chậu trước trên cùng bên $100,8 \pm 11,15$ mm, cách dây chằng bẹn $41,55 \pm 6,51$ mm. Khoảng cách của vòng nối bịt - ngoài so với các mốc giải phẫu lân cận không phụ thuộc giới tính. Với những kết quả của nghiên cứu này sẽ góp phần rất lớn tiên đoán nguyên nhân gây chảy máu, mất máu trong các trường hợp gãy ngành chậu mu.

Kết luận: Vòng nối bịt – chậu ngoài có vị trí giải phẫu đặc biệt, thường xuất hiện trong phẫu trường của các phẫu thuật kết hợp xương ổ cối bằng lối trước. Nắm được giải phẫu của vòng nối bịt - chậu ngoài là điều bắt buộc để hạn chế tối đa tai biến với phẫu thuật viên chỉnh hình.

Từ khóa: vòng nối bịt – chậu ngoài, bó mạch chậu ngoài, bó mạch bịt.

SUMMARY

ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF THE OBTURATOR-EXTERNAL ILIAC JUNCTION IN VIETNAMESE ADULTS

Background: The obturator-external iliac junction is a branch connecting two systems with large blood flow, the external iliac bundle and the obturator vessel, the obturator-external iliac junction is easily damaged. The damage causes massive blood loss in the cases of acetabular and pubic iliac fractures, causing high curvature of death. Therefore, the study of the obturator-external iliac anastomosis is very necessary.

Objective: To study the anatomical characteristics of obturator-external iliac anastomosis in Vietnamese people.

¹Bộ môn Giải Phẫu Học – Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Chấn Thương Chỉnh Hình – Bệnh viện Đa Khoa Xuyên Á Đức Hoà

Chịu trách nhiệm chính: Trang Mạnh Khôi

Email: tmkhoi@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 14/06/2023

Subjects and research methods: 30 samples including 6 samples from 3 fresh corpses and 24 samples from 12 Formol mummies at the Department of Anatomy, University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City.

Results: All 30 samples of our study were dissected, the frequency of external iliac obturator cuff was 56.67%. The mean diameters of the arterial and venous anastomosis were 2.05 ± 0.97 mm and 2.46 ± 0.42 mm, respectively. The origin of the anastomosis is located on the pubic iliac branch, 57.78 ± 7.81 mm from the pubic joint, 75.53 ± 5.35 mm from the anterior superior iliac spine, and 20.44 ± 2.48 mm from the inguinal ligament. The anastomosis endpoint is located on the obturator foramen, 54.15 ± 8.25 mm from the pubic joint, 100.8 ± 11.15 mm from the anterior superior iliac spine, and 41.55 ± 6.51 mm from the inguinal ligament. The distance of the obturator-outer anastomosis relative to neighboring anatomical landmarks does not depend on gender. The results of this study will greatly contribute to predicting the cause of bleeding and blood loss in cases of pelvic branch fracture.

Conclusion: The obturator-external iliac anastomosis has a special anatomical position, often appearing in the anatomical field of the anterior approach. Understanding the anatomy of the obturator-external iliac anastomosis is imperative to minimize complications with orthopedic surgeons.

Keywords: obturator-external iliac junction, external iliac vessel bundle, obturator vessel bundle

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các chấn thương và gãy xương khung chậu, chảy máu vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trong các trường hợp

chấn thương và gãy xương khung chậu^(1,2). Trong số đó có một nguồn chảy máu luôn tiềm tàng, đó là sự tồn tại của vòng nối mạch máu bất thường giữa bó mạch bịt và bó mạch chậu ngoài nằm phía sau ngành chậu mu^(3,4,5).

Do có vị trí giải phẫu đặc biệt và là nhánh nối giữa hai hệ thống có lưu lượng máu lớn là bó mạch chậu ngoài và bó mạch bịt (xuất phát từ bó mạch chậu trong), vòng nối bịt - chậu ngoài dễ dàng bị tổn thương trong những trường hợp gãy xương ổ cối và gãy ngành chậu mu, gây mất máu ồ ạt⁽⁶⁾.

Đến nay trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về giải phẫu vòng nối – bịt - chậu ngoài. Tuy nhiên các kết quả về tần suất, hình thái của cấu trúc này vẫn không nhất quán thậm chí có khác biệt lớn giữa các tác giả^{(5),(7)}. Hơn nữa ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào, trong bối cảnh chấn thương, gãy xương khung chậu ngày càng tăng và các phẫu thuật khung chậu ngày càng phổ biến. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu để khảo sát đặc điểm giải phẫu ứng dụng vòng nối bịt – chậu ngoài trên người Việt Nam, góp phần cung cấp thêm thông tin để các đồng nghiệp tham khảo.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi đã tiến hành phẫu tích 15 khung chậu (30 mẫu nửa chậu), bao gồm 6 mẫu từ 3 xác tươi và 24 mẫu từ 12 xác ướp Formol tại bộ môn Giải Phẫu Học trường Đại học Y Dược TP.HCM.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Đối tượng nghiên cứu là xác ướp Formol người Việt Nam tuổi bất kỳ

Tiêu chuẩn loại trừ

Các mẫu có chấn thương làm thay đổi cấu trúc xương, phần mềm vùng khung chậu.

Các bệnh lý bẩm sinh làm thay đổi cấu trúc hình thái mạch máu của cơ thể nói chung và vùng chậu bẹn nói riêng.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu. Mẫu nghiên cứu gồm 30 mẫu bao gồm 6 mẫu từ 3 xác tươi và 24 mẫu từ 12 xác ướp Formol.

Y đức. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu sau khi được sự phê duyệt của hội đồng Y đức Đại học Y dược TP.HCM. Nghiên cứu được

thực hiện trên xác tại Bộ môn Giải phẫu Đại học Y dược TP.HCM. Các thông tin cá nhân được mã hóa, kết quả nghiên cứu không thể kết nối được với thông tin cá nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tần suất vòng nối – chậu ngoài

Trong tất cả các mẫu trong nghiên cứu, số mẫu có tồn tại vòng nối bịt - chậu ngoài chiếm hơn một nửa, tỉ lệ 56,67%. Và giới tính và bên của mẫu nửa chậu không ảnh hưởng đến tần suất của vòng nối bịt - chậu ngoài.

Vòng nối dạng tĩnh mạch chiếm ưu thế hơn so với dạng động mạch. Toàn bộ các mẫu có xuất hiện vòng nối động mạch đều có đi kèm một vòng nối tĩnh mạch, không mẫu nào có dạng động mạch đơn độc (Bảng 1).

Bảng 1. Tần suất vòng nối theo dạng động mạch và tĩnh mạch

Dạng vòng nối	Số lượng	Tỉ lệ
Tĩnh mạch đơn độc	15/30	50%
Động mạch đơn độc	0/30	0%
Tĩnh mạch + động mạch	2/30	6,67%

Đường đi của vòng nối bịt – chậu ngoài

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả vòng nối bịt - chậu ngoài dạng tĩnh mạch đều xuất phát từ tĩnh mạch chậu ngoài, tất cả vòng nối dạng động mạch đều xuất phát từ động mạch thượng vị dưới.

Vòng nối tĩnh mạch ít di động, dính vào màng xương và đi sát phía sau ngành chậu mu. Vòng nối dạng động mạch có đường đi dài hơn dạng tĩnh mạch. Vòng nối dạng động mạch cũng ít đi sát ngành chậu mu hơn, di động tự do hơn dạng tĩnh mạch.

Đường kính vòng nối bịt – chậu ngoài

Chúng tôi chọn một điểm trên vòng nối cách 0,5 cm từ vị trí xuất phát của vòng nối trên bó mạch chậu ngoài (hoặc bó mạch thượng vị dưới). Đo đường kính dẹt D0 (mm) của vòng nối tại điểm này rồi suy ra đường kính vòng nối. Biến Dv (mm) dành cho vòng nối tĩnh mạch, biến Da (mm) dành cho vòng nối động mạch. Kết quả thu được đường trung bình của vòng nối dạng tĩnh mạch là $2,46 \pm 0,42$ mm. Đường kính trung bình của vòng nối dạng động mạch là $2,05 \pm 0,97$ mm. (Bảng 2)

Bảng 2. Đường kính vòng nối bít - chậu ngoài

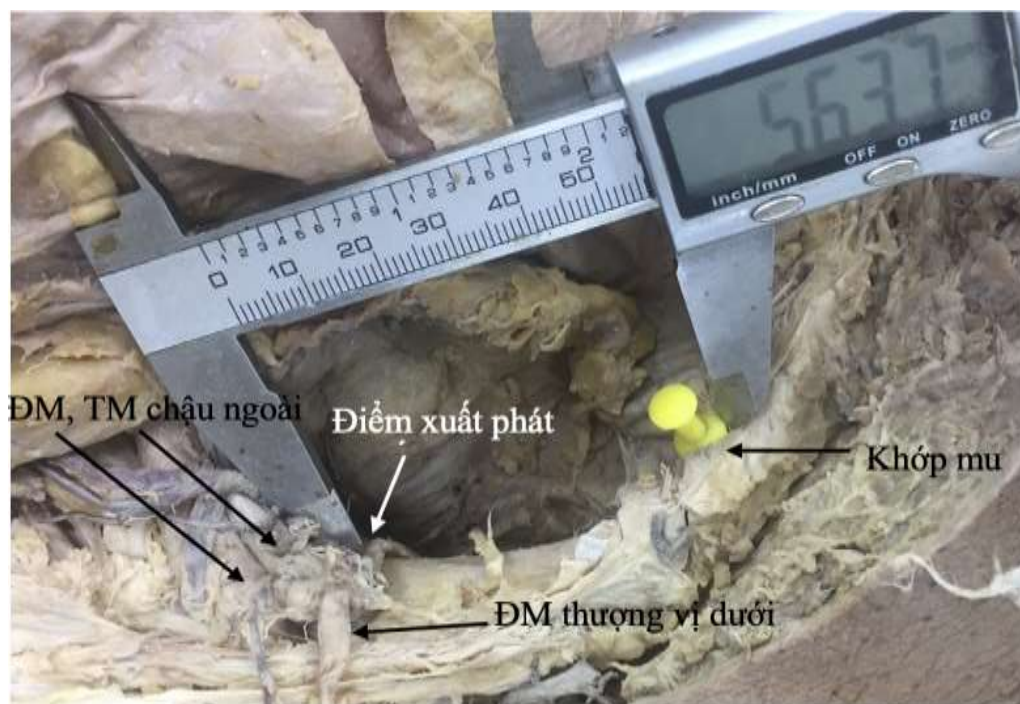
Đường kính D	Số mẫu	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)	Trung bình (mm)	Độ lệch chuẩn
Tĩnh mạch (Dv)	17	1,67	3,05	2,46	0,42
Động mạch (Da)	2	1,36	2,73	2,05	0,97

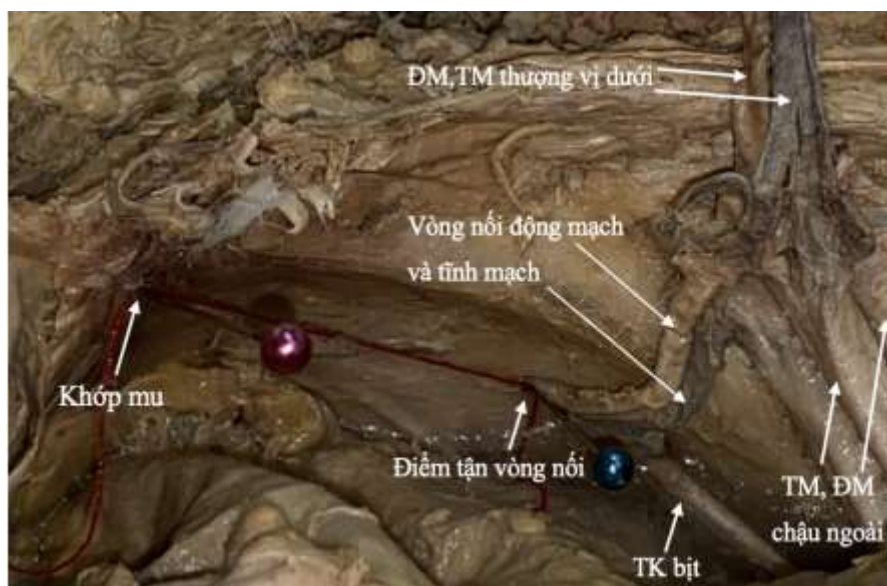
Vị trí vòng nối bít – chậu ngoài

- **Khoảng cách từ vòng nối bít – chậu ngoài đến khớp mu**

Trong 17 mẫu có vòng nối bít - chậu ngoài, chúng tôi đo khoảng cách M1 (mm) từ điểm xuất phát của vòng nối trên bó mạch chậu ngoài (hoặc bó mạch thượng vị dưới) đến khớp mu dọc theo ngành chậu mu (Hình 1). Khoảng cách M2 (mm) từ điểm tận của vòng nối trên bó mạch bít đến khớp mu dọc

theo ngành chậu mu. (Hình 2). Khoảng cách trung bình từ điểm xuất phát vòng nối đến khớp mu là 57,78 mm (từ 44,62 đến 73,4 mm), khoảng cách này chênh lệch lớn giữa các mẫu với nhau, thể hiện qua độ lệch chuẩn 7,81 mm. Khoảng cách trung bình từ điểm tận vòng nối đến khớp mu là 54,15 mm (từ 40,30 đến 75,77 mm), khoảng cách này chênh lệch lớn giữa các mẫu với nhau, thể hiện qua độ lệch chuẩn 8,25 mm.

**Hình 1. Khoảng cách từ điểm xuất phát vòng nối đến khớp mu**

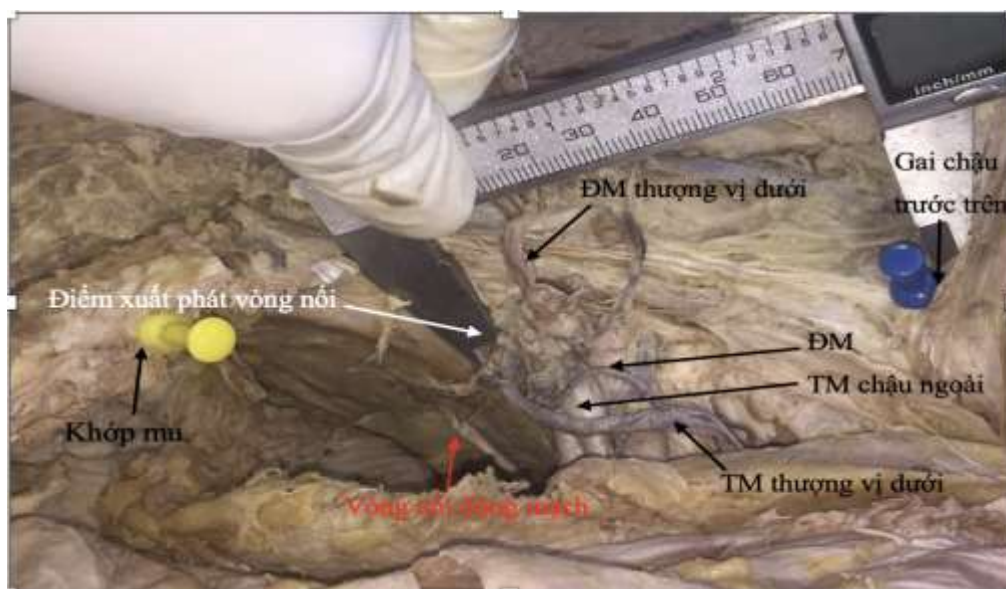


Hình 2. Khoảng cách từ điểm tận vòng nối đến khớp mu

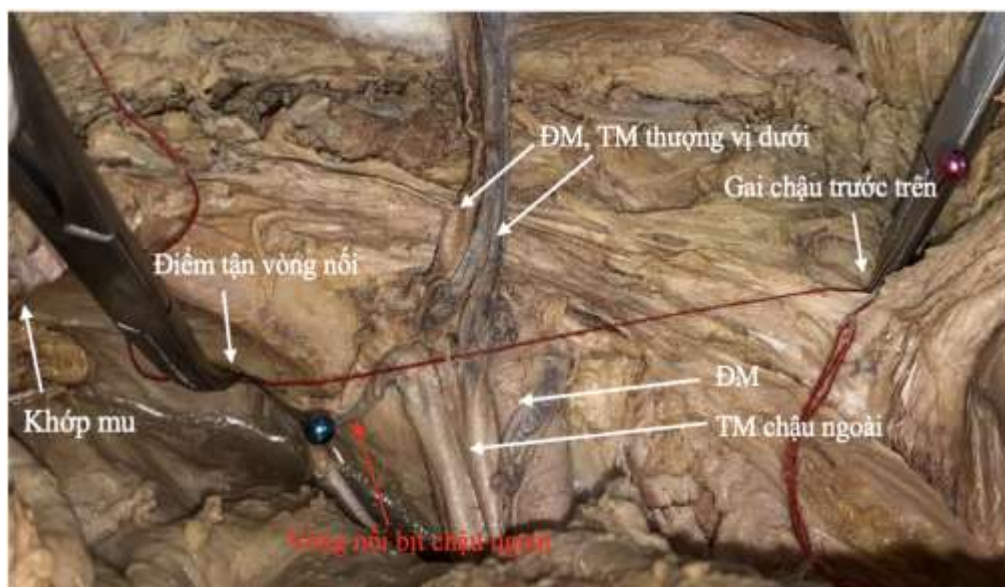
-Khoảng cách từ vòng nối bịt - chậu ngoài đến gai chậu trước trên

Chúng tôi đo khoảng cách G1 (mm) từ điểm xuất phát của vòng nối trên bó mạch mạch chậu ngoài (hoặc bó mạch thượng vị

dưới) đến gai chậu trước trên cùng bên (Hình 4). Khoảng cách G2 (mm) từ điểm tận của vòng nối trên bó mạch bịt đến gai chậu trước trên cùng bên. (Hình 5)



Hình 4. Khoảng cách từ điểm xuất phát vòng nối đến gai chậu trước trên



Hình 5. Khoảng cách từ điểm tận vòng nối đến gai chậu trước trên

- **Khoảng cách từ vòng nối bện - chậu ngoài đến dây chằng bện.** 2,48 mm (từ 16,16 đến 24,82 mm). Khoảng cách trung bình từ điểm tận vòng nối đến dây chằng bện là $41,55 \pm 6,51$ mm (từ 28,7 đến 54,55 mm). (Bảng 3)

Trong 17 mẫu có vòng nối bện - chậu ngoài: Khoảng cách trung bình từ điểm xuất phát vòng nối đến dây chằng bện là $20,44 \pm$

Bảng 3. Khoảng cách từ vòng nối đến dây chằng bện

Khoảng cách đến dây chằng bện	Số mẫu	Nhỏ nhất (mm)	Lớn nhất (mm)	Trung bình (mm)	Độ lệch chuẩn
Điểm xuất phát vòng nối (B1)	17	16,16	24,82	20,44	2,48
Điểm tận vòng nối (Ba)	17	28,70	54,55	41,55	6,51

IV. BÀN LUẬN

Tần suất chung vòng nối bện – chậu ngoài

Với sự phát triển của các phẫu thuật chỉnh hình, tổng quát, ngoại niệu liên quan đến vùng chậu trước, vòng nối bện - chậu ngoài đã được nhiều tác giả khảo sát trên nhiều chủng tộc dân số khác nhau. Có thể thấy sự chênh lệch về tần suất xuất hiện của vòng nối bện - chậu ngoài giữa các nghiên cứu khác nhau trên thế giới là khá lớn, thấp nhất là 20,37%, cao nhất lên đến 83%^(8,9,10).

Trong nghiên cứu này, tần suất chung của vòng nối bện - chậu ngoài là 56,67%. Kết quả này có sự tương đồng với với nghiên cứu của K. Sandeep 2019 (58,33%), H. Yan 2016 (58%) và G. Okcu 2004 (61%).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giới tính và bên trái phải không ảnh hưởng đến tần suất vòng nối bện - chậu ngoài. G. Okcu 2014 cũng cho kết luận tương tự.

Tần suất vòng nối bện – chậu ngoài dạng động mạch và tĩnh mạch

Về tỉ lệ giữa vòng nổi bật - chậu ngoài dạng tĩnh mạch và dạng động mạch, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự ưu thế hơn của dạng tĩnh mạch so với động mạch. Ngoài ra, toàn bộ trường hợp vòng nổi dạng động mạch đều có vòng nổi dạng tĩnh mạch đi kèm, không mẫu nào có vòng nổi động mạch đơn độc. Sandeep Kashyap (2009) cũng cho kết quả tương tự với hình thái tĩnh mạch vượt trội hơn động mạch và tần suất vòng nổi động mạch đơn độc là 0%. Trong hầu hết các nghiên cứu trên xác, các tác giả khác cũng đều kết luận có sự ưu thế của hình thái tĩnh mạch so với động mạch.

Đường đi của vòng nổi bật – chậu ngoài.

Vòng nổi bật - chậu ngoài xuất phát từ bó mạch chậu ngoài hoặc bó mạch thượng vị dưới, điểm xuất phát nằm ở mặt trước hoặc mặt trong bó mạch, ngay giao điểm của bó mạch chậu ngoài với ngành chậu mu, phía trên dây chằng bẹn. Sau đó vòng nổi đi sát phía sau ngành chậu mu, hơi hướng ra sau và vào đường giữa, rồi nổi vào bó mạch bật, ngay chỗ trước khi bó mạch bật và thần kinh bật chui vào lỗ bật. Các hình thái vòng nổi khác nhau đều có đường đi giống nhau. Các tác giả S. Darmanis (2007), S. Kashyap (2019) và M.M Du (2020) cũng mô tả tương tự về đường đi của vòng nổi^{(8),(11,12)}.

Chúng tôi ghi nhận các vòng nổi dạng tĩnh mạch rất kém di động, luôn đi sát phía sau xương và dính vào màng xương của ngành chậu mu. Vòng nổi động mạch có đường đi dài hơn và tương đối di động hơn.

Đường kính của vòng nổi bật – chậu ngoài.

Nghiên cứu của chúng tôi có số liệu kích thước trung bình của vòng nổi bật - chậu ngoài khá tương đồng với các tác giả Meng meng du (2019), T.F.O Leite (2017). Như vậy, đa số vòng nổi là các động mạch hoặc tĩnh mạch kích thước nhỏ khoảng 2 đến 3 mm. Các nhánh này tuy nhỏ nhưng là nhánh trực tiếp của hệ thống động mạch, tĩnh mạch chậu ngoài, những mạch máu có lưu lượng và áp lực máu rất lớn, vì vậy khi vô tình cắt phải, chảy máu ồ ạt là hoàn toàn có thể xảy ra. Kích thước nhỏ sẽ làm cho các nhánh này khó được tìm thấy và dễ bị bỏ qua hơn trong phẫu thuật, trong khi nguy cơ chảy máu tiềm tàng của chúng là rất lớn. Tuy nhiên, khi đã tìm thấy, với kích thước nhỏ của vòng nổi bật - chậu ngoài, phẫu thuật viên có thể lựa chọn phương pháp cột thắt bằng chỉ hay đốt điện là kiểm soát được cấu trúc này.

Vị trí vòng nổi bật – chậu ngoài

- Khoảng cách từ vòng nổi đến khớp mu

Khoảng cách trung bình từ vòng nổi bật - chậu ngoài đến khớp mu trong các nghiên cứu trên thế giới dao động trong khoảng 40 đến 70 mm. Trong từng nghiên cứu, số liệu giữa các mẫu cũng có sự chênh lệch lớn thể hiện qua độ lệch chuẩn cao. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng lớn với Meng-meng Du (2020) và Guvenir Okcu (2004).

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khoảng cách từ vòng nổi bật - chậu ngoài đến khớp mu không phụ thuộc giới tính. Theo tác giả Guvenir Okcu (2004) và T.B.O Leite (2017) cũng cho kết luận tương tự^{(7),(9)}.

- Khoảng cách từ vòng nổi bịt – chậu ngoài đến gai chậu trước trên và đến dây chằng bẹn.

Các khoảng cách trên không phụ thuộc giới tính. Với số liệu trong nghiên cứu này, phẫu thuật viên sẽ có thêm nhiều cách để tìm kiếm hai đầu vòng nổi bịt - chậu ngoài dựa vào các mốc giải phẫu lân cận, trong phẫu thuật kết hợp xương khung chậu hoặc trong phẫu thuật cầm máu. Điểm xuất phát của vòng nổi trên bó mạch chậu ngoài (hoặc bó mạch thượng vị dưới) nằm cách gai chậu trước trên cùng bên từ 6 đến 8 cm, phía sau dây chằng bẹn khoảng 2 cm. Điểm tận của vòng nổi trên bó mạch bịt cách gai chậu trước trên cùng bên từ 8 đến 12 cm, phía sau dây chằng bẹn từ 3 đến 5 cm.

V. KẾT LUẬN

Vòng nổi bịt - chậu ngoài xuất phát từ bó mạch chậu ngoài hoặc bó mạch thượng vị dưới, điểm xuất phát nằm ở mặt trước hoặc mặt trong bó mạch, ngay giao điểm của bó mạch chậu ngoài với ngành chậu mu, phía trên dây chằng bẹn. Sau đó vòng nổi đi phía sau ngành chậu mu, hơi hướng ra sau và vào đường giữa, rồi nổi vào bó mạch bịt, ngay chỗ trước khi bó mạch bịt và thần kinh bịt chui vào lỗ bịt. Vòng nổi tĩnh mạch kém di động, đi sát phía sau ngành chậu mu hơn vòng nổi động mạch. Chúng tôi đã tiến hành phẫu tích trên 30 mẫu, tần suất vòng nổi bịt chậu ngoài là 56,67%. Đường kính trung bình của vòng nổi dạng động mạch và tĩnh mạch lần lượt là $2,05 \pm 0,97$ mm và $2,46 \pm 0,42$ mm. Điểm xuất phát vòng nổi nằm trên ngành chậu mu, cách khớp mu $57,78 \pm 7,81$ mm, cách gai chậu trước trên cùng bên

$75,53 \pm 5,35$ mm, cách dây chằng bẹn $20,44 \pm 2,48$ mm. Điểm tận vòng nổi nằm trên lỗ bịt, cách khớp mu $54,15 \pm 8,25$ mm, cách gai chậu trước trên cùng bên $100,8 \pm 11,15$ mm, cách dây chằng bẹn $41,55 \pm 6,51$ mm. Khoảng cách của vòng nổi bịt - ngoài so với các mốc giải phẫu lân cận không phụ thuộc giới tính. Với những kết quả của nghiên cứu này sẽ góp phần rất lớn tiên đoán nguyên nhân gây chảy máu, mất máu trong các trường hợp gãy ngành chậu mu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Boutefnouchet T., Bassett J., Patil S.** (2016), "Anatomy and Clinical Relevance of the 'Corona Mortis': A Review of the Literature and Current Aspects of Management". *Journal of Orthopedics & Rheumatology*, 3, pp. 5.
2. **Chen H.-T., et al.** (2019), "Trends and predictors of mortality in unstable pelvic ring fracture: a 10-year experience with a multidisciplinary institutional protocol". *World Journal of Emergency Surgery*, 14 (1), pp. 61.
3. **Berberoglu M., et al.** (2001), "Corona mortis". *Surgical Endoscopy*, 15 (1), pp. 72-75.
4. **Eftychios P., et al.** (2018), "Corona Mortis: Surgical Anatomy, Physiology and Clinical Significance". *International Journal of New Technology and Research*, 4 (3).
5. **Noussios G., et al.** (2020), "The Anatomical Characteristics of Corona Mortis: A Systematic Review of the Literature and Its Clinical Importance in Hernia Repair". *Journal of clinical medicine research*, 12 (2), pp. 108-114.

6. **Garrido-Gómez J., et al.** (2012), "Corona mortis artery avulsion due to a stable pubic ramus fracture". *Orthopedics*, 35 (1), pp. e80-2.
7. **Sanna B., et al.** (2017), "The Prevalence and Morphology of the Corona Mortis (Crown of Death): A Meta-Analysis with Implications in Abdominal Wall and Pelvic Surgery". *Injury*, 49.
8. **Darmanis S., et al.** (2007), "Corona mortis: an anatomical study with clinical implications in approaches to the pelvis and acetabulum". *Clin Anat*, 20 (4), pp. 433-9.
9. **Okcu G., et al.** (2004), "The incidence and location of corona mortis: a study on 75 cadavers". *Acta Orthop Scand*, 75 (1), pp. 53-5.
10. **Rusu M. C., et al.** (2010), "Anatomical considerations on the corona mortis". *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 32 (1), pp. 17-24.
11. **Du M. M., et al.** (2020), "Safety Precautions for the Corona Mortis using Minimally Invasive Ilioinguinal Approach in Treatment of Anterior Pelvic Ring Fracture". *Orthop Surg*, 12 (3), pp. 957-963.
12. **Nayak S. B., et al.** (2016), "A South Indian cadaveric study on obturator neurovascular bundle with a special emphasis on high prevalence of 'venous corona mortis'". 47 (7), pp. 1452-1455.

ÁP DỤNG KỸ THUẬT BẢO QUẢN XÁC MỀM THIEL CẢI TIẾN TRÊN XÁC ĐỘNG VẬT

Bùi Tiến Dũng¹, Nguyễn Văn Điều¹, Hoàng Tiến Vinh¹,
Trần Ngọc Anh¹, Lê Gia Vinh¹, Đặng Tiến Trường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Áp dụng và đánh giá hiệu quả kỹ thuật bảo quản xác mềm theo phương pháp Thiel cải tiến trên động vật trong điều kiện thực tế tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp: Tiến hành nghiên cứu trên 4 cá thể thỏ và 1 cá thể chó khỏe mạnh đảm bảo các tiêu chí về cân nặng và sức khỏe. Nghiên cứu thực hiện theo phương pháp thực nghiệm khoa học và đánh giá kết quả.

Kết quả: Đã áp dụng thành công kỹ thuật bảo quản xác mềm Thiel cải tiến trên động vật; Bước đầu đánh giá chất lượng của xác động vật bảo quản trong vòng 2 tháng bảo quản về các tiêu chí: tổ chức bảo quản mềm mại, các khớp có biên độ vận động tốt; Da có màu hồng nhạt; Xác bảo quản không có mùi khó chịu hăng cay của Formaldehyde hoặc các mùi bất thường khác; Dịch bảo quản chuyển màu vàng nâu, xuất hiện một vài cặn lắng trong quá trình bảo quản cần được vớt bỏ.

Kết luận: Kỹ thuật bảo quản xác mềm theo phương pháp Thiel cải tiến đã được áp dụng thành công trên cá thể thỏ và chó, chất lượng xác động vật bảo quản tốt. Nghiên cứu tạo tiền đề cho áp dụng kỹ thuật trên người, phục vụ huấn luyện đào tạo và nghiên cứu y học.

Từ khóa: Kỹ thuật bảo quản xác của Thiel, kỹ thuật bảo quản thi thể Thiel cải tiến.

SUMMARY

APPLYING MODIFICATION OF THIEL TECHNIQUE ON ANIMALS

Purpose: To apply and assess the modification of Thiel method on animals in Viet Nam.

Material and method: Four rabbits and one dog are conformed research requirement about weight and health. Research is conducted by experimentalized method; Combine data analysis, summarize experience.

Results: Successful application of improved Thiel method to animals; Assessing the quality of soft-embalming animals after preserving on two months: Tissue and muscles texture is good, the range of motion of joints are wide; Skin have natural colors; Odor does not cause disturbance and pungence of formaldehyde; Animal cadavers turned to light brown and had some sediments which need to be removed.

Conclusion The technique of preserving soft carcasses according to the improved Thiel method has been successfully applied on rabbits and dogs, the quality of animal carcasses is good. The research sets the stage for the application of the technique directly on human remains, for training and medical research.

Keywords: Thiel embalming technique, modification of Thiel embalming technique.

¹Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Trường

Email: truongdtvmmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 05/06/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, trên thế giới có nhiều phương pháp bảo quản xác, trong đó 2 phương pháp bảo quản phổ biến nhất tại Việt Nam là kỹ thuật bảo quản thi thể đông lạnh và kỹ thuật sử dụng formol làm chất bảo quản chính. Kỹ thuật bảo quản đông lạnh xác mang lại những trải nghiệm phẫu thuật rất tốt cho phẫu thuật viên, tuy nhiên kỹ thuật này yêu cầu phải có máy móc, thiết bị hiện đại và thi thể không thể tái sử dụng nhiều lần và lâu dài, [1], [2]. Đặc biệt là ở những nước có khí hậu nóng ẩm như Việt Nam thì thời gian sử dụng càng ngắn hơn. Bảo quản xác bằng formol là phương pháp bảo quản phổ biến nhất, sử dụng Formaldehyde có nồng độ cao, mùi khó chịu, ảnh hưởng đến sức khỏe người tiếp xúc, trong khi tổ chức mô không giữ được màu sắc và độ mềm mại, ảnh hưởng lớn đến trải nghiệm khi phẫu thuật [3]. Hiện nay, trên thế giới đã phát triển các kỹ thuật bảo quản thi thể mềm gồm nhiều kỹ thuật khác nhau như bảo quản bằng phenol, glutaraldehyde... [4], [5]. Trong đó, kỹ thuật bảo quản của Thiel là một kỹ thuật bảo quản xác mềm nổi bật, đã và đang được nghiên cứu ứng dụng nhiều trên thế giới với ưu điểm như giảm rất thấp nồng độ formaldehyde trong dung dịch bảo quản, tái sử dụng thi thể được nhiều lần trong thời gian dài, độ mềm dẻo các phần cơ thể giống như người sống, màu của các mô như cơ, mạch máu, các tạng được giữ rất tự nhiên, có tính ứng dụng cao trong giảng dạy, phẫu thuật thực nghiệm và tận dụng được nguồn xác hiến [6]. Thực tế, nhiều tác giả sau này đã có nhiều cải tiến so với kỹ thuật Thiel kinh điển về các tiêu chí: nồng độ của các chất trong hỗn hợp bảo quản, cách kết hợp và cách tạo ra các hỗn hợp hóa chất, cách bơm hóa chất, thời gian ngâm nhưng vẫn đảm bảo chất lượng như kỹ

thuật bảo quản Thiel kinh điển [7], [8], [9]. Với tình hình thực tiễn tại Việt Nam và Học viện Quân y, chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng kỹ thuật bảo quản xác mềm Thiel cải tiến trên thi thể động vật thực nghiệm theo tác giả Hammer [9] với mục tiêu: Áp dụng và đánh giá kỹ thuật bảo quản xác mềm Thiel cải tiến trên xác động vật trong điều kiện thực tế ở Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Tiến hành nghiên cứu trên 4 cá thể thỏ (có trọng lượng từ 4-6 kg) và 1 cá thể chó khỏe mạnh (có trọng lượng 15 kg). Các cá thể động vật được lựa chọn đảm bảo cân nặng thích hợp, không có bất thường lớn về mạch máu dẫn tới thất bại khi truyền dịch bảo quản.

2.2. Phương pháp: Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp thực nghiệm khoa học; Tổng kết quy trình gồm năm bước:

Bước 1: Chuẩn bị động vật: Động vật được vệ sinh sạch sẽ, không có bất thường, khiếm khuyết ở các bộ phận trong cơ thể, đủ cân nặng theo yêu cầu (Thỏ: 2-4 Kg; Chó: 10-15 Kg). Cố định chắc động vật trên giá sắt để động vật nằm ngửa. Lấy 1 ống KCl 500mg/5mL với liều gây độc (30-35 mg K+/kg) cho cả thỏ và chó [10] vào bơm tiêm 10mL, chọc kim nằm ngang và bên trái mũi ức 2-3 cm. Sau 5-10 phút đánh giá tiêu chí tử vong: Động vật ngừng thở, không cảm thấy tiếng tim và mạch máu đập.

Bước 2: Bộc lộ động mạch đùi và cố định kim luôn: Đặt xác động vật nằm ngửa. Rạch da theo đường đi của động mạch từ giữa nếp lằn bẹn đến lồi cầu trong của xương đùi. Đường rạch da có độ sâu 3-4 mm từ phía dưới dây cung đùi 1cm (0,5 cm) xuống dưới 3-4 cm (2cm) đối với chó (thỏ). Sau khi thấy

động mạch tiến hành bóc tách tổ chức xơ xung quanh, bóc tách xong luồn 2 sợi chỉ dài xuống dưới sau đó kéo động mạch lên [11]. Dùng kim luồn có kích thước phù hợp (đối với thỏ: 22-24G; đối với chó: 14-16G) để luồn vào trong lòng động mạch. Đặt 2 kim luồn theo 2 hướng: hướng về phía ngọn chi bên bậc lộ động mạch và hướng về phía trung tâm cơ thể, buộc cố định chắc ống nhựa vào động mạch. Lưu ý không thắt chặt quá làm bít chặt ống.

Bước 3: Bơm hóa chất vào xác: Tiến hành pha hóa chất theo công thức của tác giả

Hammer [9], tính lượng hóa chất bơm tương ứng với khối lượng xác động vật bảo quản. Tiến hành bơm hóa chất cho đến khi đạt yêu cầu: hóa chất ngấm đều vào tổ chức, xuất hiện tình trạng phù căng ở các tổ chức mô, lớp keratin ở da hoặc móng bong ra, dịch thoát ra khỏi các lỗ, hốc tự nhiên.

2.3. Dụng cụ và hóa chất:

2.3.1. Dụng cụ: Bộ dụng cụ phẫu tích cơ bản, 01 thùng nhựa có dung tích 30L, 01 thùng nhựa có dung tích 50L.

2.3.2. Hóa chất:

Bảng 1. Công thức pha hóa chất bơm vào động mạch theo tác giả Hammer

Hóa chất	Lượng dùng cho 1 người có khối lượng 70kg	Lượng dùng cho 1 thỏ có khối lượng 3kg	Lượng dùng cho 1 chó có khối lượng 15 kg
Amonium nitrat	2 Kg	0,086 Kg	0,43 Kg
Potassium nitrate	0,5 Kg	0,021 Kg	0,11 Kg
Acid boric	0,3 Kg	0,013 Kg	0,064 Kg
4-chloro-3methylphenol	0,03 Kg	0,0013 Kg	0,0064 Kg
Ethylene glycol	3,5 L	0,15 L	0,75 L
Formol 37%	0,82 L	0,035 L	0,175L
Sodium sulfate	0,7 Kg	0,03 Kg	0,15 Kg
Nước cất	10 L	0,429 L	2,14 L

Bước 4: Ngâm xác vào hóa chất: Chuẩn bị hóa chất ngâm theo công thức của tác giả Hammer. Lượng hóa chất ngâm cần dùng là 24,32L để ngâm 4 xác thỏ trong thùng 30L và 38L để ngâm 1 xác chó trong thùng 50L. Sau đó, tiến hành ngâm xác động vật trong

vòng 2 tháng, bảo đảm ngập hoàn toàn xác trong dung dịch [9]. Theo dõi định kỳ 2 lần/tuần trong về các tiêu chí: mùi, chất lượng dịch bảo quản, tình trạng da lông, độ mềm mại của tổ chức.

Bảng 2: Công thức pha hóa chất ngâm xác theo tác giả Hammer

Hóa chất	Lượng hóa chất 228L ngâm 2 xác người	Lượng hóa chất 24,32L vào xô 30L ngâm 4 xác thỏ	Lượng hóa chất 38L cho thùng 50L ngâm 1 xác chó
Amonium nitrat	20 Kg	2,13 Kg	3,34 Kg
Acid boric	6 Kg	0,64 Kg	1 Kg
Ethylene glycol	22 L	1,16 L	3,66 L

Formol 37%	10,8 L	1,15 L	1,8 L
Potassium nitrate	10 Kg	1,06 Kg	1,66 Kg
Sodium sulfate	20 Kg	2,13 Kg	3,34 Kg
4-chloro-3methylphenol	0,19 Kg	0,02 Kg	0,032 Kg
Nước cất	200 L	13,64 L	36,8 L

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Áp dụng thành công kỹ thuật bảo quản xác mềm Thiel cải tiến của tác giả Hammer lên xác thỏ và xác chó. Xác động vật và dịch bảo quản được theo dõi định kì 2 tuần/ lần trong thời gian bảo quản 2 tháng.

Bảng 4. Đặc điểm về mùi của xác bảo quản

Thời gian	Mùi
Tuần thứ 2	Không thấy có mùi kích thích, khó chịu và mùi hăng cay của Formaldehyde. Không xuất hiện các mùi bất thường khác
Tuần thứ 4	Không thấy có mùi kích thích, khó chịu và mùi hăng cay của Formaldehyde. Không xuất hiện các mùi bất thường khác
Tuần thứ 6	Không thấy có mùi kích thích, khó chịu và mùi hăng cay của Formaldehyde. Không xuất hiện các mùi bất thường khác
Tuần thứ 8	Không thấy có mùi kích thích, khó chịu và mùi hăng cay của Formaldehyde. Không xuất hiện các mùi bất thường khác

Nhận xét: Theo dõi định kì 2 tuần/ lần xác bảo quản không thấy có mùi hăng cay của Formol gây khó chịu và các mùi bất thường khác. Phương pháp Thiel sử dụng Formol có nồng độ thấp hơn phương pháp sử dụng Formol là chất bảo quản chính nên dẫn đến nồng độ Formol trong không khí sẽ thấp hơn, từ đó làm giảm những tác động tiêu cực lên người tiếp xúc với xác bảo quản [6]. Và

cụ thể việc theo dõi trong quá trình bảo quản không nhận thấy các tác dụng kích thích của Formol như: mùi hăng cay, chảy nước mắt,... Ngoài ra, cũng không nhận thấy mùi bất thường khác như mùi hôi của việc hoại tử tổ chức, điều này có thể chứng minh một phần cho tác dụng bảo quản tốt của kỹ thuật Thiel cải tiến.

Bảng 5. Tình trạng da, lông của xác thỏ quản quản

Thời gian	Da, lông	Hình ảnh
Tuần thứ 2	- Lông vẫn bám chắc trên bề mặt da, khó dứt lông ra khỏi da - Xuất hiện những bã trắng trên bề mặt da tất cả tiêu bản thỏ bảo quản	 Bã trắng

Tuần thứ 4	- Lông có thể lấy ra khỏi bề mặt da dễ hơn, có thể dứt lông ra khỏi da dễ dàng - Da chuyển màu hồng nhạt	
Tuần thứ 6	- Chỉ cần miết nhẹ thì lông sẽ bong ra khỏi da - Da có màu hồng hơn, mịn, tính co giãn và độ bền của da tốt.	
Tuần thứ 8	- Chỉ cần vuốt nhẹ thì lông sẽ bong ra khỏi da - Da có màu hồng, tính co giãn và độ bền của da tốt.	

Nhận xét: Tình trạng da lông của cả xác thỏ và xác chó đều cho kết quả tốt về màu sắc, độ mịn và độ bền. Về màu sắc của da động vật càng về giai đoạn sau thì da càng trở nên hồng hơn. Điều này lí giải là do trong hóa chất bảo quản sử dụng các muối có đuôi nitrat sẽ kết hợp với myoglobin trong mô tạo

thành nitrosomyoglobin giúp tổ chức có màu hồng [12]. Ngoài ra, trên bề mặt da sẽ xuất hiện những cặn bã trắng bám trên bề mặt da ở tuần thứ 2, bản chất đó chính là sự bong ra của lớp keratin của da tạo thành. Và chính sự bong ra của lớp keratin cũng là nguyên nhân giải thích cho việc càng về sau thì việc loại

bỏ lông ra khỏi bề mặt da của động vật càng trở nên dễ dàng hơn. Về độ bền của da vẫn đánh giá tốt, không nhận thấy sự đứt rách da khi tiến hành loại bỏ lông và dùng nĩa kẹp vào da. Kết quả nghiên cứu thu được tương đồng với báo cáo của tác giả R.Eisma (2013) [7]. Nguyên nhân của đặc điểm này là do kỹ thuật bảo quản Thiel cải tiến mặc dù không

sử dụng nhiều Formol như phương pháp bảo quản với Formol là chất bảo quản chính, nhưng vẫn sử dụng 1 lượng nhỏ Formol, mà Formol được biết đến là chất có tác dụng cố định và liên kết mô tốt nên kỹ thuật vẫn đảm bảo tính bền của tổ chức và cụ thể ở đây là da, không bị đứt rách khi tác động lực vừa phải [13].

Bảng 6. Đặc điểm dịch bảo quản xác

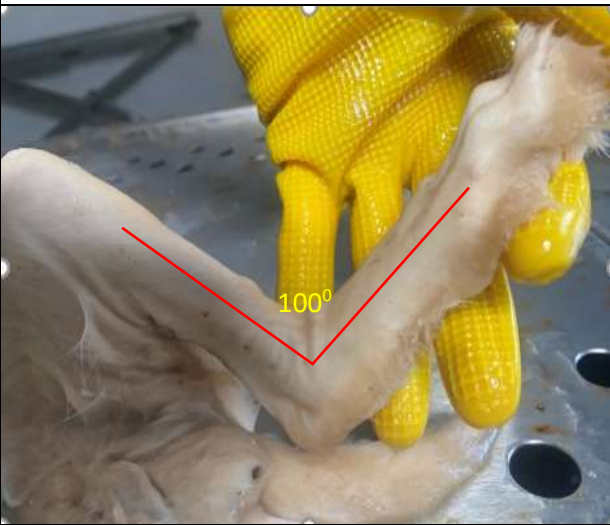
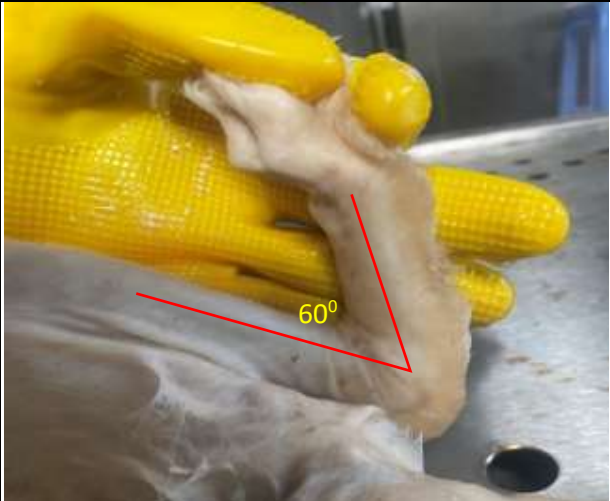
Thời gian	Dung dịch bảo quản	Hình ảnh
Tuần thứ 2	- Dung dịch bảo quản trong, chuyển màu vàng nhạt. - Có nhiều cặn bã trắng trong và trên bề mặt dung dịch. Tiến hành loại bỏ cặn.	
Tuần thứ 4	- Dung dịch bảo quản trong, chuyển màu nâu rõ. - Ít cặn trên bề mặt, tiến hành loại bỏ cặn.	

Tuần thứ 6	- Dịch bảo quản trong, có màu nâu sậm. - Không xuất hiện cặn.	
Tuần thứ 8	- Dịch bảo quản trong, có màu nâu sậm. - Không xuất hiện cặn.	

Nhận xét: Dịch bảo quản có thành phần chủ yếu là muối và các hóa chất khác không màu nên lúc đầu khi mới pha có màu trắng, trong suốt. Nhưng sau 1 thời gian ngâm thấy dịch chuyển sang màu vàng nâu, để càng lâu thì màu càng chuyển nâu sậm hơn, điều này là do sự giáng hoá của hồng cầu trong xác được bảo quản và hiện tượng này cũng giống với báo cáo của các tác giả R. Eisma (2013) [7]. Việc chuyển màu sắc của dịch bảo quản

là hiện tượng bình thường và không làm ảnh hưởng đến quá trình bảo quản. Tuy nhiên, lưu ý rằng trong quá trình ngâm ngoài hiện tượng dịch bảo quản chuyển màu thì cũng sẽ xuất hiện nhiều bã trắng trong lòng và trên bề mặt dung dịch bảo quản giống như xác bảo quản bằng Formol nguyên nhân là do sự bong của các tổ chức keratin ở da. Cần loại bỏ những cặn bã này định kì để không làm ảnh hưởng đến chất lượng của xác bảo quản.

Bảng 7. Độ mềm mại của xác bảo quản

Thời gian	Độ mềm mại của tổ chức	Hình ảnh
Tuần thứ 2	- Khớp còn cứng, biên độ vận động hạn chế (Đối với khớp gối chi sau có biên độ gấp tối đa khoảng 100°) - Cơ còn cứng	
Tuần thứ 4	- Khớp khá cứng, có biên độ vận động tốt hơn (Đối với khớp gối chi sau có biên độ gấp tối đa khoảng 80°) - Cơ khá cứng, bụng của xác bảo quản xẹp lại và mềm mại hơn	
Tuần thứ 6	- Khớp mềm mại, linh hoạt, biên độ vận động rộng (Đối với khớp gối chi sau có biên độ gấp tối đa khoảng 60°). - Cơ mềm mại	

Tuần thứ 8	- Khớp mềm mại, linh hoạt, biên độ vận động rộng (Đối với khớp gối chi sau có biên độ gấp tối đa khoảng 60°). - Cơ mềm mại	

Nhận xét: Cá thể thỏ và xác chó sau khi được gây chết, khi tiến hành bơm và ngâm vào hoá chất có hiện tượng co cứng thi thể sau khi chết. Hiện tượng này vẫn còn xuất hiện sau 2 tuần bảo quản. Tuy nhiên, trong quá trình quan sát trong giai đoạn bảo quản thì các tổ chức sẽ trở mềm mại hơn, khớp vận động linh hoạt hơn theo thời gian. Đặc biệt vào tuần thứ 6 nhận thấy rằng ở cả tiêu bản thỏ và chó đều thấy độ mềm mại của tổ chức, biên độ vận động của khớp gần như đạt tối đa giống tuần thứ 8. Điều này lí giải là do theo thời gian khi các hoá chất ngấm đều vào tổ chức, đặc biệt là acid boric làm cho các mô cơ, dây chằng giảm tính gắn kết với nhau [13] từ đó làm cho mô bảo quản trở nên mềm mại hơn.

IV. KẾT LUẬN

Kỹ thuật bảo quản xác mềm theo phương pháp của Thiel là một phương pháp bảo quản xác được sử dụng và nghiên cứu nhiều trên thế giới, tuy nhiên ở Việt Nam đây vẫn là kỹ

thuật bảo quản xác mới và ít được áp dụng. Kỹ thuật này có nhiều ưu điểm và khắc phục được những nhược điểm của các phương pháp bảo quản xác phổ biến, rất hữu ích cho việc học tập và nghiên cứu giải phẫu, đặc biệt là huấn luyện phẫu thuật thực nghiệm.

Nghiên cứu đã áp dụng thành công kỹ thuật bảo quản xác mềm Thiel cải tiến trên xác động vật; Chất lượng của xác động vật bảo quản sau 2 tháng đáp ứng được các yêu cầu khi bảo quản xác mềm: độ mềm mại của tổ chức bảo quản tốt, các khớp có biên độ vận động tốt, cơ mềm mại; Da có màu hồng nhạt giống với da của xác tươi; Mùi của xác bảo quản không có mùi khó chịu, không thấy sự hăng cay của Formaldehyde; Dịch bảo quản chuyển màu vàng nâu, có một vài cặn lắng trong giai đoạn đầu đã được vớt bỏ.

Tuy nhiên, kỹ thuật cũng có điểm cần đánh giá thêm về các tiêu chí: Làm thêm các xét nghiệm về mô bệnh học và vi sinh vật để đánh giá kỹ hơn về chất lượng xác bảo quản; Xác bảo quản cần được theo dõi trong thời

gian dài hơn để có cái nhìn toàn diện hơn; Cần đánh giá thêm về các mô cơ quan khác như: nội tạng ngực, bụng, não, tủy sống...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Joseph J. Ocel, et al.** (2006), "Formal Procedural Skills Training Using a Fresh Frozen Cadaver Model: A Pilot Study", *Clinical Anatomy*, 19, pp.142–146.
2. **Caroline Messmer, et al.** (2010), "A Technique to Perfuse Cadavers That Extends the Useful Life of Fresh Tissues: The Duke Experience", *Anatomical Sciences Education*, 3, pp.191-194.
3. **R. Eisma, et al.** (2011), "A comparison of Thiel and formalin embalmed cadavers for thyroid surgery training", *The Surgeon, Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 9, pp.142-144.
4. **Gabriel Venne, et al.** (2020), "Qualitative and quantitative comparison of Thiel and phenolbased soft-embalmed cadavers for surgery training", *Anatomia Histologia Embryologia*, pp. 1-10.
5. **P.E. Natekar, et al.** (2012), "A New Embalming Fluid for Preserving Cadavers", *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*, 1(2), pp.76-80.
6. **Walter Thiel** (1992), "The preservation of the whole corpse with natural color", *Anatomisches Institut*, 174(3), pp.185-95.
7. **R. Eisma, et al.** (2013), "From Formalin to Thiel Embalming: What Changes? One Anatomy Department's Experiences", *Clinical Anatomy*, 26, pp.564–571.
8. **Shogo Hayashi, et al.** (2014), "Saturated Salt Solution Method: A Useful Cadaver Embalming for Surgical Skills Training", *Medicine*, 93(27).
9. **Niels Hammer, et al.** (2014), "Comparison of Modified Thiel Embalming and Ethanol-Glycerin Fixation in an Anatomy Environment: Potentials and Limitations of Two Complementary Techniques", *Anatomical Sciences Education*.
10. **C.Y.Bhatkhande, V.D.Joglekar** (1977), "Fatal poisoning by potassium in human and rabbit", *Forensic Science*, 9, pp 33-36.
11. **Học viện Quân y** (2008), "Phẫu thuật thực hành (Giáo trình giảng dạy Đại học), Tập 1", pp.91-95.
12. **Nicolás Ernesto Ottone, et al.** (2016), "Walter Thiel's Embalming Method. Review of Solutions and Applications in Different Fields of Biomedical Research", *International Journal of Morphology*. 34(4), pp1442-1454.
13. **Erich Brenner** (2014), "Human body preservation - old and new techniques", *Anatomical Society*, 224, pp. 316-344.

CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN VỚI THAI CÓ TĂNG KHOẢNG SÁNG SAU GÁY HOẶC CYSTIC HYGROMA VÙNG GÁY BẰNG KỸ THUẬT SNP ARRAY

Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}, Phạm Minh Đức¹, Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2},
Lê Phương Thảo², Trần Danh Cường^{1,2}, Đặng Anh Linh²,
Nguyễn Thị Bích Vân^{1,2}, Nguyễn Thị Mỹ Anh²,
Đoàn Thị Thanh Huyền², Bùi Đức Thắng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá bất thường di truyền ở thai nhi có tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG) hoặc Cystic Hygroma (CH) vùng gáy. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Đối tượng:** 33 thai nhi có kết quả siêu âm tăng KSSG hoặc CH vùng gáy được tiến hành chọc hút lấy mẫu dịch ối để chẩn đoán di truyền trước sinh bằng kỹ thuật SNP array và lập công thức nhiễm sắc thể (karyotyping) tại bệnh viện phụ sản Trung Ương. **Kết quả:** Tỷ lệ biến thể số lượng bản sao (CNV) gây bệnh phát hiện bằng SNP array 21,21% (7/33), trong đó 1 triomy 13, 1 trisomy 18, 1 trisomy 21, 1 monosomy X, 1 khảm 47,XXY 30% và 2 trường hợp phát hiện CNV gây bệnh mà karyotyping không thể phát hiện. Ngoài ra, 3 CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng ở 2 trường hợp mà SNP array phát hiện, karyotyping không thể phát hiện. Tỷ lệ CNV gây bệnh trong từng nhóm: tăng KSSG đơn độc 15% (3/20), CH đơn độc 30% (3/10), tăng KSSG kèm bất thường cấu trúc khác 50% (1/2) và CH kèm bất thường cấu trúc khác là 0% (0/1). **Kết luận:** Tỷ lệ phát hiện CNV gây bệnh bằng SNP array ở thai có tăng KSSG

hoặc CH vùng gáy là 21,21%. Nhóm CH đơn độc có tỷ lệ bất thường di truyền cao hơn so với tăng KSSG đơn độc. Kỹ thuật SNP array cải thiện khả năng phát hiện các bất thường di truyền so với karyotyping. Phối hợp SNP array và karyotyping để tăng hiệu quả chẩn đoán trước sinh đối với thai nhi có tăng KSSG hoặc CH vùng gáy.

Từ khóa: SNP array, chẩn đoán trước sinh, tăng khoảng sáng sau gáy, cystic hygroma

SUMMARY

GENETIC DIAGNOSIS IN FETUSES DETECTED WITH INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY OR CYSTIC HYGROMA OF NUCHAL BY SNP ARRAY

Objective: Assessment of genetic abnormalities of fetus detected with nuchal fluid collections, increased nuchal translucency or cystic hygroma of nuchal. **Methods:** A cross-sectional descriptive. **Subjects:** 33 fetuses detected with nuchal fluid collections on ultrasound performed by amniocentesis for prenatal genetic diagnosis by single nucleotide polymorphism array (SNP array) technique and karyotyping at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology. **Results:** In 33 samples studied, 7 sample with chromosomal abnormalities (1 triomy 13, 1 trisomy 18, 1 trisomy 21, 1 monosomy X, 1 mosaic 47,XXY and In samples with normal karyotype, SNP array detected 2 samples with pathogenic copy

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 21/05/2023

Ngày duyệt bài: 09/06/2023

number variations. In addition, 3 CNVs of unknown clinical significance (VUS) in 2 cases detected by SNP array, karyotyping could not be detected. Among the 4 groups of abnormal ultrasound category, chromosomal abnormalities were identified by SNP-array in 15% (3/20) with single increased nuchal translucency, 30 (3/10) with single cystic hygroma, 50% (1/2) with increased nuchal translucency combined with system structural abnormalities and 0% (0/1) with cystic hygroma combined with system structural abnormalities. **Conclusion:** The rate of pathogenic CNV detection in fetus detected with nuchal fluid collections, increased nuchal translucency versus cystic hygroma by SNP array is 21,12%. Single cystic hygroma had a higher rate of genetic abnormalities than single increased nuchal translucency. SNP array is superior to karyotyping in detecting chromosomal imbalances. The combination of both techniques SNP array and karyotyping increases the ability to prenatal diagnose of fetal with nuchal fluid collections, increased nuchal translucency or cystic hygroma of nuchal.

Keywords: SNP array, prenatal diagnosis, increased nuchal translucency, cystic hygroma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng sáng sau gáy (KSSG) đề cập đến sự tích tụ chất lỏng ở phía sau cổ của thai nhi. Phép đo KSSG trong khoảng thời gian từ 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Độ dày của KSSG tăng lên có liên quan đến các khuyết tật về cấu trúc của thai nhi, bất thường về nhiễm sắc thể và rối loạn di truyền khác. Một số dị tật bẩm sinh, chủ yếu liên quan đến bệnh tim bẩm sinh, thoát vị cơ hoành và khe hở hàm mặt, tăng lên ở những trường hợp có KSSG $\geq 3,5$ mm.¹ Các thể dị bội phổ biến, bao gồm thể ba nhiễm sắc thể 21, 18 và 13 và thể đơn nhiễm sắc thể X, là những bất

thường nhiễm sắc thể chính liên quan đến tăng KSSG. Rối loạn di truyền cũng đã được báo cáo liên quan đến tăng KSSG. Các tình trạng phổ biến nhất bao gồm hội chứng Noonan, hội chứng Smith–Lemli–Opitz và tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.²

Cystic Hygroma (CH) đại diện cho sự bất thường về phát triển của hệ thống bạch huyết, được đặc trưng bởi chất lỏng giàu protein nằm ở vùng gáy, phía sau và xung quanh cổ thai nhi, có thể kéo dài chiều dài của thai nhi và cho thấy các vách ngăn. Nó được tìm thấy ở 1:285 thai nhi và phát sinh từ sự tắc nghẽn mạch bạch huyết cổ và có thể tiến triển thành phù thai.³ Cystic hygroma vùng gáy được báo cáo là có liên quan đến đột biến lệch bội của thai nhi trong 50-80% trường hợp, phổ biến nhất là hội chứng Turner.⁴ Ngoài ra còn liên quan đến một số bất thường và hội chứng khác như: Apert, Cornelia de Lange, Fryns, Noonan, Pena Shokeir...

Cải tiến liên tục về độ phân giải siêu âm đã làm cho việc phát hiện các bất thường của thai nhi trong thai kỳ dễ dàng hơn và cũng đã cải thiện tỷ lệ phát hiện và phân biệt giữa tăng KSSG và CH. Tuy nhiên, tiên lượng của tăng KSSG và CH bị ảnh hưởng bởi kết quả có bất thường di truyền và dị tật cấu trúc khác kèm theo hay không? Mặc dù vậy, nghiên cứu các bất thường di truyền ở thai có tăng KSSG và CH vùng gáy, đặc biệt là các biến thể số lượng bản sao (CNV) còn rất ít.

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: “Đánh giá bất thường di truyền trên thai nhi có bất thường tăng khoảng sáng sau gáy hoặc cystic hygroma”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 33 thai có kết quả siêu âm KSSG $\geq 3,5$ mm hoặc có CH

vùng gáy được chỉ định chọc ối chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện phụ sản Trung Ương, được xét nghiệm SNP array và lập karyotype.

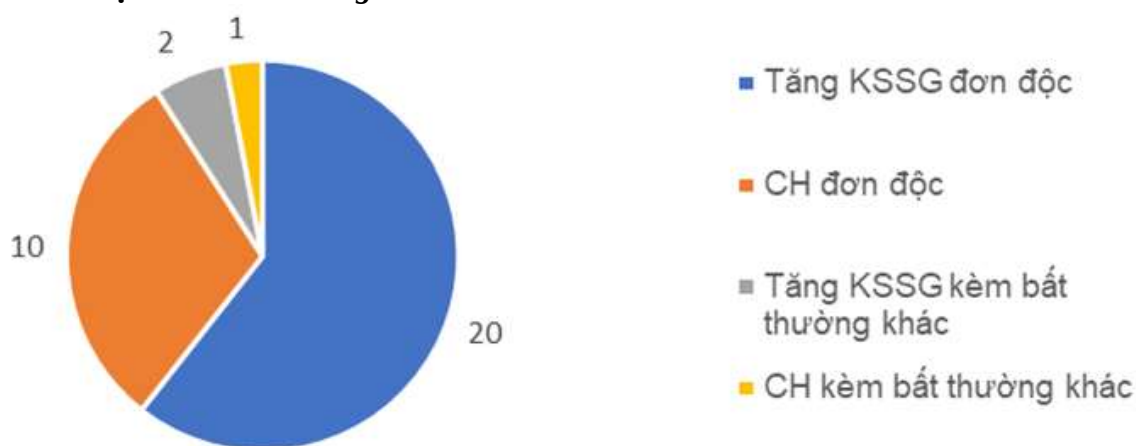
Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang. Các thai thuộc đối tượng nghiên cứu sẽ được chọc hút 20 ml mẫu dịch ối. Mẫu dịch ối được chia làm 2 phần, một phần được nuôi cấy tế bào yếu ối để phân tích karyotype theo tiêu chuẩn ISCN 2020. Phần còn lại thực hiện kỹ thuật SNP array theo

quy trình của hãng Affymetrix, quét tín hiệu huỳnh quang nhờ hệ thống GeneChip™ System 3000 Dx v2 với loại chip 750K (chứa 750.000 markers, bao gồm 200.000 SNP, phủ toàn bộ bộ gen bao gồm 80% các gen, CNV được xác định với ngưỡng phân tích tối thiểu 25 markers và kích thước khoảng hơn 50kb đối với mất đoạn và 200kb đối với nhân đoạn), phân tích kết quả bằng phần mềm ChAS 4.2 dựa trên các cơ sở dữ liệu nguồn mở Decipher, Clinvar, OMIM.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm bất thường siêu âm



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm bất thường siêu âm thai

Trong mẫu nghiên cứu, có 20 trường hợp tăng KSSG đơn độc, có 10 trường hợp CH đơn độc, 2 trường hợp tăng KSSG kết hợp bất thường khác, 1 trường hợp CH kết hợp bất thường khác.

3.1.2. Tuổi mẹ

Bảng 3.1. Tuổi mẹ theo nhóm tuổi

Phân loại theo nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ
<20 tuổi	0	0
20-34 tuổi	22	66,67%
>= 35 tuổi	11	33,33%
Tổng	33	100

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của mẹ là $32.06 \pm 9,42$ tuổi. Tuổi thấp nhất 24 tuổi, cao nhất là 41 tuổi

3.2. Kết quả phân tích di truyền

Bảng 3.2. Kết quả phát hiện bất thường di truyền có ý nghĩa lâm sàng.

STT	Mã	Kiểu hình	Công thức NST	Kết quả SNP Microarray
1	139	CH (4,6 mm)	47,XY,+21	arr(21)x3
2	142	KSSG 4.1mm	47,XY,+18	arr(18)x3
3	166	Tăng KSSG, thoát vị rốn	47,XX,+13	arr(13)x3
4	202	CH (4,6mm)	45,X	arr(X)x1
5	214	KSSG 3,9mm	46,XY[38]/ 47,XXY[16]	arr[GRCh38] Xp22.33q28(251.888_156.003.433)x1~2 [30] (Khảm 30 % tăng đoạn Xp22.33q28 kích thước 155,5 Mb)
6	129	KSSG 3,8 mm	46,XX	arr[GRCh38] 16p11.2q11.2(31,915,765_46,516,487)x3 (Tăng đoạn 16p11.2q11.2 kích thước 14,6 Mb)
7	241	CH	46,XX	arr[GRCh38] 16p11.2(31,948,817_35,080,978)x3 (Tăng đoạn 16p11.2 kích thước 3,1 Mb)

Nhận xét: SNP array đã phát hiện 7 CNV gây bệnh trong đó có 5 CNV là lệch bội nhiễm sắc thể (1 trisomy 13, 1 trisomy 18, 1 trisomy 21, 1 monosomy X, 1 khảm 47,XXY 30%) và 2 CNV (đột biến cấu trúc NST) gây bệnh mà karyotyping không phát hiện được. Karyotype chỉ phát hiện 5 trường hợp liên quan với lệch bội NST.

Bảng 3.3. Đặc điểm các biến thể CNV (đột biến cấu trúc NST) gây bệnh

STT	Mã	Bất thường siêm âm	Công thức array	Kích thước (kpb)	Số marker	Số gen	Gen OMIM	Phân loại CNV
5	129	KSSG 3,8 mm	arr[GRCh38] 16p11.2q11.2 (31,915,765_46,516,487)x3	14600	508	23	2	P
14	241	CH	arr[GRCh38] 16p11.2 (31,948,817_35,080,978)x3	3132	166	15	1	P

(P: gây bệnh)

Nhận xét: SNP array đã phát hiện 2 CNV gây bệnh ở 2 trường hợp mà karyotype không phát hiện được. CNV tăng đoạn 14,6 Mb trên nhiễm sắc thể số 16 ở băng 16p11.2q11.2 ở 508 marker chứa 23 gen, có 2 báo cáo trên OMIM. CNV tăng đoạn 3,1 Mb trên nhiễm

sắc thể số 16 ở băng 16p11.2 ở 166 marker chứa 15 gen, có 1 báo cáo trên OMIM

Ngoài 7 trường hợp có CNV gây bệnh, SNP array đã phát hiện thêm 2 trường hợp với 3 CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (mà karyotype cũng không phát hiện được).

Bảng 3.4. Đặc điểm các biến thể CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (VUS)

STT	Mã	Bất thường siêu âm	Công thức array	Kích thước (kpb)	Số marker	Số gen	Gen OMIM
1	126	CH	arr[GRCh38]9q34.11q34.12 (129152224_130727848)x1	1576	440	29	19
2	129	KSSG 3.8mm	arr[GRCh38] 8q11.1 (46,030,039_47,060,130)x3	1030	228	2	1
			arr[GRCh38] 10p11.21 (36,928,473_37,747,486)x3	819	196	3	1

Nhận xét: SNP đã phát hiện 3 CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của 2 trường hợp. Các CNV thường chưa đủ dữ liệu để kết luận phân loại tuy nhiên đã có những báo cáo lâm sàng phù hợp. Ví dụ, trường hợp mã 126, CNV mất đoạn có kích thước 1576 kpb chứa 4 Morbid Gen: EXOSC2 (thể trạng thấp,

giảm thính lực, viêm võng mạc sắc tố), ASS1 (Citrullinemia), TOR1A (rối loạn trương lực cơ), và PRDM12 (liên quan tới rối loạn thần kinh, mất cảm giác tự chủ).

3.3. Tỷ lệ các CNV gây bệnh ở từng nhóm siêu âm

**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ CNV gây bệnh ở từng nhóm bất thường trên siêu âm**

Nhận xét: Trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ CNV gây bệnh ở từng nhóm bất thường trên siêu âm có 3/20 trường hợp tăng KSSG đơn độc, có 3/10 trường hợp CH đơn độc, 1/2 trường hợp tăng KSSG kết hợp bất thường khác, 0/1 trường hợp CH kết hợp bất thường khác.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu khảo sát bất thường di truyền trên thai có tăng KSSG hoặc CH bằng kỹ thuật SNP array trong chẩn đoán trước sinh, được thực hiện trên mẫu dịch ối. Đánh giá bất thường hình thái siêu âm kết hợp các bất

thường di truyền giúp tiên lượng tình trạng thai nhi được hiệu quả. Trên cơ sở dữ liệu OMIM, Clinvar, Decipher, tham chiếu bộ gen người GRCh38, chúng tôi đã phân tích và đánh giá kết quả. Theo ACMG/AMP, CNV được phân loại: gây bệnh, có khả năng gây bệnh, chưa rõ ý nghĩa lâm sàng, có khả năng lành tính và lành tính. Nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện 7 trường hợp CNV gây bệnh và 2 trường hợp có 3 CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (VUS) và không phát hiện trường hợp có CNV có khả năng gây bệnh.

Tỷ lệ phát hiện CNV gây bệnh phát hiện bằng SNP array là 21,21% (7/33). Tỷ lệ này cao hơn tỷ lệ CNV gây bệnh ở thai có bất thường siêu âm theo nghiên cứu của Hailong Huang và cộng sự năm 2022 là 6,8% (55/805).⁵

7 trường hợp có CNV gây bệnh thì có 5 CNV liên quan với lệch bội lần lượt là 1 trisomy 13, 1 trisomy 18, 1 trisomy 21, 1 monosomy X, 1 khảm 47,XXY 30% và 2 trường hợp liên quan với bất thường cấu trúc được phát hiện là CNV gây bệnh mà karyotyping không thể phát hiện. Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể chiếm 71,43% (5/7 trường hợp), trong khi bất thường về cấu trúc là 28,57% (2/7 trường hợp). Kết quả bất thường số lượng nhiễm sắc thể chiếm phần lớn ở thai nhi có tăng KSSG hoặc CH tương tự với nghiên cứu của Francesca Bardi và cộng sự năm 2019 khi bất thường số lượng nhiễm sắc thể chiếm tỷ lệ lớn nhất, tiếp theo là bất thường cấu trúc NST và tỷ lệ nhỏ nhất là bất thường đơn gen, các mức độ CNV liên

quan với đột biến cấu trúc mà karyotyping không thể phát trên thai có tăng KSSG.⁶

Độ tuổi trung bình của mẹ là $32,06 \pm 9,42$ tuổi. Tuổi thấp nhất 24 tuổi, cao nhất là 41 tuổi trong đó: 67,6% (22/33) các trường hợp đều nằm trong lứa tuổi sinh đẻ (20-34 tuổi), 0% (0/33) các trường hợp ở độ tuổi < 20 tuổi và 33,33% (11/33) của những bà mẹ ≥ 35 tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 20 trường hợp tăng KSSG đơn độc, có 10 trường hợp CH đơn độc, 2 trường hợp tăng KSSG kết hợp bất thường khác, 1 trường hợp CH kết hợp bất thường khác. Tỷ lệ CNV gây bệnh trong từng nhóm: tăng KSSG đơn độc 15% (3/20), CH đơn độc 30% (3/10), tăng KSSG kèm bất thường khác 50% (1/2) và CH kèm bất thường khác là 0% (0/1). Nhóm CH đơn độc có tỷ lệ CVN gây bệnh cao hơn so với tăng KSSG đơn độc (30% so với 15%). Tỷ lệ CVN gây bệnh ở nhóm tăng KSSG đơn độc và CH đơn độc có tương tự với nghiên cứu của Gioia Mastromoro và cộng sự năm 2023.⁷

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CVN gây bệnh trong nhóm có CH là 27,27% (3/11). Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Meiyang Cai và cộng sự năm 2022 nghiên cứu, thấy trong số 40 thai nhi mắc CH, SNP array và karyotyping phát hiện 30% (12/40) trường hợp bất thường.⁸ Tỷ lệ bất thường trong nhóm có tăng KSSG là 16% (4/25). Kết quả này tương tự với nghiên cứu Zhu Zhang và cộng sự năm 2019 với tỷ lệ CVN gây bệnh/ khả năng gây bệnh ở thai có KSSG trên 3,5 mm là 16,75% (65/388).⁹

Trong nghiên cứu của chúng tôi, SNP array đã phát hiện 2 đột biến cấu trúc NST được xếp loại CNV gây bệnh ở 2 trường hợp. CNV tăng đoạn 14,6 Mb trên nhiễm sắc thể số 16 ở băng 16p11.2q11.2 ở 508 marker chứa 23 gen, có 2 báo cáo trên OMIM. CNV tăng đoạn 3,1 Mb trên nhiễm sắc thể số 16 ở băng 16p11.2 ở 166 marker chứa 15 gen, có 1 báo cáo trên OMIM. SNP array tăng thêm 6,06% (2/33) khả năng phát hiện bất thường di truyền đối với các trường hợp tăng KSSG và HC nói chung, và tăng thêm 4,16% (1/24) với các trường hợp tăng KSSG nói riêng. Nghiên cứu của Linjuan Su và cộng sự năm 2019 cũng chỉ ra điều tương tự khi array phát hiện 5,5% các trường hợp có CNV gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh mà có kết quả karyotyping bình thường.¹⁰ SNP array nên được khuyến cáo trong thực hiện chẩn đoán trước sinh đối với thai nhi có tăng KSSG nói riêng và có bất thường siêu âm nói chung.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài 7 trường hợp có CNV gây bệnh thì chúng tôi còn phát hiện 2 trường hợp có 3 CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng chiếm 2/33 (6,06%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Hailong Huang và cộng sự năm 2022 khi nghiên cứu ở thai có bất thường siêu âm với 4,3% CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng.⁵ Các CNV thường có kích thước nhỏ và chưa đủ dữ liệu để kết luận phân loại tuy nhiên đã có những báo cáo lâm sàng phù hợp. Ví dụ, trường hợp mã 126, CNV mất đoạn có kích thước 1576 kbp chứa 4 Morbid Gen: EXOSC2 (thể trạng thấp, giảm thính lực, viêm võng mạc sắc tố), ASS1 (Citrullinemia), TOR1A (rối loạn

trương lực cơ), và PRDM12 (liên quan tới rối loạn thần kinh, mất cảm giác tự chủ). Hiện tại khi chưa đủ dữ liệu kết luận nhưng trong tương lai với nhiều ca báo cáo lâm sàng hơn đủ dữ kiện xếp loại CNV. Do đó cần phải cập nhật kiểm tra lại các CNV chưa rõ ý nghĩa lâm sàng hàng năm.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện CNV gây bệnh bằng SNP array ở thai có tăng KSSG hoặc CH là 21,21%.

Nhóm CH đơn độc có tỷ lệ rủi ro bất thường di truyền cao hơn so với tăng KSSG đơn độc (30% so với 15%). Karyotype thì phát hiện được 5/33 trường hợp chiếm 15,15%.

SNP array đã phát hiện tăng thêm 6,06% (2/33) các CNV gây bệnh so với karyotype ở các trường hợp tăng KSSG và HC nói chung, và tăng thêm 4,16% (1/24) với các trường hợp tăng KSSG nói riêng.

Ngoài ra SNP array đã phát hiện thêm 2 trường hợp có 3 CNV được xếp là VUS.

SNP array nên được khuyến cáo trong thực hiện chẩn đoán trước sinh đối với thai nhi có tăng KSSG nói riêng và có bất thường siêu âm nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Michos G, Sotiriadis A, Paraskevaïdis E, et al. Is nuchal translucency measurement feasible in early pregnancy? Hippokratia. 2021;25(4):151-155.
2. Chen CP. Prenatal Diagnosis of Euploid Increased Nuchal Translucency on Fetal

- Ultrasound (I): Noonan Syndrome: Prenatal Diagnosis and Genetic Testing. *J Med Ultrasound*. 2022;30(4):257-260. doi:10.4103/jmu.jmu_78_22
3. **Scholl J, Durfee SM, Russell MA, et al.** First-trimester cystic hygroma: relationship of nuchal translucency thickness and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):551-559. doi:10.1097/AOG.0b013e318264f829
 4. **Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al.** First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):288-294. doi:10.1097/01.AOG.0000173318.54978.1f
 5. **Huang H, Cai M, Xue H, Xu L, Lin N.** Single nucleotide polymorphism array in genetic evaluation of fetal ultrasound abnormalities: a retrospective follow-up study. *Am J Transl Res*. 2022;14(5):3516-3524.
 6. **Bardi F, Bosschieter P, Verheij J, et al.** Is there still a role for nuchal translucency measurement in the changing paradigm of first trimester screening? *Prenat Diagn*. 2020;40(2):197-205. doi:10.1002/pd.5590
 7. **Mastromoro G, Guadagnolo D, Hashemian NK, et al.** A Pain in the Neck: Lessons Learnt from Genetic Testing in Fetuses Detected with Nuchal Fluid Collections, Increased Nuchal Translucency versus Cystic Hygroma—Systematic Review of the Literature, Meta-Analysis and Case Series. *Diagnostics*. 2023;13(1). doi:10.3390/diagnostics13010048
 8. **Cai M, Guo N, Lin N, Huang H, Xu L.** Retrospective analysis of genetic etiology and obstetric outcome of fetal cystic hygroma: A single-center study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(47):e31689. doi:10.1097/MD.00000000000031689
 9. **Zhang Z, Hu T, Wang J, Li Q, Wang H, Liu S.** Prenatal Diagnostic Value of Chromosomal Microarray in Fetuses with Nuchal Translucency Greater than 2.5 mm. *BioMed Res Int*. 2019;2019:6504159. doi:10.1155/2019/6504159
 10. **Su L, Huang H, An G, et al.** Clinical application of chromosomal microarray analysis in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(8):e811. doi:10.1002/mgg3.811

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG CRI DU CHAT BẰNG KỸ THUẬT BOBS

Nguyễn Hoàng Thảo Giang¹, Bùi Đức Thắng², Nguyễn Thành Công²,
Trần Danh Cường^{1,2}, Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2}, Phan Thị Thu Giang²,
Ngô Thị Tuyết Nhung², Ngô Văn Phương², Nguyễn Hoàng Anh²,
Lê Thị Giang², Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1).Xác định tỷ lệ thai hội chứng Cri du chat tại bệnh viện Phụ sản Trung ương bằng kỹ thuật BoBs. 2) Đánh giá giá trị một số phương pháp sàng lọc, chẩn đoán trước sinh để phát hiện thai hội chứng Cri du chat. **Đối tượng nghiên cứu:** mẫu dịch ối của 4268 thai phụ có chỉ định chẩn đoán trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 7/2019 đến tháng 3/2022 có kết quả xét nghiệm karyotype và kết quả BoBs. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong 4268 thai phụ được chọc ối, BoBs phát hiện 8 trường hợp thai mắc hội chứng Cri du chat chiếm tỷ lệ 0,19%. 75% thai Cri du chat có bất thường trên siêu âm, bao gồm: tăng khoảng sáng sau gáy/dày da gáy (giá trị dự báo nguy cơ dương tính (PPV) là 1/312), tứ chứng Fallot (PPV là 1/89), nang đám rối mạch mạc (PPV là 1/75), cằm nhỏ, tắc nghẽn thanh quản gây phù thai, giãn bể thận (PPV là 1/39,5), lỗ tiểu lệch thấp. Khả năng dự báo nguy cơ dương tính đối với hội chứng Cri du chat cho sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính là 1/501, cho sàng lọc NIPT dương tính là 1/222. Karyotyping

không phát hiện được 4/8 trường hợp thai Cri du chat. **Kết luận:** Tỷ lệ thai Cri du chat trong các thai có nguy cơ cao với bất thường di truyền là 0,19%. Hình ảnh bất thường siêu âm của thai Cri du chat bao gồm: tăng khoảng sáng sau gáy/dày da gáy, tứ chứng Fallot, nang đám rối mạch mạc, cằm nhỏ, tắc nghẽn thanh quản gây phù thai, giãn bể thận, lỗ tiểu lệch thấp. Khả năng dự báo nguy cơ dương tính đối với hội chứng Cri du chat cho sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính là 1/501, cho sàng lọc NIPT dương tính là 1/222. Karyotyping không phát hiện được 4/8 trường hợp thai Cri du chat, vì vậy cần kết hợp với kỹ thuật BoBs, microarray để phát hiện các trường hợp thai Cri du chat trong chẩn đoán trước sinh.

Từ khoá: BoBs, Bacs-on-Beads, Cri du chat, vi mất đoạn, chẩn đoán trước sinh.

SUMMARY

PRENATAL DIAGNOSIS OF CRI DU CHAT SYNDROME BY BOBS TECHNIQUE

Objectives: Determination of the pregnancy rate of Cri du chat syndrome at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology using BoBs technique. Evaluation of the effectiveness of a few screening and diagnosis methods to detect Cri du chat syndrome. **Subjects:** Amniotic fluid samples of 4268 pregnant women with indications for prenatal diagnosis at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from July 2019 to March 2022, who were tested with

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

karyotyping and BoBs technique. **Method:** a cross-sectional descriptive study. **Results:** BoBs detected 8 cases with Cri du chat syndrome, accounting for 0.19%. 75% of fetuses with Cri du chat syndrome had abnormalities on ultrasound, including: increased nuchal translucency/nuchal fold (positive predictive value (PPV) is 1/312), tetralogy of Fallot (PPV: 1/89), choroid plexus cyst (PPV: 1/75), micrognathia, laryngeal atresia resulting in hydrops fetalis, pyelectasis (PPV: 1/39.5), and hypospadias. The positive predictive value for Cri du chat syndrome of maternal serum screening tests was 1/501, of NIPT was 1/222. Karyotyping failed to detect 4/8 cases of Cri du chat syndrome. **Conclusions:** The rate of Cri du chat syndrome among high-risk pregnancies with genetic abnormalities was 0,19%. Ultrasound abnormalities of Cri du chat syndrome include: increased nuchal translucency/nuchal fold, tetralogy of Fallot, choroid plexus cyst, micrognathia, laryngeal atresia resulting in hydrops fetalis, pyelectasis, and hypospadias. Maternal serum screening tests and NIPT have low positive predictive values for Cri du chat syndrome. Karyotyping did not detect 4/8 Cri du chat pregnancies, so it should be combined with BoBs technique and microarray to detect Cri du chat syndrome in prenatal diagnosis.

Keywords: BoBs, Bacs-on-Beads, Cri du chat syndrome, microdeletion, prenatal diagnosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cri du chat được mô tả lần đầu bởi Lejeune và cộng sự năm 1963, là rối loạn di truyền do mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể (NST) số 5. Đây là một trong những hội chứng liên quan với bất thường nhiễm sắc thể phổ biến ở người với tỷ lệ lưu hành là 1/37.000 đến 1/50.000 trẻ sinh sống

[1]. Đặc điểm lâm sàng nổi bật nhất của hội chứng này là tiếng khóc có âm sắc cao giống tiếng mèo kêu, thường biến mất trong những năm đầu đời. Các đặc điểm lâm sàng khác bao gồm chậm phát triển thể chất và ngôn ngữ, thiếu năng trí tuệ, đầu nhỏ, có thể gặp dị tật tim, hệ thần kinh, thận, và sinh dục. Hiện tại, hội chứng Cri du chat chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu nào ngoài cải thiện triệu chứng và trị liệu vật lý, ngôn ngữ cho người bệnh. Vì vậy, chẩn đoán sớm hội chứng này trong thời kỳ mang thai là rất cần thiết.

Hiện nay, tại các trung tâm chẩn đoán trước sinh, kỹ thuật di truyền tế bào vẫn được sử dụng như là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các bất thường NST của thai. Kỹ thuật này có thể phát hiện một số trường hợp hội chứng Cri du chat có kích thước mất đoạn lớn hơn 5-10 Mb. Tuy nhiên, nhiều trường hợp mất đoạn nhánh ngắn NST số 5 có kích thước nhỏ < 5Mb- 10Mb không được phát hiện. Kỹ thuật Bacs-on-Beads (BoBs) đã khắc phục nhược điểm này, giúp phát hiện nhanh bất thường số lượng các NST 13, 18, 21, X, Y và 9 hội chứng vi mất đoạn, trong đó có hội chứng Cri du chat. Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã ứng dụng thường quy kỹ thuật BoBs trong chẩn đoán trước sinh từ năm 2016.

Trong giai đoạn trước sinh, hội chứng Cri du chat có thể có những biểu hiện không đặc hiệu như dị tật tim, dị tật hệ thần kinh trung ương trên siêu âm hoặc bất thường nồng độ các chất trên test sàng lọc huyết thanh mẹ. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào báo cáo hình ảnh siêu âm hoặc dấu hiệu trên các xét nghiệm sàng lọc để gợi ý chẩn đoán hội chứng Cri du chat. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ thai hội chứng Cri du chat tại bệnh viện Phụ sản Trung ương bằng kỹ thuật BoBs.*

2. *Đánh giá giá trị một số phương pháp sàng lọc, chẩn đoán trước sinh để phát hiện thai hội chứng Cri du chat.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên mẫu dịch ối của 4268 thai phụ với tuổi thai ≥ 16 tuần, thai sống, có chỉ định chẩn đoán trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 7/2019 đến tháng 3/2022. Chỉ định chọc ối chẩn đoán trước sinh được đưa ra trên các trường hợp thai có nguy cơ cao bất thường di truyền như: tuổi mẹ cao (≥ 35), bất thường trên siêu âm thai, kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ hoặc NIPT nguy cơ cao, tiền sử sinh con dị tật, thai phụ hoặc chồng có bất thường NST...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang, hồi cứu. Mỗi mẫu dịch ối được xét nghiệm di truyền theo 2 phương pháp: Lập karyotype từ tế bào ối nuôi cấy và BoBs. Khoảng 10-15 ml nước ối được nuôi cấy trong 2 flask bằng phương pháp cấy hờ (có 5% CO₂ trong tủ nuôi tế bào 37°C) trong 10-15 ngày. Sau khi thu hoạch và nhuộm bằng G, ít nhất 30 cụm NST ở kỳ giữa được phân tích và lập karyotype dựa theo tiêu chuẩn ISCN 2020.

Khoảng 3-4 ml nước ối chưa nuôi cấy được sử dụng để tách chiết DNA với bộ kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Đức). Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được đánh giá bằng máy NanoDrop 2000 (Thermo Fisher, Mỹ). Sau đó kỹ thuật BoBs được thực hiện với bộ kit Prenatal BoBs (PerkinElmer, Phần Lan): DNA được đánh dấu, tinh sạch,

lai với các bead, rửa và gắn phân tử báo cáo (streptavidin-phycoerythrin). Tín hiệu huỳnh quang được đo bằng hệ thống Luminex 200 và kết quả được phân tích bằng phần mềm BoBsoft 2.0. DNA của người nam và nữ bình thường cũng được đánh dấu và lai để làm đối chứng. Tỷ lệ tín hiệu huỳnh quang của mỗi DNA dò (probe) giữa mẫu và chứng nằm trong khoảng 0,8 đến 1,3 là bình thường; mất đoạn khi tỷ lệ này dưới 0,8 và lặp đoạn khi tỷ lệ này trên 1,3.

Số liệu thu thập sẽ được xử lý và phân tích theo phần mềm SPSS 25.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của các thai phụ được chọc ối

Trong 4268 thai phụ được chọc ối, tuổi thai phụ trung bình là $31,71 \pm 6,11$ năm và tuổi thai trung bình là $19,22 \pm 2,94$ tuần. Chỉ định chẩn đoán trước sinh chiếm tỷ lệ cao nhất là bất thường trên siêu âm thai (53,9%; 2299/4268), tiếp đó là kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ nguy cơ cao (46,9%; 2003/4268), tuổi mẹ cao (6,3%; 269/4268), tiền sử mang thai/sinh con bất thường hoặc bố mẹ mang bất thường nhiễm sắc thể/bệnh di truyền đơn gen (5,4%; 229/4268), kết quả NIPT nguy cơ cao (5,2%; 222/4268), và các chỉ định khác (0,4%; 15/4268). Tỷ lệ thai phụ có từ 2 chỉ định trở lên là 17,2% (736/4268).

3.2. Tỷ lệ thai Cri du chat

Với 4268 thai được chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật BoBs và karyotyping, chúng tôi phát hiện được 8 trường hợp thai mắc hội chứng Cri du chat chiếm tỉ lệ là 0,19% (1/533,5).

3.3. Giá trị sàng lọc, chẩn đoán trước sinh để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

3.3.1. Giá trị của tuổi mẹ để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

Tỷ lệ thai phụ tuổi ≥ 35 mang thai Cri du chat là 0,1% (2/1515), tỷ lệ thai phụ tuổi < 35 mang thai Cri du chat là 0,2% (6/2753).

Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.2. Giá trị của siêu âm thai để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

Bảng 1: Giá trị của siêu âm thai để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

Các phương pháp sàng lọc trước sinh	Tổng	Thai Cri du chat (n=8)	PPV
Bất thường siêu âm	2299	6	
Tứ chứng Fallot	89	1	1/89
Nang đám rối mạch mạc	75	1	1/75
Cằm nhỏ	5	1	1/5
Tắc nghẽn thanh quản	1	1	1/1
Giãn bể thận	79	2	1/39,5
Lỗ tiểu lệch thấp	3	1	1/3
Tăng khoảng sáng sau gáy (tăng NT)/dày da gáy	937	3	1/312
Phù thai	26	1	1/26
Sàng lọc HTM (double/triple test) NCC	2003	4	1/501
Sàng lọc NIPT dương tính	222	1	1/222

PPV: dự báo nguy cơ dương tính; NCC: Nguy cơ cao

Nhận xét: 75% (6/8) trường hợp thai Cri du chat có bất thường trên siêu âm. Bất thường siêu âm thường gặp nhất là tăng khoảng sáng sau gáy (tăng NT)/ dày da gáy chiếm 37,5% (3/8 trường hợp) và bất thường hệ niệu dục (37,5%; 3/8 trường hợp). Giá trị dự báo dương tính của tăng NT đối với hội chứng Cri du chat là 1/312. Ngoài ra, các bất thường siêu âm khác gặp trong nghiên cứu của chúng tôi gồm bất thường tim (tứ chứng Fallot), hệ thần kinh trung ương (nang đám rối mạch mạc), sọ mặt (cằm nhỏ) và hệ hô hấp (tắc nghẽn thanh quản). Trường hợp thai Cri du chat có tắc nghẽn thanh quản gây nên hậu quả phù thai quan sát được trên siêu âm.

3.3.3. Giá trị của sàng lọc huyết thanh mẹ để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

Trong số 4268 thai phụ được chọn, chỉ có 2003 trường hợp có test sàng lọc huyết thanh mẹ nguy cơ cao, phát hiện 4 thai hội chứng Cri du chat chiếm tỷ lệ 0,2% (4/2003). Khả năng dự báo nguy cơ dương tính với hội chứng Cri du chat cho các trường hợp sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính là 1/501.

Ngoài ra, trong số các thai phụ được chọn, có 222 trường hợp sàng lọc NIPT dương tính. NIPT phát hiện vi mất đoạn NST số 5 trong 1 trường hợp. Khả năng dự báo nguy cơ dương tính với hội chứng Cri du chat cho các trường hợp sàng lọc NIPT dương tính là 1/222.

3.3.4. So sánh kết quả BoBs và karyotyping để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

Bảng 2: So sánh kết quả BoBs và karyotyping để phát hiện thai hội chứng Cri du chat

STT	Kết quả BoBs	Karyotype
1	46,XX,microdeletion 5p15	46,XX,t(1;5)
2	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY,del(5)(p14)
3	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY,del(5)(p13.3)
4	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY,del(5)(p13)
5	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY
6	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY
7	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY
8	46,XY,microdeletion 5p15	46,XY

Nhận xét: Trong 8 trường hợp thai Cri du chat phát hiện được bởi BoBs, karyotyping phát hiện được 4 trường hợp: 3 trường hợp mất đoạn nhánh ngắn NST số 5 và 1 trường hợp chuyển đoạn giữa NST số 1 và 5. Karyotyping không phát hiện thấy bất thường trong 4 trường hợp còn lại.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 8 trường hợp thai mắc hội chứng Cri du chat bằng kỹ thuật BoBs, chiếm tỷ lệ 0,19% trong 4268 thai phụ được chọc ối chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 7/2019 đến tháng 3/2022. Kết quả này tương tự với tỷ lệ được báo cáo trong nghiên cứu của Hoàng Thị Ngọc Lan [2]. Nghiên cứu của Jiasun Su (2019) báo cáo 12 trường hợp Cri du chat trên 35233 thai phụ được làm thủ thuật xâm lấn để chẩn đoán trước sinh (0,034%), A. Mak (2019) báo cáo tỷ lệ thai Cri du chat là 1/15000 phụ nữ mang thai [3,4]. Sự khác biệt này có thể liên quan đến cỡ mẫu, chủng tộc quần thể tham gia vào nghiên cứu hoặc tỷ lệ các nhóm chỉ định chọc ối khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thai phụ có bất thường trên siêu âm khá cao (51,29%), tiếp đến là tỷ lệ sàng lọc huyết thanh mẹ nguy cơ cao (50,15%).

Theo bảng 1, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ thai phụ tuổi ≥ 35 mang thai mắc Cri du chat

và tỷ lệ thai phụ tuổi < 35 mang thai mắc hội chứng này khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,72 > 0,05$). Như vậy, sự mang thai mắc hội chứng Cri du chat có thể không liên quan đến tuổi mẹ cao. Tuy nhiên, Jiasun Su (2019) tổng kết 3 trường hợp mang thai mắc hội chứng Cri du chat, có chỉ định chọc ối chỉ vì tuổi mẹ ≥ 35 mà không có bất thường trên siêu âm hay sàng lọc huyết thanh mẹ [3]. Ngoài ra, tuổi mẹ cao cũng làm tăng nguy cơ thai mắc các bất thường lệch bội NST, đặc biệt là hội chứng Down. Vì vậy, yếu tố tuổi mẹ cao vẫn cần được cân nhắc như là một chỉ định trong chẩn đoán trước sinh.

Tỷ lệ thai Cri du chat có bất thường trên siêu âm trong nghiên cứu của chúng tôi là 75%. Trong đó, hình ảnh tăng khoảng sáng sau gáy hoặc dày da gáy gập trong 3/8 trường hợp; 2 trường hợp có tăng khoảng sáng sau gáy trên siêu âm quý I hoặc dày da gáy trên siêu âm quý II đơn độc; 1 trường hợp có dày da gáy kèm theo bất thường đa cơ quan (nang đám rối mạch mạc, cằm nhỏ, dương vật nhỏ, lỗ tiểu lệch thấp). Jiasun Su (2019) báo cáo 5/12 trường hợp dày da gáy hoặc tăng khoảng sáng sau gáy trong loạt ca bệnh của mình, trong đó 3 trường hợp có đi kèm với dị tật tim [3]. Tăng khoảng sáng sau gáy và dày da gáy là những dấu hiệu nghi ngờ lệch bội trên siêu âm, chẳng hạn hội chứng Down và hội chứng Turner. Tuy

nhiên, phát hiện của chúng tôi cho thấy rằng chúng cũng có thể liên quan đến các bất thường nhiễm sắc thể khác như mất đoạn nhánh ngắn NST số 5.

Bất thường hệ niệu dục xảy ra trong 3/8 trường hợp thai Cri du chat của chúng tôi: 1 trường hợp giãn bể thận đơn độc, 1 trường hợp có giãn bể thận kèm tứ chứng Fallot, và 1 trường hợp dương vật nhỏ, lỗ tiểu lệch thấp. A. Mak (2019) báo cáo những trường hợp Cri du chat kèm theo giãn bể thận, thận ứ nước trong nghiên cứu của họ [4]. Peng (2020) báo cáo hai trường hợp Cri du chat có lỗ tiểu lệch thấp kèm theo giãn não thất bên [5].

Dị tật tim bẩm sinh được báo cáo là ảnh hưởng tới 15-20% trường hợp Cri du chat. Hills và cộng sự (2006) đã báo cáo 21 trường hợp Cri du chat sau sinh có dị tật tim, trong một nghiên cứu hồi cứu 98422 trường hợp mắc bệnh tim bẩm sinh. Trong đó, thông liên thất và còn ống động mạch là phổ biến nhất, với tần suất lần lượt là 6/21 và 6/21, tiếp đó là tứ chứng Fallot (5/21 trường hợp); các bất thường tim mạch khác bao gồm không lỗ van động mạch phổi kèm thông liên thất (2 trường hợp), hẹp động mạch phổi (1 trường hợp) và thất phải hai đường ra (1 trường hợp) [6]. Kuntharee Trairisilp và cộng sự (2022) chỉ ra 19,1% thai mắc hội chứng Cri du chat có dị tật tim mạch trên siêu âm, chủ yếu là thông liên thất [7]. Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo 1 trường hợp Cri du chat có dị tật tim tứ chứng Fallot; giá trị dự báo dương tính của tứ chứng Fallot với hội chứng Cri du chat là 1/89.

Về bất thường thần kinh trung ương, chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp nang đám rối mạch mạc; giá trị dự báo dương tính của nang đám rối mạch mạc với hội chứng Cri du chat là 1/75. Kuntharee Trairisilp và cộng

sự (2022) đã tổng kết 47 trường hợp thai Cri du chat được chẩn đoán trước sinh trong y văn và chỉ ra bất thường trên siêu âm phổ biến nhất là thiếu sản tiểu não (29,8% trường hợp), các bất thường hệ thần kinh khác cũng có tần suất cao bao gồm giãn não thất (14,9%) và nang đám rối mạch mạc (6 trường hợp; 12,8%) [7].

Cằm nhỏ là một trong những đặc điểm bất thường khuôn mặt đặc trưng của hội chứng Cri du chat, gặp trong 96,7% số ca bệnh (theo Paola Cerruti Mainardi, 2006) [8]. Đây là bất thường sọ mặt gặp ở tuổi thai 21 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu của Kaymak (2019) cũng chỉ ra đặc điểm khuôn mặt đặc trưng trên các thai Cri du chat bị đình chỉ bao gồm: hai mắt xa nhau, có nếp quạt, tai gần thấp, mũi tẹt và cằm nhỏ [9].

Tiếng khóc giống mèo kêu đặc trưng của hội chứng Cri du chat có liên quan đến các bất thường giải phẫu của thanh quản. Các cấu trúc thanh quản, nắp thanh quản và thanh môn thường bị dị dạng. Thanh quản thường thiếu sản, hẹp và có hình thoi. Nắp thanh quản có thể nhỏ, mềm và cong [1]. Bất thường giải phẫu thanh quản và nắp thanh quản kết hợp với giảm trương lực cơ thần kinh, đặc biệt của cơ hầu họng, có thể dẫn đến tắc nghẽn đường hô hấp, được quan sát thấy ở 1 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi. Tắc nghẽn thanh quản có thể dẫn đến hội chứng tắc nghẽn đường hô hấp trên bẩm sinh với biểu hiện tăng kích thước và tăng âm phổi, khí quản giãn và đầy dịch, phù thai và đa ối [10]. Yutaka Kanamori và cộng sự (2004) đã báo cáo một trường hợp tắc nghẽn thanh quản gây phù thai có mất đoạn 5p [11]. Ngoài ra, phù thai cũng là một biểu hiện thường gặp trong chẩn đoán trước sinh hội chứng Cri du chat. Kuntharee Trairisilp

và cộng sự (2022) đã tổng kết 8 ca phù thai trong 47 trường hợp thai Cri du chat trong y văn (17%), là bất thường chiếm tỷ lệ lớn thứ ba sau thiếu sản tiểu não và dị tật tim [7].

Về sàng lọc huyết thanh mẹ, 4 thai Cri du chat trong nghiên cứu của chúng tôi có double test hoặc triple test nguy cơ cao, trong đó 2 trường hợp double test nguy cơ cao với hội chứng Down. Hội chứng Cri du chat không có một cấu hình sinh hóa thống nhất, với sự bất thường marker huyết thanh khác nhau ở các nghiên cứu: hCG cao, hCG thấp, AFP cao, AFP thấp hoặc PAPPa thấp [7]. Nồng độ một marker huyết thanh bất thường có thể liên quan tới nguồn gốc từ cha hoặc mẹ của NST mang mất đoạn, kích thước cũng như vị trí mất đoạn, hoặc các yếu tố khác như cơ chế biểu sinh. Các cytokine, hormone hoặc các yếu tố tăng trưởng có thể ảnh hưởng đến gen mã hóa các dấu ấn sinh học này [12].

Kết quả xét nghiệm NIPT nguy cơ cao là chỉ định cho chẩn đoán trước sinh, nhưng khả năng sàng lọc hội chứng Cri du chat của NIPT rất thay đổi. Trong nghiên cứu của Jiasun Su (2019), NIPT cho kết quả nguy cơ cao với mất đoạn 5p ở 1 trường hợp Cri du chat, và kết quả nguy cơ cao với trisomy 18 trong 1 trường hợp mất đoạn 5p do chuyển đoạn không cân bằng giữa NST số 5 và 18 [3]. NIPT không phát hiện được trường hợp mất đoạn 5p trong nghiên cứu của MacPherson (2022) và chỉ phát hiện được 1 trong 2 trường hợp CdCS có làm NIPT trong nghiên cứu của A. Mak (2019) [4,13]. Sự khác biệt về độ bao phủ của xét nghiệm, sự thay đổi của kỹ thuật, kích thước của vi mất đoạn và tỷ lệ DNA bào thai ảnh hưởng đến hiệu quả của NIPT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp thai Cri du chat không có bất

thường trên siêu âm mà chỉ có kết quả double test hoặc NIPT nguy cơ cao. Vì vậy, dù các test sàng lọc huyết thanh và NIPT có khả năng dự báo dương tính thấp (1/501 và 1/222), chúng vẫn cần được cân nhắc để đưa ra chỉ định chọc ối chẩn đoán trước sinh.

Kỹ thuật karyotyping chỉ phát hiện được 4 trường hợp thai Cri du chat. Hạn chế về độ phân giải của kỹ thuật này chỉ giúp phát hiện các bất thường NST có kích thước > 5-10 Mb. Trong khi đó, hội chứng Cri du chat có thể mất đoạn toàn bộ nhánh ngắn NST số 5 hoặc chỉ vùng 5p15.3, kích thước mất đoạn thay đổi từ 560 kb đến 40 Mb [3]. Vì vậy, mất đoạn 5p nhỏ < 5 Mb có thể bị bỏ qua bởi karyotyping. Vì vậy, ngoài kỹ thuật di truyền tế bào được thực hiện thường quy trong chẩn đoán trước sinh, cần thực hiện những kỹ thuật giúp phát hiện sự mất cân bằng nhiễm sắc thể ở mức độ nhỏ hơn, đặc biệt ở những thai có bất thường trên siêu âm.

V. KẾT LUẬN

Trong 4268 thai phụ được chọc ối, BoBs phát hiện 8 trường hợp thai mắc hội chứng Cri du chat chiếm tỷ lệ 0,19%. 75% thai Cri du chat có bất thường trên siêu âm, bao gồm: tăng khoảng sáng sau gáy/dày da gáy, tứ chứng Fallot, nang đám rối mạch mạc, cằm nhỏ, tắc nghẽn thanh quản gây phù thai, giãn bể thận, lỗ tiểu lệch thấp. Khả năng dự báo nguy cơ dương tính đối với hội chứng Cri du chat cho các trường hợp tăng khoảng sáng sau gáy/dày da gáy là 1/312, cho sàng lọc huyết thanh mẹ dương tính là 1/501, cho sàng lọc NIPT dương tính là 1/222. Karyotyping không phát hiện được 4/8 trường hợp thai Cri du chat, vì vậy cần kết hợp với kỹ thuật BoBs, microarray để phát hiện các trường hợp thai Cri du chat trong chẩn đoán trước sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodríguez-Pérez A, Serrera-Figallo MA, Hernández-Guisado JM, Machuca-Portillo G.** Cri du chat syndrome: a critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(3):e473-478.
2. **Hoàng Thị Ngọc Lan, Bùi Đức Thắng, Phan Thu Giang, et al.** Ứng dụng kỹ thuật BoBs để phát hiện một số bất thường nhiễm sắc thể trong chẩn đoán trước sinh. *Tạp chí Phụ sản*. 2019;16(3):36-41.
3. **Su J, Fu H, Xie B, et al.** Prenatal diagnosis of cri-du-chat syndrome by SNP array: report of twelve cases and review of the literature. *Molecular cytogenetics*. 2019;12(1):1-6.
4. **Mak AS, Ma TW, Chan KY, Kan AS, Tang MH, Leung KY.** Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome: Report of five cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(4):923-926.
5. **Peng Y, Pang J, Hu J, et al.** Clinical and molecular characterization of 12 prenatal cases of Cri-du-chat syndrome. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2020;8(8):e1312.
6. **Hills C, Moller JH, Finkelstein M, Lohr J, Schimmenti L.** Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported cases and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatrics*. 2006;117(5):e924-e927.
7. **Traisrisilp K, Yanase Y, Ake-Sittipaisarn S, Tongsong T.** Prenatal Sonographic Features of Cri-du-Chat Syndrome: A Case Report and Analytical Literature Review. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2022;12(2):421.
8. **Cerruti Mainardi P.** Cri du Chat syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1(1):1-9.
9. **Kaymak D, Alpay V, Erenel H, Adaletli İ, Comunoglu N, Madazli R.** Prenatal Diagnosis of 5p Deletion Syndrome with Brain Abnormalities by Ultrasonography and Fetal Magnetic Resonance Imaging: A Case Report. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2020;39(5):446-451.
10. **Chaemsaitong P, Chansoon T, Chanrachakul B, Worawichawong S, Wongwaisayawan S, Promsonthi P.** Prenatal diagnosis and pathology of laryngeal atresia in congenital high airway obstruction syndrome. *Case reports in radiology*. 2012;2012:616905.
11. **Kanamori Y, Kitano Y, Hashizume K, et al.** A case of laryngeal atresia (congenital high airway obstruction syndrome) with chromosome 5p deletion syndrome rescued by ex utero intrapartum treatment. *Journal of Pediatric surgery*. 2004;39(1):E25-E28.
12. **Weiss A, Shalev S, Weiner E, Shneor Y, Shalev E.** Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome following abnormally low maternal serum human chorionic gonadotrophin. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(7):572-574.
13. **MacPherson C, Jacobsson B, Egbert M, et al.** cfDNA prenatal screening for Cri-Du-Chat, Prader-Willi/Angelman and 1p36del syndromes in 10,971 pregnancies with genetic confirmation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2022;226(1):S526-S527.

ĐẶC ĐIỂM NHIỄM SẮC THỂ Ở NHỮNG CẶP VỢ CHỒNG VÔ SINH TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA MEDLATEC

Hoàng Minh Ngọc¹, Trịnh Thị Quế², Đinh Thị Hồng³,
Phạm Anh Tuấn², Nguyễn Bá Sơn², Luyện Thị Thanh Nga²,
Trần Hiền², Dương Thùy Anh², Hoàng Thị Ngọc Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định được tỉ lệ và mô tả các dạng bất thường và đa hình nhiễm sắc thể ở những cặp vợ chồng vô sinh.

Kết quả: Tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 2,6%, ở nữ là 2,8%, ở nam là 2,3%. Tỉ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể là 0,8%, bất thường cấu trúc NST là 1,8%. Tỉ lệ đa hình nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 12,5%, ở nữ là 11,3%, ở nam là 13,6%. Đa hình nhiễm sắc thể gặp nhiều nhất ở nhóm D/G (dạng pstk+, ps+) (4,79%) và đa hình NST Y (Yqh+/Yqh-) 5,29% ở nam giới.

Kết luận: Bất thường nhiễm sắc thể là một trong những yếu tố căn nguyên quan trọng dẫn đến các vấn đề về sinh sản. Tỉ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 2,6%. Tỷ lệ đa hình nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 12,5%, trong đó đa hình nhóm D/G và đa hình NST Y gặp với tỷ lệ cao được tìm thấy ở những người vô sinh trong nghiên cứu này góp phần tranh luận về vai trò của các đa

hình vốn được coi là “bình thường” đối với vô sinh và hiếm muộn.

Từ khóa: Vô sinh, bất thường nhiễm sắc thể, đa hình nhiễm sắc thể.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CHROMOSOME IN INFERTILE COUPLES AT MEDLATEC GENERAL HOSPITAL

Objective: To determine the prevalence and description of chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile couples.

Results: The rate of chromosomal abnormalities in infertile couples was 2.6%, 2.8% in females, and 2.3% in males. The rate of chromosomal abnormalities is 0.8%, and structural abnormalities are 1.8%. The rate of chromosomal polymorphism in infertile couples is 12.5%, in women it is 11.3%, in men it is 13.6%. The most common chromosomal polymorphism was found in the D/G group (pstk+, ps+) (4.79%) and the Y chromosome polymorphism (Yqh+/Yqh-) 5.29% in males.

Conclusion: Chromosomal abnormalities are one of the important etiological factors leading to reproductive problems. The rate of chromosomal abnormalities in infertile couples was 2.6%. The rate of chromosomal polymorphism in infertile couples is 12.5%, in which group D/G polymorphism and Y chromosome

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm xét nghiệm – Hệ thống Y tế Medlatec

³Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh, TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 27/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 12/05/2023

Ngày duyệt bài: 29/05/2023

polymorphism with high rates found in infertile people in this study contribute to debate about the role of "normal" polymorphisms in infertility and subfertility.

Keywords: Infertility, chromosomal abnormalities, chromosomal polymorphism.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổ chức Y tế thế giới WHO vô sinh là một bệnh của hệ thống sinh sản nam hoặc nữ được xác định là tình trạng không thể có thai sau 12 tháng hoặc hơn khi quan hệ tình dục thường xuyên không được bảo vệ. Có 2 loại: vô sinh nguyên phát là tình trạng vô sinh được xác định ở cặp vợ chồng chưa từng mang thai trước đó, vô sinh thứ phát là tình trạng vô sinh được xác định ở những cặp vợ chồng đã từng mang thai ít nhất một lần trước đó. Vô sinh không những ảnh hưởng đến sức khỏe mà còn ảnh hưởng nghiêm trọng đến tâm lý, đến chất lượng cuộc sống, hạnh phúc gia đình, kinh tế và xã hội. Tình trạng này được ước tính ảnh hưởng đến từ 8-12% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản trên toàn thế giới.[1] Ở Việt Nam, tỷ lệ vô sinh của các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ là 7,7%.[2] Người ta ước tính rằng xấp xỉ 50% nguyên nhân vô sinh có liên quan đến yếu tố di truyền. Việc tìm ra nguyên nhân gây ra vô sinh nói chung và nguyên nhân di truyền nói riêng ở các cặp vợ chồng có ý nghĩa quan trọng trong việc điều trị và tiên

lượng, làm tăng tỷ lệ thành công của các phương pháp hỗ trợ sinh sản, rút ngắn thời gian cũng như chi phí điều trị, góp phần tư vấn di truyền cho các cặp vợ chồng vô sinh. Các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể trong quần thể nói chung là 0,37% - 1,86%[3], trong khi ở nhóm vô sinh, tỷ lệ này cao tới 3,95% - 14,3%[4]. Ngoài các bất thường nhiễm sắc thể đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con người, các đa hình nhiễm sắc thể vốn được coi là 'bình thường' cũng được báo cáo là có thể đóng vai trò quan trọng trong vô sinh[5]. Do đó, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: **Xác định tỷ lệ bất thường và đa hình nhiễm sắc thể ở những cặp vợ chồng vô sinh.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

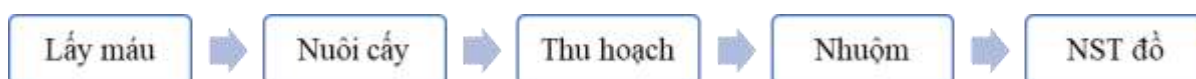
Các cặp vợ chồng đang trong độ tuổi sinh sản được chẩn đoán vô sinh (theo định nghĩa của WHO) đã được làm nhiễm sắc thể đồ tại bệnh viện đa khoa Medlatec.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là 630 đối tượng (315 cặp vợ chồng). Nghiên cứu được tiến hành trên 794 đối tượng (397 cặp vợ chồng).

Quy trình xét nghiệm NST:



Phân tích kết quả NST dựa vào tiêu chuẩn ISCN 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Tuổi của các cặp vợ chồng vô sinh

Tuổi	Nữ		Nam	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
≤20	1	0,3%	0	0%
21-30	207	52,1%	108	27,2%
31-40	186	46,9%	268	67,5%
>40	3	0,8%	21	5,3%
Tổng	397	100%	397	100%

Nhận xét: Tuổi trung bình của người vợ là $30,5 \pm 3,8$ tuổi, tuổi thấp nhất là 20 tuổi, tuổi lớn nhất là 44 tuổi, khoảng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là từ 21-30 tuổi (52,1%). Tuổi trung bình của người chồng là $33,1 \pm 4,3$ tuổi,

tuổi thấp nhất là 22 tuổi, tuổi lớn nhất là 49 tuổi, khoảng tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 31-40 tuổi (67,5%).

3.2. Tỷ lệ bất thường NST, đa hình NST ở cặp vợ chồng vô sinh

Bảng 3.2. Tỷ lệ bất thường NST, đa hình NST ở cặp vợ chồng vô sinh

Kết quả NST đồ		Nữ		Nam		Tổng	
		Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Bình thường		341	85,9%	334	84,8%	675	85,0%
Bất thường	Bất thường số lượng NST	5	1,3%	1	0,3%	6	0,8%
	Bất thường cấu trúc NST	6	1,5%	8	2%	14	1,8%
Đa hình NST		45	11,3%	54	13,6%	99	12,5%
Tổng		397		397		794	

Nhận xét: Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 2,6%, ở nữ là 2,8%, ở nam là 2,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,651$). Tỷ lệ bất thường số lượng nhiễm sắc thể là 0,8%, bất thường cấu trúc NST là 1,8%. Tỷ lệ đa hình nhiễm

sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 12,5%, ở nữ là 11,3%, ở nam là 13,6%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,334$).

3.3. Các dạng đột biến NST ở những cặp vợ chồng vô sinh

Bảng 3.3. Tỷ lệ các dạng đột biến NST ở những cặp vợ chồng vô sinh

Kết quả NST đồ		Vợ	Chồng	Tổng	Tỉ lệ
Bất thường số lượng	Lệch bội	5	1	6	30%
Bất thường cấu trúc	Chuyển đoạn tương hỗ	2	3	5	25%
	Chuyển đoạn hòa nhập tâm	3	1	4	20%
	Chèn đoạn (insertions)	0	1	1	5%
	Mất đoạn	0	0	0	0%
	Đảo đoạn	0	1	1	5%
	Lặp đoạn	0	0	0	0%

	Thêm đoạn	1	1	2	10%
	NST 2 tâm	0	1	1	5%
Tổng		11	9	20	100%

Nhận xét: Trong các dạng bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh, bất thường số lượng nhiễm sắc thể có 6 trường hợp, chiếm 30%, trong đó có 1 trường hợp Turner thuần, 2 trường hợp khảm 45,X, 1 trường hợp 47,XXX, 1 trường hợp khảm 45,X[3]/47,XXX[47], 1 trường hợp 47,XXY. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể hay gặp

nhất là chuyển đoạn tương hỗ (25%) và chuyển đoạn hòa hợp tâm (20%). Có 1 trường hợp chèn đoạn, 1 trường hợp đảo đoạn, 2 trường hợp thêm đoạn và 1 trường hợp NST 2 tâm, không có trường hợp nào mất đoạn hay lặp đoạn.

3.4. Tần suất các dạng đa hình ở các cặp vợ chồng vô sinh

Bảng 3.4. Tần suất các dạng đa hình ở các cặp vợ chồng vô sinh

Đa hình	Nữ		Nam		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ
Yqh-/Yqh+			21	5,29%	21	2,64%
1qh+	16	4,03%	10	2,52%	26	3,27%
9qh+	3	0,76%	1	0,25%	4	0,5%
inv(9)	6	1,51%	4	1,01%	10	1,26%
Nhóm D/G	20	5,04%	18	4,53%	38	4,79 %
Tổng	45	11,34%	54	13,6%	99	12,5%

Nhận xét: Đa hình nhiễm sắc thể gặp nhiều nhất ở nhóm D/G (dạng pstk+, ps+), tiếp theo là đa hình ở nhiễm sắc thể số 1, nhiễm sắc thể Y và số 9. Phân bố các dạng đa hình có sự khác biệt giữa nam và nữ, ở nữ đa hình hay gặp nhất là nhóm D/G, ở nam hay gặp nhất là đa hình nhiễm sắc thể Y. Đa hình ở NST số 9 và số 1 gặp nhiều ở nữ hơn ở nam.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 397 cặp vợ chồng vô sinh, bao gồm cả vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát, tuổi của người vợ gặp nhiều ở khoảng 21-30 tuổi (52,1%), tuổi của người chồng gặp nhiều ở khoảng 31-40 tuổi (67,5%). Đây là khoảng độ tuổi có khả năng sinh sản cao nhất của nam và nữ.

4.2. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh

Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở 397 cặp vợ chồng vô sinh là 2,6% (20/794 đối tượng). Tỷ lệ này thấp hơn (có ý nghĩa thống kê $p=0,003$) so với nghiên cứu của D Mierla và cộng sự [6] năm 2015 trên các cặp vợ chồng hiếm muộn ở Romania (5,01%). Tuy nhiên, tỷ lệ trong nghiên cứu này cũng phù hợp vì các nghiên cứu khác nhau ở các nước khác nhau, tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các đối tượng vô sinh dao động khá lớn từ 1,5-16,2%.

Trong số 20 trường hợp bất thường nhiễm sắc thể, chúng tôi phát hiện 6 trường hợp bất thường số lượng NST, chiếm 30% bao gồm:

1 trường hợp Turner thuần 45,X, 30 tuổi, vô kinh nguyên phát, 2 buồng trứng teo nhỏ

không có nang trứng, không có tử cung, như vậy trường hợp này không có khả năng có con tự nhiên. Hầu hết bệnh nhân mắc hội chứng Turner thuần có biểu hiện dậy thì muộn, rối loạn sinh buồng trứng, thiếu năng sinh dục, cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ sơ sinh không rõ ràng và vô sinh. Họ cũng có nguy cơ cao mắc các bệnh như đục thủy tinh thể, tăng huyết áp, tiểu đường, bệnh tim mạch, tổn thương thận và loãng xương. Do đó cần tư vấn khám nội khoa định kỳ kiểm soát và dùng hormon thay thế.

1 trường hợp khảm 45,X/46,XX, 33 tuổi, với tỉ lệ dòng tế bào 45,X là 35%, vô kinh thứ phát, có kinh từ năm 18 tuổi, kinh thưa 1 năm có 2 lần, 2 buồng trứng teo nhỏ, tử cung kích thước bé, tư vấn di truyền và sinh sản tương tự trường hợp Turner thuần.

1 trường hợp khảm 45,X/46,XX với tỉ lệ dòng tế bào 45,X là 11% với kiểu hình bình thường: có kinh từ năm 14 tuổi, chu kỳ kinh nguyệt đều 30-32 ngày, siêu âm tử cung và 2 buồng trứng bình thường, tư vấn áp dụng các biện pháp hỗ trợ sinh sản. Từ các trường hợp trên có thể thấy tỉ lệ khảm dòng tế bào 45,X khác nhau dẫn đến các kiểu hình khác nhau và hướng xử trí cũng khác nhau, việc này ảnh hưởng đến các quyết định của chẩn đoán trước sinh đối với các trường hợp phát hiện thai nhi mắc hội chứng Turner khảm. Cần có các nghiên cứu sâu hơn về mối liên quan giữa tỉ lệ khảm dòng 45,X và kiểu hình sinh sản để có thể đưa ra các tư vấn di truyền phù hợp cho từng cá thể.

1 trường hợp 47,XXX, 1 trường hợp khảm 45,X[3]/47,XXX[47]. Phụ nữ có Triple X thường có khả năng sinh sản và sinh ra những đứa trẻ có số lượng nhiễm sắc thể bình thường. Tuy nhiên 2 trường hợp trong nghiên cứu này rơi vào số ít các trường hợp vô sinh nguyên phát với hội chứng Tripple X

đã được báo cáo âm sàng, kiểu hình buồng trứng 2 bên và tử cung không phát hiện bất thường, có biểu hiện của suy buồng trứng sớm (kinh thưa và suy buồng trứng trên xét nghiệm nội tiết). Cần tư vấn áp dụng các biện pháp sinh sản sớm tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng. Kết quả này cũng cho thấy cần tư vấn kỹ cho các trường hợp thai nhi được chẩn đoán trước sinh Triple X về khả năng sinh sản và định hướng phương pháp điều trị, hỗ trợ sinh sản (đông lạnh trứng) ngay từ giai đoạn sớm của dậy thì.

1 trường hợp 47,XXY - hội chứng Klinefelter thuần, là nguyên nhân phổ biến nhất của vô sinh nam có nguồn gốc di truyền.

Tóm lại các bất thường về số lượng nhiễm sắc thể thường gây ra tình trạng suy sinh dục sớm (suy buồng trứng sớm, không có cơ quan sinh dục ở nữ, vô tinh, thiếu tinh nặng ở nam) dẫn đến vô sinh.

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể gặp nhiều hơn bất thường số lượng nhiễm sắc thể, chiếm 70% các trường hợp bất thường NST (14/20 trường hợp), chiếm 1,8% trong các đối tượng vô sinh, hay gặp nhất là chuyển đoạn tương hỗ (5 trường hợp) và chuyển đoạn hòa hợp tâm (4 trường hợp). Trong 5 trường hợp chuyển đoạn tương hỗ, có 2 trường hợp vô sinh nguyên phát và 3 trường hợp vô sinh thứ phát sau sảy thai hoặc thai lưu liên tiếp. Điều này khá phù hợp do chuyển đoạn tương hỗ không gây ra những thay đổi trong kiểu hình của người mang, tuy nhiên trong lần phân chia thứ nhất của giảm phân, hai nhiễm sắc thể chuyển đoạn tiếp hợp với hai nhiễm sắc thể tương đồng bình thường để cho những phân tương ứng tiếp hợp đúng với nhau nên chúng phải ghép thành một hình ảnh đặc biệt gọi là chữ thập chuyển đoạn, sau đó phân ly tạo giao tử, các giao tử bất thường không có khả năng sống

sót hoặc khi được thụ tinh với giao tử bình thường sẽ tạo thành các hợp tử mất cân bằng về vật chất di truyền dẫn đến hậu quả vô sinh hoặc sảy thai, thai lưu liên tiếp hay thậm chí là sự thất bại liên tiếp ở các biện pháp hỗ trợ sinh sản. Trong 4 trường hợp chuyển đoạn hòa hợp tâm đều xảy ra với các nhiễm sắc thể nhóm D và nhóm G, có 1 trường hợp vô sinh nguyên phát, 3 trường hợp vô sinh thứ phát có tiền sử thai bất thường. Đối với các trường hợp này cần tư vấn hỗ trợ sinh sản và chẩn đoán tiền làm tổ (PGT-SR) phối hợp với chẩn đoán trước sinh để giúp những cặp vợ chồng này có thể sinh ra những đứa trẻ khỏe mạnh.

Một trường hợp NST 2 tâm được báo cáo trên NST giới tính: 46,X,dic(X;Y) (q28;p11.2) là trường hợp bất thường về cấu trúc NST giới tính, chưa được báo cáo trên PubMed. Sự chuyển đoạn giữa các nhiễm sắc thể giới tính là khá hiếm ở người và có liên quan đến sự phát triển sinh dục bất thường. Kiểu hình khác nhau do một số yếu tố khác có liên quan: vị trí của các điểm đứt gãy trên nhiễm sắc thể X và Y, sự mất cân bằng vật chất di truyền, sự tồn tại của locus gen SRY và kiểu bất hoạt nhiễm sắc thể X. Chỉ có một vài trường hợp được báo cáo với NST 2 tâm X và Y tại các điểm đứt gãy trên Xp và Yp (dic(X;Y) (p22.33;p11.32) với đặc điểm lâm sàng tương tự hội chứng Klinefelter [7]. Đối tượng trong nghiên cứu này có kiểu hình nam giới, vô tinh. Tuy nhiên cần khai thác thêm các đặc điểm lâm sàng khác và tiến hành các phân tích di truyền sâu hơn để xác định vị trí các điểm đứt gãy và các gen ảnh hưởng đến kiểu hình.

Ngoài ra, có 1 trường hợp chèn đoạn, 1 trường hợp đảo đoạn và 2 trường hợp thêm. Các trường hợp này đều gây ra bất thường

trong quá trình bắt cặp và phân ly trong quá trình giảm phân tạo giao tử dẫn đến vô sinh.

4.3. Tỷ lệ đa hình nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh

Tỷ lệ đa hình nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 12,5% (99/794 đối tượng). Tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền Trang là 5,1%. Tỷ lệ đa hình NST ở nữ là 11,3%, cao hơn nghiên cứu của của Ran Cheng và cộng sự về đa hình NST có liên quan đến vô sinh nữ, tỷ lệ này là 5,53% ($p < 0,001$). Ở nam tỷ lệ đa hình NST là 13,6%, tỷ lệ đa hình theo giới không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p = 0,334$), khác với nghiên cứu của Sahin và cộng sự (2008) đa hình NST có xu hướng xảy ra thường xuyên hơn ở nam so với nữ trong các cặp vợ chồng vô sinh (7,9% ở nam giới vô sinh so với 5,0% ở nữ giới vô sinh) [8].

Trong các dạng đa hình NST ở các cặp vợ chồng vô sinh, đa hình NST ở nhóm D/G gặp nhiều nhất (4,79%), tuy nhiên vẫn thấp hơn so với nghiên cứu của Prochi F Madon và cộng sự tỷ lệ đa hình ở nhóm D/G là 8,91%. Có rất nhiều các báo cáo trước đây đã cho thấy một tỷ lệ cao các đa hình ở các NST tâm đầu ở các nhóm vô sinh và sảy thai liên tiếp ((Tsenghi et al., 1976; Patil and Lubs, 1977; Rosenman et al., 1977; Nielson, 1978; Genest, 1979; Westlake et al., 1983; Fryns et al., 1985; Patel et al., 1996; Sasagawa et al., 1998; Thomas, 1999; Lissitsina et al., 2003)) nhưng vẫn còn nhiều tranh cãi.

Ở nam, đa hình NST Y chiếm tỷ lệ cao nhất (5,29% nam giới). Dữ liệu tổng hợp trên 49.568 nam giới từ 51 nghiên cứu (Bhasin, 2005) cho thấy đa hình trên NST Y là 2,85%. Do đó tỷ lệ đa hình NST Y ở nghiên cứu này cao hơn ở quần thể chung ($p < 0,001$). Người ta công nhận rằng đa hình nhiễm sắc thể (đặc

biệt là các đa hình nhiễm sắc thể Y) dường như có tác động có hại đến quá trình sinh tinh, góp phần gây vô sinh nam vì tác động của chúng đến quá trình giảm phân và nguyên phân [9]. Tuy nhiên, ý nghĩa của chúng và cách thức mà một tác động có hại có thể xảy ra vẫn chưa được làm sáng tỏ.

Đa hình NST số 9 (đảo đoạn quanh tâm, qh+) ở nghiên cứu này gặp 1,76%, có quan điểm rằng các khối dị nhiễm sắc lớn và đảo đoạn quanh tâm có thể làm mất ổn định sự bắt cặp của các nhiễm sắc thể và gây ra hiện tượng ngừng giảm phân, dẫn đến vô sinh.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ bất thường NST ở các cặp vợ chồng vô sinh là 2,6%, bất thường nhiễm sắc thể là một trong những yếu tố căn nguyên quan trọng dẫn đến các vấn đề về sinh sản. Tỷ lệ đa hình nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng vô sinh là 12,5%, trong đó đa hình nhóm D/G và đa hình NST Y gặp với tỷ lệ cao được tìm thấy ở những người vô sinh trong nghiên cứu này nhấn mạnh sự cần thiết phải đánh giá vai trò của chúng đối với vô sinh và hiếm muộn. Chúng cần được xác nhận bằng các nghiên cứu trên quần thể nghiên cứu lớn hơn và có nhóm chứng để so sánh giá trị của các đa hình nhiễm sắc thể trong vô sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P.** Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update*. 2008 Nov 1;14(6):605–21.
2. **Nguyễn Việt Tiến.** Điều trị vô sinh bằng phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung. 2013.
3. **Nielsen J, Wohler M.** Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet*. 1991 May;87(1):81–3.
4. **Butnariu L, Covic M, Onofriescu M, Grănescu M, Bujoran C, Caba L, Gorduză EV.** Chromosomal evaluation in couples with reproductive disorders--retrospective study of a selected group of 266 couples. 2010 Oct-Dec;114(4):1107-13.
5. **Madon PF, Athalye AS, Parikh FR.** Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005 Dec;11(6):726–32.
6. **Mierla D, Malageanu M, Tulin R, Albu D.** Prevalence of chromosomal abnormalities in infertile couples in Romania. *Balkan J Med Genet*. 2015 Dec 30;18(1):23–30.
7. **Pavlistova L, Izakova S, Zemanova Z, Bartuskova L, Langova M, Malikova P, et al.** Rare congenital chromosomal aberration dic(X;Y)(p22.33;p11.32) in a patient with primary myelofibrosis. *Molecular Cytogenetics* [Internet]. 2016 Aug 31;9(1):67.
8. **Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB.** Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2008 May;25(5):191–5.
9. **Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P, Marcucci L, Elli R, Lombardo F, Dondero F, Lenzi A.** Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2000 Nov;23(10):677-83.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỒNG ĐỘ DNA TỰ DO CỦA THAI TRONG MÁU MẸ: PHÂN TÍCH TRÊN 6.118 MẪU HUYẾT TƯƠNG THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM TRƯỚC SINH KHÔNG XÂM LẤN (NIPT)

Phan Hoàng Cúc¹, Trịnh Thị Quế², Phạm Anh Tuấn²,
Nguyễn Bá Sơn², Luyện Thị Thanh Nga², Trần Hiền²,
Dương Thùy Anh², Hoàng Thị Ngọc Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của các yếu tố tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả NIPT với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ (cffDNA).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 6.118 thai phụ mang thai đơn ≥ 8 tuần, thực hiện xét nghiệm NIPT đánh giá lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể của thai tại Hệ thống Y tế Medlatec trong năm 2022.

Kết quả: Tuổi mẹ trung bình là $29,20 \pm 5,18$ (năm), BMI mẹ trung bình là $21,03 \pm 2,53$ (kg/cm^2) và tuổi thai trung bình là $11,02 \pm 1,97$ (tuần). Đa số thai phụ có quá trình thụ thai là tự nhiên hoặc IUI (diễn ra trong cơ thể mẹ) (96,09%). Dựa theo kết quả NIPT, thai có giới tính là nữ cao hơn so với nam (58,03% so với 41,97%). Nồng độ cffDNA trung bình là $13,27 \pm 4,02\%$. Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ tăng ($p=0,006$), giảm khi BMI mẹ tăng ($p<0,001$), tăng khi tuổi thai tăng ($p<0,001$). Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kiểu thụ thai tự

nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ), ($13,31 \pm 4,01\%$ so với $12,33 \pm 4,08\%$; $p<0,001$) và cao hơn ở nhóm thai có giới tính là nữ xét theo kết quả NIPT ($13,54 \pm 3,61\%$ so với $12,91 \pm 4,48\%$; $p<0,001$).

Kết luận: Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ và BMI mẹ tăng, có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng. Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn ở nhóm thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) và ở nhóm thai có giới tính nữ xét theo kết quả NIPT.

Từ khóa: NIPT, DNA tự do của thai, yếu tố liên quan đến cffDNA

SUMMARY

FACTORS AFFECTING CELL-FREE DNA CONCENTRATION: STATISTICAL ANALYSIS OF 6,118 MATERNAL PLASMAS FOR NON- INVASIVE PRENATAL SCREENING (NIPT)

Objective: To evaluate the relationship of factors such as maternal age, maternal BMI, gestational age, conception type and fetal sex according to NIPT results with the cell-fetal free DNA concentration (cffDNA).

Subjects and methods: Retrospective cohort, cross-sectional study of 6118 singleton pregnant women ≥ 8 weeks, performing NIPT testing for evaluating aneuploidy of 23 fetal chromosome pairs) at Medlatec Health System in 2022.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Xét nghiệm – Hệ thống Y tế Medlatec

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 11/05/2023

Ngày duyệt bài: 08/06/2023

Results: The mean maternal age is 29.20 ± 5.18 (years), mean maternal BMI is 21.03 ± 2.53 (kg/cm^2) and mean gestational age is 11.02 ± 1.97 (weeks). The majority of pregnant women have the process of conception in the uterus (96.09%). Based on NIPT test results, percentage of female fetal sex is higher than male, 58.03% compared to 41.97%. The mean cffDNA concentration is 13.27 ± 4.02 (%). The concentration of cffDNA tends to decrease with increasing of maternal age ($p=0.006$), decrease with increasing of maternal BMI ($p<0.001$) and increase with increasing of gestational age ($p<0.001$). The cffDNA concentration is statistically higher in the natural pregnancy/IUI group (intrauterine conception), ($13.31 \pm 4.01\%$ vs $12.33 \pm 4.08\%$; $p<0.001$) and in the female fetal sex pregnancy group according to NIPT results ($13.54 \pm 3.61\%$ vs $12.91 \pm 4.48\%$; $p<0.001$).

Conclusion: The concentration of cffDNA tends to decrease with increasing maternal age and maternal BMI, and increase with increasing gestational age. The mean cffDNA concentration was higher in the intrauterine conception group (natural pregnancy/IUI) and in female fetal sex group according to NIPT results.

Keywords: NIPT, cell-free fetal DNA, factors affecting cffDNA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

CfDNA (cell-free DNA) là những đoạn DNA kích thước ngắn có nguồn gốc từ quá trình chết theo chương trình, hoại tử tế bào hoặc do hoạt động bài tiết. Trong huyết tương phụ nữ mang thai, ngoài DNA tự do của chính bản thân người mẹ thì còn tồn tại một lượng DNA tự do có nguồn gốc từ rau thai hay còn gọi là cff-DNA (cell free fetal DNA). Nồng độ cffDNA trên tổng lượng DNA tự do trong máu mẹ vào khoảng 10% và có thể phát hiện được từ tuần thứ 5 của thai kỳ [1]. Một trong những ứng dụng quan trọng nhất của cffDNA đó là xét nghiệm

trước sinh không xâm lấn (Non-invasive prenatal testing – NIPT). Lý do phổ biến nhất của việc không trả kết quả xét nghiệm này là nồng độ cffDNA trong máu mẹ thấp dưới 2-4%. Nồng độ DNA tự do của thai thấp dẫn tới những sai sót trong việc phiên giải kết quả, như không đủ lượng DNA để khớp với dữ liệu tham chiếu hoặc gây ra sai số trong tính toán điểm Z-score dẫn tới NIPT âm tính giả [2].

Một số yếu tố có liên quan đến nồng độ cffDNA trong máu mẹ đã được đề cập đến bao gồm các yếu tố từ mẹ như tuổi mẹ, chỉ số khối cơ thể (BMI) mẹ, chủng tộc, tiền sử dùng thuốc,... và các yếu tố từ thai như tuổi thai, có thai tự nhiên hay hỗ trợ sinh sản, đơn thai và đa thai,... Việc đánh giá các mối liên quan này cũng giúp đánh giá kết quả của xét nghiệm NIPT một cách có hiệu quả hơn. Nghiên cứu về mối tương quan giữa các yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai tuy đã được thực hiện ở nhiều quốc gia trên thế giới, tuy nhiên, tại Việt Nam đây vẫn là một hướng nghiên cứu mới. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của các yếu tố tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả NIPT với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 6.118 thai phụ thực hiện xét nghiệm NIPT tại hệ thống Medlatec trong năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các thai phụ mang thai đơn ≥ 8 tuần, thực hiện hiện gói xét nghiệm NIPT pro (đánh giá lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể của thai).

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Thai phụ mang đa thai hoặc mất một thai trong đa thai.

- Thai phụ có tiền sử truyền máu, ghép tạng, điều trị tế bào gốc, xạ trị, hóa trị.
- Thai phụ được cho trứng, mang thai hộ.
- Thai phụ có lệch bội nhiễm sắc thể.
- Thai phụ mắc bệnh ung thư ác tính.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang

Phương pháp thực hiện: Mẫu được tách chiết DNA và chuẩn bị thư viện PCR bằng

bộ hóa chất MGIEasy Cell-free DNA Library Prep Set. Sau đó, tiến hành giải trình tự gen bằng bộ hóa chất Universal Sequencing Reaction Set Kit G50 SM FCL.

Xử lý số liệu: Phân tích, thống kê và báo cáo kết quả dựa trên phần mềm Microsoft Excel 2019 và IBM SPSS Statistics 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm mẫu nghiên cứu (n=6.118)

STT	Yếu tố	Phân nhóm	Số lượng (N)	Tỷ lệ theo phân nhóm (%)	Giá trị trung bình (X±SD)	Giá trị lớn nhất	Giá trị nhỏ nhất
1	Tuổi mẹ (năm)	<18 tuổi	13	0,21	29,20±5,18	52	15
		18-24 tuổi	1.109	18,13			
		25-29 tuổi	2.345	38,33			
		30-34 tuổi	1.629	26,63			
		≥35 tuổi	1.022	16,70			
2	BMI mẹ (kg/cm ²)	≤18,50	836	13,66	21,03±2,53	39,06	13,32
		18,50-22,99	4.161	68,01			
		23-24,99	729	11,92			
		25-29,99	352	5,75			
		≥30	40	0,65			
3	Tuổi thai (tuần)	<12	4.381	71,61	11,02±1,97	30,70	8,00
		12-17,99	1.658	27,10			
		18-21,99	64	1,05			
		≥22	15	0,25			
4	Kiểu thụ thai	Tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ)	5.879	96,09			
		IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ)	239	3,91			
5	Giới tính thai theo kết quả NIPT	Nam	2.564	41,97			
		Nữ	3.550	58,03			
6	Nồng độ cffDNA trung bình (%)				13,27±4,02	37,63	3,04

Nhận xét: Về tuổi mẹ, các thai phụ tham gia nghiên cứu được chia thành 5 nhóm. Độ tuổi trung bình là $29,20 \pm 5,18$ (năm) với tuổi lớn nhất là 52 và nhỏ nhất là 15. Trong đó, nhóm tuổi 25-29 chiếm tỷ lệ cao nhất (38,33%) với 2.345 người, tiếp sau đó là 30-34 tuổi với 1.629 người chiếm 26,63%. Nhóm tuổi <18 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 13 thai phụ, tương đương 0,21%. Chỉ số khối cơ thể (BMI) của mẹ cũng được phân loại thành 5 nhóm, nhóm có BMI 18,50-22,99 (kg/cm^2) chiếm tỷ lệ cao nhất (68,01%) với 4.161 thai phụ, trong khi đó BMI ≥ 30 (kg/cm^2) chiếm tỷ lệ thấp nhất với 0,65%. BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là $21,03 \pm 2,53$ (kg/cm^2), với giá trị lớn nhất là 39,06 và nhỏ nhất là 13,32. Tuổi thai được chia thành 4 nhóm, đa số có tuần thai <12 tuần (chiếm 71,61% tương đương 4.381 người). Tuổi thai

≥ 18 tuần chiếm tỷ lệ thấp với 64 thai phụ (1,05%) ở nhóm 18-21,99 (tuần) và 15 thai phụ (0,25%) ở nhóm ≥ 22 tuần. Tuổi thai trung bình là $11,02 \pm 1,97$ (tuần), giá trị lớn nhất là 30,70 và nhỏ nhất là 8,00. Kiểu thụ thai được phân loại thành hai nhóm tự nhiên/UI (trong cơ thể mẹ) hay IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ). Đa số đối tượng tham gia nghiên cứu có thai tự nhiên/UI với 5.879 thai phụ chiếm 96,09%. Về giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT, giới tính là nữ chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam, 58,03% so với 41,97%. Về nồng độ cffDNA trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu, giá trị trung bình là $13,27 \pm 4,02\%$ với nồng độ lớn nhất là 37,63% và nhỏ nhất là 3,04%.

3.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ

Bảng 3.2: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm tuổi mẹ (năm tuổi)

Phân nhóm tuổi mẹ (năm tuổi)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 (<18)	12,58	0,006
Nhóm 2 (18-24)	13,45	
Nhóm 3 (25-29)	13,39	
Nhóm 4 (30-34)	13,23	
Nhóm 5 (≥ 35)	12,88	

Nhận xét: Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại tuổi mẹ với độ tin cậy 99% và $p=0,006$.

Bảng 3.3: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm BMI mẹ (kg/cm^2)

Phân nhóm BMI mẹ (kg/cm^2)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 ($\leq 18,50$)	14,41	<0,001
Nhóm 2 (18,50-22,99)	13,45	
Nhóm 3 (23-24,99)	12,12	
Nhóm 4 (25-29,99)	11,19	
Nhóm 5 (≥ 30)	10,31	

Nhận xét: Nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi giá trị BMI của mẹ tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại BMI mẹ với độ tin cậy 99,9% và $p<0,001$.

Bảng 3.4: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm tuổi thai (tuần)

Phân nhóm tuổi thai (tuần)	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Nhóm 1 (<12)	12,99	<0,001
Nhóm 2 (12-17,99)	13,98	
Nhóm 3 (18-21,99)	14,04	
Nhóm 4 (≥ 22)	14,49	

Nhận xét: Nồng độ cffDNA có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm theo phân loại tuổi mẹ với độ tin cậy 99,9% và $p < 0,001$.

Bảng 3.5: Nồng độ cffDNA trung bình (%) theo phân nhóm kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT

Yếu tố	Phân nhóm	Nồng độ cffDNA trung bình (%)	p
Kiểu thụ thai	Tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ)	13,31 $\pm$ 4,01	<0,001
	IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ)	12,33 $\pm$ 4,08	
Giới tính thai theo kết quả NIPT	Nam	13,54 $\pm$ 3,61	<0,001
	Nữ	12,91 $\pm$ 4,48	

Nhận xét: Nhóm có kiểu thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) có nồng độ cffDNA trung bình cao hơn so với nhóm có kiểu thụ thai IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% và $p < 0,001$. Về giới tính thai theo kết quả NIPT, thai nữ có nồng độ cffDNA trung bình cao hơn so với thai nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99,9% và $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN

Phân tích và đánh giá DNA tự do của thai trong máu mẹ (cffDNA) là yếu tố chính giúp đưa đến kết quả của xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (NIPT). Các yếu tố có liên quan đến nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ được chia thành yếu tố từ mẹ và yếu tố từ thai. Với 6.118 thai phụ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đưa ra mối liên quan giữa năm yếu tố với nồng độ cffDNA xét trên nhóm đối tượng là người Việt Nam, bao gồm tuổi mẹ, BMI mẹ, tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo NIPT.

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi của phần lớn đối tượng tham gia nghiên cứu nằm trong hai nhóm 25-29 và 30-34 tuổi, điều này tương ứng với độ tuổi kết hôn và sinh sản của phụ nữ Việt Nam hiện nay. Về chỉ số khối cơ thể hay giá trị BMI mẹ, đa số thai phụ tập trung ở nhóm có chỉ số bình thường (18,5-22,99 kg/cm²). Mặt khác, tuổi thai trung bình của đối tượng nghiên cứu là 11,02 $\pm$ 1,97, phù hợp với một trong những ý nghĩa quan trọng của xét nghiệm NIPT là giúp sàng lọc trước sinh sớm trong quý đầu tiên của thai kỳ. Các giá trị về tuổi mẹ và BMI mẹ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yaping Hou năm 2019, với các giá trị lần lượt là 32,00 $\pm$ 5,50 (tuổi) và 22,00 $\pm$ 3,18 (kg/cm²). Trong khi đó, tuổi thai trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Hou, nghiên cứu được thực hiện tại Trung Quốc đã đưa ra tuổi thai trung bình là 17,00 $\pm$ 3,92 (tuần), điều này phần nào cho thấy thời điểm tiếp cận với xét nghiệm NIPT đang dần sớm hơn. Bên cạnh

đó, đa số trường hợp có quá trình thụ thai diễn ra trong buồng tử cung, chiếm 96,09%. Điều này có thể được lý giải do xét nghiệm NIPT đang ngày càng phổ biến và có thể được thực hiện rộng rãi ở nhiều đối tượng chứ không còn tập trung ở một số nhóm thai phụ đặc biệt như IVF/ICSI. Mặt khác, về tỷ lệ nam và nữ dựa theo kết quả xét nghiệm NIPT, chúng tôi cũng đưa ra tỷ lệ khá tương đồng nhau.

4.2. Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ

Nghiên cứu tiền hành đánh giá hai yếu tố đến từ mẹ, bao gồm tuổi mẹ và BMI mẹ. Xét về tuổi mẹ, vẫn chưa có sự thống nhất hoàn toàn về mối liên quan giữa yếu tố tuổi mẹ với nồng độ cffDNA. Với nhiều nghiên cứu, nồng độ cffDNA được phát hiện là giảm khi tuổi mẹ tăng [1], [3]. Trong khi đó, một số nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ với yếu tố tuổi mẹ [4], vì vậy nghiên cứu thêm về mối liên quan này là điều cần thiết. Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung bình nồng độ cffDNA có xu hướng giảm dần khi tuổi mẹ tăng, sự khác biệt giữa các nhóm tuổi mẹ có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. Bên cạnh đó, chỉ số BMI của mẹ cũng là một yếu tố nhận được sự quan tâm của nhiều tác giả trong đánh giá mối tương quan với nồng độ DNA tự do của thai. Hầu hết các nghiên cứu chỉ ra nồng độ cffDNA giảm khi BMI của mẹ tăng [1], [3]. Với kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.3, chúng tôi cũng đưa ra kết luận tương tự với $p<0,001$ khi so sánh nồng độ cffDNA trung bình giữa các nhóm phân loại BMI mẹ. Tác giả Yaping Hou và cộng sự cũng chỉ ra, nồng độ cffDNA trung bình ở nhóm $BMI \leq 18,5 \text{ kg/cm}^2$ là 14,54%, sau đó giảm dần và ở nhóm

$BMI \geq 35 \text{ kg/cm}^2$ còn 11,57%, sự khác biệt có ý nghĩa được chỉ ra khi so sánh đôi một các nhóm theo phân loại BMI [1]. Mẹ lớn tuổi hoặc có BMI cao là yếu tố nguy cơ dẫn tới các bệnh lý viêm, tăng tích lũy tế bào mỡ trong cơ thể hay tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào. Kết quả là làm tăng nồng độ DNA tự do nói chung trong huyết tương người mẹ. Điều này dẫn tới tăng mẫu số trong việc tính toán tỷ lệ DNA tự do có nguồn gốc từ thai trên tổng số DNA tự do có trong máu mẹ. Các nghiên cứu chỉ ra xu hướng giảm nồng độ cffDNA theo tuổi mẹ tăng và đặc biệt hơn theo BMI mẹ tăng là do hiện tượng pha loãng một lượng cố định DNA tự do của thai trong huyết tương của mẹ, nơi mà DNA tự do của mẹ tăng [5], [6].

Đối với các yếu tố từ thai, nghiên cứu đánh giá các yếu tố tuổi thai, kiểu thụ thai và giới tính thai theo kết quả xét nghiệm NIPT. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy mối liên quan giữa tuổi thai và nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ, cụ thể là tuổi thai càng cao thì nồng độ cffDNA càng tăng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa các nhóm tuổi thai với $p<0,001$. Điều này tương đồng so với kết quả của nhiều nghiên cứu đã có trên thế giới [1], [5]. Rau thai phát triển dần theo tuổi thai và đồng thời cũng tăng lượng DNA tự do được phóng thích vào trong máu mẹ, đó là nguyên nhân dẫn tới mối liên quan này. Tác giả Eric Wang và cộng sự năm 2013 đã chỉ ra ở thai khoảng 10 tuần, nồng độ cffDNA trung bình là 10,2%, sau đó tăng khoảng 0,1% mỗi tuần cho tới tuần 21 của thai kỳ. Khi thai ≥ 21 tuần, tốc độ tăng của nồng độ cffDNA nhanh hơn, trung bình khoảng 1%/tuần [4].

Về kiểu thụ thai, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra thụ thai tự nhiên/TUI (trong cơ thể mẹ) có nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ

cao hơn so với nhóm thụ thai IVF/ICSI (ngoài cơ thể mẹ) với $p < 0,001$. Sự khác biệt này tương đồng với nghiên cứu của Timothy J Lee và cộng sự năm 2018 trên 4.633 thai tự nhiên và 992 thai IVF. Tác giả chỉ ra nồng độ cffDNA trung bình của hai nhóm lần lượt là 11,90% và 10,30%, giá trị $p = 0,005$ [7]. Kết quả này cho thấy, có thể một số yếu tố của quá trình thụ thai trong ống nghiệm đã ảnh hưởng đến việc sản xuất cffDNA. Mối tương quan thuận giữa lượng protein từ rau thai (hCG tự do, PAPP-A, yếu tố tăng trưởng rau thai – PIGF) và tỷ lệ cffDNA đã được Scott và cộng sự chứng minh trong một nghiên cứu năm 2017 [8]. Lượng protein rau thai này tăng lên có liên quan đến khối lượng rau thai lớn hơn và do đó nồng độ cffDNA thấp hơn trong thai IVF/ICSI có thể là hệ quả của việc khối lượng rau thai nhỏ hơn so với trường hợp thai tự nhiên/IUI. Mặt khác, những thai phụ được thụ thai trong ống nghiệm thường ở lứa tuổi lớn hơn so với người mang thai tự nhiên, điều này cũng có thể là một lí do dẫn tới nồng độ cffDNA thấp hơn ở nhóm đối tượng này.

Về giới tính thai theo xét nghiệm NIPT, trong nghiên cứu này, chúng tôi có một phát hiện mới khá thú vị khi so sánh nồng độ cffDNA trung bình giữa thai nam và thai nữ (xác định giới tính dựa theo kết quả xét nghiệm NIPT). Theo đó, nồng độ cffDNA trung bình ở thai có giới tính nữ lớn hơn so với thai mang giới tính nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Hiện nay, chúng tôi chưa ghi nhận nghiên cứu nào khác đánh giá vấn đề này, vậy nên kết quả của chúng tôi mở ra hướng nghiên cứu mới về mối liên quan giữa giới của thai với nồng độ DNA tự do của thai trong máu mẹ, từ đó làm rõ hơn chủ đề này.

V. KẾT LUẬN

Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố với nồng độ DNA tự do của thai trong

máu mẹ cho thấy: nồng độ cffDNA có xu hướng giảm khi tuổi mẹ và BMI mẹ tăng, có xu hướng tăng khi tuổi thai tăng. Nồng độ cffDNA trung bình cao hơn ở nhóm thụ thai tự nhiên/IUI (trong cơ thể mẹ) và ở nhóm thai có giới tính nữ xét theo kết quả NIPT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hou Y., Yang J., Qi Y., et al. (2019). Factors affecting cell-free DNA fetal fraction: statistical analysis of 13,661 maternal plasmas for non-invasive prenatal screening. *Hum Genomics*, 13(1), 62.
2. Du Y., Chen A., Yang R., et al. (2019). A proof-of-concept study on the effects of low total cfDNA content and solutions to increase the NIPT trisomy 21 detection rate. *J Clin Lab Anal*, 34(2), e23035.
3. Wang E., Batey A., Struble C., et al. (2013). Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*, 33(7), 662–666.
4. **Fetal fraction evaluation in non-invasive prenatal screening (NIPS)** | European Journal of Human Genetics. <<https://www.nature.com/articles/s41431-018-0271-7>>, accessed: 03/04/2023.
5. Deng C. and Liu S. (2022). Factors Affecting the Fetal Fraction in Noninvasive Prenatal Screening: A Review. *Front Pediatr*, 10.
6. VORA N.L., JOHNSON K.L., BASU S., et al. (2012). A multi-factorial relationship exists between total circulating cell-free DNA levels and maternal BMI. *Prenat Diagn*, 32(9), 912–914.
7. Lee T.J., Rolnik D.L., Menezes M.A., et al. (2018). Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. *Hum Reprod Oxf Engl*, 33(4), 572–578.
8. Scott F.P., Menezes M., Palma-Dias R., et al. (2018). Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(14), 1865–1872.

PHÂN TÍCH SNP ARRAY CỦA THAI CÓ BẤT THƯỜNG TIM MẠCH TRÊN SIÊU ÂM

Nguyễn Thị Hương², Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2}, Bùi Đức Thắng¹,
Phan Thị Thu Giang¹, Lê Phương Thảo¹, Trần Danh Cường^{1,2},
Đặng Anh Linh¹, Nguyễn Thị Mỹ Anh¹, Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}

TÓM TẮT

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 thai nhi có dị tật tim mạch trên siêu âm được tiến hành chọc hút dịch ối chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện phụ sản Trung ương trong thời gian từ 07/2020 đến 8/2021. **Mục tiêu:** phân tích SNP array của thai có bất thường tim mạch trên siêu âm. **Kết quả:** SNP array phát hiện 30% số trường hợp mang bất thường di truyền (10% bất thường số lượng nhiễm sắc thể, 16,7% biến thể số bản sao (CNV) gây bệnh và 6,7% CNV có khả năng gây bệnh). CNV gây bệnh được phát hiện với tỉ lệ cao nhất ở nhóm đa dị tật kèm bất thường tim mạch (25%), thấp nhất ở nhóm dị tật tim hoặc mạch đơn độc (11,1%); khả năng phát hiện bất thường di truyền của SNP array cao hơn so với NST đồ (30% vs 16,7%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** SNP array ưu việt hơn hẳn NST đồ trong phát hiện các mất cân bằng bộ gen.

Từ khóa: SNP array, bệnh tim bẩm sinh, biến thể số bản sao, nhiễm sắc thể đồ.

SUMMARY

SNP ARRAY ANALYSIS OF FETUSES WITH CARDIOVASCULAR MALFORMATIONS ON ULTRASOUND

¹Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 12/05/2023

Ngày duyệt bài: 05/06/2023

A cross-sectional descriptive study on 30 fetuses with cardiovascular malformations on ultrasound underwent amniocentesis at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology during the period from 07/2020 to 8/2021. **Objective:** analyze the SNP array of fetuses with echo-cardiographic abnormalities. **Results:** SNP array detected 30% chromosomal abnormalities (10% abnormal number of chromosomes, 16.7% pathogenic copy number variant (CNV) and 6.7% likely pathogenic CNV). Pathogenic CNV was detected with the highest rate in the group of multiple malformations with cardiovascular abnormalities (25%), the lowest rate was in the group of isolated heart defects (11.1%). The detection rate of chromosomal abnormalities of SNP array is higher than that of karyotyping (30% vs 16.7%) with statistical significance ($p < 0.05$). **Conclusion:** SNP array is superior to karyotyping in detecting chromosomal imbalances.

Keywords: SNP array, congenital heart disease, copy number variant, chromosomal abnormalities, karyotyping.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim bẩm sinh (TBS) là những bất thường trong cấu trúc và chức năng tim hay hệ mạch của trẻ ngay khi chào đời, gây ảnh hưởng đến dòng chảy của máu qua tim và toàn bộ cơ thể trẻ. TBS chiếm tỷ lệ cao nhất trong các dị tật bẩm sinh và có tỷ lệ tử vong trong năm đầu đời cao hơn bất kỳ bệnh lý

nào khác khi loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng [1]. Tỷ lệ mắc TBS từ 19-75 ca trên một nghìn ca sinh sống và tỷ lệ sảy thai do bệnh tim bẩm sinh thậm chí còn lớn hơn [2].

Đối với các trẻ mắc TBS, gánh nặng bệnh tật về tinh thần, chi phí chữa trị trực tiếp và gián tiếp là tương đối lớn. Ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 1% trẻ bị TBS trong số trẻ sinh sống, nhưng chi phí y tế cho những trẻ này lên đến 6 tỉ đô la Mỹ/năm [3], lớn hơn so với chi phí điều trị cho tất cả các dị tật bẩm sinh khác cộng lại.

Trong các trường hợp mắc TBS phức tạp, các rối loạn đơn gen chiếm khoảng 3% đến 5%, các đột biến NST lớn hay các đột biến lệch bội chiếm khoảng 8% đến 10%, và các CNV gây bệnh chiếm từ 3% đến 25%; trong TBS đơn độc các CNV gây bệnh chiếm khoảng 3% đến 10% [4]. Nguyên nhân môi trường được xác định trong 2% trường hợp TBS. Số còn lại mắc TBS được cho là do di truyền đa nhân tố. Như vậy, vai trò của chẩn đoán trước sinh các bệnh lý tim mạch rất quan trọng, cung cấp cho cha mẹ trẻ những thông tin tiên lượng trước khi sinh để quyết định có tiếp tục giữ thai hay không, lên kế hoạch cho các tình huống cụ thể nếu quyết định sinh.

Lập NST đồ từ tế bào ối vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán trước sinh, cho phép phát hiện các đột biến về cấu trúc và số lượng NST. Tuy nhiên, karyotyping có những hạn chế như chỉ xác định được các bất thường có kích thước lớn hơn 7 - 10 Mb và cần nuôi cấy tăng sinh tế bào, mất tối thiểu 7-9 ngày (thậm chí là 2-3 tuần) để có được kết quả NST đồ.

Kỹ thuật SNP array là một kỹ thuật còn rất mới ở nước ta, cho phép phát hiện các biến

thể với kích thước từ 50-100 Kb, nhỏ hơn gấp hàng trăm lần so với NST đồ. Ngoài ra, kỹ thuật có thể sử dụng ối tươi để thực hiện xét nghiệm, thời gian trả kết quả sau 5-7 ngày. Trên thế giới đã có một vài nghiên cứu phân tích SNP array ở các thai nhi có siêu âm phát hiện dị tật tim mạch. Nghiên cứu của Huang và cộng sự (2021) cho thấy SNP array có khả năng phát hiện thêm 9,3% biến thể di truyền gây bệnh tim mạch trong nhóm NST đồ bình thường [5]. Nghiên cứu khác thực hiện năm 2013 chỉ ra SNP array giúp tăng thêm 8,4% bất thường di truyền gây bệnh tim mạch trong nhóm có NST đồ bình thường [6]. Ở Việt Nam, hiện tại chưa có nghiên cứu nào về phân tích SNP array trên các thai có dị tật tim mạch. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Phân tích bất thường di truyền được phát hiện bằng kỹ thuật SNP array ở thai nhi có dị tật tim mạch trên siêu âm.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

30 thai nhi phát hiện dị tật tim mạch trên siêu âm có chỉ định chọc hút ối chẩn đoán trước sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung ương được lấy vào nghiên cứu từ tháng 7/2020 đến tháng 8/2021. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Mỗi mẫu ối được tiến hành phân tích di truyền đồng thời theo 2 phương pháp: lập NST đồ từ tế bào ối nuôi cấy dựa theo tiêu chuẩn ISCN 2019 và tiến hành SNP array từ tế bào ối tươi (không qua nuôi cấy tế bào) theo quy trình của hãng Affymetrix, quét tín hiệu huỳnh quang nhờ hệ thống GeneChip™ System 3000 Dx v2, phân tích kết quả bằng phần mềm ChAS 4.2 dựa trên các cơ sở dữ liệu nguồn mở Decipher, Clinvar, Clingen, OMIM, Uniquet.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các kết quả phân tích SNP array

Bảng 3.1. Kết quả phân tích chung SNP array

Kết quả SNP array	Bình thường	Lệch bội	Đa bội	Tăng đoạn	Mất đoạn	LOH	Khảm	Tổng
Số lượng (n)	11	2	1	8	8	0	0	30
%	36,7	6,7	3,3	26,65	26,65	0	0	100

*LOH (loss of heterozygosity): mất tính dị hợp tử

Nhận xét: SNP array phát hiện được 19/30 các trường hợp bao gồm 3 bất thường số lượng NST (10%) và 16 trường hợp mang CNV (53,3%), trong đó có 2 trường hợp lệch bội (T21, T18) chiếm 6,7%, 1 tam bội 69,XXY (3,3%) và 16 CNV bao gồm 8 tăng đoạn và 8 mất đoạn, mỗi loại chiếm 26,65%.

Bảng 3.2. Đặc điểm các biến thể tăng đoạn

STT	Code	Công thức quốc tế	Kích thước (kb)	Số marker	Số gen OMIM	Số gen ngoài OMIM	Phân loại CNV
1	MA28	arr[GRCh37]7q32.2q36.3 (129959739_159119707)x3	29150	8507	160	126	P
2	MA03	arr[GRCh37]8q21.2q24.3 (86778229_146295771)x3	59498	50706	232	204	LP
3	MA19	arr[GRCh37] 18q21.1q23 (47976510_78014123)x3	30038	27596	84	66	LP
4	MA13	arr[GRCh37]9p24.3 (203862_436983)x3	233	688	1	1	VUS
5	MA60	arr[GRCh38]Yq11.223q11.23 (22490968_24887532)x2	3200	312	10	17	VUS
6	MA71	arr[GRCh38]8q24.3 (143361338_144080661)x3	719	164	27	13	VUS
7	MA34	arr[GRCh37]15q13.3 (32020857_32444043)x3	423	213	1	0	B
8	MA62	arr[GRCh38]12p11.1q12 (34307094_38088741)x3	3800	48	0	1	B

(P: gây bệnh; LP, có khả năng gây bệnh; VUS: chưa rõ ý nghĩa;

LB, có khả năng lành tính, B, lành tính)

Nhận xét: Trong 8 CNV tăng đoạn, biến thể có kích thước lớn nhất là 59498 Kb nằm trên nhánh dài NST 8, được phát hiện bởi 50706 marker chứa 232 gen trong OMIM và 204 gen ngoài OMIM, đây là một biến thể có khả năng gây bệnh. CNV nhỏ nhất có kích thước 233 Kb ở 9p24.3, được phát hiện bởi 688 marker, chứa 1 gen trong OMIM với phân loại chưa rõ ý nghĩa.

Bảng 3.3. Đặc điểm các biến thể mất đoạn

STT	Code	Công thức quốc tế	Kích thước (kb)	Số marker	Số gen OMIM	Số gen ngoài OMIM	Phân loại
1	MA19	arr[GRCh37] 4p16.3p16.2(68346_5588048)x1	5264	5528	53	37	P
2	MA38	arr[GRCh37] 5q35.1(172657721_172739831)x1	82	56	1	1	P
3	MA52	arr[GRCh37] 22q11.21(18917031_21465662)x1	2549	150	43	32	P
4	MA66	arr[GRCh37] 9q22.2q22.32(93195383_98396960)x1	5202	1848	34	35	P
5	MA21	arr[GRCh37] 19p12(20235826_20416027)x1	180	154	0	1	LB
6	MA06	arr[GRCh37] 4q13.2(69435889_69541963)x1	106	52	2	0	B
7	MA29	arr[GRCh37] 6p25.3(254254_381086)x1	127	96	1	0	B
8	MA35	arr[GRCh37] 6p25.3(254254_381086)x1	127	228	1	0	B

(P, gây bệnh; LP, có khả năng gây bệnh; LB, có khả năng lành tính, B, lành tính)

Nhận xét: trong số 8 CNV mất đoạn, biến thể có kích thước lớn nhất là 5264 Kb nằm ở nhánh ngắn NST 4, được xác định bởi 5528 marker bao gồm 53 gen trong OMIM và 37 gen ngoài OMIM được phân loại là biến thể gây bệnh lý. Trong tổng số 4 CNV mất đoạn gây bệnh, biến thể có kích thước nhỏ nhất là 82 Kb ở 5q35.1, được xác định bởi 56 marker và chứa 1 gen gây bệnh trong OMIM. Hai trường hợp gây bệnh còn lại có kích thước trên 1 Mb là 2549 Kb và 5202 Kb lần lượt nằm trên các NST 22 và 9 được xác định bởi 150 và 1848 marker tương ứng chứa 43 và 34 gen trong OMIM.

Bảng 3.4. Kết quả CNV bất thường theo nhóm dị tật thai nhi phát hiện trên siêu âm

Nhóm dị tật	STT	Mã code	Kết quả siêu âm	Kết quả SNP array		
				Công thức quốc tế	Phân loại	Kiểu hình tương ứng kết quả Array
DT tim đơn độc	1	MA13	Thiếu sản thất trái	arr[GRCh37]9p24.3 (203862_436983)x3	VUS	Chưa đủ dữ liệu
DT mạch đơn độc	2	MA28	Theo dõi hẹp xuất phát động mạch chủ	arr[GRCh37] 7q32.2q36.3 (129959739_159119707)x3	P	Giãn não thất, bất thường thể chai, dị dạng mặt, dị tật tim, động kinh, chậm phát triển thể chất và tinh thần

DT tim + mạch	3	MA38	Hẹp đường ra thất trái và thông liên thất phần cơ	arr[GRCh37]5q35.1 (172657721_172739831)x1	P	Bệnh tim mạch không hội chứng, bất thường hình thái của tim và khiếm khuyết hệ thống dẫn truyền của tim
	4	MA52	TOF	arr[GRCh37]22q11.21 (18917031_21465662)x1	P	Hội chứng Digeorge: bất thường đường ra của tim, hệ miễn dịch suy giảm, hạ canxi huyết ở trẻ sơ sinh, thiếu sản vòm hầu, dị dạng mặt, rối loạn tâm thần, chậm phát triển trí tuệ
	5	MA60	TOF	arr[GRCh38] Yq11.223q11.23 (22490968_24887532)x2	VUS	Chưa đủ dữ liệu
	6	MA66	TOF	arr[GRCh37] 9q22.2q22.32(93195383_98396960)x1	P	Hội chứng Gorlin: Chậm phát triển vận động và trí tuệ, bộ mặt bất thường hoặc tăng trưởng quá mức, xuất hiện các khối u trên da, dưới hàm, u nguyên bào tủy
DT tim mạch và ngoài hệ tim mạch	7	MA03	Giãn não thất 1 bên, tứ chứng Fallot, giãn bề thận 2 bên	arr[GRCh37] 8q21.2q24.3 (86778229_146295771)x3	LP	Chậm phát triển trí tuệ, tay thừa ngón, bộ mặt bất thường (hai mắt cách xa nhau, mũi hếch, cằm nhỏ, cầu mũi rộng), thông liên thất, tinh hoàn ẩn, ngón tay khoèo
	8	MA19	Thông liên thất, khe hở môi	arr[GRCh37]4p16.3p16.2 (68346_5588048)x1 arr[GRCh37]18q21.1q23 (47976510_78014123)x3	P LP	Hội chứng Wolf-Hirschhorn: bộ mặt bất thường, chậm phát triển thể chất và trí tuệ, dị tật tim, bất thường hệ thần kinh, dị dạng đường tiết niệu. Động kinh.
	9	MA71	Giãn não thất bên, thông liên thất.	arr[GRCh38]8q24.3 (143361338_144080661)x3	VUS	Chưa đủ dữ liệu

**not detected: chưa phát hiện bất thường. *TOF: tứ chứng Fallot.
(P: gây bệnh; LP, có khả năng gây bệnh; VUS: chưa rõ ý nghĩa)*

Nhận xét: trong 5 trường hợp dị tật tim đơn độc chỉ có 1 trường hợp mang CNV chưa rõ ý nghĩa (20%), trong 4 trường hợp dị tật mạch đơn độc thì có duy nhất 1 trường hợp mang CNV gây bệnh (25%). Trong 13 trường hợp dị tật tim + mạch, có 1 trường hợp mang CNV chưa rõ ý nghĩa (7,7%), có 3 trường hợp mang CNV gây bệnh (23,1%). Với 8 trường hợp đa dị tật có một trường hợp mang 2 CNV- 1 CNV gây bệnh và 1 CNV có

khả năng gây bệnh, một trường hợp mang CNV có khả năng gây bệnh (25%); 1 trường hợp mang CNV chưa rõ chức năng (12,5%). Như vậy, nhóm đa dị tật là nhóm có tỉ lệ phát hiện CNV có ý nghĩa lâm sàng cao nhất rồi đến nhóm có dị tật tim + mạch, cuối cùng là nhóm dị tật tim đơn độc hoặc mạch đơn độc.

3.2. So sánh giữa kết quả SNP array và NST đồ

Bảng 3.5. Kết quả NST đồ và SNP array

Bất thường	Tổng số (n-%)	Kết quả NST đồ		Kết quả SNP array							
				Bình thường	Bất thường số lượng NST	CNV					
		Bình thường	Bất thường			Tổng CNV	Phân loại CNV				
							P	LP	VUS	LB	B
DT tim	5 (16,7)	4	1	2	1 (T21)	2	0	0	1	0	1
DT mạch	4 (13,3)	3	1	1	0	3	1	0	0	0	2
DT tim + mạch	13 (43,3)	13	0	7	0	6	3	0	1	1	1
Đa dị tật	8 (26,7)	5	3	1	2 (T18; 69,XXX)	5	1	2	1	0	1
Tổng	30 (100)	25	5	11	3	16	5	2	3	1	5
$p = 0,0398 < 0,05$											

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, SNP array phát hiện được tất cả các trường hợp bất thường di truyền mà NST đồ có thể phát hiện được, ngoài ra còn phát hiện được thêm 6 biến thể bất thường trong nhóm NST đồ bình thường (24%). Khả năng phát hiện bất thường di truyền của SNP array cao hơn so với NST đồ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi phát hiện tổng số 16 CNV với đa dạng kích thước từ nhỏ nhất là mất đoạn 82Kb, tới lớn nhất là nhân đoạn 59498 Kb, tồn tại trên nhiều NST khác nhau, ở nhiều vị trí như vùng đầu mút, vùng tâm động, hay cả những vùng chứa gen quan trọng (critical region). Nghiên cứu của Duc-Quang Nguyen và cộng sự cho thấy tỉ lệ CNV lành tính bất gặp cao hơn ở vùng tâm

động hay vùng đầu mút của NST, thường ít chứa gen quy định protein [7]. Điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi có tất cả 5 trường hợp CNV lành tính thì cả 5 trường hợp này đều nằm ở vị trí đầu mút, tâm động hay gần tâm động của NST. Trong đó, 2 trường hợp MA06 và MA35 có cùng 1 CNV mất đoạn 127 Kb ở gần đầu mút NST 6. Biểu đồ histogram (trong phần mềm ChAS) của hai trường hợp này chỉ ra đây là một biến thể khá thường gặp, với giá trị 1005 tức là chiếm 22% tổng số dữ liệu của ChAS query (gồm 4555 files) và 16% trong số 6410 file dữ liệu của cơ sở dữ liệu từ các nguồn khác. Các bằng chứng trên chứng tỏ đây là một đa hình trong quần thể. Ngoài ra, CNV gây bệnh có kích thước lớn nhất là 59498 Kb và kích thước nhỏ nhất là 82 Kb. Điều này cho thấy, kích thước CNV không có vai trò quyết định

ý nghĩa lâm sàng của biến thể mà phụ thuộc chủ yếu vào vị trí và chức năng các gen chứa trong vùng đó. Kích thước biến thể càng lớn thì khả năng chứa các gen quan trọng càng cao. So sánh giữa hai bảng đặc điểm của biến thể tăng đoạn và biến thể mất đoạn, các đột biến vi tăng đoạn có ý nghĩa lâm sàng thường có kích thước lớn hơn so với đột biến vi mất đoạn. CNV tăng đoạn có kích thước nhỏ nhất có khả năng gây bệnh là 30038 Kb, trong khi CNV mất đoạn gây bệnh có kích thước nhỏ nhất là 82 Kb. Điều này chứng tỏ rằng, việc mất các gen chức năng gây hậu quả nghiêm trọng hơn so với tăng liều gen.

Dựa vào bảng 3.4 chúng ta có thể thấy, những bất thường hình thái trên siêu âm khá phù hợp với kiểu hình tương ứng của các biến thể phát hiện nhờ SNP array. Ngoài ra, nhờ dữ liệu khổng lồ từ các ngân hàng uy tín như Decipher, OMIM, Clinvar, Clingen cung cấp rất nhiều thông tin hữu ích cho các bác sỹ di truyền khi tư vấn cho thai phụ và gia đình, giúp họ có thông tin quý báu để dự đoán, lên kế hoạch cho việc chăm sóc và điều trị cho các em bé của họ nếu quyết định tiếp tục giữ thai.

SNP array có khả năng phát hiện tới 43,4% các bất thường di truyền bao gồm các trường hợp lệch bội hay đa bội, CNV gây bệnh, có khả năng gây bệnh và các CNV chưa rõ ý nghĩa. Cụ thể, kết quả SNP array chỉ ra 3/30 (10%) các bất thường số lượng NST và 10 biến thể trong 9 trường hợp (1 trường hợp có 2 biến thể): số biến thể gây bệnh là 5/30 (16,7%), có khả năng gây bệnh là 2/30 (6,7%), chưa rõ ý nghĩa (VUS) là 3/30 (10%). Các tỉ lệ phát hiện của SNP array trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Yan Wang và cộng sự thực hiện trên 602 thai phụ, tỉ lệ bất thường di truyền gây bệnh phát hiện nhờ microarray là 20,8% với 52% trong số đó là các bất thường số lượng nhiễm sắc thể; tỉ lệ phát hiện CNV có khả năng gây bệnh và chưa rõ

ý nghĩa lần lượt 1,3% và 6% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng thai nhi có bất thường cả tim và mạch chiếm tỉ lệ cao nhất 43,4%, tuy nhiên nhóm có đa dị tật bao gồm cả dị tật tim mạch tuy chỉ có 8 trường hợp (26,7%) nhưng lại có tỉ lệ phát hiện bất thường di truyền cao nhất 6/8 (75%) trong đó có 1 T18, 1 tam bội và 4 CNV bất thường bao gồm 1 gây bệnh, 2 CNV có khả năng gây bệnh, 1 VUS. Nếu chỉ tính số ca có bất thường siêu âm hệ tim mạch thì tỉ lệ phát hiện bất thường di truyền là 6/22 (27,3%). Như vậy, khả năng phát hiện bất thường di truyền trong nhóm đa dị tật, cao hơn so với nhóm chỉ có dị tật tim mạch một cách có ý nghĩa thống kê (75% vs 27,3%, $p = 3,95 \cdot 10^{-11} < 0,05$). Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Wang, tỉ lệ phát hiện BTĐT trong nhóm đa dị tật cao hơn so với nhóm chỉ có bất thường tim mạch (50% vs 14,3%, $P = 0.004$).

Khi so sánh kết quả NST đồ và SNP array, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy SNP array có khả năng phát hiện tất cả các trường hợp bất thường di truyền mà NST đồ có khả năng phát hiện được (5 ca). Trong nhóm có NST đồ bình thường, SNP array phát hiện thêm 24% biến thể bất thường bao gồm 3 CNV gây bệnh và 1 CNV có khả năng gây bệnh, 3 trường hợp mang VUS. Như vậy, SNP array giúp phát hiện thêm 16% biến thể có ý nghĩa lâm sàng trong nhóm có NST đồ bình thường. Kết quả này cao hơn so với tổng quan hệ thống của Jansen và cộng sự trên 1131 trường hợp thai có dị tật tim mạch trên siêu âm từ 13 nghiên cứu, cho thấy microarray tăng khả năng phát hiện biến thể gây bệnh lên 7% trong các trường hợp có NST đồ bình thường [9]. Điều này có thể được lý giải là do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn. Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và được thực hiện trên cả

các nhóm bất thường hình thái khác (hệ thần kinh, hệ tiết niệu, hệ cơ xương khớp) nên được thực hiện trong tương lai để đánh giá giá trị phát hiện bất thường di truyền của SNP array trong chẩn đoán trước sinh.

V. KẾT LUẬN

- SNP array phát hiện 30% các trường hợp mang bất thường di truyền bao gồm 10% bất thường số lượng NST, 16,7% CNV gây bệnh và 6,7% CNV có khả năng gây bệnh (trong đó có 1 trường hợp mang cả hai CNV gây bệnh và có khả năng gây bệnh).

- CNV gây bệnh được phát hiện với tỉ lệ cao nhất ở nhóm đa dị tật (25%), thấp nhất ở nhóm dị tật tim hoặc mạch đơn độc (11,1%).

- Khả năng phát hiện bất thường di truyền của SNP array cao hơn so với NST đồ (30% vs 16,7%) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn quý đồng nghiệp tại Trung tâm Chẩn đoán Trước sinh, bệnh viện Phụ sản Trung ương đã giúp đỡ để chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

* Tác giả Nguyễn Thị Hương được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2020.THS.108.

Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích với bất kỳ tổ chức, cá nhân nào từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hoffman JIE, Kaplan S.** The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jun 19;39(12):1890–900.
2. **Bruneau BG.** The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature.* 2008 Feb 21;451(7181):943–8.
3. **Pasquali SK, Sun J-L, d'Almada P, Jaquiss RDB, Lodge AJ, Miller N, et al.** Center Variation in Hospital Costs for Patients Undergoing Congenital Heart Surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011 May;4(3):306–12.
4. **Jin SC, Homsy J, Zaidi S, Lu Q, Morton S, DePalma SR, et al.** Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet.* 2017 Nov;49(11):1593–601.
5. **Huang H, Cai M, Wang Y, Liang B, Lin N, Xu L.** SNP Array as a Tool for Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease Screened by Echocardiography: Implications for Precision Assessment of Fetal Prognosis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021 Jan 27;14:345–55.
6. **Mademont-Soler I, Morales C, Soler A, Martínez-Crespo JM, Shen Y, Margarit E, et al.** Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(4):375–82.
7. **Nguyen D-Q, Webber C, Ponting CP.** Bias of selection on human copy-number variants. *PLoS Genet.* 2006 Feb;2(2):e20.
8. **Wang Y, Cao L, Liang D, Meng L, Wu Y, Qiao F, et al.** Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):244.e1-244.e17.
9. **Jansen F a. R, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, et al.** Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):27–35.

THỜI ĐIỂM SINH THIẾT PHÔI NANG CÓ HỖ TRỢ THOÁT MÀNG Ở NGÀY 3 KHÔNG ẢNH HƯỞNG TỚI KHẢ NĂNG HỒI PHỤC KHOANG PHÔI SAU RÃ ĐÔNG

Ngô Văn Thịnh^{1,2}, Nguyễn Đình Tảo¹, Phạm Tuấn Anh¹,
Trần Thị Thu Thủy², Lê Thị Thùy Dung¹, Đặng Tiến Trường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh khả năng hồi phục khoang phôi sau sinh thiết và rã đông ở phôi nang chưa thoát màng và đang thoát màng. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên tổng cộng 615 phôi nang chuẩn bội, bao gồm 247 phôi chưa thoát màng và 368 phôi đang thoát màng tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản của bệnh viện đa khoa 16A Hà Đông từ 3/2018 tới 9/2022. Tại thời điểm chuyển phôi, phôi có khoang phôi mở rộng trở lại ít nhất $\frac{3}{4}$ so với thời điểm trước sinh thiết được ghi nhận có khả năng hồi phục khoang phôi. **Kết quả:** Tỷ lệ hồi phục khoang phôi ở nhóm đang thoát màng cao hơn nhóm chưa thoát màng với tỷ lệ lần lượt là 97,8% và 94,3% ($p = 0,022$, OR = 2,704, 95% CI: 1,117 - 6,546). Tuy nhiên, khi phân tích đa biến, thời điểm sinh thiết không ảnh hưởng đến khả năng hồi phục khoang phôi ($p = 0,227$, OR = 0,552, 95% CI: 0,210 - 1,448). Thay vào đó, chất lượng phôi là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến khả năng này (phôi tốt: OR = 12,453, phôi khá: OR = 5,016, phôi trung bình: OR = 6,815, phôi xấu OR = 1 - giá trị tham chiếu). **Kết luận:** Khả năng hồi phục khoang

phôi sau rã đông phụ thuộc vào chất lượng hình thái của phôi thay vì thời điểm sinh thiết phôi.

Từ khóa: Khả năng hồi phục khoang phôi, phôi nang, sinh thiết phôi

SUMMARY

THE TIMING OF ASSISTED HATCHING ON DAY 3 BLASTOCYST BIOPSY DOES NOT AFFECT POST- WARMING RE-EXPANSION CAPACITY

Purpose: This study aims to compare the rate of post-warming re-expansion between hatching and non-hatching biopsied blastocysts.

Subjects and methods: This is a retrospective study on 615 euploid blastocysts consisting of 247 non-hatching and 368 hatching blastocysts at 16A Ha Dong IVF center from March 2018 to September 2022. At the time of embryo transfer, blastocysts which degree of post-warming blastocoele re-expansion was at least $\frac{3}{4}$ compared to pre-biopsy marked as recovered.

Results: The percentage of post-warming re-expansion of the hatching blastocyst group was higher than that of the non - hatching blastocyst group with 97,8% and 94,3%, respectively ($p = 0.022$, OR = 2.704, 95% CI: 1.117 - 6.546). However, in multivariable analysis, morphological quality was the factor influencing on post-warming blastocoele re-expansion (excellent: OR = 12.453, good: OR = 5.016, fair: OR = 6.815, poor: OR = 1 - reference) instead of the biopsy timing ($p = 0.227$, OR = 0.552, 95%

¹Bệnh viện Đa khoa 16A Hà Đông

²Đại học Bách khoa Hà Nội

³Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Trường

Email: truongdvtmmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 26/05/2023

Ngày duyệt bài: 12/06/2023

CI: 0.210 - 1.448). **Conclusion:** Post-warming re-expansion is associated with morphological quality rather than the timing of biopsy.

Keywords: Post-warming re-expansion, blastocyst, biopsy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

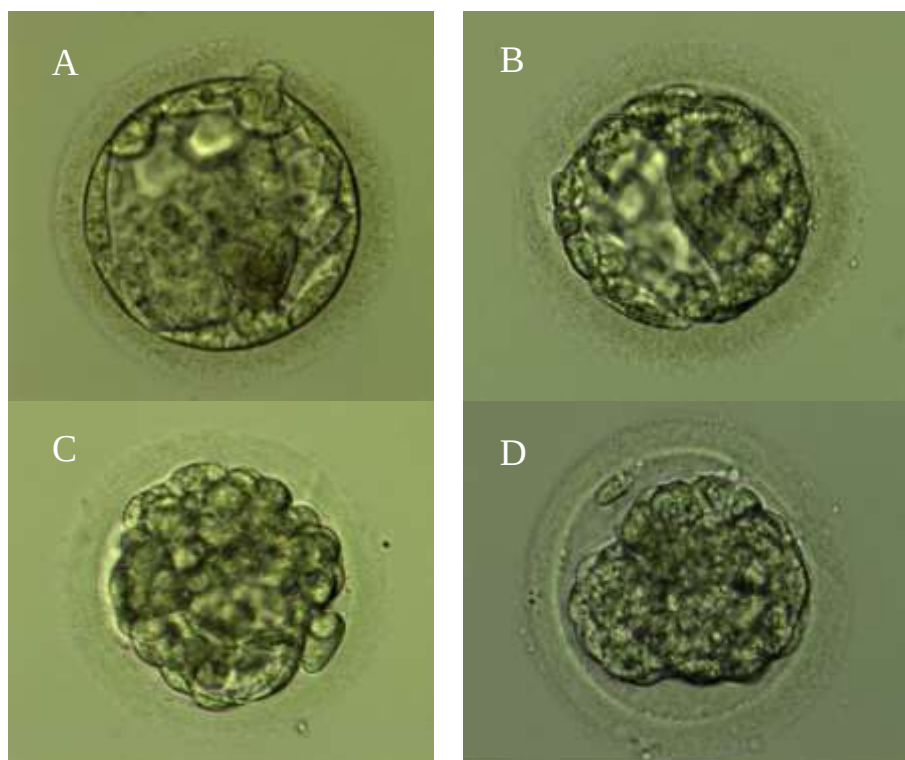
Hiện nay, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ PGT-A (Pre-implantation Genetic Testing for Aneuploidy) đã được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực Hỗ trợ sinh sản (HTSS) và kỹ thuật này cũng đã phát triển nhanh chóng trong những thập kỷ gần đây. Mục đích của xét nghiệm PGT-A là xác định xem phôi có bị lệch bội nhiễm sắc thể (NST) hay không? Qua đó, các nhà phôi học có thể lựa chọn những phôi tiềm năng cho chuyển phôi để tăng khả năng thụ thai và ngăn ngừa rủi ro khi chuyển những phôi lệch bội NST. Để đạt được mục tiêu này, quá trình sinh thiết cho PGT-A phải đảm bảo không gây hại đáng kể cho phôi để bảo toàn khả năng làm tổ của phôi sau sinh thiết [1]. Cho đến nay, ba cách tiếp cận chính của kỹ thuật sinh thiết đã được tiến hành trên các giai đoạn khác nhau ở noãn và phôi là sinh thiết thể cực từ tế bào trứng trưởng thành hoặc hợp tử, sinh thiết phôi bào ở giai đoạn phôi phân cắt và sinh thiết tế bào lá nuôi (TE) ở giai đoạn phôi nang.

Sinh thiết phôi nang là chiến lược được sử dụng chủ yếu hiện nay ở các trung tâm HTSS. McArthur và cộng sự là những người đầu tiên đã đưa ra quy trình chi tiết cho sinh thiết phôi nang vào năm 2005. Trong nghiên cứu này, các tác giả đã tiến hành hỗ trợ thoát màng Zona pellucida (ZP) cho phôi sử dụng laser tạo lỗ trên màng ZP ở ngày 3 hoặc 4. Vào ngày thứ 5, ở giai đoạn phôi nang, các phôi đang thoát màng sẽ được sinh thiết lấy đi 2 đến 9 tế bào TE. Các phôi chưa thoát

màng sẽ tiếp tục được nuôi cấy 8-24h để thoát màng [2]. Mặt khác, vấn đề sinh thiết phôi nang ở giai đoạn chưa thoát màng chưa được đề cập trong nghiên cứu này và nó chỉ được xem xét đến trong nghiên cứu của Singh và cộng sự (2019). Ở đó, các tác giả cho rằng phôi nang nên được sinh thiết khi đang thoát màng hơn là giai đoạn chưa thoát màng do phôi có thể bị ảnh hưởng lớn khi sinh thiết dẫn đến tỷ lệ mang thai giảm. Tuy nhiên, những ảnh hưởng bất lợi khi sinh thiết phôi chưa thoát màng dẫn đến giảm khả năng làm tổ của phôi chưa được đề cập rõ ràng trong nghiên cứu [3].

Đối với phôi nang đông/rã, khả năng khoang phôi nở rộng trở lại là chỉ thị quan trọng thể hiện khả năng hồi phục của phôi. Tính toàn vẹn và sự hình thành khoang phôi được duy trì bởi bơm Natri (Na^+/K^+ -ATPase) làm tăng dần sự tích tụ dịch lỏng và áp lực lên cả TE và ZP. Khi phôi xẹp xuống sau sinh thiết và/hoặc đông/rã phôi, phôi dần mở rộng khoang phôi trở lại sau đó [4,6]. Các nghiên cứu gần đây cho rằng phôi sinh thiết sau rã đông không có khả năng hoặc khả năng tái nở rộng khoang phôi kém dẫn đến tỷ lệ làm tổ thấp [1,4].

Các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của sinh thiết lên khả năng hồi phục khoang phôi đã được tiến hành gần đây [4,5]. Tuy nhiên, các nghiên cứu xem xét liệu trạng thái không hồi phục khoang phôi sau rã đông ở phôi chưa thoát màng chuẩn bội có phải là một ảnh hưởng bất lợi từ sinh thiết dẫn đến tỷ lệ làm tổ giảm so với phôi đang thoát màng hay không hiện vẫn rất ít công bố. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: So sánh ảnh hưởng của sinh thiết phôi tới khả năng hồi phục khoang phôi ở phôi nang chưa thoát màng và đang thoát màng.



Hình 1: Độ nở rộng trở lại của phôi sau rã đông

A. Nở rộng trở lại 100%, đánh giá theo Gardner. B. Nở rộng trở lại $\geq 75\%$.
C. Nở rộng trở lại $< 75\%$. D. Nở rộng trở lại 0% hay xẹp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 615 phôi nang, bao gồm 247 phôi chưa thoát màng-nhóm 1 và 368 phôi đang thoát màng-nhóm 2 tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản, bệnh viện đa khoa 16A Hà Đông từ 3/2018-9/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Phôi sinh thiết có kết quả PGT-A chuẩn bội và thực hiện đông/rã.

Tiêu chuẩn loại trừ: Phôi bị thiếu thông tin liên quan đến khả năng hồi phục khoang phôi, chất lượng phôi.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Quy trình thực hiện IVF:

Chọc hút noãn, ICSI và nuôi phôi: Bệnh nhân đều sử dụng phác đồ kích thích buồng

trứng Antagonist. Sau 34-36h tiêm hCG, các khối phức hợp noãn-tế bào hạt (COC) được thu nhận. Tiếp đó, phức hợp được loại bỏ các tế bào hạt và tế bào vành tia bao quanh để thu noãn nhờ môi trường GM501 Hyaluronidase (Gynemed, Đức) sau 2-4h thu nhận. Noãn trưởng thành (MII) được sử dụng để thụ tinh với tinh trùng bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) trên kính hiển vi đảo ngược. Noãn sau ICSI được nuôi cấy trong môi trường Global total LP (Mỹ) có phủ dầu (LiteOil, Mỹ) ở tủ nuôi duy trì 5% O₂, 6% CO₂ và 37°C. Kiểm tra thụ tinh và đánh giá phôi ngày 3 sau 16-18h và 67-69h ICSI. Sau đánh giá phôi ngày 3, phôi được hỗ trợ thoát màng bằng laser với kích thước lỗ mở trên màng ZP là 7,2 μm .

Sinh thiết phôi: Vào ngày thứ 5 khi phôi

ở giai đoạn phôi nang, phôi được kiểm tra và đánh giá theo Gardner (1999) và Carpalbo (2014). Những phôi có độ giãn rộng (ĐGR) từ 3 trở lên được tiến hành sinh thiết, phôi có ĐGR nhỏ hơn 3 được nuôi cấy đến ngày 6. ĐGR của phôi nhỏ nhất được sinh thiết là 3 ở cả phôi ngày 5 và ngày 6. Khoảng 5-10 tế bào TE được lấy ra khỏi phôi, rửa trong dung dịch 1% PVP/PBS 3 lần và được đưa vào ống PCR cùng với 2,5 μ l dung dịch rửa. Bộ gen của các tế bào TE được khuếch đại toàn bộ (WGA). Sau đó, máy Miseq (Illumina) được sử dụng để phân tích PGT-A.

Đông phôi, rã phôi và đánh giá tình trạng hồi phục: Phôi được đông lạnh theo phương pháp thủy tinh hóa sử dụng môi trường Cryotech Vitrification kit (Reprolife) sau 1-2h sinh thiết. Những phôi chuẩn bội được rã đông bằng môi trường Cryotech Warming kit (Reprolife) và được nuôi cấy 2,5-3h trước khi chuyển phôi. Khả năng hồi phục khoảng phôi được ghi nhận ngay trước lúc chuyển phôi. Những phôi có độ nở rộng trở lại của khoảng phôi đạt ít nhất $\frac{3}{4}$ so với lúc trước sinh thiết được ghi nhận là có khả năng hồi

phục như trình bày trong hình 1 [6].

Xử lý số liệu

Phần mềm SPSS 22.0 được sử dụng để phân tích số liệu. Các biến liên tục tuân theo phân phối chuẩn và không tuân theo phân phối chuẩn biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và trung vị (bách phân vị thứ 25-75). Kiểm định t-student và kiểm định Mann-Whitney U sử dụng lần lượt cho các giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và trung vị (bách phân vị thứ 25-75). Các biến phân loại biểu diễn dưới dạng tần số (%) và dùng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher Exact để so sánh. Sử dụng phân tích hồi quy logistic đa biến để phân tích các biến tiềm năng liên quan tới tình trạng hồi phục khoảng phôi. Giá trị $p < 0,05$ thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi lãnh đạo và Hội đồng Y đức trong nghiên cứu Y-Sinh học- bệnh viện đa khoa 16A Hà Đông. Nghiên cứu nhằm mục đích tăng tỷ lệ mang thai để đem lại lợi ích cho người bệnh, ngoài ra không vì mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm 1	Nhóm 2	Giá trị p
Tuổi người mẹ	30,5 $\pm$ 5,5	29,4 $\pm$ 6,0	0,024
Số trứng chọc hút	14,0 (8,0 - 18,0)	14,0 (9,0 - 19,0)	0,271
Số trứng MII thu được	12,0 (7,0 - 16,0)	12,0 (8,0 - 17,0)	0,169
Số trứng thụ tinh	9,0 (6,0 - 13,0)	10,0 (7,0 - 15,0)	0,086
Tỷ lệ lên phôi nang (%)	68,4% (1640/2397)	72,1% (2786/3865)	0,002
Số phôi nang sinh thiết	5,0 (3,0 - 7,0)	5,0 (4,0 - 6,0)	0,424
Thời gian bảo quản phôi (Tháng)	3,5 (2,0 - 8,0)	3,0 (2,0 - 6,0)	0,209
Tỷ lệ phôi tốt (%)	25,1% (60/239)	74,9% (179/239)	0,000
Tỷ lệ phôi khá (%)	39,7% (89/224)	60,3% (135/224)	0,870
Tỷ lệ phôi trung bình (%)	61,3% (64/108)	38,7% (44/108)	0,000
Tỷ lệ phôi xấu (%)	77,3% (34/44)	22,7% (10/44)	0,000

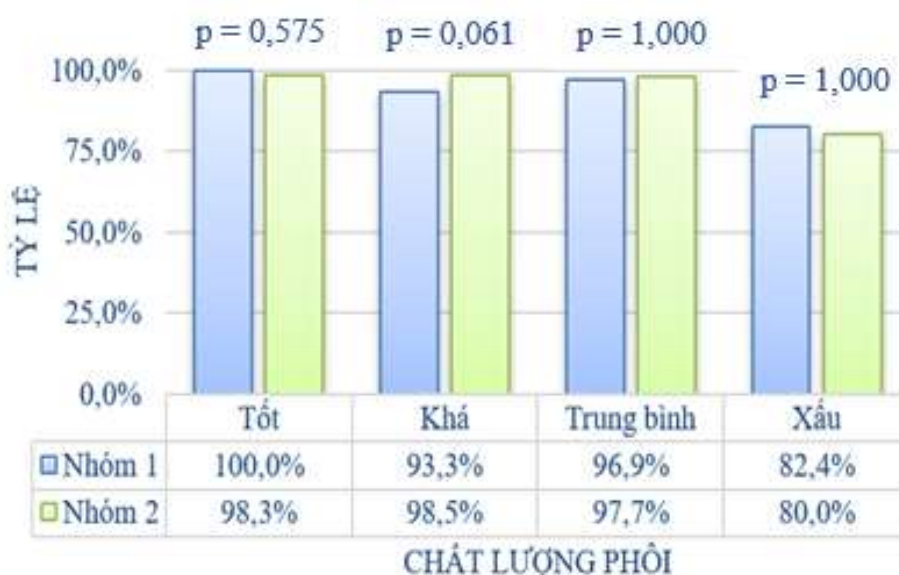
Một số đặc điểm và kết quả điều trị của bệnh nhân ở hai nhóm phôi chưa thoát màng (nhóm 1) và đang thoát màng (nhóm 2) thực hiện sinh thiết được trình bày trong bảng 1. Ở đó, đặc điểm về tuổi người mẹ và tỷ lệ lên phôi nang giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bên cạnh đó, tỷ

lệ phôi tốt ở nhóm 2 cao hơn nhóm 1 nhưng tỷ lệ phôi trung bình và xấu lại thấp hơn, những khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngược lại, các đặc điểm còn lại đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 2: Khả năng hồi phục khoang phôi ở hai nhóm phôi nang thực hiện sinh thiết

Thời điểm sinh thiết phôi	Khả năng hồi phục			Giá trị p	OR (95%CI)
	Hồi phục	Không hồi phục	Tổng		
Chưa thoát màng-Nhóm 1	233 (94,3%)	14 (5,7%)	247 (100%)	0,022	2,704 (1,117 - 6,546)
Đang thoát màng-Nhóm 2	360 (97,8%)	8 (2,2%)	368 (100%)		
Tổng	593	22	615		

Từ bảng 2 ta thấy rằng thời điểm sinh thiết phôi có ảnh hưởng tới khả năng hồi phục của phôi. Ở đó, tỷ lệ hồi phục trong nhóm 1 là 94,3% thấp hơn so với nhóm 2 với tỷ lệ hồi phục 97,8%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,022$, OR = 2,704 và 95% CI: 1,117 - 6,546.



Biểu đồ 1: Khả năng hồi phục khoang phôi ở các nhóm chất lượng phôi

Khi so sánh khả năng hồi phục khoang phôi giữa hai nhóm phôi trong nghiên cứu ở từng nhóm chất lượng phôi. Chúng tôi nhận thấy rằng khả năng này ở phôi tốt và xấu trong nhóm 1 có tỷ lệ cao hơn trong nhóm 2.

Ngược lại, phôi loại khá và trung bình trong nhóm 2 lại có khả năng hồi phục cao hơn nhóm 1. Tuy nhiên, những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (biểu đồ 1).

Bảng 3: Phân tích đa biến một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng hồi phục khoang phôi

	Biến số	Giá trị p	OR	95% CI
Thời điểm sinh thiết phôi	Chưa thoát màng-Nhóm 1	0,227	0,552	0,210 - 1,448
	Đang thoát màng-Nhóm 2		1,0	
Chất lượng phôi	Tốt	0,001	12,453	2,853 - 54,359
	Khá	0,005	5,016	1,611 - 15,614
	Trung bình	0,007	6,815	1,681 - 27,625
	Xấu	0,002	1,0	
Tuổi phôi	Ngày 5	0,927	0,938	0,238 - 3,698
	Ngày 6		1,0	
Thời gian bảo quản phôi		0,467	1,026	0,958 - 1,098

Theo mô hình hồi quy logistic đa biến với một số yếu tố có thể liên quan tới khả năng hồi phục khoang phôi bao gồm thời điểm sinh thiết phôi, chất lượng phôi, tuổi phôi và thời gian bảo quản phôi (bảng 3), trạng thái khoang phôi sau rã đông không liên quan tới thời điểm sinh thiết phôi ($p = 0,227$, OR = 0,552, 95% CI: 0,210 - 1,448). Tuổi phôi và thời gian bảo quản phôi cũng không thể hiện ảnh hưởng tới sự hồi phục khoang phôi ($p > 0,05$). Thay vào đó, chất lượng phôi mới là yếu tố có tác động tới sự hồi phục khoang phôi ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ hồi phục khoang phôi ở nhóm 2 cao hơn nhóm 1 với tỷ lệ lần lượt là 97,8% và 94,3% ($p = 0,022$, OR = 2,704 và 95% CI: 1,117 - 6,546) (bảng 2). Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích khả năng hồi phục khoang phôi sau rã đông theo nhóm chất lượng phôi giữa hai nhóm phôi trong nghiên cứu, kết quả chỉ ra rằng tỷ lệ hồi phục khoang phôi giữa hai nhóm phôi sinh thiết không có sự khác biệt với các giá trị $p > 0,05$ (biểu đồ 1). Thêm vào đó, trong mô hình hồi quy logistic đa biến, chất lượng phôi là yếu tố duy nhất có tác động đến khả

năng này ở phôi ($p < 0,05$) hơn là liên quan đến thời điểm sinh thiết phôi. Ở đó, phôi chất lượng tốt, khá và trung bình có sự hồi phục cao hơn so với phôi xấu lần lượt 12,453, 5,016 và 6,815 lần. Cimadomo và cộng sự (2018) khi nghiên cứu mối liên quan giữa hình thái phôi, sinh thiết phôi và trạng thái khoang phôi sau rã đông cũng nhận thấy chất lượng hình thái phôi mới là yếu tố ảnh hưởng đến sự hồi phục khoang phôi [4]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng đồng thuận với kết quả nghiên cứu của Hozyen và cộng sự (2020). Trong nghiên cứu này, các tác giả nghiên cứu về khả năng nở lại của khoang phôi trên 406 phôi nang có sinh thiết hoặc không sinh thiết và so sánh sự nở rộng trở lại của khoang phôi giữa hai nhóm [5].

Phôi nang sau khi rã đông thường bị xẹp. Do đó, nuôi cấy phôi sau rã đông sẽ cung cấp cơ hội để đánh giá thêm về tính toàn vẹn của phôi. Khả năng hồi phục khoang phôi được phát hiện trước chuyển phôi có thể cho biết tiềm năng làm tổ của chúng [1,4,8]. Các nghiên cứu trước đây cho rằng sự mở rộng khoang phôi có vai trò quan trọng ở giai đoạn đầu của phôi. Vai trò này liên quan đến khả năng thoát khỏi màng ZP, truyền tín hiệu trung gian hCG, bán dính và xâm lấn vào nội

mạc tử cung. Qua đó, tạo sự liên kết với người mẹ để tiếp tục phát triển. Mặt khác, tế bào TE có vai trò bắt buộc đối với sự mở rộng khoang phôi. Vai trò này có liên quan đến số lượng tế bào và đặc tính liên kết của tế bào TE. Phôi có chất lượng tế bào TE được đánh giá cao có thể duy trì hiệu quả khả năng nở rộng của khoang phôi qua bơm Natri ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$) để tích tụ dịch lỏng trong khoang [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phôi nhóm 1 có tỷ lệ phôi chất lượng tốt chiếm tỷ lệ thấp trong khi phôi chất lượng trung bình và xấu chiếm tỷ lệ cao hơn so với phôi nhóm 2, các khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 1). Điều này có thể giải thích lý do vì sao tỷ lệ hồi phục khoang phôi ở nhóm 2 cao hơn nhóm 1 khi chưa xem xét đến sự phân bố của phôi ở các nhóm chất lượng phôi (bảng 2).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có những hạn chế nhất định. Việc số lượng phôi nhóm không hồi phục khoang phôi chiếm tỷ lệ nhỏ với 3,6% (22/615) trong cả hai nhóm phôi trong nghiên cứu nên việc đánh giá tình trạng này trên từng đặc điểm hình thái phôi (ICM và TE) chưa được nghiên cứu. Vì vậy, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để mở rộng và xác thực kết quả của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Tình trạng hồi phục khoang phôi sau rã đông bị ảnh hưởng bởi chất lượng phôi hơn là do thời điểm phôi được sinh thiết. Do đó, nó không thể được sử dụng như là tiêu chuẩn để so sánh hiệu quả sinh thiết trên hai nhóm phôi trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. Allen, et al. (2022), "Post-warming embryo morphology is associated with live

birth: a cohort study of single vitrified-warmed blastocyst transfer cycles", *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(2), pp. 417-25.

2. S. J. McArthur, et al. (2005), "Pregnancies and live births after trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts", *Fertility and sterility*, 84(6), pp.1628-36.
3. S. Singh, et al. (2019), "Pregnancy rates after pre-implantation genetic screening for aneuploidy are only superior when trophoctoderm biopsy is performed on hatching embryos", *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36, pp. 621-8.
4. D. Cimadomo, et al. (2018), "Associations of blastocyst features, trophoctoderm biopsy and other laboratory practice with post-warming behavior and implantation", *Human reproduction*, 33(11), pp. 1992-2001.
5. Hozyen M, (2020), "DOES TROPHECTODERM BIOPSY AFFECT BLASTOCYST'S EXPANSION RATE POST THAWING?", *Fertility and Sterility*, 114(3), pp. e39-40.
6. H.H. Chen, et al. (2017), "Optimal timing of blastocyst vitrification after trophoctoderm biopsy for preimplantation genetic screening", *PloS one*, 12(10), pp. e0185747.
7. J. Zhao, Y. Yan, X. Huang, L. Sun, Y. Li, (2019), "Blastocoele expansion: an important parameter for predicting clinical success pregnancy after frozen-warmed blastocysts transfer", *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17, pp.1-8.
8. A. Hershko-Klement, et al. (2022), "Standardization of Post-Vitrification Human Blastocyst Expansion as a Tool for Implantation Prediction", *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), pp. 2673.

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA THUẬT TOÁN WISECONDORX TRONG SÀNG LỌC LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ THAI NHI

Nguyễn Bá Sơn¹, Cấn Thị Phương¹,
Lương Thị Lan Anh², Hoàng Thị Ngọc Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá giá trị của thuật toán tin sinh WisecondorX trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi từ ADN rau thai tự do trong máu mẹ. **Đối tượng nghiên cứu:** nghiên cứu thực hiện trên 3.315 mẫu thai phụ đã có kết quả xét nghiệm NIPT được đánh giá theo 2 thuật toán (thuật toán của JK và WisecondorX). **Kết quả:** tỉ lệ trùng khớp giữa hai thuật toán là 99,82%. Có 5 mẫu theo thuật toán của JK là nguy cơ thấp nhưng với thuật toán WisecondorX là nghi ngờ nguy cơ cao. Cả 5 mẫu này chưa có kết quả chẩn đoán xác định; tại thời điểm nghiên cứu, siêu âm thai và khám thai đều không có phát hiện bất thường. Có 01 mẫu theo JK là nguy cơ cao với Trisomy 21 (Z-score=4,13), theo thuật toán WisecondorX là nguy cơ thấp và chọn 01 không phát hiện bất thường với Trisomy 21. Mỗi tương quan về chỉ số Z-score giữa hai thuật toán rất chặt chẽ với $r=0,78$; $p=0,00$. Trong nhóm mẫu nguy cơ cao, khảo sát mối tương quan giữa Z-score và cffADN cũng cho thấy mối tương quan chặt chẽ với $r=0,82$ và $p=0,00$. Toàn bộ 42 mẫu chứng sử dụng trong nghiên cứu được đều được phát hiện chính xác. **Kết luận:** thuật toán WisecondorX là công cụ hữu ích trong sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi. Thuật toán được cung cấp miễn phí, do đó nhiều phòng xét

th nghiệm, đơn vị nghiên cứu có thể dễ dàng tiếp cận.

Từ khóa: NIPT, cffADN, MPSS, tin sinh học.

Viết tắt: NCT: nguy cơ thấp; NCC: nguy cơ cao; NST: nhiễm sắc thể

SUMMARY

EVALUATION OF THE VALUE OF WISECONDORX BIOINFOMATICS ALGORITHM IN SCREENING FOR FETAL ANEUPLOIDY

Objective: evaluation of the value of WisecondorX bioinformatics algorithm in screening for fetal aneuploidy from placental cffADN of maternal blood. **Subjects:** 3,315 pregnant women samples were sequenced and analyzed by 2 bioinformatics algorithms (JK and WisecondorX algorithms). **Results:** the rate of match results is 99.82%. There are 5 samples according to JK's algorithm as low risk but with WisecondorX algorithm as high risk suspect. All these 5 samples have not had definite diagnostic results; at the time of the study, fetal ultrasound and antenatal examination showed no abnormality. There was 01 case where the reference result was high risk with Trisomy 21 (Z-score was 4.13), our analysis result was low risk and the amniocentesis result was not abnormal with Trisomy 21. The correlation of the Z-score between the two algorithms is very close with $r=0.78$; $p=0.00$. In addition, the correlation survey between Z-score and cffADN also showed a strong correlation with $r=0.82$ and $p=0.00$. All controls used in the study were detected correctly. **Conclusion:** WisecondorX

¹Bệnh Viện Đa Khoa Medlatec

²Trường Đại Học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Bá Sơn

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/06/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

algorithm is a useful tool in fetal aneuploidy screening. The algorithm is freely available, so it is easily accessible to many laboratories and research units.

Keywords: NIPT, cffADN, MPSS, bioinformatics.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường nhiễm sắc thể (NST) là nguyên nhân gây dị tật thai nhi phổ biến nhất, ước tính chiếm 15,3% các nguyên nhân gây dị tật bẩm sinh.¹ Trong số các bất thường NST thì các bất thường liên quan với lệch bội hay gặp nhất như: hội chứng Down (Trisomy 21), hội chứng Edwards (Trisomy 18) và hội chứng Patau (Trisomy 13), chiếm tới 71% các nguyên nhân bất thường NST.² Có nhiều phương pháp để tầm soát nhằm phát hiện sớm các lệch bội NST như: tuổi mẹ, siêu âm, xét nghiệm double test, triple test và xét nghiệm sàng lọc trước sinh không xâm lấn (Non-Invasive Prenatal Testing, NIPT). Trong đó, xét nghiệm NIPT có độ nhạy, độ đặc hiệu cao nhất lên tới 99%.³

Hiện tại, xét nghiệm NIPT được thực hiện bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới. Có ba kỹ thuật chính để thực hiện xét nghiệm NIPT: giải trình tự song song số lượng lớn ngẫu nhiên toàn bộ bộ gen (MPSS), giải trình tự chọn lọc hay mục tiêu các vùng gen quan tâm bằng MPS và giải trình tự bằng phân tích kiểu gen dựa vào đa hình đơn nucleotide. Xét nghiệm NIPT bằng kỹ thuật MPSS được sử dụng phổ biến và rộng rãi nhờ ưu điểm là kỹ thuật tương đối đơn giản và giá thành rẻ. Phương pháp này cho phép hàng triệu đoạn ADN ngắn được giải trình tự nhanh chóng chỉ trong một lần giải trình tự. Dữ liệu sau khi giải trình tự được tổng hợp và sử dụng các thuật toán tin sinh học, phương pháp thống kê khác nhau

để tính toán nguy cơ lệch bội NST. Các thuật toán phân tích tin sinh học tại Việt Nam còn rất hạn chế, phần lớn các phòng xét nghiệm chưa thể chủ động phân tích kết quả xét nghiệm mà phải qua đơn vị thứ 3 để phân tích kết quả và phải trả phí phân tích. Một số thuật toán tin sinh học được xây dựng và phát triển giúp phân tích các lệch bội NST thai nhi như: RAPIDR, NIPTeR, NIPTmer, GIPseq, WisecondorX....^{5,6} Mỗi thuật toán đều có những ưu, nhược điểm riêng, trong đó WisecondorX và NIPTeR có ưu điểm là tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả thấp nhất.⁵ Thuật toán NIPTeR sử dụng dữ liệu đầu vào là định dạng “bam” với dung lượng lớn (1 ÷ 2Gb), trong khi thuật toán WisecondorX sử dụng dữ liệu đầu vào là định dạng “npz” với dung lượng thấp.^{7, 11} Do đó thuật toán WisecondorX có ưu điểm về thời gian phân tích nhanh hơn và yêu cầu cấu hình máy tính thấp hơn. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào để xác minh giá trị của thuật toán này trong sàng lọc lệch bội NST của thai. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá giá trị của thuật toán tin sinh WisecondorX trong sàng lọc lệch bội NST thai nhi từ ADN rau thai tự do trong máu mẹ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng dữ liệu đã có của các thai phụ (có kết quả nguy cơ thấp với cả ba hội chứng Down, Edwards, Patau; có kết quả nguy cơ cao với một trong số ba hội chứng trên) đã thực hiện xét nghiệm NIPT tại Bệnh Viện Đa Khoa Medlattec.

Nhóm chứng: sử dụng 20 mẫu đối chứng dương và âm trong bộ kit hóa chất thương mại AccuR-Seq NIPT control (mẫu đối chứng âm có kết quả nguy cơ thấp với cả ba hội chứng và mẫu chứng dương có kết quả

nguy cơ cao với cả ba hội chứng). Ngoài ra, 22 mẫu chứng dương bệnh là các thai phụ đã có kết quả chọc ối chẩn đoán xác định thai mắc một trong số ba hội chứng Down, Edwards, Patau cũng được sử dụng để phân tích.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai phụ mang một thai, tuần thai làm xét nghiệm từ 8 tuần. Có kết quả phân tích NIPT theo thuật toán của JK.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ mang song thai tiêu biến hoặc mắc bệnh lý về ung thư.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm xét nghiệm - Bệnh viện đa khoa Medlatec.

Cỡ mẫu nghiên cứu: 3.315 thai phụ đã có kết quả NIPT phân tích bằng thuật toán của JK.^{4,13,14}

Quy trình thực hiện nghiên cứu:

- Thu thập 8-10 ml máu tĩnh mạch của thai phụ, tiến hành chuẩn bị thư viện ADN bằng bộ hóa chất MGIEasy Cell-free ADN Library Prep Kit.

- Các mẫu sau chuẩn bị thư viện được

giải trình tự gen bằng bộ hóa chất Universal Sequencing Reaction Set Kit G50 SM FCL trên máy DNBSEQ G50.

- Dữ liệu sau giải trình tự được thực hiện phân tích bằng hai thuật toán:

+ Thuật toán của JK do công ty Jingke Biotech phân tích, cấp bằng sáng chế CN201710086851.6, PCT/CN2017/100423. Biện luận kết quả dựa trên chỉ số Z-score cho từng NST (Z-score $\geq$ 3: Nguy cơ cao; Z-score $<$ 3: Nguy cơ thấp).

+ Thuật toán WisecondorX do Smet M và cộng sự xây dựng năm 2018; phiên bản WisecondorX v1.2.5. Thuật toán được tác giả cho phép sử dụng miễn phí.⁷ Biện luận kết quả Z-score $>$ 4: nguy cơ cao; $3 \leq$ Z-score $\leq$ 4: nghi ngờ nguy cơ cao; Z-score $<$ 3: nguy cơ thấp.⁵

- Thu thập số liệu và thống kê, báo cáo bằng phần mềm Excel và SPSS.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu và không tiến hành bất kỳ một can thiệp y khoa nào trên thai phụ. Những thông tin về thai phụ được giữ bí mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả phân tích lệch bội nhiễm sắc thể số 21, 18 và 13

Bảng 1. Kết quả phân tích lệch bội nhiễm sắc thể số 21, 18 và 13

Kết quả	Kết quả JK	Kết quả WisecondorX			
		Tương đồng	Không tương đồng	Tỷ lệ trùng khớp (%)	95% CI
NCT cả ba hội chứng	3.130	3.125	5*	99,84	99,63 ÷ 99,95
NCC Trisomy 21	115	114	1	99,13	95,25 ÷ 99,98
NCC Trisomy 18	43	43	0	100	91,78 ÷ 100
NCC Trisomy 13	27	27	0	100	87,23 ÷ 100
Tổng mẫu nghiên cứu	3.315	3.309	6	99,82	99,61 ÷ 99,93
Đối chứng dương	10	10	0	100	69,15 ÷ 100
Đối chứng âm	10	10	0	100	69,15 ÷ 100

Chứng dương bệnh	22	22	0	100	84,56 ÷ 100
Tổng mẫu chứng	42	42	0	100	91,59 ÷ 100
Tổng mẫu nghiên cứu và mẫu chứng	3.357	3.351	6	99,82	99,61 ÷ 99,93

Ghi chú: không có mẫu nguy cơ cao với 2-3 hội chứng; NCT: nguy cơ thấp; NCC: nguy cơ cao

* 5 trường hợp không tương đồng: 3 trường hợp Trisomy 18 và 2 trường hợp Trisomy 13;

Bảng 1 cho thấy, tỷ lệ trùng khớp trong số 3.357 mẫu phân tích (bao gồm 3.315 mẫu

nghiên cứu và 42 mẫu chứng) là 99,82%. Trong 3.315 mẫu nghiên cứu, thuật toán WisecondorX phát hiện 3.309 mẫu tương đồng với kết quả JK, tỉ lệ trùng khớp là 99,82%.

3.2. Phân bố độ sâu giải trình tự của nhóm mẫu nghiên cứu

Bảng 2. Phân bố độ sâu giải trình tự được phân tích bằng thuật toán WisecondorX

Số đoạn ADN (triệu)	Mẫu NCT	Mẫu NCC	Tổng mẫu	Tỷ lệ (%)
4,33 ÷ 5	0	2	2	0,06
5 ÷ 10	686	59	745	22,47
10 ÷ 15	795	35	830	25,04
15 ÷ 20	1104	66	1170	35,29
20 ÷ 65,26	541	27	568	17,13
Tổng mẫu	3126	189	3315	100

Phần lớn các mẫu nghiên cứu có số đoạn ADN phân tích 10 ÷ 20 triệu, chiếm 60,3%. Số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 4,33 triệu và cao nhất là 65,26 triệu.

3.3. Kết quả phân tích của nhóm mẫu chứng dương bệnh

Bảng 3. Kết quả phân tích nhóm mẫu chứng bằng thuật toán WisecondorX

Kết quả chọc ối	Số lượng (n)	Tỉ lệ trùng khớp (%)	Z-score (min -max)	Số đoạn ADN (min -max) (triệu)
Trisomy 21	19	100	18,23 (11,63 ÷ 26,28)	7,64 (5,83 ÷ 20,83)
Trisomy 18	2	100	23,85 (13,97 ÷ 33,8)	9,7 (7,8 ÷ 11,59)
Trisomy 13	1	100	11,48	26,2
Tổng	22	100	18,44 (11,48 ÷ 33,8)	8,67 (5,83 ÷ 26,2)

Kết quả cho thấy toàn bộ các mẫu chứng dương này được phát hiện chính xác, tỉ lệ trùng khớp 100%. Số đoạn ADN sử dụng để phân tích tối thiểu là 5,83 triệu.

3.4. Mô tả các trường hợp kết quả không tương đồng

Trong số các trường hợp kết quả không tương đồng, có 5 mẫu kết quả của JK là NCT được phân tích ra kết quả nghi ngờ NCC. Trong đó, NST số 18 có 3 mẫu; NST số 13

có 2 mẫu (Bảng 4). Tất cả 5 mẫu này đều có tỉ lệ cf-ADN của thai nhi (cffADN) cao từ 9,07 ÷ 23,23%. Chỉ số Z-score từ 3,07 ÷ 3,36; số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 15,41 triệu. Có 01 mẫu có kết quả của JK là NCC với Trisomy 21 (Z-score=4,13) nhưng phân tích ra kết quả NCT (Z-score=2,45). Thai phụ được tư vấn chọc ối và kết quả chọc ối cho thấy thai không mắc Trisomy 21.

Bảng 4. Mô tả các trường hợp kết quả không tương đồng

STT	Mã Lab	Kết quả JK		Kết quả WisecondorX		cffADN (%)
		Z-score	Số đoạn ADN (triệu)	Z-score	Số đoạn ADN (triệu)	
1	22N13367	Z-score18= 2,44	13,77	Z-score18= 3,07	15,80	9,07
2	22N13292	Z-score13= 2,86	14,96	Z-score13= 3,36	17,21	23,23
3	22N13485	Z-score13= 1,97	16,88	Z-score13= 3,07	19,12	16,97
4	22N08309	Z-score18= 1,61	16,57	Z-score18= 3,24	17,92	11,76
5	22N11406	Z-score18= 1,84	13,37	Z-score18= 3,35	15,41	10,94
6	N21-1203	Z-score21= 4,12	4,38	Z-score21= 2,45	9,71	N/A

3.5. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score của hai thuật toán ở nhóm mẫu nguy cơ cao

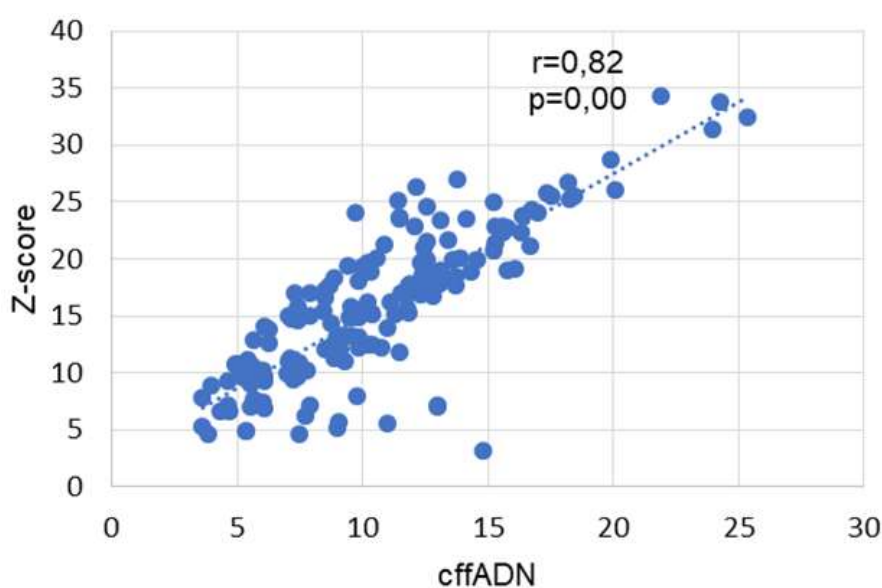
Bảng 5. So sánh chỉ số Z-score của hai thuật toán phân tích

Đặc điểm	Z-score JK	Z-score WisecondorX
Trung bình	16,20	14,64
Độ lệch chuẩn	6,59	6,89
Mối tương quan (r; p)	r=0,78; p=0,00	
So sánh	p=0,00	

Chỉ số Z-score ở nhóm NCC của hai thuật toán có mối tương quan chặt chẽ với ($r=0,78$, $p=0,00<0,005$). Chỉ số Z-score trung bình của thuật toán chúng tôi phân tích và JK lần lượt là $14,64\pm 6,89$ và $16,20\pm 6,59$. Sự khác biệt về chỉ số Z-score giữa hai thuật toán là có ý nghĩa thống kê với $p=0,00<0,05$ (Bảng 5).

3.6. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score và cffADN ở nhóm mẫu nguy cơ cao

Biểu đồ 1 cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa chỉ số Z-score và tỉ lệ cffADN với $r=0,82$; sự tương quan này là có ý nghĩa thống kê ($p=0,00<0,05$).



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa chỉ số Z-score và cffADN

IV. BÀN LUẬN

Trong số 3.315 mẫu nghiên cứu là các thai phụ đã có kết quả NIPT trước đó, có 3.209 mẫu có kết quả tương đồng, đạt tỉ lệ 99,82%. Chúng tôi nhận định sự tương đồng này là có thể chấp nhận bởi vì xét nghiệm NIPT là xét nghiệm dùng để sàng lọc chứ không phải để chẩn đoán xác định. Độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm thay đổi tùy từng bệnh, từ 99,17 ÷ 99,96%.⁸ Nghiên cứu chúng tôi có số đoạn ADN phân tích tối thiểu là 4,33 triệu và tối đa là 65,26 triệu (Bảng 2). Nghiên cứu của Jiang và cộng sự (2012) cho thấy với phân tích lệch bội NST 21, 18 và 13 thì số đoạn ADN phân tích cần tối thiểu là 1,7 triệu.¹² Trong khi, nghiên cứu của Yang và cộng sự (2021) yêu cầu số đoạn ADN phân tích tối thiểu 3,57 triệu.¹⁵ Tất cả các mẫu tham gia nghiên cứu đều có số đoạn ADN lớn hơn 3,57 triệu và đủ đạt hiệu suất tối ưu.

Kết quả phân tích Trisomy 21 trên 3.315 mẫu cho thấy có 01 trường hợp kết quả không tương đồng với kết quả của JK (Bảng 4). Lý giải sự không tương đồng này có thể do hai nguyên nhân. Thứ nhất, dữ liệu trình tự gen tham chiếu mà chúng tôi sử dụng để phân tích hoàn toàn là trình tự gen của người Việt Nam (500 mẫu), dữ liệu này sẽ có một số khác biệt nhỏ với dữ liệu trình tự gen mà thuật toán JK sử dụng. Thứ hai, mặc dù kết quả của JK là NCC với Trisomy 21 nhưng chỉ số Z-score là rất thấp với 4,13; gần với ngưỡng cut-off là 3. Nghiên cứu của Tian và cộng sự (2018) cho thấy rằng với các trường hợp Z-score từ 3 ÷ 5; giá trị tiên đoán dương tính của xét nghiệm NIPT chỉ đạt 16,67%.⁹

Trường hợp này, thai phụ đã chọc ối và có kết quả thai nhi không mắc Trisomy 21.

Kết quả phân tích lệch bội NST số 18 và 13 thấy, toàn bộ mẫu NCC đều được phát hiện. Tuy nhiên, có 5 mẫu mà kết quả của JK là NCT, nhưng kết quả WisecondorX là nghi ngờ NCC với chỉ số Z-score từ 3,07 ÷ 3,36. Theo nghiên cứu của Paluoja, khi số đoạn ADN được sử dụng để phân tích trên 15 triệu, nếu lấy ngưỡng chỉ số Z-score là 5 thì thuật toán WisecondorX không bỏ sót trường hợp âm tính giả và dương tính giả.⁵ Tương tự như vậy, theo nghiên cứu của Duboc và cộng sự (2021), phân tích trên 1.406 mẫu NCT và 31 mẫu NCC khi sử dụng ngưỡng cut-off của Z-score là 5 thì 1.436 mẫu đều được phát hiện chính xác, còn 1 mẫu NCC chưa chọc ối và vẫn đang theo dõi thai kì tại thời điểm nghiên cứu.¹⁶ Ngưỡng cut-off của chỉ số Z-score được xác nhận dựa vào số đoạn ADN phân tích, tỉ lệ cffADN. Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ cffADN để kết quả NIPT đạt tối ưu là trên 8%. Cả 5 mẫu trên, tỉ lệ cffADN đều trên 8% (từ 9,07 ÷ 23,23%) và số đoạn ADN phân tích trên 15 triệu (Bảng 4). Nếu sử dụng ngưỡng cut-off của chỉ số Z-score là 5 thì cả 5 trường hợp trên kết quả đều là NCT. Tuy nhiên, các trường hợp này chưa có kết quả cuối cùng cho chẩn đoán vì vậy nên kết hợp với dấu hiệu lâm sàng, siêu âm thai trước khi biện luận kết quả hoặc xem xét phân tích thêm bằng một thuật toán khác hoặc lặp lại xét nghiệm với độ sâu cao hơn. Hiện tại, chúng tôi vẫn tiếp tục theo dõi dọc 5 thai phụ trên và tại thời điểm nghiên cứu, siêu âm thai và khám thai đều không có phát hiện bất thường.

Nghiên cứu sử dụng 42 mẫu chứng, trong đó 20 mẫu đối chứng từ bộ kit hóa chất chuẩn và 22 mẫu chứng dương bệnh là các thai phụ đã có kết quả chọc ối chẩn đoán xác định thai mắc một trong các hội chứng Down, Edwards, Patau. Kết quả cho thấy toàn bộ 42 mẫu này đều được phát hiện chính xác bằng thuật toán WisecondorX. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Duboc và cộng sự (2021) khi phát hiện chính xác 30/31 mẫu NCC và 1 mẫu NCC còn lại chưa chọc ối mà đang theo dõi thai kỳ.¹⁶

Chúng tôi tiến hành phân tích sâu hơn ở nhóm NCC bằng thuật toán WisecondorX. Xác định mối tương quan về chỉ số Z-score giữa hai thuật toán, chúng tôi thấy có mối tương quan chặt chẽ với $r=0,78$ và sự tương quan là có ý nghĩa thống kê ($p=0,00<0,05$). Ngoài ra, mối tương quan giữa chỉ số Z-score và cffADN là rất chặt chẽ ($r=0,82$ và $p=0,00$). Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Xu và cộng sự (2016), nghiên cứu của Hoàng Hải Yến và cộng sự (2020).^{10, 12} Có thể thấy rằng nồng độ cffADN thấp dẫn tới chỉ số Z-score thấp ở mẫu NIPT nguy cơ cao từ đó dẫn tới các kết quả NIPT có thể âm tính giả. Do đó, việc định lượng cffADN là rất quan trọng đối với xét nghiệm NIPT.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy, thuật toán WisecondorX có tỉ lệ tỷ lệ trùng khớp kết quả so với thuật toán của công ty tin sinh Jingke Biotech là 99,82%. Toàn bộ 42 mẫu chứng đều được phát hiện chính xác, đạt tỉ lệ 100%. Thuật toán WisecondorX là công cụ

hữu ích giúp sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể thai nhi với độ chính xác cao. Khác với thuật toán JK (phải trả phí phân tích), thuật toán WisecondorX được cung cấp miễn phí nên các phòng xét nghiệm, đơn vị nghiên cứu có thể dễ dàng tiếp cận. Ngoài ra, WisecondorX còn có nhiều ứng dụng khác nhau như phân tích phát hiện bất thường CNV, phân tích PGS cho sàng lọc phôi... Qua nghiên cứu, chúng tôi hi vọng nhiều phòng xét nghiệm, đơn vị nghiên cứu ở Việt Nam có thể sử dụng một cách phổ biến và rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Marcia L., John C., Janice L. et al** (2017). Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*, 357.
2. **Hoàng Hải Yến, Nguyễn Duy Ánh, Đinh Thị Thùy Linh và cộng sự** (2017). Đánh giá kết quả sàng lọc trước sinh phát hiện hội chứng Down từ ADN thai tự do trong huyết tương thai phụ. *Tạp chí y học Việt Nam*, 458 (9), số đặc biệt, 161-168.
3. **Da L., Hyujin K., Jungsun P. et al** (2019). Clinical Validation of Non-Invasive Prenatal Testing for Fetal Common Aneuploidies in 1,055 Korean Pregnant Women: a Single Center Experience. *J Korean Med Sci*. 34(24).
4. **Chen M., Jiang F., Guo Y., et al** (2019). Validation of fetal DNA fraction estimation and its application in noninvasive prenatal testing for aneuploidy detection in multiple pregnancies[J]. *Prenatal diagnosis*. 39(13): 1273-1282.
5. **Paluoja P.** (2021). Systematic evaluation of NIPT aneuploidy detection software tools with clinically validated NIPT samples. *PLoS Comput Biol*. 17(12).

6. **Kitty L., Christopher B., Chitty L. et al** (2014). RAPIDR: an analysis package for non-invasive prenatal testing of aneuploidy. *Bioinformatics*. 30(20): 2965–2967.
7. **Raman L., Deheeden A., Smet M. et al** (2018). WisecondorX: improved copy number detection for routine shallow whole-genome sequencing. *Nucleic Acids Research*. 47(4).
8. **Zhang., Gao Y., Jiang.,** (2015). Noninvasive Prenatal Testing for Trisomy 21, 18 and 13 - Clinical Experience from 146,958 Pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 45(5):530-538.
9. **Tian Y., Zhang L., Gao J. et al** (2018). Analysis of the accuracy of Z-scores of non-invasive prenatal testing for fetal Trisomies 13, 18, and 21 that employs the ion proton semiconductor sequencing platfor. *Mol Cytogenet*. 11.
10. **Xu P., Gan H., Li F.,** (2016). A Method to Quantify Cell-Free Fetal ADN Fraction in Maternal Plasma Using Next Generation Sequencing: Its Application in Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Detection. *Plos one*. 11(1).
11. **Johansson L., Weerd H., Boer E. et al** (2018). NIPTeR: an R package for fast and accurate trisomy prediction in non-invasive prenatal testing. *BMC Bioinformatics*. 19(1).
12. **Hoàng Hải Yến, Nguyễn Duy Ánh, Nguyễn Minh Hiền và cộng sự** (2019). Giá trị của ADN thai tự do trong sàng lọc trước sinh không xâm lấn phát hiện lệch bội nhiễm sắc thể thai sử dụng công nghệ giải trình tự bán dẫn dựa vào phương pháp SeqFF. *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 119(3), 23-32.
13. **Jiang F., Ren., Chen F., et al** (2012). Noninvasive Fetal Trisomy (NIFTY) test: an advanced noninvasive prenatal diagnosis methodology for fetal autosomal and sex chromosomal aneuploidies. *BMC Med Genomic*, 5(1):57.
14. **Li H., Du B., Jiang F., et al** (2019). Noninvasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by relative haplotype dosage without analyzing proband. *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(11).
15. **Yang J., Wu J., Peng H., et al** (2021). Performances of NIPT for copy number variations at different sequencing depths using the semiconductor sequencing platform. *Human Genomics*, 15(1):41.
16. **Duboc V., Pratella D., Milanese M., et al** (2021). NiPTUNE: an automated pipeline for noninvasive prenatal testing in an accurate, integrative and flexible framework. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1).

CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ BỆNH ALPHA THALASSEMIA BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH LIÊN KẾT GEN

Nguyễn Lệ Thủy¹, Nguyễn Huy Hoàng¹, Nguyễn Thị Thu¹,
Đặng Tiến Trường², Lương Thị Lan Anh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định đột biến –SEA trên gen HBA gây bệnh Alpha thalassemia của phôi trước làm tổ ở hai gia đình bố mẹ mang dị hợp tử –SEA trên gen HBA bằng phương pháp phân tích liên kết gen. **Đối tượng nghiên cứu:** Mẫu máu ngoại vi và mẫu phôi nang của hai gia đình có bố mẹ mang dị hợp tử–SEA trên gen HBA. **Phương pháp:** Ứng dụng các kỹ thuật xét nghiệm di truyền trước làm tổ xác định bệnh đơn gen (PGT-M), kỹ thuật tách chiết DNA, kỹ thuật khuếch đại toàn bộ hệ gen của phôi bào, điện di mao quản, kỹ thuật phân tích liên kết gen sử dụng các STR thực hiện trên mẫu máu ngoại vi và mẫu sinh thiết phôi nang, chẩn đoán sau sinh bằng phương pháp lai ngược dòng. **Kết quả:** Xác định được sơ đồ liên kết gen HBA của 2 gia đình và phân tích trên 13 mẫu phôi bào để xác định đột biến–SEA trên gen HBA gây bệnh Alpha thalassemia. Mỗi gia đình đã chuyển 1 phôi không mang đột biến–SEA trên gen HBA gây bệnh Alpha thalassemia. sinh em bé thành công, kết quả chẩn đoán sau sinh phù hợp với kết quả xét nghiệm trước làm tổ. **Kết luận:** Đã xác định được đột biến –SEA trên gen HBA bằng phương pháp

phân tích liên kết gen trong chẩn đoán di truyền trước làm tổ bệnh Alpha thalassemia.

Từ khoá: PGT-M, alpha thalassemia.

SUMMARY

PREIMPLANTATION GENETIC TESTING FOR ALPHA THALASSEMIA USING GENETIC LINKAGE ANALYSIS

Objective: Pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) using genetic linkage analysis to identify the –SEA mutation on the HBA gene causing Alpha thalassemia for embryos of two couples both wife and husband carried this mutation. **Subjects:** Peripheral blood samples from two couples and their blastocyst biopsy samples. **Method:** Application of preimplantation genetic testing techniques for mono gene disease (PGT-M), DNA extraction techniques, whole genome amplification techniques of blastomeres, capillary electrophoresis, analytical techniques genetic linkage using STRs performed on peripheral blood samples and blastocyst biopsies, postpartum diagnosis by upstream hybridization. **Results:** We identified the –SEA mutation on the HBA gene and the gene association diagram of 2 families and 13 embryos. Each couple transferred 1 embryo that did not carry the–SEA mutation and successfully delivered 2 healthy babies. The genetic analysis after birth has confirmed the result of prior PGT-M. **Conclusion:** The –SEA mutation on the HBA gene has been identified by

¹Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

²Học viện Quân y

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Lệ Thủy

Email: thuyln@tamanhhospital.vn

Ngày nhận bài: 07/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 26/05/2023

Ngày duyệt bài: 13/06/2023

PGT-M using haplotype by genetic linkage analysis.

Keywords: PGT-M, alpha thalassemia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một trong những bệnh di truyền đơn gen phổ biến nhất.¹ Bệnh có hai thể chính là Alpha Thalassemia (α -thalassemia) liên quan đến biến đổi gen α -globin (HBA) và Beta Thalassemia (β -thalassemia) do biến đổi gen β -globin (HBB), các biến đổi này dẫn tới thiếu hụt tương ứng chuỗi α -globin và β -globin của hồng cầu, từ đó làm hồng cầu dễ vỡ gây các triệu chứng của thiếu máu ở nhiều mức độ khác nhau. Biểu hiện bệnh α -thalassemia rất đa dạng phụ thuộc vào kiểu gen có thể từ người lành mang gen, thể nhẹ, thể trung bình hoặc nặng nhất gây phù thai, thai chết lưu, chết ngay sau sinh gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe và tâm lý của các cặp vợ chồng. Vì vậy, dự phòng sinh con bị bệnh bằng tư vấn trước hôn nhân, chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán di truyền trước làm tổ bệnh đơn gen (PGT for monogenic/single gene disorders/PGT-M) là cần thiết. PGT-M có nhiều ưu điểm nhưng cũng có nhiều nhiều thách thức như chẩn đoán trên mẫu tế bào phôi với lượng DNA rất thấp, hiện tượng mất alen (Allele Drop Out -ADO), hiện tượng ngoại nhiễm... gây chẩn đoán sai. Vì vậy, các phương pháp chẩn đoán trực tiếp gen đột biến gây bệnh như GAP-PCR, lai phân tử (Minisequencing, StripAssay...) cần kết hợp với phân tích liên kết gen thông qua các chỉ thị di truyền như đa hình đơn nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) hoặc các trình tự lặp ngắn (Short Tandem Repeat-STR). Phương pháp phân tích liên kết gen không chỉ giúp theo dõi được sự di truyền của các alen đột biến mà còn có khả

năng kiểm soát hiện tượng ADO và ngoại nhiễm, qua đó tránh chẩn đoán sai. Vì vậy, Hội Sản Khoa và Phôi học Châu (ESHRE) khuyến cáo bắt buộc dùng phương pháp phân tích liên kết gen trong PGT-M.² Báo cáo này trình bày về việc áp dụng kỹ thuật phân tích STR liên kết trong PGT-M ở hai gia đình mang đột biến -SEA của gen HBA, với mục tiêu: ***Xác định đột biến -SEA trên gen HBA gây bệnh Alpha thalassemia của phôi trước làm tổ ở hai gia đình bố mẹ mang dị hợp tử -SEA trên gen HBA bằng phương pháp phân tích liên kết gen.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Hai cặp vợ chồng đều mang kiểu gen dị hợp mất đoạn SEA ($--^{SEA}/\alpha\alpha$), đủ điều kiện thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh. Mẫu được phân tích gồm mẫu máu của hai vợ chồng, mẫu máu của thành viên thể hệ thứ nhất và mẫu tế bào sinh thiết phôi nang. Các mẫu máu của thành viên trong gia đình được thu thập và chống đông bằng EDTA. Mẫu tế bào sinh thiết phôi nang được bảo quản trong 2,5 μ L PBS 1x.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế và phân tích các chỉ thị cho xét nghiệm di truyền trước làm tổ (PGT-M)

Kỹ thuật PGT-M được thực hiện theo hai giai đoạn:

Giai đoạn thứ nhất: phân tích mẫu máu của các thành viên trong gia đình nhằm xác định kiểu gen của các STR liên kết với gen HBA. Các marker được thiết kế bằng các công cụ tin sinh học trên ngân hàng gen, trong số 8 marker được sử dụng có 2 marker phía trước, 2 marker nằm trong đoạn đột biến mất đoạn, 4 marker phía sau. Tất cả các STR

đều là các STR có độ dài trình tự lặp đoạn từ 2 - 4bp. STR HBA950 nằm xa gen HBA nhất với khoảng cách khoảng 0,65 Mb; các STR khác đều có khoảng cách gần gen HBA hơn, trong đó STR PTEL03 nằm gần gen HBA nhất với khoảng cách dưới 0,05 Mb. Các alen của các STR liên kết với alen đột biến, gọi là haplotype nguy cơ; các alen của STR liên kết với alen không đột biến (kiểu đại) được gọi là haplotype không nguy cơ.

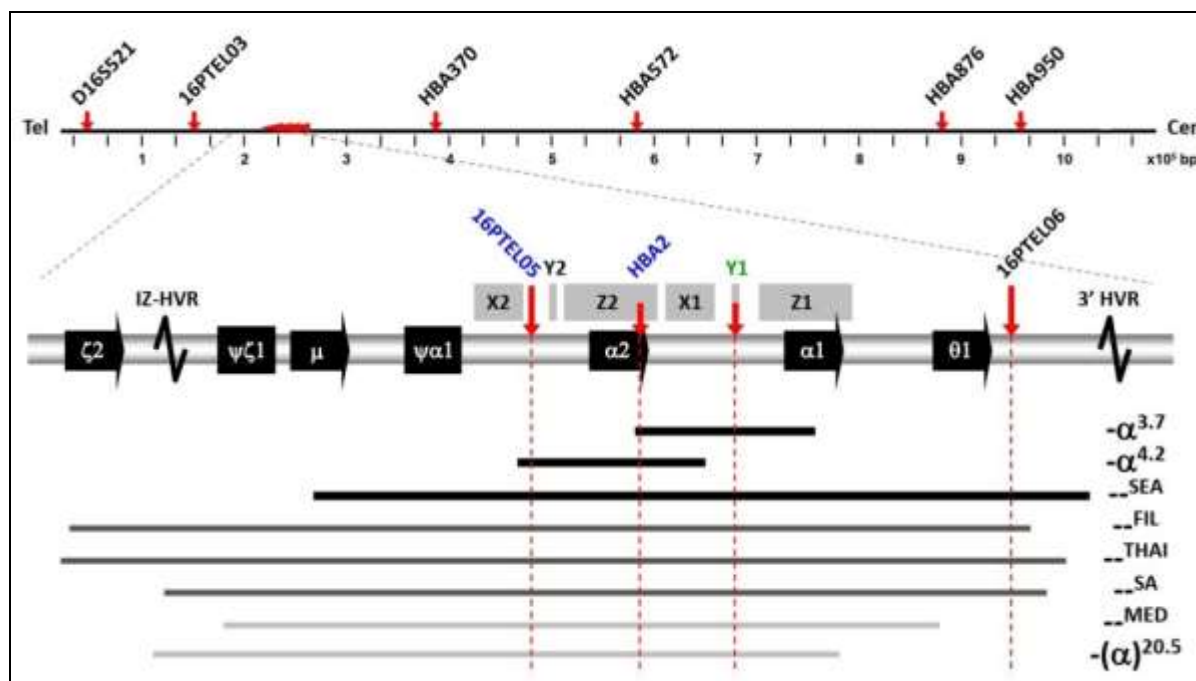
Giai đoạn thứ hai: Phân tích kiểu gen của các STR trên mẫu phôi. Xác định haplotype nguy cơ và haplotype không nguy cơ trên các mẫu phôi, xác định được tình trạng tổn thương của phôi.

2.2.2. Các kỹ thuật được sử dụng:

- Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách từ 200 μ L mẫu máu ngoại vi bằng bộ QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Khuếch đại hệ gen (WGA): Mẫu tế bào phôi được khuếch đại bằng bộ kit REPLI-g Single Cell Kit (QIAGEN) theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Sản phẩm WGA được bảo quản ở -20°C cho đến khi sử dụng.

- Xác định kiểu gen của các STR: Phản ứng multiplex PCR khuếch đại 8 chỉ thị STR. Thể tích 50 μ L có thành phần gồm: QIAGEN Multiplex PCR Master Mix (QIAGEN), 1X; Q-Solution (QIAGEN), 1X; 50-100 ng DNA tổng số hoặc 1 μ L sản phẩm WGA của mẫu phôi; 8 cặp mồi STR (Vị trí các chỉ thị trong Hình 1). Chu trình nhiệt của phản ứng PCR trên máy luân nhiệt ProFlex (ABI, Thermo Fisher) như sau: 95°C 15 phút, 30 chu kỳ (98°C 45 giây, 60°C 90 giây, 72°C 66 giây), 60°C 30 phút, 11°C .³ Sản phẩm PCR được biến tính và điện di mao quản trên hệ thống ABI 3500 (ABI, Thermo Fisher). Kiểu gen của các chỉ thị được phân tích bằng phần mềm Genmapper 5.0.



Hình 1. Vị trí các chỉ thị STR trên NST 16

Các phôi không bị bệnh được chuyển vào tử cung người mẹ, mang thai và sinh con. Các cặp vợ chồng được tư vấn chẩn đoán trước sinh và sau sinh.

Sau sinh, mẫu máu được thu thập và chẩn đoán bằng kỹ thuật lai ngược dòng.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

- Các cặp vợ chồng thực hiện kỹ thuật IVF tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh.

- Kỹ thuật PGT-M được thực hiện tại phòng phân tích DNA, Bộ môn Giải phẫu, Học viện Quân y.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua hội đồng cơ sở của Bệnh viện đa khoa Tâm Anh theo quyết định số 418/QĐ-BVTA ngày 26/12/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Gia đình 1

Người vợ 35 tuổi, có các xét nghiệm AMH 4,85 ng/mL, FSH 5,89 mIU/mL, LH 5.43 mIU/mL, siêu âm ngày 2 chu kỳ kinh số nang thứ cấp là 15, các xét nghiệm miễn dịch âm tính, sàng lọc ung thư cổ tử cung bình thường, kết quả chụp tử cung - vòi trứng: hai vòi tử cung thông, buồng tử cung bình thường.

Người chồng 37 tuổi, xét nghiệm miễn dịch âm tính, tinh dịch đồ: Thể tích 2 mL, tổng số 98 triệu, di động tiến tới 40%.

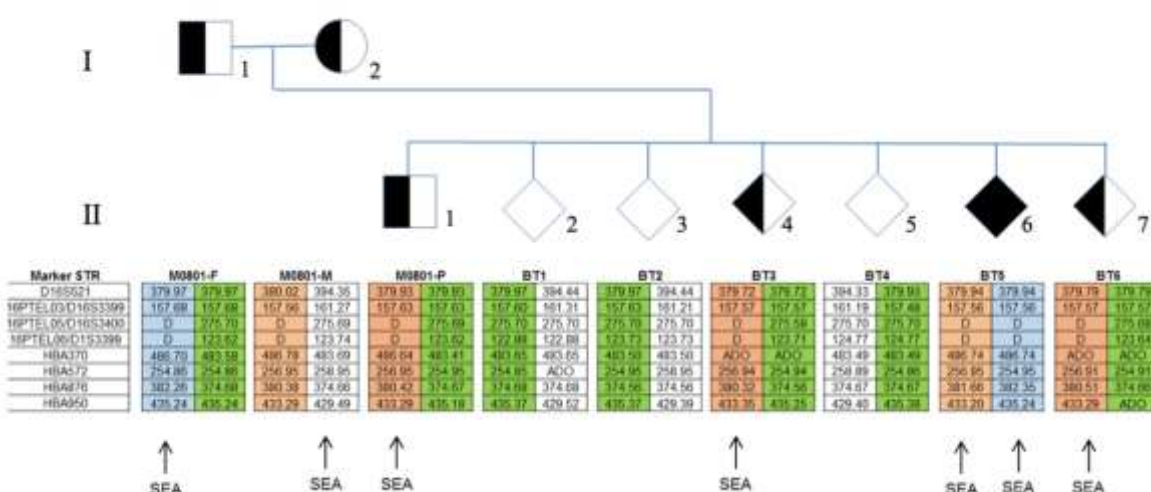
Hai vợ chồng được làm xét nghiệm xác định đột biến gen HBA bằng phương pháp lai ngược dòng, kết quả: dị hợp tử đột biến -- SEA.

Các xét nghiệm về sức khỏe sinh sản của cặp vợ chồng đều đủ điều kiện tham gia quy trình thụ tinh trong ống nghiệm. Sau khi thực hiện làm thụ tinh ống nghiệm và nuôi phôi ngày 5, gia đình 1 có 12 phôi ngày 5. Tiến hành sinh thiết 6 phôi chất lượng tốt làm xét nghiệm PGT-M.

* Kết quả phân tích liên kết gen (Hình 2)

Giai đoạn 1: Phân tích trên mẫu máu của bố mẹ và con trai (I.1, I.2 và II.1). Haplotype của các STR trong nghiên cứu đều đủ thông tin, phân biệt được giữa các haplotype và bộ alen được xếp vào các ô màu xanh lá cây và màu trắng là haplotype không nguy cơ của lần lượt bố và mẹ. Haplotype xếp vào các ô màu xanh da trời và màu cam là haplotype nguy cơ lần lượt của bố và mẹ.

Giai đoạn 2: Phân tích trên mẫu 6 phôi bào (II.1, II.2, II.3, II.4, II.5, II.6).



Hình 2. Kết quả phân tích STR trên mẫu máu bố mẹ và con trai (gia đình 1)

Halotype nguy cơ: màu xanh da trời và màu cam. Halotype không nguy cơ: màu xanh lá cây và màu trắng. D: Mất đoạn DNA; ADO (Allele dropout): Mất alen, không xác định được thông tin.

Nhận xét: Người bố, người mẹ và con trai (I.1, I.2 và II.1) đều mang halotype nguy cơ, mất đoạn gen HBA (D thuộc các ô màu xanh da trời và màu cam), đó là đột biến –SEA, kiểu gen dị hợp tử, trùng khớp với kết quả phân tích kiểu gen HBA của gia đình đã được xét nghiệm di truyền bằng kỹ thuật lai phân tử. Các mẫu phôi bào 1, 2, 4 hay BT1, BT2, BT4 (II.2, II.3, II.5) nhận 2 halotype không nguy cơ của bố mẹ nên những phôi này có kiểu gen bình thường. Phôi thứ 3 hay BT3 (II.4) và phôi thứ 6 hay BT6 (II.7) nhận 1 halotype không nguy cơ của bố và halotype nguy cơ của mẹ. Phôi số 5 hay BT5 (II.6) mang cả 2 halotype nguy cơ của cả bố và mẹ nên đây là phôi bị bệnh. Hiện tượng ADO xảy ra ở các STR HBA572 (phôi số 1), HBA370 (phôi số 3 và số 6).

Gia đình được tư vấn kết quả PGT-M, sau đó đã được chuẩn bị niêm mạc và chuyển phôi số 1 hay phôi BT1. Kết quả sau chuyển phôi, gia đình đã sinh 1 bé khỏe mạnh, thực hiện xét nghiệm sau sinh, em bé không mang

gen đột biến –SEA gây bệnh alpha thalassemia.

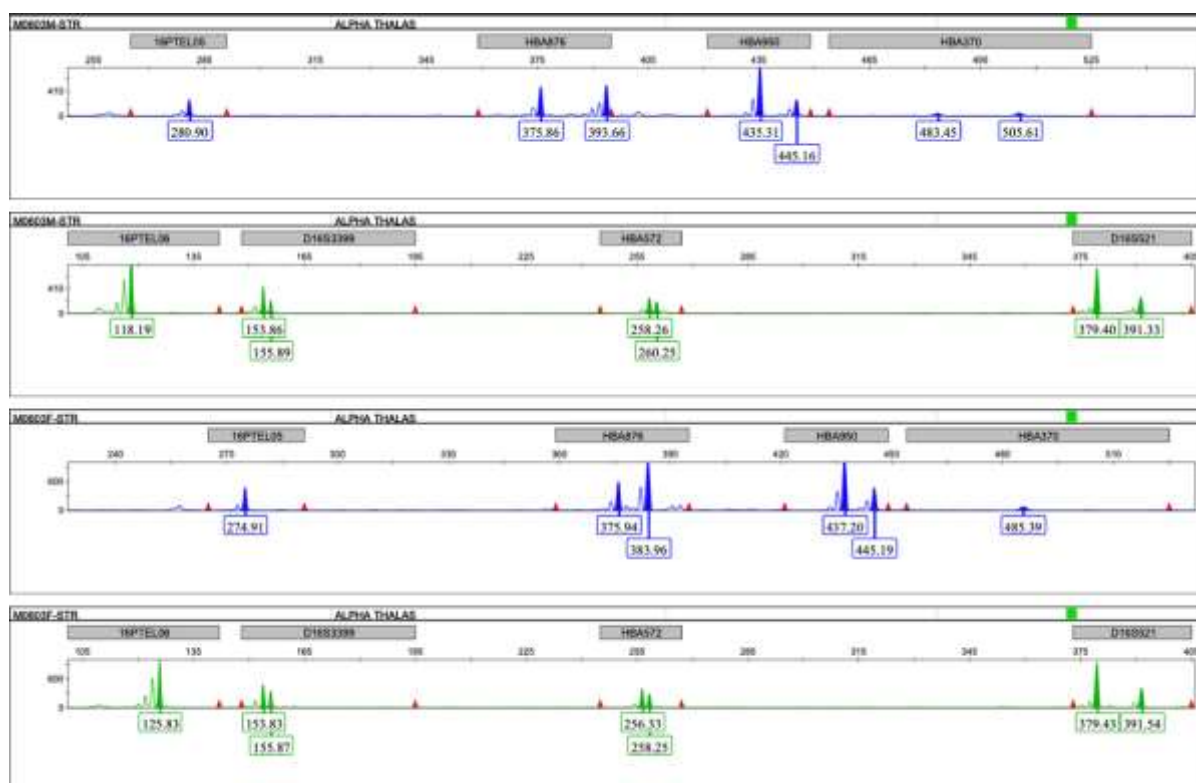
3.2. Gia đình 2

Đối với gia đình 2, người vợ 28 tuổi, có các xét nghiệm AMH 2,27 ng/mL, FSH 7,82 mIU/mL, LH 4,4 mIU/mL, siêu âm ngày 2 chu kỳ kinh số nang thứ cấp là 12, các xét nghiệm miễn dịch âm tính, sàng lọc ung thư cổ tử cung bình thường, kết quả chụp tử cung - vòi trứng: hai vòi tử cung thông, buồng tử cung bình thường.

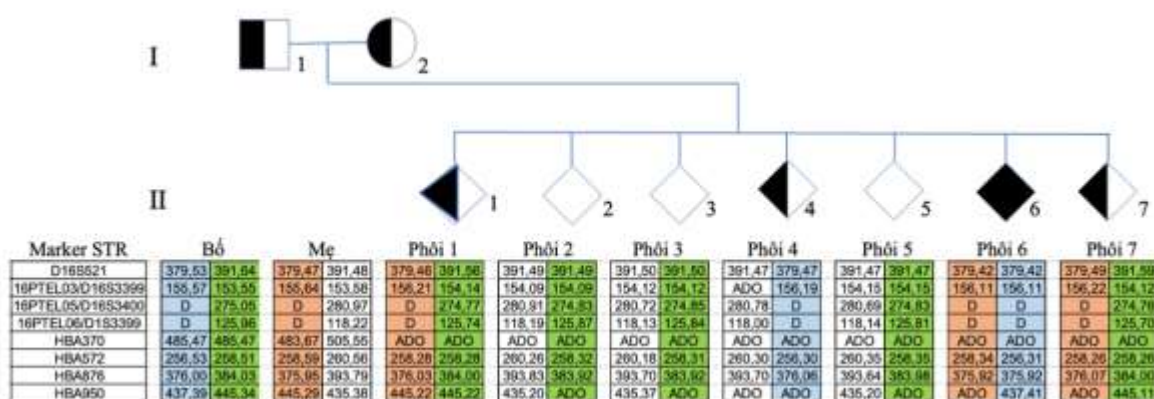
Người chồng 28 tuổi, xét nghiệm miễn dịch âm tính, tinh dịch đồ: Thể tích 2.5ml, tổng số 110 triệu, di động tiến tới 35%.

Khi kiểm tra xét nghiệm điện di cho người vợ (HBA1 92,7%, HbA2 5,6%, HbF 1,7%), nghi ngờ người vợ mang cả đột biến gen alpha và gen beta. Tuy nhiên người chồng chỉ mang gen alpha nên chúng tôi tiến hành làm PGT-M cho bệnh alpha Thalassemia.

Các xét nghiệm về sức khỏe sinh sản của cặp vợ chồng đều đủ điều kiện tham gia quy trình thụ tinh trong ống nghiệm. Gia đình 2 cũng tiến hành làm thụ tinh trong ống nghiệm và thu được 7 phôi nang chất lượng tốt được sinh thiết và gửi mẫu xét nghiệm PGT-M với kết quả phân tích được thể hiện ở hình 4 và hình 5.



Hình 3. Kết quả điện di mao quản trên mẫu máu của bố mẹ gia đình 2
Các STR được phân biệt bằng kích thước và màu sắc



Hình 4: Kết quả phân tích STR trên bố mẹ và mẫu phôi (Gia đình 2)

Halotype nguy cơ: màu xanh da trời và màu cam. Halotype không nguy cơ: màu xanh lá cây và màu trắng. D: Mất đoạn DNA, ADO (Allele dropout): Mất alen, không xác định được thông tin.

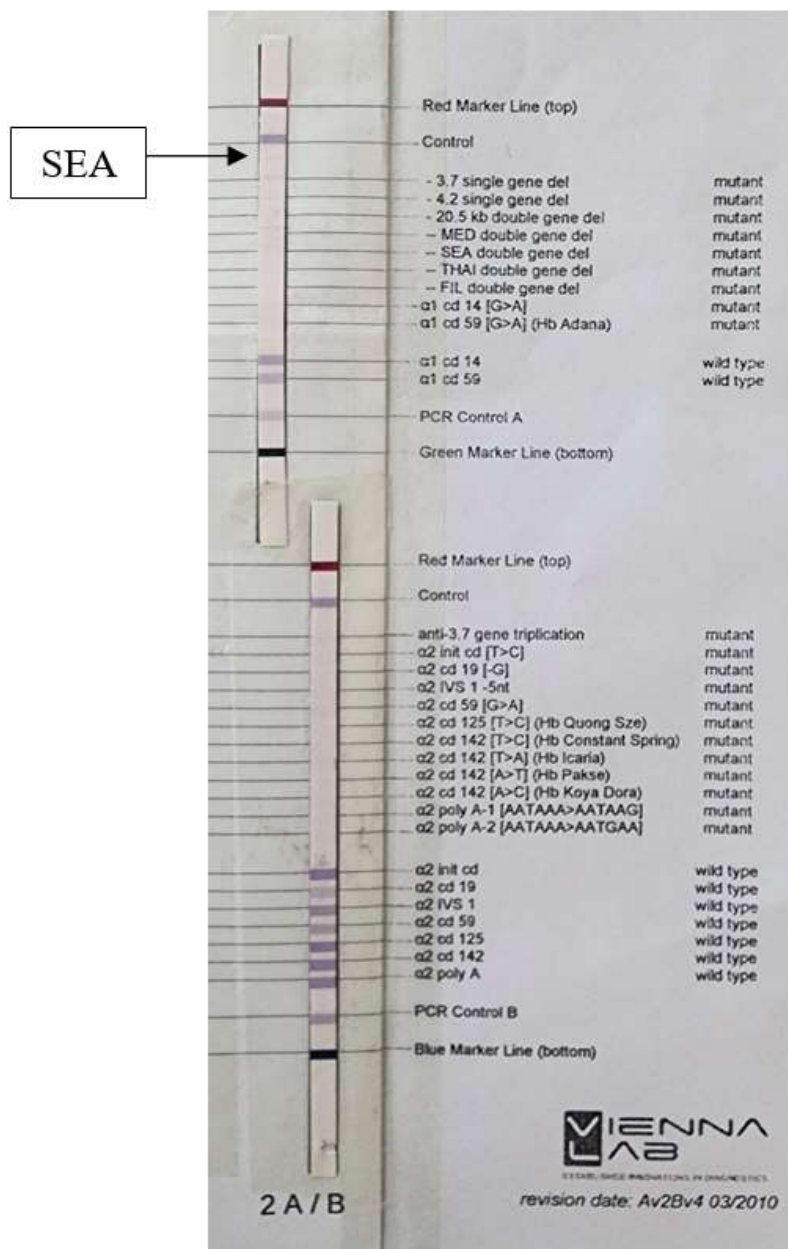
Do gia đình 2 không có thành viên thế hệ thứ nhất nên chúng tôi dựa vào kết quả điện

di trên mẫu phôi bào để phân tích và kết luận.

Cũng tương tự gia đình 1, 2 halotype màu cam và màu xanh nước biển là 2 halotype mang đột biến mất đoạn gen SEA của bố và mẹ là halotype nguy cơ, halotype màu trắng và xanh lá là halotype không nguy cơ. Từ đó,

khi phân tích kết quả trên phôi, chúng tôi kết luận phôi số 6 bị bệnh do nhận cả 2 halotype nguy cơ, phôi số 1, 4, 7 nhận 1 halotype nguy cơ và 1 halotype không nguy cơ và phôi số 2, 3, 5 không mang đột biến. Hiện tượng ADO xảy ra ở marker HBA950 và HBA370.

Sau khi được tư vấn kết quả PGT-M, gia đình đã lựa chọn chuyển phôi số 5 và thành công ngay lần đầu tiên, kết quả xét nghiệm sau sinh của em bé không mang gen bệnh alpha thalassemia.



Hình 5. Kết quả xét nghiệm đột biến gen HBA trên mẫu máu ngoại vi sau sinh (Gia đình 2)

IV. BÀN LUẬN

Đột biến gây bệnh α -thalassemia bao gồm đột biến mất đoạn và đột biến điểm. Đột biến mất đoạn có 2 dạng là đột biến đoạn lớn làm mất cả 2 gen α và đột biến đoạn nhỏ làm mất 1 gen α . Hiện nay đã phát hiện được trên 300 đột biến, trong đó đột biến mất đoạn là chủ yếu (khoảng 90%). Trong nghiên cứu của Đỗ Thị Quỳnh Mai và cộng sự (2021) trên 27 bệnh nhân mắc bệnh alpha thalassemia; phát hiện 56,1% trường hợp mất đoạn -SEA; 9,8% trường hợp mất đoạn -3.7; 34% trường hợp có đột biến điểm.⁴

Trong cả 2 gia đình, bố mẹ đều mang đột biến dị hợp tử mất đoạn gen SEA nên nếu con không có chuỗi α -globin nào được tổng hợp do bị mất chức năng cả 4 gen tổng hợp chuỗi α - globin, trẻ sơ sinh bị Hội chứng Hb Bart's.⁵ Những trẻ này có lượng Hb Bart's (γ_4), HbH (β_4) và Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) thay đổi. Các đặc điểm lâm sàng là thiếu máu trong tử cung, gan lách to rõ rệt, dị dạng tim mạch với dấu hiệu suy tim, dị dạng khung xương, chậm phát triển não và phù thai. Các triệu chứng này dẫn đến nguy cơ thai chết trong tử cung (thường từ 23 đến 38 tuần tuổi thai).⁶ Các biến chứng nặng nề cho thai nhi, cùng với các tai biến sản khoa nghiêm trọng là cơ sở để tư vấn về đình chỉ thai, điều này đã xảy ra với gia đình số 2. Phương pháp sàng lọc di truyền trước làm tổ giúp cho cặp vợ chồng chọn được phôi khỏe mạnh tránh được bệnh lý tương tự như người con trước đó, đây là một giải pháp giúp giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Tuy nhiên, trong chẩn đoán di truyền trước làm tổ, lượng DNA đầu vào là rất ít, rất khó kiểm soát ngoại nhiễm; đồng thời có tỷ lệ mất alen (ADO) rất lớn, lên tới 25%, có thể dẫn tới tình trạng âm tính giả. Thực tế, tỉ lệ chẩn đoán sai nếu chỉ dùng

đơn độc phương pháp trực tiếp là từ 1-3% và con số này có lẽ còn cao hơn do hạn chế về báo cáo từ các trung tâm IVF.² Ở Việt Nam, trong một số năm trở lại đây đã áp dụng một kỹ thuật trực tiếp như GAP – PCR và StripAssay trong xét nghiệm di truyền trước chuyển phôi. Tuy nhiên, cả 2 kỹ thuật này đều xác định trực tiếp các tổn thương gen mà không kiểm soát được hiện tượng ADO và ngoại nhiễm nên kết quả chưa thể tin cậy hoàn toàn.. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp gián tiếp phân tích liên kết gen dùng 8 marker STR (2 marker phía trước, 2 marker nằm trong vùng đột biến, 4 marker phía sau). Các STR sử dụng khảo sát nằm trong khoảng 1Mb từ vị trí của cụm gen HBA đảm bảo theo theo khuyến cáo của ESHRE.²

Khi phân tích kết quả điện di, khi xếp các marker STR theo halotype chúng tôi đã nhận thấy có hiện tượng ADO ở các marker HBA370 trên phôi số 3 và số 6 của gia đình 1, HBA950 trên phôi số 4, 5, 6 và 7 của gia đình 2. Nhờ sử dụng 8 marker STR nên chúng tôi vẫn đủ căn cứ để kết luận cho phôi, tuy nhiên đây vẫn là hiện tượng cần được kiểm soát trong việc phân tích trên mẫu phôi bảo có lượng DNA hạn chế.

Theo báo cáo của ESHRE tính đến nay đã có hàng nghìn chu kỳ thụ tinh ống nghiệm và làm PGT-M đã được thực hiện trên toàn thế giới kể từ lần thử đầu tiên vào năm 1990. Trong bài báo của DeRycke, các tác giả báo cáo về hơn 17.000 chu kỳ PGT-M với tỷ lệ mang thai lâm sàng trên mỗi lần lấy noãn là 21% và tỷ lệ mang thai lâm sàng trên mỗi lần chuyển phôi là 29%.⁷

Đối với bệnh α -thalassemia, năm 2022 các tác giả Trung Quốc đã báo cáo kết quả sử dụng kỹ thuật NGS - phân tích gen liên kết để làm PGT M trên 36 cặp vợ chồng, 32 chu

kỳ dẫn đến mang thai lâm sàng, với tỷ lệ mang thai lâm sàng là 60,1% (32/53) mỗi chu kỳ FET. Hai hai chu kỳ (22 cặp vợ chồng) dẫn đến 23 ca sinh sống, với tỷ lệ sinh sống là 43,4% (23/53; 3 chu kỳ là thai lưu). Tất cả kết quả chẩn đoán trước sinh của 25 phôi và/hoặc phân tích gen bệnh thalassemia sau khi sinh đều phù hợp với kết quả xét nghiệm trước làm tổ.⁸

Trong 13 phôi của 2 gia đình tiến hành làm PGT-M, có 6/13 phôi không mang gen bệnh (46%), 5/13 phôi mang dị hợp tử đột biến (39%), 2/13 mang đồng hợp tử đột biến (15%). Từ kết quả này chúng tôi đã chọn được các phôi không mang gen và chuyển cho người vợ, thành công ngay lần chuyển phôi đầu tiên. Kết quả xét nghiệm sau sinh của 2 bé bằng phương pháp lai ngược dòng hoàn toàn phù hợp với kết quả xét nghiệm trên mẫu phôi bào, bước đầu ghi nhận sự thành công trong việc sử dụng phương pháp phân tích liên kết trong xét nghiệm trước làm tổ.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã đã xác định được đột biến –SEA trên gen HBA bằng phương pháp phân tích liên kết gen trong chẩn đoán di truyền trước làm tổ bệnh Alpha thalassemia ở hai gia đình mang đột biến --SEA và sinh được hai em bé không mang gen bệnh.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng gửi lời cảm ơn đến Bệnh viện đa khoa Tâm Anh, Trường Đại học Y Hà Nội, Học viện Quân Y đã giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Viprakasit V.** Alpha-thalassemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. *Eur Hematol Assoc.* 2013;7(1):329. Accessed June 17, 2022. <http://globin.cse.psu.edu/>
2. **Carvalho F, Coonen E, Goossens V, et al.** ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(3). doi:10.1093/hropen/hoaa021
3. **Chen M, Tan ASC, Cheah FSH, Saw EEL, Chong SS.** Identification of novel microsatellite markers. *Electrophoresis.* 2015;36(23):2914-2924. doi:10.1002/ELPS.201500146
4. **Đỗ TQM, Nguyễn NS, Bạch TNQ.** Xác định đột biến gen gây bệnh thalassemia ở trẻ em tại bệnh viện trẻ em Hải Phòng. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021;509(1). doi:10.51298/VMJ.V509I1.1773
5. **Farashi S, Harteveld CL.** Molecular basis of α -thalassemia. *Blood Cells, Mol Dis.* 2018;70:43-53. doi:10.1016/J.BCMD.2017.09.004
6. **Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V, Weatherall SD.** Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). *Guidel Manag Non Transfus Depend Thalass.* 2013;(19):84-91. Accessed June 17, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190453/>
7. **De Rycke M, Goossens V, Kokkali G, Meijer-Hoogeveen M, Coonen E, Moutou C.** ESHRE PGD Consortium data collection XIV–XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. *Hum Reprod.* 2017;32(10):1974-1994. doi:10.1093/HUMREP/DEX265
8. **Ou Z, Deng Y, Liang Y, Chen Z, Sun L.** Using affected embryos to establish linkage phase in preimplantation genetic testing for thalassemia. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):1-10. doi:10.1186/S12958-022-00948-9/FIGURES/3

BỆNH DA Vảy CÁ BẨM SINH DI TRUYỀN LẶN LIÊN QUAN ĐẾN BIẾN THỂ DỊ HỢP TỬ PHỨC TRÊN GEN TGM-1

Nguyễn Phương Mai¹, Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2}, Nguyễn Thị Minh Ngọc²,
Hoàng Thị Ngọc Lan¹, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

TÓM TẮT

Da vảy cá bẩm sinh là một nhóm các rối loạn di truyền sự tạo sừng ở da, đặc trưng bởi khô da nghiêm trọng, tróc vảy, quá sản lớp sừng, thường kết hợp với đỏ da toàn thân và da nứt nẻ. Các đột biến trong gen TGM-1 là nguyên nhân chính của da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (ARCI), đặc biệt là của phân nhóm da vảy cá phiến mỏng (Lamellar ichthyosis-LI). Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo trường hợp biến thể dị hợp tử phức của gen TGM-1, NM_000359.3:c.943C>T và NM_000359.3:c.1046G>A ở một gia đình có con có biểu hiện da vảy cá, sử dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen lâm sàng. Chúng tôi lựa chọn xét nghiệm di truyền phân tử giải trình tự thể hệ mới do bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn thể phiến mỏng liên quan đến đột biến trên nhiều gen với các biểu hiện lâm sàng không đồng nhất. Kết quả cho thấy đột biến của con trai ở dạng dị hợp tử phức được di truyền từ bố và mẹ mang hai biến thể dị hợp tử của TGM-1. Sau đó, người mẹ mang thai và được tư vấn chẩn đoán trước sinh cho thai, kết quả xét nghiệm dịch ối cho thai cho thấy thai mang biến thể dị hợp tử phức của TGM-1. Sau khi sinh, trẻ có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh da vảy cá. Nghiên cứu đóng góp

thêm dữ liệu về biến thể gen TGM-1 trong quần thể người bệnh da vảy cá ở Việt Nam, vốn là một bệnh hiếm gặp và rất hiếm các nghiên cứu trước đó, đồng thời góp phần phân tích mối liên quan giữa biến thể di truyền trên gen TGM-1 với biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá di truyền lặn thể phiến mỏng (LI), từ đó là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.

Từ khoá: Da vảy cá bẩm sinh, gen TGM-1.

SUMMARY

COMPOUND HETEROZYGOUS MUTATION OF TGM-1 WITH AUTOSOMAL RECESSIVE CONGENITAL ICHTHYOSIS (ARCI)

Inherited ichthyosis are a group of genetic disorders characterized by generalized dry skin, scaling and hyperkeratosis, and often associated with erythroderma. TGM-1 mutations are the main cause of autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI), particularly of the lamellar ichthyosis-LI subtype. Our study reports a case of complex heterozygous variants of TGM-1 gene, NM_000359.3:c.943C>T and NM_000359.3:c.1046G>A in a patient with ichthyosis. The patient's mutation in the compound heterozygous form was inherited from his parents, each of them carrying one of the two heterozygous variants of TGM-1. After that, the patient's mother became pregnant and was consulted for prenatal diagnosis for the fetus, the results of the amniotic fluid test for the fetus showed that the fetus was carrying a compound

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phương Mai

Email: luongthilanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 04/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 28/05/2023

Ngày duyệt bài: 16/06/2023

heterozygous mutation of TGM-1. After birth, the child has typical clinical manifestations of ichthyosis. The study contributes more data on the TGM-1 variants in the population of congenital ichthyosis in Vietnam, and also contributes to the analysis of the genotype-phenotype coleration of congenital ichthyosis, thereby serving as a decisive basis for diagnosis, genetic counseling and patient management.

Keywords: Ichthyosis, TGM-1 gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Da vảy cá bẩm sinh hay da vảy cá bẩm sinh đơn độc (để phân biệt với da vảy cá nằm trong hội chứng nhiều bệnh) là một nhóm phổ biến các rối loạn di truyền sự tạo sừng ở da, đặc trưng bởi khô da nghiêm trọng, tróc vảy, quá sản lớp sừng, thường kết hợp với đỏ da toàn thân và da nứt nẻ.¹ Tất cả các thể da vảy cá đều gây nên nhiều biểu hiện trên da dai dẳng và ở những thể nặng, tình trạng bệnh và nỗi lo lắng của bệnh nhân cũng ảnh hưởng tới gia đình và họ hàng.²

Việc chẩn đoán xác định sớm bệnh và thể bệnh giúp cải thiện tiên lượng và cho phép tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh, đưa ra các thử nghiệm lâm sàng và điều trị đích. Tuy nhiên, việc chẩn đoán là khá phức tạp do da vảy cá liên quan đến đột biến 30 gen với nhiều thể bệnh và các triệu chứng lâm sàng đa dạng.^{1,3} Trong đó, các thể da vảy cá phổ biến bao gồm da vảy cá thể vulgaris, da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (Autosomal recessive congenital ichthyosis - ARCI) và da vảy cá thể ly thượng bì. Da vảy cá thể phiến mỏng (Lamellar ichthyosis-LI) là thể phụ thường gặp nhất của da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Có 8 gen đã được chứng minh có liên quan tới da vảy cá thể phiến mỏng: TGM-1, ABCA12, ALOXE3, ALOX12B, CERS3, CYP4F22, NIPAL4/ICHTHYIN và

PNPLA1.⁴ Trong đó, gen TGM-1 không chỉ là nguyên nhân hàng đầu gây nên phân nhóm da vảy cá thể phiến mỏng mà còn là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn.⁴ Mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình của da vảy cá thể di truyền lặn là chưa rõ ràng. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu đã chỉ ra rằng bệnh da vảy cá bẩm sinh gây ra bởi biến thể trên gen TGM-1 thường bao gồm bệnh màng keo lúc trẻ mới sinh ra, lộn da mí mắt, sẹo trên da hình đĩa và rụng tóc thành mảng.⁵ Do bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn và thể phụ da vảy cá phiến mỏng liên quan đến đột biến ở nhiều gen và có các biểu hiện lâm sàng tương đối đa dạng, đối tượng có biểu hiện lâm sàng của thể da vảy cá này được xét nghiệm di truyền phân tử bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (WES). Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây bệnh trên TGM-1, được phát hiện trong gia đình có con có biểu hiện da vảy cá. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng da vảy cá, góp phần phân tích mối liên quan giữa biến thể và biểu hiện lâm sàng của bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng sử dụng trong nghiên cứu bao gồm:

- Mẫu máu của 3 thành viên trong gia đình người bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh da vảy cá do đột biến gen TGM-1: gồm người con trai có biểu hiện bệnh lý- đối tượng LI01, người bố và người mẹ không có biểu hiện bệnh lý.

- Mẫu ối của thai (17 tuần).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thăm khám lâm sàng và lấy mẫu bệnh phẩm

- Người bệnh (LI01) được khám chuyên khoa chẩn đoán mắc bệnh da vảy cá.

- Người bệnh LI-01 và bố mẹ được lấy 2 mL máu chống đông EDTA, mẫu được bảo quản trong điều kiện -20°C cho tới khi thực hiện các bước phân tích di truyền tiếp theo.

- Mẹ của đối tượng LI01 mang thai và được tư vấn chẩn đoán trước sinh do có tiền sử sinh con mắc bệnh di truyền (da vảy cá), đã được tiến hành chọc ối lúc thai 17 tuần để lấy mẫu bệnh phẩm ối thực hiện các xét nghiệm di truyền.

2.2.2. Xét nghiệm di truyền

- Tách chiết DNA từ mẫu máu ngoại vi của người bệnh LI01 và bố mẹ.

- Tách chiết DNA từ mẫu tế bào ối.

- Giải trình tự hệ gen cho người bệnh LI01, xác định nguyên nhân gây bệnh

Mẫu máu của LI01 được phân tích hệ gen mã hoá lâm sàng bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (Whole exom sequencing -WES): DNA được tách chiết, chuẩn bị thư viện và giải trình tự bằng kit New England Biolabs trên hệ thống Nextseq, Illumina. Các phân

mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu được làm giàu, sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA. Dữ liệu giải trình tự đạt yêu cầu chất lượng khi ở mức Q20: độ chính xác gọi tên nucleotide là 99%. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát.

- Giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger các biến thể được phát hiện: thiết kế mồi, thực hiện phản ứng PCR, giải trình tự gen trên hệ thống ABI3500, phân tích biến thể bằng phần mềm BioEdit, phân tích in silico.

2.2.3. Phân tích mối liên quan giữa biến thể di truyền với kiểu hình

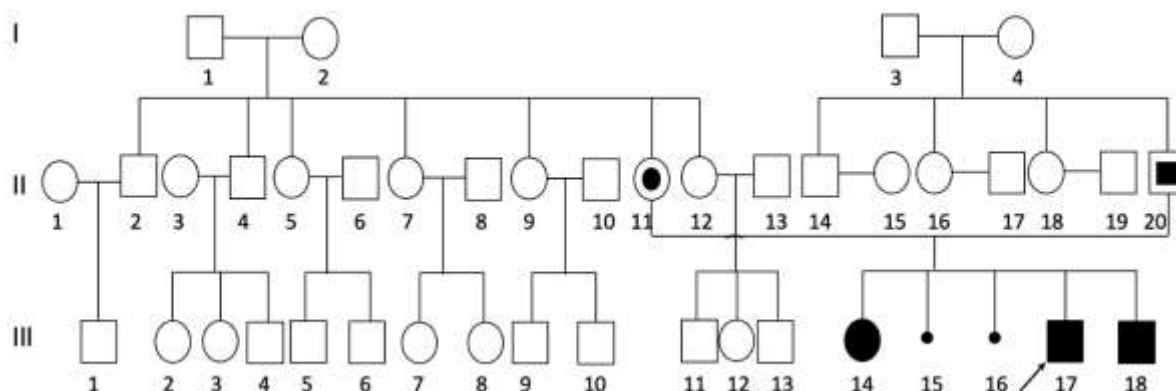
- Xác định ý nghĩa của các biến thể dựa trên các cơ sở dữ liệu về hệ gen người như ClinVar, Varsome, Uniprot.

- So sánh kết quả phân tích kiểu gen của bệnh nhân da vảy cá với các ca bệnh trong tài liệu y văn thế giới.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu

Thế hệ

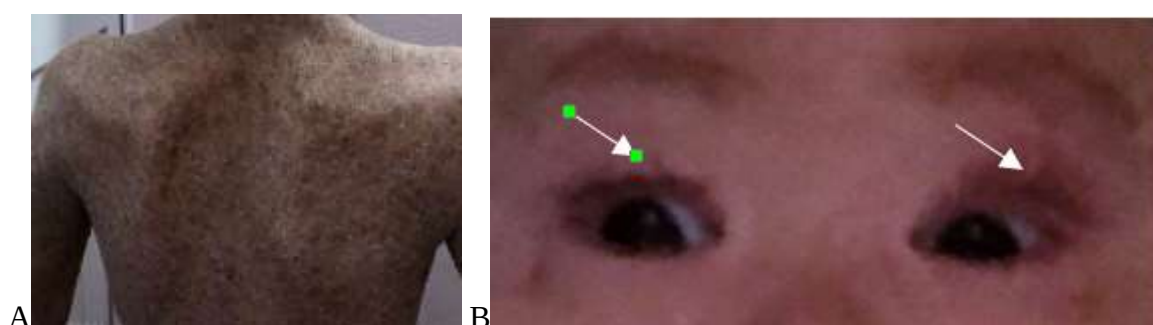


Hình 1. Sơ đồ phả hệ của gia đình đối tượng LI01

Đối tượng nghiên cứu gồm đối tượng II.11, II.20, III.17 và III.18.

II.11 là mẹ của các con bị da vảy cá, 38 tuổi, không có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá. II.20 là bố của các con bị da vảy cá, 46 tuổi, không có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá. III.17 là trẻ nam, 19 tuổi, có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da

vảy cá (Hình 2), khởi phát từ khi mới sinh. III.18 là trẻ nam, 4 tháng tuổi, có các biểu hiện lâm sàng của bệnh da vảy cá, khởi phát từ khi mới sinh (Hình 2), đối tượng này được chẩn đoán trước sinh bệnh da vảy cá khi thai 17 tuần. Tiền sử gia đình có con gái đầu (III.14) mắc bệnh da vảy cá, có biểu hiện lâm sàng giống III.17 và III.18.



Hình 2. Đặc điểm lâm sàng của các người bệnh da vảy cá

A: Tăng sản lớp sừng, vảy da dày màu nâu sẫm, bong tróc ở người bệnh III.17.

B: Mí mắt lộn ngoài (mắt cá) ở trẻ 4 tháng (III.18), mũi tên màu trắng chỉ hình ảnh.

3.2. Kết quả xác định biến thể gây bệnh bằng xét nghiệm giải trình tự hệ gen

3.2.1. Kết quả giải trình tự hệ gen mã hóa

Hai biến thể của gen TGM-1 được phát hiện ở người bệnh da vảy cá LI01 (Bảng 3.1).

Bảng 3.1. Biến thể dị hợp tử phức trên gen TGM-1 ở đối tượng LI01

Gen TGM-1	Biến thể sai nghĩa (missense)	Vị trí*	Di truyền	Kiểu gen	Phân loại**	dbSNP142_ID
1	NM_000359.3:c.943C>T (NP_000350.1:p.Arg315Cys)	chr14:24259745 Exon 6	Lặn	Dị hợp tử	P/LP	rs397514525
2	NM_000359.3:c.1046G>A (NP_000350.1:p.Gly349Asp)	chr14:24259188. Exon 7	Lặn	Dị hợp tử	NA	-

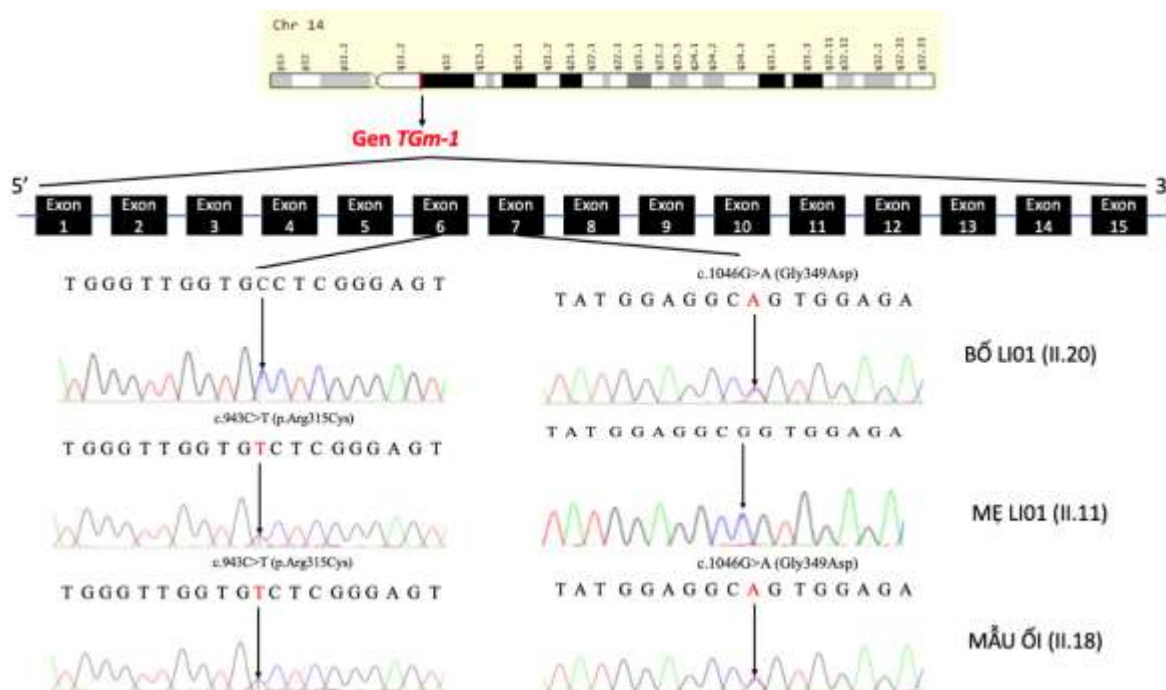
* Vị trí biến thể được xác định trên nhiễm sắc thể và trên vị trí exon (đoạn mã hóa) của gen TGM-1; chr: chromosome; ** Phân loại theo ClinVar: Hệ thống dữ liệu biến thể lâm sàng liên quan tới bệnh tật được thống kê bởi Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ; P/LP: Pathogenic/Likely Pathogenic: Gây bệnh/Có khả năng gây bệnh; NA: biến thể chưa được báo cáo trên ClinVar.

Sau khi xét nghiệm giải trình tự gen thể hệ mới nhóm các biến thể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của đối tượng LI01, phát hiện biến thể dị hợp tử phức nằm trên TGM-1, đó là biến thể: NM_000359.3:c.943C>T (NP_000350.1:p.Arg315Cys), được phân loại gây bệnh/ có thể gây bệnh và biến thể NM_000359.3:c.1046G>A(NP_000350.1:p.Gly349Asp) chưa được báo cáo trên Clinvar.

3.2.2. Kết quả giải trình tự trực tiếp Sanger

Hai biến thể trên gen TGM-1 phát hiện ở người bệnh LI01 được thiết kế cho giải trình

tự trực tiếp Sanger, tiến hành ở bố mẹ (II.11 và II.20) và thai kỳ tuần thứ 17 (III.18). Kết quả được thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Kết quả giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger

Mẹ đối tượng LI01 (II.11) được phát hiện mang biến thể dị hợp tử NM_000359.3:c.943C>T trên TGM-1 (có 2 đỉnh trùng nhau ở một vị trí, màu đỏ của T và xanh của C). Đây là một đột biến sai nghĩa (missense mutation), ở vị trí 943 trên cDNA (c.943C>T); nucleotide Cytosine bị biến đổi thành nucleotide Thymine, dẫn đến thay thế acid amin Arginine thành acid amin Cysteine ở vị trí 312 trên protein TGM-1 (p.Arg315Cys).

Bố đối tượng LI01 (II.20) được phát hiện mang biến thể dị hợp tử NM_000359.3:c.1046G>A trên TGM-1 (có 2 đỉnh trùng nhau ở một vị trí). Đây là một đột

biến sai nghĩa (missense mutation), ở vị trí 1046 trên cDNA (c.1046G>A); nucleotide Guanin bị biến đổi thành nucleotide Adenin, dẫn đến thay thế acid amin Glycin thành acid amin Aspartic ở vị trí 349 trên protein TGM-1 (p.Gly349Asp).

Mẫu dịch ối của II.18 được phát hiện mang biến thể dị hợp tử phức NM_000359.3:c.943C>T và NM_000359.3:c.1046G>A, giống người bệnh LI01. Biến thể NM_000359.3:c.943C>T di truyền từ mẹ và NM_000359.3:c.1046G>A di truyền từ bố. Gia đình không muốn chấm dứt thai kỳ và quyết định sinh em bé III.18, hiện đang có

biểu hiện lâm sàng da vảy cá giống người bệnh LI01 (Hình 2).

IV. BÀN LUẬN

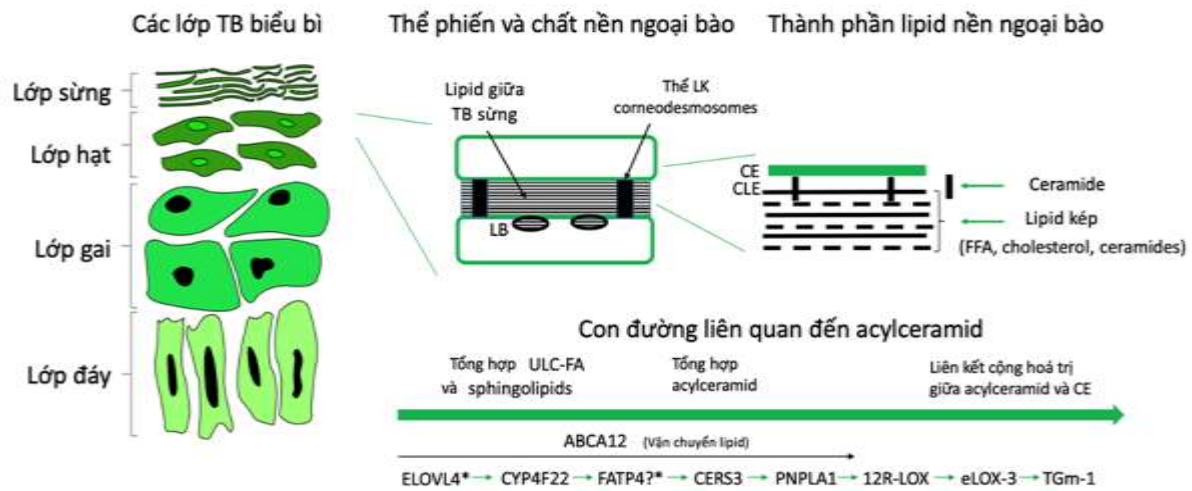
Da vảy cá bẩm sinh là một bệnh di truyền hiếm gặp, do đột biến ở ít nhất 30 gen, liên quan đến nhiều thể và thể phụ khác nhau, với hình thức di truyền trội hoặc lặn, do đó có các đặc điểm lâm sàng rất đa dạng. Da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn là một thể thường gặp của bệnh da vảy cá, trong đó da vảy cá phiến mỏng (Lamellar ichthyosis hay LI) là thể phụ hay gặp nhất của thể này, do các biến thể trên gen TGM-1 gây nên. Việc chẩn đoán bệnh và đặc biệt là chẩn đoán thể bệnh của bệnh da vảy cá bẩm sinh là tương đối phức tạp do sự đa dạng của các triệu chứng lâm sàng. Do đó, việc phân tích mối liên quan của các biến thể di truyền với các đặc điểm lâm sàng là rất thiết yếu để đưa ra chẩn đoán và các xét nghiệm di truyền thích hợp.

Trong trường hợp người bệnh LI01, do người bệnh có các đặc điểm lâm sàng đặc trưng của da vảy cá và tiền sử gia đình có chị gái cũng có các đặc điểm lâm sàng tương tự, nên khả năng cao nguyên nhân gây bệnh do di truyền.

Trình tự xét nghiệm di truyền: Để tiết kiệm tối ưu chi phí xét nghiệm cho bệnh nhân, người bệnh LI01 được chỉ định xét nghiệm giải trình tự thể hệ mới nhóm gen gây bệnh da vảy cá. Sau khi phát hiện biến thể dị hợp tử phức trên gen TGM-1 và một trong các biến thể trên gen này đã được chứng minh liên quan đến bệnh da vảy cá, người bệnh và gia đình được tư vấn di truyền và chỉ định xét nghiệm giải trình tự trực tiếp biến thể gen TGM-1 cho bố, mẹ và chị gái để

khẳng định nguyên nhân di truyền của bệnh. Tuy nhiên gia đình chỉ đồng ý thực hiện xét nghiệm cho bố mẹ, không thực hiện xét nghiệm cho chị gái bệnh nhân. Kết quả giải trình tự gen trực tiếp phát hiện bố và mẹ bệnh nhân mang hai biến thể dị hợp tử khác nhau trên gen TGM-1. Như vậy, người bệnh đã được di truyền hai biến thể dị hợp tử từ bố và mẹ. Điều này góp phần khẳng định nguyên nhân di truyền của bệnh da vảy cá bẩm sinh ở bệnh nhân. Người mẹ mang thai và được tư vấn di truyền chẩn đoán trước sinh cho thai, thai đã được tiến hành xét nghiệm giải trình tự trực tiếp mẫu dịch ối của thai và không may mắn là thai mang biến thể dị hợp tử phức trên gen TGM-1. Gia đình người bệnh sau đó quyết định giữ thai, sau khi sinh, trẻ có các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của bệnh da vảy cá tương tự như anh trai và chị gái.

Gen TGM-1 nằm trên nhiễm sắc thể 14, chứa 15 exon, mã hóa 817 axit amin và biểu hiện TGase-1, là một enzyme liên kết màng xúc tác, phụ thuộc canxi, đóng vai trò quan trọng tham gia hình thành lớp vỏ sừng hóa biểu bì. TGase-1: (i) hoạt động như một giàn giáo để tổ chức các lipid ngoại bào được tiết ra thành một màng mỏng liên tục làm trung gian cho chức năng hàng rào thẩm và ngăn ngừa mất nước; (ii) tạo thành một rào cản cơ học để ngăn ngừa nhiễm trùng. Đột biến TGM1 có thể dẫn đến thiếu hụt transglutaminase ở các mức độ khác nhau, làm suy yếu liên kết ngang protein và quá trình este hóa ceramide đặc hiệu biểu bì trong quá trình hình thành protein tế bào sừng và vỏ lipid, đồng thời phá vỡ cấu trúc da- chức năng rào cản.⁴



Hình 4. Sơ đồ sinh bệnh học của bệnh da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn (ARCI)

*Nguồn: American Journal of Clinical Dermatology⁶

Biến thể NM_000359.3:c.943C>T được phát hiện ở các đối tượng nghiên cứu II.11 (mẹ), III.17 (con trai mắc bệnh) và III.18 (thai sau sinh là con trai mắc bệnh) đã được báo cáo 4 trường hợp trước đó trên ClinVar, được phân loại là Gây bệnh/Có khả năng gây bệnh. Trong 4 trường hợp có 3 trường hợp biến thể được phát hiện ở bệnh nhân da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Biến thể NM_000359.3:c.1046G>A được phát hiện ở các đối tượng nghiên cứu II.20 (bố), III.17 (con trai mắc bệnh) và III.18 (thai sau sinh là con trai mắc bệnh) chưa được báo cáo trên Clinvar. Tuy nhiên, với dữ kiện về hai biến thể phát hiện ở các đối tượng trong gia đình này đã chứng minh vai trò của biến thể NM_000359.3:c.1046G>A, biến thể này đã phối hợp với biến thể NM_000359.3:c.943C>T tạo ra kiểu gen dị hợp tử phức (hai biến thể/ đột biến trên cùng 1 gen, dạng trans) ở hai người con của gia đình, gây bệnh vảy cá bẩm sinh di truyền lặn. Người mẹ (II.11) và bố (II.20) chỉ mang một

biến thể dị hợp tử đều không biểu hiện bệnh, trong khi đó người con (III.17) mang biến thể dị hợp tử phức (di truyền từ cả bố và mẹ) có biểu hiện bệnh. Phả hệ của gia đình người bệnh (Hình 1) hướng tới kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Phương thức di truyền này là phù hợp với các công bố trước đây trên thế giới về các biến thể trên gen TGM-1 gây nên bệnh da vảy cá bẩm sinh. Người chị gái bệnh nhân (III.14) cũng có biểu hiện bệnh nên cũng có khả năng cao mang biến thể dị hợp tử phức giống bệnh nhân. Thai (III.18) được chọc ối và phát hiện có biến thể dị hợp tử phức, sau đó trẻ được sinh ra và cũng có các biểu hiện lâm sàng của bệnh. Điều này là phù hợp với lập luận trước đó rằng biến thể dị hợp tử phức trên gen TGM-1 là nguyên nhân gây bệnh da vảy cá ở các thành viên trong gia đình đối tượng nghiên cứu.

Da vảy cá bẩm sinh bao gồm nhiều thể bệnh với các đặc điểm lâm sàng rất đa dạng. Các biến thể đồng hợp tử hoặc dị hợp tử

phức trên TGM-1 dẫn đến da vảy cá bẩm sinh di truyền lặn, một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường có hai kiểu hình lâm sàng: da vảy cá thể phiến mỏng (LI) và da vảy cá đỏ da không bong nước (NCIE). LI biểu hiện dưới dạng dày sừng phiến màu nâu hoặc sẫm toàn thân, có thể có đỏ da toàn thân. NCIE biểu hiện dưới dạng ban đỏ riêng biệt được bao phủ bởi các vảy mịn màu trắng xám. LI và NCIE có thể biểu hiện chứng rụng tóc để lại sẹo. Theo QisiSun và cộng sự (2022), các biến thể trên gen TGM-1 có liên quan đến một số biểu hiện lâm sàng nhất định của bệnh da vảy cá: màng keo khi sinh, rụng tóc, các vấn đề về thính giác, các vấn đề về mắt và mùi cơ thể.⁷ Tuy nhiên, các kiểu hình lâm sàng không thể được suy ra từ các kiểu gen, và thậm chí kiểu gen giống hệt nhau có thể dẫn đến các kiểu hình lâm sàng khác nhau.⁸ Đối tượng LI01 có các triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh da vảy cá di truyền lặn thể phiến mỏng, bao gồm: biểu hiện bệnh màng keo ở sơ sinh: da có màu sáng căng và bóng giống như keo khô, mí mắt lộn ra ngoài, tai co rúm lại. Triệu chứng của bệnh màng keo giảm dần sau khi trẻ được 3-4 tháng và khỏi gần như hoàn toàn khi trẻ 2 tuổi. Hiện tại, người bệnh 17 tuổi, có biểu hiện chủ yếu là quá sản lớp sừng da toàn thân trừ mặt, nặng hơn ở tay, chân, lưng. Người bệnh có tình trạng khô da nghiêm trọng, da đóng thành nhiều lớp vảy màu nâu sẫm, bong tróc. Người bệnh có biểu hiện rụng tóc thành mảng. Người bệnh được điều trị hàng ngày bằng thuốc bôi ngoài da từ sơ sinh. Về thể chất, trí tuệ, người bệnh phát

triển bình thường, ngoài ra, không có các biểu hiện bệnh lý ở các cơ quan ngoài da. Các biểu hiện trên da hiện không gây đau hay ảnh hưởng đến khả năng học tập, sinh hoạt của bệnh nhân, song ảnh hưởng nhiều tới thẩm mỹ. Cả chị gái đối tượng nghiên cứu (III.14), đối tượng (III.17) và em đối tượng (đã được chẩn đoán trước sinh) đều có biểu hiện bệnh màng keo khi mới sinh. Chị gái đối tượng (III.14) cũng có các biểu hiện lâm sàng lúc trưởng thành tương tự.

V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới hệ gen mã hóa của nhóm gen lâm sàng, kết hợp giải trình tự gen trực tiếp Sanger, nghiên cứu đã phát hiện đột biến gen TGM-1 ở người bệnh mắc da vảy cá. Đây là bệnh di truyền lặn, người bệnh có kiểu gen dị hợp tử phức (hai biến thể trên cùng 1 gen, dạng trans) trên gen TGM-1 (c.943C>T và c.1046G>A), 1 biến thể di truyền từ bố (c.1046G>A) và 1 biến thể di truyền từ mẹ (c.943C>T). Kết quả này góp phần khẳng định nguyên nhân gây bệnh da vảy cá và bổ sung dữ liệu về đột biến gen TGM-1 ở người bệnh da vảy cá ở Việt Nam, có ý nghĩa quan trọng trong tư vấn di truyền, tầm soát bệnh da vảy cá nói riêng và các bệnh tật di truyền trầm trọng khó có khả năng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miao H, Dong R, Zhang S, Yang L, Liu Y, Wang T. Inherited ichthyosis and fungal infection: an update on pathogenesis and treatment strategies. JDDG: Journal der

- Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2021;19(3):341-350.
2. **Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, et al.** Burden of inherited ichthyosis: a French national survey. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(3):326-328.
 3. **Guttmann-Gruber C, Bauer JW, Hofbauer JP.** Hereditary bullous diseases: current and innovative models to study the skin blistering disease epidermolysis bullosa. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2020;32:17-25.
 4. **Zeng J, Shan B, Guo L, Lv S, Li F.** Compound Heterozygous Mutations in TGM1 Causing a Severe Form of Lamellar Ichthyosis: A Case Report. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2022:583-588.
 5. **Farasat S, Wei M-H, Herman M, et al.** Novel transglutaminase-1 mutations and genotype–phenotype investigations of 104 patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in the USA. *Journal of medical genetics.* 2009;46(2):103-111.
 6. **Vahlquist A, Fischer J, Törmä H.** Inherited nonsyndromic ichthyoses: an update on pathophysiology, diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2018;19(1):51-66.
 7. **Sun Q, Burgren NM, Cheraghlou S, et al.** The genomic and phenotypic landscape of ichthyosis: an analysis of 1000 kindreds. *JAMA dermatology.* 2022;158(1):16-25.
 8. **Hennies HC, Küster W, Wiebe V, Krebsová A, Reis A.** Genotype/phenotype correlation in autosomal recessive lamellar ichthyosis. *The American Journal of Human Genetics.* 1998;62(5):1052-1061.

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE RS2062345 GEN SOCS6 VÀ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN DO NHIỄM HBV

Nguyễn Việt Phương¹, Trần Viết Tiến¹, Hoàng Văn Tổng²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát và phân tích mối liên hệ đa hình đơn nucleotide (SNP) rs2062345 trên gen SOCS6 và ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) do nhiễm vi rút viêm gan B (HBV). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 235 đối tượng gồm 115 bệnh nhân UTBMTBG nhiễm HBV và 120 nhóm chứng khỏe mạnh. SNP rs2062345 gene SOCS6 được phát hiện bằng phương pháp Tetra- primer ARMS PCR, có đối chiếu với kết quả giải trình tự gen Sanger. **Kết quả:** Kiểu gen GA, alen G trên nhóm UTBMTBG xuất hiện tần suất cao hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh, lần lượt OR = 3,33, CI 95% = 1,90 – 5,85, $p < 0,01$ và OR = 1,69, CI 95% = 1,15 – 2,49, $p < 0,01$; tương tự mô hình di truyền trội GA và GG với OR = 3,03, CI 95% = 1,75 – 5,24, $p < 0,01$. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kiểu gen SNP rs2062345 với một số xét nghiệm cận lâm sàng trên đối tượng UTBMTBG. **Kết luận:** Kiểu gen GA, alen G, mô hình di truyền trội SNP rs2062345 gen SOCS6 có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ mắc ung thư biểu mô tế bào gan.

Từ khóa: Đa hình đơn nucleotide (SNP), gen SOCS6, ung thư biểu mô tế bào gan, nhiễm vi rút viêm gan B

SUMMARY

ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM RS2062345 OF SOCS6 GENE AND HBV-RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Objective: To investigate and analyze the association of single nucleotide polymorphism (SNP) rs2062345 of SOCS6 gene and HBV-induced hepatocellular carcinoma. **Subjects and research methods:** Cross-sectional study on 235 subjects including 115 patients with HBV-induced hepatocellular carcinoma and 120 control groups. SNP rs2062345 of SOCS6 gene was detected by Tetra-primer ARMS PCR method, compared with Sanger sequencing. **Results:** Genotype SNP rs2062345GA and minor allele rs2062345G were observed in increased frequencies in HCC group compared to the control group (OR=3.33, CI 95%=1.90–5.85, $p < 0.01$ and OR=1.69, CI 95%= 1.15 – 2.49, $p < 0.01$, respectively); similarly to the dominant genetic model GA and GG (OR = 3.03, CI 95% = 1.75 – 5.24, $p < 0.01$). There was no significant association between genotypes of SNP rs2062345 and laboratory parameters in the HCC group. **Conclusion:** Genotype GA, minor allele G and the dominant genetic model of SNP rs2062345 of the SOCS6 gene might be associated with an increased risk of HCC.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Viện nghiên cứu Y dược học Quân sự, Học Viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Phương

Email: vietphuongnt203@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 30/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

Keywords: Single nucleotide polymorphism (SNP), SOCS6 gene, hepatocellular carcinoma (HCC), hepatitis B virus infection

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là bệnh ung thư phổ biến xếp hàng thứ sáu trong các bệnh lý ung thư và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ tư trên toàn thế giới vào năm 2018, với khoảng 841.000 ca mắc mới và 782.000 ca tử vong hàng năm [1]. Theo Globocan 2020, tỷ lệ mắc ung thư gan đứng hàng thứ đầu ở nam giới, thứ 5 ở nữ giới trong các bệnh lý ung thư tại Việt Nam.

Nhiễm vi rút viêm gan B là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn tới UTBMTBG. Ở những người nhiễm HBV mạn tính không bị xơ gan, nguy cơ mắc UTBMTBG hàng năm là 0,02-03% ở người da trắng và 0,4-0,6% ở người châu Á. Ở những người bị xơ gan, nguy cơ lần lượt là 2,2% và 3,7% ở người da trắng và người châu Á. Việc tìm hiểu các yếu tố nguy cơ, dự báo tiến triển tới ung thư gan có vai trò và ý nghĩa rất thiết thực trong thực hành lâm sàng.

Các gen SOCS thuộc họ gia đình gen ức chế tín hiệu cytokine (SOCS - Suppressors of cytokine signaling), mã hóa cho các protein SOCS, có vai trò quan trọng trong điều hòa các con đường tín hiệu cytokine, đặc biệt là con đường tín hiệu JAK/STAT. Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan của đa hình một số gen SOCS như SOCS1, SOCS3 đối với nguy cơ mắc ung thư gan trên đối tượng nhiễm HBV, đã giải thích được một phần cơ chế bệnh sinh sự khác biệt giữa nguy cơ tiến triển ung thư gan trên các chủng tộc khác nhau [2].

Gen SOCS6 là một ứng cử viên mới nổi trong họ gen SOCS, đã và đang thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu, tuy nhiên chức năng và vai trò gen SOCS6 phần lớn vẫn chưa được tìm hiểu đầy đủ. Nghiên cứu của Yoon và Qui đều ghi nhận có giảm biểu hiện gen SOCS6, và sự giảm biểu hiện này có liên quan tới tiên lượng xấu, độc lập và dài hạn trên các đối tượng ung thư gan [3],[4]. Các nghiên cứu đa hình gen SOCS6 trên đối tượng ung thư gan nhiễm HBV và trên người Việt Nam còn rất hạn chế.

Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: ***“Xác định đa hình đơn nucleotide (SNP) rs2062345 gen SOCS6 và mối liên quan với ung thư biểu mô tế bào gan do nhiễm HBV”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu

- Gồm 115 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTG) và 120 người khỏe mạnh (NC) hiến máu tình nguyện tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương quân đội 108.

- Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh: Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan Bộ Y tế năm 2014.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư gan do di căn từ các cơ quan khác, mắc các bệnh lý ung thư khác kèm theo.

- Địa điểm nghiên cứu: Phòng An toàn Sinh học – Viện Nghiên cứu Y dược học Quân sự – Học viện Quân y.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mẫu máu phân tích SNP rs2062345 gen SOCS6: Khoảng 5 ml máu tĩnh mạch được thu thập từ các đối tượng tham gia nghiên cứu.

cứu. Mẫu huyết tương và khối tế bào máu được lưu vào các ống eppendoft 1,5ml và được lưu trữ ở tủ âm sâu (-20 hoặc - 80°C) cho đến khi tiến hành phân tích mẫu.

- Quy trình phương pháp T-ARMS PCR xác định SNP rs2062345 gen SOCS6.

+ Tách chiết DNA toàn phần từ máu ngoại vi: Tách DNA toàn phần từ máu ngoại vi bằng bộ Kit Gen JET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ), quy trình theo hướng dẫn nhà sản xuất.

+ Xác định điểm đa hình rs2062345 trên gen SOCS6

✓ Xác định trình tự gen SOCS6 trên ngân hàng dữ liệu gen NCBI: Suppressor of cytokine signaling 6; GRCh38.p14 (GCF_000001405.40); NC_000018.10 (70289045 - 70330199)

✓ Lựa chọn SNP nghiên cứu dựa theo tỷ lệ gặp SNP ở người Việt Nam đã được công bố trên trang NCBI; cụ thể SNP rs2062345

Bảng 1. SNP rs2062345 và tần suất alen gen SOCS6 trên người Việt Nam

SNP	Alen	Canonical SPDI	Trình tự	Đoạn gen	Tần suất
rs2062345	G>A	70301817	AGAGTGTGGTGTGCTGAGCAA	Intron	G=0,292453/62

+ Thiết kế mỗi (primer) cho phản ứng T-ARMS PCR

Chương trình thiết kế primer cho phương pháp T-ARMS PCR được xây dựng bởi Ye (2001)[5], truy cập trực tuyến theo tại trang web: <http://primer1.soton.ac.uk/primer1.html>.

Bảng 2. Primer phát hiện SNP rs2062345 gen SOCS6 và sản phẩm PCR

SNP rs2062345- Primer		Trình tự primer 5' – 3'	Sản phẩm PCR
rs2062345	Inner Primer F	GAGGGACCGTGAGAGTGTGTTA	188 bp
	Inner Primer R	CATATCATTTTACCTCTTTGCTCAGAAC	265 bp
	Outer Primer F	ATATCTGCAAGACATCAAAGTGGC	403 bp
	Outer Primer R	TTCCTCTCCAATCTTCTCTGACAC	

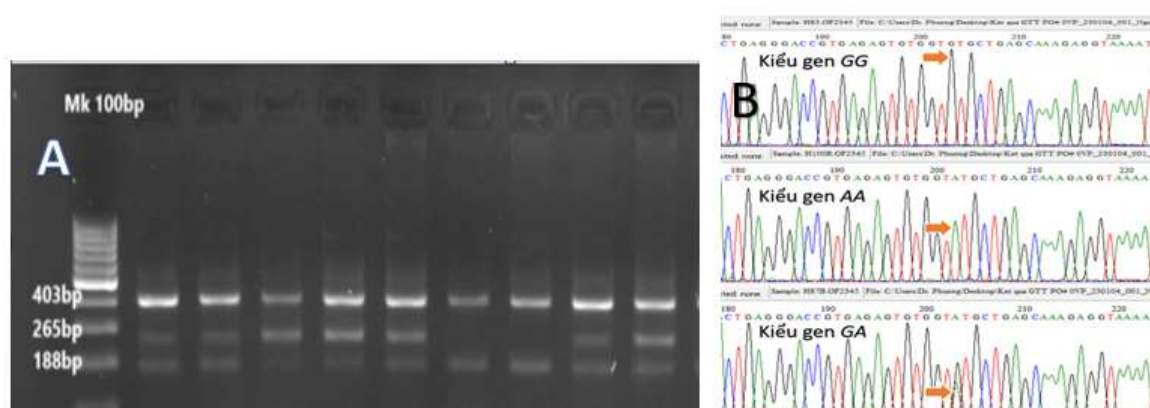
- Giải trình tự Sanger: Sản phẩm nhân gen được tinh sạch bằng kit GeneJET PCR Purification Kit (Thermo Fisher, USA), giải trình tự tự động ABI 3100 Avant, được thực hiện bởi Công ty Cổ phần Phù Sa Genomics.

- Số liệu được nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Exel 16.0 và xử lý bằng phần mềm Spss 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xác định SNP rs2062345 gen SOCS6 trên đối tượng nghiên cứu

Xác định SNP rs2062345 gen SOCS6 sử dụng trong nghiên cứu bằng phương pháp Tetra-primer ARMS PCR có đối chiếu một số mẫu đại diện với kết quả giải trình tự gen Sanger.



Hình 3.1. Kết quả phân tích điểm SNP rs2062345 một số mẫu nghiên cứu bằng Tetra-primer ARMS PCR và giải trình tự gen Sanger

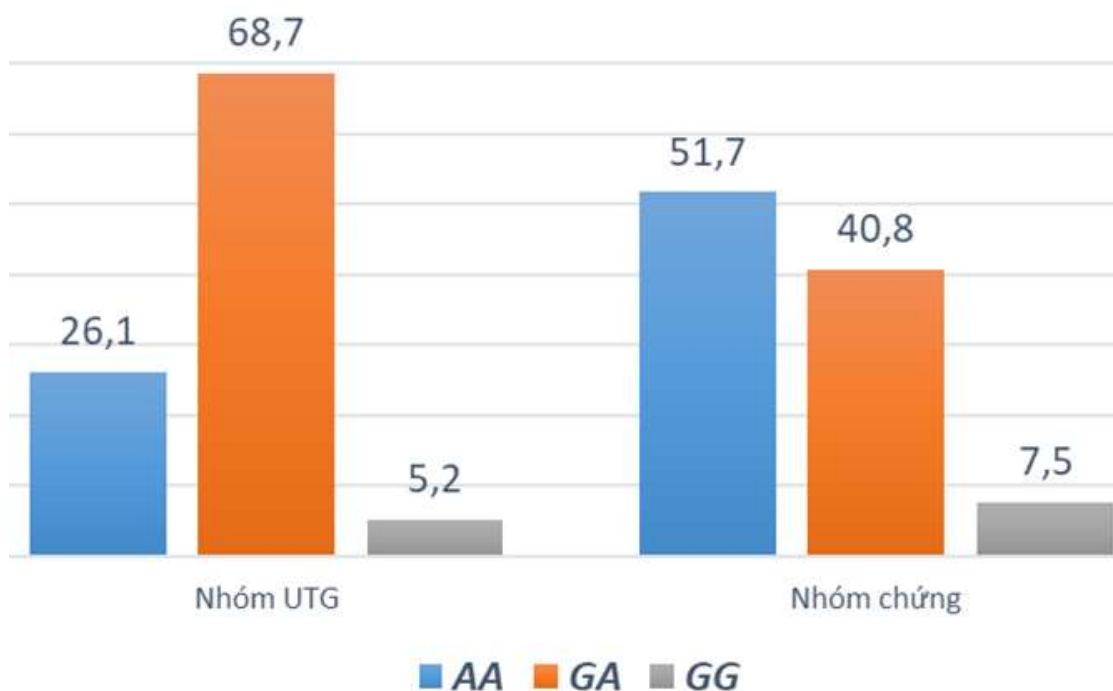
Nhận xét: Kết quả điện di: các băng đích 403bp, 265bp, 188bp đều sáng rõ, không xuất hiện băng phụ, phù hợp với kiểu dị hợp tử GA, đồng hợp tử GG, AA mục tiêu phân tích. Kết quả giải trình tự Sanger: kiểu gen đồng hợp tử GG có một đỉnh G duy nhất;

đồng hợp tử AA có một đỉnh A duy nhất. Kiểu gen dị hợp tử GA có hai đỉnh nucleotide G và nucleotide A lồng vào nhau. Kết quả hai phương pháp có tính tương đồng 100%, đủ tiêu chuẩn để tiến hành các thí nghiệm tiếp theo.

Bảng 3.1. Tần suất alen, kiểu gen, mô hình di truyền SNP rs2062345 gen SOCS6 trên đối tượng nghiên cứu

SNP rs2062345	Nhóm UTG (n = 115)		Nhóm chứng (n = 120)	
	n	%	n	%
Kiểu gen				
AA	30	26,1	62	51,7
GA	79	68,7	49	40,8
GG	6	5,2	9	7,5
Mô hình trội				
AA	30	26,1	62	51,7
GA+GG	85	73,9	58	48,3
Mô hình lặn				
AA+GA	109	94,8	111	92,5
GG	6	5,2	9	7,5
Alen				
A	139	60,4	173	72,1
G	91	39,6	67	27,9

Nhận xét: Nhóm người khỏe mạnh, kiểu gen AA có tần suất xuất hiện cao nhất 51,7% và alen A chiếm 72,1%. Nhóm UTMBMTBG kiểu gen GA có tần suất xuất hiện cao nhất 68,7% và alen A 60,4%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố kiểu gen SNP rs2062345 gen SOCS6 đối tượng nghiên cứu

3.2. Mối liên quan SNP rs2062345 gen SOCS6 và ung thư gan nhiễm HBV

Bảng 3.2. Mối liên quan SNP rs2062345 gen SOCS6 với ung thư biểu mô tế bào gan

SNP rs2062345		UTG so với NC	
		OR 95%CI	p
Kiểu gen	AA		
	GA	3,33 1,90-5,85	< 0,01*
	GG	1,38 0,45-4,23	> 0,05
Mô hình trội	AA	3,03	< 0,01^Δ
	GA+GG	1,75- 5,24	
Mô hình lặn	AA+GA	0,68	> 0,05 ^Δ
	GG	0,23 - 1,97	
Kiểu alen (2n)	A	1,69	< 0,01^Δ
	G	1,15 - 2,49	

*Hồi quy nhị phân binary logistic, ^Δ Kiểm định Chi-square

Nhận xét: Kiểu gen GA, alen G và mô hình trội ghi nhận xuất hiện tần suất cao ở nhóm ung thư gan so với nhóm chứng, cụ thể:

- Kiểu gen GA so với AA có OR = 3,33; 95%CI = 1,90 - 5,85, p < 0,01.

- Mô hình trội GA và GG so với AA có OR = 3,03; 95%CI = 1,75 - 5,24 (p < 0,01).

- Kiểu alen G so với alen A có OR = 1,69; 95%CI = 1,15 - 2,49 (p < 0,01).

Bảng 3.3. Đa hình SNP rs2062345 gen SOCS6 với một số đặc điểm cận lâm sàng trên nhóm ung thư gan

Xét nghiệm		Kiểu gen SNP rs2062345		
		GG	AA	GA
AST (U/L)	$\bar{X} \pm SD$	72,51±43,18	69,22±30,55	93,55±91,29
	Trung vị	67,54	76,00	58,00
p		>0,05*		
ALT (U/L)	$\bar{X} \pm SD$	38,43±20,26	59,96±46,57	63,78±69,27
	Trung vị	31,80	50,41	44,00
p		>0,05*		
BiliTP (μmol/l)	$\bar{X} \pm SD$	16,44±8,89	22,07±13,22	39,46±76,96
	Trung vị	12,93	17,64	17,60
p		>0,05*		
Albumin (g/l)	$\bar{X} \pm SD$	36,25±5,83	38,04±5,21	38,11±5,80
	Trung vị	37,60	38,47	40,00
p		>0,05*		
PT(%)	$\bar{X} \pm SD$	95,67±8,14	86,13±15,98	82,04±19,81
	Trung vị	94,50	89,50	82,00
p		>0,05*		
TC (G/l)	$\bar{X} \pm SD$	215,67±103,34	158,26±84,31	177,14±89,33
	Trung vị	223,50	142,00	178,00
p		>0,05*		
AFP (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$	934,04±1024,99	1486,48±4537,74	3209,63±11209,72
	Trung vị	789,53	352,74	236,96
p		>0,05*		

Nhận xét: Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số cận lâm sàng (AST, ALT, Bilirubin TP, Albumin, PT (%), AFP) giữa các kiểu gen SNP rs2062345 ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

SNP rs2062345 có vị trí nằm trên vùng intron của gen SOCS6, trình tự nucleotide có thể thay đổi G>A. Trong ngân hàng dữ liệu Genbank, chưa có một nghiên cứu vai trò điểm SNP rs2062345 trong các bệnh lý người nói chung. Về tần suất các Alen G, A

hoặc kiểu gen GG, AA, GA có sự khác nhau theo chủng tộc. Tần suất alen G, A tổng dân số nói chung lần lượt là 61% và 39%. Người Châu Phi (AFR), alen G xuất hiện với tần suất cao, chiếm đa số và cao hơn hẳn các chủng tộc khác 83%; ngược lại với người Đông Á (EAS) trong đó có Việt Nam (KHV); tần suất Alen A lại chiếm tỷ lệ đa số. Tỷ lệ alen A và G người Việt Nam (KHV) lượt là 65% và 35%; tỷ lệ kiểu gen đồng hợp trội AA, đồng hợp lặn GG và dị hợp tử G/A lần lượt là 44,4%, 15,2% và 40,4%.



Hình 3. Tần suất alen SNP rs2062345 trên Genbank

*Nguồn: https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trên đối tượng khỏe mạnh, tần suất alen A 72,1%; alen G 27,9%; kiểu gen đồng hợp AA thường gặp nhất với tần suất 51,7%, kiểu gen đồng hợp GG chỉ chiếm 7,5%. Kết quả phù hợp với công bố dữ liệu Genbank kiểu gen và kiểu alen người Việt Nam. Trên đối tượng ung thư gan, tần suất alen A vẫn chiếm tỷ lệ cao hơn alen G. Về kiểu gen, nhóm ung thư gan kiểu gen dị hợp tử GA chiếm tỷ lệ cao nhất với 68,7%, kiểu gen đồng hợp tử AA chỉ chiếm 26,1 %. Như vậy, có sự biến đổi về tần suất giữa kiểu gen SNP rs2062345 giữa nhóm chứng và nhóm ung thư, điều này có thể giải thích do sự tác động của vi rút viêm gan B với sự thay đổi tần suất kiểu gen trên đối tượng ung thư gan của điểm SNP này.

Qua phân tích hồi quy nhị phân binary logistic, kiểu gen GA, Alen G của SNP rs2062345 gen SOCS6 là các yếu tố tăng nguy cơ mắc ung thư gan so với kiểu gen AA và alen A; lần lượt OR = 3,33 ($p < 0,01$) và OR = 1,69 ($p < 0,01$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu đa hình gen thuộc họ gia đình gen SOCS trên các đối tượng nhiễm HBV. Nghiên cứu của tác giả Trương Xuân Hoàn và cộng sự năm 2017, phân tích các điểm SNP rs12953258 và rs111033850 trên vùng promoter gen SOCS3 trên đối tượng người nhóm Việt Nam khỏe mạnh và nhóm nhiễm HBV. Kết quả, alen A của SNP rs12953258

liên quan tới tăng nhạy cảm với nhiễm HBV trên đối tượng người khỏe mạnh (OR = 1,3, 95% CI 95% = 1,1-1,6, $p < 0,05$). Alen C (SNP rs111033850) và alen A (SNP rs12953258) ghi nhận có tần suất cao ở nhóm bệnh nhân ung thư gan và xơ gan so với bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính, được coi là một yếu tố nguy cơ tiến triển ung thư gan và xơ gan trên đối tượng này với OR lần lượt 1,7 và 1,4 ($p < 0,05$) [6]. Nghiên cứu của tác giả Zhangyong Hu và cộng sự 2014, phân tích tính đa hình gen CISH trên đối tượng người Trung Quốc (khỏe mạnh và nhiễm HBV). Kết quả, alen A và kiểu gen AA tại SNP rs414171, và kiểu gen TT tại SNP rs2239751 có liên quan tới nhiễm HBV mạn tính, tuy nhiên không ghi nhận liên quan tới tiến triển của bệnh như xơ gan, ung thư gan [7]. Nghiên cứu của Pingping Zhang năm 2014, cũng ghi nhận SNP rs243327 và rs33932899 gen SOCS1 có liên quan tới nhiễm vi rút viêm gan B mạn tính và tiến triển của bệnh [8]. Phân tích đa hình gen có vai trò quan trọng trong phát triển y học, hướng tới mục tiêu y học cá thể hóa. Các biến thể trong trình tự DNA của con người có thể ảnh hưởng đến cách cơ thể phát triển bệnh, cách cơ thể đáp ứng với các tác nhân gây bệnh, các hóa chất, thuốc, vaccin và các loại tác nhân khác. Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu đa hình đầu tiên về gen SOCS6 trên đối tượng người Việt Nam, kết quả cho thấy điểm SNP rs2062345 gen

SOCS6 có liên quan tới mắc nguy cơ ung thư gan nhiễm HBV.

Đa hình gen là một biến dị di truyền phổ biến ở người. Quá trình hình thành các biến dị này có thể do tác động của chọn lọc tự nhiên, hệ gen của người tự biến đổi và sửa chữa để thích nghi với môi trường sống; hoặc cũng là các biến thể của gen vật chủ chịu ảnh hưởng quá trình tương tác kéo dài với các căn nguyên vi sinh. Sự biến đổi này đều cần có một quá trình, do vậy các nghiên cứu đa hình gen nói chung và các gen SOCS nói riêng, đều ít ghi nhận mối liên quan rõ rệt giữa các xét nghiệm sinh hóa, huyết học thông thường với các kiểu gen của các đa hình gen [6],[7]. Do vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen tại SNP rs2062345 gen SOCS6 với các xét nghiệm cận lâm sàng thường quy trên đối tượng ung thư gan, phù hợp với các nghiên cứu đa hình gen nói chung.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích SNP rs2062345 gen SOCS6 trên 235 đối tượng bao gồm 115 bệnh nhân ung thư gan và 120 đối tượng nhóm chứng khỏe mạnh, chúng tôi ghi nhận một số kết quả sau:

- Phân bố kiểu gen, alen SNP rs2062345 gen SOCS6: nhóm người khỏe mạnh, kiểu gen AA và alen A chiếm tỷ lệ đa số lần lượt 51,7% và 72,1%. Nhóm ung thư gan kiểu gen GA có tần suất xuất hiện cao nhất 68,7%, alen A 60,4%.

- Kiểu gen GA, alen G và mô hình di truyền trội SNP rs2062345 gen SOCS6 là các yếu tố nguy cơ mắc ung thư gan với $p < 0,01$.

- Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen SNP rs2062345 gen SOCS6 với một số chỉ số cận lâm sàng trên đối tượng ung thư gan nhiễm HBV.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và những người hiến máu tình nguyện đã tham gia vào nghiên cứu này. Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 108.02-2017.15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et.al.** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 68 (6), 394-424.
2. **Xie J., Wang M., Cheng A. et.al.** (2021). The role of SOCS proteins in the development of virus- induced hepatocellular carcinoma. Virology Journal, 18 (1), 74.
3. **Yoon S., Yi Y. S., Kim S. S. et.al.** (2012). SOCS5 and SOCS6 have similar expression patterns in normal and cancer tissues. Tumour Biol, 33 (1), 215-221.
4. **Qiu X., Zheng J., Guo X. et.al.** (2013). Reduced expression of SOCS2 and SOCS6 in hepatocellular carcinoma correlates with aggressive tumor progression and poor prognosis. Mol Cell Biochem, 378 (1-2), 99-106.
5. **Ye S., Dhillon S., Ke X. et.al.** (2001). An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. Nucleic Acids Res, 29 (17), E88-88.
6. **Hoan N. X., Van Tong H., Giang D. P. et.al.** (2017). SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B. Oncotarget, 8 (10), 17127-17139.
7. **Hu Z., Yang J., Wu Y. et.al.** (2014). Polymorphisms in CISH gene are associated with persistent hepatitis B virus infection in Han Chinese population. Plos one, 9 (6), e100826.
8. **Zhang P., Li F., Li N. et.al.** (2014). Genetic variations of SOCS1 are associated with chronic hepatitis B virus infection. Hum Immunol, 75 (8), 709-714.

CTDNA TỪ MẪU SINH THIẾT LỎNG TRONG SÀNG LỌC SỚM UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Phạm Trường Giang¹, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng nói riêng và ung thư nói chung luôn là vấn đề được quan tâm với tỷ lệ mắc mới và tử vong luôn đứng đầu trong hệ thống y tế trên toàn thế giới. Ung thư đại trực tràng đứng thứ ba về số ca mắc mới với gần 2.000.000 ca và đứng thứ hai với hơn 900.000 ca tử vong trong các loại ung thư trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, UTĐTT cũng có xu hướng tăng dần với tỉ lệ mắc mới căn bệnh này, chiếm tới 9% trong tổng số ca mắc mới ung thư. Cùng với sự phát triển của công nghệ và các tiến bộ khoa học đã mở ra những hướng đi mới giúp giảm nhẹ gánh nặng bệnh lý ung thư, trong số đó có sàng lọc sớm bệnh thông qua DNA phóng thích từ khối u vào máu (ctDNA) dựa vào kỹ thuật sinh thiết lỏng. Mục tiêu của báo cáo này nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan các nghiên cứu về đánh giá các đặc điểm của ctDNA trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư đại trực tràng hiện nay. Nghiên cứu ctDNA từ mẫu sinh thiết lỏng là một hướng phát triển tiềm năng trong lĩnh vực sàng lọc phát hiện sớm ung thư và cần bổ sung thêm cơ sở dữ liệu nghiên cứu để có thể được vào thực hành lâm sàng rộng rãi.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, DNA phóng thích từ khối u, sàng lọc ung thư.

SUMMARY

CIRCULATING TUMOR DNA BASED ON LIQUID BIOPSY FOR COLORECTAL CANCER SCREENING IN MALE

Colorectal Cancer and Cancer in general are considerable issue with the increasing of morbidity and mortality rates in all over worldwide healthcare system. Colorectal cancer is one of the most common cancer in male, being the third most diagnosed with more than 1,000,000 new cases and the third deadliest with approximately half of million deaths over the world. In Vietnam, prevalence rate of male patients with colorectal cancer tend to increase, accounting for more than 9% of all cancer. Along with the development of scientific and technology, new methods have been approached to help reduce the burden of cancer, among which is early screening of the disease through circulating tumor DNA (ctDNA) based on liquid biopsy technique. The objective of this report is providing an overview of this approach. This report purpose to review studies in evaluating the characteristics of ctDNA in early detection of colorectal cancer. ctDNA indicates a potential development direction in the field of early cancer screening and the necessity of finding more research database for being widely used in clinical practice.

Keywords: Colorectal cancer, ctDNA, cancer screening.

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Trường Giang,
Lương Thị Lan Anh

Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 03/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 15/06/2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) được xem là loại ung thư phổ biến nhất ở các nước phát triển, với số ca mắc mới ước tính trong năm 2020 trên toàn thế giới vào khoảng 1,9 triệu người, trong đó có khoảng 25-30% số trường hợp được chẩn đoán là ung thư trực tràng, và dẫn đến 900.000 ca tử vong mỗi năm trên toàn cầu ở cả hai giới.¹ Trong số này, tỉ lệ mắc mới ung thư đại trực tràng ở nam giới cao hơn 30% so với nữ giới.^{2,3} Điều này dường như phản ánh sự khác biệt trong việc tiếp xúc với những yếu tố nguy cơ (như thuốc lá, rượu bia) và hormon sinh dục cũng như sự tương tác phức tạp giữa các yếu tố. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS), tỷ lệ sống trên 5 năm của UTĐTT dao động từ 90% với điều kiện được chẩn đoán ở giai đoạn khu trú, cho đến 14% ở các bệnh nhân đã có di căn.⁵ Chính bởi sự phổ biến và nguy hiểm của UTĐTT, đã chứng tỏ sự cần thiết của một phương pháp sàng lọc có độ chính xác với việc phát hiện những khối u ác tính đại trực tràng ở giai đoạn sớm, tạo điều kiện cho khả năng điều trị thành công cũng như giảm thiểu tỉ lệ tử vong bởi căn bệnh này. Trong sàng lọc, nội soi đại trực tràng vẫn được coi là công cụ tối ưu bởi nó cho phép bác sĩ có thể xác định được vị trí, tính chất khối u, cũng như đồng thời loại bỏ các polyp hoặc sinh thiết mô tại chỗ để xác định tính chất mô bệnh học, tuy nhiên việc này đòi hỏi sự phối hợp nhiều yếu tố từ trang thiết bị nội soi cho đến nguồn nhân lực y tế có đủ chuyên môn cùng với sự bất tiện trong chuẩn bị trước nội soi. Sinh thiết mô cũng có nhiều hạn chế bởi sự xâm lấn, tổn kém và bất tiện khi thực hiện xét nghiệm, cùng với sự hạn chế bởi những vị trí khối u khó tiếp cận. Ngược lại với sinh thiết mô, sinh thiết lỏng mang lại nhiều ưu điểm trong quản lý

UTĐTT, khắc phục những hạn chế của sinh thiết mô thông qua sự đánh giá những DNA có nguồn gốc khối u lưu hành trong máu.

II. NỘI DUNG

2.1. Vai trò của sinh thiết lỏng

Sinh thiết lỏng là một khái niệm về các mẫu bệnh phẩm là mô sinh học không phải mô đặc, phần lớn là máu, nhưng cũng có thể là nước bọt, nước tiểu hay dịch não tủy và các dịch cơ thể khác, nhằm tìm kiếm các dấu ấn sinh học để phát hiện những chỉ điểm của khối u được giải phóng từ những khối u nguyên phát hoặc di căn thứ phát.

Sinh thiết lỏng mang lại những ưu điểm lớn bởi sự không xâm lấn, nhanh và dễ thực hiện. Trên phương diện không xâm lấn, mẫu dịch sinh thiết lỏng không đòi hỏi đến kỹ năng cũng như phương tiện chuyên sâu để lấy mẫu bệnh phẩm. Kết quả có thể được trả ra nhanh chóng sau vài giờ, so với việc phải tách chiết mẫu mô và phân tích mô bệnh học tiêu tốn vài ngày. UTĐTT được biết đến là một bệnh lý có sự biến đổi lớn di truyền trong và ngoài khối u, bao gồm sự hiện diện của ba quá trình chính là sự mất ổn định hệ gen, mất ổn định vùng vi vệ tinh và biểu hiện methyl hóa của tiểu đảo nucleotide CpG. Để phát hiện và có cái nhìn tổng quát về trạng thái phân tử của khối u là một thách thức lớn đối với phương pháp truyền thống như sinh thiết mô đặc xâm lấn, trong khi đó, việc này hoàn toàn có thể khắc phục bởi sinh thiết lỏng để khảo sát thành phần phân tử của khối u trong máu, cụ thể là những DNA có nguồn gốc từ khối u (circulating tumor DNA - ctDNA).

2.2. DNA có nguồn gốc từ khối u lưu hành trong máu - ctDNA

Trong tuần hoàn ngoại vi của con người, ngoài sự lưu hành của các DNA tự do

(cfDNA) của những tế bào bình thường, phần lớn là những tế bào của hệ tạo máu, mẫu máu còn có thể chứa một lượng nhỏ những DNA có nguồn gốc từ khối u được phóng thích vào máu hay lưu hành trong máu (hay còn gọi là ctDNA), bao gồm cả những khối u nguyên phát và khối u di căn. Dưới góc độ của di truyền, ctDNA có thể cung cấp thông tin một cách toàn diện hơn về tổng quan các đột biến biểu hiện ở các khối u so với việc khảo sát từ một mẫu sinh thiết mô đơn thuần. Với sự phát triển công nghệ của những năm gần đây cho phép khả năng ứng dụng của ctDNA trong giai đoạn ung thư sớm và đưa vào chẩn đoán ở những người bệnh chưa có triệu chứng. Tuy nhiên, rất nhiều yếu tố thách thức trong việc phát hiện bệnh sớm, bao gồm lượng DNA thấp có nguồn gốc từ khối u, tần suất bất thường thấp hơn đối với giai đoạn sớm, cũng như là khả năng xáo trộn bởi sự biểu hiện của các cụm tế bào không phải của khối u hoặc sự lắng đọng đột biến ung thư phụ thuộc vào tuổi. Để vượt qua những khó khăn này, các nghiên cứu có xu hướng vượt lên những biến đổi di truyền thông thường và chiến lược sinh thiết lỏng được mở rộng để bổ sung những thông số có giá trị như kích thước đoạn hoặc sự kết hợp phân tích nhiều thành phần của hệ gen.

2.3. Các phương pháp tiếp cận phân tích ctDNA

Hai loại phương pháp tiếp cận chính đã được xem xét để phân tích ctDNA, phương pháp tiếp cận mục tiêu tập trung vào các thay đổi cụ thể trên gen hoặc các đột biến gen trong các vùng gen cụ thể hoạt động như những “điểm nóng” cho sự biến đổi trong một loại khối u nhất định, và các phương pháp tiếp cận không có mục tiêu mà đòi hỏi sự phân tích và theo dõi rộng hơn hệ gen khối u, cung cấp thông tin về sự thay đổi

nucleotide, biến thể số lượng bản sao, biến đổi nhiễm sắc thể..., độc lập với bất kỳ dữ liệu nào trước đây về sự thay đổi phân tử. Các phương pháp tiếp cận mục tiêu bao gồm các phương pháp dựa trên PCR như PCR kỹ thuật số (droplet digital PCR-ddPCR) và BEAMing đã cho thấy độ nhạy đáng kể từ 1 đến 0,001% trong việc phát hiện đột biến điểm.

Nhiều phương pháp dựa trên giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) đã được phát triển gần đây nhằm cung cấp khả năng sàng lọc tương đối rộng hơn các vùng gen, cùng với độ phân giải tốt hơn trong việc phát hiện các đột biến trong mẫu ctDNA. Bên cạnh thông lượng cao, ưu điểm của phương pháp tiếp cận NGS còn là khả năng phát hiện sự có mặt của các đột biến cả tế bào mầm lẫn tế bào soma, sự thay đổi số lượng bản sao, và những thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể khác như chuyển đoạn, đảo đoạn.

2.4. Giá trị và ứng dụng của ctDNA trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư đại trực tràng

2.4.1. Đặc điểm ctDNA trong ung thư đại trực tràng giai đoạn sớm

Sự phụ thuộc của khả năng sống trên 5 năm vào giai đoạn trong ung thư đại trực tràng, từ 94-66% với giai đoạn sớm từ I-III cho đến chỉ còn 11% ở giai đoạn IV, đã phản ánh rõ rệt vai trò quan trọng của việc sàng lọc và phát hiện sớm bệnh. Ở Mỹ, nội soi đại trực tràng vẫn là công cụ tối ưu trong sàng lọc, phương pháp này cho độ chính xác cao, tuy nhiên có tính xâm lấn và không thoải mái cho người bệnh, cũng là những yếu tố khiến người bệnh thường phản nản. Ở châu Âu, các xét nghiệm tìm máu trong phân (Fecal occult blood test- FOBT) hay là hóa mô miễn dịch phân (Fecal immunochemical test- FIT) được sử dụng khá rộng rãi. Các nghiên cứu ngẫu

nhiên có đối chứng (RCT) đã chỉ ra rằng các xét nghiệm này làm giảm tỉ lệ tử vong của UTĐTT. Tuy nhiên, tỉ lệ dương tính giả của xét nghiệm cao và độ nhạy đối với những tổn thương tiền ung thư như u biểu mô tuyến tiền triển còn hạn chế. Một sự cải tiến đáng chú ý cho những phương pháp này chính là các xét nghiệm phát hiện trên mẫu máu của người bệnh, không có tính chất xâm lấn, giảm rủi ro khi xét nghiệm và có thể thực hiện một cách dễ dàng trong thực hành lâm sàng thường quy.

Methyl hóa DNA là một đặc trưng được tìm thấy trong phần lớn các khối u và cũng được quan sát thấy ở nang tế bào ống tuyến bất thường cũng như trong các u biểu mô tuyến tiền ác tính, sự methyl hóa đã đánh dấu sự hiện diện của một chỉ điểm sinh học mới trong sàng lọc chẩn đoán ung thư sớm. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống về tiềm năng của cfDNA trong chẩn đoán UTĐTT cũng cho thấy những chỉ điểm methyl hóa biểu sinh của ctDNA có thể là thành phần có tiềm năng nhất tham gia vào sàng lọc UTĐTT dựa trên xét nghiệm máu. Vùng khởi đầu của gen SEPT9 (promoter gene) được nghiên cứu nhiều nhất trong UTĐTT. Trong năm 2016, xét nghiệm Epi ProColon dựa trên sự methyl hóa gen SEPT9 trong sàng lọc UTĐTT đã được chấp thuận bởi Cục Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA). Độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm lần lượt trong khoảng 52-90% và 88-95%.⁶ Mặc dù, xét nghiệm gen SEPT9 đã cho thấy sự hơn hẳn so với xét nghiệm chỉ số CEA và xét nghiệm FITs trong sàng lọc UTĐTT, tuy nhiên vẫn còn có nhược điểm là sự methyl hóa của SEPT9 không phân biệt tốt giữa UTĐTT với những polyp và u biểu mô tuyến lành tính.

Sự kết hợp của nhiều chất chỉ điểm sinh học được thấy dường như đạt được độ nhạy cao hơn, do vậy, chúng cũng được nghiên cứu nhiều hơn trong phát hiện và sàng lọc UTĐTT, với nhiều nghiên cứu nhằm lượng giá khả năng phát hiện bệnh khi kết hợp giữa xét nghiệm methyl hóa gen SEPT9 và sự methyl các gen khác. Nhóm kết hợp giữa sự methyl hóa gen BCAT1 và IZKF1 đạt độ nhạy 66% và độ đặc hiệu 94% phát hiện UTĐTT trong một nghiên cứu phân tích hơn 2000 cá thể, bao gồm 129 người bệnh UTĐTT.⁷ Độ nhạy đối với u biểu mô tuyến tiền triển tuy nhiên lại tương đối thấp (6%) và một nghiên cứu sau đó cũng báo cáo sự methyl hóa thường xuất hiện nhiều hơn ở những người bệnh giai đoạn muộn. Tác giả Lee và các cộng sự đã đặc biệt tìm kiếm một chất chỉ điểm trong huyết tương mà có thể được dùng trong chẩn đoán sớm UTĐTT, những người bệnh ở giai đoạn sớm là I và II, một nhóm gen methyl hóa APC, MGMT, RASSF2A và WIF1 có thể phát hiện 86% trong tổng số người bệnh với độ nhạy đạt 92%.⁸ Tương tự, Tanzer và các cộng sự đã chỉ ra sự kết hợp giữa sự methyl hóa của gen SEPT9 và ALX4 có thể phát hiện các tổn thương tiền ung thư cũng như ung thư ở giai đoạn sớm.⁹

Fei Xu và các cộng sự năm 2021 cũng đã báo cáo về sự methyl hóa của các gen SEPT9, SDC-2 và BCAT1 đối với khả năng phát hiện UTĐTT với sự tham gia của 234 người bao gồm 104 người bệnh UTĐTT và 103 người bệnh có polyp đại trực tràng cùng 60 người chứng khỏe mạnh. Nghiên cứu đã chỉ ra BCAT1 và SEPT9 có khả năng phân biệt giữa nhóm UTĐTT với nhóm polyp đại trực tràng với mức độ methyl hóa cao hơn, lần lượt là 83,7% so với 6,1% và 83,7% so với 5,4%.¹⁰

2.4.2. Giá trị và ứng dụng ctDNA trong sàng lọc sớm ung thư đại trực tràng

Hiện nay, nhờ sự ứng dụng tiềm năng ctDNA, trên thế giới đã có nhiều phương pháp tầm soát sớm ung thư dựa trên kỹ thuật sinh thiết lỏng. Quy trình CANCERSEEK, được trung tâm nghiên cứu Ung thư Ludwig, Đại học John Hopkins phát triển, có thể phát hiện 8 loại ung thư, trong đó có UTĐTT, đã được Cục quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ (Food and Drug Administration - FDA) phê chuẩn vào năm 2019. Phương pháp xét nghiệm CANCERSEEK dựa vào phát hiện đột biến của 16 gen ung thư đặc trưng đồng thời kết hợp với 8 dấu ấn sinh hoá để đưa ra kết luận nguy cơ mắc ung thư. Nhờ vào sự phân tích đồng thời nhiều đặc điểm, nhóm tác giả đã phát hiện được ctDNA ở 43% người bệnh UTĐTT giai đoạn I, so với việc phát hiện 70% ở giai đoạn II và III.¹¹

Bên cạnh CANCERSEEK, GRAIL cũng là quy trình có khả năng sàng lọc đồng thời nhiều loại ung thư (hơn 50 loại) giai đoạn sớm, trong đó có UTĐTT. Xét nghiệm này đã được phép đưa vào sử dụng trên lâm sàng, tuy chưa được ứng dụng rộng rãi trong cộng đồng, nhưng những số liệu thực tế đã chứng minh đây là một công cụ tiềm năng trong tương lai gần. Phương pháp GRAIL dựa trên các biến đổi methyl hoá đặc trưng của DNA khối u phóng thích vào máu. Các biến đổi này thường liên quan đến cơ chế kiểm soát biểu hiện của nhiều gen gây ung thư và xuất hiện ở giai đoạn sớm trong quá trình hình thành và phát triển của khối u. Sử dụng dữ liệu của các dấu ấn methyl hóa tiềm năng từ việc giải trình tự toàn bộ gen và hệ thống dữ liệu bộ gen người có liên hệ đến các tất cả

các loại ung thư phổ biến (The Cancer Genome Atlas - TCGA), nhóm nghiên cứu đã thiết kế bộ dò lai bắt giữ bao phủ hơn 100.000 vùng trình tự mục tiêu và hơn 1.000.000 đảo nucleotide CpG. Hiệu quả của tổ hợp mô hình này đã được kiểm chứng trên thử nghiệm lâm sàng. Cụ thể, một nghiên cứu mới đây áp dụng phương pháp này của nhóm tác giả với sự tham gia của khoảng 4.000 tình nguyện viên (bao gồm 2.800 người bệnh ung thư và 1.200 người khỏe mạnh) đạt độ nhạy 51,5% và độ đặc hiệu 99,5%.¹² Với một số ung thư phổ biến, độ nhạy tăng lên là 67,6%. Có thể nói, xét nghiệm GRAIL là phương pháp không xâm lấn đầy hứa hẹn nhằm phát hiện ung thư ở các giai đoạn sớm (I-IIIa). Hơn thế nữa, phương pháp còn có thể phân biệt nguồn gốc khối u với độ chính xác khá cao. Tuy nhiên, do yêu cầu của phương pháp phân tích, dung lượng giải trình tự khá lớn (30.000X) làm tăng chi phí xét nghiệm giảm khả năng tiếp cận của bệnh nhân.

Tại Việt Nam đã có những bước tiến đầu trong phát triển công cụ sàng lọc phát hiện sớm ung thư dựa trên khảo sát ctDNA trong máu ngoại vi từ kỹ thuật sinh thiết lỏng. Một nghiên cứu được thực hiện ở Việt Nam ở 50 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn sớm chưa di căn và nhóm chứng để tìm các đột biến có nguồn gốc khối u thông qua phân tích ctDNA từ kỹ thuật sinh thiết lỏng kết hợp với giải trình tự gen thế hệ mới với độ phủ sâu, đã phát hiện 33 đột biến có nguồn gốc khối u trên 28 bệnh nhân (56%), với tần suất nhiều nhất ở các gen APC (36,4%), tiếp đến là gen TP53 (12,1%), gen KMT2C, FBXW7, KMT2D và PIK3CA (9,1% mỗi gen).¹³ Bên

cạnh đó, những đặc điểm về sự methyl hóa và kích thước phân mảnh DNA tự do trong mẫu máu cũng được tích hợp phân tích đồng thời để tăng độ chính xác cho khả năng phát hiện UTĐTT giai đoạn sớm. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Thịnh và cộng sự trên 157 bệnh nhân UTĐTT và nhóm chứng đã cho thấy hiệu quả khi thiết lập mô hình phân tích phối hợp các đặc điểm này với độ nhạy đạt và độ đặc hiệu lần lượt đạt 96,8% và 97%.¹⁴ Trên những hiểu biết nền tảng đã đạt được và sự cải tiến, nhóm nghiên cứu đã xây dựng một quy trình phát hiện sớm bốn loại ung thư phổ biến bao gồm vú, phổi, gan và đại trực tràng từ kỹ thuật sinh thiết lỏng thông qua khảo sát DNA có nguồn gốc khối u, quy trình có tên là SPOT-MAS (Screening for Presence Of Tumor by DNA Methylation And Size) với độ nhạy trong phát hiện sớm ung thư của phương pháp đạt 73,9%, độ đặc hiệu đạt 95,9% và giá trị tiên đoán dương tính là 95,4%.¹⁵ Mô hình phân tích của quy trình dựa trên bốn đặc tính của ctDNA gồm sự methyl hóa các gen liên quan, sự methyl hóa toàn bộ hệ gen, sự thay đổi số lượng bản sao trên toàn bộ hệ gen và kích thước đặc trưng của cfDNA do khối u phóng thích. Quy trình phát hiện sớm ung thư SPOT-MAS cũng đã được lượng giá sự hiệu quả dựa trên một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, với việc phân tích mẫu máu sinh thiết lỏng của 2.795 người tình nguyện, cho thấy giá trị phát hiện của ung thư sớm trên nhóm người không triệu chứng với giá trị tiên đoán dương tính đạt 60% và sự chính xác trong dự đoán nguồn gốc khối u đạt 83,3%.¹⁵

Những kết quả thu được đã phần nào chứng tỏ tiềm năng của phương pháp sàng lọc phát hiện sớm ung thư nói chung và UTĐTT nói riêng dựa trên mẫu máu sinh thiết lỏng thông qua phân tích những đặc trưng của ctDNA. Tuy nhiên, để đưa được những xét nghiệm này vào thực hành lâm sàng một cách rộng rãi vẫn cần thời gian và hệ dữ liệu nghiên cứu lớn hơn.

III. KẾT LUẬN

Ung thư đại trực tràng là một bệnh lý phổ biến, đặc trưng bởi tỷ lệ mắc cao trong quần thể cũng như tiên lượng xấu khi bệnh được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, do đó việc sàng lọc phát hiện sớm bệnh là rất quan trọng. Những hiểu biết mới về ctDNA đối với phát hiện sớm ung thư đã mở ra những hướng tiếp cận đầy triển vọng. Tuy chưa được ứng dụng trong thực hành lâm sàng một cách rộng rãi và dữ liệu nghiên cứu còn chưa đầy đủ, nhưng với những đánh giá bước đầu đã đạt được trong mối liên quan giữa ctDNA và UTĐTT đã cho thấy tiềm năng to lớn trong việc sàng lọc sớm hiệu quả ung thư và UTĐTT trong cộng đồng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamouni EJ, Mayer RJ.** Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2007;57(3):168-185. doi:10.3322/canjclin.57.3.168.
2. **Lieberman DA, Williams JL, Holub JL, et al.** Race, ethnicity, and sex affect risk for polyps >9 mm in average-risk individuals. *Gastroenterology*. 2014;147(2):351-358; quiz e14-5. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.037.

3. **Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al.** Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011;306(12):1352-1358. doi:10.1001/jama.2011.1362.
4. **Street W.** Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022.
5. **Mazouji O, Ouhajjou A, Incitti R, Mansour H.** Updates on Clinical Use of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up, and Treatment Guidance. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:660924. doi:10.3389/fcell.2021.660924.
6. **Warren JD, Xiong W, Bunker AM, et al.** Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Medicine*. 2011;9(1):133. doi:10.1186/1741-7015-9-133.
7. **Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, et al.** Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer*. 2015;15(1):654. doi:10.1186/s12885-015-1674-2.
8. **Lee BB, Lee EJ, Jung EH, et al.** Aberrant methylation of APC, MGMT, RASSF2A, and Wif-1 genes in plasma as a biomarker for early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):6185-6191. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0111.
9. **Tänzer M, Balluff B, Distler J, et al.** Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions. *PLoS One*. 2010;5(2):e9061. doi:10.1371/journal.pone.0009061.
10. **Xu F, Yu S, Han J, et al.** Detection of Circulating Tumor DNA Methylation in Diagnosis of Colorectal Cancer. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(8):e00386. doi:10.14309/ctg.0000000000000386.
11. **Marcuello M, Vymetalkova V, Neves RPL, et al.** Circulating biomarkers for early detection and clinical management of colorectal cancer. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019;69:107-122. doi:10.1016/j.mam.2019.06.002.
12. **Liu MC.** Transforming the landscape of early cancer detection using blood tests-Commentary on current methodologies and future prospects. *Br J Cancer*. 2021;124(9):1475-1477. doi:10.1038/s41416-020-01223-7.
13. **Nguyen HT, Luong A, Huy T, et al.** Ultra-Deep Sequencing of Plasma-Circulating DNA for the Detection of Tumor-Derived Mutations in Patients with Nonmetastatic Colorectal Cancer. *Cancer Investigation*. 2021;40:1-29. doi:10.1080/07357907.2021.2017951.
14. **Nguyen HT, Khoa Huynh LA, Nguyen TV, et al.** Multimodal analysis of ctDNA methylation and fragmentomic profiles enhances detection of nonmetastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2022;18(35):3895-3912. doi:10.2217/fon-2022-1041.
15. **Nguyen THH, Lu YT, Le VH, et al.** Clinical validation of a ctDNA-Based Assay for Multi-Cancer Detection: An Interim Report from a Vietnamese Longitudinal Prospective Cohort Study of 2795 Participants. *Cancer Investigation*. 2023;41(3):232-248. doi:10.1080/07357907.2023.2173773.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG MẮC HỘI CHỨNG MELAS

Nguyễn Minh Tuấn¹, Nguyễn Thị Thanh Bình²

TÓM TẮT

Hội chứng MELAS là thể bệnh gặp nhiều nhất trong các rối loạn di truyền ty thể với biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan và nguyên nhân đột biến hay gặp nhất là m.3243A>G của gen MT-TL1. Chúng tôi báo cáo 01 trường hợp người bệnh nữ 16 tuổi với biểu hiện nhìn mờ, động kinh cục bộ, yếu nửa người, có tổn thương não cấp tính trên phim cộng hưởng từ não kèm tăng nồng độ lactat trong máu và mang đột biến m.3243A>G của gen MT-TL1. Người bệnh đã được điều trị thuốc chống động kinh, các thuốc cải thiện tình trạng bệnh cũng như được bác sĩ lâm sàng tư vấn về bệnh tật cùng với sự tham vấn của các nhà di truyền học. Hội chứng MELAS là một bệnh tuy hiếm gặp ở Việt Nam nhưng cần được quan tâm để có thể đưa ra chẩn đoán, điều trị và tư vấn phù hợp.

Từ khóa: Hội chứng MELAS, ty thể, m.3243A>G.

SUMMARY

CLINICAL CASE REPORT OF MELAS SYNDROME

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome is one of the most frequent mitochondrial inherited genetic disorders with multi-organ damage. The most common mutation

associated with MELAS syndrome is the m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene. We reported a case of a 16-year-old female patient with cortical vision loss, focal epilepsy, hemiplegia, stroke-like lesions in magnetic resonance imaging (MRI) of brain, hyperlactatemia and m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene. Our patient was treated with anti-seizure medication and some other drugs to improve her condition, as well as consulted by neurologists and geneticists. In Viet Nam, a greater attention should be paid to this rare disorder to obtain an appropriate diagnosis, treatment and counseling.

Keywords: MELAS syndrome, mitochondre, m.3243A>G

I. TỔNG QUAN

Hội chứng MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) là một trong các rối loạn di truyền ty thể thường gặp gây rối loạn ở nhiều cơ quan, được mô tả lần đầu tiên vào năm 1984¹. Tại Nhật Bản, ước tính tỷ lệ gặp hội chứng MELAS khoảng 0,2/100.000 dân². Khoảng 80% bệnh nhân mắc hội chứng MELAS được phát hiện có đột biến m.3243A>G của gen MT-TL1 mã hóa tRNA^{Leu(UUR)}. Một nghiên cứu trên cỡ mẫu khá lớn tại Úc cho thấy tỷ lệ mang đột biến m.3243A>G là 236/100.000 dân³. Ngoài ra, các đột biến gen khác ít gặp hơn ở ty thể có thể gây hội chứng MELAS gồm: MT-TL2, MT-TK, MT-TH, MT-TQ, MT-TF...

¹Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Thần kinh - Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Tuấn

Email: thanhbinhnt7@yahoo.com

Ngày nhận bài: 11/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

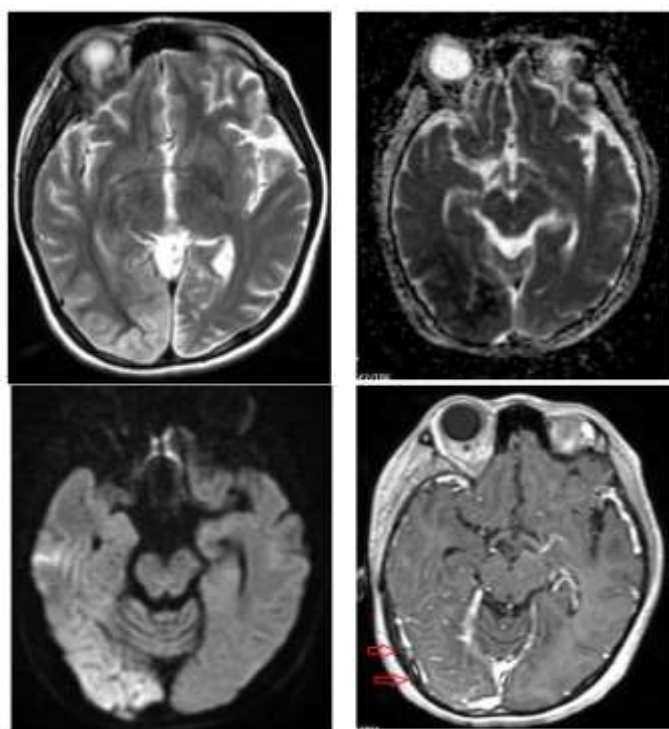
Ngày duyệt bài: 11/06/2023

Biểu hiện lâm sàng thần kinh của hội chứng MELAS có thể là các giai đoạn giống đột quy (stroke-like episodes), sa sút trí tuệ, động kinh, đau đầu tái diễn nhiều đợt. Các triệu chứng đa dạng ở nhiều cơ quan khác gồm: tăng nồng độ lactat trong máu, bệnh cơ, khiếm thính, đái tháo đường và tầm vóc nhỏ. Có tới 65-76% số người bệnh có khởi phát bệnh trước 20 tuổi, trong đó 5-8% khởi phát bệnh trước 2 tuổi cũng như khởi phát bệnh ở độ tuổi ngoài 40 chỉ gặp khoảng 1-6%⁴.

II. CASE LÂM SÀNG

Người bệnh giới tính nữ, 16 tuổi, tiền sử bản thân khỏe mạnh, tiền sử gia đình có mẹ bị đột quy não nhiều lần mRS 4 điểm. Bệnh khởi phát cách thời điểm vào viện 2 năm, người bệnh có các cơn động kinh có tính

chất: còn nhận biết được lúc đầu cơn, sau đó thấy mờ mắt kèm quay mắt quay đầu sang trái, nhãn cầu đảo ngược, người bệnh lúc này gọi hỏi không đáp ứng, mỗi cơn kéo dài khoảng 1-2 phút, khi tỉnh lại không nhớ được diễn biến trong cơn. Người bệnh được chẩn đoán động kinh và được điều trị valproat (Depakin) liều 1g/ngày, nhưng vẫn còn cơn động kinh với tần suất 2-3 cơn/ tháng. Khi nhập viện, người bệnh có nhiều cơn động kinh với tính chất tương tự kèm nhìn mờ và liệt vận động nửa người phải. Phim cộng hưởng từ não của người bệnh có hình ảnh tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, hạn chế khuếch tán trên DWI nhu mô vỏ não và dưới vỏ vùng thái dương - đỉnh - chẩm phải, bán cầu tiểu não trái và thùy chẩm trái (Hình 1).



Hình phim chụp cộng hưởng não có tiêm thuốc

Dịch não tủy của người bệnh có 7 tế bào/mm³ và protein 0,27 g/L, định lượng lactat máu tăng là 4,54 mmol/l (khoảng tham chiếu 0,5-2,2). Với các đặc điểm lâm sàng, tiền sử gia đình cũng như các kết quả cận lâm sàng như trên, chúng tôi hướng nhiều đến hội chứng MELAS và chỉ định làm xét nghiệm tìm đột biến gen ty thể. Kết quả cho thấy người bệnh mang đột biến m.3243A>G trên gen MT-TL1 với tỷ lệ bất thường trong DNA ty thể 25%. Người bệnh được chẩn đoán mắc hội chứng MELAS và có chỉ định điều trị L-arginin đường uống liều 150 mg/kg/ngày, đổi thuốc kháng động kinh (thay valproat thành levetiracetam) kèm các vitamin chống oxy hóa.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng MELAS biểu hiện tổn thương ở nhiều cơ quan trong đó hay gặp nhất là hệ thần kinh và cơ. Biểu hiện bệnh là các giai đoạn giống đột quỵ xảy ra ở 84-99% trường hợp⁴. Các triệu chứng thường gặp như thất ngôn (có khả năng hồi phục một phần), mất thị lực vỏ não, liệt vận động và cơn động kinh. Các vùng não bị ảnh hưởng được thấy trên phim chụp não không tương ứng với vùng cấp máu của động mạch (nên được gọi là stroke-like), thường không đối xứng, phần lớn ở thùy thái dương, thùy đỉnh và thùy

chẩm⁵. Đôi khi, hình ảnh trên phim cộng hưởng từ não của người bệnh có thể bình thường nhưng trên phim cộng hưởng từ phổ có thể thấy trong ổ tổn thương (stroke-like lesions) tăng rõ rệt nồng độ lactat và giảm nồng độ N-acetylaspartate, glutamate, myo-inositol, creatine toàn phần.

Cơn động kinh cũng là một triệu chứng thần kinh hay gặp trong hội chứng MELAS với các loại cơn đa dạng. Các cơn động kinh có thể là cục bộ hoặc toàn thể và không có dấu hiệu đặc hiệu trên lâm sàng cũng như điện não đồ⁶. Ngoài valproat là thuốc chống động kinh có tác động rõ lên chuyển hóa ty thể, một số thuốc khác được cho là cũng ảnh hưởng đến chức năng ty thể gồm phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, oxcarbazepin, ethosuximid, zonisamid, topiramat, gabapentin và vigabatrin. Các thuốc này được khuyến cáo không nên sử dụng cho người bệnh mắc hội chứng MELAS do có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh.

Các triệu chứng thần kinh khác có thể gặp như đau đầu tái diễn, sa sút trí tuệ, nghe kém, tổn thương thần kinh ngoại biên...

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng MELAS mới nhất do ủy ban nghiên cứu MELAS tại Nhật Bản đưa ra vào năm 2012 (Bảng 1).

Bảng tiêu chuẩn chẩn đoán của ủy ban nghiên cứu MELAS Nhật Bản²

A. Dấu hiệu lâm sàng của các giai đoạn giống đột quỵ (stroke-like episodes)	B. Bằng chứng về rối loạn chức năng ty thể
Đau đầu	Nồng độ lactat cao trong huyết tương và/hoặc dịch não tủy hoặc giảm hoạt độ của enzym ty thể
Các cơn động kinh	
Liệt nửa người	Các bất thường ty thể trong sinh thiết cơ

Mù vỏ não hoặc bán manh	
Tồn thương khu trú cấp tính trên hình ảnh học não	Đột biến gen trong hội chứng MELAS
Chẩn đoán xác định MELAS: Có 2 tiêu chuẩn A và 2 tiêu chuẩn B	
Nghĩ ngờ MELAS: Có 1 tiêu chuẩn A và 2 tiêu chuẩn B	

Dựa theo tiêu chuẩn này, người bệnh của chúng tôi có 4 tiêu chuẩn A và 2 tiêu chuẩn B, do đó được chẩn đoán xác định mắc hội chứng MELAS.

Khoảng 80% số bệnh nhân mắc hội chứng MELAS có đột biến m.3243A>G trên gen MT-TL1. Trong một nghiên cứu tại Việt Nam, 13/14 trường hợp (92,8%) có đột biến gen ty thể là ở vị trí m.3243A>G của gene MT-TL1⁷. Đột biến này gây giảm quá trình dịch mã của việc tổng hợp protein từ đó làm giảm sản xuất năng lượng ở ty thể. Khi ty thể sản xuất không đủ năng lượng dẫn đến rối loạn chức năng ở nhiều cơ quan đặc biệt kích thích tăng sinh ty thể ở cơ trơn và tế bào nội mô mạch máu nhỏ gây ra các triệu chứng điển hình của các giai đoạn giống đột quy. Người bệnh và gia đình đã được tư vấn làm các xét nghiệm di truyền xác định đột biến ty thể, đặc biệt tập trung tìm đột biến m.3243A>G cho các thành viên trong gia đình. Từ các kết quả xét nghiệm di truyền chính xác, bác sĩ điều trị có thể tư vấn cho người bệnh và gia đình những lời khuyên hữu ích về hôn nhân và sinh đẻ.

Mặc dù liệu pháp ghép ty thể từ tế bào gốc được cho là có nhiều tiềm năng để điều trị các bệnh lý ty thể nói chung cũng như hội chứng MELAS, tuy vậy phương pháp điều trị đặc hiệu cho nhóm bệnh lý này hiện còn chưa rõ⁸. Các thuốc được chứng minh góp phần cải thiện triệu chứng và làm giảm tần suất các đợt bệnh gồm Coenzym Q10, L-arginin, acid lipoic...

Người bệnh trong nghiên cứu đã được điều trị L-arginin đường uống với liều 150 mg/kg/ngày và chuyển thuốc chống động kinh từ Valproat sang Levetiracetam với liều 2 g/ngày. Sau 3 tháng điều trị, bệnh nhân đã cắt cơn động kinh, liệt vận động hồi phục hoàn toàn, triệu chứng nhìn mờ cải thiện.

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng MELAS được chẩn đoán chủ yếu bởi các triệu chứng về thần kinh và cơ. Các xét nghiệm lactat máu cũng như xét nghiệm xác định đột biến gen ty thể góp phần trong chẩn đoán xác định bệnh để từ đó giúp bác sĩ lâm sàng đưa ra các lời khuyên hữu ích về hôn nhân và sinh đẻ cho các thành viên trong gia đình người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pavlakakis SG, Phillips PC, DiMauro S et al** (1984). Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*, 16(4), 481-488. doi:10.1002/ana.410160409
2. **MELAS:** a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. - Abstract - Europe PMC. Accessed February 10, 2023. <https://europepmc.org/article/med/21443929>
3. **Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al** (2007). Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion*, 7(3), 230-233. doi: 10.1016/j.mito.2006.12.004

4. **El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J et al** (2015). MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*, 116(1-2), 4-12. doi:10.1016/j.ymgme.2015.06.004
5. **Pauli W, Zarzycki A, Krzysztalowski A et al** (2013). CT and MRI imaging of the brain in MELAS syndrome. *Pol J Radiol*, 78(3), 61-65. doi:10.12659/PJR.884010
6. **Lee HN, Eom S, Kim SH, et al** (2016). Epilepsy Characteristics and Clinical Outcome in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS). *Pediatr Neurol*, 64, 59-65. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.016
7. **Hirano M, Ricci E, Koenigsberger MR, et al** (1992). Melas: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord*, 2(2), 125-135. doi:10.1016/0960-8966(92)90045-8
8. **Lê TK, Hồ QC, Dương BT và cs** (2022). Phát hiện đột biến DNA ty thể trong hội chứng MELAS bằng kỹ thuật PCR-RFLP kết hợp giải trình tự SANGER. *VMJ*, 519(1). doi:10.51298/vmj.v519i1.3552
9. **Liu K, Zhou Z, Pan Met al** (2021). Stem cell-derived mitochondria transplantation: A promising therapy for mitochondrial encephalomyopathy. *CNS Neurosci Ther*, 27(7), 733-742. doi:10.1111/cns.13618

THỰC TRẠNG MẤT ĐOẠN 17 STS VÙNG AZF Ở NHÓM BỆNH NHÂN VÔ TINH VÀ THIỂU TINH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Hà Sỹ Tùng¹, Nguyễn Hoài Bắc^{1,2}, Trần Đức Phấn^{1,2},
Phạm Minh Quân², Hoàng Thu Lan^{1,2},
Lã Đình Trung^{1,2}, Lương Thị Lan Anh^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mất đoạn AZF là nguyên nhân di truyền được xác định phổ biến thứ hai gây vô sinh nam sau hội chứng Klinefelter. Xét nghiệm đột biến mất đoạn AZF đóng vai trò quan trọng trong việc xác định nguyên nhân vô sinh và tiên lượng cho người bệnh. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ mất đoạn 17 STS vùng AZF ở bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 252 bệnh nhân được làm tinh dịch đồ bằng máy CASA có kết quả vô tinh hoặc thiếu tinh, được xét nghiệm mất đoạn AZF bằng phản ứng multiplex PCR với bộ mồi mở rộng khuếch đại 17 STS vùng AZFa,b,c từ tháng 1/2020 đến tháng 5/2023. **Kết quả:** Tỷ lệ mất đoạn AZF là 23,8%, trong đó mất đoạn AZFc phổ biến nhất, chiếm 70,0%. Tỷ lệ mất đoạn AZF ở nhóm vô tinh và thiếu tinh là như nhau ($p=0,943$), lần lượt là 23,1% và 24,8%. Bộ mồi cơ bản chỉ phát hiện được 15 (25%) trường hợp trong số 60 trường hợp mất đoạn. **Kết luận:** Tỷ lệ mất đoạn AZF ở nhóm bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh là như nhau. Bộ mồi mở rộng tăng 4 lần số ca mất đoạn so với bộ mồi cơ bản, do đó cần cân nhắc chỉ

định tầm soát AZF theo khuyến cáo kết hợp với thực tế lâm sàng ở Việt Nam.

Từ khóa: Vô tinh, thiếu tinh, mất đoạn AZF, vi mất đoạn trên Y, vô sinh nam, nam giới vô sinh, STS.

SUMMARY

THE INCIDENCE OF 17 STS DELETIONS IN AZF REGIONS IN AZOOSPERMIA AND OLIGOZOOSPERMIA PATIENTS AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Background: AZF deletion is the second most commonly identified genetic cause of male infertility after Klinefelter syndrome. The AZF deletion mutation test plays an important role in determining the cause of infertility and prognosis for patients. **Objective:** Investigate the incidence of 17 STS deletions in AZF regions in azoospermia and oligozoospermia patients. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study on 252 patients undergoing semen analysis by CASA machine with azoospermia or oligozoospermia results, tested for AZF microdeletions by multiplex PCR with the extension primer set (amplify 17STS in AZFa,b,c regions) from January 2020 to May 2023. **Results:** Of the 252 study participants, the incidence of AZF microdeletions was 23.8%, of which AZFc deletion was the most common mutation, accounting for 70.0%. The incidence of AZF microdeletion in the group of

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hà Sỹ Tùng

Email: hmu.drtung@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 28/05/2023

Ngày duyệt bài: 12/06/2023

azoospermia and oligozoospermia was not statistically significant different ($p=0.943$), that were 23.1% and 24.8%, respectively. The basic primer set detected only 15 (25%) out of 60 deletion cases. **Conclusion:** The incidence of AZF microdeletions in the group of patients with azoospermia and oligozoospermia was not statistically significant different. The extension primer set increased 4 times the number of deletion cases compared to the basic primer set, so it is necessary to consider the indication of AZF microdeletions screening according to the recommendations in combination with clinical practice in Vietnam.

Keywords: Azoospermia, oligospermia, AZF microdeletion, Y chromosome microdeletion, male infertility, STS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ảnh hưởng đến khoảng 15% các cặp vợ chồng trên toàn thế giới, trong đó một nửa số trường hợp nguyên nhân là do nam giới. Nguyên nhân di truyền chiếm tới hơn 30% trường hợp vô sinh nam và vi mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y là nguyên nhân di truyền được xác định phổ biến thứ hai gây vô sinh nam sau hội chứng Klinefelter.¹ Vùng AZF (azoospermic factor) ở vị trí Yq11.23 chứa các gen có vai trò quan trọng trong quá trình sinh tinh. Các đột biến mất đoạn ở vùng này đã được chứng minh làm suy giảm sinh tinh, gây vô tinh hay thiếu tinh.² Do đó xét nghiệm đột biến mất đoạn AZF ở nam giới vô tinh hoặc thiếu tinh ngày càng được sử dụng rộng rãi nhằm xác định nguyên nhân gây suy giảm sinh tinh.

Theo khuyến cáo của EAA/EMQN, việc xác định các mất đoạn vùng AZF có thể thực hiện thông qua phản ứng multiplex PCR với

bộ mồi cơ bản hay mở rộng để xác định mất đoạn hoàn toàn hay một phần các vùng AZFa, AZFb và AZFc.³ Tại Việt Nam, Lương Thị Lan Anh và cộng sự đã xây dựng bộ mồi AZPA để phát hiện đột biến mất đoạn 17 STS vùng AZF với 6 chỉ thị cơ bản, 11 chỉ thị mở rộng theo khuyến cáo của EAA/EMQN.⁴ Bộ kit này giúp phát hiện thêm nhiều trường hợp mất đoạn AZF mà bộ mồi cơ bản bỏ sót. Điều này mang lại ý nghĩa lâm sàng vô cùng to lớn, vì xét nghiệm mất đoạn AZF không chỉ liên quan đến việc xác định nguyên nhân gây suy giảm sinh tinh, mà còn giúp tiên lượng cho việc thực hiện các thủ thuật xâm lấn, hỗ trợ sinh sản cũng như tư vấn cho thế hệ sau.

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu tỷ lệ mất đoạn AZF ở nhóm bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh sử dụng bộ mồi cơ bản,^{5,6} tuy nhiên tỷ lệ mất đoạn AZF ở nhóm bệnh nhân vô tinh, và thiếu tinh sử dụng bộ mồi mở rộng vẫn chưa được nghiên cứu nhiều tại Việt Nam.^{7,8} Nghiên cứu này thực hiện nhằm xác định tần suất mất đoạn 17 STS vùng AZF ở nhóm đối tượng nam giới vô tinh và thiếu tinh. Kết quả nghiên cứu sẽ giúp các nhà lâm sàng có những thông tin hữu ích trong việc chỉ định xét nghiệm cũng như tiên lượng và tư vấn điều trị cho người bệnh nam giới vô sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

252 người bệnh nam giới vô sinh xét nghiệm tinh dịch đồ có mật độ tinh trùng $<15 \times 10^6/\text{mL}$ (vô tinh hoặc thiếu tinh) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2020 đến tháng 5/2023. Tiêu chí lựa chọn: người bệnh có xét nghiệm tinh dịch đồ với mật độ

trùng $<15 \times 10^6$ /mL đồng thời được xét nghiệm mất đoạn 17 STS vùng AZF. Loại trừ các trường hợp vô tinh do tắc nghẽn hoặc không được làm xét nghiệm mất đoạn 17 STS vùng AZF.

Người bệnh được phân loại mật độ tinh trùng theo tiêu chuẩn tinh dịch đồ của WHO 2010, trong đó:

Vô tinh: Không có tinh trùng trong tinh dịch.

Thiểu tinh: Mật độ tinh trùng dưới 15×10^6 /mL. Trong đó:

- Thiếu tinh nặng: Mật độ tinh trùng lớn hơn 0 đến dưới 5×10^6 /mL.
- Thiếu tinh vừa: Mật độ tinh trùng từ 5 đến dưới 10×10^6 /mL.
- Thiếu tinh nhẹ: Mật độ tinh trùng từ 10 đến dưới 15×10^6 /mL.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Quy trình thực hiện:

- Phân tích tinh dịch đồ nam giới vô sinh và chọn đối tượng nghiên cứu: Các mẫu tinh dịch được phân tích bằng máy CASA dưới sự giám sát của kỹ thuật viên có kinh nghiệm tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Mẫu tinh dịch được lấy tại bệnh viện sau 2-5 ngày không xuất tinh. Hai mẫu tinh dịch cách nhau 2-4 tuần được phân tích để xác định tình trạng vô tinh hay thiểu tinh.

- Lấy 2mL máu tĩnh mạch ngoại vi chống đông EDTA.

- Tách chiết DNA: Tách chiết DNA từ mẫu máu ngoại vi sử dụng bộ kit Geneall (Qiagen, Đức).

- PCR và khuếch đại 17 STS vùng AZF: Thực hiện kỹ thuật Multiplex PCR sử dụng

bộ mồi mở rộng với 3 phản ứng để khuếch đại 17 STS vùng AZFa,b,c và 2 STS chứng (SRY và ZFX/Y):

Kit D (8 STS): ZFXY, sY84, sY86, SRY, sY127, sY134, sY254, sY255;

Kit E1 (8 STS): ZFXY, sY1291, SRY, sY1191, sY105, sY1182, sY121, sY88;

Kit E2 (7 STS): ZFXY, SRY, sY83, sY143, sY82, sY160, sY153;

Trong đó: AZFabc cơ bản bao gồm 6 STS: sY84, sY86 (AZFa); sY127, sY134 (AZFb); sY254, sY255 (AZFc); AZFabc mở rộng bao gồm 11 STS: sY82, sY83, sY88, sY105, sY121, sY143, sY153, sY160, sY1182, sY1191, sY1291.

Mỗi ống PCR sẽ chứa tổng thể tích phản ứng là 12,5 μ L, bao gồm 0,2 μ L cho mỗi đoạn mồi, 2 μ L DNA, 1 μ L dH₂O và Master mix (Taq, dNTP và MgCl₂) được thêm vào để đạt tổng thể tích phản ứng.

Chu kỳ nhiệt được thiết lập với thời gian tương ứng: 95°C/15 phút ; [95°C/30 giây ; 57°C-59°C/30 giây; 72°C/45 giây]x35 chu kỳ; 72°C/10 phút/4°C.

- Điện di trên gel Agarose và đọc kết quả: Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 3% với điện thế 150V trong vòng 75 phút. Đánh giá kết quả theo thang DNA chuẩn 100 bp của hãng Invitrogen.

2.3. Phân tích số liệu

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20 (SPSS Inc. – Mỹ). Biến số định lượng trình bày dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn, và biên độ (giá trị tối thiểu và tối đa); biến số định tính dưới dạng tần số và tỷ lệ %. Các phép kiểm định thống kê χ^2 , Fisher exact được sử dụng để so sánh tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 1/2020 đến tháng 5/2023, có 252 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm AZF và tình dịch đồ thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và được đưa vào nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n=252)

Đặc điểm	N	%	Trung bình $\pm$ Độ lệch	Nhỏ nhất - Lớn nhất
Tuổi (năm)	252	100	28,4 $\pm$ 4,7	16 - 58
Mật độ tinh trùng ($\times 10^6/\text{mL}$)	252	100		
Vô tinh	147	58,3		
Thiểu tinh	105	41,7	3,8 $\pm$ 4,1	0,1 - 14,5
Thiểu tinh nặng	69	27,4	1,3 $\pm$ 1,3	0,1 - 4,6
Thiểu tinh vừa	24	9,5	6,8 $\pm$ 1,5	5,0 - 9,0
Thiểu tinh nhẹ	12	4,8	12,2 $\pm$ 1,9	10,0 - 14,5
Tình trạng đột biến AZF				
Có đột biến AZF	60	23,8		
Không đột biến AZF	192	76,2		

Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 28,4 $\pm$ 4,7 tuổi. Mật độ tinh trùng trung bình của nhóm thiểu tinh là 3,8 $\pm$ 4,1 $\times 10^6/\text{mL}$, dao động từ 0,1 $\times 10^6/\text{mL}$ tới 14,5 $\times 10^6/\text{mL}$. Trong số 252 bệnh nhân được

nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân vô tinh, thiểu tinh nặng, vừa và nhẹ chiếm lần lượt là 58,3%, 27,4%, 9,5% và 4,8%. Mất đoạn AZF xảy ra ở 60 bệnh nhân (23,8%).

Bảng 2. Tần suất mất đoạn vùng AZF trên thống kê 17STS theo mật độ tinh trùng (n=252)

Đột biến AZF Mật độ tinh trùng	Có mất đoạn	Không mất đoạn	Tổng	χ^2
Vô tinh	34 (23,1%)	113 (76,9%)	147 (100%)	p=0,764
Thiểu tinh	26 (24,8%)	79 (75,2%)	105 (100%)	
Thiểu tinh nặng	17 (24,6%)	52 (75,4%)	69 (100%)	p=0,999
Thiểu tinh vừa	6 (25,0%)	18 (75,0%)	24 (100%)	
Thiểu tinh nhẹ	3 (25,0%)	9 (75,0%)	12 (100%)	
Tổng	60 (23,8%)	192 (76,2%)	252 (100%)	

Tần suất có mất đoạn AZF ở nhóm bệnh nhân vô tinh, thiểu tinh lần lượt là 23,1% và 24,8%. Không có sự khác biệt về tần suất mất đoạn AZF giữa các nhóm vô tinh và thiểu tinh (p=0,764). Trong nhóm bệnh nhân thiểu tinh, tần suất mất đoạn AZF ở các nhóm thiểu tinh nặng, vừa và nhẹ không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,999), lần lượt là 24,6%, 25,0% và 25,0%.

Bảng 3. Tần suất mất đoạn AZFa,b,c trên thống kê 17 STS theo mật độ tinh trùng (n=60)

Mất đoạn AZF Mật độ tinh trùng	AZFa	AZFbc	AZFc	Tổng	Fisher's Exact
Vô tinh	2 (5,9%)	10 (29,4%)	22 (64,7%)	34 (100%)	p=0,486
Thiếu tinh	0 (0,0%)	6 (23,1%)	20 (76,9%)	26 (100%)	
Thiếu tinh nặng	0 (0,0%)	5 (29,4%)	12 (70,6%)	17 (100%)	p=0,365
Thiếu tinh vừa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)	6 (100%)	
Thiếu tinh nhẹ	0 (0,0%)	1 (23,1%)	9 (75,0%)	12 (100%)	
Tổng	2 (3,3%)	16 (26,7%)	42 (70,0%)	60 (100%)	

Trong nhóm bệnh nhân có đột biến mất đoạn AZF theo thống kê 17 STS, mất đoạn AZFc thường gặp nhất, chiếm 70,0%, tiếp theo là mất đoạn AZFbc và AZFa với tần suất là 26,7% và 3,3%. Các mất đoạn AZFc đều xảy ra ở vùng mở rộng. Không phát hiện thấy mất đoạn AZFb đơn độc. Tất cả các bệnh nhân có đột biến mất đoạn AZFa đều

dẫn tới vô tinh, trong khi các bệnh nhân có mất đoạn AZFbc, AZFc có mật độ tinh trùng đa dạng, tần suất mất đoạn cao nhất ở nhóm vô tinh và giảm dần khi mật độ tinh trùng tăng lên. Đối với mất đoạn AZFc, 52,4% biểu hiện vô tinh và 47,6% biểu hiện thiếu tinh hoặc thiếu tinh nặng.

Bảng 4. Tần suất các loại mất đoạn AZF trên thống kê 17 STS cơ bản và mở rộng (n=60)

STS cơ bản STS mở rộng	AZFa	AZFb	AZFbc	AZFc	Không mất đoạn	Tổng
AZFa	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
AZFbc	0 (0,0%)	1 (6,2%)	4 (25,0%)	6 (37,5%)	5 (31,2%)	16 (100%)
AZFc	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,8%)	40 (95,2%)	42 (100%)
Không mất đoạn	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Tổng	2 (3,3%)	1 (1,7%)	4 (6,7%)	8 (13,3%)	45 (75,0%)	60 (100%)
Chỉ mất đoạn AZFabc cơ bản	15 (25,0%)				-	-
Mất thêm đoạn AZFabc mở rộng	-				45 (75,0%)	-
Tổng số mất đoạn 17 STS vùng AZF	15 (25,0%)				45 (75,0%)	60 (100%)

Trong 60 bệnh nhân phát hiện đột biến mất đoạn AZF, mất các STS cơ bản được tìm thấy 15 (25%) số trường hợp, bỏ sót 45 (75%) các trường hợp. Các trường hợp bỏ sót bao gồm 40 bệnh nhân mất đoạn AZFc và 5 bệnh nhân mất đoạn AZFbc. Trong số 2 bệnh nhân mất đoạn AZFa, có một bệnh nhân mất

cả STS cơ bản và mở rộng, một bệnh nhân chỉ mất STS cơ bản. Có một bệnh nhân phát hiện mất AZFb khi xét nghiệm các STS cơ bản, nhưng khi làm STS mở rộng phát hiện mất cả vùng AZFb và vùng AZFc. Có 8 bệnh nhân phát hiện mất đoạn AZFc trên các STS cơ bản, khi làm xét nghiệm các STS mở

rộng, có 6 bệnh nhân phát hiện mất vùng AZFb và vùng AZFc, 2 bệnh nhân chỉ phát hiện mất vùng AZFc. Điều này cho thấy bộ mỗi mở rộng không chỉ tăng tỉ lệ phát hiện mà còn giúp phân loại chính xác hơn các mất đoạn vùng AZF.

IV. BÀN LUẬN

Thực trạng mất đoạn nhỏ trên vùng AZF ở bệnh nhân nam vô tinh và thiếu tinh dao động tùy theo các vùng địa lí và chủng tộc khác nhau. Tỷ lệ đột biến mất đoạn AZF với cặp mỗi mở rộng ở nam giới vô tinh hoặc thiếu tinh dao động từ 25,9% trong nghiên cứu của Lê Đình Hiếu,⁷ đến 40% trong nghiên cứu của Lương Thị Lan Anh,⁸ tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 23,8%. Tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn có thể giải thích một phần do đối tượng nghiên cứu của hai nghiên cứu trên là nam giới vô tinh hoặc thiếu tinh nặng, trong khi nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả đối tượng nam giới thiếu tinh vừa và nhẹ. Tỷ lệ này cao hơn so với 13,8% trong nghiên cứu của Nguyễn Hoài Bắc,⁶ và 9,3% trong nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tùng.⁵ Điều này có thể lí giải là do khả năng phát hiện của bộ mỗi mở rộng cao hơn so với bộ mỗi cơ bản, do đó làm tăng tỷ lệ đột biến mất đoạn mà trước đó không phát hiện được. Tỷ lệ đột biến mất đoạn AZF ở bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh được phát hiện ở các nghiên cứu trên thế giới thường cao hơn ở những nghiên cứu trên nhóm vô tinh hoặc thiếu tinh nặng, thấp hơn ở nhóm thiếu tinh.

Ở nhóm đột biến, mất đoạn AZFc là loại đột biến phổ biến nhất, chiếm 70,0%. Các dạng đột biến mất đoạn khác là AZFbc, AZFa với tỷ lệ phần trăm lần lượt là 26,7% và 3,3%. Chúng tôi không phát hiện trường hợp nào mất đoạn AZFb đơn độc. Trong

nghiên cứu của Lương Thị Lan Anh trên 30 bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng, tỷ lệ mất đoạn AZFc là 46,7%, mất đoạn AZFb là 16,6%, không phát hiện mất đoạn AZFa.⁸ Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến đặc điểm đối tượng nghiên cứu và cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau.

Mất đoạn AZF gặp chủ yếu ở nam giới hiếm muộn và được xem là nguyên nhân gây vô tinh hay thiếu tinh. Tuy nhiên, mức độ bất thường số lượng tinh trùng tùy thuộc vào vị trí và kích thước đoạn mất. Đối với mất đoạn AZFc, trong nghiên cứu của chúng tôi, 52,4% biểu hiện vô tinh và 47,6% thiếu tinh, tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Lê Đình Hiếu là 50% vô tinh và 50% thiếu tinh.⁷ Các mất đoạn AZFc thường làm thay đổi số bản sao của các họ gen liên quan đến sinh tinh, do đó biểu hiện lâm sàng thường đa dạng, từ mật độ tinh trùng bình thường đến vô tinh. Do đó, cần có những nghiên cứu trên nhóm chứng là nam giới có mật độ tinh trùng bình thường để đánh giá vai trò của những mất đoạn này lên mật độ tinh trùng.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 25,0% bệnh nhân thiếu tinh vừa hoặc nhẹ có mất đoạn AZF, tỷ lệ này cao hơn đáng kể so với các báo cáo trước đây ở nhiều nơi trên thế giới. Dù cần thêm chứng cứ từ các nghiên cứu tương tự, nghiên cứu này gợi ý ngưỡng tầm soát AZF ở Việt Nam và Châu Á (Đông Nam Á) có thể khác với các nước phương Tây.

Trong 60 bệnh nhân phát hiện đột biến mất đoạn AZF, mất các STS cơ bản được tìm thấy 15 (25%) số trường hợp, bỏ sót 45 (75%) các trường hợp phát hiện thông qua các STS mở rộng. Điều này cho thấy khả năng phát hiện đột biến mất đoạn vùng AZF của bộ mỗi mở rộng cao hơn 4 lần so với bộ mỗi cơ bản, do đó cần cân nhắc thực hiện xét

nghiệm mất đoạn AZF bằng bộ môi mở rộng theo khuyến cáo của Hội Nam học Châu Âu cũng như thực tế lâm sàng tại Việt Nam.

Hạn chế của nghiên cứu này là chúng tôi chưa thể đi sâu vào phân tích từng dạng mất đoạn trong mỗi vùng AZFa, AZFb, AZFc vì số trường hợp ở các phân nhóm ít, sự phân tích chưa có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi hy vọng rằng khi cỡ mẫu đủ lớn, chúng tôi có thể đi sâu vào phân tích các phân dạng mất đoạn này. Ngoài ra, vì đây là một nghiên cứu mô tả, chúng tôi chỉ có thể đưa ra tỷ lệ và gợi ý mối tương quan ban đầu giữa mất đoạn AZF và mật độ tinh trùng. Để có thể đưa ra những kết luận và khuyến cáo mạnh mẽ hơn, trong tương lai, chúng tôi sẽ thực hiện những nghiên cứu phân tích bệnh chứng để có thể đưa ra mối quan hệ nhân quả.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thực trạng đột biến mất đoạn 17 STS vùng AZF giữa nhóm bệnh nhân vô tinh, và thiếu tinh là như nhau (23,1% và 24,8%). Mất đoạn 17 STS vùng AZF cũng gặp với tần suất cao ở nhóm thiếu tinh vừa và nhẹ (25,0%), tương đương nhóm thiếu tinh nặng (24,6%). Do đó, cần cân nhắc chỉ định tầm soát AZF theo khuyến cáo kết hợp với thực tế lâm sàng ở Việt Nam. Bộ môi mở rộng cho phép tăng khả năng phát hiện đột biến mất đoạn vùng AZF hơn 4 lần so với bộ môi cơ bản.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được sự hỗ trợ và hướng dẫn tận tình của các thầy cô và các đồng nghiệp tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Trung tâm Nam học và Y học giới tính, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hiếu Lê Đình, Huyền Đặng Thị, Hùng Lê Phi, Thăng Trần Nhật, Lộc Lí Thái.** Tần suất và đặc điểm mất đoạn AZF ở nam giới hiếm muộn. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;509:327-335.
2. **Lan Anh Lương Thị, Thu Lan Hoàng.** Ứng dụng kỹ thuật Real-time PCR phát hiện mất đoạn AZF ở bệnh nhân vô sinh nam không có tinh trùng. VJST B. 2019;61(2). Accessed April 6, 2023. https://b.vjst.vn/index.php/ban_b/article/view/432
3. **Tùng Nguyễn Thanh.** Nghiên cứu mất đoạn AZF và nồng độ hormon sinh dục ở bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh. VMJ. 2023;526(1B). doi:10.51298/vmj.v526i1B.5420
4. **Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F.** EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014;2(1):5-19. doi:10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x
5. **Tournaye H, Krausz C, Oates RD.** Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2017;5(7):544-553. doi:10.1016/S2213-8587(16)30040-7
6. **Lan Anh Lương Thị, Thu Lan Hoàng, Minh Ngọc Nguyen, Ngọc Dung Nguyen.** A procedure to detect 6 basic STSs and 11 extended STSs in the AZF region using multiplex PCR. Life Sciences. Published online 2021. doi:10.31276/VJSTE.63(3).48-55
7. **Bac Nguyen Hoai, Long Hoàng.** Study on clinical and genetic characteristics of male patients with non-obstructive azoospermia. TCNCYH. 2021;141(5):39-45. doi:10.52852/tcncyh.v141i5.211
8. **Colaco S, Modi D.** Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16:14. doi:10.1186/s12958-018-0330-5

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG LYNCH LIÊN QUAN GEN MSH6

Lê Minh Châu¹, Nguyễn Thị Quỳnh Tho², Lương Thị Lan Anh^{1,3}

TÓM TẮT

Hội chứng Lynch (Lynch Syndrome) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung - buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư thận - niệu quản,... Đột biến gen MSH6 nằm trên nhiễm sắc thể số 2 đã được biết đến là một trong những nguyên nhân gây hội chứng Lynch. Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo một biến thể vô nghĩa nằm trên exon 4 thuộc gen MSH6, NM_000179.3: c.1483C>T, ở đối tượng mắc ung thư đại trực tràng trái có tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Lynch, sử dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen liên quan ung thư đại trực tràng có tính di truyền. Đột biến của người bệnh có khả năng cao được di truyền từ người bố cũng mắc ung thư đại trực tràng trái. Kết quả này giúp gia đình người bệnh có được thông tin áp dụng trong sàng lọc và dự phòng các loại ung thư phát triển từ hội chứng Lynch. Đồng thời, nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu về biến thể gen MSH6 liên quan đến hội chứng Lynch ở Việt Nam, là cơ sở quyết định cho chẩn đoán, tư vấn di truyền và quản lý người bệnh.

Từ khoá: Hội chứng Lynch, gen MSH6.

SUMMARY

A CASE REPORT OF GENE MSH6 - RELATED LYNCH SYNDROME

Lynch syndrome is an autosomal dominant genetic disease characterized by an increased risk of colorectal cancer and many other cancers, such as uterine cancer, ovarian cancer, stomach cancer, kidney - ureter cancer,... Mutations in the MSH6 gene located on chromosome 2 are known to be one of the causes of Lynch Syndrome. Our study reports a nonsense variant located on exon 4 of MSH6, NM_000179.3: c.1483C>T, in subjects with left colon cancer with a family history suggestive of Lynch syndrome, using the method gene panel sequencing related to hereditary colorectal cancer. The patient's mutation has a high probability of being inherited from her father who also has left colon cancer. This result helps the patient's family to have information that can be applied in screening and prevention of related cancers. At the same time, the study contributes more data on the MSH6 gene variant associated with Lynch syndrome in Vietnam, which is a decisive basis for diagnosis, genetic counseling and patient management.

Keywords: Lynch syndrome, MSH6 gene.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Lynch (Lynch Syndrome) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung - buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư thận - niệu quản... Trong đó, ung thư đại trực tràng

¹Đại học Y Hà Nội

²Viện Di truyền y học

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Lan Anh

Email: luongthilanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

(Colorectal cancer) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ hai trên thế giới. Hội chứng Lynch chiếm 2% đến 4% của tất cả các trường hợp ung thư đại trực tràng và khoảng 2,5% đến 3% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung.

Nguyên nhân gây hội chứng Lynch được chứng minh do đột biến trên các gen sửa chữa ghép cặp sai trên phân tử DNA (Mismatch repair - MMR) dẫn đến giảm hoặc thiếu các protein tham gia quá trình sửa sai phù hợp, khiến các DNA sau khi nhân lên trong chu kỳ tế bào gia tăng số lần lặp các trình tự lặp lại ngắn (Short tandem repeats - STRs) và các lỗi bắt cặp sai (không tuân theo nguyên tắc bổ sung). Các gen thuộc nhóm gen MMR đã được báo cáo có liên quan đến bệnh bao gồm: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, trong đó gen MSH6 chịu trách nhiệm khoảng 20% số trường hợp mắc hội chứng Lynch.¹

Gen MutS Homolog 6 (MSH6) có chiều dài 23,8kb, nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2. Protein MSH6 được mã hoá từ gen MSH6 sẽ kết hợp với protein MSH2 để tạo ra phức hợp MutS alpha tham gia quá trình sửa chữa các đoạn DNA bắt cặp sai. Hoạt động của ATPase trong phức hợp này hoạt động như một công tắc: đoạn DNA bắt cặp sai sẽ kích thích biến đổi ADP thành ATP và làm biến đổi cấu trúc của MutS alpha thành hình dáng kẹp trượt dọc theo sợi DNA có khả năng thủy phân không phụ thuộc tín hiệu truyền tin.² Bất thường chức năng protein MSH6 có thể dẫn đến hội chứng Lynch và

hội chứng thiếu hụt sửa chữa bắt cặp sai bẩm sinh (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome - CMMRD). Hiện nay đã có 1531 biến thể trên gen MSH6 được phân loại “Gây bệnh” trên hệ thống phân loại biến thể Clinvar, bao gồm các biến thể sai nghĩa, vô nghĩa, dịch khung, mất bộ ba mở đầu, mất trình tự phân cắt, mất đoạn, lặp đoạn, chèn, indel và các biến thể cấu trúc.

Nghiên cứu báo cáo trường hợp biến thể gây bệnh trên gen MSH6, được phát hiện trên người bệnh ung thư đại trực tràng. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm phân tích biến thể di truyền của ca lâm sàng mắc hội chứng Lynch, đóng góp dữ liệu cho tầm soát và các nghiên cứu sau này về hội chứng Lynch ở người Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán và điều trị ung thư đại tràng trái bởi các bác sĩ chuyên khoa, có các đặc điểm lâm sàng và tiền sử gợi ý hội chứng Lynch, được làm xét nghiệm phân tử và chẩn đoán xác định mắc hội chứng Lynch tại Viện Di truyền y học.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh

Các thông tin được thu thập: tiền sử bệnh tật, diễn biến lâm sàng, theo dõi và điều trị bệnh, các xét nghiệm cận lâm sàng sàng lọc: chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học, hoá mô miễn dịch, độ mất ổn định vi vệ tinh.

Tiền sử gia đình được khai thác theo 3 thế hệ trong gia đình.

Người bệnh được lấy 2 mL máu chống đông EDTA để thực hiện xét nghiệm di truyền phân tử (phân tích nhóm gen ung thư đại trực tràng) bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới. DNA được tách chiết, chuẩn bị thư viện và giải trình tự bằng kit New England Biolabs trên hệ thống Nextseq, Illumina. Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu được làm giàu, sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA. Dữ liệu giải trình tự đạt yêu cầu chất lượng khi ở mức Q20: độ chính xác gọi tên nucleotide là 99%. Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hoá và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng

Về tiền sử bệnh lý, gia đình: Bố của người bệnh được chẩn đoán ung thư đại tràng trái (không rõ giai đoạn) lúc 49 tuổi, không có kết quả xét nghiệm di truyền, đã mất cách 4 năm do ung thư đại tràng.

Về lâm sàng: Người bệnh được chẩn đoán ung thư đại tràng trái lúc 34 tuổi bởi bác sĩ chuyên khoa ung bướu, đã phẫu thuật cắt đoạn đại tràng trái triệt căn. Hiện trạng ổn định.

Cận lâm sàng: Kết quả mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh đã loại trừ hội chứng đa u polyp có tính gia đình (Familial Adenomatous Polyposis Syndrome).

3.2. Xét nghiệm di truyền

Bảng 1. Phiên giải biến thể kết quả xét nghiệm di truyền của người bệnh

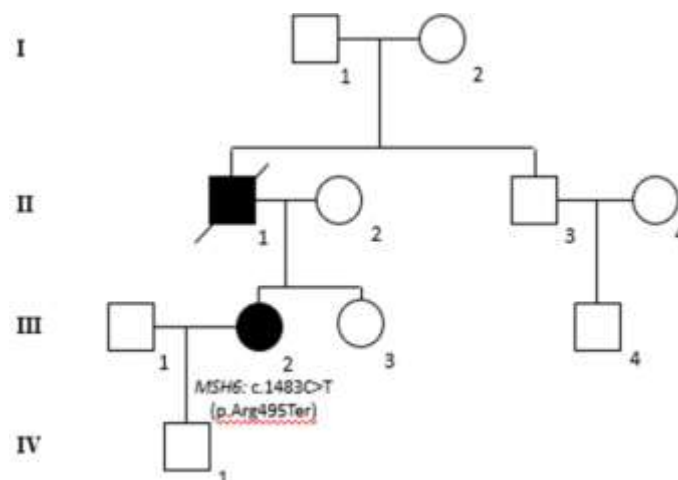
Gen	Trình tự tham chiếu	Biến thể	Vị trí NST	Kiểu gen	Phân loại biến thể theo Clinvar
MSH6	NM_000179.3	c.1483C>T (p.Arg495Ter)	NST 2: 47799466	Dị hợp tử	Gây bệnh

Chú thích: NST: Nhiễm sắc thể; ClinVar: cơ sở dữ liệu về phân loại biến thể của Viện sức khỏe Y tế Hoa Kỳ; Arg: viết tắt của acid amin Arginine; Ter: viết tắt của trình tự kết thúc (termination), mã kết thúc.

Sau khi sàng lọc biến thể liên quan đến biểu hiện lâm sàng của đối tượng nghiên cứu, người bệnh được phát hiện mang một biến thể dòng mầm (germline) có phân loại Gây bệnh (theo ClinVar) nằm trên gen MSH6, đó là biến thể: c. c.1483C>T (p.Arg495Ter).

Về biến thể NM_000179.3: c.1483C>T: Đây là một biến thể vô nghĩa (nonsense

mutation), ở vị trí 1483 của cDNA (c.1483C>T), tương ứng exon 4 (gen có 10 exon); nucleotide Cytosine bị biến đổi thành nucleotide Thymine, dẫn đến tạo ra tín hiệu kết thúc dịch mã sớm ở acid amin vị trí thứ 495 (Arginine) của phân tử protein MSH6 (p.Arg495Ter). Hệ quả này được cho là dẫn đến việc không tạo ra được protein tương ứng hoặc tạo ra sản phẩm protein không hoàn chỉnh (biến thể gây mất chức năng - loss of function - LOF), vùng bị “cắt cụt” này chứa 1125 biến thể gây bệnh.



Hình 1. Phả hệ gia đình người bệnh

Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu (III.2), và bố của đối tượng là II.1, là 2 thành viên trong gia đình đã ghi nhận mắc ung thư đại tràng. Chỉ có đối tượng nghiên cứu làm xét nghiệm di truyền.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư đại trực tràng do nhiều nguyên nhân gây nên, trong đó nguyên nhân di truyền gây ra khoảng 5-10% các trường hợp và hội chứng Lynch là nguyên nhân di truyền phổ biến nhất. Do chi phí và yêu cầu (tư vấn di truyền trước và sau khi thực hiện xét nghiệm, chuyên gia đọc kết quả,...) cao nên xét nghiệm di truyền cho các trường hợp ung thư đại trực tràng không đóng vai trò như xét nghiệm sàng lọc đầu tiên, được xem xét khi nghi ngờ nguyên nhân di truyền.

Đối tượng nghiên cứu được đánh giá thỏa mãn tiêu chuẩn Bethesda đánh giá hội chứng Lynch trên lâm sàng (ung thư đại trực tràng chẩn đoán trước 50 tuổi) kèm theo tiền sử gia đình có bố cũng mắc ung thư đại tràng, gợi ý tới một trường hợp ung thư đại tràng di truyền, cần được khám và tư vấn di truyền tìm căn nguyên. Panel gen ung thư đại trực tràng di truyền là phù hợp trong trường hợp này.

Hội chứng Lynch là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi gia tăng nguy cơ của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng (20-80%) và nhiều loại ung thư khác, như ung thư tử cung (15-60%) - buồng trứng (1-38%), ung thư dạ dày (1-13%), ung thư thận - niệu quản (1-18%),... Đa số các bệnh nhân mắc hội chứng mang biến thể gen MLH1 hoặc MSH2, biến thể trên các gen khác hiếm hơn, trong khi đó, trong dân số nói chung, tần số đột biến MSH6 cao hơn trong nhóm được chẩn đoán hội chứng Lynch, đồng nghĩa gen này có độ thâm không hoàn toàn. Mức độ biểu hiện của bệnh cũng khác nhau với từng gen bị đột biến, biểu hiện bởi sự gia tăng dần khả năng mắc ung thư theo tuổi ở các vị trí khác nhau.

Gen MSH6 (GTBP) nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2 (2p16.3), dài 114.534 bps, bao gồm 10 exon. Gen mã hóa cho protein MSH6, khối lượng 160 kD, thuộc họ protein sửa chữa bắt cặp sai MutS, kết hợp với protein MSH2 tạo thành một phân tử có dạng dimer. MSH6 chứa một vùng có tính bảo tồn cao khoảng 150 acid amin gồm một miền helix-turn-helix liên kết với một nucleotide adenine và magie, được gọi là vùng Walker-A, có hoạt tính ATPase, hoạt động như một

công tắc cho hoạt động sửa chữa bắt cặp sai của phân tử.³ Phức hợp MSH2-MSH6 “bắt” (gắn với nucleotide bắt cặp sai) khi gắn với ADP, và “tắt” khi gắn với ATP. Quá trình thủy phân ATP dẫn đến sự phục hồi liên kết vào vị trí bắt cặp sai, trong khi trao đổi ADP-ATP dẫn đến sự phân ly của liên kết đó. DNA không khớp sẽ kích hoạt quá trình trao đổi ADP-ATP, dẫn đến sự chuyển đổi về hình dạng giúp chuyển đổi MSH2-MSH6 thành một kẹp trượt có khả năng khuếch tán không phụ thuộc vào quá trình thủy phân dọc theo xương sống DNA, kích hoạt bộ máy sửa chữa và/hoặc các con đường tín hiệu khác tương tự như công tắc protein G.

Chức năng sửa chữa của phức hợp MutS hoạt động một phần trong cả pha S và G2/M. Khác với các tế bào khiếm khuyết trong các gen sửa chữa bắt cặp sai khác thường biểu hiện những biến thể mononucleotide, dinucleotide, các biến thể trình tự lặp lại vệ tinh, các tế bào thiếu hụt MSH6 thay đổi chủ yếu các biến thể mononucleotide, do đó kết quả xét nghiệm sàng lọc sự bất ổn định vi vệ tinh (Microsatellite instability – MSI) thấp và hoá mô miễn dịch (Immunohistochemistry – IHC) không thể loại trừ khả năng các bệnh nhân nghi ngờ mắc hội chứng Lynch có mang biến thể dòng mầm MSH6.

Tuy có độ thâm thấp hơn đột biến gen MLH1, MSH2, tuổi khởi phát ung thư đại trực tràng muộn hơn và thường không thỏa mãn các tiêu chí của tiêu chuẩn Amsterdam II, người bệnh và người thân gia đình mang các đột biến gen MSH6 có nguy cơ cao hơn khởi phát muộn ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú.^{4,5}

Biến thể germline NM_000179.3: c.1483C>T phát hiện được ở đối tượng nghiên cứu là lần đầu tiên được phát hiện ở người bệnh ung thư đại trực tràng, phát triển

từ hội chứng Lynch trong quần thể người Việt Nam. Theo y văn, biến thể này đã được báo cáo trước đó trong 10 nghiên cứu khác nhau trên thế giới ở các cá nhân và gia đình được chẩn đoán hoặc nghi ngờ mắc hội chứng Lynch, được tổng hợp trên cơ sở dữ liệu Clinvar. Các cá nhân và gia đình này bao gồm cả các trường hợp mắc ung thư đại trực tràng và/hoặc các ung thư thuộc phổ của hội chứng, các gia đình thỏa mãn hoặc không thỏa mãn tiêu chí Amsterdam II hoặc Bethesda, cho thấy độ biểu hiện đa dạng của riêng biến thể. Theo Clinvar, biến thể này được phân loại Gây bệnh (3 sao) với 14 đề xuất (submissions) có kèm theo tiêu chuẩn đánh giá (criteria provided) và được xem xét bởi hội đồng chuyên gia, được đánh giá lần gần nhất so với bài báo này vào ngày 11 tháng 3 năm 2023. Theo Tiêu chí phân loại các biến thể gen sửa chữa bắt cặp sai của Hội đồng quốc tế về các khối u đường tiêu hoá (International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours - InSiGHT), sự thay đổi trình tự mã hoá của biến thể NM_000179.3: c.1483C>T dẫn đến tạo ra một codon kết thúc sớm và do đó được phân loại Gây bệnh.⁶ Theo phân loại của Hiệp hội di truyền Y khoa Hoa Kỳ (ACMG), biến thể này được phân loại Gây bệnh (tổng điểm: 17, tiêu chí: PVS1, PP5, PM2).⁷

Dựa theo thông tin tiền sử và bệnh sử của đối tượng nghiên cứu, khả năng cao người bố (II.1) mang biến thể NM_000179.3: c.1483C>T, biểu hiện bệnh và di truyền lại cho con gái là đối tượng nghiên cứu (III.2), do đó xác suất người em gái (III.3) cũng mang biến thể này là 50%. Ông bà nội của đối tượng nghiên cứu (I.1 và I.2) và người cậu của đối tượng nghiên cứu (II.3) không biểu hiện bệnh, có thể do: 1) không mang đột biến do biến thể de novo hoặc không được di

truyền (cho II.3); 2) do độ thâm không hoàn toàn (nam giới thường thấp hơn nữ giới); 3) do chưa đi thăm khám và làm các xét nghiệm sàng lọc định kì nhằm phát hiện bệnh sớm. Trong trường hợp người chồng của đối tượng (II.1) không mắc hội chứng Lynch, người con trai (IV.1) sẽ có xác suất nhận biến thể di truyền từ mẹ và mắc hội chứng Lynch là 50%. Do đó, các đối tượng I.1, I.2, II.3, III.3, IV.4 cần được tư vấn làm xét nghiệm giải trình tự trực tiếp Sanger biến thể này, nhằm có thêm dữ liệu đánh giá về mối quan hệ biến thể với kiểu hình, đồng thời giúp chẩn đoán hội chứng Lynch và thực hiện các biện pháp sàng lọc, phòng ngừa cần thiết ở những đối tượng mang biến thể gây bệnh.

Đối tượng nghiên cứu (III.2) đã được chẩn đoán ung thư đại tràng trái và phẫu thuật triệt căn, tuy nhiên do đặc điểm của hội chứng Lynch, vẫn có khả năng ung thư tái phát hoặc khởi phát ung thư tại các vị trí khác thuộc hội chứng, đặc biệt đối với biến thể gen MSH6 có tỉ lệ cao hơn mắc ung thư nội mạc tử cung và ung thư vú ở phụ nữ. Do đó, đối tượng vẫn cần được tư vấn tiếp tục theo dõi định kì và thực hiện các biện pháp phòng ngừa sớm theo hướng dẫn của bác sĩ lâm sàng chuyên khoa ung bướu.

V. KẾT LUẬN

Với việc áp dụng phương pháp giải trình tự nhóm gen bệnh gây ung thư đại trực tràng di truyền, chúng tôi đã phát hiện một biến thể gây bệnh c.1483C>T (p.Arg495Ter) trên exon 4 của gen MSH6. Với biểu hiện gây bệnh ở đối tượng nghiên cứu, tiền sử gia đình thoả mãn tiêu chí Bethesda và phân loại biến thể gây bệnh từ các cơ sở dữ liệu có độ tin cậy cao (Clinvar, InSiGHT, ACMG), đây có thể là nguyên nhân chính gây ung thư ở đối tượng nghiên cứu và bố của đối tượng nghiên

cứu. Kết quả phát hiện đột biến gen MSH6 là cơ sở tư vấn di truyền, giúp người bệnh và gia đình có những định hướng trong quản lý, theo dõi sức khoẻ. Kết quả này được lần đầu công bố, cũng góp phần bổ sung dữ liệu về đột biến gen MSH6 ở người bệnh mắc hội chứng Lynch ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sobocińska J, Kolenda T, Teresiak A, et al. Diagnostics of Mutations in MMR/EPCAM Genes and Their Role in the Treatment and Care of Patients with Lynch Syndrome. *Diagnostics*. 2020;10(10):786. doi:10.3390/diagnostics10100786
2. MSH6 - DNA mismatch repair protein Msh6 - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt. Accessed August 28, 2022. <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P52701/entry#function>
3. Gradia S, Acharya S, Fishel R. The human mismatch recognition complex hMSH2-hMSH6 functions as a novel molecular switch. *Cell*. 1997;91(7):995-1005. doi:10.1016/s0092-8674(00)80490-0
4. Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al. Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet*. 1999;23(2):142-144. doi:10.1038/13773
5. Roberts ME, Jackson SA, Susswein LR, et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2018;20(10):1167-1174. doi:10.1038/gim.2017.254
6. InSiGHT Classifications. Accessed May 16, 2023. <http://www.insight-database.org/classifications/index.html?gene=MSH6&variant=c.1483C%3ET&protein=>
7. NM_000179:c.1483C>T SNV | hg38. Accessed May 16, 2023. https://varsome.com/variant/hg38/NM_000179%3Ac.1483C%3ET?annotation-mode=germline

SO SÁNH ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG GIỮA 2 NHÓM PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TÚI MẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM TÚI MẬT CẤP DO SỎI VÀO HAI THỜI ĐIỂM TRƯỚC 72 GIỜ VÀ SAU 72 GIỜ

Huỳnh Thanh Long¹, Nguyễn Thiện Đức¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm túi mật cấp do sỏi (VTMCDS) là một trong những cấp cứu ngoại tiêu hóa thường gặp và bệnh nhân (BN) vào viện với nhiều bệnh cảnh, triệu chứng và thời điểm khác nhau. Điều này ảnh hưởng đến thời điểm cụ thể chỉ định phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu các BN đã được chẩn đoán là VTMCDS đã phẫu thuật nội soi cắt túi mật tại Bệnh viện Bình Dân từ tháng 12/2021 đến tháng 06/2022. Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn sẽ được phân làm 2 nhóm: nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật trước 72 giờ (nhóm I) và nhóm phẫu thuật cắt túi mật sau 72 giờ (nhóm II). **Kết quả:** Có 161 trường hợp VTMCDS được phẫu thuật nội soi cắt túi mật thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với các đặc điểm: 55 bệnh nhân nam (34%) và 106 bệnh nhân nữ (66%); trung bình $48,9 \pm 13,8$ tuổi, 83 BN (51,6%) được phẫu thuật sau 72 giờ tính từ lúc có triệu chứng đầu tiên. Số BN ở nhóm I có triệu chứng đau hạ sườn phải cao hơn nhóm II ($p < 0,05$). Nhóm I có men gan tăng gấp nhiều hơn ở nhóm II ($p = 0,01$). **Kết luận:** VTMCDS thường gặp với đặc điểm đau vùng hạ sườn phải, men gan tăng gấp nhiều hơn ở nhóm mổ trước 72 giờ. Chẩn đoán sớm tình

trạng VTMCDS giúp người bệnh được điều trị kịp thời.

Từ khóa: Viêm túi mật cấp do sỏi, phẫu thuật nội soi cắt túi mật, mổ trước 72 giờ.

SUMMARY

COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE CHOLECYSTITIS BETWEEN 2 GROUPS LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY BEFORE 72 HOURS HOSPITALIZED AND AFTER 72 HOURS HOSPITALIZED

Background: Acute cholecystitis is one of the common gastrointestinal emergencies and patients are admitted to the hospital with many different conditions, symptoms and times. This affects the specific timing of surgery. **Subjects and methods:** Retrospective study of patients who were diagnosed as acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy at Binh Dan Hospital from December 2021 to June 2022. Eligible patients were divided into 2 groups: laparoscopic cholecystectomy before 72 hours hospitalized (group I) and cholecystectomy after 72 hours hospitalized (group II). **Results:** There were 161 cases of acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy meeting the sampling criteria with the following characteristics: 55 male patients (34%) and 106 female patients (66%); average 48.9 ± 13.8 years old, 83 patients (51.6%) had surgery after 72 hours from the first symptom. The number of patients in group I with symptoms of right upper

¹Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thanh Long

Email: bs.huynhlong1967@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 18/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

quadrant pain was higher than in group II ($p < 0.05$). Group I had increased liver enzymes more common in group II ($p = 0.01$).

Conclusion: Acute cholecystitis is common with right lower quadrant pain, liver enzymes increased more often in the group of surgery before 72 hours. Early diagnosis of acute cholecystitis helps patients receive timely treatment.

Keywords: Acute cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, surgery before 72 hours.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm túi mật cấp do sỏi (VTMCDS) là một trong những cấp cứu ngoại tiêu hóa thường gặp, bệnh gặp ở cả nam và nữ, đa số ở độ tuổi trung niên và người lớn tuổi, nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, có thể gây ra những biến chứng nghiêm trọng như: viêm túi mật mủ hoại tử, áp xe túi mật, viêm phúc mạc mật, sốc nhiễm trùng,... thậm chí tử vong 6-8. Trong các phương pháp điều trị VTMCDS thì phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt túi mật, từ khi ra đời cho đến nay, vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng vì đây là phương pháp điều trị triệt để và đạt kết quả tốt với tỷ lệ biến chứng thấp nhất, ít đau sau mổ cho bệnh nhân (BN), thời gian nằm viện ngắn,... Trên thế giới và trong nước, cũng đã có nhiều nghiên cứu về kết quả của PTNS điều trị VTMCDS và hầu hết các phẫu thuật viên đều khẳng định những ưu việt của phương pháp này.

Tuy nhiên, PTNS cắt túi mật trong điều trị VTMCDS vẫn có những nhược điểm như: thời gian mổ thường kéo dài hơn mổ mở, tỷ lệ tai biến, biến chứng tuy thấp nhưng nếu xảy ra thường nghiêm trọng, khó sửa chữa, tỷ lệ chuyển mổ mở còn cao và đây vẫn là loại phẫu thuật khó, đòi hỏi phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm. Hơn nữa, trong thực tiễn

lâm sàng, khi BN VTMCDS vào viện với nhiều bệnh cảnh, triệu chứng và thời điểm khác nhau hoặc BN có bệnh lý nội khoa đi kèm, cản trở về vấn đề gây mê hồi sức thì chỉ định PTNS cắt túi mật có thể phải trì hoãn để đảm bảo an toàn. Do đó việc chẩn đoán đúng và kịp thời giai đoạn VTMCDS theo hướng dẫn của Tokyo Guidelines 2018 có ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Thời điểm cụ thể chỉ định phẫu thuật vẫn chưa thống nhất rõ ràng. Hiện nay, đa số các bệnh viện (BV) và cơ sở y tế nước ta đều áp dụng theo hướng dẫn của Tokyo Guidelines 2018: mốc thời gian đưa ra chỉ định PTNS cắt túi mật cho BN VTMCDS tốt nhất là trước 72 giờ từ khi có triệu chứng đầu tiên. Trong nước cũng đã có không ít công trình nghiên cứu về kết quả ứng dụng PTNS điều trị VTMCDS nhưng chưa nhiều tác giả báo cáo về thời điểm thích hợp để phẫu thuật, vốn là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng kết quả điều trị VTMCDS.

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa 2 nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi vào hai thời điểm trước 72 giờ và sau 72 giờ” với hai mục tiêu sau:

- So sánh đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi vào hai thời điểm trước 72 giờ và sau 72 giờ.

- So sánh cận lâm sàng giữa 2 nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi vào hai thời điểm trước 72 giờ và sau 72 giờ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Nghiên cứu mô tả hồi cứu các trường hợp (TH) đã được chẩn đoán là VTMCDS đã PTNS cắt túi mật tại Bệnh

viện Bình Dân từ tháng 12/2021 đến tháng 06/2022 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Được chẩn đoán viêm túi mật cấp do sỏi dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán của Tokyo Guideline 2018.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau mổ xác định là viêm túi mật cấp.

- Được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt túi mật trong cùng đợt nhập viện.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân viêm túi mật cấp do sỏi có sỏi đường mật trong và ngoài gan, u đường mật, u tụy, u dạ dày kèm theo.

2.2. Phương pháp tiến hành

Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn sẽ được phân làm 2 nhóm dựa trên thời điểm được phẫu thuật nội soi cắt túi mật:

- Nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật trước 72 giờ (nhóm I): được tính từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc được phẫu thuật là dưới hoặc bằng 72 giờ, còn gọi là nhóm phẫu thuật sớm.

- Nhóm phẫu thuật cắt túi mật sau 72 giờ (nhóm II): được tính từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc được phẫu thuật là trên 72 giờ, còn gọi là nhóm phẫu thuật trì hoãn.

Hồi cứu qua hồ sơ cũ của các đối tượng nghiên cứu và lập bệnh án nghiên cứu ghi nhận biến số:

- Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới tính, thời điểm phẫu thuật (Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến khi được PTNS cắt túi mật), triệu chứng lâm sàng (đau bụng, sốt, nghiệm pháp Murphy, mass hạ sườn phải), tiền sử bệnh (phẫu thuật, bệnh lý nội – ngoại khoa)

- Đặc điểm cận lâm sàng: số lượng bạch cầu, AST/ALT, Bilirubin toàn phần, siêu âm và chụp cắt lớp vi tính (MSCT) có cản quang (hình ảnh: túi mật to, vách túi mật, dịch quanh túi mật, dịch ổ bụng).

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022, tại bệnh viện Bình Dân, chúng tôi thu thập được 161 trường hợp viêm túi mật cấp do sỏi được phẫu thuật nội soi cắt túi mật thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu; trong đó có 78 trường hợp mổ trước 72 giờ (Nhóm I) và 83 trường hợp mổ sau 72 giờ (Nhóm II).

3.1. Đặc điểm lâm sàng chẩn đoán VTMCDS

Giới tính: có 55 bệnh nhân nam (34%) và 106 bệnh nhân nữ (66%)

Bảng 3.1. Phân bố giới tính trong mỗi nhóm nghiên cứu (n = 161)

Nhóm bệnh nhân	Nhóm I (≤ 72 giờ)	Nhóm II (> 72 giờ)	p
Nam	20 (25,6%)	35 (42,1%)	0,027
Nữ	58 (74,4%)	48 (57,9%)	

(phép kiểm Chi bình phương)

Nhận xét: Thời điểm phẫu thuật tính từ lúc khởi phát ở bệnh nhân VTMCDS trong nghiên cứu của chúng tôi có liên quan về mặt thống kê đến giới tính của bệnh nhân ($p < 0,05$).

Tuổi: Tuổi trung bình là $48,9 \pm 13,8$ tuổi; tuổi trung vị là 49, trong đó bệnh nhân lớn tuổi nhất là 82 tuổi, trẻ nhất là 20 tuổi và độ tuổi thường gặp nhất là 40 – 60 tuổi.

Bảng 3.2. Phân bố tuổi trong mỗi nhóm nghiên cứu (n = 161)

Nhóm bệnh nhân	Nhóm I (≤ 72 giờ)	Nhóm II (> 72 giờ)	p
Tuổi trung bình	48,1	49,6	0,477
Số bệnh nhân	78	83	

(phép kiểm t cho hai số trung bình của hai nhóm độc lập)

Nhận xét: Như vậy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến lúc bệnh nhân được phẫu thuật với độ tuổi của bệnh nhân ($p > 0,05$).

Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phẫu thuật

Hầu hết BN trong nghiên cứu có thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc được phẫu thuật dưới 100 giờ (4,2 ngày).

Trong nghiên cứu, có 83 BN (51,6%) được phẫu thuật sau 72 giờ tính từ lúc có triệu chứng đầu tiên. Có 2 trường hợp được phẫu thuật sau ngày 10, trong đó 1 BN có bệnh nội khoa đi kèm nặng cần phải điều trị ổn định trước mổ (tăng huyết áp, đái tháo đường kiểm soát kém) và 1 BN nhập viện cấp cứu vào ngày 10 sau khi khởi phát đau.

Tiền căn:

Bảng 3.3. Tiền căn (n = 161)

Tiền căn	Số BN	Tỷ lệ (%)
Nội khoa	97	60,2
Tăng huyết áp	45	46,4
Đái tháo đường type 2	22	22,6

Nhận xét: Nhóm I có ít BN có bệnh lý nội khoa kèm theo hơn nhóm II tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). (phép kiểm Chi bình phương)

Triệu chứng cơ năng

Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng (n = 161)

Triệu chứng		Nhóm bệnh nhân			p
		Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Vị trí đau bụng	Hạ sườn phải	70 (43,5%)	44 (56,4%)	26 (31,3%)	0,001
	Thượng vị	3 (1,9%)	1 (1,3%)	2 (2,4%)	1
	Hạ sườn phải và thượng vị	88 (54,7%)	33 (42,3%)	55 (66,2%)	0,002

Nhận xét: Triệu chứng đau bụng âm ỉ hạ sườn phải và đau cả hai vị trí hạ sườn phải, thượng vị xuất hiện ở phần lớn các BN, số BN ở nhóm I có triệu chứng đau hạ sườn phải cao hơn nhóm II trong khi số BN ở

nhóm II có triệu chứng đau cả hai nơi cao hơn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). (phép kiểm Chi bình phương)

Triệu chứng thực thể

Bảng 3.5. Thân nhiệt trung bình trong mỗi nhóm nghiên cứu

	Nhóm I (≤ 72 giờ)	Nhóm II (> 72 giờ)	p
Thân nhiệt trung bình	38,2 ⁰ C	37,9 ⁰ C	0,306

(phép kiểm t cho hai số trung bình của hai nhóm độc lập)

Nhận xét: Nhiệt độ trung bình của BN tại thời điểm nhập viện là 37,9⁰C. Có 113 BN (70,2%) sốt khi nhập viện (nhiệt độ $> 37,7^0$ C). Nhóm BN có thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến lúc mổ trước 72 giờ có thân nhiệt trung bình cao hơn nhóm BN sau 72 giờ tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.6. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng	Nhóm bệnh nhân			p
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Ấn điểm Murphy đau	125 (77,6%)	61 (78,2%)	64 (77,1%)	0,867
Sờ thấy túi mật	51 (31,7%)	23 (29,4%)	28 (33,7%)	0,563
Phản ứng thành bụng	20 (12,4%)	8 (10,2%)	12 (14,4%)	0,419

(phép kiểm Chi bình phương)

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận triệu chứng thực thể thường gặp nhất là ấn điểm Murphy đau, chiếm 77,6% các trường hợp, hai triệu chứng thường gặp tiếp theo là khám sờ thấy túi mật căng to (31,7%) và phản ứng thành bụng (12,4%). Ngoài ra, có hai trường hợp ít gặp là 1 TH vàng da và 1 TH không có triệu chứng bất thường khi khám và đều rơi vào nhóm BN mổ sau 72 giờ; tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng chẩn đoán VTMCDS

Bạch cầu máu

Hơn một nửa BN nhập viện có bạch cầu máu tăng cao (52,8%), trong đó số BN có bạch cầu tăng > 15 K/ μ L là 13 BN (8,1%), tăng chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính, gặp ở 62,1% các trường hợp.

Chỉ số bạch cầu máu lúc nhập viện ở hai nhóm BN nhìn chung là khá tương đồng. Số BN có bạch cầu máu tăng > 15 K/ μ L gặp ở nhóm mổ sau 72 giờ nhiều hơn nhóm I tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Sinh hóa máu

Bảng 3.7. Xét nghiệm máu

		Nhóm bệnh nhân			p
		Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Số lượng bạch cầu máu	< 10 K/ μ L	76 (47,2%)	37 (47,4%)	39 (47%)	0,955
	10 – 15 K/ μ L	72 (44,7%)	37 (47,4%)	35 (42,1%)	0,502
	> 15 K/ μ L	13 (8,1%)	4 (5,1%)	9 (10,8%)	0,25
	Bạch cầu đa nhân trung tính $> 80\%$	100 (62,1%)	50 (64,1%)	50 (60,2%)	0,614
Sinh hóa máu	Tăng AST/ALT	32 (19,9%)	9 (11,5%)	23 (27,7%)	0,01
	Tăng Bilirubin máu	45 (28%)	17 (21,8%)	28 (33,7%)	0,092

(phép kiểm Chi bình phương)

Nhận xét: Phần lớn BN có men gan trong giới hạn bình thường (80,1%), có 28% các BN có tăng Bilirubin máu. Trong số các BN có men gan tăng, nhóm mổ sau 72 giờ có 23 TH, nhiều hơn nhóm trước 72 giờ, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$).

Đặc điểm trên siêu âm bụng

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được chỉ định làm siêu âm bụng để đánh giá tình trạng túi mật viêm cũng như ổ bụng.

Bảng 3.8. Hình ảnh viêm túi mật cấp do sỏi trên siêu âm

Hình ảnh siêu âm		Nhóm bệnh nhân			p
		Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Túi mật căng to		95 (59%)	50 (64,1%)	45 (54,2%)	0,202
Dày thành túi mật ≥ 4 mm		154 (95,7%)	75 (96,1%)	79 (95,1%)	0,762
Sỏi túi mật	Có	157 (97,5%)	77 (98,7%)	80 (96,3%)	0,621
	Không	4 (2,5%)	1 (1,2%)	3 (3,6%)	
Dịch quanh túi mật		33 (20,5%)	14 (17,9%)	19 (22,9%)	0,437
Dịch ổ bụng		6 (3,7%)	4 (5,1%)	2 (2,4%)	0,432

(phép kiểm Chi bình phương)

Nhận xét: Trong 161 bệnh nhân, có 4 trường hợp siêu âm bụng không thấy sỏi do đó độ nhạy của siêu âm trong nghiên cứu này là 97,5%, 4 trường hợp này sau đó đều được tiến hành chụp CT bụng và đều phát hiện có sỏi túi mật. Theo đó, siêu âm ghi nhận hình ảnh túi mật căng to trong 95/161 TH (59%), có dịch quanh túi mật trong 33 TH (20,5%), có dịch ổ bụng là 6 TH (3,7%), dày thành túi mật gặp trong đa số TH (95,7%). Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa về đặc điểm siêu âm bụng giữa hai nhóm bệnh nhân mổ trước và sau 72 giờ.

Đặc điểm trên CT scan bụng

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 23 bệnh nhân (8 bệnh nhân trong nhóm I và 15

bệnh nhân trong nhóm II) được chụp CT scan bụng vì có 4 trường hợp trước đó siêu âm bụng không thấy sỏi túi mật để khẳng định chẩn đoán VTMCDs cũng như loại trừ TH có sỏi ống mật chủ đi kèm. Tất cả 23 bệnh nhân được chụp CT scan bụng đều có ít nhất hai trong các đặc điểm biểu hiện VTMCDs như: dày thành túi mật, thâm nhiễm mỡ, tụ dịch quanh túi mật hay mất liên tục thành túi mật); 100% các trường hợp đều ghi nhận có sỏi túi mật trên CT scan.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng chẩn đoán VTMCDs

Tuổi

Bảng 4.1. So sánh tuổi trung bình trong các nghiên cứu

Tác giả	Quốc gia	Tuổi trung bình
Rouf G. và cs ¹	Hoa Kỳ	39,8
Phạm Văn Cường ²	Việt Nam	54,8
Chúng tôi	Việt Nam	48,9

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 49, tuổi trung bình là 48,9 cao hơn độ tuổi trung bình của bệnh lý viêm túi mật cấp trên thế giới (xấp xỉ 40 tuổi). Tuy nhiên, so với một số tác giả tại Việt Nam với độ tuổi VTMCDS là khoảng 50 – 60 tuổi thì độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

Khi phân tích yếu tố tuổi giữa nhóm BN được mổ trước và sau 72 giờ, tác giả Syed báo cáo từ năm 2005 đến 2009, có 95.523 BN được chia làm 3 nhóm theo thời gian khởi phát bệnh: 0 – 1 ngày, 2 – 5 ngày, 6 – 10 ngày thì có sự khác biệt về độ tuổi trung bình lần lượt là 48,5; 55,2; 62,9 tuổi³. Phần lớn các nghiên cứu chỉ ra rằng BN lớn tuổi thường nhập viện và được điều trị trễ hơn nhưng BN trẻ tuổi, lý do là người lớn tuổi thường có các triệu chứng mơ hồ, hay bị che lấp các bệnh lý nội khoa khác. Ngược lại, nghiên cứu của Masayaki⁴ cho thấy độ tuổi trung bình giữa nhóm BN phẫu thuật trước và sau 72 giờ không có sự khác biệt đáng kể và có nhận xét: tuổi cao không phải là yếu tố quyết định mức độ nặng của bệnh, nhưng là yếu tố cần quan tâm khi chỉ định điều trị và tiên lượng bệnh.

Giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN nữ gần gấp đôi số BN nam (66% so với 34%), trong hai nhóm BN mổ trước và sau 72 giờ thì BN nữ cũng chiếm đa số trong mỗi nhóm, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,027$); điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác: đa số những BN nhập viện vì VTMCDS là nữ giới⁵. Như vậy trong phần lớn các nghiên cứu thì tỷ lệ nữ giới có xu hướng nhiều hơn nam giới. Điều này có thể giải thích là do progesterone tăng

lên khi có thai làm túi mật co bóp kém gây ứ đọng mật, estrogen làm giảm hoạt động các enzyme gan kéo theo giảm tổng hợp và tiết acid mật và tăng độ bão hòa cholesterol trong mật dẫn đến xu hướng tạo sỏi túi mật ở nữ giới cao hơn và hậu quả là tỷ lệ VTMCDS ở nữ cao hơn nam giới. Phụ nữ càng sinh đẻ nhiều lần thì tỷ lệ mắc bệnh càng tăng.

Thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 83 BN (51,6%) được phẫu thuật sau 72 giờ tính từ khi khởi phát triệu chứng đầu tiên. Tất cả BN khi nhập viện đều được nhanh chóng chẩn đoán và làm xét nghiệm để tiến hành phẫu thuật khi có chỉ định. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như tác giả Vũ Bích Hạnh⁶ qua 60 BN được PTNS cắt túi mật do VTMCDS ghi nhận có đến 71,6% TH được can thiệp sau 72 giờ. Tuy nhiên, Lê Quang Minh⁷ nghiên cứu 158 BN VTMCDS được PTNS cắt túi mật tại học viện quân y Hà Nội lại ghi nhận ngược lại, có 79,1% được điều trị sớm trước 72 giờ và 20,9% sau 72 giờ.

Đối với VTMCDS, thời điểm vào viện ảnh hưởng nhiều đến kết quả phẫu thuật vì bệnh diễn biến cấp tính, mức độ tổn thương của túi mật có thể thay đổi theo giờ. Chúng tôi đồng quan điểm với nhiều tác giả lấy thời điểm 72 giờ sau khi có triệu chứng đầu tiên làm mốc, để dự đoán BN nhập viện còn trong giai đoạn đầu của viêm cấp hay không và tiên lượng nguy cơ xảy ra biến chứng ở mức độ nào. Như vậy, thời điểm can thiệp thay đổi tùy theo nghiên cứu và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như quy trình chẩn đoán, hướng xử trí cũng như tình trạng của bệnh nhân.

Tiền căn

Các bệnh kèm theo chủ yếu là bệnh lý nội khoa mạn tính có ảnh hưởng nhiều đến thời điểm nhập viện cũng như thời điểm phẫu thuật. Những bệnh lý này có thể khiến bệnh nhân nhập viện muộn, điều trị muộn do phải điều chỉnh các rối loạn toàn thân. Như đối với BN đái tháo đường, cần phải điều chỉnh mức đường huyết về bình thường hoặc gần bình thường mới đảm bảo an toàn cho BN trong và sau phẫu thuật. Những bệnh lý như tăng huyết áp, thiếu máu cơ tim, suy thận sẽ ảnh hưởng đến phân loại ASA trước khi phẫu thuật. Do đó, các tác giả đều khuyến cáo nên đánh giá cụ thể mức độ ảnh hưởng của các bệnh lý kèm theo và điều chỉnh về mức an toàn cho bệnh nhân. Tại Việt Nam, Nguyễn Văn Hải ⁵ nghiên cứu về cắt túi mật nội soi ở BN VTMCDs cũng nhận xét bệnh nội khoa đi kèm ở người lớn tuổi cũng là vấn đề làm cho phẫu thuật viên e ngại khi lựa chọn PTNS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 trường hợp BN nữ, 80 tuổi, được chẩn đoán VTMCDs trên cơn tăng huyết áp cấp cứu, đái tháo đường typ II đã được điều chỉnh các bệnh kèm theo trong 7 ngày, sau đó mới được PTNS cắt túi mật. Tuy còn có nhiều tranh cãi trong vấn đề này, song chúng tôi nhận thấy rằng, những bệnh nhân có bệnh lý kèm theo thường dễ bị bỏ sót các dấu hiệu VTMCDs, khiến BN nhập viện trễ; và những BN này nên được điều chỉnh tình trạng toàn thân trước khi được PTNS cắt túi mật để đảm bảo an toàn hơn cho BN.

1. Triệu chứng cơ năng

Đau bụng là triệu chứng luôn được đề cập đến trong VTMCDs, đây là lý do đầu

tiên và cũng là lý do chính khiến BN phải nhập viện. Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% BN nhập viện vì đau bụng. Cơn đau có thể điển hình (cơn đau quặn gan) hoặc không điển hình (đau thượng vị, đau âm ỉ...). Có 70 BN chỉ đau hạ sườn phải (43,5%), đau cả hạ sườn phải và thượng vị 88 BN (54,7%), đặc biệt có 3 BN (1,9%) khởi phát ban đầu chỉ đau vùng thượng vị, sau đó mới đau lan ra xung quanh, điều này rất dễ đánh lạc hướng chẩn đoán ban đầu của thầy thuốc. Nghiên cứu của Hoàng Mạnh An ⁸ cho thấy 100% BN nhập viện vì đau bụng, trong đó chủ yếu đau hạ sườn phải hoặc kết hợp cả đau thượng vị.

Thân nhiệt

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: 113 TH (70,2%) có sốt lúc nhập viện, trong đó 75 TH (46,5%) sốt cao (nhiệt độ $\geq 38^{\circ}\text{C}$). So sánh dấu hiệu sốt với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hải ⁵ 57,6%, kết quả của chúng tôi cao hơn các tác giả này. Thân nhiệt được ghi nhận ngay tại thời điểm BN vừa được nhập viện. Sốt là một triệu chứng toàn thân báo hiệu tình trạng nhiễm trùng. VTMCDs là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính do đó thân nhiệt có liên quan đến thời gian mắc bệnh của BN. Nhiệt độ cơ thể biểu hiện tình trạng phản ứng của cơ thể lại với các tác nhân gây nhiễm khuẩn, do đó trong VTMCDs, BN thường có sốt và/hoặc vẻ mặt nhiễm trùng kèm nhất là nếu BN nhập viện trễ. Trong nghiên cứu của Masayaki ⁴, ghi nhận thân nhiệt của bệnh nhân giữa hai nhóm mổ trước và sau 72 giờ lần lượt là $38,2^{\circ}\text{C}$ và 38°C , không có sự khác biệt đáng kể. Kết quả này cũng tương tự như chúng tôi. (bảng 3.5)

Triệu chứng thực thể

Về dấu hiệu ấn điểm Murphy đau, trong trường hợp khám không sờ thấy túi mật thì điểm túi mật ấn đau rất có giá trị trong chẩn đoán. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dấu hiệu thực thể thường gặp nhất là ấn điểm túi mật đau với 125 BN (77,6%). Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hải ⁵ 100% (66 BN). Kết quả các nghiên cứu cho thấy dấu hiệu điểm túi mật ấn đau gặp tỷ lệ khá cao trong viêm túi mật cấp do sỏi; và đây là một dấu hiệu quan trọng cần chú ý khi thăm khám vì điểm túi mật chỉ đau khi túi mật bị viêm, cường độ đau phụ thuộc vào mức độ tổn thương của túi mật, nếu điểm túi mật đau kết hợp với phản ứng thành bụng hạ sườn phải thì nên nghĩ đến viêm túi mật cấp đã có biến chứng như: viêm mủ, hoại tử, thủng hoặc đe dọa thủng.

Trong nghiên cứu chúng tôi có 51 BN (31,7%) túi mật to được phát hiện qua thăm khám lâm sàng. Về dấu hiệu phản ứng thành bụng, phản ứng thành bụng ở hạ sườn phải thường báo hiệu một VTMCDs nặng, có thể hoặc đã có biến chứng như viêm mủ, hoại tử, thủng túi mật gây viêm phúc mạc mật. Chúng tôi gặp 20 BN (12,4%) có phản ứng thành bụng hạ sườn phải, trong đó có 8 BN thuộc nhóm I và 12 BN thuộc nhóm II, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Khi so sánh với tác giả: tỷ lệ có phản ứng thành bụng trong nghiên cứu Nguyễn Văn Hải ⁵ là 13,6%, Vũ Bích Hạnh ⁶ là 16,7% và Lê Quang Minh ⁷ là 61,4%; có thể thấy các TH viêm nhiễm nặng của túi mật trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các tác giả này.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng chẩn đoán VTMCDs

Bạch cầu máu

Công thức máu là một trong các xét nghiệm được chỉ định ngay tại thời điểm nhập viện, nhất là bệnh nhân nhập cấp cứu. Trong đó, số lượng bạch cầu máu thể hiện tình trạng viêm và nhiễm trùng của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có bạch cầu máu tăng $> 10 \text{ K}/\mu\text{L}$ là 52,8% (bảng 3.7), kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác, nhìn chung tỷ lệ bạch cầu $> 10 \text{ K}/\mu\text{L}$ dao động từ 50,9% - 90,8% giữa các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Phạm Văn Cường ² thì chủ yếu BN VTMCDs nhập viện có số lượng bạch cầu máu $> 10 \text{ K}/\mu\text{L}$ (38,56%). Như vậy tỷ lệ bạch cầu không tăng quá cao ngay cả trong các trường hợp viêm túi mật hoại tử. Khi so sánh giữa hai nhóm trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy số lượng bạch cầu máu trung bình khác biệt không ý nghĩa thống kê. Điều này có thể được giải thích rằng ở BN nhóm II có tỷ lệ sử dụng kháng sinh trước mổ cao hơn nhóm I và điều này làm bạch cầu máu phản ánh không chính xác tình trạng nhiễm trùng nữa.

Sinh hóa máu

Trong nghiên cứu, có 19,9% trường hợp BN tăng men gan, kết quả này tương đương với các nghiên cứu tại Việt Nam như tác giả Nguyễn Văn Hải ⁵, Lê Quang Minh ⁷ với chỉ số men gan tăng chỉ trong khoảng 13 – 40%. Tuy nhiên, lựa chọn chỉ số men gan bao nhiêu để làm ngưỡng tăng vẫn có nhiều thay đổi trong các nghiên cứu. Do đó, tỷ lệ men gan còn có nhiều khác biệt giữa các nghiên cứu và mang tính chất tham khảo.

Tăng men gan là một trong những biểu hiện của tổn thương tế bào gan. Nguyên nhân của tăng men gan trong VTMCDs có thể là

do hiện tượng đáp ứng viêm toàn thân mà gan là một cơ quan bị ảnh hưởng làm tế bào gan hoại tử gây nên tăng men gan, do gan chỉ bị ảnh hưởng một phần nên men gan chỉ tăng ở mức độ nhẹ. Người ta nhận thấy rằng men gan trong các trường hợp này sẽ về bình thường 2 – 4 tuần sau khi cắt túi mật và điều trị viêm nhiễm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các BN ở nhóm II có men gan tăng nhiều hơn nhóm I và có sự liên quan có ý nghĩa với $p < 0,05$ (bảng 3.8). Men gan tăng có ảnh hưởng đáng kể đến việc tiên lượng túi mật bị viêm mủ hoặc hoại tử và tỷ lệ phải để lại một phần túi mật hoặc chuyển mổ mở là cao hơn đáng kể và thời gian nằm viện cũng dài hơn.

Đặc điểm trên siêu âm bụng

Siêu âm bụng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán sỏi túi mật nói chung và VTMCDS nói riêng. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả những bệnh nhân đều được siêu âm ít nhất 1 lần sau khi nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 97,5% phát hiện sỏi túi mật. Kích thước túi mật: túi mật được xem là lớn khi chiều dài ≥ 80 mm, chiều rộng ≥ 40 mm. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ túi mật lớn căng to là 59%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu khác dao động từ 84,6 - 100%. Độ dày của thành túi mật: tỷ lệ thành túi mật dày ≥ 4 mm của chúng tôi là 95,7%, Lê Quang Minh là 100%⁷, Vũ Bích Hạnh thành túi mật dày hơn 3 mm là 100%⁶. Dịch quanh túi mật là do xuất tiết nhiều dịch rỉ viêm quanh túi mật hay do hiện tượng thấm mật phúc mạc hay viêm phúc mạc mật. Phát hiện dịch quanh túi mật trên siêu âm của chúng tôi là 20,5% thấp hơn tác giả Vũ Bích Hạnh: 46,6%⁶. Điều này có thể là do tình

trạng viêm nhiễm của chúng tôi không nặng nề như phần lớn các tác giả khác. Như vậy, tuy còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như chất lượng hình ảnh máy siêu âm, kinh nghiệm của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, siêu âm vẫn thể hiện ưu điểm chẩn đoán chính xác sỏi túi mật và có giá trị trong chẩn đoán VTMCDS với độ đặc hiệu và độ nhạy tương đối cao. Là một phương án chẩn đoán hình ảnh được thực hiện thường quy từ tuyến y tế cơ sở đến các bệnh viện tuyến trung ương, góp phần quan trọng vào việc chẩn đoán VTMCDS ở giai đoạn sớm để có kế hoạch can thiệp kịp thời.

Đặc điểm trên CT scan bụng

CT bụng dùng trong nghiên cứu của chúng tôi cho các trường hợp mà hình ảnh siêu âm không phát hiện có sỏi túi mật rõ ràng, hoặc nghi ngờ có biến chứng hay sỏi đường mật chính kèm theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 23 trường hợp (14,3%) được chỉ định chụp CT bụng. Tất cả các trường hợp đều có ≥ 2 tiêu chuẩn biểu hiện VTMCDS như: dày thành túi mật, thâm nhiễm mỡ, tụ dịch quanh túi mật hay mất liên tục thành túi mật. Do đó độ nhạy của CT bụng trong chẩn đoán VTMCDS đạt 100%. Phạm Văn Cường² nhận định có 100% trường hợp đều phát hiện sỏi mật khi chụp CT bụng, trong đó 31% sỏi túi mật đơn thuần, 8,8% có sỏi túi mật kèm sỏi đường mật, 26,9% có sỏi đường mật ngoài gan. Như vậy CT bụng ngoài phát hiện VTMCDS còn giúp phát hiện tình huống có kèm sỏi đường mật chính, đây là một ưu thế của CT bụng so với siêu âm bụng.

V. KẾT LUẬN

Viêm túi mật cấp do sỏi là một trong những cấp cứu thường gặp với đặc điểm đau

vùng hạ sườn phải gặp ở nhóm mổ trước 72 giờ nhiều hơn có men gan tăng gặp nhiều hơn ở nhóm mổ sau 72 giờ. Siêu âm bụng có giá trị chẩn đoán cao trong VTMCDs. Chẩn đoán sớm tình trạng VTMCDs giúp người bệnh được điều trị kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gul R, Dar RA, Sheikh RA, Salroo NA, Matoo AR, Wani SH.** Comparison of early and delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: experience from a single center. *North American journal of medical sciences.* 2013;5(7):414.
2. **Phạm Văn Cường, Trịnh Hồng Sơn, Lê Trung Hải.** Nghiên cứu ứng dụng qui trình chẩn đoán và điều trị phẫu thuật sỏi mật tại các tỉnh biên giới và miền núi phía Bắc. 2016;Đại học Y Hà Nội, Hà Nội
3. **Zafar SN, Obirize A, Adesibikan B, Cornwell EE, Fullum TM, Tran DD.** Optimal time for early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *JAMA surgery.* 2015;150(2):129-136.
4. **Ohta M, Iwashita Y, Yada K, et al.** Operative timing of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis in a Japanese institute. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2012;16(1):65.
5. **Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Tuấn.** Kết quả của cắt túi mật nội soi trong viêm túi mật cấp do sỏi. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2005;9(2):tr. 109-113.
6. **Vũ Bích Hạnh.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật nội soi cắt túi mật trong điều trị viêm túi mật cấp do sỏi. 2010;Học viện Quân y
7. **Lê Quang Minh.** Nghiên cứu chỉ định và đánh giá kết quả điều trị viêm túi mật cấp bằng phẫu thuật cắt túi mật nội soi. *Luận án tiến sĩ y học.* 2013;Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, Hà Nội
8. **Hoàng Mạnh An.** Đánh giá kết quả điều trị viêm túi mật cấp do sỏi bằng phẫu thuật cắt túi mật nội soi. *Tạp chí Y Dược học quân sự.* 2009;34(4):tr. 81-85.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP KHỚP GIẢ XƯƠNG ĐÒN: CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Đặng Hoàng Anh¹, Nguyễn Ảnh Sang², Phạm Thị Hiếu³

TÓM TẮT

Một bệnh nhân nữ, 46 tuổi, bị ngã chấn thương gãy xương đòn trái đã được phẫu thuật kết xương đòn bằng kim Kirschner và vòng thép cách nhập viện hơn 10 năm, sau đó đã được rút kim Kirschner, vòng thép chưa được tháo bỏ. Không may là, bệnh nhân bị khớp giả xương đòn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng bị khớp giả sau phẫu thuật kết xương điều trị gãy xương đòn để bàn luận về các yếu tố nguy cơ và phương pháp điều trị cho ca bệnh.

SUMMARY

A CASE REPORT: RISK FACTORS AND TREATMENT NONUNION MIDSHAFT CLAVICLE

A 46-year-old woman, presented with her left clavicle fracture after a trauma, and treated by a Kirschner wire and steel ring more than 10 years before, and then a Kirschner wire had removed, but the steel ring was not removed. Unfortunately, the patient has a nonunion. We report a clinical case who has a nonunion midshaft clavicle after surgery to treat this fracture to discuss the risk factors and treatment of case.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy xương đòn là chấn thương phổ biến và được báo cáo là chiếm 2% đến 5% tổng số ca gãy xương ở người trưởng thành. Gãy xương đòn không liền là một biến chứng ít gặp. Người ta đã xác định rằng việc không liền xương đòn có thể dẫn đến suy giảm chức năng khớp vai [3]. Khớp giả xương đòn nếu không được can thiệp thì xương đòn sẽ không có khả năng liền vì vậy với trường hợp đã được chẩn đoán khớp giả xương đòn thì phẫu thuật nên được chỉ định điều trị.

II. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, Lê Thị K.H., sinh năm 1976. Vào viện ngày 06 tháng 09 năm 2022 với lý do đau vai trái.

Qua hỏi bệnh, bệnh nhân cho biết có tiền sử phẫu thuật kết xương đòn bên trái hơn 10 năm trước, đã tháo dụng cụ sau đó 6 tháng. Từ đó thỉnh thoảng cảm thấy đau ở vùng vai, nhưng không đi khám. Khoảng vài ngày nay, không ghi nhận chấn thương vùng vai bên trái, thấy đau vùng đòn trái, nên đi khám kiểm tra, phát hiện bị khớp giả xương đòn, nhập viện để điều trị.

Trên lâm sàng, sẹo cũ mặt trên xương đòn trái lành tốt, không xì rò. Sờ thấy xương đòn trái mất liên tục. Vận động vai trái hạn chế do đau. Cảm giác da căng tay - bàn tay trái bình thường. Mạch quay bên trái bắt rõ, đầu ngón hồng.

Hình ảnh X-quang cho thấy bị khớp giả xương đòn trái, còn phương tiện kết xương cũ là vòng thép.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Bệnh viện Quân y 175

³Trường Cao đẳng Hậu Cần 2

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ảnh Sang

SĐT: 0909308658

Email: dr.anhsang@gmail.com

Ngày nhận bài: 01/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 21/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023



Hình 1: Hình ảnh X-quang ngực của người bệnh

Chúng tôi giải thích cho bệnh nhân sẽ được phẫu thuật tháo vòng thép còn sót, làm mới ổ gãy, lấy xương mào chậu ghép xương, nắn chỉnh kết xương nẹp vít bên trong. Tại phòng mổ, chúng tôi tiến hành rạch da 16 cm dọc mặt trên vùng đòn trái, bóc tách lớp dưới da, thấy ổ khớp giả 1/3 giữa xương đòn trái di lệch, còn vòng thép nằm ở đầu ngoại vi. Tiến hành bơm rửa, làm sạch, thấy đoạn

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

xương thiếu khoảng 3,5cm. Sau đó, rạch da 6-7cm vùng trước xương chậu bên trái từ gai chậu trước trên để lấy đoạn xương chậu khoảng 3cm x 1cm, bôi sáp xương cầm máu. Sau khi khoang lòng tủy làm mới hai đầu xương, định hình mảnh ghép, tiến hành cố định xương và mảnh ghép bằng nẹp vít khóa, và bổ sung thêm xương nhân tạo.



Hình 2: Hình ảnh X-quang khớp vai trái sau phẫu thuật

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

Bệnh nhân được hẹn tái khám sau 3 tuần để tập vật lý trị liệu.

Sau mổ 6 tháng, người bệnh đến tái khám với biểu hiện vui vẻ hơn vì vận động đã được cải thiện nhiều hơn trước, ngủ không bị ảnh hưởng bởi đau, làm được các công việc nhiều hơn lúc trước mổ, dạng vai và gập vai trong giới hạn từ 151° - 180° , xoay ngoài và xoay trong 70° .



Hình 3: Hình ảnh X-quang khớp vai trái sau phẫu thuật 6 tháng

(Nguồn: Từ liệu nghiên cứu của tác giả)

III. BÀN LUẬN

3.1. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến khớp giả

Không liền xương là quá trình liền xương bình thường không thành công [7], ổ gãy đó sẽ trở thành khớp giả. Kể từ khi thực hiện điều trị kết xương ban đầu thì thời gian 6 tháng vẫn được coi là kinh điển với ổ gãy xương chi trên. Nếu thời hạn quá 6 tháng mà xương bị gãy vẫn chưa liền, thì gọi là “Khớp giả”, biến chứng chậm liền xương và khớp giả theo thống kê cho thấy chiếm tỉ lệ 5-10% các trường hợp gãy thân xương dài [1]. Năm 1986, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ đã đề xuất một định nghĩa về sự không liền xương đối với gãy thân xương dài là không thể lành lại sau 9 tháng mà

không có tiến triển nào trong 3 tháng trước đó [7].

Gãy xương đòn không liền là một biến chứng ít gặp, theo báo cáo tỉ lệ này dao động trong khoảng 1% - 4,5% trong số các trường hợp gãy xương đòn [5]. Tuy nhiên, gần đây, tỉ lệ không liền xương trong gãy thân xương đòn được báo cáo lên đến 15% [2].

Vai trò của sự ổn định cơ học trong quá trình lành xương đã được thảo luận bởi nhiều nghiên cứu. Mô hình thành tại ổ gãy bình thường trải qua một quá trình biệt hóa dần dần thông qua mô hạt, mô xơ và sụn cho đến khi xương được hình thành và lấp đầy khoảng trống ổ gãy xương. Thiếu đi sự ổn định tại ổ gãy, bất động không đủ vững, dụng cụ kết xương không đảm bảo sẽ ảnh hưởng

đến quá trình lành xương [7]. Có báo cáo cho biết tình trạng di lệch, mức độ vỡ vụn của ổ gãy, xương đòn bị thu ngắn hơn 15mm đã được chứng minh là làm tăng tỉ lệ không liền xương, và điều trị không phẫu thuật đối với gãy xương đòn Neer loại II dẫn đến tỉ lệ không liền xương từ 22% đến 33%, có thể là do mức độ di lệch lớn đối với tổn thương này [3].

Bên cạnh đó, các yếu tố sinh học làm thay đổi khả năng hình thành hoặc đáp ứng bình thường của mô lành xương tại ổ gãy. Chúng hoạt động bằng cách hạn chế quá trình chữa lành nói chung hoặc ảnh hưởng đến các bước cần thiết để tạo xương. Nhiều yếu tố được xác định như thiếu vitamin D, rối loạn chức năng tuyến giáp, tuyến cận giáp và tuyến thượng thận, hút thuốc, thuốc chống chuyển hóa, nhiễm trùng, thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và thuốc dùng để tăng mật độ xương bằng cách ngăn chặn tái hấp thu xương (bisphosphonates) [7]. Mạch máu nuôi dưỡng kém cũng ảnh hưởng đến

tốc độ và chất lượng của quá trình hình thành xương. Bất kỳ mô lành nào cũng cần được cung cấp máu và tất cả các ổ gãy đều làm gián đoạn việc cung cấp máu cho xương và mô mềm ở một mức độ nào đó; năng lượng càng lớn, sự gián đoạn càng lớn. Thêm nữa, tình trạng sức khỏe của bệnh nhân cũng có thể dẫn đến giảm tưới máu mô nếu mắc phải bệnh lý mạch máu mạn tính hoặc cấp tính, hút thuốc và tiểu đường [7].

Các yếu tố bệnh nhân cũng liên quan đến khả năng liền xương kém và sự phát triển của tình trạng không liền xương. Nhiều người không thể tránh được việc ngừng hút thuốc và dùng các thuốc chống viêm không steroid có thể là những thay đổi sinh học quan trọng gây ảnh hưởng đến quá trình liền xương [7]. Một số nghiên cứu tổng hợp [3],[5],[7] đã chỉ ra rằng tuổi cao hơn, nữ giới, việc không tuân thủ các hướng dẫn sau phẫu thuật, làm việc chịu tải trọng không phù hợp là một yếu tố quan trọng dẫn đến quá trình liền xương kém.

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ dẫn đến không liền xương.

Các yếu tố cơ học	
1. Ổ gãy không ổn định, có khuyết hổng giữa ổ gãy, phần mềm chèn vào ổ gãy	2. Bất động ổ gãy không đủ vững
3. Dụng cụ kết xương không đảm bảo	4. Ổ gãy phức tạp, nhiều mảnh vỡ nát
Các yếu tố sinh học	
1. Nhiễm khuẩn	2. Suy dinh dưỡng, thiếu Vitamin D
3. Thiếu mạch máu nuôi dưỡng	4. Các thuốc sử dụng: thuốc chống chuyển hóa, thuốc chống viêm không steroid, thuốc dùng để tăng mật độ xương...
Các yếu tố người bệnh	
1. Tuổi cao	2. Nữ giới
3. Vận động, mang vác, chịu tải trọng quá mức làm bất động ổ gãy không vững	4. Không tuân thủ hướng dẫn điều trị: Hút thuốc lá, dùng thuốc
5. Bệnh lý toàn thân: Đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận...	

3.2. Phương pháp điều trị

Có nhiều phương pháp điều trị khớp giả được đề cập [1]:

- Kéo dài thời gian để các phương tiện cố định: Bột, khung cố định ngoại vi, nẹp vít,... Tuy nhiên, hiện nay, các tác giả đều nhận thấy rằng việc kéo dài thời gian cố định, ít giá trị trong việc liền xương của ổ khớp giả, mặt khác có thể gây các biến chứng như cứng khớp, teo cơ. Trong trường hợp này, việc còn vòng thép chưa lấy không có tác dụng cố định, nên cần phải lấy bỏ khi phẫu thuật điều trị khớp giả.

- Phương pháp bóc vỏ xương là phương pháp để điều trị khớp giả kinh điển, được Robert Judet, mô tả lần đầu tiên vào năm 1962, và công bố kết quả vào năm 1972. Ưu điểm nổi bật của phương pháp này là ghép xương bằng nguồn xương ghép tại chỗ mà các mảnh ghép vẫn được nuôi dưỡng, có thể áp dụng được với các khớp giả vô khuẩn có phần mềm, sẹo xấu, dính. Chính nhờ các mảnh ghép được nuôi dưỡng đã làm tăng khả năng liền xương, và giảm nguy cơ nhiễm trùng bùng phát tại chỗ ghép. Tuy nhiên, phương pháp đòi hỏi bác sĩ phẫu thuật phải có kinh nghiệm, và không áp dụng cho khớp giả mất đoạn xương lớn quá 1 cm, khớp giả thừa xương nghiêm trọng, ống tuỷ rộng, thành xương cứng teo mỏng, đầu xương bị teo nhọn.

- Phương pháp kích thích điện và sóng siêu âm cũng có các báo cáo điều trị, nhưng hường thu được kết quả rất hạn chế và hiện nay, hầu như không sử dụng để điều trị khớp giả thân xương dài trên lâm sàng.

- Phương pháp ghép các vật liệu sinh học thay thế xương ghép. Hạn chế của phương pháp này là mảnh ghép không có khả năng sinh xương, gây phản ứng miễn dịch đào

thải, và có nguy cơ lây các mầm bệnh nên trên lâm sàng ít được áp dụng.

- Phương pháp khoan xuyên xương qua ổ khớp giả, ghép tế bào gốc tủy xương qua các đường hầm. Ưu điểm của phương pháp này là một phương pháp tương đối đơn giản, ít xâm lấn, có thể được áp dụng đơn thuần hoặc phối hợp để điều trị khớp giả thân xương dài với kết quả khả quan, đặc biệt trong những trường hợp sau gãy hờ cũ, tiền sử nhiễm khuẩn, phần mềm xấu hoặc thất bại sau những phương pháp khác. Tuy nhiên cũng có điểm hạn chế là cần đồ dùng, trang thiết bị để có thể tiến hành tách, lưu trữ, bảo quản khối dịch tủy xương và thực hiện thí nghiệm về tế bào.

Trong ca lâm sàng, chúng tôi áp dụng phương pháp kết hợp xương bằng nẹp vít với ghép xương tự thân trong điều trị khớp giả xương đòn. Ưu điểm phương pháp này là do không có nguy cơ thải hồi mảnh ghép, có sự tương hợp sinh học hoàn hảo nên quá trình ghép xương tự thân vào vị trí khuyết hổng xương thường đạt hiệu quả cao cho sự tái tạo xương, đồng thời có thể nắn chỉnh xương đòn theo hình thể giải phẫu [6]. Ngoài ra, khi sử dụng nẹp vít, có thể nén ép các đầu xương và mảnh ghép giúp tăng khả năng tiếp xúc, hạn chế khoảng trống làm ảnh hưởng đến quá trình liền xương.

Trong ghép xương tự thân, có nhiều nguồn xương để sử dụng, nhưng mỗi loại xương có những thuận lợi và hạn chế nhất định. Có báo cáo [2] chỉ ra rằng mảnh ghép xương mào chậu được sử dụng để bắc cầu các khuyết xương từ 2,5 cm đến 3 cm. Mảnh ghép mạch máu, đòi hỏi chuyên môn vi phẫu thuật, được dành riêng để phục hồi chiều dài cho các khuyết tật xương lớn hơn 3 cm và các trường hợp can thiệp phẫu thuật trước đó đã thất bại. Tuy nhiên, hiện tại, không có sự

đồng thuận liệu các trường hợp khuyết tật xương lớn hơn 3 cm có thể được điều trị bằng mảnh ghép xương mào chậu hay không. Trong nghiên cứu thuần tập của Fleur AE van der Burg (2023), tất cả 5 bệnh nhân bị không liền xương ở thân xương đòn với ổ khuyết xương lớn, sau can thiệp đã cho thấy sự liền xương trên phim Xquang trong thời gian theo dõi trung bình là 13 tháng. Tất cả các bệnh nhân đều có sự cải thiện các triệu chứng. Tác giả kết luận rằng việc sử dụng mảnh ghép xương mào chậu để khôi phục chiều dài của xương đòn không liền ở các khuyết tật lên đến 6 cm là một quy trình an toàn với tỉ lệ thành công cao. Bên cạnh đó, mảnh ghép xương chậu có thể tân tạo mạch máu nhanh, việc lấy xương thường dễ hơn các vị trí khác như xương sườn, xương vai, xương ức. Vì lẽ đó, chúng tôi chọn dùng mảnh xương mào chậu để ghép xương.

Đồng thời để thúc đẩy quá trình tân tạo xương, chúng tôi có sử dụng xương nhân tạo tổng hợp Hydroxyapatite (HA) và Beta-Tricalcium Phosphate (β -TCP) dạng hạt ghép vào xung quanh chỗ nối giữa đầu xương và mảnh ghép. Biphasic Calcium Phosphate là hỗn hợp giữa HA và β -TCP. Trong đó, β -TCP được xem là cấu trúc liên kết với nhau cho phép tạo mạch máu và xương xâm nhập vào chất thay thế xương. Độ hòa tan và tỉ lệ mol của Canxi với Photpho của β -TCP gần với tỉ lệ mol của khoáng xương, điều này giúp cho β -TCP được tái cấu trúc thành xương. Thành phần hóa học và cấu trúc xốp của các hạt xương nhân tạo cho phép thích ứng với chu kỳ tu sửa liên tục của xương khỏe mạnh. Tùy thuộc vào thể chất và độ tuổi của bệnh nhân cũng như vị trí và kích thước của khiếm khuyết xương, các hạt được tái tạo hoàn toàn thành xương trong vòng 6 – 18 tháng [4].

IV. KẾT LUẬN

Gãy xương đòn là loại gãy xương thường gặp, trong đó khớp giả xương đòn là một trong các biến chứng của tổn thương, tuy nhiên đây là loại biến chứng ít gặp sau khi phẫu thuật kết xương đòn. Việc điều trị khớp giả xương đòn bằng phương pháp phẫu thuật và chăm sóc sau mổ yêu cầu người phẫu thuật viên phải hiểu các yếu tố nguy cơ, phương pháp và chỉ định kỹ thuật điều trị nhằm khôi phục lại giải phẫu cũng như chức năng của khớp vai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Bá Toàn** (2018), Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc tủy xương điều trị khớp giả thân xương dài chi trên, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
2. **Fleur AE van der Burg** (2023), “Large segmental defects in midshaft clavicle nonunion treated with autologous tricortical iliac crest bone graft”, *Shoulder & Elbow*, vol. 15 (1), pp. 45-53.
3. **Martetschläger F.** (2013), “Management of clavicle nonunion and malunion”, *J Shoulder Elbow Surg*, vol. 22 (6), pp. 862-868.
4. **MATHYS European Orthopaedics** (2020), “CyclIOS granules and preforms: Synthetic bone substitute”, *Preservation in motion*.
5. **Riggenbach M.D.** (2011), “Open reduction and internal fixation of clavicular nonunions with allograft bone substitute”, *Int J Shoulder Surg*, vol. 5 (3), pp. 61-67.
6. **Sood A.** (2015), “Reconstruction of a Complex Metacarpal Shaft Fracture With Segmental Bone Loss Using Autologous Iliac Crest Bone Graft”, *Eplasty*, vol. 15, ic47.
7. **Smith R.M.** (2018), “Aseptic nonunion”, *AO Principles of Fracture Management*, vol. 1 (5), pp. 513-528.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BẢO TỒN CHẤN THƯƠNG THẬN KÍN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI VÀ BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Trần Quốc Hoà^{1,2}, Đỗ Ích Định^{1,2}, Ngô Xuân Khoa^{1,2}

TÓM TẮT

Điều trị bảo tồn luôn được đặt lên vai trò trung tâm trong chấn thương thận kín. Đặc biệt với sự phát triển và phổ biến của chụp cắt lớp vi tính cũng như các kỹ thuật can thiệp ít xâm lấn như nút mạch thận chọn lọc, phẫu thuật nội soi giúp gia tăng tỉ lệ và hiệu quả điều trị bảo tồn chấn thương thận kín. Nghiên cứu hồi cứu, lấy mẫu thuận tiện bao gồm 67 bệnh nhân được điều trị bảo tồn thận chấn thương tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội và bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ năm 2017 đến năm 2019. **Kết quả:** Nam giới chiếm đa số với 86,6%, độ tuổi trung bình $37 \pm 16,78$. Các triệu chứng của bệnh nhân khi nhập viện gồm đái máu chiếm 82%, đau hố thắt lưng đầy đau gấp 92,5%, sốc khi nhập viện gặp ở 7% các trường hợp. Có 59,7 % bệnh nhân có tổn thương phổi hợp, 49,2 chấn thương thận độ IV. Trong đó có 59,7 % được điều trị nội bảo tồn, 26,9% được nút mạch thận chọn lọc, phẫu thuật bảo tồn thận là 13,4%. Theo dõi trong điều trị có 61,2% đái máu, thiếu máu chiếm 37,4%, tụ dịch thắt lưng 44,8%, sốt 9%. Có 2 bệnh nhân cần dẫn lưu khối tụ dịch dưới siêu âm, 4 bệnh nhân cần đặt sonde niệu quản bàng quang ngược dòng, 11,9% các trường hợp cần truyền máu trong 24h đầu sau chấn thương và 17,9% cần truyền máu

sau 24h. Đa phần bệnh nhân có kết quả điều trị tốt chiếm 62,7% và khá chiếm 34,3%. Thời gian nằm viện trung bình là $8,2 \pm 5,4$ ngày.

SUMMARY

RESULTS OF NONOPERATIVE MANAGEMENT FOR RENAL TRAUMA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL AND VIETDUC UNIVERSITY HOSPITAL

The nonoperative approach is always the center of renal trauma management, especially with the development and prevalence of contrast-enhanced computed tomography, as well as minimally invasive procedures such as selective renal artery embolization and laparoscopy, which help increase the rate and effectiveness of conservative treatment for renal trauma. A retrospective study was conducted on 67 patients treated for renal trauma at Ha Noi Medical University Hospital and Viet Duc University Hospital from 2017 to 2019. **Results:** Men accounted for the majority with 86.6% and the average age was 37 ± 16.78 . Patients' symptoms included hematuria, accounting for 82%, palpable mass accounting for 92.5%, and shock upon admission accounting for 7% of cases. 59.7% of patients had associated trauma, and 49.2% had grade IV kidney injuries. Among them, 59.7% were treated with observation, 26.9% underwent selective renal artery embolization, and 13.4% underwent renal salvage surgery. During treatment, 61.2% of patients had hematuria, 37.4% had anemia, 44.8% had urinary extravasation and urinoma,

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quốc Hoà

Email: bshoadhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 29/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

and 9% had a fever. Two patients required ultrasound-guided drainage of perirenal fluid, and four patients required retrograde ureteral catheterization. 11.9% of cases required blood transfusions within 24 hours after injury, and 17.9% required blood transfusions after 24 hours. Most patients had good treatment outcomes, accounting for 62.7%, and fair outcomes accounted for 34.3%. The average hospital stay was 8.2 ± 5.4 days.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương thận là bệnh lý thường gặp nhất trong chấn thương các cơ quan tiết niệu và chiếm 8-10% chấn thương vùng bụng, chiếm từ 1-5% trong tất cả các chấn thương.¹¹ Chẩn đoán chấn thương thận dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó chụp cắt lớp vi tính đóng một vai trò quan trọng không những trong chẩn đoán xác định mà còn đưa ra phân độ chấn thương thận nhanh chóng chính xác. Dựa vào hình ảnh chụp cắt lớp vi tính để phân độ chấn thương thận theo Hội phẫu thuật chấn thương Mỹ - AAST đã giúp xác định rõ, chính xác mức độ nặng nhẹ chấn thương thận để có được thái độ xử trí phù hợp. Điều trị bảo tồn đóng vai trò trung tâm trong chấn thương thận kín bao gồm điều trị nội theo dõi, can thiệp nút mạch thận chọn lọc, và các phương pháp phẫu thuật bảo tồn thận chấn thương (mổ mở và phẫu thuật nội soi). Nghiên cứu của chúng tôi tổng kết lại kết quả điều trị bảo tồn chấn thương thận kín tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội và bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong giai đoạn 2017-2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu. Các bệnh nhân có chẩn đoán chấn thương thận, được điều trị bảo tồn tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong thời gian từ 1/2017 đến tháng 12/2019 được lựa chọn. Lấy mẫu thuận tiện, không xác suất, bao gồm tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán chấn thương thận kín được điều trị bảo tồn, gồm nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa, can thiệp nút mạch thận và phẫu thuật bảo tồn thận. Có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Số liệu được nhập và quản lý, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Mọi thông tin thu thập được đảm bảo tính bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 67 bệnh nhân chấn thương thận kín được điều trị bảo tồn. Nam giới chiếm đa số với 86,6%, độ tuổi trung bình $37 \pm 16,78$. Nguyên nhân gây chấn thương thận đa phần là tai nạn giao thông chiếm 83,5%. Các triệu chứng của bệnh nhân khi nhập viện gồm đau bụng chiếm 82% và không tương xứng với mức độ nặng của chấn thương thận, đau hố thắt lưng đầy đau chiếm 92,5%, sốc khi nhập viện gặp ở 7% các trường hợp. Kết quả điều trị tốt có 42 (62,7%) khá có 23 (34,3%) trung bình có 2 (3,3%). Thời gian nằm viện trung bình là $8,2 \pm 5,4$ ngày.

Bảng 1. Các tổn thương phối hợp của bệnh nhân chấn thương thận.

Các tổn thương phối hợp	Số lượng	Tỷ lệ %
CT tạng đặc	21	31,3
CT tạng rỗng	2	3
CT sọ não	2	3
CT cột sống	14	20,9
Gãy xương chi	26	38,8
CT ngực kín	11	16,4
Số BN có tổn thương phối hợp	40	59,7

Bảng 2. Phân độ chấn thương thận trên CLVT theo AAST 2018

Phân độ chấn thương thận trên CLVT	Số lượng	Tỷ lệ
Độ I	3	4,5%
Độ II	11	16,4%
Độ III	16	23,9%
Độ IV	33	49,2%
Độ V	4	6%
Tổng	67	100%

Bảng 3. Các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Số lượng	Tỷ lệ
Điều trị nội bảo tồn	40	59,7%
Điều trị bảo tồn có nút mạch thận chọn lọc	18	26,9%
Phẫu thuật	9	13,4 %

Bảng 4. Diễn biến lâm sàng của BN theo phương pháp điều trị

Các diễn biến trong quá trình điều trị	Điều trị nội bảo tồn	Điều trị bảo tồn có nút mạch thận chọn lọc	Phẫu thuật	Tổng 67 (100%)
Đái máu	27 (40,3%)	9 (13,4%)	5 (7,5%)	41 (61,2%)
Thiếu máu	10 (15%)	9 (13,4%)	6 (9%)	25 (37,4%)
Tụ dịch thất lưng	16 (23,9%)	8 (11,9%)	6 (9%)	30 (44,8%)
Sốt	4 (6%)	0 (0%)	2 (3%)	6 (9%)

Bảng 5. Can thiệp trong quá trình điều trị

Can thiệp trong quá trình điều trị	Số lượng	Tỷ lệ
Dẫn lưu khối máu tụ nước tiểu dưới hướng dẫn siêu âm	2	3 %
Đặt sonde niệu quản bàng quang ngược dòng	4	6 %

Bảng 6. Truyền máu trong quá trình điều trị bệnh nhân chấn thương thận

Đặc điểm truyền máu của bệnh nhân chấn thương thận		Số lượng	Tỉ lệ	Đơn vị máu trung bình (mỗi trường hợp)
Theo thời điểm truyền máu	BN được truyền máu trong 24h đầu sau chấn thương thận	8	11,9	2,25 ± 0,46
	BN được truyền máu sau 24h	12	17,9	3,25 ± 2,63
Theo phương pháp điều trị	Điều trị nội bảo tồn	5	7,5	3,2 ± 1,3
	Nút mạch thận chọn lọc	9	13,4	3,6 ± 2,9
	Phẫu thuật	4	6	2,3 ± 0,5

Bảng 7. Xử lý thương tổn trong phẫu thuật bảo tồn thận

Xử lý thương tổn chính trong phẫu thuật	Phẫu thuật nội soi	Phẫu thuật mở	Tổng
Lấy máu tụ sau phúc mạc, cầm máu	2	1	3
Khâu đường vỡ nhu mô thận	1	1	2
Cắt phần thận vỡ	0	0	0
Cắt bao xơ, giải phóng nhu mô thận	2	0	2
Xử lý tổn thương mạch thận	0	2	2
Đặt JJ niệu quản	1	1	2
Xử lý tổn thương thận bệnh lý	1	2	3

IV. BÀN LUẬN

Điều trị chấn thương thận hiện nay có xu hướng chung là bảo tồn thận tối đa bao gồm điều trị nội khoa, can thiệp xâm lấn tối thiểu và phẫu thuật bảo tồn. Với mục tiêu thống nhất là bảo tồn thận tối đa đặt lên hàng đầu, cùng với giảm thiểu nguy cơ các biến chứng.

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $37 \pm 16,78$ tuổi. Độ tuổi này thường gặp trong CT nhất vì là độ tuổi học tập, lao động tham gia phương tiện giao thông chính. Trong nghiên cứu của Trần Quốc Hòa¹ năm 2019 độ tuổi trung bình là $31,67 \pm 15,56$, của Hoàng Long là $31,95 \pm 14,59$.³ Nghiên cứu phân tích tổng hợp của Andrea Mingoli công bố năm 2017 với cỡ mẫu 13824 BN cho thấy độ tuổi trung bình của chấn thương thận là 32,7 tuổi.⁷ Tỷ lệ gặp ở nam giới chiếm đa số với 86,6%. Trong các nguyên nhân thì tai nạn giao thông chiếm hàng đầu với tỷ lệ 83,5%.

Các tổn thương phối hợp không chỉ làm gia tăng mức độ nặng của chấn thương thận mà còn gây khó khăn trong chẩn đoán. Nghiên cứu của chúng tôi gặp tổn thương phối hợp tới 59,7% và chủ yếu là do tai nạn giao thông. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Hoàng Long với tỷ lệ chấn thương phối hợp là 62,9%, nghiên cứu của Trần Quốc Hòa là 45,72%.^{1,3} Trong các tổn thương phối hợp, các chấn thương tạng đặc như gan, lách, tụy chiếm tỷ lệ 31,3%, đây là các tổn thương đi kèm rất nặng, vừa làm khó khăn trong việc chẩn đoán, vừa rất khó để có thể phân biệt bệnh cảnh của chấn thương thận đơn thuần nặng có tụ máu lớn sau phúc mạc với chảy máu trong ổ bụng do các chấn thương gan, lách gây ra. Biểu hiện lâm sàng chấn thương thận thường bị che lấp do bệnh cảnh đa chấn thương và tình trạng sốc. Khi đó, chẩn đoán hình ảnh cần được chỉ định sớm để có thể đánh giá tổng thể các tổn

thương nhanh chóng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, máu đại thể gặp trong 82% các trường hợp. Máu không tương xứng với mức độ nặng của chấn thương thận với $p = 0,373 (> 0,05)$. Mặc dù nó là dấu hiệu phổ biến của chấn thương thận, các nghiên cứu đã xác định rằng không có mối quan hệ tuyệt đối giữa sự có mặt, vắng mặt, hoặc mức độ máu và mức độ nghiêm trọng của chấn thương thận.⁴ Theo Gourgiotis tỷ lệ BN máu là 96,4%.⁴ Tụ máu ổ thất lưng gặp trong 92,5% các trường hợp, đây là triệu chứng lâm sàng có ý nghĩa, giúp chẩn đoán và theo dõi diễn biến của chảy máu của chấn thương thận.

Cắt lớp vi tính giúp phân loại rất chính xác tổn thương và mức độ nặng của chấn thương thận cũng như các tổn thương trong ổ bụng đi kèm. Trong nghiên cứu của chúng tôi các tổn thương trên CLVT thường gặp nhất là tụ máu quanh thận chiếm tỷ lệ 89,6% và ổ giập vỡ nhu mô gặp trong 95,5% các trường hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 67 thận chấn thương gặp nhiều nhất là

độ IV chiếm 49,2%, độ I và độ V gặp ít hơn với 4,5% và 6%. Đặc biệt tổn thương thoát thuốc thì động mạch gặp ở 18/67 trường hợp, chiếm 26,9%, và cả 18 trường hợp được xử lý bằng nút mạch. Như vậy, các hình ảnh trên CLVT có vai trò quan trọng trong việc đưa ra phương án điều trị. Theo McAninch, CLVT là phương tiện chẩn đoán rất ý nghĩa giúp phân loại chính xác thương tổn thận tới 90,8%, phân độ chấn thương thận theo AAST là yếu tố dự báo quan trọng nhất trong điều trị với 56,8% chấn thương thận độ IV và 100% chấn thương thận độ V được chỉ định phẫu thuật cấp cứu.⁶ Đặc biệt vai trò quan trọng bậc nhất của chụp cắt lớp vi tính là phát hiện được chấn thương cuống thận nặng cần phải can thiệp xử lý sớm, những tổn thương mạch thận đang chảy máu trong khi biểu hiện lâm sàng còn nghèo nàn không tương xứng. Chụp CLVT có thuốc cản quang trở thành phương pháp lựa chọn đầu tiên để đánh giá tổn thương hình thái và chức năng thận, đặc biệt là tình trạng nhu mô với độ chính xác cao 92,5%.¹

Bảng 8. Phân loại chấn thương thận theo AAST sửa đổi năm 2018

Độ	Tổn thương thận trên CLVT
I	Đụng dập nhu mô thận đơn thuần – Tụ máu dưới bao
II	Đường vỡ nhu mô thận < 1cm Tụ máu khu trú trong cân Gerota
III	Đường vỡ nhu mô thận > 1cm không lan tới đường bài xuất Tất cả các tổn thương thận độ thấp đi kèm với tổn thương mạch máu hoặc chảy máu thể hoạt động giới hạn trong cân Gerota
IV	Đường vỡ nhu mô thận lan tới đường bài xuất Rách bề thận hoặc đứt rời bề thận niệu quản Tổn thương hoặc nhồi máu động mạch hoặc tĩnh mạch phân thùy Chảy máu thể hoạt động vào khoang sau hoặc trong phúc mạc Thiếu máu thận hoặc phân thùy thận do huyết khối mà không có chảy máu thể hoạt động
V	Rách động mạch hoặc tĩnh mạch thận chính hoặc đứt rời cuống thận Thiếu máu thận hoàn toàn do chảy máu Vỡ thận phức tạp

Điều trị chấn thương thận đã trải qua nhiều giai đoạn với nhiều sự thay đổi trong quan điểm điều trị. Trước đây, phẫu thuật được chỉ định tương đối rộng rãi với các chấn thương thận mức độ nặng. Trong nghiên cứu của Santucci R.A. năm 2004 trên 2483 bệnh nhân thì chấn thương thận độ 2 có 15%, độ III có 76%, độ IV có 78% và độ V có 93% được thực hiện phẫu thuật.⁹ Tuy có thể cứu sống tính mạng bệnh nhân vỡ thận nặng tuy nhiên còn nhiều nhược điểm vì đây là một can thiệp nặng, phức tạp, có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh nhân với tỷ lệ cắt thận cao.¹⁰ Các nghiên cứu của về điều trị chấn thương thận tại bệnh viện Việt Đức trước năm 2000 cho thấy tỷ lệ mổ mở chiếm 42,2% và bảo tồn thận chỉ đạt 45,97%. Nghiên cứu gần đây thực hiện tại bệnh viện Việt Đức trên 302 BN chấn thương thận trong giai đoạn 2009 - 2013 cho thấy đã có tới 78,5% chấn thương thận được điều trị bảo tồn theo dõi với tỷ lệ thành công đạt 92,6%.² Trong nghiên cứu của chúng tôi có 40 (59,7%) bệnh nhân được điều trị nội khoa theo dõi đơn thuần. Ngoại trừ 2 trường hợp được chỉ định phẫu thuật cấp cứu trong 24h đầu sau tai nạn do chấn thương thận nặng, còn lại 65/67 (97%) bệnh nhân đều được hướng đến điều trị bảo tồn không phẫu thuật. Điều trị nội bảo tồn thành công ở hầu hết các trường hợp chấn thương thận độ I – II. Y văn cũng thống nhất điều trị theo dõi bảo tồn đối với phần lớn các chấn thương thận độ I, II. Đối với chấn thương thận độ cao, điều trị bảo tồn theo dõi cũng được chứng minh tính an toàn, hiệu quả.

Theo Hiệp hội Tiết niệu châu Âu (The European Association of Urology - EAU)

năm 2018, các trường hợp phát hiện trên CLVT các dạng chảy máu đang hoạt động dưới dạng các ổ giả phình hay thoát thuốc đều được thống nhất chỉ định nút mạch thận chọn lọc.⁸ Các dấu hiệu trên CLVT gồm thoát thuốc và khối máu tụ lớn (dày trên 25mm) nút nhánh mạch thận chọn lọc cũng đem lại kết quả tốt.⁵ Áp dụng can thiệp chụp và nút mạch thận chọn lọc được xem là trung tâm của điều trị bảo tồn không mổ chấn thương thận, có thể được chỉ định ở tất cả các phân độ thận chấn thương (theo phân độ AAST) và đặc biệt có lợi ích rõ ràng ở chấn thương thận độ cao (từ độ III đến độ V). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 18/67 bệnh nhân được thực hiện điều trị theo dõi kèm nút mạch thận chọn lọc. Trong đó chấn thương thận độ IV có 11 BN, độ III có 4 và độ II có 3 trường hợp. Không có trường hợp nào độ V hoặc độ I cần nút mạch thận chọn lọc. Trong đó không có trường hợp nào chảy máu tái diễn cần nút mạch thận lại hoặc can thiệp phẫu thuật. Có 9/18 trường hợp nút mạch thận chọn lọc cần truyền máu, trường hợp nhiều nhất cần truyền 11 đơn vị do đi kèm nhiều tổn thương phối hợp.

Nghiên cứu của chúng tôi có 9/67 trường hợp phẫu thuật chiếm 13,4%. Trong số đó có 2 BN được phẫu thuật cấp cứu trong 24 giờ đầu chiếm 3% gồm trường hợp chấn thương thận độ V tổn thương cuống mạch và trường hợp chấn thương thận độ IV theo dõi trong 24h đầu diễn biến lâm sàng xấu đi. Trường hợp tổn thương huyết khối động mạch thận (độ V) được chỉ định mổ cấp cứu ngay khi nhập viện. BN nam 33 tuổi, nhập viện sau tai nạn giao thông 2 giờ, trong bệnh cảnh đa chấn thương: chấn thương ngực kín – tràn

máu khí màng phổi phải, đưng dập các quai ruột và chấn thương thận phải. Tổn thương thận trên phim chụp CLVT là máu tụ quanh thận phải kèm theo huyết khối hoàn toàn thân chính động mạch thận phải sau vị trí xuất phát 8mm, nhu mô không ngấm thuốc sau tiêm thuốc cản quang, tương ứng với chấn thương thận độ V. Trường hợp được xử lý cắt đoạn động mạch đưng dập, ghép đoạn ĐMT vào động mạch chậu gốc bằng tĩnh mạch hiển đảo chiều. Kiểm tra bằng CLVT sau mổ 11 ngày cho thấy miệng nối mạch máu tốt, phần nhu mô ngấm thuốc tốt chiếm 45% thận tổn thương, phần còn lại dưới dạng đưng dập nhu mô cũ. Bệnh nhân ra viện sau 15 ngày điều trị trong tình trạng ổn định, chức năng thận bình thường. Trong nghiên cứu của Hoàng Long, có 8/23 (34,8%) chấn thương thận độ V bảo tồn được thận. Trong số đó có 3 trường hợp tổn thương động mạch thận được chỉ định ghép mạch thận và thận tự thân.³ Ghép thận tự thân sau chấn thương có thể thực hiện được trong cấp cứu về mặt chỉ định và kỹ thuật. Tuy nhiên thời gian thiếu máu nóng là yếu tố chính ảnh hưởng lớn đến tiên lượng hồi phục của thận chấn thương. Thời gian từ sau chấn thương đến khi phục hồi mạch máu nên trong khoảng từ 2-4 giờ và chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như tuổi, bệnh mạch máu, bệnh thận có từ trước, tình trạng toàn thân nặng và sự có mặt của động mạch thận phụ. Báo cáo của Maggio ghi nhận cơ hội phục hồi thành công mạch máu thận là 80% ở 12 giờ sẽ giảm còn 57% sau 18 giờ.

Đánh giá mức độ chảy máu dựa trên tình trạng huyết động, dấu hiệu đau và căng cứng thất lưng, mức độ đái máu và trên xét nghiệm

công thức máu. Nghiên cứu gặp đái máu trong quá trình điều trị chiếm 61,2% thấp hơn so với 82% ghi nhận tại thời điểm nhập viện. Truyền máu ở 18/67 bệnh nhân chiếm 26,9%, với lượng máu cần truyền trung bình là $3,17 \pm 2,18$ đơn vị. Trong đó có 8 trường hợp cần truyền máu trong 24h đầu sau chấn thương (Bảng 6). Sốt gặp 6/67 bệnh nhân trong quá trình điều trị (Bảng 4). Sốt kèm theo tụ dịch thất lưng là triệu chứng của nhiễm trùng khối máu tụ nước tiểu, cần phải can thiệp phẫu thuật hoặc thủ thuật. Diễn biến trong quá trình điều trị theo dõi bảo tồn có 6/67 trường hợp cần can thiệp thêm các thủ thuật dẫn lưu khối tụ dịch thất lưng dưới siêu âm hoặc đặt sonde niệu quản bàng quang ngược dòng cho kết quả khả quan.

Đánh giá kết quả điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi chia thành 4 mức dựa vào tiêu chí: Tốt: Bệnh nhân không có biến chứng và không cần can thiệp thêm thủ thuật, phẫu thuật, xét nghiệm máu Ure, creatin trong giới hạn bình thường và ra viện sau 5 ngày; Khá: BN có biến chứng trong quá trình điều trị, cần thêm các can thiệp thủ thuật. Xét nghiệm máu Ure, creatin trong giới hạn bình thường khi ra viện; Trung bình: có biến chứng trong quá trình điều trị hoặc cần can thiệp thủ thuật, cần phẫu thuật cắt thận chấn thương, thời gian nằm viện kéo dài. Bệnh nhân ra viện sau khi điều trị ổn định; Xấu: bệnh nhân nặng về hoặc tử vong. Nghiên cứu cho kết quả có 62,7% BN có kết quả tốt, 34,3% BN có kết quả khá, 3% kết quả trung bình, không có BN nào có kết quả xấu.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bảo tồn chấn thương thận là xu hướng tất yếu với sự ứng dụng rộng rãi của

cắt lớp vi tính và điều trị can thiệp ít xâm lấn và phẫu thuật bảo tồn thận, với kết quả điều trị khả quan, an toàn. Việc theo dõi sát các diễn biến trong quá trình điều trị rất quan trọng, giúp can thiệp đúng lúc các biến chứng, tiến triển của thận chấn thương, tăng cơ hội giữ được thận cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Quốc Hòa.** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị chấn thương thận. 2019. Đại học Y Hà Nội,
2. **Vũ Nguyễn Khải Ca, Hoàng Long, Đỗ Ngọc Sơn, Chu Văn Lâm, và Nguyễn Tiến Quyết.** Vai trò của phẫu thuật nội soi ổ bụng trong điều trị bảo tồn chấn thương thận độ IV. Tạp chí Y học Việt Nam. 2013.tháng 8-số đặc biệt / 2013, tập 2409: 2279-2287.
3. **Hoàng Long.** Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật bảo tồn chấn thương thận. 2008. Đại học Y Hà Nội,
4. **S Gourgiotis, Germanos S, Dimopoulos N, Vougas V, Anastasiou T, Baratsis S.** Renal injury: 5-year experience and literature review. Urologia Internationalis. 2006. 77(2):97-103.
5. **Cecilia Lanchon, Fiard Gaëlle, Arnoux Valentin, et al.** High grade blunt renal trauma: predictors of surgery and long-term outcomes of conservative management. A prospective single center study. The Journal of urology. 2016. 195(1):106-111.
6. **Jack W Mcaninch, Federle Michael P.** Evaluation of renal injuries with computerized tomography. The Journal of urology. 1982. 128(3):456-460.
7. **Andrea Mingoli, La Torre Marco, Migliori Emanuele, et al.** Operative and nonoperative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. Therapeutics and clinical risk management. 2017. 13:1127.
8. **N. Djakovic N.D. Kitrey, F.E. Kuehhas, N. Lumen, E. Serafetinidis, D.M. Sharma.** Urological Trauma Guidelines 2018. The European Association of Urology.
9. **RA Santucci, Wessells H, Bartsch G, et al.** Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU international. 2004. 93(7):937-954.
10. **R. A. Santucci, McAninch J. M.** Grade IV renal injuries: evaluation, treatment, and outcome. World journal of surgery. Dec 2001. 25(12):1565-1572.
11. **J. E. Terrier, Paparel P., Gadegbeku B., Ruffion A., Jenkins L. C., N'Diaye A.** Genitourinary injuries after traffic accidents: Analysis of a registry of 162,690 victims. The journal of trauma and acute care surgery. Jun 2017. 82(6):1087-1093. doi:10.1097/ta.0000000000001448.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN ĐỨT NGẪM HOÀN TOÀN GÂN ACHILLES

Nguyễn Văn Lượng¹, Nguyễn Vũ Tuấn Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương giải phẫu bệnh ở bệnh nhân đứt ngấm hoàn toàn gân Achilles do chấn thương. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả, không nhóm chứng trên 55 bệnh nhân trưởng thành được chẩn đoán xác định đứt ngấm hoàn toàn gân Achilles do chấn thương, được điều trị bằng phẫu thuật tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ tháng 1/2017 đến tháng 4/2023. **Kết quả:** Đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương gặp chủ yếu ở tuổi nam giới, tuổi trung niên, tuổi trung bình là 41,7 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 54/55. Tai nạn thể thao và sinh hoạt là 2 nguyên nhân chính chiếm tỷ lệ 70,91% và 20%. 100% BN có biểu hiện sưng đau vùng gót, sờ gân gót mất liên tục, mất gấp gan bàn chân. 100% BN có test Thompson (+). 100% BN mất liên tục gân gót trên MRI hoặc siêu âm. Hình ảnh nhô điểm bám ở xương gót gặp ở 3/55 BN. Hình ảnh biến dạng tam giác Kager gặp ở 35/55 BN; hình ảnh mở xương ở xương gót gặp ở 6/55 BN. Vị trí đứt hay gặp nhiều nhất là cách điểm bám tận xương gót từ 2-3 cm (chiếm 40%) và 3-4 cm (chiếm 36,36%). 55/55 BN có đầu gân đứt bị rách tướp; 8/55 BN có đầu gân đứt xơ cứng, thoái hóa. **Kết luận:** Đứt hoàn toàn gân

Achilles do chấn thương gặp chủ yếu ở tuổi trung niên. Tai nạn thể thao và sinh hoạt là 2 nguyên nhân chính. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu gồm: sưng đau vùng gót, sờ gân gót mất liên tục, mất gấp gan bàn chân, test Thompson (+). Vị trí đứt hay gặp nhiều nhất là cách điểm bám tận xương gót từ 2-4 cm.

Từ khóa: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đứt hoàn toàn gân Achilles.

SUMMARY

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF CLOSED COMPLETED RUPTURE OF ACHILLES TENDON

Objectives: To describe the clinical, subclinical, and pathology characteristics of patients with completed Achilles tendon rupture due to trauma. **Subjects and methods:** a descriptive study, without a control group on 55 adult patients with confirmed completed rupture of the Achilles tendon due to trauma, treated surgically at 108 Military Central Hospital from January 2017 to April 2024. **Results:** Completed rupture of the Achilles tendon due to trauma occurred mainly in middle age man, the mean age was 41.7 years. The male/female ratio was 54/55. Sports and daily life accidents were the two main causes accounting for 70.91% and 22.0%. 100% of patients showed pain and swelling in the heel, intermittent palpation of the Achilles tendon, and loss of plantar flexion. 100% of patients had the Thompson test (+). The most common fracture site was 2-3 cm from the calcaneal attachment point (40.0%) and 3-4 cm

¹Khoa Chấn thương Chỉnh hình tổng hợp, Bệnh viện TWQĐ 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Lượng

Email: luongnv108@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/06/2023

Ngày duyệt bài: 22/06/2023

(36.36%). 55/55 patients had torn tendon ends; 8/55 patients had sclerosis and degeneration at tendon ends. **Conclusion:** the closed completed Achilles tendon rupture due to trauma occurs mainly in middle age. Sports and daily life accidents were the two main causes. The main clinical manifestations included: pain and swelling in the heel area, intermittent palpation of the tendon, loss of plantar flexion, and the Thompson test (+). The most common ruptured region was 2-4 cm proximal from the calcaneal attachment.

Keywords: clinical and subclinical characteristics, completed rupture of the Achilles tendon.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đứt gân Achilles không thường gặp, năm 1996 Leppilahti và cộng sự (cs) [1] báo cáo tỷ lệ gặp đứt gân achilles ở Phần Lan từ 2-18/100.000 dân. Vị trí đứt thường ở vị trí cách điểm bám gân tại xương gót từ 2-6cm, đây là vùng được cấp máu kém nhất của gân Achille. Đứt gân Achilles hay gặp trong các chấn thương thể thao, vết thương do vật sắc nhọn trong tai nạn sinh hoạt, tai nạn lao động [2]. Đứt ngà gân Achilles có thể xảy ra trên nền viêm điểm bám gân gót mạn tính hoặc bệnh nhân goutte mạn. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: **“Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương giải phẫu ở bệnh nhân đứt ngà gân hoàn toàn gân Achilles do chấn thương”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định đứt ngà gân hoàn toàn gân Achilles do chấn thương, được điều trị bằng phẫu thuật tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ tháng 1/2017 đến tháng 4/2023.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định đứt ngà gân hoàn toàn gân Achilles do chấn thương dựa vào bệnh sử, triệu chứng lâm sàng, tổn thương trên phim chụp cộng hưởng từ, siêu âm và tổn thương trong mổ.

- Bệnh nhân được điều trị đứt hoàn toàn gân Achilles bằng phẫu thuật.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đứt gân Achilles không hoàn toàn.

- Có tiền sử can thiệp phẫu thuật gân Achilles hoặc có rối loạn vận động căng bàn chân do có tổn thương thần kinh hoặc dị tật.

- Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân không đầy đủ thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, không nhóm chứng.

Phương pháp nghiên cứu: BN được khai thác tiền sử, khám lâm sàng, chụp X quang cổ bàn chân thẳng nghiêng, siêu âm gân gót, chụp cộng hưởng từ trước mổ, được tiến hành phẫu thuật để điều trị.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Giới, tuổi, nguyên nhân chấn thương; Vị trí đứt gân: chân trái, chân phải; Thời gian từ khi bị chấn thương đến khi vào viện; Yếu tố nguy cơ: Tiểu đường, nghiện thuốc lá, goutte, viêm điểm bám gân gót, tiêm corticoid vào điểm bám gân gót, uống fluoroquinolones...

- Các dấu hiệu lâm sàng: Đau vùng gân gót; Sờ thấy khuyết gân, mất liên tục gân gót; Mất, giảm, hạn chế động tác gấp gan bàn chân; Test Thompson: dương tính, âm tính.

- Các dấu hiệu cận lâm sàng: Phim X quang cổ chân thẳng nghiêng; Phim cộng hưởng từ: Mất liên tục gân Achilles trên phim T1, giảm tín hiệu gân Achilles trên phim T2, đo khoảng cách từ vị trí mất liên

tục đến điểm bám gân tại xương gót; Siêu âm: Mất liên tục gân gót, đo khoảng cách từ vị trí mất liên tục đến điểm bám gân tại xương gót.

- Các tổn thương giải phẫu gân Achilles trong mổ: Rách bao gân Achilles; Hình thái

đứt gân Achilles: Gọn, rách tướp; Gân thoái hóa xơ chắc, khối urat...

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm phân bố theo lứa tuổi (n=55)

Lứa tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
18- 29 tuổi	8	14,5
30-49 tuổi	36	65,5
50-59 tuổi	6	10,9
60-69 tuổi	4	7,3
>70 tuổi	1	1,8
Tổng	55	100
$X \pm SD$	$41,7 \pm 6,9$	

Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình của BN đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương là $41,7 \pm 6,9$ tuổi. BN trẻ nhất là 22 tuổi, BN lớn tuổi nhất là 77 tuổi.

- BN đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương hay gặp nhất ở độ tuổi 30-49 tuổi, chiếm 65,5 % tổng số trường hợp. BN trên

50 tuổi có 11 trường hợp, chiếm 20 %.

Trong 55 BN nghiên cứu thì có 54 BN nam, 1 BN nữ.

Đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương trong nghiên cứu này gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm 98,18 % các trường hợp. Tỷ lệ nam/nữ là 54/55. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Nguyên nhân chấn thương (n=55)

STT	Nguyên nhân chấn thương	Số BN	Tỷ lệ %
1	Tai nạn giao thông	5	9,09
2	Tai nạn sinh hoạt	11	20
3	Chấn thương thể thao	39	70,91
4	Tổng số	55	100

Nhận xét:

- Chấn thương do nguyên nhân thể thao và tai nạn sinh hoạt là 2 nguyên nhân chủ yếu gây ra đứt ngà hoàn toàn gân Achilles, lần lượt là 70,91% và 20%, các nguyên nhân khác ít gặp hơn.

- Trong 39 BN bị đứt gân Achilles do thể thao, tỷ lệ đứt gân Achilles do chơi bóng đá,

bóng chuyền và tennis lần lượt là 34,54%, 18,18% và 16,36 %.

- Có 24 bệnh nhân (43,63%) trong nghiên cứu bị đứt gân Achilles bên trái, còn lại 31 bệnh nhân (56,37%) bị đứt gân Achilles phải, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng đứt hoàn toàn gân Achilles (n=55)

STT	Đặc điểm tổn thương	Số BN	Tỷ lệ %
1	Sưng nề	55	100
2	Đau vùng gân gót	55	100
3	Sờ thấy mất liên tục gân gót	55	100
4	Mất gấp gan bàn chân	55	100
5	Test Thompson (+)	55	100

Nhận xét:

- Các triệu chứng sưng nề, đau vùng gân gót, sờ thấy mất liên tục gân gót, mất gấp gan bàn chân, test Thompson: dương tính gấp ở 55/55 BN.

- Có 6/55 bệnh nhân (10,9%) bị đứt ngầm gân gót nhưng khi đi khám bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót.

- Có 7/55 bệnh nhân (12,73%) được điều trị không đúng.

*** Hình ảnh trên phim X quang cổ chân thẳng nghiêng**

Hình ảnh nhỏ điểm bám ở xương gót gấp ở 3/55 BN

Hình ảnh biến dạng tam giác Kager gấp ở 35/55 BN; Hình ảnh mỏ xương ở xương gót gấp ở 6/55 BN.

*** Hình ảnh trên phim cộng hưởng từ**

Có 25 BN được chụp cộng hưởng từ gân Achilles; Hình ảnh đường mất liên tục gân Achilles trên phim T1 gấp ở 25/25 BN được chụp MRI gân gót trước mổ; Hình ảnh giảm tín hiệu gân Achilles trên phim T2 gấp ở 25/25 BN được chụp MRI gân gót trước mổ.

*** Hình ảnh trên siêu âm**

Hình ảnh đường mất liên tục gân Achilles gấp ở 26/26 BN được siêu âm gân gót trước mổ.

Khoảng cách từ vị trí đứt gân Achilles đến điểm bám tận tại xương gót trung bình là $3,24 \pm 1,67$ cm (từ 0 cm đến 4,5 cm).

Bảng 4. Đặc điểm tổn thương giải phẫu gân Achilles trong mổ (n=55)

STT	Đặc điểm tổn thương	Số BN	Tỷ lệ %
1	Rách bao gân Achilles	0	0
2	Đầu gân đứt gọn	0	0
3	Đầu gân đứt rách tướp	55	100
4	Đầu gân xơ cứng, thoái hóa	8	14,55

Nhận xét:

- Đầu gân Achilles bị đứt đều bị rách tướp ở 55/55 BN, trong khi bao gân đều không bị rách; Có 8/55 BN có đầu gân xơ cứng, thoái hóa.

- Thời gian từ khi BN bị chấn thương đến khi nhập viện trung bình là $4,26 \pm 3,19$ ngày (từ 1 ngày đến 45 ngày).

Bảng 5. Phân bố bệnh kết hợp và yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đứt gân Achilles (n=55)

STT	Bệnh kết hợp, yếu tố nguy cơ	Số BN	Tỷ lệ %
1	Đái tháo đường	7	12,73
2	Tăng huyết áp	5	9,09
3	Viêm điểm bám gân gót	8	14,55
4	Tiêm thuốc Corticoid vào điểm bám gân gót	4	7,27
5	Nghiện hút thuốc lá	11	20

Nhận xét: Trong nhóm BN nghiên cứu có tới 8 BN (chiếm 14,55%) viêm điểm bám gân gót, 7 BN (chiếm 12,73 %) bị đái tháo đường, 5 BN (9,09%) tăng huyết áp và 4 BN (7,27%) có tiền sử tiêm thuốc Corticoid vào điểm bám gân gót. Có tới 11 BN (20 %) nghiện hút thuốc lá.

Bảng 6. Phân bố theo khoảng cách vị trí đứt đến điểm bám tận gân (n=55)

Khoảng cách đứt	0-1	1,1-2	2,1-3 cm	3,1-4 cm	4,1-5 cm
Số BN	5	7	22	20	1
Tỷ lệ %	9,09	12,73	40	36,36	1,82

Nhận xét:

- Khoảng cách từ vị trí đứt gân Achilles đến điểm bám tận tại xương gót trung bình là $3,24 \pm 1,67$ cm (từ 0 cm đến 4,5 cm).

- Vị trí hay gặp khi đứt gân gót lần lượt là cách điểm bám gân gót từ 2,1-3 cm, và 3,1-4 cm.

Hầu hết các BN nhiều tuổi thường xuyên có các hoạt động thể lực dùng đến sức mạnh của cơ cẳng bàn chân, do vậy nguy cơ các vi chấn thương lặp đi lặp lại nhiều lần tại các vùng giảm thiếu máu và xơ cứng khiến gân không kịp phục hồi tổn thương và trở nên dễ đứt trong các chấn thương mạnh, đột ngột trong tư thế chân không thuận.

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu này cũng tương tự với các tác giả khác. BN có lứa tuổi 30-49 tuổi chiếm nhiều nhất (65,5%), tiếp theo là lứa tuổi trên 50 (20 %). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Houshian, ông gặp lứa tuổi từ 30 – 49 tuổi chiếm 62 % [3], Nistor và cs [4], tuổi trung bình là 41,0 tuổi, Nguyễn Mộc Sơn [5] là 40,2 tuổi. Như vậy, đứt ngầm hoàn toàn gân Achilles do chấn thương thường gặp ở tuổi trung niên.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đứt ngầm hoàn toàn gân Achilles do chấn thương gặp chủ yếu ở nam giới với 54/35 BN, chiếm 98,18%. Nguyễn Mộc Sơn [5] là 73,4%. Tỷ lệ BN nam cao hơn BN nữ có lẽ do nam giới có nhu cầu hoạt động thể lực nhiều hơn nữ giới, và cường độ và tốc độ hoạt động thể lực của nam giới cũng lớn hơn nữ giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN chấn thương do chơi thể thao chiếm tỷ lệ chủ yếu (70,91%). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu Assal, Calder, Maffulli, Rouvillain, Postacchini (1976); Josza (1989);

Houshian (1998); Jenel (2003); Steven (2013). Theo Cetti và cs (1993), trong số 111 BN đứt hoàn toàn gân achilles do chấn thương, chấn thương thể thao chiếm 83%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Postacchini (1976); Josza (1989); Houshian (1998); Jenel (2003); Steven (2013) lần lượt là 44%; 59%; 74,2%; 75% và 68% [3], [6], [7], [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân bị đứt gân Achilles khi chơi thể thao đều không phải vận động viên chuyên nghiệp, trong đó nguyên nhân hàng đầu gây đứt gân Achilles là khi chơi bóng đá, bóng chuyền và tennis lần lượt là 34,54%, 18,18% và 16,36 %. Theo Nistor [4] trong 80 BN đứt gân gót do chấn thương thể thao thì nguyên nhân hay gặp nhất là cầu lông (41,3%); bóng đá (18,8%); bóng ném (12,5%); tennis (8,8%). Sự khác nhau có lẽ do tập quán, lối sống, điều kiện kinh tế thời điểm nghiên cứu của các BN ở các nước khác nhau nên cũng khác nhau.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong tổng số 55 BN, có 24 bệnh nhân (43,63%) bị đứt gân Achilles bên trái, còn lại 31 bệnh nhân (56,37%) bị đứt gân Achilles phải. Kearney và cs [9], tổn thương bên chân trái là 53,1%, chân phải là 40,82%. Nguyễn Mộc Sơn [5], tổn thương chân trái (59,14%), chân phải (40,82%).

Vị trí đứt gân Achilles trong nghiên cứu của chúng tôi cách điểm bám tận xương gót trung bình là $3,24 \pm 1,67$ cm (từ 0 cm đến 4,5 cm). Vị trí hay gặp khi đứt gân gót lần lượt là cách điểm bám gân gót từ 2,1-3 cm, và 3,1-4 cm.

Arner thấy rằng đứt gân Achilles thường xảy ra ở vị trí cách điểm bám tận xương gót từ 2 đến 6 cm. Astrom và Westlin [10] phát hiện đây là vùng được cấp máu kém nhất của gân Achilles, do nó được cấp máu chủ yếu bởi màng bao gân. Sự cấp máu này càng kém khi BN có tuổi càng tăng, kèm theo sự thoái hóa các sợi collagen làm cho gân xơ cứng, kém đàn hồi góp phần thuận lợi cho việc đứt gân xảy ra.

Đầu gân Achilles bị đứt đều bị rách tướp ở 55/55 BN, trong khi bao gân đều không bị rách. Có 8/55 BN có đầu gân Achilles xơ cứng, thoái hóa.

Vị trí đứt gân Achilles trung bình cách điểm bám gân tại xương gót khoảng $3,24 \pm 1,67$ cm (từ 0 cm đến 4,5 cm), trong đó có 12/55 BN có vị trí đứt cách điểm bám gân gót dưới 2cm, 22/55 BN đứt cách điểm bám tận 2-3cm, các đầu gân đứt đều bị rách tướp. Trong những trường hợp này thì mỗi nối gân gót có nguy cơ không vững, hoặc nguy cơ xé rách đầu gân nếu BN tập vận động sớm.

Chẩn đoán lâm sàng đứt gân gót không khó nhưng dễ bỏ sót nếu không khám cẩn thận. Các triệu chứng sưng đau vùng gót, sờ gân gót mất liên tục, mất gập gan bàn chân. test Thompson (+) gặp ở 100% BN đứt ngàm gân gót. Tuy nhiên, có tới 6/55 BN (10,9%) bị đứt ngàm gân gót nhưng không đi khám hoặc bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót nên đến điều trị muộn. Có 7/55 BN (12,73%) được điều trị không đúng. Điều đó cho thấy cần tuyên truyền nâng cao hiểu biết người dân cũng như nâng cao năng lực chẩn đoán điều trị của các tuyến y tế cơ sở về bệnh lý đứt gân gót.

V. KẾT LUẬN

Đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương gặp chủ yếu ở tuổi nam giới, tuổi trung niên, tuổi trung bình là 41,7 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 54/55. Tai nạn thể thao và sinh hoạt là 2 nguyên nhân chính chiếm tỷ lệ 70,91% và 20%. 100% BN có biểu hiện sưng đau vùng gót, sờ gân gót mất liên tục, mất gấp gan bàn chân, test Thompson (+), mất liên tục gân gót trên MRI hoặc siêu âm. Nhổ điểm bám ở xương gót gặp ở 3/55 BN. Hình ảnh biến dạng tam giác Kager gặp ở 35/55 BN; hình ảnh mỏ xương gót gặp ở 6/55 BN. Vị trí đứt hay gặp nhiều nhất là cách điểm bám tận xương gót từ 2-3 cm (40%) và 3-4 cm (36,36%). 55/55 BN có đầu gân đứt bị rách tướp; 4/55 BN có đầu gân đứt xơ cứng, thoái hóa. 6/55 BN (10,9%) không đi khám hoặc bị chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót nên đến điều trị muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Leppilahati J., Puranen I., Orava S** (1996). Incidence of achilles tendon rupture. Acta Orthop Scand, 67: 277-279.
2. **Kongsgaard M., Aagaard P., et al Kiaer M** (2005). Structural Achilles tendon properties in athletes subjected to different exercise modes and in Achilles tendon ruptures. J. Appl. Physiol, 99: 1965-1977.
3. **Houshian S., Tscherning T., Riegels NP.** (1998). The epidemiology of achilles tendon rupture in a Danish county. Injury, 29: 651-654.
4. **Nistor L** (1981). Surgical and non-surgical treatment of achilles tendon rupture. A prospective randomized study. Journal of Bone and Joint Surgery, 63: 394-399.
5. **Nguyễn Mộc Sơn** (2015). Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật đứt hoàn toàn gân Achilles do chấn thương tại bệnh viện Việt Đức. Luận văn Thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.
6. **Steven MR., David NG.** (2013). Achilles tendon injuries in a United States population. Foot & Ankle Int, 34(4): 475-480.
7. **Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, et al.** (1989). The role of recreational sport activity in achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. Am J Sports Med, 17(3): 338-343.
8. **Postacchini F., Puddu G.** (1976). Subcutaneous ruptures of the achilles tendon. International Surgery, 4: 145-150.
9. **Kearney. P. M., Whelton. M., Reynolds. K. et al** (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. The lancet, 365(9455): 217-223.
10. **Astrom M., Westlin N.** (1994). Blood flow in human achilles tendon assessed by laser doppler flowmetry. J Orthop Res, 12: 246-252.

KẾT QUẢ GHÉP DA XẺ ĐÔI CHO CÁC KHUYẾT PHẦN MỀM CHI DƯỚI DO RẮN HỔ MANG CẮN

Trần Thiết Sơn^{1,2}, Nguyễn Đình Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả tạo hình che phủ khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn bằng kỹ thuật ghép da xẻ đôi.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca trên 30 bệnh nhân có khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang được phẫu thuật che phủ bằng ghép da xẻ đôi trong thời gian từ tháng 01/2021 đến hết tháng 08/2022 tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả: Tồn thương do rắn hổ mang cắn chi dưới là vùng mu chân chiếm 80%. Diện tích tổn khuyết trung bình là $161,2 \pm 284,2 \text{ cm}^2$ (12 – 1625 cm^2). Tổn khuyết đến lớp cân sâu chiếm 86,7%, trong đó có 2 trường hợp lộ xương ngón chân. Vi khuẩn thường gặp nhất tại tổn thương do rắn hổ mang cắn là *Enterococcus faecalis* chiếm 61,5%. Kết quả gần: có 27 bệnh nhân đạt kết quả tốt, 2 bệnh nhân đạt kết quả khá, 1 bệnh nhân đạt kết quả trung bình cần ghép da bổ sung. Kết quả xa: có 28 bệnh nhân đạt kết quả tốt, 2 bệnh nhân đạt kết quả khá.

Kết luận: Kỹ thuật ghép da xẻ đôi là kỹ thuật đơn giản, dễ áp dụng, kết quả hồi phục tốt về cả chức năng và thẩm mỹ. Do đó, ghép da xẻ đôi là kỹ thuật thích hợp để tạo hình che phủ các

khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn, giúp bảo tồn chức năng chi thể.

Từ khóa: Rắn hổ mang, ghép da xẻ đôi, khuyết phần mềm chi dưới

SUMMARY

THE RESULTS OF USING SPLIT-THICKNESS GRAFT TECHNIQUE FOR RECONSTRUCTION OF LOWER LIMB SOFT TISSUE DEFECT CAUSED BY COBRA BITES

Objective: Evaluate the results of reconstruction of lower limb soft tissue defect caused by cobra bites using split-thickness graft technique.

Subject and methods: A series of 30 patients with lower limb soft tissue defect caused by cobra bites were reconstructed by split-thickness graft technique during the period from January 2021 to the end of August 2022 at Bach Mai Hospital.

Results: The dorsal foot damage caused by cobra bites was 80%. The mean area of defect was $161,2 \pm 284,2 \text{ cm}^2$ (12 – 1625 cm^2). The defect damaged to the deep fascial layer was 86.7% including 2 cases of exposing phalanges. The most common bacteria at cobra bites was *Faecalis*, which was 61.5%. Close results: 27 patients achieved excellent results, 2 patients achieved good results, 1 patient achieved average result required additional skin grafts. Distant results: 28 patients achieved excellent results, 2 patients achieved good results.

Conclusion: Split-thickness graft technique is simple and easy to apply, good recovery

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thiết Sơn

Email: dinghuy1997@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 27/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

results in both function and aesthetics. Therefore, split-thickness graft technique is the appropriate technique for cover reconstructive surgery of lower limb soft tissue defect caused by cobra bites, which helps patients preserve limb function.

Keywords: Cobra, soft tissue necrosis, soft tissue damage.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rắn cắn còn là vấn đề quan trọng ở các quốc gia có khí hậu nóng ẩm, trong đó có Việt Nam. Theo ước tính của tổ chức y tế thế giới, mỗi năm có khoảng 5,4 triệu người bị rắn cắn, trong đó một nửa là do rắn độc cắn. Ở Việt nam, theo số liệu thống kê 10 tháng đầu năm 2016 tại trung tâm Chống độc – Bệnh viện Bạch Mai, trong số 546 ca rắn cắn, có tới 65% là do rắn hổ mang cắn.¹ Rắn hổ mang cắn có thể gây nhiều biến chứng tại chỗ, đặc biệt là hoại tử tại chỗ rộng, mất hàng rào bảo vệ và dễ gây nhiễm khuẩn tại chỗ, nếu không được điều trị kịp thời và toàn diện sẽ để lại di chứng nặng nề, thậm chí phải làm móm cụt.

Với những tổn khuyết rộng, đa phần chiếm toàn bộ vùng mu chân đòi hỏi chất liệu tạo hình phải đủ rộng và mỏng. Các kỹ thuật vật tổ chức tại chỗ và lân cận không đáp ứng được, trong khi vật vi phẫu lại phức tạp, chỉ thực hiện được tại các trung tâm lớn và thường phải làm mỏng vật thì hai. Kỹ thuật ghép da xẻ đôi được Blair và Brown cải tiến với những ưu điểm như: sức sống cao, diện tích lấy da rộng, chất liệu tạo hình mỏng phù hợp với mu chân.² Hơn nữa, đây là kỹ thuật không quá phức tạp và chi phí điều trị không quá cao sẽ phù hợp với đối tượng bệnh nhân rắn cắn (đa phần ở vùng nông thôn). Hiện chưa có nghiên cứu nào đi sâu vào đánh giá kết quả sau điều trị, các yếu tố

ảnh hưởng để áp dụng rộng rãi kỹ thuật này đặc biệt tại các tuyến y tế cơ sở. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả tạo hình che phủ khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn bằng kỹ thuật ghép da xẻ đôi tại Bệnh viện Bạch Mai.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân với chẩn đoán khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn điều trị tại Khoa Phẫu thuật Tạo hình Thẩm mỹ, Bệnh viện Bạch Mai, có đầy đủ hồ sơ bệnh án, ảnh chụp tổn thương và ảnh theo dõi sau mổ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2021 đến hết tháng 08/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nhóm hồi cứu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương chi dưới do rắn hổ mang cắn, được cắt lọc và ghép da xẻ đôi, có đầy đủ hồ sơ, hình ảnh. Từ tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2021, có 22 bệnh nhân.

- Nhóm tiền cứu: Bệnh nhân sau phẫu thuật cắt lọc tổ chức hoại tử chi dưới do rắn hổ mang cắn để lại khuyết vừa và lớn không đóng trực tiếp được, không lộ gân, lộ xương. Từ tháng 01/2022 đến hết tháng 08/2022, có 8 bệnh nhân.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tổn khuyết sau cắt lọc tổ chức hoại tử nhỏ có thể đóng trực tiếp hoặc tổn khuyết lộ gân, lộ xương

- Tình trạng nặng toàn thân có chống chỉ định gây mê hồi sức hoặc phẫu thuật.

- Những bệnh nhân có bệnh lý rối loạn tâm thần, những bệnh nhân không đủ nhận thức để hợp tác nghiên cứu, bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành với thiết kế nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

Bệnh nhân được thu thập các số liệu về đặc điểm chung (tuổi, giới, nghề nghiệp) và các đặc điểm lâm sàng của tổn thương (vị trí, kích thước, tính chất, mức độ tổn thương). Các giá trị trung bình và tỷ lệ phần trăm được tính trên phần mềm SPSS 22.

2.3. Quy trình phẫu thuật

Khi tình trạng toàn thân của bệnh nhân được điều trị ổn định cũng như tổn thương tại chỗ không lan rộng thêm, chúng tôi tiến hành can thiệp ngoại khoa theo hai thì:

Thì 1: Cắt lọc tổ chức hoại tử da và lớp mỡ dưới da, găm bỏ xương chết (nếu có), sau đó tổn khuyết được băng vô khuẩn. Sau phẫu thuật 1 ngày, bệnh nhân được đặt hệ thống hút áp lực âm (VAC), duy trì 3 – 5 ngày. Trước khi phẫu thuật ghép da 1 ngày, hệ thống VAC được tháo bỏ để đánh giá điều kiện ghép da của tổn khuyết.

Thì 2: Tổn khuyết được cắt lọc, lấy bỏ tổ chức hạt già đến diện chảy máu. Da xẻ đôi được lấy vùng đùi cùng bên tổn thương, sau đó được đục lỗ mắt lưới để tăng diện tích mảnh da ghép. Da ghép được cố định bằng gối gạc và bất động bằng nẹp bột hoặc nẹp orbe trong 5 – 7 ngày.

2.4. Phân loại tổn thương:

Đo kích thước tổn khuyết: đối với nhóm bệnh nhân hồi cứu, chúng tôi lấy chiều dài bàn chân (tính từ gót đến ngón cái) làm quy chuẩn: 231mm ở phụ nữ trưởng thành, 245mm ở nam giới trưởng thành, bằng chiều dài bàn chân trẻ em Việt Nam theo tuổi đối với trẻ em <16 tuổi. Đối với nhóm bệnh nhân tiến cứu, chúng tôi tiến hành đo các kích thước trực tiếp trên tổn khuyết của bệnh nhân.

Tổn khuyết chi dưới được chia thành các vùng: vùng đùi, vùng quanh khớp gối, vùng cẳng chân, vùng cổ bàn chân. Trong vùng cổ bàn chân chia làm 5 vùng: vùng mu chân và mặt trước cổ chân, vùng 1/3 trước gan chân, vùng 1/3 giữa gan chân, vùng đệm gót và hai bên mắt cá, vùng gót chân Achilles.

2.5. Theo dõi đánh giá kết quả sau phẫu thuật:

Kết quả gần: Kết quả gần khi bệnh nhân ra viện, theo các mức độ như sau:

Tốt: Da ghép bám hoàn toàn, liền các vết mổ kỳ đầu.

Khá: Da ghép bị bong một phần, tổn thương nhiễm khuẩn nông, không cần phẫu thuật bổ sung.

Trung bình: Da ghép bị bong một phần, tổn thương viêm rò kéo dài, cần phẫu thuật bổ sung.

Kém: Da ghép chết hoàn toàn phải lấy bỏ, phải tạo hình lại bằng phương pháp khác thay thế.

Kết quả xa: Sau ít nhất 6 tháng

Tốt: Nơi nhận: mềm mại, không hình thành sẹo phì đại, vận động chi hết tầm vận động (ROM); nơi cho: không hình thành sẹo, không tăng hoặc tăng nhẹ sắc tố.

Khá: Nơi nhận: mềm mại, sẹo co kéo nhẹ, ít ảnh hưởng vận động (>75% ROM); nơi cho: sẹo phì đại, tăng sắc tố.

Trung bình: Nơi nhận: da ghép co kéo, tầm vận động hạn chế (>50% ROM); nơi cho: sẹo phì đại, tăng sắc tố.

Kém: Nơi nhận: Da ghép xơ cứng, co kéo gây cứng khớp, biến dạng khớp, chậm liền; nơi cho: chậm liền, phải tạo hình bổ sung.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu có tổng số 30 bệnh nhân, tuổi trung bình là: $47,4 \pm 19,3$ (từ 11 – 81 tuổi). Đa phần bệnh nhân là nông dân

(27/30) trong quá trình lao động bị rắn cắn, 3 trường hợp là học sinh bị rắn cắn trong nhà. Từ tháng 05 đến tháng 07, tỉ lệ bệnh nhân bị rắn hổ mang cắn là 73,3%, đây là mùa rắn ra ngoài tìm kiếm thức ăn.

Vị trí tổn thương có 24/30 (80%) trường hợp là mu chân, 4 trường hợp mắt cá chân, 1 trường hợp cẳng chân, 1 trường hợp hoại tử toàn bộ cẳng bàn chân lan đến đùi. 29/31 bệnh nhân được dùng huyết thanh, 1 trường hợp không được dùng huyết thanh do không được sơ cứu đúng cách và không đưa đến viện kịp thời đã gây hoại tử lan rộng, hoại tử cơ.

Chiều rộng tổn khuyết trung bình: $7,4 \pm 5,0$ cm (2,5 – 25 cm); chiều dài tổn khuyết trung bình là $17,7 \pm 11,8$ cm (4 – 65 cm); diện tích tổn khuyết trung bình là $161,2 \pm 284,2$ cm² (12 – 1625 cm²). Tổn khuyết ảnh hưởng đến lớp cân sâu có 27/30 (90%) trường hợp, 1 trường hợp đến lớp cơ, 2

trường hợp lộ xương ngón chân. Trong số 13 bệnh nhân được nuôi cấy vi khuẩn: có 8 trường hợp nhiễm *Enterococcus faecalis* chiếm 61,5%; 4 trường hợp âm tính chiếm 30,8%; 1 trường hợp nhiễm tụ cầu vàng chiếm 7,7%.

Bệnh nhân hút VAC sau khi cắt lọc chiếm đa số (25/30), 3 bệnh nhân được ghép da thì đầu, những bệnh nhân này đều có kết quả nuôi cấy vi khuẩn âm tính, nên tổn khuyết là cân sâu với mạng lưới mạch máu phong phú, 2 BN không sử dụng hệ thống VAC trong đó 1 trường hợp tổn khuyết quá nhỏ và một trường hợp tổn khuyết quá rộng. Thời gian điều trị nội khoa trung bình: $8,9 \pm 3,5$ ngày (3 – 16 ngày), thời gian hút VAC trung bình: $5,28 \pm 2,2$ ngày (3 – 12 ngày), thời gian sau ghép da trung bình: $14,4 \pm 7,4$ ngày (9 – 48 ngày), thời gian nằm viện trung bình (điều trị nội khoa và ngoại khoa): $31,1 \pm 9,9$ ngày (21 – 60 ngày).



Case 5: Bệnh nhân nam, 51 tuổi, bị rắn hổ mang cắn. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt lọc tổ chức hoại tử và ghép da xẻ đôi

Hình A: Tổn khuyết mu chân phải sau cắt lọc, đặt VAC. Hình B: Hình ảnh sau ghép da xẻ đôi. Hình C: Kết quả sau ghép da xẻ đôi 14 ngày, da ghép sống hoàn toàn. Hình D: Kết quả sau ghép da xẻ đôi 8 tháng.

Kết quả gân: có 27 bệnh nhân đạt kết quả tốt (90%); 2 bệnh nhân đạt kết quả khá, trong đó 1 trường hợp chậm liền nơi lấy da xẻ đôi, 1 trường hợp bong một phần da ghép do nền nhận chưa được chuẩn bị tốt; 1 bệnh nhân đạt kết quả trung bình tổn khuyết rộng, phải ghép da đầu bổ sung.

Kết quả xa: có 28 bệnh nhân đạt kết quả tốt; 2 bệnh nhân đạt kết quả khá, không có trường hợp nào đạt kết quả trung bình, kém sau 6 tháng theo dõi.

IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân bị rắn cắn thường trong độ tuổi lao động ($47,4 \pm 19,3$), trong đó đa phần là nông dân (28/30), bị rắn hổ mang cắn trong quá trình lao động. Điều này đòi hỏi phải tiến hành kỹ thuật điều trị hiệu quả, nhanh chóng để bệnh nhân sớm tham gia lại hoạt động sản xuất. Tỷ lệ bệnh nhân bị rắn hổ mang cắn trong mùa hè chiếm 73,3%, số liệu này cũng tương đồng với nghiên cứu của Suleman trên 771 người với tỷ lệ là 75%.³ Điều này được giải thích là trong mùa hè rắn hổ mang hoạt động mạnh mẽ nhất trong năm, nó ra ngoài để kiếm ăn nên trong quá trình làm nông bệnh nhân đã bị rắn cắn.

Hoàn cảnh bị rắn cắn chi dưới thường do vô tình dẫm phải nên vị trí tổn thương thường ở vùng giải phẫu có diện tích tiếp xúc lớn như mu bàn chân và cổ chân (29/30). Nọc độc rắn hổ mang chủ yếu là enzym thủy phân (Cytotoxins) gây hoại tử tổ chức, trong đó bao giờ cũng gồm hai vùng tổn thương: vùng hoại tử là vùng xung quanh vị trí rắn cắn, nơi tập trung nhiều độc tố nhất; vùng

xung quanh sưng nề, hoại tử lớp mỡ dưới da khi độc tố lan toả đã giảm nồng độ. Vùng hoại tử đa phần chiếm toàn bộ mu chân, có thể lan đến cổ chân nên tổn khuyết sau khi cắt lọc thường lớn với diện tích trung bình là $161,2 \pm 284,2 \text{ cm}^2$, điều này được giải thích là do vùng này là nơi bắt đầu hệ thống dẫn lưu các chất về nên có mạng mạch (tĩnh mạch, bạch huyết) phong phú, chất độc sẽ lan toả vùng mu chân. Nền tổn khuyết sau khi cắt lọc tổ chức hoại tử đa phần là đến lớp cân (27/30), đây là điều kiện thuận lợi cho việc tạo hình che phủ, đặc biệt trong kỹ thuật ghép da xẻ đôi. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Việt Dung và cộng sự, ở chi trên 47,2% tổn thương đến lớp dưới da, 35,1% tổn thương lớp cân, 16,7% tổn thương đến xương. Có sự khác biệt này có thể do ở chi dưới đa phần là cơ chế cắn ngẫu nhiên, bệnh nhân có thể đi giày, dép nên tổn thương nông hơn và ít độc chất hơn, còn ở chi trên đa phần là cơ chế chủ động (bệnh nhân bắt rắn) nên rắn cắn sâu hơn gây tổn thương đến lớp sâu như cân, xương.

Với những tổn khuyết chiếm gần như toàn bộ mu chân, đồng thời hoại tử lớp mỡ xung quanh thì các vật tại chỗ là không thỏa mãn để che phủ tổn khuyết, hơn nữa các mạng mạch dưới da không còn tin cậy trong việc tạo hình che phủ bằng vật tại chỗ. Vật vi phẫu là lựa chọn cuối cùng được sử dụng đối với các tổn khuyết phức tạp vùng mu chân như lộ gân, xương. Một số vật vi phẫu có thể áp dụng cho vùng mu chân như vật cánh tay ngoài, vật cẳng tay quay, vật bên bả vai, vật đùi trước ngoài (ALT). Trong đó vật cẳng tay quay được xem là chất liệu tạo hình phù hợp nhất về độ mỏng, tính linh hoạt, là vật có cảm giác và cuống mạch có thể dài tới 14cm. Tuy nhiên, đây là kỹ thuật phức tạp, chi phí lớn, đòi hỏi đội ngũ bác sĩ có kinh nghiệm và

phải thực hiện tại trung tâm lớn. Vạt vi phẫu sau tạo hình thường phải làm mỏng thì hai vì vùng mu chân đòi hỏi tạo hình phải đạt độ mỏng cần thiết để đáp ứng nhu cầu đi giày, dép của bệnh nhân. Kỹ thuật ghép da xẻ đôi với những ưu điểm như: kỹ thuật đơn giản, sức sống cao, diện tích lấy da rộng, chất liệu tạo hình mỏng phù hợp với mu chân. Với những tổn khuyết rộng trung bình là $161,2 \pm 284,2 \text{ cm}^2$, nền tổn khuyết sau khi cắt lọc và chăm sóc đã lên tổ chức hạt tốt, chủ yếu tập chung vùng mu chân và mắt cá nơi cần chất liệu tạo hình đủ mỏng thì sử dụng kỹ thuật ghép da xẻ đôi tỏ ra thích hợp hơn cả.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá kết quả gần có 27 (90%) đạt kết quả tốt, da ghép bám hoàn toàn, các vết mổ liền kỳ đầu. 1 bệnh nhân cần ghép da lần 2 do tổn khuyết rộng, sau 2 lần phẫu thuật da ghép bám tốt. 1 bệnh nhân bong một phần da ghép. 1 trường hợp chậm liền nơi cho da ghép. Nghiên cứu của Rose thực hiện ghép da xẻ đôi trên bàn chân đái tháo đường, được chăm sóc và đặt VAC tổn khuyết, sau đó ghép da xẻ đôi và đặt VAC lên da ghép: có 69,1% da ghép bám hoàn toàn, 19,1% cần phẫu thuật bổ sung, 5,3% phải cắt cụt chi.⁴ Tác giả nhận định rằng da ghép bong đa phần trên bệnh nhân có bệnh phối hợp (bệnh mạch máu ngoại vi, bệnh thận, bệnh tim mạch), bệnh nhân hút thuốc và bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn vết thương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm *Enterococcus faecalis* tại vị trí hoại tử chiếm 61,5%. Trong nghiên cứu của bác sĩ Ngô Đức Ngọc, có 2 nhóm vi khuẩn chính tại vị trí hoại tử là *Enterococcus faecalis* chiếm 69,4% và *Morganella morganii* chiếm 30,6%.⁵ Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng tất cả vi khuẩn đều nhạy cảm với Ciprofloxacin, và khuyến cáo sử dụng Ciprofloxacin là kháng sinh đầu tay cho

bệnh nhân bị nhóm rắn hổ cắn. Trong nghiên cứu của Waltzman trên 67 bệnh nhân bỏng độ III với diện tích bỏng lên đến $367 \pm 545 \text{ cm}^2$, sau khi ghép da mỏng, bệnh nhân được đặt hệ thống VAC lên trên da ghép, kết quả 100% bệnh nhân không cần ghép da bổ sung và phần trăm che phủ của da ghép lên đến $99.5 \pm 1.5\%$.⁶ Kết quả của nghiên cứu này tốt hơn đáng kể so với tỷ lệ của chúng tôi, đó là do nền tổn khuyết trong tổn thương bỏng đa phần đã ổn định và không có tình trạng nhiễm trùng, trong khi với tổn thương do rắn cắn thường có tình trạng nhiễm khuẩn và hoại tử do nọc độc. Điều này khẳng định vai trò quan trọng của nền nhận đối với kết quả ghép da. Nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng việc sử dụng hệ thống VAC lên trên da ghép giúp tăng đáng kể tỉ lệ thành công. VAC giúp tạo áp lực vừa đủ lên da ghép, đồng thời hút dịch liên tục giúp tránh tụ dịch, tụ máu dưới da ghép và tăng lượng oxy đến da ghép, tạo điều kiện thuận lợi cho hình thành tân mạch. VAC nên đặt tại phòng mổ, ngay sau khi ghép để đạt hiệu quả cao nhất và đảm bảo vô trùng.

Sau tối thiểu 6 tháng, chúng tôi đánh giá kết quả xa sau ghép da có 28 (93,3%) trường hợp đạt kết quả tốt, nơi nhận da ghép mềm mại, vận động chi tốt, không hình thành sẹo co kéo hay phì đại, nơi cho da ghép liền thương tốt, không để lại sẹo hay dị cảm. Chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt về mức độ co kéo, hạn chế vận động giữa 4 trường hợp tổn khuyết vùng mắt cá chân và các trường hợp vùng mu chân. Nghiên cứu của Benjoar và cộng sự trên 40 bệnh nhân sử dụng ghép da xẻ đôi, có 4 bệnh nhân xuất hiện tình trạng co thứ phát.⁷ Sự co kéo thứ phát trong ghép da, đặc biệt là da xẻ đôi luôn là vấn đề cần đặt ra khi tạo hình vùng vận động như cổ chân, nghiên cứu của chúng tôi

không ghi nhận trường hợp nào có thể do cỡ mẫu còn nhỏ, ngoài ra chúng tôi lấy độ dày da xẻ đôi trung bình khoảng 0,3-0,45mm để mảnh da ghép có cả trung bì, giúp hạn chế co thứ phát.² Việc lựa chọn nơi cho da ghép cũng góp phần nâng cao kết quả điều trị, trong nghiên cứu của Liu và cộng sự, sử dụng mảnh da xẻ đôi vùng lòng bàn chân (vùng không tì đè) cho các tổn khuyết chi dưới: Da ghép đều bám hoàn toàn, 13 trường hợp có tổn khuyết vùng khớp đều không có tình trạng co kéo thứ phát.⁸ Điều này được giải thích là do da vùng gan chân ít sợi chun và có độ dày hơn các vùng da khác. Nhược điểm lớn nhất của vị trí này là diện tích da ghép lấy được nhỏ (lớn nhất là 120cm²), tuy nhiên, chúng ta có thể kết hợp các vị trí lấy da đối với tổn khuyết rộng: vị trí gan bàn chân cho vùng khớp vận động, vị trí đùi cho vùng tổn khuyết rộng khác.

V. KẾT LUẬN

Khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn thường chiếm toàn bộ mu bàn chân, đa phần nền tổn thương còn lớp cân sâu. Kỹ thuật ghép da xẻ đôi là kỹ thuật đơn giản, da ghép có sức sống cao, đủ mỏng, kết quả hồi phục tốt về cả chức năng và thẩm mỹ. Do đó, ghép da xẻ đôi là kỹ thuật thích hợp để tạo hình che phủ các khuyết phần mềm chi dưới do rắn hổ mang cắn, giúp bảo tồn chức năng chi thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dung PTV, Mạnh NQ.** Đặc điểm lâm sàng tổn thương tại chỗ do rắn hổ mang cắn. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;512(2):11-14.
2. **Son TT.** Ghép da trong Phẫu thuật Tạo hình Thẩm mỹ. Vol 1. 1st ed. Nhà xuất bản Y học; 2020.
3. **Suleman MM, Shahab S, Rab MA.** Snake bite in the Thar Desert. JPMA: Journal of the Pakistan Medical Association. 1998;48(10):306-308.
4. **Rose JF, Giovenco N, Mills JL, Najafi B, Pappalardo J, Armstrong DG.** Split-thickness skin grafting the high-risk diabetic foot. Journal of Vascular Surgery. 2014;59(6):1657-1663. doi:10.1016/j.jvs.2013.12.046
5. **Ngo ND, Le QX, Pham AQ, et al.** Clinical Features, Bacteriology, and Antibiotic Treatment Among Patients with Presumed Naja Bites in Vietnam. Wilderness & Environmental Medicine. 2020;31(2):151-156. doi:10.1016/j.wem.2020.01.002
6. **Waltzman JT, Bell DE.** Vacuum-Assisted Closure Device as a Split-Thickness Skin Graft Bolster in the Burn Population: Journal of Burn Care & Research. 2014;35(5):e338-e342. doi:10.1097/BCR.0000000000000009
7. **Benjoar MD.** Split-Thickness Skin Graft Harvested From the Scalp for the Coverage of Extensive Temple or Forehead Defects in Elderly Patients. Arch Facial Plast Surg. 2012;14(2):137. doi:10.1001/archfacial.2011.1345
8. **Liu HH, Chang CK, Huang CH, et al.** Use of split-thickness plantar skin grafts in the management of leg and foot skin defects: Systematic review on epidermal grafting. Int Wound J. 2018;15(5):783-788. doi:10.1111/iwj.12927

NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI, CẤU TRÚC MÔ TINH HOÀN CỦA CHUỘT NHẮT TRẮNG SAU CHẾT ĐƯỢC BẢO QUẢN LẠNH

Nguyễn Thị Dung¹, Phan Yến Anh¹,
Nguyễn Thị Hoa¹, Vy Thị Thuý Hằng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu sự biến đổi hình thái, cấu trúc mô tinh hoàn của chuột nhắt trắng sau chết theo các mốc thời gian là 0 giờ, 3 giờ, 9 giờ, 24 giờ và sau khi được bảo quản bằng phương pháp đông lạnh chậm trong thời gian 4 tuần.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 120 mẫu mô tinh hoàn của 60 con chuột nhắt trắng giống đực trưởng thành (7 – 10 tuần tuổi) chủng Swiss thuần chủng.

Địa điểm nghiên cứu: Viện Mô Phôi Lâm Sàng Quân Đội – Học Viện Quân Y.

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ 12/2017 – 5/2018.

Kết quả nghiên cứu: Đường kính ống sinh tinh trung bình giảm theo thời gian chết và giảm giữa các lô trước và sau bảo quản, đặc biệt sau chết 24h giảm nhiều nhất. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ dày vỏ xơ ống sinh tinh trước và sau bảo quản. Số lượng các loại tế bào trong ống sinh tinh giảm rõ rệt ở nhóm sau bảo quản, đặc biệt là tinh bào, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Số lượng tế bào Sertoli trong ống sinh tinh giảm theo thời gian chết 0h, 3h, 9h, 24h nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm trước và sau bảo quản lạnh.

Kết luận: Hình thái, cấu trúc mô tinh hoàn ở các lô sau bảo quản có tổn thương rõ rệt hơn so với các lô trước bảo quản.

Từ khóa: Chuột nhắt, mô tinh hoàn, bảo quản lạnh.

SUMMARY

THE STUDY ON CHANGES OF MORPHOLOGY AND STRUCTURE OF FROZEN TESTICULAR TISSUE OF POSTHUMOUS WHITE MICE CRYOPRESERVED

Objective: To study morphological and structural changes in testicular tissue of posthumous white mice at 0 hours, 3 hours, 9 hours and 24 hours, cryopreserved for a period of 4 weeks.

Subjects and methods of study: 120 testicular tissue samples of 60 male adult (7 – 10 weeks old) white Swiss purebred strain mice.

Research location: Military Clinical Embryology Institute – Military Medical Academy.

Research period: the study was conducted from 12/2017 to 5/2018.

Result: The mean seminiferous tubules diameter decreased with the time of death and decreased between before and after preservation, especially decreased most 24 hours after death. There was no statistically significant difference in the thickness of the seminiferous tubules before and after preservation. The number of cell types in the seminiferous tubules decreased markedly in post-preservation group, especially spermatocyte, the difference was statistically significant with $p < 0.05$. The number of Sertoli cells in the seminiferous tubules decreased with the time of death 0h, 3h, 9h, 24h but there was no statistically significant difference between before

¹Trường Đại học Y Dược Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Dung

Email: dungnguyen.ytb.1610@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 01/06/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

and after cryopreservation.

Conclusion: The morphology and structure of testicular tissue in the post-preservation batches had more obvious lesions than in the pre-preservation batches.

Keywords: Mice, testicular tissue, cryopreservation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bảo quản mô tuyến sinh dục là một vấn đề đang rất được quan tâm và phát triển trong các ngành khoa học y sinh hiện nay và đặc biệt là trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Mô tuyến sinh dục đầu tiên được bảo quản lạnh thành công là mô buồng trứng. Ngày nay, song song với việc xây dựng, phát triển và hoàn thiện các kỹ thuật bảo quản lạnh mô buồng trứng thì bảo quản mô tinh hoàn cũng là một kỹ thuật được chú trọng rất nhiều và được các nhà khoa học trong ngành Hỗ trợ sinh sản quan tâm, trăn trở.

Chúng ta đã biết: Bảo quản mô tinh hoàn của người thu được bằng cách sinh thiết từ ống sinh tinh và mào tinh có thể được sử dụng như một nguồn cung cấp tinh trùng tiềm năng trong tương lai. Nam giới đang trong quá trình điều trị xạ trị và hóa trị thì có nguy cơ giảm hoặc mất khả năng sinh sản do ảnh hưởng độc hại từ quá trình trị liệu lên biểu mô tinh và quá trình sinh tinh. Tuy nhiên, hiện nay thì tỷ lệ bệnh nhân sống được nhiều năm sau điều trị ung thư tăng cao, do đó bảo quản các tế bào trong mô tinh hoàn là vấn đề rất quan trọng trong điều trị vô sinh hiếm muộn với những bệnh nhân này. Mặt khác, phương pháp bảo quản lạnh mô tinh hoàn còn được áp dụng trong bảo quản di truyền cho những trường hợp bị tử vong đột ngột do tai nạn giao thông, tai nạn rủi ro hoặc bị mắc các bệnh toàn thân gây chết não. Đối với người trưởng thành, mô tinh hoàn sau khi

bảo quản sẽ được trích xuất từ các ống dẫn tinh để thu hồi tinh trùng, tùy theo chất lượng của tinh trùng thu được để lựa chọn phương pháp hỗ trợ sinh sản phù hợp. Phương pháp này đang mở ra một hướng đi mới đầy tiềm năng cho việc bảo quản những loại mô chưa trưởng thành khác. Tuy nhiên, vấn đề bảo quản các tế bào, đặc biệt là tế bào của mô tuyến sinh dục sau chết hiện vẫn đang gặp phải rất nhiều rào cản về đạo đức, xã hội, tôn giáo, chủng tộc,... song đây vẫn là một vấn đề rất cần được quan tâm, đánh giá bởi những lợi ích mà nó đem lại cho các gia đình và xã hội. Trên thực tế ở Việt Nam hiện nay vẫn chưa có báo cáo nào về vấn đề này, do đó chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu sau: *“Đánh giá hiệu quả trữ lạnh mô tinh hoàn chuột nhắt trắng sau chết theo thời gian”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Viện Mô Phôi Lâm Sàng Quân Đội - Học Viện Quân Y.

- **Đối tượng nghiên cứu:** mô tinh hoàn của chuột nhắt trắng được trưởng thành. Các mẫu này được chia thành 4 lô: lô 0 giờ, lô 3 giờ, lô 9 giờ và lô 24 giờ sau chết.

- **Thời gian nghiên cứu:** nghiên cứu được tiến hành từ 12/2017 – 5/2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu thực nghiệm mô tả tiến cứu.

- **Cỡ mẫu cho nghiên cứu:** được tính theo công thức cỡ mẫu cho việc xác định một tỷ lệ. Cỡ mẫu nghiên cứu thực tế của đề tài là 120 mẫu mô tinh hoàn chuột nhắt trắng.

- **Xử lý số liệu:** các số liệu thu thập được sẽ được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học với phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đường kính trung bình ống sinh tinh cắt ngang sau bảo quản ở các thời điểm (μm)

Lô	Đường kính ống sinh tinh	Tổng số ống sinh tinh
0h	$196,37 \pm 1,38$	30
3h	$195,46 \pm 1,69$	30
9h	$193,50 \pm 2,77$	30
24h	$192,49 \pm 3,84$	30

Các số liệu thu được trong bảng 3.1 cho thấy ở lô 0 giờ có đường kính trung bình các ống sinh tinh cắt ngang cao nhất là $196,37 \pm 1,38(\mu\text{m})$ sau đó giảm dần theo thời gian và lô 24 giờ có đường kính trung bình thấp nhất là $192,49 \pm 3,84(\mu\text{m})$.

Bảng 3.2. Độ dày vỏ xơ trung bình ống sinh tinh cắt ngang sau bảo quản ở các thời điểm (μm)

Lô	Độ dày vỏ xơ	Tổng số OST
0h	$6,66 \pm 0,16$	30
3h	$6,64 \pm 0,13$	30
9h	$6,59 \pm 0,16$	30
24h	$6,55 \pm 0,12$	30

Kết quả bảng 3.2 mô tả độ dày vỏ xơ trung bình của các ống sinh tinh cắt ngang sau bảo quản ở lô 0 giờ là $6,66 \pm 0,16(\mu\text{m})$; lô 3 giờ là $6,64 \pm 0,13(\mu\text{m})$; lô 9 giờ là $6,59 \pm 0,16(\mu\text{m})$ và lô 24 giờ là $6,55 \pm 0,12(\mu\text{m})$.

Bảng 3.3. Đặc điểm hình thái ống sinh tinh chuột trước và sau bảo quản ở lô 0h và lô 24h

Điểm \ Lô	0h		24h	
	Trước BQ	Sau BQ	Trước BQ	Sau BQ
2 điểm	23 (76,67%)	22 (73,34%)	19 (63,34%)	17 (56,67%)
1 điểm	5 (16,67%)	4 (13,33%)	8 (26,67%)	5 (16,67%)
2 + 1 điểm	28 (93,33%)	26 (86,67%)	27 (90,00%)	22 (73,34%)
0 điểm	2 (6,67%)	4 (13,33%)	3 (10,00%)	8 (26,67%)

Theo kết quả trong bảng 3.3: trong tổng số 30 ống sinh tinh được khảo sát ở lô 0 giờ sau trữ lạnh, có 26 ống sinh tinh có hình thái bình thường chiếm 86,67% trong đó có 22 ống sinh tinh không bị tổn thương chiếm 73,34% và 4 ống sinh tinh bị tổn thương ít

chiếm 13,33%. Ở lô 24 giờ sau trữ lạnh có 22 ống sinh tinh có hình thái bình thường, chiếm 73,33% với 56,67% ống đạt 2 điểm. Tỷ lệ ống sinh tinh bị tổn thương nhiều chiếm 26,67%.

Bảng 3.4. Số lượng trung bình các loại tế bào của ống sinh tinh cắt ngang sau bảo quản ở các lô nghiên cứu

Số lượng từng loại tế bào Lô nghiên cứu	Tinh nguyên bào	Tinh bào	Tiền tinh trùng
0h	36,47 ± 2,65	41,97 ± 5,08	45,87 ± 2,01
3h	34,50 ± 2,42	40,67 ± 3,12	42,93 ± 4,45
9h	33,90 ± 2,54	36,97 ± 2,55	39,90 ± 4,85
24h	33,07 ± 2,89	34,93 ± 2,43	37,97 ± 2,82
p	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

Theo các số liệu trong bảng 3.4: tinh tử là loại tế bào chiếm số lượng trung bình nhiều nhất ở cả 4 lô nghiên cứu với $45,87 \pm 2,01$ tế bào ở lô 0 giờ; $42,93 \pm 4,45$ tế bào ở lô 3 giờ; $39,90 \pm 4,85$ tế bào ở lô 9 giờ và $37,97 \pm 2,82$ tế bào ở lô 24 giờ. Tiếp đến là tinh bào và tinh nguyên bào.

Bảng 3.5. So sánh số lượng trung bình tế bào Sertoli trước và sau bảo quản ở các thời điểm ($\bar{X} \pm SD$)

Lô	Trước bảo quản	Sau bảo quản	p
0h	8,08 ± 1,45	6,83 ± 1,09	p < 0,05
3h	7,52 ± 1,40	6,70 ± 1,21	p < 0,05
9h	7,07 ± 1,30	6,65 ± 0,89	p < 0,05
24h	6,73 ± 1,28	6,53 ± 1,22	p < 0,05

Số liệu trong bảng 3.5 cho thấy sau bảo quản ở lô 0 giờ trung bình có $6,83 \pm 1,09$ tế bào Sertoli; ở lô 3 giờ có $6,70 \pm 1,21$ tế bào; ở lô 9 giờ có $6,65 \pm 0,89$ tế bào và lô 24 giờ có số lượng tế bào Sertoli là $6,53 \pm 1,22$.

**Ảnh 3.1. Hình thái cấu trúc vi thể ống sinh tinh sau bảo quản ít bị tổn thương (2 điểm) (×40)**

1. Lòng ống sinh tinh, 2. Mô kẽ, Mũi tên đen: vỏ xơ



Ảnh 3.2. Hình thái cấu trúc vi thể ống sinh tinh sau bảo quản bị tổn thương nhẹ (1 điểm) ($\times 40$)

1. Lòng ống sinh tinh, 2. Mô kẽ, Mũi tên màu đen: vỏ xơ, Mũi tên màu vàng: biểu mô tinh bị tách rời



Ảnh 3.3. Hình thái cấu trúc vi thể ống sinh tinh sau bảo quản bị tổn thương nhiều (0 điểm) ($\times 40$)

Mũi tên màu đen: vỏ xơ ống sinh tinh bị tách rời khỏi biểu mô.

Mũi tên màu vàng: tinh bào bị tổn thương, nhân đông vón.

Khoanh tròn màu xanh: trật tự tế bào của biểu mô tinh bị đảo lộn

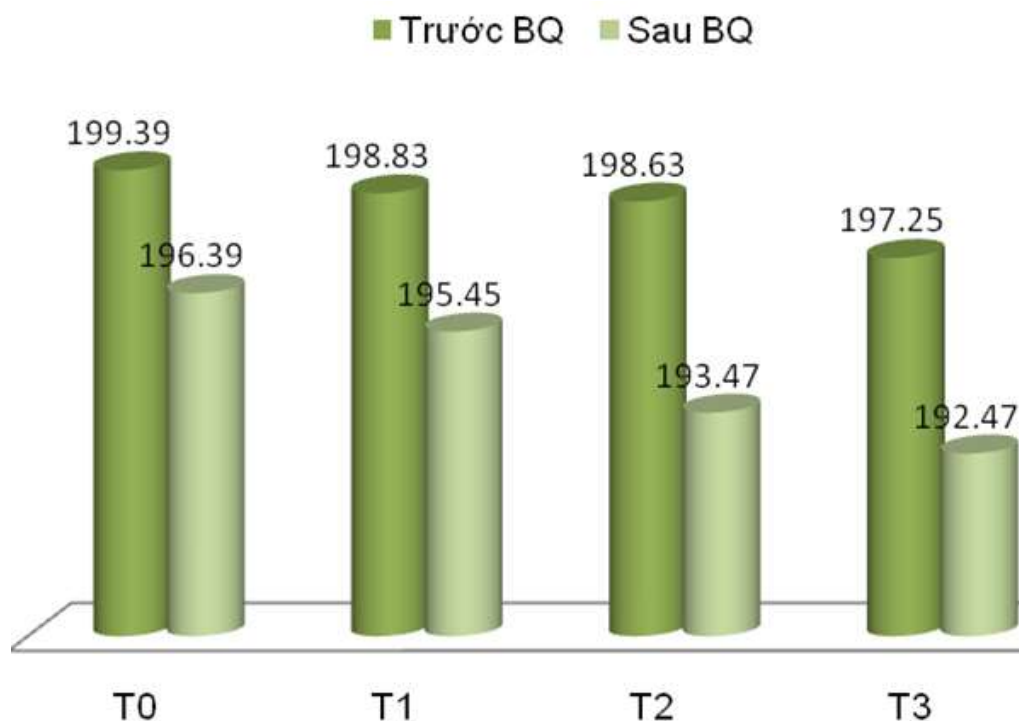
IV. BÀN LUẬN

Các mẫu mô tinh hoàn và tinh trùng sau khi được thu hồi trên thực tế rất ít khi được sử dụng ngay vào các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nên cần được bảo quản để phục vụ cho các mục đích sau này và bảo quản lạnh luôn

là lựa chọn được ưu tiên hàng đầu. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn phương pháp đông lạnh chậm để bảo quản tinh trùng và mô tinh hoàn bởi đây là phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất tại các trung tâm hỗ trợ sinh sản trong cả nước, phương pháp này cũng tỏ ra rất hiệu quả bởi tính đơn giản, dễ thực hiện.

Sự thành công của một chu trình đông lạnh phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố trong đó quan trọng nhất là chất bảo quản lạnh, chất này phải đảm bảo bảo vệ được tinh trùng, mô tinh hoàn khỏi ảnh hưởng của quá trình hạ nhiệt cũng như rã đông, đồng thời khả năng gây độc với tế bào là thấp nhất. Có rất nhiều các chất bảo vệ lạnh đã được nghiên cứu trong đó Glycerol và DMSO là hai chất được sử dụng nhiều nhất hiện nay. DMSO là chất có khả năng ngấm qua màng tế bào rất nhanh nhưng khả năng gây độc cho tế bào lại cao hơn Glycerol. Tuy nhiên trong những năm

gần đây nhiều nghiên cứu đã đề cập đến các môi trường phối hợp với Glycerol như TESTCY, GEYC, và các dung dịch bảo quản được pha sẵn như Sperm Freeze. Trong nghiên cứu của Hồ Mạnh Tường và cs (2000) với Sperm Freeze chỉ số CSF tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Glycerol có bổ sung egg-yolk [2]. Để đảm bảo chất lượng mẫu trữ tốt nhất chúng tôi sử dụng môi trường bảo quản là Sperm Freeze – môi trường pha sẵn có 15% glycerol và 0,4% albumin huyết thanh người. Đối với tinh trùng người khi sử dụng Sperm Freeze làm chất bảo quản được pha với tỷ lệ 1 : 0,7 thì tinh trùng được bảo quản tốt nhất, tuy nhiên đối với mẫu mô tinh hoàn chuột có kích thước lớn hơn và hiện chưa tìm được quy trình chuẩn nên chúng tôi chỉ pha với tỷ lệ 1 : 0,5 để đảm bảo thu được tinh trùng sống và di động ổn định cũng như đảm bảo cấu trúc mô tinh hoàn không bị phá vỡ.



Biểu đồ 3.1. So sánh đường kính ống sinh tinh ở các thời điểm trước và sau bảo quản lạnh

Qua biểu đồ 3.1 cho thấy đường kính ống sinh tinh trung bình của chuột ở các lô sau bảo quản đều giảm so với đường kính của các lô đó ở thời điểm trước bảo quản, trong đó lô 24 giờ giảm nhiều nhất (197,25(μ m) trước bảo quản so với 192,47(μ m) sau bảo quản). Điều này chứng tỏ trong ống sinh tinh đã có sự biến đổi về cấu trúc mô học. Mặc dù sự khác nhau về đường kính ống sinh tinh trước và sau bảo quản của các lô chuột là có ý nghĩa thống kê nhưng chúng tôi nhận thấy sự giảm là không nhiều và xảy ra chủ yếu ở các ống sinh tinh bị tổn thương nhiều (0 điểm) với các dạng hình thái hay gặp như: lớp vỏ xơ tách rời khỏi màng đáy, biểu mô tinh bị co cụm về phía lòng ống sinh tinh, xuất hiện nhiều khoảng trống lớn giữa các tế bào, các tế bào của biểu mô tinh bị thoái hóa nhiều, nhân tế bào bị đông vón, bào tương tế bào bị ly giải...(Ảnh 3.14). Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả Nguyễn Thị Hiệp Tuyết (2015) khi bảo quản lạnh sâu mô tinh hoàn chuột cống trắng bằng phương pháp đông lạnh chậm theo chương trình trên chuột chưa trưởng thành và chuột trưởng thành cho thấy đường kính ống sinh tinh đều giảm có ý nghĩa thống kê [3]. Mặt khác, Mara Curaba và cs (2011) lại cho kết quả ngược lại khi nghiên cứu bảo quản mô tinh hoàn chuột chưa trưởng thành cũng bằng hai phương pháp đông chậm và thủy tinh hóa với đường kính ống sinh tinh thu được ở lô chứng, lô đông chậm và lô thủy tinh hóa lần lượt là 61(μ m), 62(μ m), 63,2(μ m). Kết quả của tác giả đã chỉ ra rằng quá trình đông lạnh và rã đông lại làm đường kính ống sinh tinh bị giãn ra, tuy nhiên sự tăng này là rất nhỏ và không có ý nghĩa thống kê [4]. Có sự thay đổi về kích thước ống sinh tinh như vậy là do tác giả sử dụng chuột 6 ngày tuổi, quá trình sinh tinh chưa diễn ra hoàn chỉnh nên cấu

trúc và chức năng của các thành phần còn chưa ổn định, hơn nữa thời gian trữ lạnh của tác giả rất ngắn, chỉ có 24 giờ và số lượng mảnh mô đánh giá cũng ít.

Khi so sánh độ dày vỏ xơ trung bình của các ống sinh tinh cắt ngang ở các thời điểm sau bảo quản với nhau và với các lô đó ở thời điểm trước bảo quản đều không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhận định rằng điều này là hoàn toàn phù hợp với sự thay đổi về hình thái các ống sinh sau trữ lạnh được thể hiện trong bảng 3.20. Sự khác biệt giữa hai lô trước và sau trữ lạnh là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. So với các kết quả trữ lạnh mô tinh hoàn bằng phương pháp đông lạnh chậm của các nghiên cứu trước thì kết quả của chúng tôi thu được khá cao: Lê Thị Thu Hiền (2011) là 21,8% [5]; V. Keros (2005) cũng báo cáo chỉ thu được một tỷ lệ nhỏ ống sinh tinh bình thường [37]. Baert và cs (2013) lại cho kết quả tương đương với chúng tôi khi có tỷ lệ ống sinh tinh còn nguyên vẹn là $77 \pm 12(\%)$, tuy nhiên phương pháp đông chậm mà tác giả thực hiện là đông chậm không theo chương trình (trữ ở -80°C trong hộp bảo quản chứa isopropyl alcohol trong 24 giờ sau đó mới đưa vào nitơ lỏng) [6].

Kết quả trong bảng 3.4 cho thấy số lượng trung bình các loại tế bào của ống sinh tinh cắt ngang sau trữ lạnh ở lô 0 giờ. Hầu hết các loại tế bào này đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước khi trữ lạnh với $p < 0,05$, trong đó chúng tôi nhận thấy tinh bào là loại tế bào có số lượng giảm rõ rệt nhất. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả về biến đổi hình thái mà chúng tôi quan sát thấy. Trong quá trình sinh tinh bình thường của chuột, tinh bào là tế bào chiếm số lượng nhiều nhất, gồm có hai loại là tinh bào I và tinh bào II và có kích thước lớn nhất, bào tương chứa nhiều bào quan. Ở phương pháp đông chậm theo

chương trình thì các mẫu mô được tiếp xúc với các chất bảo vệ lạnh theo nồng độ tăng dần, do có số lượng và kích thước lớn nhất ($25\mu\text{m}$) nên tinh bào cũng bị phơi nhiễm với các chất CPA nhiều nhất. Mặt khác, hoạt động chủ yếu của giai đoạn tinh bào là giảm phân. Trong giảm phân có hai hiện tượng quan trọng diễn ra liên quan đến chất liệu di truyền, đó là sự giảm số lượng nhiễm sắc thể và sự tái tổ hợp vật liệu di truyền. Trong quá trình giảm phân nhiễm sắc thể của tinh bào I hoạt động mạnh, trải qua nhiều giai đoạn. Kết quả của quá trình giảm phân 1 là từ một tinh bào I sẽ có hai tinh bào II. Mỗi tinh bào II sẽ hoàn tất quá trình giảm phân và tạo ra 2 tiền tinh trùng. Giảm phân 1 thường kéo dài trong nhiều ngày, trong khi giảm phân 2 diễn ra nhanh trong vòng một ngày. Tế bào đang giảm phân, nhất là giai đoạn phân đôi thường dễ bị tổn thương, nhạy cảm với các yếu tố tác động (nhiệt độ, hóa chất, phóng xạ...). Vì vậy, tinh bào bị tổn thương nhiều hơn so với tế bào khác bởi tác động của quá trình đông lạnh sâu.

Bảng 3.5 đã mô tả số lượng tế bào Sertoli ở các thời điểm sau trữ lạnh. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi xem xét sự khác nhau về số lượng tế bào này ở các lô sau trữ ($p > 0,05$). Tuy nhiên khi so sánh các lô này với thời điểm trước bảo quản thì lại có sự khác biệt với $p < 0,05$. Điều này là hoàn toàn phù hợp với số lượng các loại tế bào của biểu mô tinh thu được vì chức năng của tế bào Sertoli như đã nói ở phần trước là bảo vệ các tế bào dòng tinh, có vai trò quan trọng trong quá trình sinh tinh, do vậy, khi số lượng tế bào Sertoli giảm thì số lượng các tế bào dòng tinh cũng giảm theo.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Sau khi nghiên cứu 120 mẫu mô tinh hoàn của 60 con chuột nhắt trắng giống đực trưởng thành chúng tôi nhận thấy:

Sự biến đổi hình thái ống sinh tinh ở các lô sau bảo quản cho thấy sự tổn thương mô tinh hoàn nặng nề hơn so với các lô trước bảo quản.

Khuyến nghị:

- Mở rộng nghiên cứu ở các thời điểm chết xa hơn: 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày...
- Trữ lạnh mô tinh hoàn bằng phương pháp thủy tinh hóa để so sánh hiệu quả trữ lạnh với phương pháp đông lạnh chậm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **R. Deanesly** (1954) Immature rat ovaries grafted after freezing and thawing. *Journal of Endocrinology*, 11 (2), 197-NP.
2. **Hồ Mạnh Tường** (2000) Trữ lạnh tinh trùng người trong thụ tinh nhân tạo. *Thời sự Y dược học*, 5, 8-13
3. **Nguyễn Thị Hiệp Tuyết** (2015) Nghiên cứu bảo quản quản lạnh sâu mô tinh hoàn chuột cống trắng.
4. **M. Curaba, M. Verleysen, C. A. Amorim. et al** (2011) Cryopreservation of prepubertal mouse testicular tissue by vitrification. *Fertil Steril*, 95 (4), 1229-1234. e1221.
5. **Lê Thị Thu Hiền** (2011) Nghiên cứu trữ lạnh tinh trùng từ mào tinh và mô tinh hoàn để hỗ trợ sinh sản. *Học viện Quân Y*,
6. **Y. Baert, D. Van Saen, P. Haentjens. et al** (2013) What is the best cryopreservation protocol for human testicular tissue banking? *Hum Reprod*, 28 (7), 1816-1826.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP: MẤT ĐOẠN XƯƠNG BÀN NGÓN II DO TAI NẠN LAO ĐỘNG

Đặng Hoàng Anh¹, Nguyễn Ảnh Sang², Trần Quốc Doanh²

TÓM TẮT

Một bệnh nhân nữ, 15 tuổi, bị chấn thương bàn tay phải khi làm việc. Tổn thương gây hở mất đoạn xương, còn nguyên vẹn mạch máu. Mất đoạn xương đặt ra những thách thức lớn về mặt lâm sàng và kỹ thuật đối với các bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình. Nhiều yếu tố phải được xem xét khi lập kế hoạch phẫu thuật cho những bệnh nhân này. Để các kỹ thuật này mang lại kết quả tối ưu, mỗi chấn thương phải được tiếp cận theo từng hướng cụ thể để đảm bảo rằng việc chăm sóc, chuẩn bị cho xương và các mô mềm khỏe mạnh và không có chất gây ô nhiễm, và tình trạng bệnh nhân ổn định nhất.

SUMMARY

A CASE REPORT: LOSS OF 2ND METACARPAL BONE AFTER LABOR ACCIDENT

A 15-year-old woman, presented with trauma in her right hand at working. The open fracture injury includes segmental bone loss, and was vascularly complete. Lack of segmental bone continues to pose concrete clinical and technical challenges to orthopaedic surgeons. Numerous factors must be taken into consideration when planning surgery for these individualities. In

order for these ways to yield optimal results, each injury must be approached in a specific way to insure that care is taken in bone and soft tissues are healthy and free of pollutants, and the patient's condition is stable.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất đoạn xương đặt ra những thách thức lớn về mặt lâm sàng và kỹ thuật đối với các bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình. Điều này thường được quan sát thấy trong các chấn thương gãy xương hở hoặc nhiễm trùng. Trong khi đó không có sự đồng thuận rõ ràng hoặc hướng dẫn cụ thể về việc quản lý tối ưu những tổn thương nói chung. Hơn nữa, kết quả tốt về chức năng lâu dài bị hạn chế bởi tỉ lệ biến chứng và phẫu thuật nhiều lần cao. Nhiều yếu tố phải được xem xét khi lập kế hoạch phẫu thuật cho những bệnh nhân này. Để các kỹ thuật này mang lại kết quả tối ưu, mỗi chấn thương phải được tiếp cận theo từng hướng cụ thể để đảm bảo rằng việc chăm sóc, chuẩn bị cho xương và các mô mềm khỏe mạnh và không bị nhiễm trùng, và tình trạng bệnh nhân ổn định nhất. Thông qua bài viết này, chúng tôi tìm các câu hỏi liên quan và thảo luận về những trở ngại và thách thức phổ biến gặp phải với những chấn thương phức tạp này.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Bệnh viện Quân y 175

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ảnh Sang

Email: dr.anhsang@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 20/05/2022

Ngày duyệt bài: 02/06/2022

II. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, Lý Thị K.N, sinh năm 2005. Vào viện với lý do có vết thương bàn tay phải do tai nạn lao động.

Qua hỏi bệnh, bệnh nhân cho biết cách lúc nhập viện 3 tiếng, bị máy đập vào bàn tay phải khi đang làm việc, vết thương chảy máu nhiều, được sơ cứu băng ép tại chỗ. Khi đến với chúng tôi, thăm khám thấy: Vết thương bàn tay phải tại mặt lòng dài 4cm-5cm, xuyên thấu qua mặt lưng 3cmx4cm, đầu ngón tay hồng, mạch quay bên phải bắt

được; gãy mất đoạn xương bàn II tay phải, đứt gân gấp ngón 2,3.

Tại thời điểm đó, chúng tôi giải thích cho bệnh nhân phương pháp mổ và các nguy cơ của cuộc mổ. Sau 3 giờ kể từ khi nhập viện, bệnh nhân được đưa vào phòng mổ, tại đó chúng tôi tiến hành xử lý vết thương kỳ đầu: Bơm rửa, cắt lọc triệt để nhưng tiết kiệm bờ mép vết thương và tổ chức bầm dập. Dùng 1 kim Kirschner 2.0 khoan dẫn đường, đặt cố định ngoài xương bàn. Khâu nối gân bị đứt.



Hình 2. Hình cố định ngoài và X-Quang bàn tay phải sau mổ

Sau mổ 1 tuần, bệnh nhân ra viện trong tình trạng ổn định, hẹn 1 tháng sau tái khám.

Sau 6 tuần, bệnh nhân đến tái khám và nhập viện xử trí kỳ hai trong tình trạng sẹo mổ lành, chân đinh sạch.

Chúng tôi giải thích cho bệnh nhân sẽ được phẫu thuật tháo cố định ngoài và kết xương bên trong cùng với ghép xương tự thân. Tại phòng mổ, chúng tôi tiến hành tháo

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)
bỏ dụng cụ khung cố định ngoài và rạch một đường mổ dài 7cm theo sẹo mổ cũ, bóc lộ thấy xương không bị viêm, các đầu gãy nhiều mô xơ và khuyết xương bàn II tay phải khoảng 2cm.

Chúng tôi tiến hành lấy xương mào chậu, đục lấy đoạn xương dài 2cm, lấy kèm xương xốp. Sau đó tiến hành tạo hình đoạn xương ghép theo chu vi và kích thước xương bàn II.



Hình 3. Hình mảnh xương ghép

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

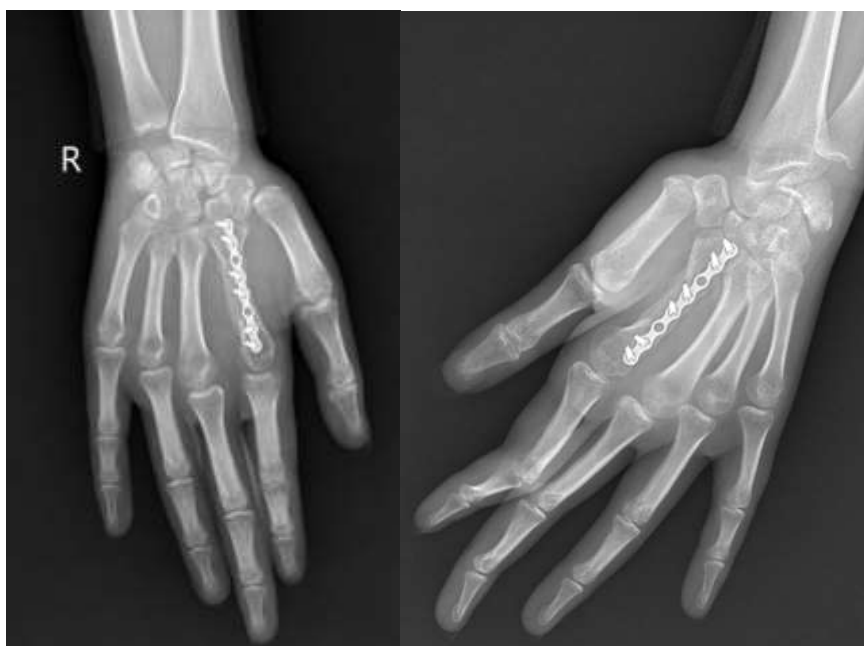
Đặt nẹp và bắt vít cố định nẹp với ổ gãy cùng xương ghép. Kiểm tra thấy gân duỗi chung và riêng ngón II không bị đứt nhưng bị dẫn và mất trương lực, tiến hành khâu thu ngắn gân và đóng vết mổ. Sau phẫu thuật, người bệnh được đặt nẹp bột, tư thế khớp liên đốt duỗi tối đa, khớp bàn ngón gấp 90° , cổ tay duỗi 30° .



Hình 4. Hình phục hồi xương và gân trong mổ và X-Quang sau mổ

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

Chúng tôi theo dõi, đánh giá sự lành xương của bệnh nhân sau mổ 4 tháng. Tại thời điểm tái khám, về vận động, bệnh nhân gấp cổ tay 80° , duỗi cổ tay 65° , duỗi ngón II 20° .



Hình 5. Hình X-Quang sau mổ 4 tháng

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

III. BÀN LUẬN

3.1. Thời điểm phẫu thuật

Với mục tiêu của phẫu thuật ban đầu là cứu sống tính mạng và bảo tồn được chi thể; rửa và cắt lọc để khử khuẩn vết thương; nhận định các tổn thương; cố định không để ổ gãy di động. Gãy xương hở thường được xem là một cấp cứu ngoại khoa. Đối với vết thương bàn tay, nguyên tắc điều trị là phục hồi tối đa các yếu tố bị tổn thương giúp cho bàn tay có thể vận động sớm, bao gồm việc tái lập lại tuần hoàn của động - tĩnh mạch; đảm bảo cố định ổ gãy xương vững chắc; phục hồi lại gân và thần kinh; khuyết hổng da phải được che phủ bằng cách ghép da, vạt tại chỗ, vạt lân cận hoặc tạo các vạt tự do [2]. Hầu hết các bác sĩ phẫu thuật cố gắng đưa bệnh nhân bị gãy xương hở vào phòng phẫu thuật trong vòng 6 - 8 giờ kể từ khi bị thương. Sự can thiệp sớm này được cho là làm giảm nguy cơ nhiễm trùng và các biến chứng khác [5]. Khoảng thời gian 6 - 8 giờ này được gọi là

thời gian Friedrich, tác giả dựa trên thực nghiệm đã kết luận trong thời gian 6 giờ đầu, vi khuẩn còn ủ bệnh ở vết thương, nếu vết thương được cắt lọc và được khâu lại thì vết thương có thể khỏi theo ý định đầu tiên [1]. Nhưng thời gian Friedrich không phải là yếu tố hàng đầu để nhận định vết thương đang trong thời kỳ nào, ô nhiễm hoặc nhiễm khuẩn, mà vấn đề quyết định là mức độ bẩn, tình trạng dập nát tại vết thương. Ở giai đoạn đầu, người bệnh được chữa trị sớm, làm giảm thiểu nguy cơ nhiễm khuẩn, giúp cho liền vết thương kì đầu.

Kleinert và Smith đã phát biểu rằng "việc sửa chữa cơ bản của tất cả các cấu trúc được nhấn mạnh vì nó dễ dàng hơn và đạt được kết quả tốt". Tuy nhiên, đối với một vết thương phức tạp, bẩn thỉu, việc trì hoãn sửa chữa tối đa kỳ đầu sẽ đảm bảo vết thương được giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng và cho phép liền kỳ đầu của vết thương, gân, thần kinh và xương gãy [4]. Chỉ có thể cắt lọc và

khâu kín vết thương nếu vết thương đến sớm trước 6-12 giờ và chưa bị nhiễm khuẩn [2]. Đối với các vết thương bầm dập hoặc nhiễm khuẩn và đến muộn thì không được khâu kín da kỳ đầu mà chỉ nên cắt lọc và để ngỏ vết thương [2]. Cũng có báo cáo đưa quan điểm rằng nếu lo ngại về tỉ lệ nhiễm trùng cao, việc tái tạo theo giai đoạn phải được thực hiện sau khi khử trùng và bao phủ mô mềm chính [6]. Với các trường hợp gãy xương hở đến muộn có nguy cơ nhiễm trùng, cần sử dụng kháng sinh liều cao đồng thời rạch mở rộng dẫn lưu ổ viêm, cố định ổ gãy xương bằng khu cố định ngoài [2]. Do đó, chúng tôi không tiến hành ghép xương kỳ đầu mà thực hiện cố định ngoài bất động ổ gãy xương bàn II, điều trị phục hồi xương gãy ở kỳ hai.

3.2. Sự lựa chọn mảnh ghép và quá trình hồi phục của mảnh ghép

Khoảng 5-10% các trường hợp gãy xương bàn tay có thể bị khiếm khuyết xương cần được trám bằng ghép xương tự thân hoặc chất thay thế xương [6]. Ngày nay, ghép xương đã phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam, phương pháp này dùng để lấp vào các vị trí thiếu xương giúp phục hồi các ổ khuyết hổng xương bởi các nguyên nhân như: chấn thương, u bướu... có thể sử dụng ghép xương tự thân.

Trong trường hợp mất đoạn của xương bàn tay, việc ghép sớm và cố định bên trong là rất quan trọng để phục hồi chuyển động. Việc gia tăng bằng ghép xương tự thân nên được xem xét đối với các ổ khuyết lớn hơn một nửa đường kính của thân xương. Đồng thời do có sự tương hợp sinh học hoàn hảo, không có nguy cơ thải hồi mảnh ghép nên việc ghép xương tự thân thường đạt hiệu quả cao trong việc tái tạo xương [6]. Mô xương ghép tự thân bởi không bị cản trở của hàng rào miễn dịch nên sự tái tạo hồi phục thường

diễn biến thuận lợi. Quá trình tái tạo về cơ bản có thể chia thành hai bước: một là kết hợp các cạnh của mảnh ghép vào các cạnh của xương chủ; hai là quá trình tu sửa, hấp thu dần các mô ghép, cùng thời điểm đó thay thế mô ghép bằng xương mới. Với loại mô ghép bằng xương xốp và xương đặc trong giai đoạn sớm không có sự khác biệt, sự khác nhau giữa hai loại mô ấy chỉ thể hiện vào thời điểm sau 2 tuần. Ở xương xốp, các mạch máu tân sinh khuếch tán khá nhanh vào trong các hốc trống tuỷ xương bị thoái biến. Ở xương đặc, các mạch máu tân sinh thâm nhập chậm hơn, dọc theo các ống Havers có sẵn. Mạch máu tân sinh đem theo các tế bào trung mô được mạch máu tân sinh mang theo sau này có thể được kích thích biệt hoá thành tiền tạo cốt bào, tiếp sau là tạo cốt bào và hủy cốt bào. Nhờ đó sự khôi phục mạch máu với xương xốp xảy ra nhanh hơn xương đặc [3].

Để phục vụ cho việc ghép xương tự thân, có nhiều nguồn xương để sử dụng, nhưng mỗi loại xương có những thuận lợi và hạn chế nhất định [3]:

- + Xương chậu có thể đáp ứng nguồn mô xương ghép kích thước rộng, thường hiệu quả tốt với những ổ khuyết nhỏ dưới 30 cm², việc tái tạo mạch máu và hấp thụ nhanh hơn. Bên cạnh đó, xương chậu có hạn chế là có thể xảy ra biến chứng khi lấy xương như thủng ruột, xuất huyết, tổn thương thần kinh.

- + Xương sườn thường chỉ lấy mảnh ghép mỏng, cung cấp nguồn xương xốp và xương cứng. Ngoài ra, xương sườn mềm nên khó khăn trong quá trình ghép, các biến chứng có thể xảy ra trong và sau phẫu thuật như các vấn đề về hô hấp, biến dạng ngực.

- + Xương vai là nguồn xương được đánh giá cao trong lựa chọn lấy làm mảnh ghép tự thân, nhưng ít được sử dụng do việc lấy

xương khó khăn và có tỉ lệ tai biến biến chứng cao.

+ Xương ức có ưu điểm là quá trình tân sinh mạch máu và hấp thụ nhanh. Nhưng việc dùng xương ức để ghép không được ứng dụng rộng rãi do việc lấy xương phức tạp, khó khăn.

Do những ưu nhược điểm đó, tại thời điểm phẫu thuật, chúng tôi lựa chọn dùng mảnh ghép ở xương chậu để tiết kiệm thời gian mổ giúp làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn, giảm tai biến biến chứng hậu phẫu.

3.3. Bất động sau mổ

Vai trò của nẹp bất động sau mổ cũng quan trọng như phẫu thuật, mục đích là để tăng cường bất động mảnh xương ghép, giữ cho gân duỗi sau khi được thu ngắn không bị đứt thứ phát. Tuy nhiên, nếu bất động lâu sẽ làm tăng nguy cơ dính gân, hạn chế sự vận động của khớp. Chúng tôi chọn đặt nẹp theo tư thế cố định Edinburgh để bất động bàn tay ở tư thế nghỉ. Bất động bàn tay ở tư thế bất động an toàn có thể ngăn ngừa, hạn chế cứng khớp và co rút cơ nội tại (cơ giun, cơ liên cốt).

IV. KẾT LUẬN

Tai nạn lao động thường gây ra những tổn thương phức tạp, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người lao động. Mất xương trong gãy xương hở là một vấn đề hết sức khó khăn cho các bác sĩ chấn thương chỉnh hình. Tuy nhiên, điều này có thể giải quyết được khi việc lựa chọn phương án điều

trị được thảo luận và áp dụng trong từng trường hợp cụ thể. Để các phương án này mang lại kết quả tối ưu, phải đảm bảo rằng việc chăm sóc chuẩn bị cho xương và giường vết thương, mô mềm khỏe mạnh và không bị nhiễm trùng, tình trạng bệnh nhân ổn định nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nghiêm Đình Phàn** (2009), “Vết thương do hỏa khí”, Ngoại khoa dã chiến - Giáo trình đại học, phần 1, tr. 21-36.
2. **Nguyễn Hùng Thế** (2010), Nghiên cứu đặc điểm tổn thương và đánh giá kết quả điều trị vết thương bàn tay tại Bệnh viện Xanh Pôn, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Bùi Thanh Thủy** (2015), Đánh giá hiệu quả của phương pháp ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu trên thực nghiệm và ở người, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Freeland A.E.** (1984), “Delayed primary bone grafting in the hand and wrist after traumatic bone loss”, J Hand Surg Am, vol. 9a (1), pp. 22-28.
5. **Mosheiff R.** (2018), “Open fractures”, AO Principles of Fracture Management, vol. 1 (4), pp. 331-356.
6. **Sood A.** (2015), “Reconstruction of a complex Metacarpal shaft fracture with segmental bone loss using autologous Iliac crest bone graft”, Eplasty, vol. 15, pp. ic47.

TỶ LỆ MẮC HSPM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở HỌC SINH MẦM NON HUYỆN NÀ RÌ TỈNH BẮC KẠN NĂM 2023

Phạm Thanh Hà¹, Nguyễn Thùy Linh²,
Bùi Hữu Tuấn³, Võ Trương Như Ngọc⁴

TÓM TẮT

Kém khoáng hóa men răng hàm sữa thứ hai (HSPM: hypomineralized second primary molars) ngày càng được các chuyên gia Răng Hàm mặt quan tâm. HSPM có liên quan mật thiết với tình trạng sâu răng sớm ở trẻ nhỏ, nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời sẽ gây ra hậu quả nghiêm trọng và có thể dẫn đến mất răng sữa sớm. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 278 học sinh mầm non huyện Nà Rì, tỉnh Bắc Kạn nhằm mục đích xác định tỷ lệ mắc bệnh và một số yếu tố liên quan để có kế hoạch điều trị và dự phòng phù hợp. Kết quả: tỷ lệ HSPM chung của nhóm học sinh là 7,19% ở cấp độ trẻ em, 3,24% ở cấp độ răng. Tỷ lệ HSPM ở nam (8,08%) lớn hơn ở nữ (7,04%). Tỷ lệ mắc HSPM thể nhẹ cao hơn ở trẻ có một mắc HSPM trong khi tỷ lệ HSPM thể nặng cao hơn ở trẻ có nhiều răng hàm sữa thứ hai bị ảnh hưởng.

Từ khóa: Răng sữa, răng hàm sữa, kém khoáng hóa men răng hàm sữa thứ hai

SUMMARY

PREVALENCE OF HSPM AND SOME RELATED FACTORS IN PRESCHOOL STUDENTS IN NA RI DISTRICT, BAC KAN PROVINCE IN 2023

Recent researches indicate that hypomineralized second primary molars (HSPM) are more and more popular in dental condition worldwide. HSPM is associated with early childhood caries and it can lead to serious consequences and cause tooth loss if not detected and treated in time. This study aims to determine the prevalence of the disease in the locality and some factors related to building suitable prevention and treatment plans. Our research was carried out in a population of 278 children at preschool age in Na Ri district, Bac Kan. Result: The prevalence of HSPM was 7,19% on a child level and 3,24% on a tooth level. The prevalence of HSPM in males (8,08%) is higher than the prevalence of HSPM in females (7,04%). The incidence of mild HSPM was higher in children with one HSPM while the rate of severe HSPM was higher in children with many affected second molars.

Keywords: Primary teeth, second primary molars, hypomineralized second primary molars (HSPM)...

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kém khoáng hóa men răng hàm sữa thứ hai (HSPM: hypomineralized second primary molars) là một bệnh lý ngày càng được ngành Răng Hàm Mặt quan tâm và nghiên

¹Bệnh viện Răng Hàm Mặt Trung ương Hà Nội

²Khoa Răng Hàm Mặt, Trường Đại học kinh doanh và công nghệ

³Bộ môn Răng Hàm Mặt, Trường Đại học Y Dược Thái Bình

⁴Viện Đào tạo Răng Hàm Mặt, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thanh Hà

Email: votruongnhungoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 22/05/2023

Ngày duyệt bài: 12/06/2023

cứu. HSPM có liên quan mật thiết với tình trạng sâu răng sớm ở trẻ nhỏ, nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời sẽ gây ra hậu quả nghiêm trọng và có thể dẫn đến mất răng sữa sớm. Thuật ngữ kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai được định nghĩa là tình trạng kém khoáng hóa của một đến bốn răng hàm sữa thứ hai bao gồm sự hiện diện của các khoảng mờ có ranh giới rõ ràng, mất men sau mọc (PEB) sâu răng/phục hồi không điển hình và nhổ răng sữa sớm do HSPM.

Dấu hiệu lâm sàng sớm của HSPM là các vết mờ đục màu trắng kem hoặc vàng nâu có ranh giới. Các dấu hiệu lâm sàng muộn của HSPM là vỡ men sau mọc răng (PEB: post-eruptive breakdown), sâu răng không điển hình, phục hồi không điển hình và mất răng sữa sớm do HSPM. Các nghiên cứu đã cho thấy sự hiện diện của các khiếm khuyết kém khoáng hóa ở men răng hàm sữa thứ hai có thể làm tăng nguy cơ sâu răng sớm ở trẻ em dưới 6 tuổi. Một số nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng, nhiễm HSPM có thể là một yếu tố dự đoán cho tình trạng kém răng nhiễm MIH.

Tỷ lệ mắc HSPM rất khác nhau trong các tài liệu cũng giống như tỷ lệ mắc bệnh MIH. Mặc dù năm 2010, EAPD có đưa ra các tiêu chí đánh giá, việc so sánh giữa các nghiên cứu vẫn còn nhiều thách thức do sử dụng các tiêu chí chẩn đoán khác nhau, các test kiểm định và các nhóm tuổi khác nhau. Theo nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp của McCarra và cộng sự, ghi nhận tỷ lệ mắc HSPM là khoảng 6,8% ở cấp độ trẻ em và 4,08% ở cấp độ răng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại 5 trường mầm non huyện Nà Rì, tỉnh Bắc Kạn

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Học sinh 03 tuổi đang học tập tại 5 trường mầm non huyện Nà Rì, tỉnh Bắc Kạn. Học sinh tự nguyện tham gia nghiên cứu; không có vấn đề về tâm thần, dị tật bẩm sinh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Học sinh không có khả năng hợp tác tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả cắt ngang để xác định tỷ lệ mắc bệnh trong quần thể. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức cho ước lượng một tỷ lệ.

$$N = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{pq}{d^2}$$

Trong đó: n: là cỡ mẫu nghiên cứu, $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy = 1,96, p: tỷ lệ kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai, q: 1-p, d: độ sai lệch mong muốn (3%).

Tỷ lệ kém khoáng hóa men răng hàm sữa thứ hai ước tính là 6,8% theo nghiên cứu của McCarra và cộng sự năm 2021. Thay vào công thức trên ta có cỡ mẫu tối thiểu cần là: 270 đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán trong nghiên cứu: Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn của Liên đoàn nha khoa trẻ em Châu Âu (EAPD) đưa ra vào năm 2010. Theo tiêu chuẩn này, HSPM được phân loại như sau:

+ HSPM thể nhẹ: Các mảng màu đục xuất hiện trên răng hàm hoặc răng cửa mà không có sự phá hủy men sau mọc răng. Độ nhạy cảm răng nhẹ, chỉ nhạy cảm với các kích thích bên ngoài như thối khô/ xít nước nhưng không chải răng

+ HSPM thể nặng: Các mảng đục xuất hiện rõ trên men răng, ranh giới rõ cùng với

sự phá hủy men răng hoặc sâu răng. Tăng nhạy cảm rỗ/ tự phát ảnh hưởng với chức năng, ví dụ như trong quá trình đánh răng.

Các tổn thương được ghi nhận khi có kích thước lớn hơn 1mm. HSPM được chẩn đoán khi một đến bốn răng hàm sữa thứ hai có dấu hiệu kém khoáng hóa bao gồm sự hiện diện của các khoảng mờ có ranh giới rõ ràng, vỡ men ngay sau mọc (PEB) sâu răng/phục hồi không điển hình và nhỏ răng sữa sớm do HSPM.

Các bước tiến hành nghiên cứu

- Tập huấn nhóm nghiên cứu theo chỉ số Kappa trước khi tiến hành thu thập số liệu theo tiêu chuẩn chẩn đoán như đã nêu trên. Các hình ảnh mẫu về bệnh lý HSPM cũng như các bệnh lý cần chẩn đoán phân biệt như: nhiễm Fluor, thiếu sản men, sinh men bất toàn, tổn thương sâu răng giai đoạn sớm... cũng được sử dụng để tập huấn. Các nghiên cứu viên được tập huấn cách khám, tiêu chuẩn chẩn đoán cũng như cách ghi phiếu khám và các bộ câu hỏi kèm theo.

- Liên lạc với địa phương, chọn địa điểm khám và lập danh sách đối tượng

nghiên cứu.

- Nhà trường hỗ trợ gửi thông báo cho các gia đình để xin ý kiến đồng ý của gia đình.

- Tiến hành thu thập dữ liệu

- Vào số liệu, phân tích số liệu và viết báo cáo

Quy trình khám lâm sàng: Khám trên các răng hàm sữa thứ hai. Khám lần lượt từ các cung răng để tránh bỏ sót. Khám lâm sàng được thực hiện dưới ánh sáng tự nhiên, khi trời tối có sử dụng đèn led đeo trán để hỗ trợ, sử dụng đèn EP-light hỗ trợ chẩn đoán các bất thường men răng. Răng không được làm khô trước nhưng khi cần thiết thì làm sạch và làm khô bề mặt răng bằng gạc và quả bóng làm khô hoặc bình khí nén. Gương và cây thăm dò nha chu được sử dụng để thăm khám.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tuân thủ theo các qui định của đạo đức nghiên cứu y sinh học. Học sinh được tư vấn và thông báo cho gia đình tình trạng sức khỏe răng miệng. Mọi thông tin thu thập đều được bảo mật và nhằm mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (trẻ)	Tỷ lệ (%)
Nam	136	48,9
Nữ	142	51,1

Nhận xét: Tổng cộng 278 học sinh tham gia vào nghiên cứu, trong đó tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau với 136 nam chiếm tỷ lệ 48,9% và 142 nữ chiếm 51,1%. Tất cả các học sinh đều 3 tuổi.

3.3. Đặc điểm kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai ở nhóm nghiên cứu cấp

độ trẻ em

Có 20 trẻ mắc HSPM chiếm 7,91% tổng số đối tượng nghiên cứu. Số trẻ không mắc HSPM là 256 (92,09%). Số trẻ nam mắc HSPM là 11 chiếm 8,08% tổng số trẻ nam , số trẻ nữ mắc HSPM là 10 chiếm 7,04% tổng số trẻ nữ.

Bảng 3.2. Tỷ lệ kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai theo giới (cấp độ trẻ)

Phân bố	Tổng		Nam		Nữ	
	Số lượng (trẻ)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (trẻ)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (trẻ)	Tỷ lệ (%)
Tổng số	278	100	136	100	142	100
Không mắc HSPM	258	92,81	125	91,92	133	92,96
Mắc HSPM	20	7,19	11	8,08	9	7,04

Nhận xét: Có 20 trẻ mắc HSPM, chiếm 7,19% tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu. Có 11 trong tổng số 136 trẻ nam có răng hàm sữa mắc HSPM chiếm tỷ lệ 8,08%. Có 9 trong tổng số 142 trẻ nữ có răng hàm sữa mắc HSPM chiếm tỷ lệ 7,04%. Tỷ lệ HSPM ở nam lớn hơn nữ.

Bảng 3.3. Theo số lượng răng hàm bị ảnh hưởng trên một trẻ

Số răng hàm bị ảnh hưởng trên mỗi trẻ	Số lượng trẻ	Tỷ lệ %
Tổng số trẻ có HSPM	20	100%
Trẻ có một răng bị ảnh hưởng	10	50%
Trẻ có hai răng bị ảnh hưởng	5	25%
Trẻ có ba răng bị ảnh hưởng	4	20%
Trẻ có bốn răng bị ảnh hưởng	1	5%

Nhận xét: Trong 20 trẻ có răng hàm bị ảnh hưởng HSPM, có 10 trẻ có một răng bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ cao nhất (50%) tổng số trẻ có răng hàm bị ảnh hưởng, tỷ lệ trẻ có bốn răng đều bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ thấp nhất (5%).

3.3. Đặc điểm kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai ở nhóm nghiên cứu cấp

độ răng

Trong tổng số 1112 răng hàm sữa thứ hai trong nghiên cứu, có 36 răng mắc HSPM chiếm 3,24%, số răng mắc HSPM thể nhẹ là 16 chiếm 1,49% và số răng có HSPM thể nặng là 20 chiếm 1,75% tổng số răng hàm sữa thứ hai trong nghiên cứu.

Bảng 3.4. Tỷ lệ kém khoáng hóa răng hàm sữa thứ hai theo phân loại mức độ tổn thương (cấp độ răng)

Loại tổn thương	Số lượng răng	%
Tổng số răng hàm sữa thứ hai	1112	100
Số răng mắc HSPM	36	3,24%
HSPM thể nhẹ	16	1,49%
HSPM thể nặng	20	1,75%

Nhận xét: Có 36 răng mắc HSPM chiếm 3,24%, số răng mắc HSPM thể nhẹ là 16 chiếm 1,49% và số răng có HSPM thể nặng là 20 chiếm 1,75% tổng số răng hàm sữa thứ hai trong nghiên cứu.

Bảng 3.5. Phân bố mức độ tổn thương HSPM theo số lượng răng hàm bị ảnh hưởng trên mỗi trẻ

Số lượng răng HSPM trên mỗi trẻ / Mức độ tổn thương	Một răng	Hai răng	Ba răng	Bốn răng	Tổng số răng HSPM
Số lượng răng HSPM	10 (100%)	10 (100%)	12 (100%)	4 (100%)	36 (100%)
Số lượng răng HSPM thể nhẹ	6 (60%)	3 (30%)	5 (41,6%)	2 (50%)	16 (44,4%)
Số lượng răng HSPM thể nặng	4 (40%)	7 (70%)	7 (58,4%)	2 (50%)	20 (55,6%)

Nhận xét: Trong tổng số 36 răng hàm sữa mắc HSPM, thể nhẹ có 16 răng, chiếm 44,4%, thể nặng chiếm 55,6%. Trong đó, tỷ lệ HSPM thể nhẹ cao hơn ở trẻ có một răng ảnh hưởng bởi HSPM trong khi tỷ lệ HSPM thể nặng cao hơn ở trẻ có nhiều răng hàm sữa thứ hai bị ảnh hưởng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 278 học sinh 03 tuổi gồm 136 nam và 142 nữ, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HSPM của EAPD (2010). Tỷ lệ HSPM chung của nhóm học sinh là 7,19% ở cấp độ trẻ em, 3,24% ở cấp độ răng. Tỷ lệ HSPM ở nam (8,08%) lớn hơn ở nữ (7,04%).

Tỷ lệ HSPM có sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu trên thế giới, sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về các tiêu chuẩn chẩn đoán. Theo nghiên cứu tổng quan McCarra và cộng sự năm 2021 trên 487 bài báo và 37 nghiên cứu cho tỷ lệ HSPM là 6,8%, trong khi phân tích nhóm 26 nghiên cứu trên thế giới sử dụng tiêu chuẩn HSPM của EAPD cho tỷ lệ 7,54%¹. Tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ HSPM trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tỷ lệ HSPM cấp độ răng (3,24%) thấp hơn so với tỷ lệ HSPM cấp độ trẻ em (7,19%). Điều này được giải thích vì không phải tất cả các răng hàm sữa thứ hai đều có thể bị ảnh hưởng bởi HSPM. Kết quả này cũng giống như các nghiên cứu khác trên thế

giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ có một răng bị ảnh hưởng HSPM chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 50% tổng số trẻ mắc HSPM và trẻ có bốn răng bị ảnh hưởng chiếm tỷ lệ thấp nhất (5%). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Goyal A và cộng sự (2019) với 50,2% trẻ có một răng HSPM duy nhất và 6,8% trẻ có bốn răng đều bị ảnh hưởng².

Lứa tuổi được lựa chọn trong nghiên cứu của chúng tôi là 3 tuổi, khi răng hàm sữa thứ hai mới mọc, nguy cơ vỡ men sau khi răng mọc, sâu răng và chấn thương răng ít có khả năng xảy ra hơn. Các yếu tố này có thể che lấp các khiếm khuyết HSPM ban đầu, ảnh hưởng đến tỷ lệ khiếm khuyết HSPM thật sự. So sánh với các nghiên cứu ở lứa tuổi tương đương cùng tiêu chuẩn chẩn đoán, kết quả của Owen và cộng sự (2019) trên 623 trẻ em Melbourne (Úc) từ 3-5 tuổi có tỉ lệ cao hơn hẳn 14,1% cấp độ trẻ ³và 5,8% cấp độ răng. Kết quả nghiên cứu Goyal A và cộng sự (2019) trên 3013 trẻ em ở Ấn độ từ 3-6 tuổi, cho tỉ lệ HSPM là 7,9%². Trong khi đó nghiên cứu của Mital R và cộng sự trên 223 trẻ em Ấn độ từ 3-5 tuổi cho tỉ lệ HSPM là 4,88%⁴. Có thể giải thích do các bà mẹ thuộc nhóm kinh tế xã hội cao thường sinh con ở độ tuổi muộn hơn, dẫn đến nguy cơ cao về các bất lợi trong các giai đoạn trước và sau khi sinh. Do đó, cần đánh giá thận trọng do sự khác biệt về cỡ mẫu, dân tộc và đặc điểm

kinh tế xã hội của mẫu nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên các đối tượng trẻ em dân tộc thiểu số vùng cao, do đó, người mẹ có điều kiện kinh tế xã hội thấp, tình trạng dinh dưỡng hạn chế, thiếu sự chăm sóc về y tế và dự phòng, đặc biệt trong giai đoạn trước sinh, chu sinh và sau sinh. Những yếu tố này cũng có thể làm tăng nguy cơ mắc HSPM ở nhóm nghiên cứu. Thêm vào đó, điều kiện sinh hoạt, kinh tế xã hội, dự phòng và chăm sóc sức khỏe răng miệng ở đối tượng trẻ này còn nhiều hạn chế, khiến các tổn thương khiếm khuyết HSPM có thể tiến triển nhanh hơn dưới ảnh hưởng của tình trạng sâu răng sớm ở trẻ nhỏ. Điều này có thể giải thích cho kết quả phân bố mức độ HSPM thể nặng chiếm tỷ lệ khá cao (55,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi, trong khi tỷ lệ HSPM thể nhẹ chiếm 44,4% tổng số răng mắc HSPM. Kết quả này có sự khác biệt với các nghiên cứu của Mital và cộng sự (2015)⁵, thực hiện trên các nhóm trẻ có các bà mẹ thuộc nhóm kinh tế xã hội cao, có tỷ lệ HSPM thể nhẹ chiếm phần lớn (69,4%).

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mắc HSPM học sinh mầm non huyện Nà Rì tỉnh Bắc Kạn là 7,19%, tương đương với nhiều nước phát triển trên thế giới. Trẻ em dân tộc thiểu số có tỷ lệ HSPM thể nặng cao hơn do sự hạn chế về điều kiện kinh tế xã hội, thiếu hụt về chăm sóc y tế và dự phòng răng miệng. Do vậy, cần tăng cường công tác chăm sóc cho trẻ nhỏ, và nên có các nghiên cứu sâu và rộng hơn để xác định các yếu tố nguy cơ khác để có kế hoạch dự phòng và điều trị phù hợp.

VI. LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành được bài báo này, chúng tôi xin chân thành cảm ơn sâu sắc tới các học sinh và các trường học đã tham gia nghiên cứu. Đồng thời chúng tôi chân thành cảm ơn sự hỗ trợ của các đồng nghiệp, các bạn học viên đã tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **McCarra C, Olegário IC, O'Connell AC, Leith R.** Prevalence of hypomineralised second primary molars (HSPM): A systematic review and meta-analysis. *Int J Paed Dentistry*. 2022;32(3):367-382. doi:10.1111/ipd.12892
2. **Goyal A, Dhareula A, Gauba K, Bhatia SK.** Prevalence, defect characteristics and distribution of other phenotypes in 3- to 6-year-old children affected with Hypomineralised Second Primary Molars. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20(6):585-593. doi:10.1007/s40368-019-00441-9
3. **Owen M, Ghanim A, Elsby D, Manton D.** Hypomineralized second primary molars: prevalence, defect characteristics and relationship with dental caries in Melbourne preschool children. *Aust Dent J*. 2018;63(1):72-80. doi:10.1111/adj.12567
4. **Mittal R, Chandak S, Chandwani M, Singh P, Pimpale J.** Assessment of association between molar incisor hypomineralization and hypomineralized second primary molar. *J Int Soc Prevent Communit Dent*. 2016;6(1):34. doi:10.4103/2231-0762.175409
5. **Mittal N, Sharma BB.** Hypomineralised second primary molars: prevalence, defect characteristics and possible association with Molar Incisor Hypomineralisation in Indian children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015;16(6):441-447. doi:10.1007/s40368-015-0190-z

SO SÁNH KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TÚI MẬT ĐIỀU TRỊ VIÊM TÚI MẬT CẤP DO SỎI GIỮA 2 NHÓM MỔ TRƯỚC 72 GIỜ VÀ SAU 72 GIỜ

Huỳnh Thanh Long¹, Nguyễn Thiện Đức¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm túi mật cấp do sỏi (VTMCDS) là một trong những cấp cứu ngoại tiêu hóa thường gặp và bệnh nhân (BN) vào viện với nhiều bệnh cảnh, triệu chứng và thời điểm khác nhau. Điều này ảnh hưởng đến thời điểm cụ thể chỉ định phẫu thuật và kết quả phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu các BN đã được chẩn đoán là VTMCDS đã phẫu thuật nội soi cắt túi mật tại Bệnh viện Bình Dân từ tháng 12/2021 đến tháng 06/2022. Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn sẽ được phân làm 2 nhóm: nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật trước 72 giờ (nhóm I) và nhóm phẫu thuật cắt túi mật sau 72 giờ (nhóm II). **Kết quả:** Có 161 trường hợp VTMCDS được phẫu thuật nội soi cắt túi mật với kết quả: tỷ lệ tai biến chung trong mổ là 19,3%, nhóm mổ trước và sau 72 giờ lần lượt là 20,5% và 18%; thời gian hậu phẫu trung bình là $3,25 \pm 1,5$ ngày, ở nhóm II dài hơn so với nhóm I ($p < 0,05$); kết quả phẫu thuật tốt khi ra viện đạt tỷ lệ 82,6%, nhóm I cao hơn nhóm II ($p < 0,05$). **Kết luận:** PTNS cắt túi mật điều trị VTMCDS là an toàn, thời gian nằm viện ngắn, ít biến chứng và tỷ lệ tử vong thấp. Nhóm mổ trước 72h có kết

quả phẫu thuật tốt khi ra viện cao hơn nhóm mổ sau 72h.

Từ khóa: Viêm túi mật cấp do sỏi, phẫu thuật nội soi cắt túi mật, mổ trước 72 giờ.

SUMMARY

COMPARING EARLY RESULTS OF THE LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY TO TREAT CHOLECYSTITIS BETWEEN 2 GROUPS BEFORE 72 HOURS AND AFTER 72 HOURS HOSPITALIZED

Background: Acute cholecystitis is one of the common gastrointestinal emergencies and patients are admitted to the hospital with many different conditions, symptoms and times. This affects the specific timing of surgery and the surgical outcome. **Subjects and methods:** Retrospective study of patients who were diagnosed as acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy at Binh Dan Hospital from December 2021 to June 2022. Eligible patients were divided into 2 groups: laparoscopic cholecystectomy before 72 hours hospitalized (group I) and cholecystectomy after 72 hours hospitalized (group II). **Results:** There were 161 cases of acute cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy with the results: overall complication rate during surgery was 19.3%, complication rate in group I and group II was 20.5% and 18%, respectively. The average postoperative time was 3.25 ± 1.5 days, longer in group II than in group I ($p < 0.05$). Good surgical outcome was 82.6%, group

¹Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Huỳnh Thanh Long

Email: bs.huynhlong1967@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 18/05/2023

Ngày duyệt bài: 10/06/2023

I was higher than group II ($p < 0.05$).

Conclusion: Laparoscopic cholecystectomy to treat acute cholecystitis is safe, has a short hospital stay, has few complications, and has a low mortality rate. The group operated before 72 hours hospitalized had better surgical results at hospital discharge than the group operated after 72 hours hospitalized.

Keywords: Acute cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, surgery before 72 hours.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm túi mật cấp do sỏi (VTMCDS) là một trong những cấp cứu ngoại tiêu hóa thường gặp, bệnh gặp ở cả nam và nữ, đa số ở độ tuổi trung niên và người lớn tuổi, nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, có thể gây ra những biến chứng nghiêm trọng như: viêm túi mật mủ hoại tử, áp xe túi mật, viêm phúc mạc mật, sốc nhiễm trùng,... thậm chí tử vong 6-8. Trong các phương pháp điều trị VTMCDS thì phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt túi mật, từ khi ra đời cho đến nay, vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng vì đây là phương pháp điều trị triệt để và đạt kết quả tốt với tỷ lệ biến chứng thấp nhất, ít đau sau mổ cho bệnh nhân (BN), thời gian nằm viện ngắn,... Trên thế giới và trong nước, cũng đã có nhiều nghiên cứu về kết quả của PTNS điều trị VTMCDS và hầu hết các phẫu thuật viên đều khẳng định những ưu việt của phương pháp này.

Tuy nhiên, PTNS cắt túi mật trong điều trị VTMCDS vẫn có những nhược điểm như: thời gian mổ thường kéo dài hơn mổ mở, tỷ lệ tai biến, biến chứng tuy thấp nhưng nếu xảy ra thường nghiêm trọng, khó sửa chữa, tỷ lệ chuyển mổ mở còn cao và đây vẫn là loại phẫu thuật khó, đòi hỏi phẫu thuật viên nhiều kinh nghiệm. Hơn nữa, trong thực tiễn lâm sàng, khi BN VTMCDS vào viện với

nhiều bệnh cảnh, triệu chứng và thời điểm khác nhau hoặc BN có bệnh lý nội khoa đi kèm, cản trở về vấn đề gây mê hồi sức thì chỉ định PTNS cắt túi mật có thể phải trì hoãn để đảm bảo an toàn. Do đó việc chẩn đoán đúng và kịp thời giai đoạn VTMCDS theo hướng dẫn của Tokyo Guidelines 2018 có ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Thời điểm cụ thể chỉ định phẫu thuật vẫn chưa thống nhất rõ ràng. Hiện nay, đa số các bệnh viện (BV) và cơ sở y tế nước ta đều áp dụng theo hướng dẫn của Tokyo Guidelines 2018: mốc thời gian đưa ra chỉ định PTNS cắt túi mật cho BN VTMCDS tốt nhất là trước 72 giờ từ khi có triệu chứng đầu tiên. Trong nước cũng đã có không ít công trình nghiên cứu về kết quả ứng dụng PTNS điều trị VTMCDS nhưng chưa nhiều tác giả báo cáo về thời điểm thích hợp để phẫu thuật, vốn là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng kết quả điều trị VTMCDS.

Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “So sánh kết quả sớm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi giữa 2 nhóm mổ trước 72 giờ và sau 72 giờ” với hai mục tiêu sau:

- So sánh đặc điểm thương tổn túi mật và đặc điểm phẫu thuật giữa 2 nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi vào hai thời điểm trước 72 giờ và sau 72 giờ.

- So sánh kết quả sớm giữa 2 nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật điều trị viêm túi mật cấp do sỏi vào hai thời điểm trước 72 giờ và sau 72 giờ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Nghiên cứu mô tả hồi cứu các trường hợp (TH) đã được chẩn đoán là VTMCDS đã PTNS cắt túi mật tại Bệnh viện Bình Dân từ tháng 12/2021 đến tháng

06/2022 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Được chẩn đoán viêm túi mật cấp do sỏi dựa vào các tiêu chuẩn chẩn đoán của Tokyo Guideline 2018.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau mổ xác định là viêm túi mật cấp.

- Được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt túi mật trong cùng đợt nhập viện.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân viêm túi mật cấp do sỏi có sỏi đường mật trong và ngoài gan, u đường mật, u tụy, u dạ dày kèm theo.

2.2. Phương pháp tiến hành

Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn sẽ được phân làm 2 nhóm dựa trên thời điểm được phẫu thuật nội soi cắt túi mật:

- Nhóm phẫu thuật nội soi cắt túi mật trước 72 giờ (nhóm I): được tính từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc được phẫu thuật là dưới hoặc bằng 72 giờ, còn gọi là nhóm phẫu thuật sớm.

- Nhóm phẫu thuật cắt túi mật sau 72 giờ (nhóm II): được tính từ lúc khởi phát triệu chứng đầu tiên đến lúc được phẫu thuật là trên 72 giờ, còn gọi là nhóm phẫu thuật trì hoãn.

Hồi cứu qua hồ sơ cũ của các đối tượng nghiên cứu và lập bệnh án nghiên cứu ghi nhận biến số:

- Đặc điểm thương tổn túi mật trong mổ: túi mật căng to, viêm dính túi mật với các

tạng xung quanh, viêm dính vùng tam giác gan mật.

- Đặc điểm phẫu thuật: thời gian từ lúc nhập viện đến khi phẫu thuật, phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật, xử lý ống túi mật, kỹ thuật kết hợp, lượng máu mất, tai biến trong mổ, chuyển mổ mở.

- Kết quả sớm: thời gian trung tiện, thời gian rút ống dẫn lưu, biến chứng sớm, thời gian nằm viện sau mổ, kết quả phẫu thuật (theo tiêu chuẩn của Văn Tần¹): Tốt: BN trung tiện từ 24-48 giờ, ít đau; không biến chứng, ra viện trong vòng 6 ngày; Trung bình: BN trung tiện sau 48 giờ, đau nhiều, phải dùng giảm đau trong 3 ngày, có biến chứng nhưng điều trị bảo tồn khỏi; ra viện bình thường sau 6-10 ngày; Xấu: BN trung tiện sau 48 giờ, đau nhiều và phải dùng giảm đau 3-5 ngày; có biến chứng phải mổ lại, ra viện sau 10 ngày.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022, tại bệnh viện Bình Dân, chúng tôi thu thập được 161 trường hợp viêm túi mật cấp do sỏi được phẫu thuật nội soi cắt túi mật thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu; trong đó có 78 trường hợp mổ trước 72 giờ (Nhóm I) và 83 trường hợp mổ sau 72 giờ (Nhóm II).

3.1. Đặc điểm thương tổn túi mật trong mổ

Bảng 3.1. Tình trạng túi mật phát hiện trong lúc mổ

	Nhóm bệnh nhân			p
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Túi mật căng to	127 (78,9%)	66 (84,6%)	61 (73,4%)	0,084
Túi mật viêm cấp, phù nề	78 (48,4%)	51 (65,3%)	27 (32,5%)	< 0,001
Túi mật viêm cấp/mạn	60 (37,3%)	22 (28,2%)	38 (45,7%)	0,021

Túi mật viêm hoại tử		23 (14,3%)	5 (6,4%)	18 (21,6%)	0,007
Viêm dính của túi mật với các tạng xung quanh	Ít	70 (43,5%)	44 (56,4%)	26 (31,3%)	0,001
	Nhiều	91 (56,5%)	34 (43,6%)	57 (68,7%)	
Viêm dính vùng tam giác gan mật	Ít	116 (72%)	66 (84,6%)	50 (60,2%)	0,001
	Nhiều	45 (28%)	12 (15,4%)	33 (39,8%)	

(phép kiểm Chi bình phương)

Nhận xét: Tỷ lệ viêm dính nhiều túi mật và vùng tam giác gan mật gặp ở nhóm II nhiều hơn nhóm I (68,7% so với 43,6% và 39,8% so với 15,4%); khác biệt này có ý nghĩa ($p = 0,001$).

3.2. Đặc điểm phẫu thuật

Thời gian từ lúc nhập viện đến khi phẫu thuật

Hầu hết bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt túi mật cấp cứu trong vòng 24 giờ kể

từ khi nhập viện, chiếm 97,5%, có 4 TH (2,5%) được mổ sau 24 giờ. Thời gian từ lúc nhập viện đến lúc được mổ sớm nhất là 2 giờ, trễ nhất là 171 giờ.

Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật trung bình là $89,2 \pm 33,5$ phút, trung vị là 80 phút, trường hợp có thời gian phẫu thuật kéo dài nhất là 210 phút và nhanh nhất là 45 phút.

Bảng 3.2. Thời gian phẫu thuật trung bình ở hai nhóm bệnh nhân

	Nhóm I (≤ 72 giờ)	Nhóm II (> 72 giờ)	p
Thời gian phẫu thuật trung bình	$80,8 \pm 30,3$ phút	$97,1 \pm 34,6$ phút	$< 0,001$

(phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Nhận xét: Nhóm BN mổ trước 72 giờ có thời gian mổ trung bình là: $80,8 \pm 30,3$ phút, ngắn hơn nhóm mổ sau 72 giờ ($97,1 \pm 34,6$ phút); chúng tôi nhận thấy sự khác biệt này

có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). (phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Xử lý ống túi mật và kỹ thuật kết hợp

Bảng 3.3. Tỷ lệ chọc hút túi mật giữa hai nhóm bệnh nhân

	Chọc hút túi mật trước khi phẫu tích		p
	Có	Không	
Nhóm I (≤ 72 giờ)	20 (25,6%)	58 (74,4%)	0,337
Nhóm II (> 72 giờ)	27 (32,5%)	56 (67,5%)	

(phép kiểm Chi bình phương)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 47 trường hợp (29,2%) được chọc hút dịch túi mật để dễ phẫu tích, không có trường hợp nào được chỉ định chụp hình đường mật trong mổ. Tuy nhiên không có sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê về vấn đề chọc hút làm xẹp túi mật chủ động trước khi phẫu tích với tình trạng viêm dính cũng như thời gian từ khi khởi phát đến khi phẫu thuật ($p > 0,05$).



Hình 3.1. Chọc hút dịch túi mật

(BN Phạm Minh H. 1986, số lưu trữ: 2019/27063)

Bảng 3.4. Các phương pháp xử lý ống túi mật và kỹ thuật kết hợp

	Nhóm bệnh nhân			P
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Kẹp clip/hemolock ống túi mật	150 (93,2%)	75 (96,1%)	75 (90,3%)	0,213
Khâu cột ống túi mật	6 (3,7%)	2 (2,5%)	4 (4,8%)	0,682
Cắt bán phần túi mật	5 (3,1%)	1 (1,2%)	4 (4,8%)	0,368

(phép kiểm Fisher's exact)

Tai biến trong mổ

Bảng 3.5. Các tai biến trong lúc phẫu thuật

	Nhóm bệnh nhân			P
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Chảy máu	11 (6,8%)	8 (10,2%)	3 (3,6%)	0,123
Thủng túi mật	16 (9,9%)	8 (10,2%)	8 (9,6%)	0,896
Tổn thương đường mật	1 (0,6%)	0	1 (1,2%)	1
Tổn thương tá tràng	3 (1,9%)	0	3 (3,6%)	0,246
Tổng số TH có tai biến trong mổ	31 (19,3%)	16 (20,5%)	15 (18%)	0,695

(phép kiểm Fisher's exact)

Chuyển mổ mở

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được PTNS cắt túi mật điều trị VTMCDs, tuy nhiên có 4 trường hợp phải chuyển mổ mở (2,5%); trong đó có 1 trường hợp thuộc nhóm bệnh nhân được mổ trước 72 giờ và 3 trường hợp còn lại thuộc nhóm mổ sau 72 giờ.

Lượng máu mất trong mổ

Lượng máu mất trung bình trong mổ là $61,3 \pm 43,2$ ml, trường hợp mất máu nhiều nhất là 350 ml.

3.3. Kết quả sớm

Thời gian có trung tiện sau mổ

Thời gian trung tiện trung bình sau mổ là $0,8 \pm 0,7$ ngày, ngắn nhất là 0,5 ngày và dài nhất là 2 ngày. Không có sự khác biệt về thời gian trung tiện trung bình giữa hai nhóm BN

($p = 0,146$). (phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Thời gian rút dẫn lưu

Trong số 134 TH được đặt dẫn lưu trong mổ, có 60 TH ở nhóm I và 74 TH ở nhóm II. Thời gian lưu ống dẫn lưu trung bình là $2,8 \pm$

1,4 ngày, rút sớm nhất là sau 1 ngày và lâu nhất là 10 ngày.

Không có sự khác biệt về thời gian rút dẫn lưu trung bình giữa hai nhóm BN ($p = 0,085$). (phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Biến chứng sớm sau mổ

Bảng 3.6. Biến chứng sớm sau mổ

	Nhóm bệnh nhân			P
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Tụ dịch sau mổ	15 (9,3%)	5 (6,4%)	10 (12%)	0,219
Nhiễm trùng vết mổ	5 (3,1%)	1 (1,2%)	4 (4,8%)	0,368
Biến chứng chung sau mổ	20 (12,4%)	6 (7,7%)	14 (16,8%)	0,078

(phép kiểm Fisher's exact)

Nhận xét: Biến chứng chung sau mổ gặp ở 20 TH (12,4%). Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ biến chứng sớm sau mổ gặp ở nhóm II nhiều hơn nhóm I tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Thời gian hậu phẫu và tổng thời gian nằm viện

Thời gian hậu phẫu trung bình trong nghiên cứu là $3,25 \pm 1,5$ ngày, ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 10,2 ngày. Thời gian hậu phẫu trung bình của BN ở nhóm II dài hơn so với nhóm I, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). (phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Bảng 3.7. Thời gian hậu phẫu giữa hai nhóm nghiên cứu

	Nhóm I (≤ 72 giờ)	Nhóm II (> 72 giờ)	p
Thời gian hậu phẫu	$2,9 \pm 1,5$ ngày	$3,5 \pm 1,6$ ngày	0,005
Tổng thời gian nằm viện	$3,2 \pm 1,5$ ngày	$3,9 \pm 2$ ngày	0,008

Tổng thời gian nằm viện trung bình là $3,6 \pm 1,8$ ngày, ngắn nhất là 1,2 ngày và lâu nhất là 11,4 ngày. Khi so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân, tổng thời gian nằm viện ở nhóm I

ngắn hơn nhóm II và sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,05$). (phép kiểm Mann-Whitney U cho hai nhóm không phân phối chuẩn)

Kết quả phẫu thuật khi ra viện

Bảng 3.8. Kết quả phẫu thuật khi ra viện

	Nhóm bệnh nhân			P
	Số bệnh nhân	Nhóm I (n = 78)	Nhóm II (n = 83)	
Tốt	133 (82,6%)	70 (89,7%)	63 (75,9%)	0,021
Trung bình	26 (16,1%)	7 (8,9%)	19 (22,9%)	0,021
Xấu	2 (1,2%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	

(phép kiểm Fisher's exact)

Tỷ lệ đạt kết quả phẫu thuật tốt khi ra viện ở nhóm I cao hơn nhóm II, số BN có kết quả phẫu thuật trung bình và xấu ở nhóm II cao hơn nhóm I, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Có 2 TH (1,2%) kết quả xấu do PTNS thất bại chuyển mổ mở do bất thường giải phẫu và chảy máu nhiều, sau mổ BN đau nhiều nên thời gian hậu phẫu kéo dài trên 10 ngày, không có biến chứng sau mổ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm thương tổn túi mật trong mổ

Số BN có túi mật căng to lúc mổ trong nghiên cứu của chúng tôi là 127 BN, chiếm 78,9%; kết quả này thấp hơn so với một số tác giả trong nước: Vũ Bích Hạnh ² gặp 100% túi mật to căng to, viêm dính, mất hình dáng bình thường, Hoàng Mạnh An ³ gặp túi mật to 84,6%, Nguyễn Cường Thịnh ⁴ gặp 93,2% trường hợp có túi mật to.

2. Một số tác giả cho rằng tình trạng viêm dính của túi mật trong mổ ít hay nhiều phụ thuộc vào thời gian từ khi khởi phát bệnh đến khi phẫu thuật sớm hay trễ. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn BN ở nhóm II có tỷ lệ viêm dính túi mật và tam giác gan mật nhiều hơn so với nhóm I ($p = 0,001$). Nhiều tác giả cũng nhận thấy ở nhóm BN mổ trước 72 giờ tình trạng viêm dính chưa nhiều; trong khi nhóm mổ sau 72 giờ viêm dính nhiều, ngoài mạc nối lớn có thể thấy tá tràng, đại tràng dính vào túi mật. Trần Kiến Vũ ⁵ khi so sánh nhóm trước và sau 72 giờ thì tỷ lệ viêm dính nhiều ở hai nhóm lần lượt là 31% và 76,3% ($p < 0,001$), tình trạng viêm dính nhiều làm cho việc xác định các mốc giải

phẫu thông thường trở nên rất khó khăn, bóc tách mạch máu, ống túi mật trở thành thử thách lớn đối với phẫu thuật viên và có nguy cơ gây ra các tai biến nặng như chảy máu, hay gây tổn thương đường mật. Lê Quang Minh ⁶ thống kê 158 TH PTNS cắt túi mật nhận thấy 100% có tình trạng viêm dính, trong đó 64,4% ở nhóm mổ sau 72 giờ. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy rằng nên lựa chọn thời điểm phẫu thuật VTMCDS trước 72 giờ để giảm bớt tỷ lệ viêm dính nhiều, giảm khó khăn trong phẫu thuật, giảm thiểu tai biến phẫu thuật. Vũ Bích Hạnh ² cũng nhận xét tương tự.

4.2. Đặc điểm phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật

Ghi nhận về thời gian phẫu thuật trung bình giữa hai nhóm hiện nay vẫn còn nhiều ý kiến trái ngược nhau. Để giải thích cho vấn đề này, nhiều tác giả cho rằng yếu tố chính là kinh nghiệm của phẫu thuật viên, tuy nhiên cũng có những nghiên cứu cho rằng nhóm BN được điều trị sớm hay điều trị trì hoãn thì thời gian mổ ngắn hơn hay dài hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mổ trung bình: $89,2 \pm 33,5$ phút, nhóm mổ trước 72 giờ: $80,8 \pm 30,3$ phút, nhóm mổ sau 72 giờ: $97,1 \pm 34,6$ phút, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$. BN mổ trước 72 giờ có thời gian mổ ngắn hơn BN mổ sau 72 giờ, có thể do tổn thương của túi mật chưa quá nặng, mức độ viêm dính chưa nhiều, bóc tách dễ hơn, vì thế thời gian mổ giảm đi đáng kể. Tuy nhiên, thời gian mổ cũng thay đổi tùy theo mỗi tác giả. Lê Trường Chiến và Nguyễn Tấn Cường ⁷ qua 686 trường hợp PTNS cắt túi mật trong VTMC nhận xét: thời gian mổ dài hay ngắn không phản ánh chính

xác mức độ khó khăn của cuộc mổ.

Xử lý ống túi mật và kỹ thuật kết hợp

Phương pháp xử lý ống túi mật chủ yếu trong nghiên cứu chúng tôi là kẹp clip hoặc hemolock ống túi mật, chiếm tỷ lệ 93,2%. Những trường hợp ống túi mật dẫn to do có sỏi kẹt trong ống, không kẹp được hết bằng clip hoặc hemolock, phẫu thuật viên tiến hành khâu cột ống túi mật, gặp ở 6 BN (3,7%). Tỷ lệ này của Nguyễn Cường Thịnh⁴ là 8,1%, Hoàng Mạnh An³ là 10,8%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 trường hợp PTNS cắt gần toàn bộ túi mật (cắt bán phần túi mật), chiếm 3,1%, thấp hơn kết quả của Lê Quang Minh⁶ là 8,2%. Kỹ thuật này được áp dụng khi PTNS cắt túi mật truyền thống gặp khó khăn do tam giác gan mật viêm dính khó bóc tách, chảy máu nhiều.

Chúng tôi có 47 TH (29,2%) được chọc hút túi mật trước khi cắt để dễ dàng hơn trong việc phẫu tích túi mật, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu ($p = 0,337$). Tuy nhiên cũng có nghiên cứu chứng minh rằng việc chọc hút xẹp túi mật trước khi cắt túi mật ở nhóm mổ sớm trước 72 giờ ít hơn hẳn nhóm mổ sau 72 giờ như tác giả Trần Kiến Vũ (15,5% so với 55,9%)⁵. Nghiên cứu của Lê Quang Minh⁶ có 57 BN (36,1%) phải chọc hút làm xẹp túi mật trước khi phẫu tích, nhóm mổ sau 72 giờ thực hiện nhiều gấp hơn 2 lần nhóm mổ trước 72 giờ (57,8% so với 27,4%, $p = 0,001$). Vũ Bích Hạnh² có 20 TH (33,3%) được chọc hút làm xẹp túi mật chủ động chia đều cho cả 2 nhóm mổ trước 72 giờ và sau 72 giờ với tỷ lệ tương ứng là 37% và 30%.

Tai biến trong mổ

Tỷ lệ tai biến trong mổ nói chung trong

nghiên cứu của chúng tôi là 31 TH, chiếm tỷ lệ 19,3%. Tỷ lệ tai biến chung trong từng nhóm BN mổ trước và sau 72 giờ lần lượt là 20,5% và 18%, khác biệt tuy không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,695$ nhưng có thể thấy những TH có tai biến nặng như 3 TH tổn thương tá tràng và 1 TH tổn thương đường mật đều rơi vào nhóm BN mổ sau 72 giờ.

Chảy máu trong mổ là tai biến đứng hàng đầu trong PTNS cắt túi mật điều trị VTMCDS. Tai biến này thường gây áp lực cho phẫu thuật viên và đây là một trong các nguyên nhân chính phải chuyển mổ mở. Tai biến chảy máu trong nghiên cứu của Nguyễn Cường Thịnh⁴ gặp 15 BN (1,21%). Theo Văn Tần¹ tỷ lệ chảy máu từ 100 - 250ml là 4,7%. Nghiên cứu của Hoàng Mạnh An³ 43,1%. Chúng tôi gặp 11 TH có chảy máu trong mổ (6,8%): nhóm mổ trước 72 giờ là 8 TH (10,2%) và mổ sau 72 giờ là 3 TH (3,6%), khác biệt không có ý nghĩa, $p = 0,123$.

Thủng túi mật là tai biến cũng hay được nhắc đến, tai biến này làm thời gian mổ kéo dài và có thể dẫn đến tụ dịch, áp xe tồn lưu,... Tỷ lệ thủng túi mật của Văn Tần¹ là 15%, rơi sỏi 6%. Hoàng Mạnh An³: 16,9%, Vũ Bích Hạnh²: 11,6%. Để tránh và khắc phục tai biến này các tác giả đưa ra giải pháp chủ động chọc hút, mở túi mật lấy sỏi trước khi cắt: Hoàng Mạnh An³, Nguyễn Cường Thịnh⁴. Chúng tôi có 16 BN (9,9%) thủng túi mật trong lúc mổ. Có nhiều nguyên nhân làm thủng túi mật: tổn thương viêm cấp của túi mật, viêm dính nặng gây khó khăn trong quá trình bóc tách, nguyên nhân từ phẫu thuật viên thường do thiếu kinh nghiệm.

Tổn thương đường mật là một trong

những biến chứng trầm trọng nhất của PTNS cắt túi mật trong điều trị VTMCDs, tỷ lệ gặp trong PTNS cắt túi mật cao hơn so với cắt túi mật mở (khoảng 0,3 – 3% so với 0,2 – 0,5%). Văn Tần ¹ (2006) theo dõi 4825 bệnh nhân PTNS cắt túi mật tại BV Bình Dân (1993 - 9/2005) cho thấy tổn thương đường mật là 0,83% (0,4% phát hiện trong mổ, 0,43% sau mổ). Chúng tôi gặp 1 TH tổn thương đường mật, chiếm tỷ lệ 0,6%. Trường hợp này thuộc nhóm BN được mổ sau 72 giờ và được phát hiện trong lúc mổ.

Chuyển mổ mở

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chuyển mổ mở ở nhóm mổ trước 72 giờ là 1,2%, nhóm mổ sau 72 giờ là 3,6%, không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,621$. Tuy nhiên, các tác giả khác như Lê Quang Minh ⁶: tỷ lệ chuyển mổ mở ở nhóm mổ < 72 giờ: 10,6%, nhóm mổ ≥ 72 giờ: 17,8%, khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,03$. Tỷ lệ này của Vũ Bích Hạnh ² là 11,66% (nhóm mổ < 72 giờ: 7,4%, nhóm mổ ≥ 72 giờ: 15,2%).

Lượng máu mất trong mổ

3. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lượng máu mất trung bình là 61,3 ml, có một trường hợp chảy máu phải chuyển mổ mở, tuy nhiên cầm máu cũng tương đối khó khăn do phẫu trường chật hẹp, mô xung quanh viêm dính nhiều nên lượng máu mất cũng

khoảng trên 200ml. Nghiên cứu của chúng tôi có lượng máu mất trung bình ít hơn các nghiên cứu khác, như của tác giả Văn Tần ¹ lượng máu mất từ 100 – 250 ml do chảy máu trong lúc phẫu tích túi mật.

4.3. Kết quả sớm sau mổ

Thời gian có trung tiện sau mổ

Thời gian trung tiện trung bình sau mổ trong nghiên cứu là 0,8 ngày (19,2 giờ), không có sự khác biệt về thời gian trung tiện trung bình giữa hai nhóm BN ($p = 0,146$). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng như trong nghiên cứu của tác giả Trần Kiến Vũ ⁵, thời gian trung tiện sau mổ là trước 48 giờ. Theo Phan Khánh Việt ⁸, thời gian có trung tiện lại là 25,59 giờ và có sự khác biệt về thời gian có trung tiện sau mổ giữa hai nhóm mổ trước và sau 72 giờ: nếu BN được mổ trước 72 giờ kể từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên thì BN sẽ phục hồi nhu động ruột sớm hơn. Lê Quang Minh ⁶ nhận thấy nếu được mổ sớm trước 72 giờ thì bệnh nhân sẽ ít đau hơn và nhanh có trung tiện hơn.

Biến chứng sớm sau mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biến chứng chung sau mổ là 12,4% (20 TH), tỷ lệ biến chứng sau mổ gặp ở nhóm II nhiều hơn nhóm I tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,078$). So sánh với một số nghiên cứu trong nước:

Bảng 4.1. Tỷ lệ biến chứng sau mổ

Tác giả	Tỷ lệ biến chứng chung (%)
Lê Quang Minh ⁶	7,2
Phan Khánh Việt ⁸	15,3
Trần Kiến Vũ ⁵	12,2
Chúng tôi	12,4

Trong 20 TH có biến chứng sớm sau mổ, không có TH tử vong hay các biến chứng nguy hiểm như rò mật, tắc mật, viêm tụy do sỏi rớt xuống ống mật chủ, chảy máu hoặc viêm phổi sau mổ. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu gần đây của tác giả Vũ Bích Hạnh² không thấy nhắc đến biến chứng này; tuy nhiên vẫn có những báo cáo gặp biến chứng rò mật sau mổ như Hoàng Mạnh An³: 4,6%, Lê Quang Minh⁶: 1 trường hợp rò mật do tổn thương ống mật chủ gây ra bởi đốt điện (0,7%), Phan Khánh Việt⁸: 1 trường hợp (1%) do kẹp hemolock làm dập nát mồm cắt ống túi mật.

Đối với 15 TH (9,3%) tụ dịch sau mổ chủ yếu là ở dưới gan và giường túi mật, hầu hết BN được điều trị nội khoa sau 3 – 5 ngày được siêu âm kiểm tra hết dịch trước khi xuất

viện, có 3 TH được chọc hút dịch dưới hướng dẫn siêu âm và diễn tiến tốt, không phải mổ lại nên được xuất viện và tái khám kiểm tra lại sau 2 tuần. Vũ Bích Hạnh² gặp 3 BN (5%), Phan Khánh Việt⁸ có 2 BN (0,9%) tụ dịch ổ bụng, Hoàng Mạnh An³ ghi nhận 4 BN (6,2%) áp xe dưới hoành.

Thời gian hậu phẫu và tổng thời gian nằm viện

Thời gian hậu phẫu trung bình trong nghiên cứu là $3,25 \pm 1,5$ ngày, thời gian hậu phẫu trung bình của BN ở nhóm II dài hơn so với nhóm I, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,005$). Tổng thời gian nằm viện trung bình là $3,6 \pm 1,8$ ngày, tổng thời gian nằm viện ở nhóm I ngắn hơn nhóm II và sự khác biệt cũng có ý nghĩa ($p = 0,008$). So sánh với các tác giả khác:

Bảng 4.2. Thời gian hậu phẫu

Tác giả	Thời gian hậu phẫu (ngày)
Hoàng Mạnh An ³	$6,9 \pm 3,6$
Phan Khánh Việt ⁸	$5,3 \pm 1,2$
Chúng tôi	$3,25 \pm 1,5$

Kết quả phẫu thuật khi ra viện

Theo bảng 3.8, kết quả phẫu thuật tốt khi ra viện của chúng tôi đạt tỷ lệ 82,6%, trung bình là 16,1% do có các biến chứng sau mổ như nhiễm trùng vết mổ lỗ trocar và tụ dịch, kết quả xấu là 1,2% do có 2 TH PTNS thất

bại chuyển mổ mở do bất thường giải phẫu và chảy máu nhiều trong mổ, sau mổ BN đau nhiều nên thời gian hậu phẫu kéo dài trên 10 ngày, không có biến chứng sau mổ. So sánh với kết quả của một số tác giả trong nước:

Bảng 4.3. Kết quả phẫu thuật khi ra viện

Tác giả	Tốt	Trung bình	Xấu
Phan Khánh Việt ⁸	84,6%	14,2%	1,1%
Trần Kiến Vũ ⁵	81,9%	18,1%	0
Chúng tôi	82,6%	16,1%	1,2%

Khi so sánh kết quả phẫu thuật giữa hai nhóm BN, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đạt kết quả phẫu thuật tốt khi ra viện ở nhóm I cao hơn nhóm II, số BN có kết quả phẫu thuật trung bình và xấu ở nhóm II cao hơn nhóm I, khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Kết quả này một lần nữa khẳng định những lợi ích cho BN khi được mổ sớm trước 72 giờ đồng thời cho thấy PTNS cắt túi mật điều trị VTMCDs là phương pháp an toàn, hiệu quả cao.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Cỡ mẫu của nghiên cứu chưa đủ lớn để kết luận được sự khác biệt có ý nghĩa khi khảo sát một số biến.

V. KẾT LUẬN

PTNS cắt túi mật điều trị VTMCDs là an toàn, thời gian nằm viện ngắn, ít biến chứng và tỷ lệ tử vong thấp. Nhóm mổ trước 72h có kết quả phẫu thuật tốt khi ra viện cao hơn nhóm mổ sau 72h.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Văn Tản.** Tiến bộ trong cắt túi mật qua nội soi ổ bụng tại bệnh viện Bình Dân. Y học Việt Nam. 2006;319 (Số đặc biệt về Phẫu thuật nội soi):tr. 163-178.
2. **Vũ Bích Hạnh.** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật nội soi cắt túi mật trong điều trị viêm túi mật cấp do sỏi. 2010; Học viện Quân y
3. **Hoàng Mạnh An.** Đánh giá kết quả điều trị viêm túi mật cấp do sỏi bằng phẫu thuật cắt túi mật nội soi. Tạp chí Y Dược học quân sự. 2009;34(4):tr. 81-85.
4. **Nguyễn Cường Thịnh.** Cắt túi mật nội soi trong điều trị viêm túi mật cấp”,. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2006;10(4):tr. 53-56.
5. **Trần Kiến Vũ.** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật cắt túi mật nội soi trong điều trị viêm túi mật cấp tại Bệnh viện đa khoa Trà Vinh. 2016; Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội
6. **Lê Quang Minh.** Nghiên cứu chỉ định và đánh giá kết quả điều trị viêm túi mật cấp bằng phẫu thuật cắt túi mật nội soi. Luận án tiến sĩ y học. 2013; Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108, Hà Nội
7. **Lê Trường Chiến, Nguyễn Tấn Cường, Phạm Hữu Thiện Chí.** Phẫu thuật nội soi điều trị viêm túi mật cấp: Đánh giá lại kết quả qua 686 ca. Ngoại khoa (Chuyên đề SDB: Đại hội hội phẫu thuật nội soi Châu Á Thái Bình Dương (ELSA) lần thứ X). 2010;60(4,5,6):tr 61-67.
8. **Phan Khánh Việt.** Nghiên cứu phẫu thuật cắt túi mật nội soi trong điều trị viêm túi mật cấp do sỏi. 2016; Học viện Quân Y, Hà Nội

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT NỘI SOI TÁI TẠO DÂY CHẰNG CHÉO TRƯỚC KHỚP GỐI BẰNG GÂN CHÂN NGỔNG TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA HÀ ĐÔNG

Nguyễn Trọng Nghĩa¹, Trần Quang Toàn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối bằng gân chân ngỗng tại Bệnh viện Đa khoa Hà Đông. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu kết hợp hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 31 bệnh nhân đứt DCCT được điều trị phẫu thuật tái tạo DCCT bằng gân cơ chân ngỗng từ 09/2018 đến 09/2022. **Kết quả:** Nguyên nhân chủ yếu do tai nạn giao thông, 30 bệnh nhân rõ hình ảnh đứt DCCT trên phim chụp, 01 bệnh nhân đứt bán phần DCCT. Chiều dài mảnh ghép kích thước $62,26 \pm 2,53$ mm, ngắn nhất là 60mm, dài nhất là 65mm. Chiều dài đường hầm mâm chày chủ yếu khoảng 30 mm và lõi cầu đùi khoảng 30 đến 35 mm. Chức năng khớp gối theo thang điểm Lysholm thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật: Điểm Lysholm trung bình là 90,1 điểm (thấp nhất là 83 điểm và cao nhất là 92 điểm), kết quả tốt 30/31 bệnh nhân chiếm 96,8%, 01 bệnh nhân đạt kết quả trung bình. Các nghiệm pháp thăm khám ở thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật: Dấu hiệu Pivot shift âm tính ở tất cả các trường hợp, có 1 bệnh nhân nghi ngờ dương tính cả ngăn kéo trước và Lachman. **Kết luận:** Phương pháp phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước

khớp gối bằng gân chân ngỗng là phương pháp hiệu quả, đạt kết quả tốt.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi, dây chằng chéo trước, gân chân ngỗng.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF ARTHROSCOPIC ACL RECONSTRUCTION USING THE TENDONS OF THE GRACILIS AND SEMITENDINOSUS MUSCLES AT HA DONG GENERAL HOSPITAL

Objective: To evaluate the outcomes of arthroscopic anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction using the gracilis tendons and semitendinosus tendons in Ha Dong General Hospital. **Subjects and methods:** This was a retrospective study on 31 patients who underwent ACL reconstruction using the gracilis and semitendinosus tendons from 09/2018 to 09/2022. **Results:** The main cause of ACL rupture was traffic accidents, with 30 patients having a visible tear on imaging and 1 patient having a partial tear. The mean length of the graft was 62.26 ± 2.53 mm, with the shortest being 60 mm and the longest being 65 mm. The length of the femoral tunnel was mostly around 30 mm and the tibial tunnel was around 30 to 35 mm. The Lysholm score at 3 months post-operation was 90.1 points on average (ranging from 83 to 92 points), with good results in 30 out of 31 patients (96.8%) and one patient having average results. At 6 months post-operation, all patients had negative Pivot shift signs, but one patient had

¹Bệnh viện Đa khoa Hà Đông

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trọng Nghĩa

Email: nghia.dr@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 01/06/2023

Ngày duyệt bài: 21/06/2023

suspected positive results for both anterior drawer and Lachman tests. **Conclusion:** Arthroscopic ACL reconstruction using the ipsilateral gracilis and semitendinosus tendons is an effective method with good results.

Keywords: Arthroscopic surgery, anterior cruciate ligament, gracilis tendons and semitendinosus tendons.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương khớp gối là loại chấn thương thường gặp trong đời sống hàng ngày, đặc biệt là trong các hoạt động thể thao. Trong đó, tổn thương dây chằng chéo trước là loại tổn thương thường gặp nhất, chiếm trên 50% những tổn thương dây chằng ở khớp gối. Theo hướng mới trong điều trị, bệnh nhân cần phải được phẫu thuật để tái tạo DCCT bảo đảm cho sự vững chắc của khớp gối. Kỹ thuật tái tạo dây chằng khớp gối theo phương pháp tất cả bên trong là phương pháp mà việc khoan đường hầm đùi và đường hầm chày đều được khoan từ trong ra. Cùng với đó là việc sử dụng mảnh ghép gân cơ chân ngỗng (gân cơ thon và gân cơ bán gân) ghép lại nhiều lần và với sự tiến bộ trong việc cải tiến phương tiện cố định là nút treo gân, có thể sử dụng cố định vững chắc cho cả 2 nơi lồi cầu xương đùi, mâm chày nhằm giúp tăng đường kính mảnh ghép và tái tạo DCCT được vững chắc hơn. Có thể nói việc tăng đường kính và bảo đảm bảo chiều dài của mảnh ghép là gân cơ chân ngỗng trong phẫu thuật tái tạo DCCT là hết sức cần thiết cho sự phục hồi chức năng khớp gối bị tổn thương. Ở Việt Nam, phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước đã được áp dụng khá rộng rãi ở các viện trong cả nước. Tại Bệnh viện Đa khoa Hà Đông,

kỹ thuật tất cả bên trong được triển khai từ tháng 09/2018. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có báo cáo tổng kết về kỹ thuật và kết quả điều trị của phương pháp này.

Việc áp dụng kỹ thuật mới đòi hỏi phải có những báo cáo tổng kết để đánh giá và rút ra những kinh nghiệm để tiếp tục nâng cao kết quả khám và điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *“Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối bằng gân cơ chân ngỗng tại Bệnh viện Đa khoa Hà Đông”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân được chẩn đoán đứt DCCT khớp gối đơn thuần tại Bệnh viện Đa khoa Hà Đông phẫu thuật nội soi tái tạo DCCT bằng gân cơ chân ngỗng từ 09/2018 đến 09/2022.

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Là bệnh nhân có tiền sử chấn thương khớp gối. Khám lâm sàng có dấu hiệu lỏng khớp, biểu hiện qua một trong các nghiệm pháp sau: Dấu hiệu ngăn kéo trước, dấu hiệu Lachman, bán trật xoay Pivot - Shift (+). Cận lâm sàng: chụp MRI có dấu hiệu đứt dây chằng chéo trước, qua các tín hiệu mất liên tục của dây chằng chéo trước trên các xung T1, T2 và có chỉ định tái tạo DCCT theo kỹ thuật tất cả bên trong bằng gân cơ chân ngỗng.

- Tuổi: Từ 16 đến 50 tuổi.

- Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tổn thương kèm: dây chằng bên trong, bên ngoài, gãy xương lồi cầu mâm chày, đứt DCCS...

- Bệnh nhân loãng xương.

- Có tình trạng viêm khớp cấp tính.
- Tai biến, biến chứng trong mổ (đứt mảnh ghép, vỡ đường hầm...) hoặc sai sót kỹ thuật hay thay đổi kỹ thuật mổ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

* **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc: hồi cứu và tiền cứu

* **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu thuận tiện, chọn toàn bộ bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

* Các bước tiến hành:

+ Đánh giá bệnh nhân trước khi phẫu thuật dựa vào hồ sơ bệnh án

- Lâm sàng: Thăm khám lâm sàng: Đánh giá tình trạng khớp gối bằng các nghiệm pháp thăm khám lâm sàng như: Lachman, ngăn kéo trước, nghiệm pháp chuyển trục (pivot shift), và các nghiệm pháp đánh giá tổn thương sụn chêm như Mc Murray, Apley,...

- Cận lâm sàng: MRI khớp gối cho ta thấy rõ tổn thương DCCT, xác định diện bám mâm chày của DCCT và tổn thương kèm theo.

- Thang điểm đánh giá mức độ tổn thương và lỏng khớp theo Lyshome

- Phẫu thuật tái tạo DCCT theo kỹ thuật tất cả bên trong bằng gân cơ chân ngỗng.

• Trang thiết bị: Ngoài các thiết bị nội soi thông thường, cần bộ dụng cụ riêng biệt gồm: thước định vị đường hầm, lưỡi khoan ngược FlipCutter, chỉ khâu gân ghép không tiêu, bàn căng gân, nút treo và căng mảnh ghép vít neo gân điều chỉnh độ dài.

• Kỹ thuật:

Bệnh nhân được gây tê tuỷ sống, hoặc gây mê.

Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa trên bàn phẫu thuật, chân được kê ở bàn chân và đùi cho phép chân có thể di chuyển gấp duỗi tối đa, đặt garo hơi ở 1/3 trên đùi.



Hình 1. Hình ảnh minh họa tư thế bệnh nhân

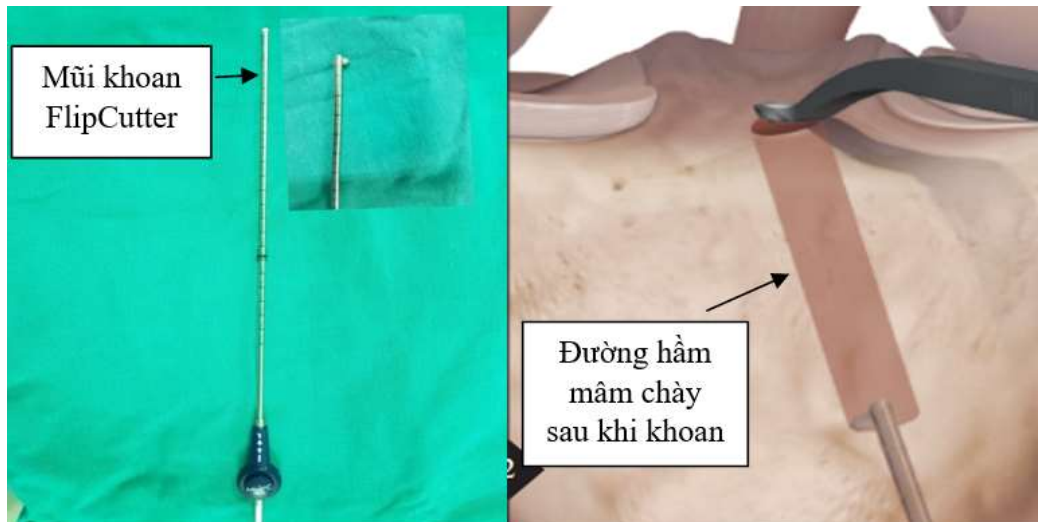
* Thì 1: Thăm khám khớp gối qua nội soi: Vào khớp bằng 2 lỗ trước trong và trước ngoài theo quy chuẩn.

* Thì 2: Lấy gân và chuẩn bị mảnh ghép

* Thì 3: Tạo đường hầm lõi cầu xương đùi:

* Thì 4: Khoan đường hầm mâm chày.

Khác với các kỹ thuật tạo hình DCCT khớp gối khác, ở thì này ta sử dụng lưỡi khoan ngược FlipCutter để khoan tạo đường hầm mâm chày.



Hình 2. Khoan đường hầm mâm chày sử dụng lưỡi khoan ngược FlipCutter

* Thì 5: Kéo gân qua đường hầm và cố định mảnh ghép:

* Thì 6: Kiểm tra độ vững chắc của dây chằng bằng que thăm, rút trocar, đóng vết mổ.

2.3. Xử lý kết quả

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

■ Tai nạn thể thao ■ Tai nạn giao thông ■ Tai nạn sinh hoạt ■ Tai nạn lao động



Biểu đồ 1. Nguyên nhân chấn thương

Nguyên nhân chủ yếu của nhóm BN nghiên cứu là tai nạn giao thông: 18 BN, chiếm tỉ lệ 58,1%.

Bảng 1. Các nghiệm pháp thăm khám lâm sàng trước mổ (n = 31)

Nghiệm pháp	Âm tính	Dương tính		Tỉ lệ % dương tính
		Nghi ngờ	Rõ ràng	
Lachman	0	01	30	100
Pivot shift	0	03	28	100
Ngăn kéo trước	0	0	31	100

Tất cả các bệnh nhân khi thăm khám đều phát hiện các dấu hiệu dương tính.

Bảng 2. Kết quả chụp (MRI) khớp gối bị chấn thương: (n = 31)

Sụn chêm Dây chằng	Không rách	Rách SCT	Rách SCN	Rách 02 SC	Tổng	Tỉ lệ (%)
Không đứt	0	0	0	0	0	0
Đứt bán phần	01	0	0	0	01	3,2
Đứt hoàn toàn	17	3	7	3	30	96,8
Tổng	18	3	7	3	31	
Tỉ lệ (%)	58	9,7	22,6	9,7		100

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được chúng tôi cho chụp cộng hưởng từ. Có 30 bệnh nhân thấy rõ hình ảnh đứt DCCT trên phim chụp. 01 bệnh nhân thấy hình ảnh đứt bán phần DCCT. Có 03 bệnh nhân kèm theo rách sụn chêm trong, 07 bệnh nhân rách sụn chêm ngoài và 03 bệnh nhân rách cả 02 sụn chêm kèm theo.

Bảng 3. So sánh giữa hình thái DCCT trên phim chụp MRI trước mổ với hình thái DCCT trong phẫu thuật (n = 31)

		Hình thái DCCT trong khi phẫu thuật		Tổng số
		Đứt hoàn toàn	Đứt bán phần	
MRI trước phẫu thuật	Đứt hoàn toàn	29	01	30
	Đứt bán phần	01	0	01
Tổng số		30	01	31

Hình thái đứt DCCT trên phim cộng hưởng từ và trong phẫu thuật khá tương đồng.

Bảng 4. Chiều dài của mảnh ghép (n = 31)

Chiều dài mảnh ghép	60mm	65mm
Số bệnh nhân	17	14

Mảnh ghép kích thước $62,26 \pm 2,53$ mm, ngắn nhất là 60mm, dài nhất là 65mm

Bảng 5. Đường kính mảnh ghép (n = 31)

Đường kính mảnh ghép (mm)	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0
Số bệnh nhân	4	9	10	6	2

Mảnh ghép kích thước trung bình $7,89 \pm 0,56$ mm, khoảng từ 7,5mm- 8,0mm chiếm đa số.

Bảng 6. Chiều dài đường hầm lõi cầu đùi và mâm chày (n = 31)

Chiều dài	25 (mm)	30 (mm)	35 (mm)
Lõi cầu đùi	0	17	14
Mâm chày	3	28	0

Chiều dài đường hầm mâm chày chủ yếu khoảng 30 mm và lõi cầu đùi khoảng 30 đến 35 mm. Đường kính của đường hầm tương ứng với đường kính to nhất của mảnh ghép.

Bảng 7. Chức năng khớp gối theo thang điểm Lysholm thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật (n = 31)

Điểm Lysholm	Rất tốt (95 - 100đ)	Tốt (84 - 94đ)	Trung bình (65 - 83 đ)	Xấu (< 65 đ)	Tổng
Số bệnh nhân	0	30	1	0	31
Tỉ lệ %	0	96,8	3,2	0	100
TB $\pm$ SD	$90,1 \pm 1,76$				

- Điểm Lysholm trung bình là 90,1 điểm (thấp nhất là 83 điểm và cao nhất là 92 điểm). Kết quả tốt có 30/31 bệnh nhân chiếm 96,8%, có 1 bệnh nhân đạt kết quả trung bình chiếm 3,2%.

- Đánh giá chức năng khớp gối theo thang điểm IKDC ở thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật: Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có sự cải thiện đáng kể về chức

năng gối so với trước phẫu thuật, 100% bệnh nhân chức năng gối gần như bình thường (IKDC: B).

Sau phẫu thuật 6 tháng

- Bệnh nhân sau phẫu thuật tái tạo DCCT đều được theo dõi và định kỳ kiểm tra đánh giá kết quả chức năng khớp.

- Tình trạng khớp gối ở thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật:

Bảng 8. Các nghiệm pháp thăm khám ở thời điểm 6 tháng sau phẫu thuật (n=31)

Nghiệm pháp	Âm tính	Dương tính		Tỉ lệ âm tính (%)
		Nghi ngờ	Rõ ràng	
Lachman	29	01	0	97
Pivot shift	30	0	0	100
Ngăn kéo trước	29	01	0	97

Dấu hiệu Pivot shift âm tính ở tất cả các trường hợp, có 1 bệnh nhân nghi ngờ dương tính cả ngăn kéo trước và Lachman.

Bảng 9. Ảnh hưởng của tổn thương sụn chêm tới kết quả theo thang điểm Lysholm tại thời điểm 6 tháng

Điểm Lysholm	Rất tốt N (%)	Tốt và khá N (%)	Tổng N (%)
Không tổn thương sụn chêm	11 (36,1)	6 (19,7)	17 (55,8)
Có tổn thương sụn chêm	9 (28,1)	5 (16,1)	14 (44,2)
Tổng	20 (64,2)	11 (35,8)	31 (100)

Không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tổn thương DCCT đơn thuần hay phối hợp tới kết quả chức năng khớp gối theo thang điểm Lysholm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nguyên nhân chấn thương

Theo kết quả từ nghiên cứu, có 18/31 bệnh nhân (58,1%) bị đứt DCCT do tai nạn giao thông. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Mạnh Sơn [1], nhưng tỷ lệ do tai nạn giao thông của chúng tôi cao

hơn nhiều so với tỷ lệ của một số tác giả khác như Trần Trung Dũng [2] và của Đặng Hoàng Anh [3]. Do tai nạn giao thông ở nước ta vẫn là một trong những vấn đề rất đáng quan tâm bởi không chỉ gây chấn thương khớp gối mà còn nhiều tổn thương phối hợp khác dẫn đến tàn phế thậm chí tử vong ở nhiều trường hợp.

Những nguyên nhân khác như tai nạn thể thao, tai nạn lao động, tai nạn sinh hoạt... cũng có một tỷ lệ không nhỏ trong nghiên

cứu của các tác giả trong và ngoài nước [4], [5].

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ định phẫu thuật

Với sự phát triển của MRI, khả năng xác định được thương tổn DCCT có thể sớm hơn, ngay sau khi bị chấn thương mới mà với tình trạng tổn thương gối cấp tính như vậy đánh giá bằng lâm sàng rất khó khăn. Phim chụp MRI có thể chỉ ra tổn thương DCCT hoàn toàn hay không hoàn toàn và các tổn thương phối hợp như rách sụn chêm kèm theo. Tuy nhiên, trong trường hợp tổn thương không hoàn toàn của DCCT sẽ khó khăn khi đánh giá cụ thể và do đó phải phối hợp với thăm khám lâm sàng để quyết định vấn đề phẫu thuật.

Có một bệnh nhân chụp MRI được chẩn đoán là đứt bán phần DCCT nhưng do các triệu chứng lâm sàng rõ, ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân nên chúng tôi tiến hành nội soi kiểm tra thấy DCCT đứt nhưng phần DCCT đứt dính vào lõi cầu ngoài xương đùi cạnh điểm bám cũ, do đó hình ảnh trên phim được mô tả là đứt không hoàn toàn. Với bệnh nhân này chúng tôi đã tiến hành tái tạo DCCT cho bệnh nhân.

4.3. Mảnh ghép

Chúng tôi lựa chọn mảnh ghép là gân cơ bán gân chập bốn, một số trường hợp kích thước gân chưa đủ lớn chúng tôi sử dụng cả 2 gân bán gân và gân cơ thon chập lại tạo thành 4 dải của mảnh ghép.

Mảnh ghép gân cơ bán gân và gân cơ thon tự thân cũng đã được nhiều phẫu thuật viên chỉnh hình trong và ngoài nước sử dụng

như Đặng Hoàng Anh [3], Trương Trí Hữu [6], Lê Mạnh Sơn [1], Herrington [7],...

qua các nghiên cứu của mình các tác giả đều đã khẳng định mặc dù đường kính của mảnh ghép không đều và nhỏ hơn gân bánh chè nhưng có những ưu điểm sau:

+ Là 2 gân hằng định [3], [7].

+ Khi lấy đi gân bán gân và gân cơ thon để làm mảnh ghép không ảnh hưởng nhiều đến chức năng vận động của chi dưới. Hai cơ này có vai trò thứ yếu trong động tác gấp khớp gối và duỗi khớp háng. Cơ nhị đầu đùi, cơ bán mạc, cơ khoeo và cơ sinh đôi là những cơ tham gia chính trong động tác gấp khớp gối. Động tác duỗi khớp háng chủ yếu là do các cơ nhị đầu đùi, cơ bán mạc và các cơ hông tăng cường.

+ Khi dây chằng bên trong bình thường, gân cơ bán gân và gân cơ thon được lấy để làm mảnh ghép cũng không ảnh hưởng đến độ vững chắc phía trong của khớp gối bởi vì dây chằng bên trong rất dày và chắc.

+ Lấy mảnh ghép nhanh và thuận lợi. Đường rạch da để lấy gân nhỏ và cũng chính là vị trí để khoan đường hầm xương chày.

+ Hai gân này khi chập đôi vẫn đủ độ dài [3], [8], [9].

+ Tỷ lệ bị di chứng đau ở mặt trước khớp gối sau phẫu thuật thấp hơn so với mảnh ghép lấy từ gân bánh chè. Không làm yếu động tác duỗi.

+ Mảnh ghép có đủ độ vững chắc khi thay thế DCCT, đây là điều đã được khẳng định trên nghiên cứu thực nghiệm về cơ sinh học và lâm sàng.

Chúng tôi sử dụng khung căng gân để thực hiện khâu mảnh ghép, sau khi lấy hết phần cơ còn dính với gân, chọn lấy đoạn gân chắc chắn để chập bốn được mảnh ghép dài 6-6,5 cm. Đầu kia của mảnh ghép chúng tôi không khâu mà để luồn chỉ của nút treo trực tiếp qua phần gân chập lại rồi cũng căng mảnh ghép trên khung căng gân trong 10 đến 15 phút với lực căng là 60N - 80N. Sự chuẩn bị căng giãn mảnh ghép trước khi đặt vào đường hầm tạo độ giãn sinh lý mảnh ghép, tránh giãn thứ phát sau khi đã cố định mảnh ghép.

Chiều dài trung bình của mảnh ghép là 62,26mm (ngắn nhất là 6cm, dài nhất là 6,5cm). Không có bệnh nhân nào bị thiếu chiều dài. Trước khi cố định mảnh ghép bằng nút treo, chúng tôi kiểm tra phần đánh dấu của mảnh ghép có nằm đúng vị trí trong khớp hay không bằng nội soi. Đồng thời kiểm tra độ dài mảnh ghép trong hai đường hầm bằng vòng chỉ đánh dấu. Trước khi cắt bỏ chỉ buộc nút treo thừa, chúng tôi luôn kiểm tra độ căng của mảnh ghép qua nội soi và dấu hiệu Lachman để đề phòng hiện tượng phần mềm chèn ép đẩy mảnh ghép vào trong khớp làm chùng mảnh ghép.

Mảnh ghép gân cơ thon và cơ bán gân 4 dải có đường kính không hằng định. Nó phụ thuộc vào mức độ hoạt động và giới của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường kính trung bình của mảnh ghép là 7,8mm (nhỏ nhất là 7mm và lớn nhất là 9mm). Kết quả này của chúng tôi cũng tương đương với đường kính mảnh ghép trong nghiên cứu của Đặng Hoàng Anh [3], Lê

Mạnh Sơn [1]. Kích thước mảnh ghép ở nam giới lớn hơn ở nữ giới. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Trên thực tế lâm sàng chúng tôi cũng nhận thấy độ lớn mảnh ghép không phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể mà phụ thuộc vào mức độ hoạt động của người bệnh.

4.4. Chức năng khớp gối theo thang điểm của Lysholm

Sau phẫu thuật 6 tuần, người bệnh được bỏ nẹp để tập đi. Phần lớn các trường hợp khớp gối không vững khi đi lại, vì vậy khi tập đi phải sử dụng nạng hỗ trợ. Về mặt sinh lý, để giữ vững khớp gối khi đi lại, hoạt động, ngoài vai trò quan trọng của các dây chằng chéo, dây chằng bên, bao khớp... thì các cơ quanh khớp cũng đóng vai trò khá quan trọng. Khớp gối không vững ở thời điểm này là do sau phẫu thuật các cơ quanh khớp gối còn chưa đủ sức mạnh để phối hợp làm vững khớp mặc dù người bệnh đã được tập sức cơ chuẩn bị từ giai đoạn trước. Đây chính là lý do để giải thích vì sao ở thời điểm sau mổ 3 tháng, độ vững chắc khớp gối lại kém hơn thời điểm 6 tháng, 12 tháng. Vì thế sau mổ từ tuần thứ 2 chúng tôi đã cho tập gồng cơ nhằm làm tăng nhanh sức mạnh của các cơ quanh khớp. Nhiều tác giả đã nhấn mạnh đến việc tập luyện tăng trương lực cơ ở giai đoạn chuẩn bị mổ. Đồng thời vào thời điểm này mảnh ghép bắt đầu có hiện tượng mất dần các tế bào sợi và xuất hiện tăng sinh mạch máu trong pha đầu tiên và pha thứ 2 của quá trình hình thành dây chằng mới để có đặc tính như DCCT tự nhiên. Vì vậy mảnh ghép bị giãn tạm thời làm lỏng gối khi đi lại.

Điểm Lysholm trước mổ trung bình là 67,7 điểm (thấp nhất là 60 điểm, cao nhất là 70 điểm). Ở thời điểm kiểm tra kết quả xa, điểm Lysholm trung bình là 95,52 điểm (thấp nhất là 83 điểm, cao nhất là 97 điểm), kết quả này đã cải thiện chức năng khớp gối có ý nghĩa (với $p < 0,001$) so với thời điểm trước phẫu thuật.

Kết quả của nghiên cứu này cao hơn kết quả trong nghiên cứu của Hà Đức Cường điểm Lysholm trung bình là 88,3 điểm, của Trương Trí Hữu [6] điểm Lysholm trung bình là 91,68 điểm, nghiên cứu của Marios G. Lykissas điểm Lysholm trung bình là 91 điểm.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên lâm sàng điều trị 31 bệnh nhân, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

5.1. Kết quả phẫu thuật

* *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

+ Số lượng bệnh nhân nam chiếm 64,5%, cao gấp 1,82 lần số bệnh nhân nữ chỉ chiếm 35,5%.

+ Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 18 bệnh nhân chấn thương đứt DCCT gối bên phải (58,1%) và 13 bệnh nhân bị đứt DCCT bên trái (41,9%).

+ Số bệnh nhân bị đứt DCCT do tai nạn giao thông là 18 (58,1%), đa số là nam giới.

+ 31 bệnh nhân (100%) có triệu chứng lỏng khớp, trong đó có 18 bệnh nhân (58,1%) thường xuyên xuất hiện các triệu chứng của mất vững khớp gối gây ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày, 12 bệnh nhân (38,7%) khó

khăn khi lên và xuống bậc thang hoặc địa hình không bằng phẳng.

+ Tất cả bệnh nhân (100%) có dấu hiệu Lachman và ngăn kéo trước dương tính.

+ Có 30 bệnh nhân thấy rõ hình ảnh đứt DCCT trên phim chụp. 01 bệnh nhân thấy hình ảnh đứt bán phần DCCT. Có 03 bệnh nhân kèm theo rách sụn chêm trong, 07 bệnh nhân rách sụn chêm ngoài và 03 bệnh nhân rách cả 02 sụn chêm kèm theo.

+ Điểm Lysholm trước mổ trung bình là 67,7 điểm (thấp nhất là 60 điểm, cao nhất là 70 điểm).

* *Hình thái tổn thương DCCT qua nội soi*

+ 30 bệnh nhân (96,8%) bị đứt hoàn toàn DCCT, có 1 trường hợp đứt bán phần DCCT.

+ 14 bệnh nhân (42,8%) đứt DCCT kèm theo rách sụn chêm, trong đó có 4 bệnh nhân rách sụn chêm trong (9,7%), 7 bệnh nhân rách sụn chêm ngoài (22,6%) và 4 bệnh nhân rách cả 2 sụn chêm (12,9%).

5.2. Về kết quả điều trị

- **Vết mổ:** 100% bệnh nhân liền vết mổ, vết lấy gân kỳ đầu, không nhiễm khuẩn.

- **Kết quả xa:** Kiểm tra ở 31 bệnh nhân sau mổ từ 3 tháng thấy:

+ **Biên độ vận động khớp gối:** Tất cả 31 bệnh nhân nghiên cứu đều phục hồi biên độ vận động gấp trở về bình thường. Không có bệnh nhân hạn chế biên độ vận động duỗi.

+ **Độ vững của khớp gối sau mổ:** Dấu hiệu Lachman: Âm tính ở tất cả các trường hợp sau mổ 1 tháng, Có 1 trường hợp nghi ngờ dương tính sau 3 tháng.

+ *Kết quả phục hồi chức năng khớp gối sau mổ:*

- Kiểm tra chức năng khớp gối theo thang điểm của Lysholm: Điểm Lysholm trung bình là 95,52 điểm (thấp nhất là 83 điểm và cao nhất là 97 điểm). Trong đó tốt và rất tốt là 30 bệnh nhân (96,8%). Có 1 bệnh nhân đạt kết quả trung bình.

+ *Biến chứng sau phẫu thuật:* Có 1 bệnh nhân sau phẫu thuật 3 tháng xuất hiện lỏng gối, khám nghi ngờ dương tính Lachman và ngăn kéo trước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Mạnh Sơn** (2016), “Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước hai bó bằng gân cơ bán gân và gân cơ thon tự thân”, luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
2. **Trần Trung Dũng và cộng sự** (2014), “Đặc điểm mảnh ghép gân đồng loại sử dụng cho phẫu thuật tạo hình dây chằng chéo trước khớp gối”. Tạp chí Y Học Việt Nam tháng 4 – số 2/2014.
3. **Đặng Hoàng Anh và cộng sự** (2010), “Kết quả phẫu thuật tái tạo dây chằng chéo trước bằng gân chân ngỗng với nút treo gân cổ định ở đường hầm đùi tại bệnh viện 103”, Tạp chí y dược lâm sàng 108 Tập 8 - Số 2/2013.
4. **Phan Đình Mừng và cộng sự** (2010), “Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối bằng mảnh ghép tự thân bốn dải gân cơ thon và bán gân”, Tạp chí Y Học Việt Nam tháng 10 – số 2/2010.
5. **Sanjay Meena, Vijay Kumar Digge, Hira Lal Nag & Samarth Mittal** (2012), “A new technique in double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: some concerns”, International Orthopaedics (SICOT), 36:1755–1756.
6. **Trương Trí Hữu, Phan Vương Huy Đồng, Nguyễn Văn Quang** (2005), “Tái tạo dây chằng chéo trước bằng mảnh ghép bốn dải gân cơ thon – bán gân qua nội soi”, Tạp chí Y học Việt Nam số đặc biệt – tháng 09/2005.
7. **Lee Herrington, Charlotte Wrapson, Martyn Matthews, Helen Matthews** (2005), “Anterior Cruciate Ligament reconstruction, hamstring versus bone–patella tendon–bone grafts: a systematic literature review of outcome from surgery”, The Knee 12, 41–50.
8. **Trần Trung Dũng, Lê Thành Hưng** (2015), “Đánh giá kết quả tạo hình dây chằng chéo trước qua nội soi với kỹ thuật hai bó bằng gân Hamstring tại bệnh viện Việt Đức từ 2011 -2012”, Tạp chí Y học thực hành (948) – Số 1/2015.
9. **Nguyễn Mạnh Khánh** (2015), “Phẫu thuật nội soi tái tạo đồng thời dây chằng chéo trước và chéo sau khớp gối bằng mảnh ghép gân Hamstring và mạc bên dài tự thân”, Tạp chí Y Học Việt Nam tháng 4 – số 2/2015.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP: PHẪU THUẬT TÁI TẠO DÂY CHẰNG ĐIỀU TRỊ MẤT VỮNG KHỚP THANG BÀN NGÓN I GIAI ĐOẠN SỚM

Đặng Hoàng Anh¹, Phạm Hữu Minh², Nguyễn Ảnh Sang²

TÓM TẮT

Mất vững khớp thang bàn ngón I là một tổn thương hiếm gặp trong các chấn thương ở bàn tay. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng bị chấn thương mất vững khớp thang bàn ngón 1 mạn tính, phương pháp phẫu thuật tái tạo dây chằng và phục hồi chức năng sau phẫu thuật

SUMMARY

A CASE REPORT: LIGAMENT RECONSTRUCTION SURGERY IN THE EARLY STAGE OF TRAPEZIOMETACARPAL JOINT INSTABILITY

Traumatic injury that destabilizes the first metatarsal joint is a rare injury in hand injuries. We report a clinical case of chronic 1st metatarsal instability injury, surgical method of ligament reconstruction and rehabilitation after surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khớp thang bàn ngón I (Trapeziometacarpal - TMC) bị tổn thương gây mất vững hiếm khi xảy ra, chỉ chiếm khoảng dưới 1% trong tất cả các chấn thương bàn tay [5]. Mặc dù chưa có sự đồng thuận

về cách điều trị tốt nhất cho những chấn thương này, việc chẩn đoán và can thiệp kịp thời là rất quan trọng để duy trì khả năng cầm nắm bàn tay. Đa phần các phương pháp điều trị phẫu thuật này thường được áp dụng khi đã có sự tổn thương mất khớp của khớp TMC. Tuy nhiên, với những trường hợp giai đoạn sớm của bệnh khi chưa có sự thay đổi cũng như thoái hoá mặt khớp, phẫu thuật tái tạo dây chằng khớp TMC cho kết quả điều trị tốt cải thiện về chức năng và triệu chứng của bệnh nhân [1],[6]. Báo cáo ca lâm sàng trình bày một số đặc điểm tổn thương mất vững khớp TMC, kỹ thuật tái tạo dây chằng của Eaton và Littler và đánh giá hiệu quả phương pháp trên ca lâm sàng cụ thể.

II. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, Lê Hoàng H.N., sinh năm 1994. Vào viện với lý do không mở được nắp chai nước và vắt khăn tắm và đau cổ tay phải bên quay khi thực hiện hai động tác trên.

Qua hỏi bệnh, bệnh nhân cho biết cách nhập viện 4 tháng, bệnh nhân bị tai nạn giao thông không rõ cơ chế chấn thương, bệnh nhân tự mua thuốc và không đi thăm khám. Khi đến với chúng tôi, bệnh nhân than phiền không thể dùng tay phải mở được nắp chai nước và vắt khăn tắm từ lúc bị chấn thương đến lúc nhập viện.

Trên lâm sàng:

- Hai bàn tay cân đối, không biến dạng, không sưng nóng đỏ đau.

¹Bệnh viện Quân y 103

²Bệnh viện Quân y 175

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ảnh Sang

Email: dr.anhsang@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2023

Ngày phản biện khoa học: 15/05/2023

Ngày duyệt bài: 05/06/2023

- Mất vững khớp TMC tay phải ra ngoài và ra sau.

- Grind test (+), Finkelstein test (-).

- Vận động gấp duỗi cổ-bàn ngón tay bình thường. Vận động đối ngón cái và dạng-

khép các ngón tay được. Cảm giác da bàn tay bình thường.

- Hình ảnh X-quang khớp TCM tay phải ở bình diện thẳng - nghiêng cho thấy khớp TMC bán trật ra ngoài và ra sau, chưa có dấu hiệu thoái hoá khớp



Hình 6: Hình ảnh X-quang khớp TMC tay phải của người bệnh

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

Bệnh nhân được chúng tôi tư vấn về tình trạng tổn thương và chỉ định phẫu thuật tái tạo dây chằng khớp TMC từ mảnh ghép là một nửa gân gấp cổ tay quay, và cố định tạm thời khớp bằng kim Kirschner.

Khi tiến hành phẫu thuật, chúng tôi rạch một đường mổ dài khoảng 4cm dọc theo bờ ngoài ô mô cái, bóc tách theo lớp bọc lộ và bảo vệ nhánh cảm giác thần kinh quay, tiếp cận và cắt bao khớp của khớp TMC (Hình 2). Sau đó, chúng tôi dùng kim Kirschner 1.6mm khoan một đường hầm xương ở nền xương bàn I tại vị trí cách mặt khớp 1cm, hướng khoan từ mặt sau xương bàn I vuông góc với trục xương và hướng ra mặt trước xương bàn I.

Bước tiếp theo, chúng tôi tiến hành ba đường mổ nhỏ khoảng 1cm song song nhau ở mặt trước cẳng tay tương ứng với vị trí của gân gấp cổ tay quay để thu hoạch mảnh ghép là một nửa gân gấp cổ tay quay ở bên ngoài. Sau đó, mảnh ghép được luồn qua đường hầm theo hướng từ trước ra sau. Chúng tôi tiếp tục luồn mảnh ghép dưới gân dạng ngón cái dài tại vị trí điểm bám tận của gân này và luồn dưới một nửa gân gấp cổ tay quay còn lại. Cuối cùng chúng tôi khâu mảnh ghép vào điểm bám tận của gân dạng ngón cái dài và cố định khớp TMC bằng một kim Kirschner 1.8mm dưới màn tăng sáng.



Hình 7: Hình ảnh quá trình phẫu thuật. A,C: Định hướng và vị trí của các đường rạch da; B: Dùng mũi kim tiêm định vị khớp TMC

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

Sau mổ, đặt nẹp bột ôm ngón cái, tư thế khớp cổ tay duỗi 30° , khớp bàn ngón gấp 90° và khớp liên đốt duỗi hoàn toàn, ngón cái ở tư thế dạng và duỗi. Kim Kirchsner cố định khớp TMC được tháo sau 4 tuần.



Hình 8: X-quang khớp TMC tay phải sau phẫu thuật 8 tuần

(Nguồn: Tư liệu nghiên cứu của tác giả)

Chúng tôi theo dõi, đánh giá sự hồi phục động tác đối ngón và khép ngón cái.

Hiện tại, biên độ vận động ngón cái của bệnh nhân dạng - khép là $50^\circ/0/0$

III. BÀN LUẬN

3.1. Tổn thương gây mất vững khớp thang bàn ngón I

Chấn thương khớp TMC hiếm khi xảy ra,

chiếm tỷ lệ dưới 1% trong tất cả các chấn thương bàn tay [5]. Sự ổn định của khớp TMC phần lớn được đảm bảo bởi bốn dây chằng: dây chằng chéo trước (the anterior oblique ligament - AOL), dây chằng chéo sau (the posterior oblique ligament - POL), dây chằng liên xương bàn tay (the intermetacarpal ligament - IML) và dây chằng sau ngoài (the dorsoradial ligament - DRL). Sự mất vững thứ phát của khớp TMC do lỏng lẻo dây chằng không chỉ gây đau khớp mà còn gây ra sự phân bố lực một cách bất thường lên xương thang, điều này có thể dẫn đến nguy cơ thoái hóa khớp [1].

Mặc dù chưa có sự đồng thuận về cách điều trị tốt nhất cho những chấn thương này, việc chẩn đoán và can thiệp kịp thời là rất quan trọng để duy trì khả năng cầm nắm bàn tay. Điều trị bảo tồn và điều trị phẫu thuật nhằm tối đa khả năng phục hồi chức năng của bàn tay sau khi chấn thương khớp TMC. Việc điều trị các trường hợp mất vững khớp TMC phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của chấn thương, tính ổn định của khớp, giai đoạn của tổn thương và kỹ thuật của phẫu thuật viên cũng như cơ sở vật chất của nơi khám chữa bệnh [5]. Trong giai đoạn sớm và cấp tính của bệnh, phương pháp điều trị bảo tồn bằng nắn chỉnh kín và nẹp bột thường được áp dụng. Tuy nhiên phương pháp này chỉ có hiệu quả với những tổn thương cấp tính trong vòng bốn tuần đầu tiên sau chấn thương [7]. Chính vì lý do đó, ở trường hợp ca lâm sàng này, chúng tôi không lựa chọn phương pháp điều trị bảo tồn.

Trong giai đoạn tổn thương mạn tính, tùy thuộc vào mức độ tổn thương khớp TMC trên phim X-quang mà có những phương pháp điều trị phẫu thuật tương ứng. Các phương pháp thường được sử dụng như phẫu thuật tái tạo dây chằng khớp TMC, phẫu

thuật hàn khớp TMC, phẫu thuật tháo bỏ xương thang... Đa phần các phương pháp điều trị phẫu thuật này thường được áp dụng khi đã có sự tổn thương mặt khớp của khớp TMC. Tuy nhiên, với những trường hợp giai đoạn sớm của bệnh khi chưa có sự thay đổi cũng như thoái hóa mặt khớp, phẫu thuật tái tạo dây chằng khớp TMC cho kết quả điều trị tốt cải thiện về chức năng và triệu chứng của bệnh nhân [1],[6].

Việc thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng và theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật giúp ích rất lớn cho viện điều trị và phục hồi chức năng của bệnh nhân.

3.2. Kỹ thuật phẫu thuật tái tạo dây chằng Eaton-Littler

Vào năm 1973, Eaton và Littler [1] đã mô tả một kỹ thuật tái tạo các dây chằng TMC bằng một nửa mảnh ghép bên quay của gân gấp cổ tay quay. Kỹ thuật này nhằm đạt được hai mục tiêu là tái tạo lại AOL và củng cố DRL. Kỹ thuật này vẫn không thay đổi kể từ khi nó được mô tả lần đầu tiên [4]. Các tác giả đã sử dụng một dải của gân cơ gấp cổ tay quay (the flexor carpi radialis - FCR) bám tận tại nền của xương bàn II, được luồn từ mặt gan đến mặt lưng bàn tay thông qua một đường hầm xuyên xương ở xương bàn I, sau đó, gân được khâu vào chính nó ở phía mặt gan sau khi quấn quanh cơ dạng ngón cái dài (the abductor pollicis longus - APL) [1].

Kỹ thuật được tiến hành theo các bước [1]: Rạch da theo đường Wagner dưới dạng chữ S cong đến nếp gấp của cổ tay trên gân FCR. Tìm và bảo vệ nhánh nông của dây thần kinh quay và động mạch quay. Các cơ mô cái, được tách ra một phần từ xương bàn I và xương thang, và gân FCR được giải phóng khỏi đường hầm, đặc biệt là nơi nó đi qua củ của xương thang. Một nửa phía bên quay của gân FCR được lấy từ điểm chuyển

cơ thành gân đến bám tận vào xương bàn II, phần bám tận này phải được bảo tồn. Có thể rạch da dọc dài 2,3 cm ở một phần ba giữa của cẳng tay giúp việc thu hoạch gân dễ dàng hơn. Một kim tiêm bấp được sử dụng để xác định vị trí khớp TMC (Hình 2). Tiếp theo, một đường hầm xuyên xương được tạo ra bằng mũi khoan, song song với đáy của xương bàn I và vuông góc với mặt phẳng của móng, nằm cách khớp 5 mm và có hướng trước sau. Mảnh gân ghép được đưa qua đường hầm này và sau đó được đưa ra bên ngoài ở mặt lưng của xương bàn I, sau đó quấn quanh APL tại điểm bám tận vào xương bàn I. Cuối cùng, mảnh ghép xuyên qua gân FCR còn lại và được khâu cố định vào gân FCR. Trước đó, khớp TMC được đặt ở tư thế duỗi-dạng tự nhiên (toàn bộ ngón tay cái thẳng hàng với trục của xương thuyền) và dây chằng tái tạo được kéo căng bằng cách kéo đầu tự do của mảnh ghép. Mảnh ghép cũng được cố định vào đáy của xương bàn I bằng chỉ khâu màng xương hoặc neo, sau đó một lần nữa ở bao khớp nơi mảnh ghép đi

qua APL. Các cơ mô cái cũng được khâu lại và đóng vết mổ.

Năm 1984, Eaton và cộng sự [3] đã tiến hành đánh giá trên 36 bệnh nhân (38 ngón tay cái) với thời gian theo dõi trung bình là 7 năm và nhận thấy rằng 89% không đau, mặc dù phạm vi chuyển động dang rộng đã giảm 56%. Năm 2001, Lane và cộng sự [6] báo cáo đạt 67% kết quả xuất sắc và 30% kết quả tốt về mức độ đau của 35 bệnh nhân (37 ngón tay cái) sau 5 năm phẫu thuật. Không có tình trạng thoái hóa khớp tiến triển. Lực kẹp được đánh giá là tốt, mặc dù biên độ dạng - duỗi giảm ở 70% trường hợp.

Ban đầu, kỹ thuật này được thực hiện để điều trị tất cả các giai đoạn của bệnh [2], tuy nhiên, các báo cáo sau đó đã xác nhận hiệu quả tốt nhất ở giai đoạn sớm [3],[4]. Kỹ thuật này được xem là lựa chọn đầu tiên cho giai đoạn sớm khi chưa có tổn thương mặt khớp và đã được báo cáo là làm chậm tiến triển thoái hóa khớp theo phim Xquang đến 94% trường hợp trong 15 năm theo dõi [4].



Hình 9: Minh họa kỹ thuật của Eaton và Littler

(Nguồn: *Hand Surg Rehabil*, 2021) [1]

Kết quả đạt được hiện tại của ca lâm sàng được trình bày cũng khá tương đồng với kết quả báo cáo của các tác giả, bệnh nhân hài lòng về kết quả đạt được.

3.3. Bất động và tập luyện sau mổ

Bất động và chương trình tập luyện sau mổ cho các trường hợp chấn thương mất vững khớp TMC đóng vai trò quan trọng không kém. Sau thời gian bó bột tám đến mười hai tuần, bệnh nhân có nguy cơ bị cứng khớp và hạn chế biên độ cử động ở bàn tay do mất tính linh hoạt của cơ và mô mềm cố định khớp. Trong một nghiên cứu của Wollstein và các đồng nghiệp [8] đã báo cáo rằng cần thăm khám và đánh giá bệnh nhân hai lần một tuần. Sau hai tuần đeo nẹp bột bất động, bệnh nhân cần được hướng dẫn tập vận động thụ động và sau mười hai tuần thì tập vận động chủ động ngón I.

IV. KẾT LUẬN

Chấn thương mất vững khớp TMC là một tổn thương hiếm gặp, có thể gây những hệ quả nặng nề cho bệnh nhân nếu không được chẩn đoán và can thiệp kịp thời. Phẫu thuật tái tạo dây chằng được áp dụng trong những tổn thương mạn tính và chưa có sự tổn thương mất khớp, cần phải đánh giá được chức năng vận động ngón cái nói riêng và các ngón tay nói chung để lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. Đồng thời, là một trường hợp chấn thương ít gặp, cần phải theo dõi dài hơn để đánh giá đáp ứng điều trị của người bệnh cũng như kết quả của phương pháp thực hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Athlani L.** (2021), “Trapeziometacarpal joint ligament reconstruction in early stages of first carpometacarpal joint osteoarthritis”, *Hand Surg Rehabil*, vol. 40s, pp. s42-s45.
2. **Eaton R.G.** (1973), “Ligament reconstruction for the painful thumb carpometacarpal joint”, *J Bone Joint Surg Am*, vol. 55 (8), pp. 1655-1666.
3. **Eaton R.G.** (1984), “Ligament reconstruction for the painful thumb carpometacarpal joint: a long-term assessment”, *J Hand Surg Am*, vol. 9 (5), pp. 692-699.
4. **Freedman D.M.** (2000), “Long-term results of volar ligament reconstruction for symptomatic basal joint laxity”, *J Hand Surg Am*, vol. 25 (2), pp. 297-304.
5. **Kim J.S.** (2021), “Management of thumb carpometacarpal joint dislocations: A systematic review”, *J Orthop*, vol. 25, pp. 59-63.
6. **Lane L.B.** (2001), “Ligament reconstruction of the painful, unstable, nonarthritic thumb carpometacarpal joint”, *J Hand Surg Am*, vol. 26 (4), pp. 686-691.
7. **Slocum A.M.Y.** (2019), “Isolated first carpometacarpal joint dislocation managed with closed reduction and splinting”, *BMJ Case Rep*, vol. 12 (3), pp. e228715.
8. **Wollstein R.** (2016), “Postoperative Therapy for Chronic Thumb Carpometacarpal (CMC) Joint Dislocation”, *Am J Occup Ther*, vol. 70 (1), pp. 7001350020p1-4.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ỨNG DỤNG KHUNG CỔ ĐỊNH NGOÀI PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ GỠY ĐẦY TRÊN XƯƠNG CHÀY TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

**Nguyễn Hạnh Quang¹, Lê Văn Nam¹, Nguyễn Đức Bình¹,
Đường Hoàng Lương¹, Nguyễn Hữu Viện¹, Vũ Ngọc Thắng²**

TÓM TẮT

Gãy mâm chày loại V, VI theo phân loại Schatzker là gãy tổn thương nặng phức tạp, điều trị rất khó khăn. Phẫu thuật mở nắn kết hợp xương bằng nẹp vít cho gãy mâm chày loại V-VI làm tổn thương thêm hệ thống gấp duỗi gối và có tỷ lệ biến chứng cao. Do đó kỹ thuật nắn kín nhờ vào tác dụng định hướng của dây chằng bao khớp được áp dụng để nắn xương gãy mâm chày và kết hợp xương tối thiểu bên trong bằng vít kèm khung cổ định ngoài dạng vòng là giải pháp hiệu quả. Tại Bệnh viện Xanh Pôn, chúng tôi đã điều trị tổn thương này bằng khung cổ định ngoài dạng vòng dưới màn tăng sáng đạt được kết quả khả quan, vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên 30 bệnh nhân được chẩn đoán gãy kín mâm chày loại V-VI theo Schatzker điều trị phẫu thuật bằng phương pháp kết hợp xương tối thiểu, cố định ngoài dạng vòng dưới màn tăng sáng tại bệnh viện Xanh Pôn từ tháng 4/2014 đến tháng 11/2015. Kết quả: 100% bệnh nhân đều được kéo nắn kín trên bàn chỉnh hình, có 29/30 trường hợp chiếm 96.7.0% thành công với nắn kín, 100% trường hợp liền xương, thời gian liền xương trung bình là 16.2 ± 1.8 tuần. Biên độ gấp khớp

gối rất tốt, tại thời điểm 12 tháng trung bình là $125.0^0 \pm 10.0^0$. 100% bệnh nhân gãy loại V và 80.0% bệnh nhân gãy loại VI có điểm khớp gối chức năng đạt loại rất tốt và tốt (80 – 100 điểm). Không có trường hợp nào nhiễm trùng ổ gãy hoặc nhiễm trùng khớp gối, không có bệnh nhân nào có tai biến trong mổ.

Từ khóa: Kết hợp xương tối thiểu, khung cổ định ngoài dạng vòng, gãy mâm chày

SUMMARY

EVALUATION OF RESULTS OF EXTERNAL FIXATOR APPLICATION FOR THE TREATMENT OF TIBIAL PLATEAU FRACTURES AT XANH PÔN GENERAL HOSPITAL

Type V and VI tibial plateau fractures, according to the Schatzker classification, are severe and complex injuries that pose significant treatment challenges. Open reduction and internal fixation with plates and screws for type V-VI tibial plateau fractures can further damage the extensor mechanism and have a high complication rate. Therefore, a closed reduction technique utilizing the directional effect of tensioned ligamentotaxis combined with minimally invasive internal fixation using screws and an external fixator in the form of a ring frame has been found to be an effective solution. At Xanh Pôn Hospital, we have treated these injuries using a ring-type external fixator under fluoroscopic guidance and achieved promising results. Hence, we conducted a study on 30

¹Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

²Học Viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Nam

Email: dr.lenamsaintpaul@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 27/05/2023

Ngày duyệt bài: 17/06/2023

patients diagnosed with closed type V-VI tibial plateau fractures according to the Schatzker classification and treated surgically with a combined minimally invasive technique and ring-type external fixator at Xanh Pôn Hospital from April 2014 to November 2015. Results: All patients underwent closed reduction on the operating table, with 29 out of 30 cases (96.7%) achieving successful closed reduction. All cases achieved bony union, with an average union time of 16.2 ± 1.8 weeks. The knee joint range of motion was excellent, with an average flexion of 125.00 ± 10.00 degrees at 12 months. In terms of knee joint functional scores, 100% of type V fractures and 80.0% of type VI fractures achieved excellent and good outcomes (80-100 points). There were no cases of fracture site infection or knee joint infection, and no patients experienced complications during surgery.

Keywords: Minimally invasive internal fixation, ring-type external fixator, tibial plateau fracture.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy mâm chày là gãy phạm khớp, gãy mâm chày loại V, VI theo phân loại Schatzker là loại gãy tổn thương nặng phức tạp, điều trị là một thách thức đối với các phẫu thuật viên chấn thương chỉnh hình¹. Điều trị phẫu thuật mở nắn kết hợp xương kinh điển bằng nẹp vít cho gãy mâm chày loại V-VI thì làm tổn thương thêm hệ thống gấp duỗi gối và có tỷ lệ biến chứng nhiễm trùng cao. Do đó kỹ thuật nắn kín nhờ vào tác dụng định hướng của dây chằng bao khớp được áp dụng để nắn mâm chày, xương gãy và kết hợp xương tối thiểu bên trong bằng vít kèm khung cố định ngoài dạng vòng là giải pháp khá khả quan vì giảm được sang chấn mô mềm mà vẫn đạt được yêu cầu cố định ổ gãy tốt². Tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn,

chúng tôi đã điều trị gãy kín mâm chày loại V-VI theo Schatzker bằng khung cố định ngoài dạng vòng dưới màn tăng sáng đạt được kết quả khả quan. Nhằm nâng cao chất lượng điều trị, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu: “*Đánh giá kết quả ứng dụng khung cố định ngoài phẫu thuật điều trị gãy đầu trên xương chày tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 30 bệnh nhân được chẩn đoán gãy kín mâm chày loại V-VI theo Schatzker điều trị phẫu thuật bằng phương pháp kết hợp xương tối thiểu và cố định ngoài dạng vòng dưới màn tăng sáng, tại bệnh viện Xanh Pôn từ tháng 4/2014 đến tháng 11/2015.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân được chẩn đoán gãy kín mâm chày loại V-VI theo Schatzker, trên 18 tuổi điều trị phẫu thuật bằng phương pháp kéo nắn trên bàn chỉnh hình, kết hợp xương tối thiểu bên trong, cố định ngoài dạng vòng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Gãy có kèm các tổn thương khác tại vùng gối như: tổn thương mạch khoeo, tổn thương dây chằng chéo hoặc dây chằng bên, gãy đầu dưới xương đùi hoặc gãy xương bánh chè cùng bên. Những gãy mâm chày có dị tật, di chứng ảnh hưởng đến chức năng chi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. Chọn hồ sơ bệnh án theo tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập dữ liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Đánh giá kết quả phẫu thuật bằng hẹn khám lại và gọi điện phỏng vấn.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

2.3. Kỹ thuật phẫu thuật:

+ Vô cảm: Mê tủy sống

+ Tư thế bệnh nhân: Sau vô cảm tê tủy sống, bệnh nhân được đặt nằm ngửa trên bàn chỉnh hình. Kê vùng sau khối mấu chuyển, chi gãy của bệnh nhân xoay trong 15 độ. Bàn chân của chân gãy cố định vào giá đỡ bàn chân bàn chỉnh hình ở tư thế khớp cổ chân vuông góc và các ngón chân hướng thẳng lên trần nhà.

+ Kéo dọc trục cẳng chân trên bàn mổ chỉnh hình (Hình 2.1). Nhằm nắn chỉnh di lệch chông ngắn, nắn chỉnh các di lệch khác nhờ tác dụng định hướng của dây chằng bao khớp, dùng C-arm kiểm tra mâm chày nhằm xác nhận lại các mảnh xương cần tác động nắn chỉnh. Các mảnh xương lún được nắn chỉnh trước, sau đó đến nắn chỉnh di lệch tăng bề rộng mâm chày.



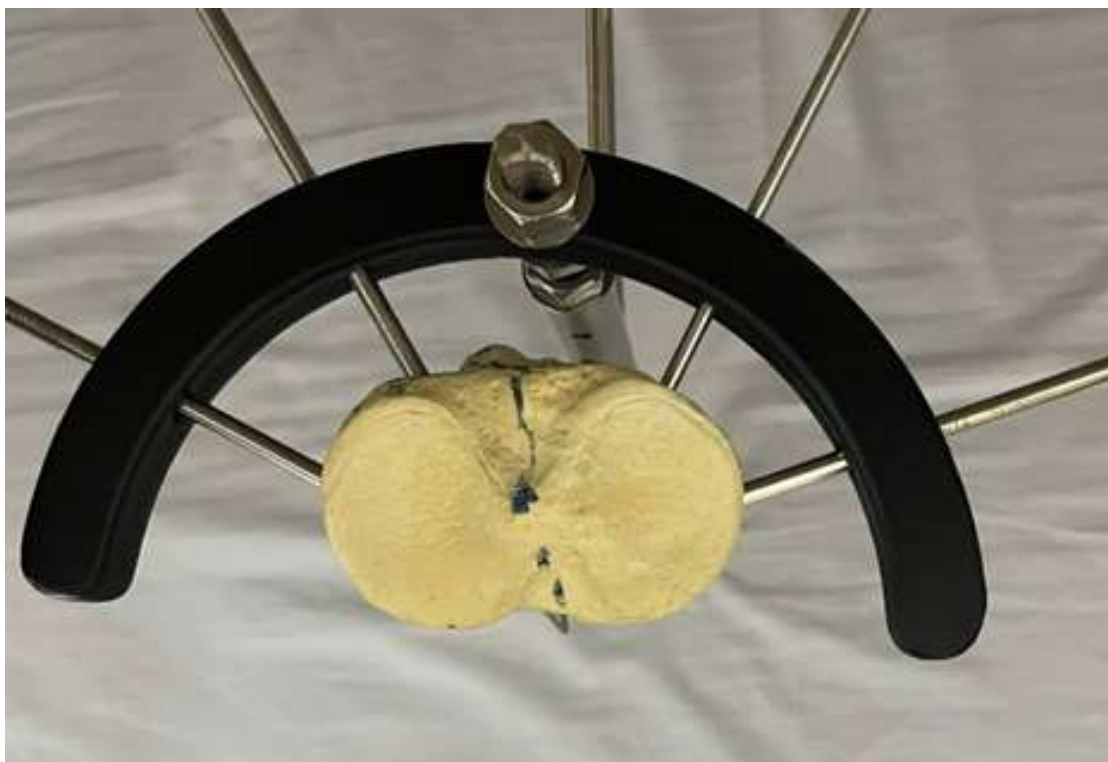
Hình 2.1. Bệnh nhân nằm trên bàn chỉnh hình, chân tổn thương được kéo dọc trục, thực hiện nắn kín dưới C-arm

+ Kết hợp xương gãy mâm chày: Có 2 loại tổn thương là gãy lún mặt khớp và gãy toác mâm chày.

. Với gãy toác mâm chày: Dụng cụ kết hợp xương là vít xoắn 6,5mm. Vít xoắn được bắt qua da song song với khe khớp gối cách khe khớp khoảng 5 - 10mm. Hướng vít có thể thay đổi hướng ra trước, ra sau hoặc ngang. Số lượng vít là từ 1 đến 3 vít.

. Đối với gãy lún mâm chày: Dụng cụ kết hợp xương là các ficle xuyên song song mặt khớp, cách mặt khớp 5mm, có tác dụng như một cái giàn nâng đỡ mảnh xương.

Thanh dọc nối với vòng cung được cố định vào thân xương chày bằng 3 ficle với các hướng khác nhau.



Hình 2.2. Vị trí và hướng của 4 fiche ở vòng cung

**Nguồn: nghiên cứu*

+ Kỹ thuật đặt khung cố định ngoài dạng vòng: Khung cố định ngoài dạng vòng đã được chuẩn bị sẵn trước mổ với 1 vòng hồ (3/4 vòng) và 1 thanh dọc. Trong đó 1 vòng hồ đã được cố định vào thanh dọc,.

+ Kỹ thuật bắt fiche cho vòng cung: Fiche đầu tiên thường bắt đầu ngay trước chỏm xương mác bên dưới các vít xỏp, cách mặt khớp khoảng 1cm, xuyên vào mâm chày trong theo hướng trước trong và song song với khe khớp gối. Fiche thứ hai của vòng trên cùng được xuyên từ sau trong hướng ra trước ngoài (Hình 2.2).

+ Kỹ thuật xuyên fiche cho thanh dọc: Duy trì kéo dọc trục căng chân để tránh gập góc ở hành xương chày. C-arm kiểm tra sự thẳng trục của xương chày ngay vị trí tiếp nối hành xương thân xương. Bắt 3 fiche cố định vào dọc thân xương chày. Các fiche này

không song song với nhau mà tạo với nhau các góc $< 30^\circ$ tránh tuột thanh dọc khỏi fiche. Sau khi cố định xong, thực hiện các test ở khớp gối để đánh giá độ vững của khớp.

2.4. Chỉ số nghiên cứu: Tuổi, nguyên nhân, phân loại Schatzker, độ gãy kín, phương pháp nắn chỉnh xương, dụng cụ liên kết mảnh gãy, nhiễm trùng ổ gãy và chân fiche, co ngắn gân gót, biên độ gập duỗi gối, góc chày đùi, độ lún mâm chày, độ tăng bề rộng mâm chày, đánh giá kết quả nắn chỉnh mâm chày theo Honkonen và Javinen, đánh giá kết quả liền xương theo De la Caffiniere, đánh giá kết quả phục hồi giải phẫu, đánh giá kết quả chức năng, biến chứng, tình trạng thoái hóa khớp.

Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung về nhóm nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân phẫu thuật	30
Nguyên nhân chấn thương(Tai nạn giao thông)	23(76,7%)
Số bệnh nhân nam	12(40%)
Số bệnh nhân nữ	18(60%)
Tuổi	38.9 ± 8.8
Thời gian từ khi gãy xương đến khi được phẫu thuật(trong 24 giờ đầu)	23(76.7%)
Thời gian theo dõi bệnh nhân	52.5 ± 10.5

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả của phương pháp nắn chỉnh mâm chày trên bàn chỉnh hình

Tỷ lệ nắn kín thành công của phương pháp nắn chỉnh

Bảng 3.2. Tỷ lệ nắn kín thành công của phương pháp nắn chỉnh (N=30)

Phương pháp nắn	Loại V	Loại VI	Tổng 2 loại
	n=25 (%)	n=5 (%)	n=30 (%)
Nắn kín	25 (83,3)	4 (13,4)	28 (96.7)
Mở tối thiểu ở hành xương	0 (0)	1(3,3)	1 (3.3)
Tổng	25 (83,3)	5 (16,7)	30 (100)

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân gãy loại V đều đạt với phương pháp nắn kín; 80% bệnh nhân gãy loại VI được nắn kín thành công. Còn lại 1 trường hợp nắn kín thất bại phải chuyển sang mở tối thiểu ở hành xương.

Tỷ lệ kết hợp xương tối thiểu

Bảng 3.3. Tỷ lệ sử dụng dụng cụ kết hợp xương tối thiểu (N=30)

Dụng cụ kết hợp xương	Loại V N(%)	Loại VI N(%)	Tổng 2 loại N(%)
Không có vít	20 (80.0)	2 (40.0)	22 (73.3)
Có vít	5 (20.0)	3 (60.0)	8 (26.7)
Tổng	25 (100)	5 (100)	30 (100)

Nhận xét: 8 bệnh nhân chiếm 26.7% được sử dụng dụng cụ liên kết mảnh gãy là vít 6.5mm, trong đó có 5 bệnh nhân gãy loại V và 3 bệnh nhân gãy loại VI.

Kết quả nắn chỉnh mâm chày trên xquang

Bảng 3.4. Kết quả nắn chỉnh mâm chày trên xquang

Kết quả nắn chỉnh mâm chày trên xquang	Trước mổ	Sau mổ
Độ lún MC ngoài trên xquang (mm)	2.31 ± 1.9	0.84 ± 1.1
Mức độ lún mâm chày trong trên xquang (mm)	0.6 ± 1.3	0.25 ± 0.7
Độ tăng bề rộng mâm chày bình diện mặt trên xquang (mm)	3.90 ± 2.0	0.71 ± 1.1
Độ tăng bề rộng mâm chày bình diện bên trên xquang (mm)	0.47 ± 0.9	0.4 ± 0.8

3.2.2. Kết quả liền xương

Tỷ lệ liền xương

Tỷ lệ liền xương đạt được là 100%. thời gian liền xương trung bình của lô nghiên cứu là 16.2 ± 1.8 tuần, thấp nhất 12 tuần, cao nhất 20 tuần. Thời gian liền xương trung

bình của gãy mâm chày loại V là 15.2 ± 1.5 tuần, thấp hơn có ý nghĩa so với thời gian liền xương trung bình của gãy mâm chày loại VI là 16.5 ± 1.7 ($p = 0.003$).

Sự phục hồi góc chày đùi

Bảng 3.5. Khác biệt góc chày đùi tại các thời điểm theo dõi (N=30)

Khác biệt góc chày đùi (độ)	Trung bình (độ) n=30	Nhỏ nhất	Lớn nhất	p*
Ngay sau mổ	1.8 ± 1.02	0	4	
Sau 6 tháng	1.90 ± 1.2	0	6	0.008
Sau 12 tháng	1.91 ± 1.2	0	6	0.010
Sau 24 tháng	1.92 ± 1.2	0	6	0.012
Lần khám cuối	1.96 ± 1.2	0	6	0.021

*Wilcoxon test, so sánh với ngay sau mổ

Nhận xét: Bảng trên cho thấy trung bình độ khác biệt góc chày đùi tại năm thời điểm và giá trị p khi làm phép kiểm Wilcoxon, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

3.2.3. Kết quả chức năng đánh giá bằng thang điểm

Bảng 3.6. Điểm chức năng khớp gối tại các thời điểm theo dõi (N=30)

Điểm khớp gối	Loại V	Loại VI	Tổng 2 loại	p*
	n=25 (%)	n=5 (%)	n=30 (%)	
Sau 12 tháng				p=0.12
70 - 79 điểm	0 (0)	1 (20.0)	1 (3.3)	
80 - 100 điểm	25 (100)	4 (80.0)	29 (96.7)	
Sau 24 tháng				p=0.20
70 - 79 điểm	0 (0)	1 (20.0)	1 (3.3)	
80 - 100 điểm	25 (100)	4 (80.0)	29 (96.7)	
Lần khám cuối				p=0.18
< 70 điểm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
70 - 79 điểm	0 (0)	1 (20.0)	1 (3.3)	
80 - 100 điểm	25 (100)	4 (80.0)	29 (96.7)	

*Fisher's test, so sánh giữa loại V và loại VI

3.2.4. Tỷ lệ thoái hóa khớp gối

Tình trạng thoái hóa khớp gối được ghi nhận và theo dõi từ thời điểm 24 tháng sau mổ trở về sau.

Bảng 3.7. Tỷ lệ thoái hóa khớp gối tại thời điểm khám cuối trên phim X-quang (N=30)

Thoái hóa khớp gối	Chân gãy n=30 (%)	Chân không gãy n=30 (%)
Độ 1	8 (26.7)	2(6.7)
Độ 2	6 (20)	3(10)
Độ 3	1 (3.3)	0 (0.0)
Độ 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Tổng	15 (50.0)	3 (16.7)

Nhận xét: Tại thời điểm khám cuối, tỷ lệ bệnh nhân có thoái hóa khớp gối các mức độ ở bên chân gãy là 50.0% cao hơn ở bên chân không gãy 16.7%.

3.2.5. Biểu chứng của phương pháp điều trị

Không có bệnh nhân bị tai biến phẫu thuật. Không ghi nhận bệnh nhân nào có nhiễm trùng vết mổ, hai biểu chứng tại chỗ thường đi kèm với khung cố định ngoài cẳng chân là nhiễm trùng chân đinh cố định ngoài trong quá trình mang khung (chiếm 23,3%) và co ngắn gân gót (chiếm 13,3%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 38.9 ± 8.8 , nguyên nhân gây mâm chày do tai nạn giao thông và phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được phẫu thuật trước 24h sau chấn thương đã mang lại kết quả tốt. không có nhiều sự khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới, theo A. J. Keightley² ở 105 trường hợp gãy mâm chày loại IV,V,VI có tuổi trung bình là 49 tuổi, nguyên nhân chủ yếu do tai nạn giao thông.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả của phương pháp nắn

mâm chày trên bàn chỉnh hình

➤ *Tỷ lệ nắn kín thành công của phương pháp nắn chỉnh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân đều được kéo nắn kín trên bàn chỉnh hình. Kết quả có 29/30 mâm chày chiếm 96.7.0% thành công với nắn kín (trong đó 100% gãy loại V và 80% gãy loại VI), 1/30 mâm chày chiếm 3.3% được mở tối thiểu ở hành xương. Theo tác giả Kumar A³ có 57 gãy mâm chày loại VI, điều trị bằng nắn kín và cố định ngoài dạng vòng, thực hiện kéo nắn trên bàn chỉnh hình, tỷ lệ mở nắn là 7/57 (12.3%).

➤ *Tỷ lệ kết hợp xương tối thiểu*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 8 bệnh nhân chiếm 26.7% được sử dụng dụng cụ liên kết mảnh gãy là vít xóp 6.5mm, trong đó có 3 bệnh nhân gãy loại V và 27 bệnh nhân gãy loại VI. Tỷ lệ sử dụng vít liên kết mảnh gãy có sự khác nhau tùy tác giả.

➤ *Kết quả nắn chỉnh mâm chày*

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn đánh giá X-quang của tác giả Honkonen và Jarvinen⁴. Chúng tôi đánh giá 3 chỉ số X-quang: độ khác biệt góc chày đùi so với bên lành, độ lún mặt khớp, độ tăng bề rộng MC trên bình diện mặt.

Qua Bảng 3.4, có thể khẳng định, giữa thời điểm trước mổ và sau mổ, việc phẫu thuật cho bệnh nhân đã giải quyết các di lệch mâm chày trên phương diện hình ảnh học. Phẫu thuật đã đạt kết quả tốt theo tiêu chuẩn tác giả Honkonen và Jarvinen, các di lệch đều giảm hẳn một cách có ý nghĩa thống kê so với trước mổ

➤ *Sự phục hồi góc chày đùi*

Sau mổ 100% bệnh nhân có độ khác biệt góc chày đùi so với chân lành trong phạm vi 0° - 5° , nghĩa là 100% BN có chỉ số độ khác biệt góc chày đùi được xếp loại rất tốt và tốt (theo tiêu chuẩn của Honkonen). Sau 6 tháng: chỉ còn 93.3% bệnh nhân có độ khác biệt góc chày đùi trong phạm vi 0° - 5° vì có 2 trường hợp đã rơi vào nhóm trung bình do góc chày đùi tăng thêm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0.008$ (Wilcoxon test). Sự gia tăng khác biệt góc chày đùi cũng xảy ra trong 6 tháng đầu sau mổ.

4.2.2. Kết quả liền xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% đạt liền xương thời gian liền xương trung bình của lô nghiên cứu là 16.2 ± 1.8 tuần, thấp nhất 12 tuần, cao nhất 20 tuần. Theo A. J. Keightley² nghiên cứu hồi cứu 105 trường hợp gãy mâm chày điều trị bằng kết xương tối thiểu kết hợp với khung cố định ngoài Ilizalov cho thấy, tất cả các bệnh nhân đều liền xương thời gian trung bình để liền là 20,1 tuần.

4.2.3. Kết quả chức năng

➤ *Biên độ vận động khớp gối sau mổ*

Biên độ gập khớp gối trung bình tại thời điểm 12 tháng $125.0^{\circ} \pm 10.0^{\circ}$. Biên độ gập

gối trung bình tại thời điểm 24 tháng là $128^{\circ} \pm 10^{\circ}$, tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 12 tháng. Tuy nhiên giữa thời điểm 24 tháng và lần khám cuối khác nhau không có ý nghĩa với $p = 0.06$ (Wilcoxon test). Nghiên cứu của J. Keightley²(2015) phạm vi chuyển động trung bình của đầu gối là 110 o

➤ *Kết quả chức năng đánh giá bằng thang điểm*

Chúng tôi sử dụng thang điểm của Hội khớp gối Hoa Kỳ⁵ năm 1989 để lượng giá kết quả điều trị. Tại thời điểm khám cuối: 100% BN gãy loại V và 80.0% BN gãy loại VI có điểm khớp gối đạt loại rất tốt và tốt (80 – 100 điểm); ở nhóm gãy loại VI có 1 bệnh nhân điểm khớp gối đạt loại trung bình. Như vậy phương pháp điều trị này đã cho kết quả cuối cùng khá tốt.. Năm 2000, Kumar và Whittle³ hồi cứu 57 ca gãy mâm chày Schatzker VI điều trị bằng cố định ngoài dạng vòng, trong 45 trường hợp phục hồi đúng hình thái giải phẫu thì điểm số khớp gối trung bình là 83, điểm số chức năng trung bình là 69 điểm.

4.2.4. Biến chứng của phương pháp điều trị

- Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào nhiễm trùng ổ gãy hoặc nhiễm trùng khớp gối, không có bệnh nhân nào có tai biến trong mổ. Babis G.C⁶ và cs (2011) báo cáo tỷ lệ nhiễm khuẩn sâu là 3% (1/33 trường hợp), các trường hợp này phải được tháo bỏ dụng cụ kết hợp xương, tưới rửa vết thương và dùng kháng sinh mới kiểm soát được nhiễm trùng.

4.2.5. Thoái hóa gối

Tại thời điểm khám cuối, tỷ lệ bệnh nhân

có thoái hóa khớp gối các mức độ ở bên chân gãy là 50.% cao hơn ở bên chân không gãy 16.7%. Nghiên cứu của Manidakis N⁷ cho thấy dấu hiệu thoái hóa khớp gối trên phim Xquang ở 33 BN (26,4%) trong số 125 bệnh nhân, dấu hiệu thoái hóa khớp ở những bệnh nhân gãy Schatzker V-VI là 58%.

V. KẾT LUẬN

Điều trị gãy mâm chày loại V-VI theo Schatzker bằng kết hợp xương tối thiểu và cố định ngoài dạng vòng dưới màn tăng sáng là lựa chọn tốt cho các phẫu thuật viên chấn thương chỉnh hình mang lại hiệu quả điều trị cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hohl M.** (1991). "Fractures of the proximal tibia and fibula", *Fractures in adults*, Vol.2, pp. 1725-1752.
2. **A. J. Keightley, S. Z. Nawaz, J. T. Jacob, et al.** (2015) "Ilizarov management of Schatzker IV to VI fractures of the tibial plateau, 105 fractures at a mean follow-up of 7.8 years", *Bone Joint J* ;97-B:1693–7
3. **Kumar A., Whittle A. P.** (2000), "Treatment of complex (Schatzker Type VI) fractures of the tibial plateau with circular wire external fixation: retrospective case review", *J Orthop Trauma*, 14 (5), pp. 339-44.
4. **Honkonen S. E., Jarvinen M. J.** (1992), "Classification of fractures of the tibial condyles", *J Bone Joint Surg Br*, 74 (6), pp. 840-7.
5. **Rasmussen P. S.** (1973), "Tibial condylar fractures impairment of knee joint stability as an indication for surgical treatment", *J Bone Joint Surg Am*, 55 (7), pp. 1331-1350
6. **Babis G. C., Evangelopoulos D. S., Kontovazenitis P., et al.** (2011), "High energy tibial plateau fractures treated with hybrid external fixation", *J Orthop Surg Res*, 6, pp. 35.
7. **Manidakis N., Dosani A., Dimitriou R., et al.** (2010), "Tibial plateau fractures: functional outcome and incidence of osteoarthritis in 125 cases", *International orthopaedics*, 34 (4), pp. 565-570.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TẠO HÌNH THẨM MỸ THÀNH BỤNG TẠI KHOA TẠO HÌNH – THẨM MỸ BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Phan Minh Hoàng¹, Nguyễn Thị Thu Trang², Ngô Quốc Hưng²,
Đỗ Quang Hùng², Trần Văn Dương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả tạo hình thẩm mỹ thành bụng theo phương pháp Saldanha tại khoa Tạo hình – Thẩm mỹ bệnh viện Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu tiền cứu hàng loạt ca, thực hiện trên 20 bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ thành bụng toàn thể theo phương pháp Saldanha tại khoa Tạo hình - Thẩm mỹ bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 6/2020 đến 6/2021.

Kết quả: uôi trung bình: 41.45 ± 9.58 . Số đo vòng bụng ngang qua rốn sau 3 tháng giảm so với trước mổ trung bình 10.05 cm. Cải thiện về vóc dáng thành bụng sau mổ so với trước mổ theo thang điểm nhóm phẫu thuật viên tạo hình Khoa Y, trường đại học São Paulo. Có sự giảm cân nặng sau 3 tháng so với trước mổ. Bên cạnh, ghi nhận các biến chứng như: 1/20 trường hợp bị tụ huyết thanh, 1/20 trường hợp có vết mổ mất cân xứng giữa 2 bên.

Kết luận: Tạo hình thẩm mỹ thành bụng theo phương pháp Saldanha là phương pháp an toàn, ít biến chứng, kết quả cải thiện hình dáng thẩm mỹ thành bụng và có sự giảm cân nặng sau mổ 3 tháng.

Từ khóa: Tạo hình thành bụng, phương pháp Saldanha, hút cắt da mỡ bụng, cắt da mỡ bụng

SUMMARY

RESULT EVALUATION OF AESTHETIC ABDOMINOPLASTY AT THE DEPARTMENT PLASTIC AND AESTHETIC - CHO RAY HOSPITAL

Objectives: Investigate the safety and improvement of the aesthetic shape of the abdomen and the change of weight after the Saldanha technique in aesthetic abdominoplasty at the Department Plastic and Aesthetic - Cho Ray hospital.

Methods: prospective cases report was carried out on 20 patients who performed a total aesthetic abdominoplasty with the Saldanha technique from 6/2020 to 6/2021.

Results: The average age was 41.45 ± 9.58 years; The measure of circumference abdomen via umbilical reduced 10.05 cm after surgery; Aesthetic abdomen improved in the scale to evaluate aesthetic results for plastic surgeries to the abdomen of the group surgeons, Faculty of Medicine, University of São Paulo; The weight decreased significantly at three months after surgery; 1/20 case was seroma; 1/20 case was asymmetry of the scars.

Conclusion: aesthetic abdominoplasty with the Saldanha technique improves the abdomen's shape aesthetic; the technique is a safe method with a low complication rate. The weight was reduced three months after surgery.

¹Bệnh viện Phục hồi Chức năng Điều trị bệnh Nghề nghiệp

²Khoa Tạo Hình – Thẩm Mỹ Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Phan Minh Hoàng

Email: drminhhoang@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/05/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

Keywords: Abdominoplasty, Saldanha technique, lipoabdominoplasty, lipectomy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phụ nữ sau sinh con, vùng bụng trở nên lỏng lẻo, da rạn và chảy xệ. Chứng thừa cân khiến vòng 2 quá khổ, thừa da bụng. Những người làm việc văn phòng, ít vận động mỡ bụng tích lũy ngày càng nhiều. Những ảnh hưởng thẩm mỹ (thừa xệ da, những vết rạn da, tích tụ mỡ, yếu cân cơ thành bụng) và ảnh hưởng chức năng (thoát vị thành bụng, những vết sẹo)[1]. Điều đó làm chị em phụ nữ lo lắng và tìm nhiều biện pháp để cải thiện như tập luyện, ăn kiêng, giảm béo bằng máy... Tuy nhiên, các biện pháp này kết quả đem lại còn hạn chế. Với phẫu thuật, tạo hình thành bụng (THTB) có thể cải thiện đáng kể về mặt thẩm mỹ

Phương pháp THTB cổ điển ra đời với bóc tách rộng vật da trên rốn đã giải quyết được các trường hợp da mỡ thừa nặng. Tuy nhiên, phương pháp này có những biến chứng rất nguy hiểm ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân (BN): hoại tử đầu xa vật làm vết mổ không lành, tụ huyết thanh phải dẫn lưu,... dẫn đến hậu phẫu rất nặng nề, thời gian nằm viện kéo dài, sẹo xấu sau mổ[2]. Nhờ có sự phát triển của mạch xuyên, Saldanha đã ứng dụng yếu tố giải phẫu này trong phẫu thuật THTB bằng cách bóc tách hạn chế vật trên rốn, bảo tồn các mạch xuyên và giữ lại lớp Scarpa, cùng với hút mỡ bụng toàn thể. Các biến chứng thường gặp như hoại tử vật, tụ huyết thanh,... đã giảm đáng kể. Từ đây, phẫu thuật THTB trở nên an toàn, ít biến chứng[2, 3]. Ở Việt Nam, một số tác giả ứng dụng phương pháp Saldanha trong THTB[3, 4], tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào khảo sát sự cải thiện đường nét thành bụng, cân nặng BN sau mổ. Do đó,

chúng tôi thực hiện đề tài: **“Kết quả tạo hình thành bụng thẩm mỹ theo phương pháp Saldanha tại khoa Tạo hình - Thẩm mỹ bệnh viện Chợ Rẫy”.**

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả các số đo thành bụng, cân nặng trước mổ và sau mổ 3 tháng.
2. Mô tả sự đánh giá thẩm mỹ thành bụng trước và sau mổ 3 tháng theo thang điểm nhóm phẫu thuật viên tạo hình Khoa Y, trường đại học São Paulo.
3. Mô tả các trường hợp lâm sàng có biến chứng tại chỗ: tụ huyết thanh, tụ máu, hoại tử vật, nhiễm trùng vết mổ, mất cân xứng vết mổ.

II. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

BN được thực hiện phẫu thuật THTB theo phương pháp Saldanha tại khoa Tạo hình - Thẩm mỹ bệnh viện Chợ Rẫy thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu từ tháng 6/2020 đến 6/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN nữ, phân độ da mỡ thừa bụng độ 3 (với vị trí rốn thấp)[5] hoặc độ 4 theo phân loại Matarasso và được chỉ định THTB toàn thể theo phương pháp Saldanha.

Tiêu chuẩn loại trừ: thoát vị thành bụng, viêm nhiễm vùng bụng, BN đã từng được phẫu thuật cắt da mỡ bụng hoặc hút mỡ bụng; Tăng áp lực ổ bụng: bụng cổ trướng, mắc bệnh ung thư đang tiến triển,...; Tiền sử thuyên tắc tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi; Cơ địa sẹo lồi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Báo cáo hàng loạt ca tiến cứu.

2.3. Tiến trình phẫu thuật

Thiết kế đường mổ: BN ở tư thế đứng. Vẽ đường giữa từ mũi kiếm xương ức đến gò mu. Vẽ đường ngang trên mu khoảng 12-14 cm, cách mép âm hộ 6 - 8 cm. 2 đường chéo

khoảng 8 cm hướng về phía gai chậu, có thể kéo dài đường vẽ tùy thuộc vào lượng da thừa. Đánh dấu vùng cần hút mỡ.

Tiến hành phẫu thuật

Tiêm thấm: chích dung dịch NaCl 0.9%, adrenalin pha loãng với nồng độ 1/1.000.000, khoảng 1 lít đến 3 lít vào mô mỡ vùng bụng trên, bụng dưới, 2 bên, eo và hông tùy vào độ dày mô mỡ.

Hút mỡ bụng trên: hút mỡ vùng trên rốn, vùng hạ sườn lớp mỡ sâu và lớp mỡ nông bằng ống 4 mm sau đó tiến đến hút mỡ vùng eo, hông, vùng nếp dưới vú. Sau khi hút mỡ, vạt da vùng trên rốn có độ dày ước lượng ≥ 2 cm để tránh tổn thương mạch máu và biến

dạng hình thê, dung máy hút mỡ có trợ lực Micro Air.

Hút mỡ vùng bụng dưới: hút mỡ lớp nông với ống hút 4 mm và một phần lớp mỡ sâu với ống hút 5 mm.

Rạch da: Rạch da theo đường đã vẽ, cắt mảnh da mỡ vùng bụng dưới rốn có chứa lại mạc Scarpa (hình 1). Rạch da rốn: đường rạch hình tròn hoặc hình thoi được thực hiện xung quanh rốn.

Bóc tách vùng trên rốn: bóc tách khoảng giữa bờ trong 2 cân cơ thẳng bụng và không vượt quá 1/3 cơ thẳng bụng. Đường hầm bóc tách có thể đến mũi kiếm xương ức (hình 1). Cắt mô mỡ vùng giữa dưới rốn.



Hình 1: Bóc tách tạo đường hầm trên rốn

(Nguồn: tác giả)

Khâu cân cơ vùng trên rốn và dưới rốn: khâu cân cơ với những mũi rời như mũi đơn, mũi chữ X hoặc mũi khâu 3 vòng bằng chỉ không tiêu Prolene 0.0 hoặc Ethibond 1.0, có thể khâu thêm lớp ngoài bằng mũi liên tục.

BN được để ở tư thế gập vùng thân trên khoảng 30°. Kéo vạt da xuống vùng bụng

dưới để đóng vết mổ. Có thể bóc tách tù thêm để giảm sức căng khi đóng vạt.

Tạo hình rốn: rạch da ở vị trí cách vết mổ 7 – 9 cm hình U ngược hoặc hình chữ thập.

Đóng vết mổ: khâu mạc Scarpa ở bờ của vạt da bụng với cân cơ thành bụng và mạc Scarpa ở bờ vết mổ; khâu lớp dưới da, khâu da, Đặt 3 ống dẫn lưu kín.

2.4. Các bước thực hiện

Đánh giá trước mổ: thu thập các đặc điểm: cân nặng, chụp hình thẩm mỹ vùng bụng, các số đo thẩm mỹ thành bụng (số đo vòng quanh bụng ở dưới mũi kiếm xương ức 10cm, số đo vòng quanh bụng ngang qua rốn, khoảng cách mũi kiếm xương ức - rốn, khoảng cách rốn - mép trước âm hộ).

Đánh giá trong mổ: số lượng dịch chích vào mô mỡ, lượng mỡ được hút ra, khối lượng mảnh da mỡ được cắt ra, độ rộng của khoảng bóc tách tạo đường hầm, khoảng khâu giữa 2 cơ thẳng bụng.

Đánh giá sau mổ: các biến chứng tụ

huyết thanh, hoại tử vật da bụng, tụ máu, nhiễm trùng vết mổ. Sau 3 tháng: đánh giá cân nặng, chụp hình thẩm mỹ vùng bụng, các số đo thẩm mỹ thành bụng: số đo vòng quanh bụng dưới mũi kiếm xương ức 10 cm, số đo vòng quanh bụng ngang qua rốn, khoảng cách mũi kiếm xương ức - rốn, khoảng cách rốn - mép trước âm hộ, khoảng cách rốn - vết mổ, khoảng cách vết mổ - mép trước âm hộ. Chúng tôi đánh giá hình ảnh BN trước và sau mổ 3 tháng bởi 3 bác sĩ ngoại khoa (không là phẫu thuật viên) theo thang điểm nhóm phẫu thuật viên phẫu thuật tạo hình Khoa Y, trường Đại học São Paulo[6].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình 41.45 ± 9.58 , thường gặp ở phụ nữ sau sinh con, không muốn sinh thêm con. 75% BN có tiền căn phẫu thuật ở thành bụng mà đa số là do mổ bắt con.

Bảng 1: Cân nặng trước mổ và sau mổ 1 tháng.

Cân nặng (kg)	Trước mổ	Sau mổ 1 tháng	Chênh lệch
Giá trị	59.59 ± 6.91	57.58 ± 5.94	-2.01

Bảng 2: Cân nặng trước mổ và sau mổ 3 tháng.

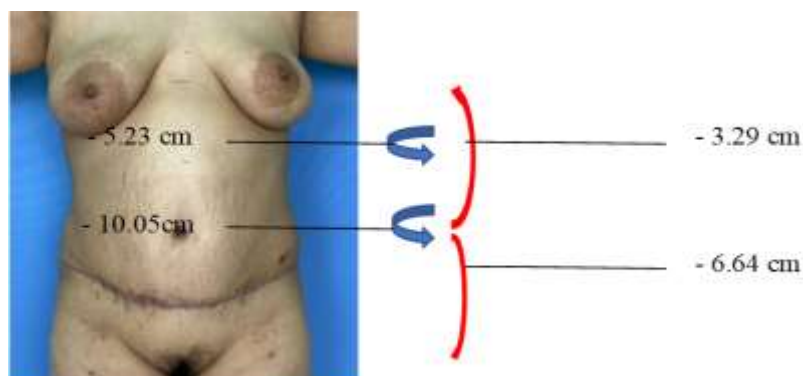
Cân nặng (kg)	Trước mổ	Sau mổ 3 tháng	Chênh lệch	P
Giá trị	59.59 ± 6.91	57.82 ± 5.8	-1.77	0.036

Bảng 3: Số đo thành bụng trước mổ

Số đo	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Kích thước (cm)
Số đo vòng bụng dưới mũi kiếm xương ức 10 cm	70	103	81.45 ± 8.46
Số đo vòng bụng ngang qua rốn	78	120	91.7 ± 9.93
Khoảng cách mũi kiếm xương ức - rốn	2.94	17	20.15 ± 1.93
Khoảng cách rốn - mép trước âm hộ	17.5	35	23.68 ± 3.81

Bảng 4: Số đo thành bụng sau mổ 3 tháng

Số đo	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình (cm)
Số đo vòng bụng dưới mũi kiếm xương ức 10 cm	66	97.5	76.22 ± 6.74
Số đo vòng bụng ngang qua rốn	67	112	81.65 ± 9.70
Khoảng cách mũi kiếm xương ức - rốn	13	22	16.86 ± 1.93
Khoảng cách rốn - vết mổ	5	9	7.88 ± 1.15
Khoảng cách vết mổ - mép trước âm hộ	7.5	10	8.65 ± 0.69
Khoảng cách rốn - mép trước âm hộ	15	18.5	17.04 ± 0.99 cm



Hình 2: Thay đổi các số đo trước và sau mổ

Bảng 5: Số đo trong mổ

Số đo	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
Lượng dịch chích vào	500 ml	4000 ml	2750 ± 890.95
Lượng mỡ hút ra	300 ml	4500 ml	1942.50 ± 1111.34
Khối lượng mảnh da mỡ	110 gram	2500 gram	625.50 ± 515.14
Độ rộng khoảng bóc tách	6 cm	12 cm	8.80 ± 1.58
Khoảng khâu giữa 2 cơ thẳng bụng	3 cm	11 cm	6.50 ± 1.61

Bảng 6: Các biến chứng sau mổ

Biến chứng tại chỗ	Số trường hợp
Tụ huyết thanh	1/20
Tụ máu	0/20
Hoại tử vạt	0/20
Nhiễm trùng vết mổ	0/20
Mất cân xứng vết mổ	1/20

Bảng 7: Điểm số trung bình theo thang điểm trước và sau mổ 3 tháng

Thang điểm	Trước mổ	Sau mổ	So sánh
Trung bình	3.90 ± 1.94	8.70 ± 0.73	P < 0.001



Hình 3: Bệnh nhân TRẦN BÍCH PH., 46 tuổi, BMI: 22.2 kg/m², da mỡ thừa độ III trước và sau mổ



Trước mổ

Sau mổ

Hình 4. Bệnh nhân LÊ THỊ TH., sinh năm: 1960, BMI: 35, da mỡ thừa độ IV



Hình 5: Bệnh nhân khác trước và sau phẫu thuật

IV. BÀN LUẬN

Về số đo thẩm mỹ thành bụng: vòng bụng ngang qua rốn sau mổ 3 tháng giảm trung bình 10.05 cm, khoảng cách mũi kiểng xương ức - rốn giảm 3.29 cm, khoảng cách rốn-mép môi lớn giảm 6.64 cm (hình 2). Sự thay đổi các số đo thẩm mỹ thành bụng trước mổ và sau mổ 3 tháng có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi thực hiện hút mỡ bụng toàn thể, cắt da thừa kết hợp với khâu cân cơ thành bụng giãn nên đạt kết quả thành bụng thon gọn sau mổ.

Về cân nặng: sự thay đổi cân nặng trước và sau mổ 3 có ý nghĩa thống kê. Để lý giải sự giảm cân này, chúng tôi nhận thấy khối lượng mảnh da mỡ được cắt ra trung bình nặng 625.50 gram, thể tích mỡ hút ra trung bình 1942.50 ml có ảnh hưởng đến cân nặng. Bên cạnh đó, những ảnh hưởng trong thời gian hậu phẫu, ý thức giữ gìn kết quả thành bụng thon gọn sau phẫu thuật cũng ảnh hưởng đến cân nặng BN trong thời gian này. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp nghiên cứu Seretis K. ở nhóm thời gian theo dõi ngắn (3 – 4 tháng) [7].

Về sự cải thiện hình ảnh BN trước và sau mổ: đánh giá qua hình ảnh theo thang điểm nhóm phẫu thuật viên tạo hình Khoa Y, trường đại học São Paulo. Điểm số trung bình trước mổ là 3.9 ± 1.94 và sau mổ 8.7 ± 0.73 , điểm số sau mổ tăng 123%. Với phép kiểm T so sánh điểm số trước và sau mổ với $P < 0.001$ ($P < 0.05$), có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi đánh giá hình ảnh sau mổ của tất cả BN ở cùng thời điểm sau mổ 3 tháng, hình ảnh ít bị ảnh hưởng bởi sự thay

đổi cân nặng theo thời gian, giúp hạn chế sai lệch về kết quả. Thành bụng đã trải qua quá trình sưng viêm, phù nề nên có thể đánh giá chính xác qua hình ảnh. Nghiên cứu chúng tôi phù hợp nghiên cứu Salles ở nhóm tạo hình thành bụng [6].

Về biến chứng sau mổ: chúng tôi không gặp trường hợp tụ huyết thanh nào phải can thiệp sau mổ. Chúng tôi đã áp dụng được các biện pháp giúp làm giảm tỉ lệ tụ huyết thanh: khoảng bóc tách giới hạn, chừa lại mạc Scarpa, khâu buộc mạch máu, khâu néo, đặt dẫn lưu kín áp lực và rút ống dẫn lưu khi lượng dịch của ống dưới 30 ml/24 giờ. Có 1 trường hợp bất cân xứng vết mổ. Lý giải nguyên nhân gây ra vết mổ bất cân xứng ở trường hợp này, có thể do thao tác trong quá trình phẫu thuật hút cắt da thừa, khâu đóng vết mổ không đều ở 2 bên. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bị hoại tử vật sau mổ. Chúng tôi bóc tách vật hạn chế, hạn chế tổn thương các nhánh xuyên của động mạch thượng vị sâu. Khoảng bóc tách trung bình trong nghiên cứu là 8.80 cm.

Về vị trí vết sẹo ngang sau mổ: vị trí trung tâm của vết sẹo ngang sau mổ ở vị trí cách mép trước âm hộ trung bình là 8.65 cm. Vị trí thích hợp của vết sẹo ngang cách mép môi lớn trong y văn là 5 - 9 cm [8]. Vị trí vết sẹo trong nghiên cứu chúng tôi có thể chấp nhận được, mặc dù nằm ở giới hạn cao so với vị trí chuẩn trong y văn. Ở vị trí này vết sẹo ngang có thể được dấu kỹ trong đồ lót và đồ bơi.

Về khoảng cách rốn - vết mổ: khoảng cách rốn-vết mổ trung bình là 7.88 cm. Vị trí

rõn thích hợp là cách đường rạch da là 7 - 9 cm trong y văn. Thông thường, một số BN có sự gia tăng khoảng cách từ 2 - 4 cm sau 1 năm phẫu thuật [9].

V. KẾT LUẬN

Có sự giảm cân nặng BN thời điểm 3 tháng so với trước mổ. THTB theo phương pháp Saldanha đem lại hiệu quả cải thiện hình dáng thẩm mỹ thành bụng và là phương pháp an toàn, ít biến chứng. Độ rộng khoảng bóc tách trung bình 8.8 cm thì không có biến chứng do thiếu máu nuôi vật khi THTB toàn thể theo phương pháp Saldanha.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pitanguy, I., et al.,** Abdominoplasty: classification and surgical techniques. *Rev Bras Cir*, 1995. 85(1): p. 23-44.
2. **O.R., S., Lipoabdominoplasty.** *Plastic Surgery*, 2013. 2: p. 7.
3. **Anh, N.H.,** Nhận xét kết quả phẫu thuật tạo hình thu gọn thành bụng kết hợp hút mỡ toàn bộ vùng bụng và phẫu tích vạt da bụng có chọn lọc. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2012. 1(6): p. 3.
4. **Hùng, Đ.Q.,** Đánh giá kết quả tạo hình thành bụng bằng kỹ thuật khâu ngang kết hợp với khâu dọc cân cơ thành bụng. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 2018. 5.
5. **Bozola, A.R., Abdominoplasty:** same classification and a new treatment concept 20 years later. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2010. 34(2): p. 181-192.
6. **Salles, A.G., et al.,** Evaluation of aesthetic abdominal surgery using a new clinical scale. *Aesthetic plastic surgery*, 2012. 36(1): p. 49-53.
7. **Seretis, K.,** Weight Reduction Following Liposuction, in *Aesthetic Plastic Surgery of the Abdomen*. 2016, Springer. p. 387-395.
8. **O'Kelly, N., et al.,** Standards and Trends in Lipoabdominoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 2020. 8(10).
9. **Avelar, J.M.,** Creation of the New Umbilicus: My Technique on Abdominolipoplasty and Further Applications, in *New concepts on abdominoplasty and further applications*. 2016, Springer. p. 107-126.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THOÁT VỊ BỆNH BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐẶT LƯỚI NGOÀI PHÚC MẠC TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Saisamone Thammavone¹, Nguyễn Hoài Bắc², Trần Ngọc Dũng¹,
Trần Hiếu Học¹, Sonethavong Thammavone³, Kingkeo Sengkhamyong³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phẫu thuật thoát vị bẹn là phẫu thuật phổ biến trong ngoại tiêu hóa. Phẫu thuật nội soi ra đời và ứng dụng lưới nhân tạo trong điều trị thoát vị bẹn đã có những thay đổi trong thập kỷ qua về điều trị thoát vị bẹn. Phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc (Transabdominal Preperitoneal - TAPP) là một kỹ thuật điều trị hiệu quả, an toàn cho bệnh nhân trong điều trị thoát vị bẹn và được nhiều phẫu thuật viên lựa chọn. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng nghiên cứu:** 93 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc đặt lưới nhân tạo (Transabdominal preperitoneal repair - TAPP) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2018 - 6/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: 50,26±15,22; Nam chiếm 89,2%; Thoát vị bẹn trực tiếp 33,3%, gián tiếp 59,6%, hỗn hợp 3,0%, nghẹt 3,0%, lỗ đùi 1,0%; thời gian phẫu thuật trung bình 59,6 ± 19,3 phút; Thời gian nằm viện

sau mổ trung bình 2,09 ± 0,94 ngày. Đa số các thoát vị có kết quả tốt sau phẫu thuật (chiếm 88,9%). **Kết luận:** TAPP là một phẫu thuật an toàn, hiệu quả có thể ứng dụng rộng rãi ở các tuyến.

Từ khóa: kết quả điều trị, thoát vị bẹn, phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc.

SUMMARY

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF INGUINAL HERNIA PATIENTS TREATED BY TRANSABDOMINAL PREPERITONEAL REPAIR AT HANOI UNIVERSITY HOSPITAL

Introduction: Inguinal hernia surgery is a common surgery in gastrointestinal surgery. The advent of laparoscopic surgery and the application of artificial mesh in the treatment of inguinal hernias have changed in the past decade in terms of inguinal hernia treatment. Transabdominal Preperitoneal repair (TAPP) is an effective and safe treatment technique for patients in the treatment of inguinal hernia and is chosen by many surgeons. **Objective:** To evaluate the results of inguinal hernia treatment by laparoscopic intraperitoneal repair at Hanoi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** 93 patients underwent laparoscopic surgery with transabdominal preperitoneal repair (TAPP) at Hanoi Medical University Hospital from June 2018 to June 2022; Descriptive, retrospective study. **Results:** The mean age of the study group was: 50.26±15.22; Male accounted for 89.2%; Direct inguinal hernia 33.3%, indirect 59.6%, mixed 3.0%, strangulated

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Đại học Y Hà Nội

³Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Saisamone Thammavone

Email: saysamonethammavone@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 27/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/05/2023

3.0%, femoral foramen 1.0%; average surgery time 59.6 ± 19.3 minutes; The average postoperative hospital stay was 2.09 ± 0.94 days. Most of the hernias had good results after surgery (88.9%). **Conclusion:** TAPP is a safe, effective surgery that can be widely applied at all levels.

Keywords: treatment results, inguinal hernia, transabdominal preperitoneal repair

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoát vị bẹn (TVB) là bệnh lý ngoại khoa thường gặp. Các phẫu thuật tái tạo thành bụng để điều trị thoát vị bẹn sử dụng mô tự thân là phương pháp xuất hiện và phổ biến rộng rãi đầu tiên trong lịch sử điều trị. Tuy nhiên, các loại phẫu thuật sử dụng mô tự thân này có các nhược điểm liên quan đến căng đường khâu đối với các khối thoát vị to, bệnh nhân có thành bụng yếu, bệnh nhân bị thoát vị hai bên. Vì thế, trong điều trị thoát vị bẹn, tấm lưới nhân tạo được đặt để tăng cường sự vững chắc của thành sau ống bẹn [1]. Ngày nay, phẫu thuật nội soi điều trị thoát vị bẹn được áp dụng rộng rãi vì tính chất ít xâm nhập và có kết quả tốt [2]. Phương pháp được ứng dụng nhiều hiện nay là phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc (Transabdominal Preperitoneal- TAPP) và đặt tấm nhân tạo oàn toàn ngoài phúc mạc (Totally Extra Peritoneal - TEP). Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi điều trị thoát vị bẹn đã được thực hiện ở một số trung tâm phẫu thuật. Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã áp dụng phương pháp TAPP trong những năm gần đây. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 93 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc đặt lưới nhân tạo TAPP tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2018 tới tháng 6/2022.

* Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, không phân biệt giới.
- Bệnh nhân được điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật TAPP.
- Bệnh nhân có đủ hồ sơ bệnh án.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 06/2018 đến tháng 06/2022

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

2.2.3. Cách chọn mẫu

- Chọn mẫu thuận tiện: Lựa chọn tất cả các BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu

2.2.4. Đánh giá kết quả phẫu thuật theo tiêu chuẩn của Trịnh Văn Thảo [3] :

- Tốt: không có tai biến và biến chứng trong và sau phẫu thuật, có thể có một số tai biến nhỏ như: thủng phúc mạc, rách mạch máu nhỏ có thể tự cầm hoặc đốt điện có hiệu quả.

- Khá: xuất huyết dưới da vùng bẹn, tụ máu bẹn tự hấp thu hoặc chọc hút không tái lập, sung tinh hoàn điều trị kháng viêm có hiệu quả.

- Trung bình: tổn thương bàng quang, tổn thương tạng thoát vị, tụ máu vùng phẫu

thuật, nhiễm trùng lưới, nhiễm trùng vết phẫu thuật.

- Kém: Chuyển phương pháp phẫu thuật do yếu tố kỹ thuật, tử vong sau phẫu thuật.

2.2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng khoa học đánh giá đạo đức nghiên cứu y học của nhà trường. Các thăm khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm cận lâm sàng đều tuân thủ theo các quy định của Bộ y tế và của Bệnh viện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu

	N= 93	%
Tuổi trung bình	50,26 ± 15,22 (18-79)	
Nam	83	89,2
Nữ	10	10,8

Nhận xét: Tỷ lệ mắc thoát vị bẹn ở nam cao hơn nhiều so với ở nữ (nam: nữ = 8,3:1).

Bảng 2. Đặc điểm thoát vị bẹn

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Phân loại (n= 99)	Nguyên phát	95	96,0
	Tái phát	4	4,0
Vị trí (n=93)	Bên phải	48	51,6
	Bên trái	39	41,9
	Hai bên	6	6,0

Nhận xét: Đa số là thoát vị nguyên phát (96,0%). Phần lớn thoát vị bẹn gặp ở một bên (94,0%); thoát vị hai bên chỉ chiếm 6,0%.

Bảng 3. Thời gian phẫu thuật

Thời gian (phút)	Số thoát vị	Tỷ lệ (%)
< 50 phút	28	28,3
50 – <70 phút	52	52,5
≥ 70 phút	19	19,2
Tổng	99	100,0

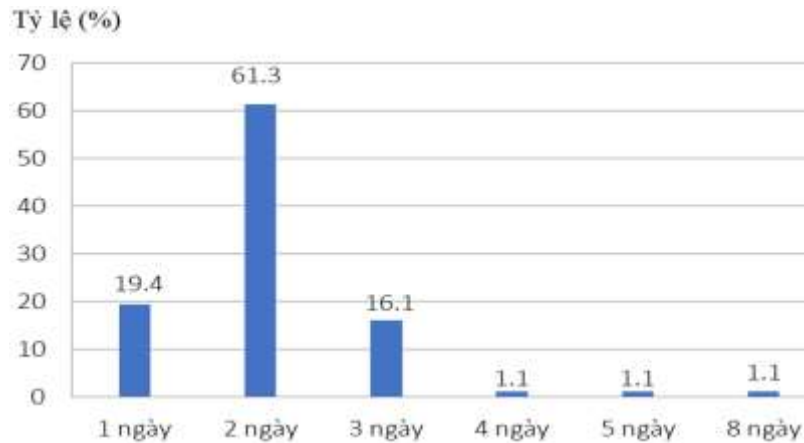
Nhận xét: Thời gian phẫu thuật trung bình: 59,6 ± 19,3 phút (30-120). Nhóm từ 50-<70 phút chiếm tỷ lệ lớn nhất (52,5%).

Bảng 4. Đánh giá mức độ đau sau phẫu thuật

Mức độ đau	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhẹ	88	94,6
Vừa	4	4,3
Nhiều	1	1,1
Tổng	93	100,0

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân mức độ đau nhẹ sau phẫu thuật, chiếm 94,6%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một bệnh nhân có biến chứng tụ dịch vùng bẹn. Biến chứng này đã được điều trị nội khoa ổn định trước khi ra viện.

**Biểu đồ 1. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật**

Nhận xét: Đa số bệnh nhân nằm viện 02 ngày sau phẫu thuật (61,3%).

Bảng 5. Đánh giá kết quả sau phẫu thuật

Kết quả sau phẫu thuật	Số thoát vị	Tỷ lệ (%)
Tốt	88	88,9
Khá	10	10,1
Kém	1	1,0
Tổng	99	100,0

Nhận xét: Đa số các thoát vị có kết quả tốt sau phẫu thuật (chiếm 88,9%).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 93 bệnh nhân đã được phẫu thuật thoát vị bẹn (với 99 thoát vị) bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc TAPP.

- Bàn luận về thời gian phẫu thuật:

Trong những năm đầu khi phẫu thuật nội soi mới được áp dụng, đa số các tác giả cho rằng, một trong những nhược điểm của phẫu thuật nội soi thoát vị bẹn đó là thời gian phẫu thuật kéo dài hơn so với phẫu thuật mở. Ngày nay với nhiều năm kinh nghiệm, các tác giả thống nhất rằng khi phẫu thuật viên càng có nhiều kinh nghiệm thì thời gian phẫu thuật càng ngắn đi, tỷ lệ tai biến - biến chứng, tỷ lệ chuyển đổi phương pháp và tỷ lệ tái phát sẽ giảm xuống. Thời gian phẫu thuật cũng khác nhau giữa các loại thoát vị như: thời gian phẫu thuật của thoát vị gián tiếp

thường lâu hơn thời gian phẫu thuật thoát vị trực tiếp, thời gian phẫu thuật thoát vị tái phát thường lâu hơn thời gian phẫu thuật thoát vị tiên phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian phẫu thuật trung bình: $59,6 \pm 19,3$ phút; Thời gian phẫu thuật ngắn nhất: 30 phút; Thời gian phẫu thuật dài nhất: 120 phút. Thời gian phẫu thuật từ 50 tới dưới 70 phút chiếm tỷ lệ lớn nhất (52,5%). Như vậy thời gian phẫu thuật của chúng tôi so với hầu hết các tác giả trong và ngoài nước là tương đương nhau [3], [4].

- Bàn luận về mức độ đau sau phẫu thuật: Theo dõi bệnh nhân, đánh giá đau và giảm đau sau phẫu thuật rất quan trọng. Đau là một trải nghiệm hoàn toàn mang tính chủ quan, có tính cá nhân, bị ảnh hưởng bởi yếu tố tâm lý xã hội và tình cảm cũng như hoàn cảnh, môi trường, tùy thuộc vào loại phẫu thuật. Vì vậy không thể dự đoán trước cường độ đau và thời gian kéo dài của cơn đau sau phẫu thuật trên bệnh nhân cụ thể. Tuy nhiên,

cần phải đánh giá mức độ đau chính xác và sử dụng thuốc giảm đau hợp lý đảm bảo bệnh nhân đau ở mức độ ít nhất.

Đa số các bệnh nhân mức độ đau nhẹ sau phẫu thuật, chiếm 94,6%. Đau nhiều chỉ chiếm 1,1% số bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Phạm Minh Hiếu (2017) [5], Nguyễn Thanh Xuân (2020) [6]. Như vậy, mức độ đau sau phẫu thuật nội soi thường nhẹ hơn so với mổ mở.

- Bàn luận về thời gian nằm viện sau phẫu thuật: Theo Hamza và cộng sự (2009) thời gian nằm viện là một thông số mơ hồ khi sử dụng để đánh giá kết quả phẫu thuật bởi vì nó còn phụ thuộc vào điều kiện về kinh tế, điều kiện y tế, phong tục tập quán của từng quốc gia và yếu tố bệnh nhân (tâm lý bệnh nhân, khoảng cách từ nhà bệnh nhân đến bệnh viện, bệnh nhân là ông chủ hay người làm thuê). Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian nằm viện trung bình: $2,09 \pm 0,94$ ngày. Thời gian nằm viện ngắn nhất: 1 ngày. Thời gian nằm viện dài nhất: 8 ngày. Đa số bệnh nhân nằm viện 02 ngày sau phẫu thuật (61,3%). Thời gian nằm viện của chúng tôi ngắn hơn trong nghiên cứu của Đỗ Mạnh Toàn (2019) ($4,9 \pm 1,8$ ngày) [7], Lương Đức Anh (2019) ($5,8 \pm 2,3$ ngày) [4]. Có sự khác biệt về thời gian nằm viện dài hay ngắn có thể do phương pháp thu dung và thói quen của bác sĩ cũng như thủ tục hành chính của bệnh viện.

- Bàn luận về kết quả sau phẫu thuật: Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số các thoát vị có kết quả tốt sau phẫu thuật (chiếm 88,9%). Với việc đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Trịnh Văn Thảo, chúng tôi cho rằng phẫu thuật nội soi qua ổ phúc mạc đặt lưới nhân tạo trong điều trị bệnh lý thoát vị bẹn có tính an toàn và hiệu quả, đáp ứng

được yêu cầu của bệnh nhân trong và sau phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Thoát vị bẹn có đặc điểm lâm sàng đa dạng, chủ yếu biểu hiện với khối phồng vùng bẹn búi, thoát vị gián tiếp; Nyhus IIIb chiếm đa số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Quốc Phong** (2015) “Đánh giá kết quả ứng dụng đặt tấm lưới nhân tạo theo phương pháp Lichtenstein điều trị thoát vị bẹn ở bệnh nhân từ 40 tuổi trở lên”, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
2. **Yang. X. F, Liu. J. L.** (2016), “Anatomy essentials for laparoscopic inguinal hernia repair”, Ann Transl Med4 (19):372.
3. **Trịnh Văn Thảo và cộng sự** (2010), Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi đặt mảnh ghép hoàn toàn ngoài phúc mạc trong điều trị thoát vị bẹn. Luận án tiến sĩ y học, Học Viện Quân Y.
4. **Lương Đức Anh** (2019). “Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn ở người lớn bằng phẫu thuật nội soi đường trước phúc mạc tại bệnh viện E”. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Phạm Minh Hiếu** (2017), “Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới nhân tạo qua đường trước phúc mạc tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức”. Luận văn bác sĩ nội trú, Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. **Nguyễn Thanh Xuân** (2020), “Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn ở người lớn bằng phẫu thuật nội soi xuyên thành bụng đặt tấm nhân tạo ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Trung ương Huế cơ sở 2”. Tạp chí Y dược học Trường Đại học Y dược Huế. Tập 10, số 2: 20-25.
7. **Đỗ Mạnh Toàn** (2019), “Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi qua ổ phúc mạc đặt lưới nhân tạo điều trị thoát vị bẹn tại Bệnh viện hữu nghị Việt Đức”, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

RESULT EVOLUTION OF TREATMENT DISTAL TIBIAL FRACTURE BY MINIMALLY INVASIVE PLATE OSTEOSYNTHESIS AT HA DONG GENERAL HOSPITAL

Nguyen Trong Nghia¹, Tran Quang Toan¹

SUMMARY

Objective: Result evolution of treatment distal tibial fracture by minimally invasive plate osteosynthesis at Ha Dong General Hospital. **Subject and method:** Research on the combined process of retrospective, cross-sectional description on 32 patients with distal tibial fracture were performed by minimally invasive plate osteosynthesis at Ha Dong General Hospital from January 2018 - June 2021. **Results:** The cause of the injury is mainly due to traffic accident 69%. According to AO classification: 34.4% type A1 fracture, 50% type A2 fracture and 15.6% type A3 fracture. The average time in hospital was 7.1 days. According to Larson and Bostman classification: very good and good at 84.4%, medium 15.6%. JL Haas and JY De La Cafinière classification: very good 6.3% and good union 78.1%, medium 15.6%. Time averaged union is 14.2 weeks. Rehabilitation results according to Ter-Schiphorst were very good and good at 87.5%. Overall results: Very good and good accounted for 87.5%, medium 12.5%. **Conclusion:** The cause of distal tibial fracture is mainly due to traffic accident. Minimally invasive plate osteosynthesis is an effective method of treatment for distal tibial

fractures, decreases surgical trauma to soft tissues.

Keywords: Distal tibial fracture, minimally invasive plate osteosynthesis.

I. INTRODUCTION

Fracture of the distal two-thirds of the tibia is a type of fracture that belongs to the area of long bones and is located within a range of 4-5 cm from the ankle joint [1]. According to statistics, fractures of the distal two-thirds of the tibia account for 18% of all types of fractures, of which fractures of the distal tibial metaphysis account for 7-10% of all tibial fractures [2]. Since this type of fracture is near the joint, the treatment goal is to restore the anatomical shape and firmly fix the fracture site, allowing patients to exercise early and avoid muscle atrophy, joint stiffness, and other complications. Various bone fixation methods have been applied in the treatment of distal tibia fractures, such as conventional plate-screw fixation, compression plating, and external fixation. However, postoperative infection has caused many difficulties in treatment, especially when the bone is infected [3]. The use of locked plate fixation in the treatment of bone fractures has been applied for many years because this method is indicated for fractures

¹Bệnh viện Đa khoa Hà Đông

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Trọng Nghĩa

Email: ngghia.dr@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 01/06/2023

Ngày duyệt bài: 21/06/2023

in the metaphyseal area, complicated fractures, unstable fractures, and especially for cases of osteoporosis, which limit additional damage to the skin and soft tissue under the skin, bone and periosteum, blood clots around the fracture site and the remaining bone fragments are kept almost intact, which helps to promote rapid bone healing, reduce the need for bone grafting, limit infection, swelling, and nutritional disorders after surgery, and reduce the risk of bone flap transfer [4]. Combined minimally invasive bone fixation surgery with locked plate fixation in distal tibia fractures is a technically challenging procedure that requires a high level of surgical expertise, and there have been few similar studies. The Department of Trauma and Orthopedics at Ha Dong General Hospital has initially applied this treatment method and achieved good results. Therefore, we conducted a study entitled "Result evolution of treatment distal tibial fracture by minimally invasive plate osteosynthesis at Ha Dong General Hospital". The purpose of this study is to evaluate the results, identify the advantages of the technique, draw lessons, and further improve the quality of treatment.

II. SUBJECTS AND RESEARCH METHODS

2.1. Subjects

32 patients with isolated fractures of the distal two-thirds of the tibia and fibula who underwent minimally invasive plate osteosynthesis surgery were followed up and examined at Ha Dong General Hospital from

January 2018 to June 2021.

- Selection criteria:

Patients with isolated fractures of the distal two-thirds of the tibia and fibula, simple closed or Grade I open fractures according to the Gustilo classification, and type A extra-articular fractures according to the AO classification. Complete clinical and radiographic information was available, and patients agreed to participate in the study.

- Exclusion criteria:

Cases of tibial and fibular fractures caused by pathological conditions, and Grade II and III open fractures according to Gustilo classification. Incomplete medical records were also excluded.

2.2. Research methods

*** Study design:** Prospective, retrospective, cross-sectional descriptive.

*** Surgical steps:**

Step 1: Patient preparation

- Patient lies supine
- Anesthesia is induced by spinal or endotracheal intubation, or thigh garo

Step 2: Reduction of fracture on C-arm

- For fractures that require surgery, a bone plate and screw fixation will be performed first.

- Adjust the fracture under the C-arm

Step 3: Insertion of plate and screws to stabilize the fracture on C-arm

- Make a small incision about 3 cm above the ankle, create a tunnel under the skin and on the bone membrane

- Insert the plate, fix it to the bone with a locking screw at the distal end, and check under the C-arm to ensure that the screw is

on the articular surface of the talar dome.



Figure 1. Drilling for screw fixation at the distal end

Manually adjust the bone axis and large fracture fragments in the anterior-posterior plane

- Check under the C-arm for alignment of the talar dome in the anterior-posterior and medial-lateral planes until the axis and fracture are straight.

- Make an incision about 2 cm above the center of the plate on the talar dome and fix the plate with a locking screw.

- Check the fracture under the C-arm, fix 2 or 3 screws at the proximal end, then fix 2 screws at the distal end.

- Check the fracture under the C-arm again.

+Postoperative evaluation: Immediate results: Evaluate the wound condition.

+Evaluate the reduction of the fracture based on the postoperative X-ray according to the standard of Larson and Bostman. Long-term results: Evaluate the time to bony union based on X-ray according to the standard of JL Haas and JY De La Cafinière, functional recovery based on the standard of Ter- Schiphort. General results: Wound scar, fracture union at the site according to the bone union standard of JL Haas and JY De La Cafinière, complications, functional recovery according to the standard of Ter-Schiphorst.

2.3. Data processing

Analyze data using SPSS 16.0 medical statistics software.

III. RESULTS AND DISCUSSION

Table 1. Distribution of diseases by age group

Age group	Proportion	
	Number of patients	Proportion (%)
16-30	7	21.9
31-49	16	50.0
50-59	5	15.6
≥ 60	4	12.5
Total	32	100

The largest age group is 31-49, which is the working-age group. The youngest age is 16 and the oldest is 71. The average age is 39.6.

According to the study by Nguyen Van Truong (2012), the age group of 19-45 accounted for 49.1% [1]. According to Nguyen Ngoc Hieu (2016), the age group of 18-50 accounted for a high proportion of 82.1% [5], and according to Nguyen The Anh (2021), the age group of 18-50

accounted for a proportion of 83.87% [6]. A study of 79 patients by Rakesh K. Gupta (2010) had an average age of 36, with the age group of 17-58 being the majority [7].

Therefore, our research results are consistent with previous studies, mainly in the working-age group. Hence, it is necessary to have a good treatment strategy to heal the patients' injuries and restore their physical function as soon as possible.

Table 2. Causes of accidents

Causes	Number of patients	Proportion (%)
Traffic accidents	28	87.5
Domestic accident	8	25.0
Orther causes	4	12.5
Total	32	100

Traffic accidents were the main cause, accounting for 87.5%, followed by domestic accidents at 25%, and other causes at 12.5%.

Table 3. Classification of bone fractures according to AO

Classification	Number of patients	Proportion (%)
Classification A1	11	34.4
Classification A2	16	50.0
Classification A3	5	15.6
Total	32	

According to the AO classification, the A2 degree fracture has the highest proportion at 50%, followed by A1 at 34.4%, and A3 at 15.6%. The AO classification table is based on the complexity of the fracture and the damage to the joint surface. There are three main groups: Type A is an extra- articular fracture, Type B is a partial articular fracture, and Type C is a complete and complex articular fracture. It can be said that the AO classification table has relatively evaluated the morphology of the bone fracture and predicted the difficulty in treating fractures of the lower leg bones. Therefore, many

authors currently use this classification in research. In our study, all fractures were type A, meaning fractures of the lower leg bones outside the joint. According to Table 3, there were 34.4% of type A1, 50.0% of type A2, and 15.6% of type A3.

According to the study of Hoang Thanh Ha and Tran Chi Khoi (2013), there were 16 patients with type A1, 4 patients with type A2, 17 patients with type A3, and 1 patient with type C1 [8]. Nguyen Ngoc Hieu (2016) had 6 patients with type A1, 16 patients with type A2, and 6 patients with type A3 []. And the study of Nguyen The Anh (2021) had 17

patients with type A1, 8 patients with type A2, and 6 patients with type A3.

The average hospital stay was 7.1 days. The shortest stay was 3 days, and the longest was 18 days. The longest stay was a case of severe preoperative malnutrition with severe swelling and infection after surgery requiring prolonged antibiotic treatment. According to Hoang Thanh Ha and Tran Chi Khoi, the average hospital stay was 5.45 days (shortest 3 days, longest 14 days) [8].

According to Nguyen Ngoc Hieu, the average hospital stay was 8.79 days (shortest 6 days, longest 15 days) [5]. According to Nguyen The Anh, the average hospital stay was 7.13 days (shortest 6 days, longest 10 days) [6]. Thus, our results are consistent with the authors. Our study had a patient who stayed in the hospital for 3 days (with a tibial fracture), which was shorter than the initial expectation, showing that the minimally invasive technique was much less invasive than open surgery.

Table 4. Results of fracture reduction according to Larson and Bostman standards

Results	Number of Patients	Proportion (%)
Very Good	2	6.3
Good	25	78.1
Medium	5	15.6
Poor	0	0
Total	32	100

The majority of cases were good and very good aligned with rates of 78.1% and 6.3%, respectively. The alignment at a moderate level accounted for 15.6%.

Poor anatomical alignment of fractured bones will lead to poorer bone union, deformity, and adversely affect the patient's

function such as joint inflammation, limb shortening, difficulty walking, and pain. After surgery, patients underwent X-ray imaging to assess the results, and in our study, we used the Larson and Bostman criteria to evaluate surgical outcomes.

Table 5. Results of bone union according to the degree of fracture

Degree of fracture	Results of bone union							
	Very Good		Good		Medium		Poor	
	Patients	%	Patients	%	Patients	%	Patients	%
A1	2	6.3	9	28.1	0	0	0	0
A2	0	0	15	46.9	1	3.1	0	0
A3	0	0	1	3.1	4	12.5	0	0
Total	2	6.3	25	78.1	5	15.6	0	0

We assessed bone healing results based on the evaluation table of JL Haas and JY De

La Cafinière. In our study of 32 patients, we found that bone healing results were very

good and good, accounting for 84.4%, and medium bone healing accounted for 15.6%. The average bone healing time was 14.2 weeks.

According to Hoang Thanh Ha and Tran Chi Khoi, the average bone healing time is 13.84 weeks (with a range of 10-20 weeks) [8]. According to Nguyen Ngoc Hieu, 24 out of 28 patients achieved good and very good bone healing, accounting for 85.7%, while 4

out of 28 patients achieved average bone healing, accounting for 14.3% [5]. Author Nguyen Van Truong (2012) studied 46 patients with distal tibia fractures treated with external fixation, with an average bone healing time of 22.8 weeks, of which 60.9% had very good and good bone healing [1]. Therefore, our study is consistent with the studies of these authors.

Table 6. Rehabilitation results according to the Ter-Schiphorst criteria

Results	Number of Patients	Proportion (%)
Very Good	5	15.6
Good	23	71.9
Medium	4	12.5
Poor	0	0
Total	32	100

According to Ter-Schiphorst's assessment, the good and very good outcomes accounted for a high proportion of 87.5%, the medium outcomes accounted for a small proportion of 12.5%, and there were no poor outcomes evaluated.

Functional recovery exercises after orthopedic trauma surgery are an essential part of the rehabilitation process for each patient, aimed at helping them return to normal activities as soon as possible. In this study, we used the criteria of Ter-Schiphorst to evaluate the results of functional recovery exercises.

According to Tran Hoang Tung, the proportion of good and very good outcomes accounted for 94.74% [9]. According to Nguyen Ngoc Hieu, the proportion of good and excellent outcomes was high at 89.3%, the medium proportion was 10.7%, and there

were no poor recovery outcomes [5]. According to Nguyen The Anh, the proportion of good and very good functional recovery outcomes was 87.1%, the medium proportion was 12.9%, and there were no poor outcomes [6]. Therefore, the results of functional recovery exercises in our study were also equivalent to those of minimal invasive surgery of the lower two leg bones. However, in the 32 patients, there were 5 cases where bone correction achieved only average results after surgery, which could be due to the injuries being near the ankle joint and causing more pain during training, combined with the patient's limited knowledge leading to less active exercise of the ankle joint. Especially, no cases of ugly scars affecting the results of ankle joint movement rehabilitation were encountered in the study.

Table 7. General results

Results	Number of patients	Proportion (%)
Very good	5	15.6
Good	23	71.9
Medium	4	12.5
Poor	0	0
Total	32	100

We evaluated the overall results based on the synthesis of standards from JL Haas and JY De La Cafinière, Terschiporst. According to Table 7, in the 32 studied patients, the proportion of good and very good results was high at 87.5%, with the medium result of 12.5%, mainly in the A3 fracture group.

IV. CONCLUSION

Based on the evaluation of the treatment results of 32 patients with two-bone fractures of the lower leg treated with minimally invasive plate osteosynthesis, we have the following conclusions: The main cause of the injury was traffic accidents, accounting for 69%. According to the AO classification, type A1 fracture accounted for 34.4%, type A2 fracture 50%, and type A3 fracture 15.6%. The average hospital stay was 7.1 days. The results of anatomical reduction according to the standards of Larson and Bostman were very good and good, accounting for 84.4%, and medium 15.6%. The results of bone union according to the standards of JL Haas and JY De La Cafinière were as follows: good union 78.1%, very good union 6.3%, and medium union 15.6%. The average time to union was 14.2 weeks.

The results of rehabilitation according to the standards of Ter-Schiporst were very good and good, accounting for 87.5%. Overall, the results were very good and good, accounting for 87.5%, and medium 12.5%. Two-bone fractures of the lower leg are mainly caused by traffic accidents. Combining bone with minimally invasive plate osteosynthesis is a good treatment method for patients with lower leg fractures. This method helps to limit further damage to the skin and soft tissues, bones and bone membranes, blood clots around the fracture site, and small bone fragments that are kept almost intact. This helps promote rapid bone union, reduce the need for bone grafts, limit infection and nutritional disorders after surgery, and reduce the risk of mechanical bone transfer.

REFERENCES

1. **Nguyen Van Truong** (2012). Evaluation of results of external fixation in the treatment of distal tibia fractures at Viet Duc Friendship Hospital, Master's thesis in Medicine, Hanoi Medical University.
2. **Nguyen Dinh Phu, Nguyen Huu Tam** (2008). Preliminary results of applying modified near joint external fixation in the treatment of distal third tibial fractures,

- Conference on Orthopedic Trauma in Ho Chi Minh City.
3. **Phi Manh Cong, Nguyen Quoc Bao, Bui Manh Tien, Hoang Ngoc Van** (2003). Results of treatment of new tibial shaft fractures due to trauma at Hospital 19-8 in 5 years (from 4/1998- 4/2003), Vietnam Medical Journal special issue in October 2003, pp. 183-188.
 4. **Dang Kim Chau, Ngo Van Toan** (1995). Treatment of soft tissue injuries and open fractures, Surgery Journal, pp. 200-202.
 5. **Nguyen Ngoc Hieu** (2016). Evaluation of combined treatment with plate and screw fixation for distal tibial fractures using minimally invasive techniques due to trauma at Military Hospital 7A, pp. 65-69.
 6. **Nguyen The Anh** (2021). Results of treatment of distal tibial fractures using minimally invasive techniques with plate and screw fixation at Central Hospital of Thai Nguyen, Vietnam Medical Journal issue 1, May 2021, pp. 85-88.
 7. **Rakesh K. Gupta, Rajesh Kumar Rohilla, Kapil Sangwan, Vijendra Singh, Saurav Walia** (2010). Locking plate fixation in distal metaphyseal tibial fractures: series of 79 patients, International Orthopaedics, vol. 34, no. 8, pp. 85-90.
 8. **Hoang Thanh Ha, Tran Chi Khoi** (2013). Treatment of distal tibial fractures with plate and screw fixation, minimally invasive surgery, Annual Conference of the Ho Chi Minh City Orthopedic Association, pp. 81-83.
 9. **Tran Hoang Tung** (2006). Treatment of closed distal tibial fractures using combined plate and screw fixation with minimally invasive techniques, Internship thesis, Hanoi Medical University.

NGHIÊN CỨU TỔN THƯƠNG TIM TRÊN MÔ HÌNH CHUỘT GÂY BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đỗ Xuân Hai¹, Nguyễn Trung Hưng²,
Ngô Văn Nhật Minh², Lê Ánh Nguyệt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu xây dựng mô hình gây bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) trên chuột cống trắng bằng phẫu thuật cắt gần hoàn toàn tuyến tụy có video hỗ trợ (VAS) và đánh giá tổn thương tim của chuột. **Đối tượng và phương pháp:** Chuột cống trắng được phẫu thuật VAS gây mô hình bệnh ĐTĐ; sau đó nuôi dưỡng chuột với chế độ ăn bình thường trong 6 tuần; đánh giá hiệu quả gây mô hình qua xét nghiệm nồng độ glucose máu; đánh giá tổn thương tim qua giải phẫu bệnh. **Kết quả:** Thời gian phẫu thuật VAS cắt tụy trên chuột khoảng 30 phút, khối lượng tụy cắt bỏ trung bình là 90% tụy (chiếm 0,1% trọng lượng cơ thể chuột). Nồng độ glucose máu tăng ngay từ thời điểm 1 tuần sau phẫu thuật gây mô hình ở 100% chuột: Ở chuột đực là $5,77 \pm 0,23\text{g/L}$, ở chuột cái là $5,65 \pm 0,25\text{g/L}$ và duy trì cao đến khi kết thúc nghiên cứu. Sinh thiết mô bệnh học cho thấy các tế bào cơ tim bị thoái hóa hạt, số lượng vân ngang rất ít, giãn kích thước sợi cơ tim. **Kết luận:** Xây dựng thành công mô hình gây bệnh ĐTĐ mới bằng phẫu thuật VAS cắt gần hoàn toàn tuyến tụy trên chuột. Trên hình ảnh giải phẫu bệnh thấy có tổn thương tim vi thể.

Từ khóa: Tổn thương tim, mô hình chuột, bệnh đái tháo đường.

SUMMARY

RESEARCH OF CARDIAC DAMAGE IN DIABETES RAT MODELS

Objectives: To create a model of diabetes mellitus in white rats using laparoscopic pancreatectomy with video-assisted (VAS); evaluation of some cardiac damage in diabetes-causing rats. **Subjects and methods:** Rats underwent pancreatectomy to cause diabetes; after that, they were nurtured for six weeks with normal diet. Meanwhile, we monitored their blood glucose levels to evaluate the efficiency of diabetes model; and assessed heart damage via pathological sample. **Results:** Average time of VAS surgery: around 30 minutes, average pancreatic resection volume: 90% pancreas = 0.1% of rats body weight. Blood glucose concentration increased from the beginning time of first week in all rats: $5.77 \pm 0.23\text{g/L}$ in male rats and $5.65 \pm 0.25\text{g/L}$ in female rats and remained high until the end of the study. Histopathological biopsy showed that myocardium cells were granulomatous, the number of transverse striations was minimal, and the myocardial fiber size was dilated. **Conclusion:** Successfully created diabetes model in rats by VAS laparoscopic pancreatectomy. There are microscopic damages on the pathological heart samples.

Keywords: Heart damage, rat models, diabetes.

¹Bộ môn Phẫu thuật Thực hành, Thực nghiệm,
Học viện Quân y

²Bộ môn Giải phẫu, Học viện Quân y
Chịu trách nhiệm chính: Lê Ánh Nguyệt
Email: leanhnguyet@vmmu.edu.vn
Ngày nhận bài: 09/05/2023
Ngày phản biện khoa học: 29/05/2023
Ngày duyệt bài: 20/06/2023:

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa của cơ thể với đặc trưng là tình trạng tăng đường huyết kéo dài do tổn thương tế bào β tuyến tụy, hoặc giảm độ nhạy cảm với Insulin dẫn đến tình trạng glucose không dung nạp vào trong tế bào mà tăng cao trong máu [1]. Vấn đề nghiêm trọng là hầu hết bệnh nhân ĐTĐ có ít nhất một biến chứng, trong đó biến chứng tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây ra gánh nặng bệnh tật và tử vong [2]. Trên thực tế, nhiều bệnh nhân mắc đái tháo đường đã có những tổn thương vi thể trên tim nhưng không có biểu hiện bệnh lý, không phát hiện được sớm qua thăm khám lâm sàng, siêu âm, điện tim... dẫn đến biến chứng nặng trên tim, thậm chí là đột tử do tim. Để tìm câu trả lời cho vấn đề trên đã có một số nghiên cứu nhằm xác định tình trạng tổn thương tim trên mô hình chuột gây bệnh ĐTĐ bằng biến đổi gen; hủy tế bào β tuyến tụy thông qua tiêm alloxan hoặc streptozotocin vào màng bụng [3], [5]. Các mô hình này đã mô tả sinh lý bệnh của ĐTĐ (cả type 1 và 2) và góp phần làm sáng tỏ một số cơ chế tổn thương của bệnh. Tuy nhiên, những mô hình này sử dụng hóa chất ít nhiều gây độc cho chuột, khó đánh giá được mối liên quan độc lập giữa tổn thương tim và tình trạng tăng đường huyết. Vì vậy, nhằm đánh giá tổn thương tim do bệnh ĐTĐ, đặc biệt với nhóm nguyên nhân cắt tụy bệnh lý, teo tụy bẩm sinh... chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu sau: Nghiên cứu xây dựng được mô hình gây bệnh đái tháo đường trên chuột bằng phẫu thuật cắt gần hoàn toàn tuyến tụy có video hỗ trợ (Video assisted surgery – VAS); đánh giá tổn thương tim trên chuột gây mô hình bệnh đái tháo đường.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 18 con chuột cống trắng Wistar trưởng thành, khỏe mạnh, trọng lượng 130 - 150 g, được thí nghiệm gây đái tháo đường bằng phẫu thuật cắt bỏ tuyến tụy có video hỗ trợ (VAS) tại Bộ môn Phẫu thuật thực hành, thực nghiệm – Học viện Quân y từ tháng 3 đến tháng 9 năm 2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc.

- Xác định cỡ mẫu sử dụng post-hoc test trong thiết kế ANOVA với DF từ 10 – 20, có số lượng động vật mỗi nhóm là $10/k + 1 \leq n \leq 20/k + 1$, trong đó $k = 3$ (số nhóm) ta chọn $n = 6$. Theo đó, chúng tôi phân lô 18 con chuột trong nghiên cứu thành 3 nhóm, mỗi nhóm 6 chuột; tương ứng với thời gian chăm sóc sau khi gây mô hình và giết tim làm mô bệnh học vào các thời điểm: 1, 3, 6 tuần.

* Quy trình gây mô hình bệnh ĐTĐ trên chuột bằng phẫu thuật VAS

- Gây mê chuột bằng tiêm Ketamine vào màng bụng với liều 0,001 mg/g cân nặng.

+ Bước 1 - Rạch da: Rạch theo đường bờ dưới sườn trái, dài khoảng 0,5 - 0,6 cm, qua tổ chức dưới da, cơ vào ổ bụng.

+ Bước 2 - Bộc lộ tụy: Sử dụng video quan sát trong ổ bụng xác định vị trí tuyến tụy, sử dụng nĩa cặp nhẹ tụy và đưa ra ngoài qua lỗ video.

+ Bước 3 - Cắt bỏ tụy: Tiến hành cắt gần hoàn toàn tuyến tụy, giữ lại một phần đầu tụy, cầm máu kỹ bằng chỉ catgut.

+ Bước 4 - Đóng vết mổ: Lau ổ bụng với gạc tẩm nước muối sinh lý ấm, lắp lại đến khi gạc sạch, tiến hành đóng ổ bụng 2 lớp. Lớp trong đóng phúc mạc, cơ bằng mũi khâu rời với chỉ prolene 7/0, lớp ngoài da và tổ chức dưới da với chỉ lin và băng lại vết mổ.



Hình 2.1. Cắt tụy với phẫu thuật VAS

- * Chỉ tiêu nghiên cứu và đánh giá:
- Thời gian thực hiện phẫu thuật gây mô hình (phút); khối lượng tụy cắt (g); nồng độ glucose máu vào các thời điểm 1; 3; 6 tuần.
 - Kết quả mô bệnh học tim chuột với độ phóng đại 40x. Số vi trường là 12 trên 1 mẫu và đánh giá bằng tỷ lệ phát hiện tổn thương trên vi trường tính ra điểm theo bảng 2.1:

Bảng 2.1. Các chỉ số đánh giá vi thể

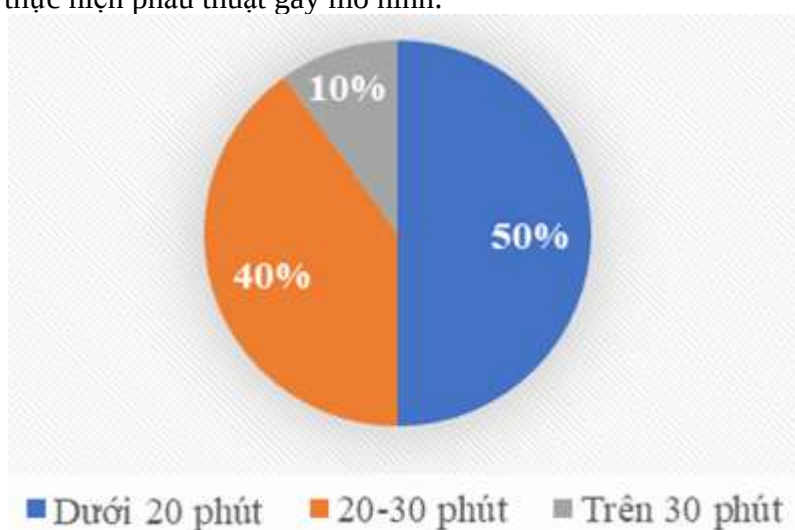
Chỉ số	Điểm			
	1+	2+	3+	4+
Cơ tim tổn thương	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12
Tế bào viêm	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12
Vân ngang giảm	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12
Thoái hóa hạt	1 - 3	4 - 6	7 - 9	10 - 12

- Thu thập số liệu theo mẫu biểu thống nhất, tổng hợp và phân tích kết quả sử dụng phần mềm SPSS 21.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số kết quả gây mô hình đái tháo đường với phẫu thuật VAS

- Thời gian thực hiện phẫu thuật gây mô hình:



Biểu đồ 3.1. Thời gian thực hiện phẫu thuật gây mô hình (n = 18)

Thời gian thực hiện phẫu thuật gây mô hình trong khoảng 30 phút, trong đó chủ yếu < 20 phút chiếm 50%, 20 - 30 phút chiếm 40%.

- Khối lượng tụy cắt:

Bảng 3.2. Khối lượng tụy cắt bỏ (n = 18)

Giới tính	Khối lượng tụy cắt TB $\pm$ SD (g)	Tỷ lệ so với cơ thể TB $\pm$ SD (%)
Đực	0,135 $\pm$ 0,005	0,09 $\pm$ 0,004
Cái	0,130 $\pm$ 0,002	0,1 $\pm$ 0,005

Khối lượng tụy cắt giữa con đực và con cái là tương đương nhau (khoảng 90% tụy), tỉ lệ so với cơ thể sấp xỉ bằng 0,1%.

- Nồng độ glucose máu:

Bảng 3.3. Nồng độ glucose máu (g/L) tại các thời điểm

Glucose máu	Chuột đực (g/L)	Chuột cái (g/L)	P (paired-samples T-Test)
Trước khi gây mô hình	0,72 $\pm$ 0,31	0,93 $\pm$ 0,14	
1 tuần (n = 6)	5,77 $\pm$ 0,23	5,65 $\pm$ 0,25	0,008
3 tuần (n = 6)	4,96 $\pm$ 0,40	5,31 $\pm$ 0,20	0,007
6 tuần (n = 6)	5,01 $\pm$ 0,33	5,03 $\pm$ 0,12	0,008

Nồng độ glucose máu tăng ngay từ thời điểm 1 tuần sau phẫu thuật gây mô hình ở 100% chuột: ở chuột đực là 5,77 $\pm$ 0,23g/L, ở chuột cái là 5,65 $\pm$ 0,25g/L; tăng so với trước phẫu thuật và duy trì đến khi kết thúc nghiên cứu (p<0.05 tính theo paired-Samples

T-Test). Không có sự khác biệt về mức tăng nồng độ glucose máu giữa 2 nhóm chuột đực và cái, cụ thể sau 1 tuần (p=0,299), sau 3 tuần (p=0,343) và sau 6 tuần (p=0,856) tính theo Chi-square Test.

3.2. Kết quả tổn thương vi thể trên tim

Bảng 3. Đánh giá tổn thương vi thể trên tim

Điểm đánh giá tổn thương	Số lượng chuột có tổn thương (%)		
	Tuần 1 (n = 6)	Tuần 3 (n = 6)	Tuần 6 (n = 6)
0	5 (83,3%)	0	0
1+	0	0	0
2+	1 (16,7%)	4 (66,7%)	0
3+	0	2 (33,3%)	1 (16,7%)
4+	0	0	5 (83,3%)

Tuần thứ nhất hầu như chưa phát hiện các tổn thương trên cơ tim, tế bào viêm, vân ngang cũng như hình ảnh thoái hóa hạt (83,3%). Tuần thứ 3 của mô hình đã thấy xuất hiện hình ảnh tổn thương cơ tim, tế bào viêm và số lượng vân ngang bắt đầu giảm, nhưng vẫn chưa thấy hình ảnh thoái hóa hạt đặc trưng cho tổn thương vi thể trên tim. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tuần thứ 6 thấy rõ hình ảnh thoái hóa hạt cũng như tổn thương cơ tim, tế bào viêm và số lượng vân ngang còn rất ít (100% chuột có tổn thương

trong đó 83,3% chuột có điểm tổn thương giải phẫu bệnh là: 4+).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về mô hình gây ĐTĐ trên chuột bằng phẫu thuật VAS

Trước đây, một số mô hình gây bệnh ĐTĐ trên chuột cũng đã được sử dụng như tiêm alloxan hoặc streptozotocin hủy tế bào β tuyến tụy. Tuy nhiên, việc sử dụng các chất độc này là không tối ưu, vì chất độc cũng có khả năng trực tiếp tác dụng gây độc cho tim,

độc lập với tăng đường huyết [4],[5]. Mặt khác, phẫu thuật cắt gần hoàn toàn tuyến tụy là một phương pháp đặc trưng đã được các tác giả khác trên thế giới sử dụng để gây mô hình bệnh ĐTĐ ở chuột [7]. Một ưu điểm quan trọng của mô hình này là nó phản ánh các hiệu ứng biệt lập của sự giảm tế bào β ; ngay sau phẫu thuật chuột bị thiếu insulin và tăng đường huyết, cho phép kiểm soát hoàn toàn sự khởi phát của bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi lần đầu tiên lựa chọn phương pháp cắt gần hoàn toàn tuyến tụy để gây bệnh ĐTĐ trên chuột bằng phẫu thuật VAS vì đây là phẫu thuật xâm lấn tối thiểu, chỉ để lại sẹo ngắn, nhỏ, thời gian hồi phục sau mổ sớm hơn. Với sự hỗ trợ của video nội soi, phẫu thuật viên có thể nhìn rõ các cấu trúc nằm sâu trong ổ bụng mà thông thường khó nhìn thấy được, giúp quá trình cắt bỏ tụy được thuận lợi và triệt để hơn so với phẫu thuật mổ mở. Mặt khác, phương pháp này đạt hiệu quả khá cao, thời gian thực hiện mô hình tương đối ngắn, không sử dụng các hóa chất gây độc ít nhiều cho chuột, kinh phí thực hiện thấp, phù hợp với điều kiện nghiên cứu của học viên ở Học viện Quân y. Nhược điểm là để tiến hành gây mô hình, đòi hỏi phẫu thuật viên có tay nghề cao, giàu kinh nghiệm. Do vậy, thời gian phẫu thuật trên những con chuột đầu tiên kéo dài trên 30 phút, sau đó được rút ngắn xuống dưới 20 phút. Tuy nhiên, thời gian phẫu thuật không ảnh hưởng tới hiệu quả gây mô hình đái tháo đường đối với tất cả chuột.

Bình thường khối lượng tụy ở chuột tương đương với 0.1% khối lượng cơ thể. Trong nghiên cứu này, đối với chuột có khối lượng trung bình 130-150g; khối lượng tụy cắt/ khối lượng cơ thể là xấp xỉ 0.1% $\times$ 130-150g. Chẳng hạn với chuột có trọng lượng là 135g, chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt gần hoàn toàn tụy (90%) tương đương với 0,135g. Tỷ lệ tụy cắt bỏ trong mô hình của chúng tôi cho kết quả gần như tương đồng

với mô hình cắt 90% tụy, tương đương cắt bỏ 0,2g tuyến tụy ở chuột nặng 200g trong nghiên cứu của Louise Thisted và cộng sự (cs) [7].

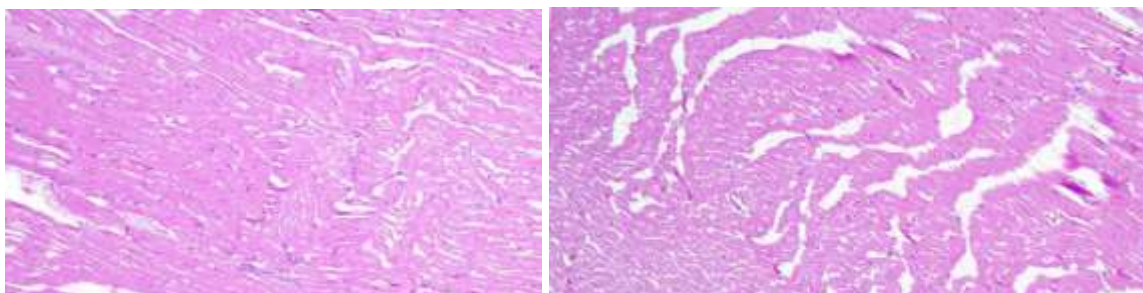
Kết quả thu được là những con chuột đã cắt tụy sau khi được nuôi tiếp với chế độ ăn bình thường đều cho kết quả bị ĐTĐ. Chỉ số thay đổi đường máu sau khi gây mô hình đều phù hợp với định hướng kết quả nghiên cứu. Chuột cống trắng có hàm lượng đường huyết gần như người, bình thường: 0,7-1,50g/L (4.0-8.4 mmol/L). Nếu > 3 g/L (16,7 mmol/l) được coi là bị ĐTĐ [3]. Chúng tôi chọn lấy máu ở tĩnh mạch đuôi của chuột vì: đuôi chuột có khả năng tái tạo nhanh khi có vết thương ở đuôi, đồng thời lấy máu tĩnh mạch vị trí này dễ dàng dựa vào đặc điểm giải phẫu có 2 tĩnh mạch nằm ở 2 bên và 1 động mạch chạy giữa [3]. Theo dõi nồng độ glucose máu sau cắt tụy thông qua xét nghiệm máu tĩnh mạch đuôi cho thấy: Hàm lượng đường huyết của chuột sau cắt tụy tăng vọt vào tuần đầu tiên lên đến $5,77 \pm 0,23$ g/L ở chuột đực và $5,65 \pm 0,25$ g/L ở chuột cái. Đường huyết tiếp tục duy trì ở mức cao tới tuần cuối của thí nghiệm ($5,01 \pm 0,33$ g/L ở chuột đực và $5,03 \pm 0,12$ g/L). Không có sự khác biệt về mức tăng nồng độ glucose máu giữa 2 nhóm chuột đực và cái. Điều này được giải thích bởi cắt 90% tụy tương tự việc cơ thể chuột mất hoàn toàn tế bào β dẫn đến không thể dung nạp tế bào glucose vào tế bào và đường máu luôn cao. Kết quả đường máu của chuột mà chúng tôi thu thập được đều cùng hướng với các tác giả khác trên thế giới: Louise Thisted và cs (2020), Fernandes và cs (2016), Eualio và cs (2016) [6-8], Đoàn Việt Bình và cs [3] mà chúng tôi đã đề cập ở trên. Như vậy, bước đầu đã xây dựng thành công mô hình chuột bị bệnh đái tháo đường type 1 bằng phương pháp cắt tụy. Mô hình này hoàn toàn khả quan và có thể ứng dụng vào nghiên cứu lâm sàng để từ đó đưa ra các đánh giá và phác đồ điều trị cụ thể trên người

bệnh. Hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu khoa học nào được công bố với cùng đề tài chúng tôi đang thực hiện.

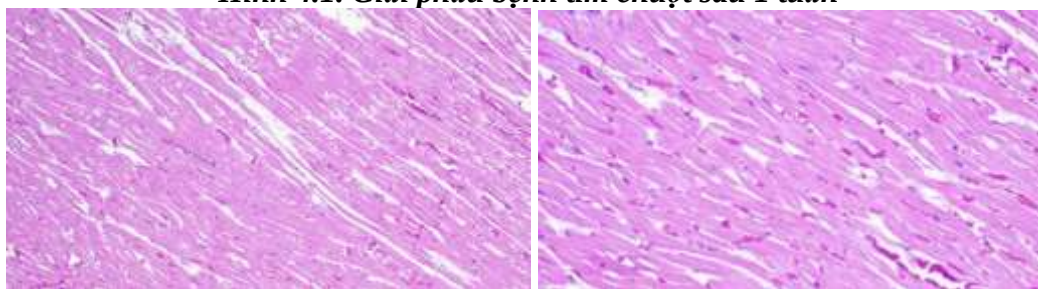
4.2. Bàn luận về tổn thương tim vi thể trên chuột gây mô hình ĐTD

Bên cạnh việc thể hiện kiểu hình bệnh ĐTD rõ rệt, chuột được gây mô hình bằng phương pháp cắt tụy còn có biểu hiện biến chứng sớm trên tim. Bệnh cơ tim do ĐTD được định nghĩa là rối loạn chức năng cơ tim xảy ra ở những bệnh nhân ĐTD không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ đã được công nhận, chẳng hạn như bệnh mạch vành hoặc tăng huyết áp. Bệnh cơ tim do ĐTD tiến triển qua giai đoạn cận lâm sàng ban đầu được đặc trưng bởi các bất thường về cấu trúc và chức năng tinh vi cho đến suy tim tâm trương nặng với phân suất tổng máu bình thường, sau đó là rối loạn chức năng tâm thu kèm theo suy tim với giảm phân suất tổng máu. Đối với bệnh nhân ĐTD, chẩn đoán nghi ngờ bệnh cơ tim khi có các dấu hiệu suy tim và đã loại trừ các nguyên nhân liên quan đến bệnh mạch vành, tăng huyết áp, van tim bẩm sinh...; tuy nhiên tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh cơ tim do ĐTD phải dựa trên sinh

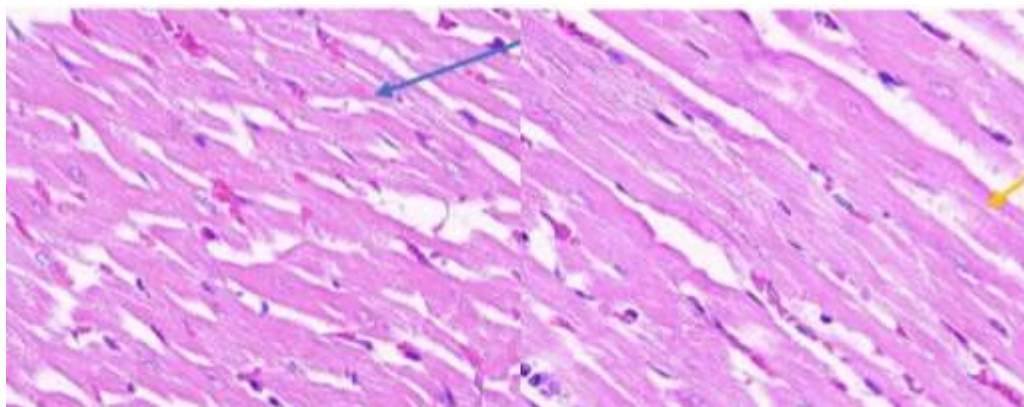
thiết nội mạc cơ tim [9]. Về mặt vi thể, tế bào cơ tim phì đại một cách bất thường, xếp thành các bó phân bố lộn xộn và có hiện tượng hoá sợi mô kẽ. Vách tim phì đại dày lên quá mức, nhất là ở vách tâm thất trái và vách liên thất; kết quả gây chèn ép các buồng tim, làm giảm sự đổ máu vào thất trái trong thì tâm trương và cản trở luồng thoát máu ra khỏi thất trái trong thì tâm thu, dẫn đến giảm cung lượng tim [10]. Theo kết quả sinh thiết mô bệnh học của chúng tôi, hình ảnh vi thể cho thấy các tế bào cơ tim bị thoái hóa hạt, số lượng vân ngang rất ít cùng với sự giãn kích thước sợi cơ tim có thể là những hình ảnh bước đầu trong tổn thương cơ tim do bệnh ĐTD, ở đây chưa thấy được hình ảnh tế bào cơ tim phì đại, hay hiện tượng xơ hóa mô kẽ, có thể do thời gian tiến hành thí nghiệm chưa đủ. Do trên người sau một khoảng thời gian tương đối thì bệnh ĐTD mới gây nên biến chứng tim mạch còn chúng tôi chỉ tiến hành nghiên cứu trong 6 tuần. Thế nên kết quả này là bước đệm cho hướng nghiên cứu tiếp theo, cần nhắc về kéo dài thêm thời gian tiến hành nuôi chuột sau mổ để đạt kết quả hoàn thiện hơn.



Hình 4.1. Giải phẫu bệnh tim chuột sau 1 tuần



Hình 4.2. Giải phẫu bệnh tim chuột sau 3 tuần



Hình 4.3. Giải phẫu bệnh tim chuột sau 6 tuần

V. KẾT LUẬN

- Xây dựng thành công mô hình gây đái tháo đường trên chuột bằng phẫu thuật nội soi cắt gần hoàn toàn tuyến tụy có video hỗ trợ (VAS).

- Trên hình ảnh giải phẫu bệnh thấy có tổn thương tim vi thể như: sự thay đổi hình thái cơ tim, hình ảnh thoái hóa hạt trên cơ tim, số lượng vân ngang rất ít.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Diabetes Association** (2022). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 44 (Supplement 1): 1-259.
2. **Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu** (2018), "Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications," Nat. Rev. Endocrinol, vol. 14, no. 2, pp. 88 – 98, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
3. **Đoàn Việt Bình, Nguyễn Thị Kim Dung, Nguyễn Bích Nhi, Phan Văn Chi** (2013), Mô hình bệnh tiểu đường biến chứng ở chuột cống trắng bằng khẩu phần mỡ cao và tiêm streptozotocin liều thấp. Tạp chí sinh học 35(3): 390-396.
4. **Bolzán, A. D. & Bianchi** (2002). Genotoxicity of streptozotocin. Diabetes 512, 579–582.
5. **Bugger, H. & Abel, E. D** (2009). Rodent models of diabetic cardiomyopathy. Dis. Model. Mech. 2, 454–466.
6. **Eulálio, J. M. R. et al** (2016). Critical analysis and systematization of rat pancreatectomy terminology. Acta Cir. Bras. 31, 698–704.
7. **Louise Thisted et al** (2020). Rat pancreatectomy combined with isoprenaline or uninephrectomy as models of diabetic cardiomyopathy or nephropathy. Scientific Reports 10:16130. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73046-8>.
8. **Fernandes, S. M. et al.** Te role of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. Arch. Endocrinol. Metab. 60, 443–449 (2016).
9. **A Lorenzo-Almoros, J.M Cepeda Rodrigo, O Lorenzo** (2022). Diabetic Cardiomyopathy. Rev Clin Esp (Barc) 2022 Feb;222(2):100-111. doi: 10.1016/j.rceng.2019.10.012. Epub 2020 Oct 23.
10. **Voulgari C., Papadogiannis D., Tentolouris N., et al** (2010), Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies, Vascular Health and Risk Management, 6, pp: 883-903.

CA LÂM SÀNG: PHÁT HIỆN SỚM, CẤP CỨU VÀ ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CHU PHẪU

Đàm Văn Khải¹, Nguyễn Minh Lý¹, Tống Xuân Hùng¹,
Nguyễn Việt Hà¹, Phan Thị Hảo¹, Nguyễn Hữu Hiệp¹

TÓM TẮT

Nhồi máu cơ tim chu phẫu là một biến chứng tim mạch vô cùng nguy hiểm. Tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim chu phẫu xảy ra trong các phẫu thuật ngoài tim thấp, tuy nhiên nếu xảy ra thường dẫn tới kết cục rất nặng nề, làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong trong phẫu thuật, kéo dài thời gian nằm viện, ảnh hưởng kết quả phẫu thuật và tiên lượng sau khi viện. Việc phát hiện sớm triệu chứng, chẩn đoán chính xác, can thiệp và điều trị sớm đem lại hiệu quả điều trị tốt, cải thiện kết cục bệnh nhân. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân (BN) nguy cơ thấp, bị nhồi máu cơ tim trong mổ ở BN mổ tuyến giáp, được phát hiện sớm và điều trị kịp thời thành công, BN hồi phục hoàn toàn sau mổ.

Từ khóa: Nhồi máu cơ tim chu phẫu.

SUMMARY

EARLY DETECTION, EMERGENCY AND SUCCESSFUL TREATMENT OF A PATIENT WITH PERIOPERATIVE MYOCARDIAL INFARCTION

Perioperative myocardial infarction is an extremely dangerous cardiovascular complication. The rate of myocardial infarction perioperative in noncardiac surgery is low, but if

it occurs, it will lead to a serious outcome, increase the rate of complications and intraoperative mortality, prolong time at hospital stays, affect surgical results and prognoses after hospital. The early detection of symptoms, accurate diagnosis, early intervention, and treatment leads to high effect of treatment and improve patient outcomes. We report a case of a low-risk patient who had myocardial infarction immediately post thyroectomy, which was detected early and successfully treated in time, and the patient recovered completely after surgery.

Keywords: Myocardial infarction perioperative

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các biến chứng tim mạch chu phẫu thường xảy ra trên những BN có bệnh lý nền, nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, ngoài ra nó cũng phụ thuộc vào đặc điểm của phẫu thuật như loại phẫu thuật, vị trí phẫu thuật, thời điểm phẫu thuật... Các biến chứng về tim mạch có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trước, trong sau gây mê và phẫu thuật nhưng chủ yếu gặp trong vòng 48h giờ sau phẫu thuật [1]. Các tai biến tim mạch bao gồm: tụt huyết áp kéo dài, suy tim tiến triển, nhồi máu cơ tim nặng dẫn tới ngừng tuần hoàn, có khoảng 1/3 số BN tử vong do phẫu thuật căn nguyên do các tai biến tim mạch [2]. Theo số liệu thống kê tại Mỹ biến chứng tim mạch xảy ra ở khoảng 3% các phẫu thuật ngoài tim, tỷ lệ mắc của nhồi máu cơ tim chu phẫu

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
Chịu trách nhiệm chính: Đàm Văn Khải
Email: damvamkhai1@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/05/2023
Ngày phản biện khoa học: 28/05/2023
Ngày duyệt bài: 19/06/2023

khoảng 0.5 - 0.88%, tỷ lệ tử vong của nhóm xảy ra nhồi máu cơ tim chu phẫu là 8.1% so với không biến chứng là 1.5% [3]. Chẩn đoán nhồi máu cơ tim trong mổ thường khó khăn và hạn chế do BN được gây mê, giảm đau, mất ý thức, không khai thác được triệu chứng cơ năng của BN như: đau ngực, khó thở... Vì vậy, theo dõi và phát hiện sớm các dấu hiệu lâm sàng khi có biến đổi về tim mạch, điện tâm đồ (ECG), huyết áp, độ bão hòa oxy... để xử trí kịp thời các biến chứng tim mạch là rất cần thiết.

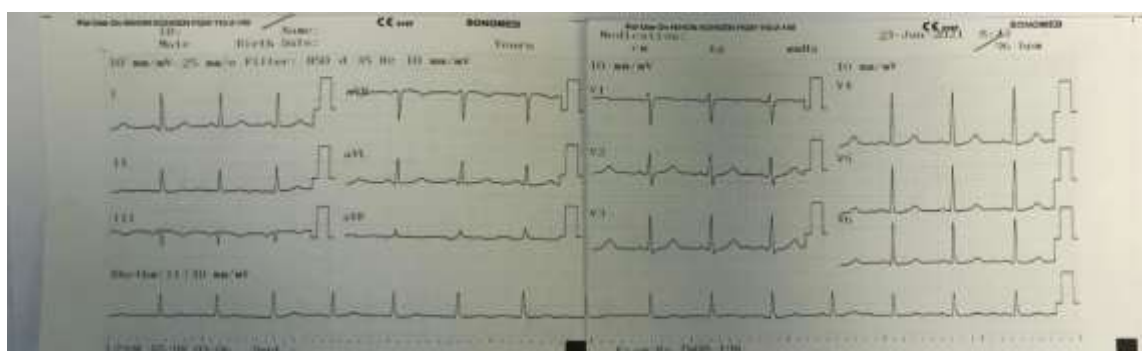
II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

BN nữ Vũ Thị B*, 55 tuổi, cao 158 cm, nặng 52 kg (BMI: 20.8 kg/m²) nhập viện

khoa Phẫu thuật lồng ngực tuyến giáp - Bệnh viện TƯQĐ 108 với chẩn đoán: Ung thư tuyến giáp thể nhú giai đoạn T1N0M0 có chỉ định phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp.

BN có tiền sử tăng huyết áp và rối loạn lipid máu khoảng 3 năm, điều trị bằng thuốc Amlodipin 5 mg/ngày, thuốc điều chỉnh lipid máu không thường xuyên, huyết áp dao động 130/70 -150/90 mmHg.

Trước phẫu thuật BN không đau ngực, không khó thở, sinh hoạt và lao động bình thường. Các xét nghiệm trước phẫu thuật: huyết học, sinh hóa, đông máu, hormon tuyến giáp, XQ tim phổi, điện tim trong giới hạn bình thường (hình 1)



Hình 1: Điện tâm đồ trước phẫu thuật (ngày 23/06/2021)

Ngày 24/06/2021 BN vào phòng mổ trong tình trạng tỉnh, tiếp xúc tốt, không đau ngực, không khó thở, được theo dõi ECG đạo trình DII liên tục, huyết áp không xâm lấn (3 phút/ lần), SpO₂, T⁰, đo độ giãn cơ TOF

Đặt 01 đường truyền tĩnh mạch ngoại vi bằng kim 20G.

Trước khi gây mê: tần số tim 86 l/p; HA 126/73 mmHg; SpO₂ 98 %.

Sau khi cho thở oxy 100% trong 3 phút BN được khởi mê theo thứ tự: Fentanyl 0.15 mg, Propofol kiểm soát nồng độ đích TCI-mode Schnider với nồng độ đích trong huyết

tương (Cp) 3.6 mcg/ ml, giãn cơ Esmeron 40 mg, đặt NKQ thuận lợi khi TOF bằng 0, sau đặt NKQ huyết động ổn định.

Thở máy mode PCV với Vt: 425 ml; f: 12 l/p; FiO₂: 45%; PEEP: 5 cmH₂O, Flow: 2 lít /phút. Nhắc lại 0,1 mg Fentanyl trước rạch da và tiến hành phẫu thuật.

Quá trình phẫu thuật diễn ra thuận lợi, huyết động ổn định. Tần số tim từ 75 - 90 l/p; HA 90/54 mmHg - 125/67 mmHg; SpO₂: 99 - 100%, EtCO₂: 33 - 35 mmHg. Lượng máu mất trong mổ không đáng kể.

Thời gian phẫu thuật khoảng 105 phút. Trước khi kết thúc phẫu thuật 30 phút BN

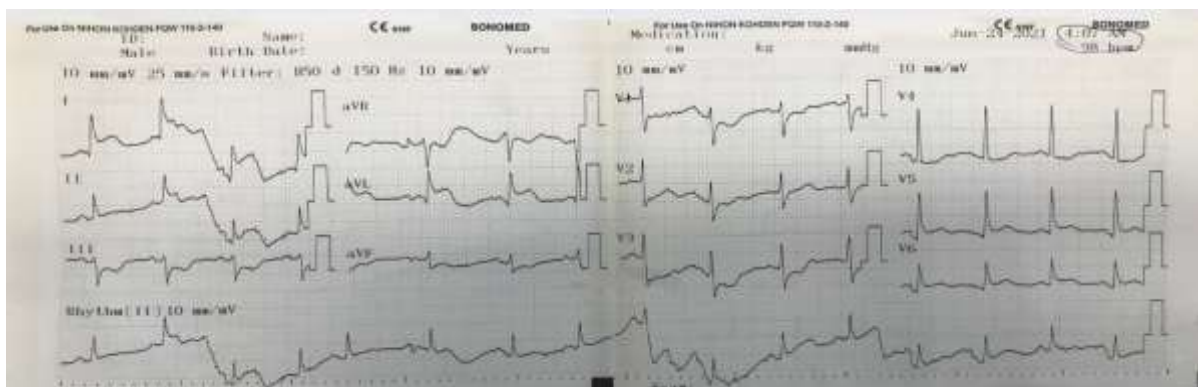
được truyền thuốc giảm đau Paracetamol 1g, Nefopam 20 mg tĩnh mạch trong 10 phút, tắt thuốc mê sau khi đã băng vết mổ, chuyển BN sang cánh chờ hồi tỉnh. Tình trạng mạch, huyết áp ổn định, ý thức lơ mơ, chưa tỉnh hẳn (mạch: 85 l/p; HA: 115/65 mmHg, SpO₂: 100 %)

Ngay sau khi chuyển BN sang cánh BN đột ngột kích thích vật vã, trên ECG xuất hiện cơn nhịp nhanh kịch phát trên thất tần số 150 – 170 lần /phút rồi nhanh chóng chuyển sang rung thất, SpO₂: 95-97%, áp lực CO₂ cuối thì thở ra giảm đột ngột từ 35 xuống 12 - 20 mmHg, HA không đo được, kiểm tra mạch quay và mạch cảnh bắt không rõ, ngay lập tức gọi hỗ trợ và tiến hành ép tim ngoài lồng ngực, thở máy hô hấp điều khiển với oxy 100%, chuẩn bị máy sốc điện.

Sau 3 phút ép tim kiểm tra thấy ECG nhịp xoang không đều tần số 122 l/p; bắt được mạch cảnh nhỏ, huyết áp đo được 84/45 mmHg.

Trên điện tim ECG DII thấy có ST chênh lên rõ, ghi điện tim 12 đạo trình thấy hình ảnh: ST chênh lên tại DI, AVL, chênh xuống tại DIII, V1, V2, V3 (Hình 2)

Sơ bộ nghĩ tới tình trạng thiếu máu cơ tim biến chứng loạn nhịp có thể do co thắt hoặc nhồi máu. Lập thêm các đường truyền và đặt huyết áp động xâm lấn qua động mạch quay trái, heparin 50000 UI tiêm tĩnh mạch, hỗ trợ tim mạch dobutamin liều 15 -18 mcg/kg/phút qua bơm tiêm điện, tần số tim duy trì 110 -120 l/p; HA: 80 /48 mmHg - 90/50 mmHg, SpO₂ 99%, EtCO₂ 28-30 mmHg



Hình 2. Điện tim 12 đạo trình sau CPR. ST chênh lên tại DI, AVL, chênh xuống tại DIII, V1,V3,V4.

Hội chẩn cùng chuyên khoa nội tim mạch và can thiệp nghĩ đến khả năng BN bị nhồi máu cơ tim vùng thành bên hoặc trước vách, có chỉ định chụp mạch và can thiệp vành cấp cứu.

Ngay sau 30 phút chuẩn bị BN được chụp mạch vành thấy có hình ảnh huyết khối mới, vừa xơ gây hẹp trên 75 – 80 % lòng ĐM liên thất trước (hình 3) tiến hành đặt 01

stent mạch vành vào nhánh LAD, chụp kiểm tra thấy LAD lưu thông tốt (hình 4).

Quá trình can thiệp tần số tim duy trì 102 -123 l/p; HA: 80/45 – 92/53 mmHg, SpO₂: 98% dưới tác dụng Noradrenalin liều 0.1 mcg/kg/phút; Dobutamin 18 mcg/kg/phút

Sau can thiệp BN tỉnh táo, tự thở thỏa đáng, huyết động ổn định, rút nội khí quản và chuyển về khoa hồi sức tim mạch tiếp tục điều trị.



Hình 3. Hình ảnh vữa xơ + huyết khối mới gây hẹp LAD > 75 – 80%



Hình 4: Hình ảnh sau tái thông LAD



Hình 5. Sau can thiệp đặt Stent vành đúng vị trí

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm khí máu động mạch trong các thời điểm sau nhồi máu

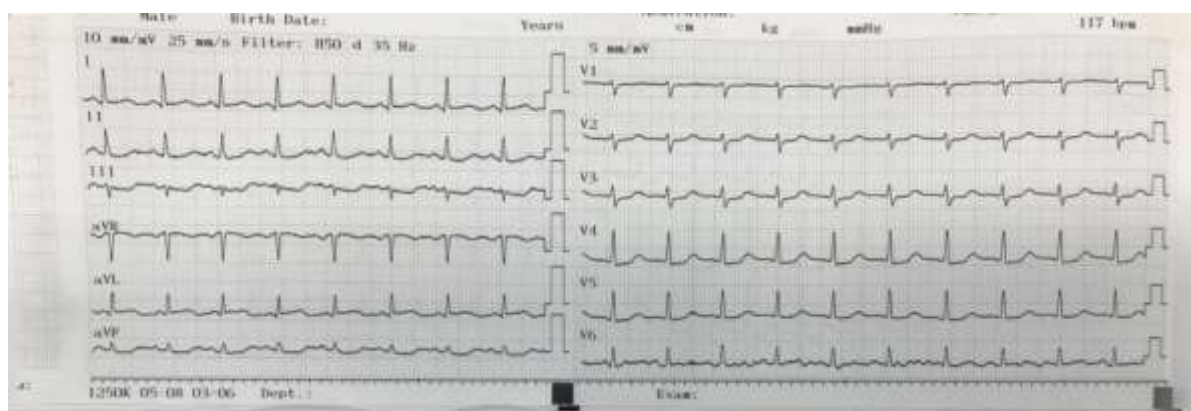
Chỉ số \ Thời điểm	Sau 10 phút	Sau 3 giờ	Sau 6 giờ	Sau 36 giờ
pH	7.344	7.27	7.35	7.38
Hct (%)	41	39	42.1	40
Huyết sắc tố (g/l)	139	126	134	119
Glucose (mmol/L)	12.6	11.8	12.8	12.8
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20.2	19.3	17.7	20.4
Lactat (mmol/L)	3.71	2.4	2.2	3.7
Na ⁺	136.6	134	134	137
K ⁺	4,2	4,3	4,0	3.8
Ca ⁺⁺ (mmol/L)	1.01	0.86	0.83	1.01

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm men tim trong các thời điểm sau nhồi máu

Chỉ số \ Thời điểm	Sau 10 phút	Sau 3 giờ	Ngày thứ 2	Ngày thứ 5
CK (U/L)	302			
CKMB (U/L)	38	63	62	25
Troponin I	6.97			
Troponin Ths (ng/L)	10	846	214.3	155.6

Sau can thiệp không còn hình ảnh thiếu máu cơ tim trên ECG (hình 6), siêu âm tim các thành tim co bóp đều, không có giảm vận động thành, EF 54%. BN được điều trị: truyền dịch, duy trì vận mạch, chống đông, kháng kết tập tiểu cầu kép, điều chỉnh rối loạn điện giải, xét nghiệm khí máu động

mạch, điện giải, HCT, HST trong giới hạn bình thường (bảng 1). Kết quả xét nghiệm men tim Troponin Ths tăng cao từ 10 ng/L (phút thứ 10) lên 846 ng/L (giờ thứ 3) sau đó giảm dần vào các ngày sau đó ở mức 155,6 ng/L (ngày 3) (bảng 2)



Hình 6. Điện tim sau khi can thiệp chuyển về khoa hồi sức tim mạch

Sau 2 ngày điều trị BN tỉnh táo, không đau ngực, tự thở thỏa đáng với oxy kính mũi 2 l/phút, vết mổ khô, dịch thâm băng ít, mạch 85 l/p, HA: 127/76 mmHg, SpO2 98% cắt hoàn toàn được thuốc vận mạch.

Ngày thứ 4 sau mổ, BN ổn định, siêu âm tim EF 50%, vận động thành tim bình thường, vết mổ khô và được ra viện ngày thứ 6 sau mổ.

III. BÀN LUẬN

Nhồi máu cơ tim là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu xảy ra trong 30 ngày sau phẫu thuật ngoài tim. Thực tế có khoảng 1/3 số ca tử vong chu phẫu do các biến chứng tim mạch, và khoảng 20 % số đó xảy ra trong 72h sau phẫu thuật. Theo Nathaniel R và CS [4] nghiên cứu thống kê trong 18 năm trên tổng số 9.566.277 ca phẫu thuật ngoài tim thấy tỷ lệ nhồi máu cơ tim chu phẫu xảy ra với tần suất 0,88 %. Nguy cơ rủi ro tim mạch được cho là thấp khi (<1%) và cao khi ($\geq 1\%$). Xét nghiệm đánh giá chuyên sâu tim mạch hiếm khi được chỉ định ở những BN có nguy cơ thấp tuy nhiên vẫn có thể xảy ra nhồi máu cơ tim chu phẫu ở những BN này [5], [6]

Các yếu tố nguy cơ của biến chứng tim mạch trong phẫu thuật bao gồm: tuổi cao, bệnh nền: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, béo phì, nam giới tuổi trên 75, bệnh lý mạch vành mạn tính, suy thận. Tỷ lệ mắc bệnh tăng đáng kể theo độ tuổi và xảy ra chủ yếu trong vòng 48 h sau phẫu thuật [6].

Trên BN của chúng tôi các yếu tố nguy cơ có liên quan tới nhồi máu cơ tim là thấp, BN 55 tuổi, mặc dù có cao HA và rối loạn chuyển hóa lipid nhưng được kiểm soát tốt. BN không có tiền sử tim mạch cũng như các triệu chứng của bệnh tim nên việc khám và xét nghiệm trước mổ chỉ dừng lại ở điện tim và siêu âm tim thông thường.

Đau ngực là triệu chứng thường gặp nhất ở các BN không phẫu thuật tuy nhiên trong mổ BN được gây mê, gây tê, sử dụng các thuốc giảm đau nên các triệu chứng này thường bị che lấp [2].

Do BN còn ngủ trong giai đoạn chờ hồi tỉnh, định hướng chủ yếu dựa vào thay đổi đột ngột hình ảnh điện tâm đồ với ST chênh, rung thất gây tụt huyết áp, mất mạch cảnh, EtCO2 tụt thấp. Mặc dù kết quả siêu âm chưa thấy hình ảnh rối loạn vận động vùng, xét nghiệm men tim tại thời điểm biến cố chưa có kết quả ngay.

Chẩn đoán xác định trên hình ảnh chụp mạch vành cấp cứu có mảng vừa xơ và huyết khối mới gây hẹp 70 - 80 % lòng LAD. Xét nghiệm Troponin Ths siêu nhạy tăng rất đặc hiệu cho kết quả sau 3 giờ và có giá trị khẳng định.

Theo định nghĩa mới toàn cầu về chứng nhồi máu cơ tim, chẩn đoán có nhồi máu cơ tim khi lượng troponin tim trong máu cao > 30% so với giá trị ban đầu > 77 ng/L có giá trị tiên đoán dương tính lên đến 77% [2]. Trên BN của chúng tôi ngay sau 10 phút xuất hiện rung thất xét nghiệm men tim vẫn trong giới hạn bình thường, tuy nhiên sau 3 giờ men tim tăng rất cao đặc biệt là Troponin

Ths, từ 10 ng/L tăng lên 846 ng/L và hạ dần nhưng vẫn cao vào ngày thứ 2 và thứ 5 sau can thiệp (bảng 2). Troponin siêu nhạy (high sensitive troponin) phát hiện sự tăng sớm của Troponin giúp chẩn đoán sớm, tránh bỏ sót bệnh. Do tính đặc hiệu cao về mô học, troponin Ths là dấu ấn chuyên biệt cho cơ tim và có độ nhạy cao với các tổn thương cơ tim. Thông thường Troponin Ths tim tăng lên khoảng 3 - 4 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp và có thể duy trì đến 2 tuần sau đó. Hiện nay chẩn đoán nhồi máu cơ tim không ST chênh dựa chủ yếu vào kết quả định lượng TnT tim [2], [7]

Trong báo cáo của Abimbola O và CS [8] thì có đến 68% trường hợp nhồi máu cơ tim chu phẫu không có triệu chứng và chỉ có thể được phát hiện bằng đo troponin. Điều này rất quan trọng vì tổn thương cơ tim không đáp ứng các tiêu chí của nhồi máu cơ tim có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong chu phẫu.

Yếu tố quan trọng góp phần cấp cứu thành công BN là theo dõi sát kết hợp với việc phát hiện sớm triệu chứng, chẩn đoán và điều trị kịp thời dưới sự phối hợp đa chuyên khoa gây mê hồi sức - can thiệp tim mạch

Về nguyên nhân chúng tôi cho rằng BN đã sẵn có mảng xơ vữa gây hẹp nhẹ động mạch vành nhưng không có triệu chứng, những biến đổi về sinh lý và chuyển hoá xảy ra sau phẫu thuật làm ảnh hưởng đến sự cân bằng giữa cung và cầu oxy cơ tim. Giai đoạn này đã ngưng các thuốc gây mê, giảm đau, BN tỉnh và đau trở lại, tăng nhịp tim và HA nên mất cân bằng cung cầu càng nặng hơn.

Sau phẫu thuật có sự gia tăng hoạt động thần kinh giao cảm, tăng fibrinogen và các yếu tố hoạt hoá từ mô bị phá hủy làm tăng tiểu cầu và tăng đông dẫn đến nguy cơ dễ bị huyết khối [9]

Về điều trị khi được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp có chỉ định dùng thuốc chống đông là cần thiết và dùng sớm, chúng tôi đã dùng heparin 5000 UI tĩnh mạch ngay sau khi được định hướng chẩn đoán. Đây cũng là yếu tố góp phần giảm nguy cơ hình thành cục nghẽn, chính vì vậy trên hình ảnh chụp mạch vành sau 60 phút từ khi dùng heparin thấy hình ảnh huyết khối và hẹp LAD chỉ còn 80%, nhưng Troponin Ths tăng rất cao sau 3 giờ. Trên BN nhồi máu cơ tim gây biến chứng loạn nhịp rung thất, truy tim mạch, phân tầng nguy cơ rất cao nên có chỉ định chụp và đặt stent mạch vành cấp cứu là hết sức cần thiết để cứu sống người bệnh. Kết quả sau khi can thiệp thành công, dùng thuốc chống đông và tim mạch theo phác đồ, vết mổ khô, BN ổn định dần và được xuất viện sau 6 ngày điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Nhồi máu cơ tim chu phẫu ngoài phẫu thuật tim là một biến chứng cấp tính nặng, nguy hiểm tới tính mạng, thường gặp tỷ lệ cao hơn ở nhóm BN có nhiều nguy cơ, tuy nhiên vẫn cơ thể gặp ở nhóm BN nguy cơ thấp. Việc thăm khám, khai thác kỹ các triệu chứng cơ năng, khả năng gắng sức, chỉ định các xét nghiệm cần thiết và phân tầng nguy cơ là hết sức cần thiết.

Biến chứng nhồi máu cơ tim trong phẫu thuật có thể gặp ở tất cả các thời điểm của cuộc mổ và trong vòng 72 giờ sau mổ vì vậy việc theo dõi sát bệnh nhân, phát hiện kịp thời các thay đổi của điện tim, huyết động, các yếu tố ảnh hưởng từ phẫu thuật, mất máu, tác dụng phụ các thuốc sử dụng trong mổ, các thao tác, thủ thuật trên bệnh nhân. Việc phát hiện kịp thời các triệu chứng, đưa ra định hướng chẩn đoán, chẩn đoán xác định và điều trị kịp thời có thể cứu sống bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sellers. D, Srinivas. C and Djaiani. G** (2018), Cardiovascular complications after non-cardiac surgery, *Anaesthesia*, 73 (Suppl. 1), 34–42
2. **Katherine J. Kunkel M.D. et al** (2021), Update in the Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndromes For the Perioperative Clinician, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*
3. **Cheon K. Alkhatib, MD, Lauren Rego-Cherian, MD et al** (2021), Management of suspected intraoperative myocardial ischemia, *International Anesthesiology Clinics* 59:1
4. **Nathaniel R Smilowitz., Jeffrey S Berger** (2020), Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery, *JAMA* July 21, 2020 Volume 324
5. **Trần Đắc Tiếp, Nguyễn Đăng Thứ và CS** (2020), Ca lâm sàng: Nhồi máu cơ tim cấp trên BN không có yếu tố nguy cơ trong gây mê, *Journal of 108- Clinical medication and pharmacy*, Vol.15 - No 5/2020
6. **Xiaoxin Zhou, MS, Lingke Chen, MS, et al** (2019), Perioperative acute myocardial infarction in patients after non-cardiac surgery in China, *Medicine*. 2019 Aug ; 98(34):e16929
7. **Kurt Ruetzler, MD, Ashish K. Khanna, MD et al** (2020), Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative; Aspects, Implications, and Directions, *Anesth Analg*, 2020 Jul;131(1):173-186.
8. **Abimbola O. Faloye1 et al** (2021), Predicting cardiac risk in noncardiac surgery: a narrative review, *Japanese Society of Anesthesiologists*, 35(1):122-129.
9. **Danielle Menosi Gualandro, Daniela Calderaro et al** (2012), Acute Myocardial Infarction after Noncardiac Surgery, *Arq Bras Cardiol* ;99(5):1060-1067

DI CĂN HẠCH NÁCH Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BẰNG PHƯƠNG PHÁP PATEY CẢI BIẾN

Vũ Anh Hải¹, Lê Việt Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả nạo vét hạch, phân tích một số yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch nách ở bệnh nhân ung thư vú được chỉ định phẫu thuật điều trị theo phương pháp Patey cải biến.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả trên 40 bệnh nhân ung thư vú được chỉ định phẫu thuật Patey cải biến tại bệnh viện Quân Y 103, thời gian từ 12/2021 đến 12/2022.

Kết quả: Tuổi trung bình là $54,5 \pm 13,6$; nhóm tuổi trên 50 chiếm tỉ lệ cao nhất (57,5%). Số lượng hạch vét được trung bình trên 01 bệnh nhân là $10 \pm 4,6$. Di căn hạch nách chiếm 47,5%, trong đó đa số là di căn vào hạch N1 (tỷ lệ 40%). Kích thước u tăng có thì tỷ lệ di căn hạch nách tăng theo: $u \leq 2\text{cm}$ có tỷ lệ di căn hạch nách là 27,3%; $2 < u \leq 5\text{cm}$, tỷ lệ di căn hạch nách là 66,7% và $u > 5\text{cm}$, tỷ lệ di căn hạch nách là 100,0% ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa vị trí u góc 1/4, hình dạng, bờ viền, đặc điểm vi vôi hóa và phân nhóm phân tử với tình trạng di căn hạch nách ($p > 0,05$).

Kết luận: Phẫu thuật Patey được chỉ định điều trị ung thư vú giai đoạn I đến IIIA. Di căn hạch nách tỷ lệ khá cao (47,5%), chủ yếu di căn hạch nhóm I. Có mối liên quan giữa kích thước u và tình trạng di căn hạch.

Từ khóa: Ung thư vú, phẫu thuật Patey, di căn hạch nách

SUMMARY

AXILLARY LYMPH NODE METASTASIS IN BREAST CANCER PATIENTSWHO HAD SURGICAL TREATMENT BY MODIFIED PATEY METHOD

Objectives: To evaluate the results of lymph node harvest, and analyze some factors related to axillary lymph node metastasis in breast cancer patients indicated for surgical treatment by modified Patey method.

Subjects and methods: A prospective, descriptive study on 40 breast cancer patients who had undergone modified Patey method at 103 Military Hospital, from 12/2021 to 12/2022.

Results: The mean age was 54.5 ± 13.6 ; The age group over 50 accounted for the highest percentage (57.5%). The average number of lymph nodes removed per patient was 10 ± 4.6 . Axillary lymph node metastasis accounted for 47.5%, of which the majority was metastasis to N1 lymph node (the rate of 40%). As the tumor size increases, the rate of axillary lymph node metastasis increases: tumors $\leq 2\text{cm}$ have the axillary lymph node metastasis rate of 27.3%; $2 < \text{tumor} \leq 5\text{cm}$, the rate of axillary lymph node metastasis was 66.7% and tumor $> 5\text{cm}$, the rate of axillary lymph node metastasis was 100.0% ($p < 0.05$). There was no relationship between tumor quadrant locations, shape, lesion boundary, microcalcification characteristics, and molecular subtypes with axillary lymph node metastasis ($p > 0.05$).

¹Bệnh viện Quân Y 103 - Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Anh Hải

Email: vuahai.ncs@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 26/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

Conclusion: Modified Patey method was indicated for the treatment of stage I to IIIA breast cancer. The rate of axillary lymph node metastasis was quite high (47.5%), mainly group N1 lymph node metastasis. There was a relationship between tumor size and lymph node metastasis.

Keywords: Breast cancer, modified radical mastectomy of Patey, axillary lymph node metastasis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là một loại ung thư gặp phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu do ung thư ở nữ giới. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020 cho thấy UTV là bệnh có tỷ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới. Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi năm 2010 ước tính là 28,1/100.000 phụ nữ.^{1, 2} Điều trị UTV là điều trị đa mô thức, kết hợp tại chỗ và toàn thân. Tại chỗ gồm phẫu thuật và tia xạ, toàn thân là hóa chất, nội tiết và sinh học.³ Trong đó phẫu thuật vẫn là biện pháp điều trị chính, đặc biệt khi bệnh còn ở giai đoạn sớm. Hiện nay, có nhiều phương pháp phẫu thuật khác nhau, nhưng phương pháp cắt bỏ tuyến vú triệt căn cải biên (phẫu thuật Patey cải biên) vẫn được áp dụng phổ biến, với hiệu quả điều trị khả quan.

Tại khoa phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện 103, phẫu thuật Patey cải biên là phương pháp được áp dụng khá phổ biến trong điều trị ung thư vú. Chúng tôi thực hiện báo cáo này nhằm mục tiêu đánh giá kết quả nạo vét hạch và nhận xét một số yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch nách cùng bên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân ung thư vú (UTV) giai đoạn I-II-IIIA được điều trị phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên tại Bệnh viện quân y 103 từ tháng 01/2022 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân nữ, được chẩn đoán xác định là UTV thể xâm nhập bằng xét nghiệm mô bệnh học (sinh thiết lõi hoặc sinh thiết tức thì trong mổ và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ).
- Giai đoạn I-IIIA theo xếp loại TNM của AJCC/UICC 2017.
- Được điều trị tại Bệnh viện quân y 103 bằng phương pháp phẫu thuật Patey.
- Có hồ sơ thông tin bệnh án đầy đủ đáp ứng các chỉ tiêu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: UTV tái phát sau điều trị.

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu. Chọn mẫu thuận tiện

2.3. Các bước kỹ thuật phẫu thuật Patey cải biên

Thì 1: Rạch da theo hình trám, lấy toàn bộ khối u, da trên u và vị trí đã chọc kim sinh thiết chẩn đoán, quầng vú và núm vú. Định đường rạch ở hố nách để có thể kéo rộng thêm khi vét hạch nách

Thì 2: Cắt toàn bộ tuyến vú và u

Thì 3: Nạo vét hạch nách

Tiến hành nạo vét hạch nách cùng bên và tổ chức mỡ thành khối. Đối với vét hạch nách mức I, phải thấy được các thành phần của hõm nách tron nhẵn, mặt trên là tĩnh mạch nách, mặt trước là nhánh của tĩnh mạch nách và thần kinh vai sau đi kèm, phía trong là thành ngực phải thấy được cơ răng trước và thần kinh ngực lưng. Đối với vét hạch nách mức II, phải thấy được tĩnh mạch nách phía trên và cơ gian sườn tron nhẵn ở mặt

trước. Bảo tồn thần kinh ngực giữa, thần kinh ngực dài, thần kinh ngực lưng. Sau khi nạo vét hạch nách, phẫu trường được giới hạn như sau: tĩnh mạch nách ở phía trên; đầu cắt của thần kinh gian sườn cánh tay, thần kinh cảm giác ở phía trong; thần kinh ngực

dài và bó mạch thần kinh ngực lưng ở phía sau.

Thì 4: Đặt dẫn lưu hố nách và vị trí tuyến vú đã cắt. Khâu tổ chức dưới da bởi các mũi khâu rời bằng chỉ Safil 3/0. Khâu da bằng chỉ Dafilon 3/0, 4/0 luôn trong da hoặc mũi rời.



Hình 1. Rạch da



Hình 2. Sau cắt tuyến vú



Hình 3. Sau vét hạch nách

Nguồn: Bệnh nhân nghiên cứu

2.4. Biến số nghiên cứu

- Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu
- Đánh giá kết quả vét hạch: số lượng hạch vét được trong mổ (ghi nhận bởi bác sĩ khoa giải phẫu bệnh)
- Tình trạng di căn hạch: ghi nhận hạch di căn theo trạm hạch: N1, N2, N3
- Phân tích tình trạng di căn hạch với một số yếu tố liên quan: vị trí u theo góc $\frac{1}{4}$, kích thước u, hình dạng, bờ viền, độ hồi âm, vi vôi hóa và phân nhóm phân tử.

2.5. Xử lý số liệu: sử dụng thuật toán thống kê trên phần mềm SPSS phiên bản 20.0. Mức $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi

- Tuổi: trung bình $54,5 \pm 13,6$ (min: 26 - max: 84)
- Nhóm tuổi trên 50 có tỉ lệ cao nhất, chiếm 57,5%.

3.2. Kết quả vét hạch và đặc điểm di căn hạch

Bảng 1. Kết quả vét hạch nách

Số lượng hạch vét được	n	%
≤ 3	3	7,5
4 - 9	13	32,5
≥ 10	24	60,0
Tổng	40	100,0
Số lượng hạch vét được trung bình: $10 \pm 4,6$		

Số lượng hạch nách cùng bên vét được từ 10 hạch trở lên chiếm tỉ lệ nhiều nhất, 60%. Trung bình vét được $10 \pm 4,6$ hạch, số lượng hạch vét được nhiều nhất là 21 hạch.

Bảng 2. Đặc điểm di căn hạch

Vị trí di căn hạch	n	%
N0	21	52,5
N1	16	40,0
N2	2	5,0
N1+ N2+ N3	1	2,5
Tổng	40	100,0

Tỉ lệ di căn hạch là 47,5%, trong đó di căn hạch N1 là nhiều nhất, chiếm 40%.

3.3. Khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng di căn hạch nách

Bảng 3. Liên quan kích thước, vị trí khối u với di căn hạch

Đặc điểm		Di căn hạch				P
		Có		Không		
		n	%	n	%	
Kích thước u	≤ 2cm	6	15,0	16	40,0	0,001
	> 2cm - 5cm	10	25,0	5	12,5	
	> 5cm	3	7,5	0	0	
Vị trí u	¼ trên ngoài	2	5,0	10	25,0	0,138
	¼ trên trong	0	0	3	7,5	
	¼ dưới ngoài	16	40,0	6	15,0	
	¼ dưới trong	1	2,5	2	5,0	

Kích thước u tăng có thì tỷ lệ di căn hạch nách tăng theo: $u \leq 2\text{cm}$ có tỷ lệ di căn hạch nách là 27,3%; $2 < u \leq 5\text{cm}$, tỷ lệ di căn hạch nách là 66,7% và $u > 5\text{cm}$, tỷ lệ di căn hạch nách là 100,0% ($p < 0,05$).

Bảng 4. Liên quan đặc điểm u trên siêu âm với di căn hạch

Đặc điểm u		Di căn hạch				P
		Có		Không		
		n	%	n	%	
Hình dạng	Tròn (n = 16)	7	17,5	9	22,5	0,885
	Bầu dục (n = 20)	10	25,0	10	25,0	
	Dị hình (n = 4)	2	5,0	2	5,0	
Bờ	Không rõ (n = 19)	12	30,0	7	17,5	0,299
	Rõ (n = 7)	2	5,0	5	12,5	
	Đa cung (n = 14)	5	12,5	9	22,5	
Độ hồi âm	Giảm âm (n = 29)	14	35,0	15	37,5	0,961
	Đồng âm (n = 2)	1	2,5	1	2,5	
	Hỗn hợp âm (n = 9)	3	7,5	5	12,5	
Vi vôi hóa	Không (n = 25)	11	27,5	14	35,0	0,349
	Có (n = 15)	8	20,0	7	17,5	

Không thấy liên quan giữa các đặc điểm về hình dạng, bờ, độ hồi âm và vôi hóa của khối u trên siêu âm với tình trạng di căn hạch nách.

Bảng 5. Liên quan nhóm phân tử và di căn hạch

Phân nhóm phân tử			Di căn hạch				P
			Có		Không		
			n	%	n	%	
Luminal B	Her 2 (-)	n = 4	2	5,0	2	5,0	0,686
	Her 2 (+)	n = 23	13	32,5	10	25,0	
Her (+)		n = 10	3	7,5	7	17,5	
Bộ ba âm tính		n = 3	1	2,5	2	5,0	

Không thấy có mối liên quan giữa nhóm phân tử và tình trạng di căn hạch nách.

IV. BÀN LUẬN

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $54,5 \pm 13,6$, nhóm tuổi trên 50 có tỉ lệ cao nhất (57,5%). Kết quả này tương tự báo cáo của một số tác giả trong nước như: Nguyễn Văn Cầu, với tuổi trung bình là $56,5 \pm 7,6$, nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ cao nhất (46,8%),³ Nguyễn Bá Mạnh (2013), tuổi trung bình là 52,7 tuổi,⁴ Vũ Kiên, tỉ lệ mắc bệnh cao nhất nhóm 40 - 60 chiếm 69.9%.⁵

- Về kết quả vét hạch: trong nghiên cứu, tất cả người bệnh đều được tiến hành vét hạch nách cùng bên, số lượng hạch vét được dao động từ 1 đến 21 hạch, trung bình là $10 \pm 4,6$ hạch, trong đó tỉ lệ vét được ≥ 10 hạch là cao nhất, chiếm 60%. Các hạch vét được đều được tiến hành làm mô bệnh học để đánh giá tình trạng di căn. Kết quả thu được cho thấy, tỉ lệ di căn hạch là 47,5%, trong đó di căn hạch N1 cao nhất (40%).

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của một số tác giả khác. Theo Tạ Văn Tờ, tỉ lệ di căn hạch nách là 52,8%,⁶ Nguyễn Văn Qui là 50,9%.⁷ Đồng thời, ghi nhận kết quả thống kê của các tác giả trong nước cũng cho thấy, tỉ lệ di căn hạch nách trong ung thư vú từ 40% đến 60%. Trong nghiên cứu của tác giả Zhang Y và cs (2017) khi nhận xét di căn hạch nách ở nhóm BN

UTV giai đoạn lâm sàng T1-2N0M0, tỷ lệ di căn hạch nách là 32,9%.⁸ Kết quả này là phù hợp vì tác giả lựa chọn đối tượng nghiên cứu là nhóm BN có giai đoạn lâm sàng sớm hơn.

Tình trạng di căn hạch nách được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đến tái phát và sống thêm sau 5 năm. Nạo vét hạch lympho vùng nách là rất cần thiết cho việc đánh giá chính xác giai đoạn, làm cơ sở cho việc lựa chọn các liệu pháp điều trị bổ trợ toàn thân hay tại chỗ.

- Các yếu tố liên quan đến tình trạng di căn hạch nách:

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả cho thấy tỉ lệ di căn hạch nách tăng dần theo kích thước khối u. Báo cáo của Tạ Văn Tờ (2004) cho thấy tỷ lệ di căn hạch nách trong UTV là 33,8%, 56,9% và 75% tương ứng với các nhóm kích thước u dưới 2 cm, 2 đến 4 cm và trên 4 cm;⁶ theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Qui: Kích thước khối u từ 2cm trở xuống, tỷ lệ di căn hạch nách là 11,5%, u 2-4 cm di căn hạch nách là 40,5% và u > 4 cm tỷ lệ di căn hạch nách là 79,3%.

⁷ Kết quả tương tự được thể hiện trong báo cáo của Haagenson (1993): 29% di căn hạch nách ở những u đường kính < 1 cm so với 54% ở u có đường kính > 5 cm⁴. Silverstain và cs (1994) chỉ thấy có 3% di căn hạch khi khối u có đường kính dưới 0,5cm, trong khi đó u > 5cm tỷ lệ di căn hạch nách lên tới

60%.⁴ Lý giải cho hiện tượng kích thước khối u càng tăng thì tỷ lệ di căn hạch nách càng cao, một số tác giả cho rằng nguyên nhân là do tăng quá trình hoại tử, tăng hệ thống huyết quản, bạch mạch làm tăng khả năng di căn.

Phân tích một số yếu tố nguy cơ có liên quan đến tình trạng di căn hạch nách ở BN UTV giai đoạn lâm sàng T1-2N0M0, tác giả Zhang Y và cs (2017) cho biết vị trí u góc ¼, bờ viền và kích thước u là những yếu tố quan trọng nhất chi phối tình trạng di căn hạch nách.⁸ Nghiên cứu trên 2705 BN UTV, khi phân tích mối liên quan tình trạng di căn hạch nách với các yếu tố như: típ mô bệnh, phân độ mô học, kích thước u, thụ thể nội tiết, phân nhóm phân tử... tác giả Chen W và cs (2020) đã chỉ ra rằng, ở BN có hạch âm tính trên lâm sàng, kích thước u dưới 2cm, Ki-67 < 15% có nguy cơ di căn hạch rất thấp.⁹

Tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả trên, kết quả chúng tôi cho thấy có sự liên quan giữa kích thước khối u và tình trạng di căn hạch nách: tỷ lệ di căn hạch nách tăng dần theo nhóm kích thước u ($p < 0,05$). Với các yếu tố khác như vị trí, hình dạng, bờ viền, độ hồi âm, vi vôi hóa tại u và phân nhóm phân tử, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên hệ với tình trạng di căn hạch nách. Có lẽ do số lượng BN trong nghiên cứu của chúng tôi còn rất hạn chế.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật Patey được chỉ định điều trị ung thư vú giai đoạn I đến IIIA. Di căn hạch nách tỷ lệ khá cao (47,5%), chủ yếu di căn hạch nhóm I. Có mối liên quan giữa kích thước u và tình trạng di căn hạch nách.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Phạm Hồng Khoa.** Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. Tạp chí ung thư học Việt Nam. 2012;1:13-19.
2. **Phùng Thị Huyền.** Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III. Đại học Y Hà Nội; 2016.
3. **Nguyễn Văn Cầu.** Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn di căn bằng hóa trị phối hợp Anthracycline và Taxane. Luận án Tiến sĩ. Đại học Y dược Huế; 2020.
4. **Nguyễn Bá Mạnh.** Đánh giá kết quả phẫu thuật Patey cải biên trong điều trị ung thư vú giai đoạn I, II, IIIA tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng. Luận văn cao học. 2013.
5. **Vũ Kiên.** Đánh giá kết quả điều trị bằng phương pháp phẫu thuật Patey kết hợp điều trị tia xạ, hóa chất trong ung thư vú giai đoạn II, III. Luận văn Thạc sĩ y học. 2004.
6. **Tạ Văn Tờ.** Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Luận án Tiến sĩ Y học. 2004.
7. **Nguyễn Văn Qui.** Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị ung thư vú giai đoạn I-III ở phụ nữ tại Bệnh Viện Đa Khoa Cần Thơ. Luận án Tiến sĩ Y học. 2007.
8. **Zhang Y, Li J, Fan Y, et al.** Risk factors for axillary lymph node metastases in clinical stage T1-2N0M0 breast cancer patients. Medicine. Oct 2019;98(40):e17481. doi:10.1097/md.00000000000017481
9. **Chen W., Wang C., Fu F., Yang B., Chen C., Sun Y.** A Model to Predict the Risk of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Based on Clinicopathological Characteristics. Cancer Manag Res. 2020;12:10439-10447.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA NHỮNG BỆNH NHÂN THOÁT VỊ BỤNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐẶT LƯỚI NGOÀI PHÚC MẠC TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Saisamone Thammavone¹, Nguyễn Hoài Bắc², Trần Ngọc Dũng¹,
Trần Hiếu Học¹, Sonethavong Thammavone³, Kingkeo Sengkhamyong³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thoát vị bụng (TVB) là bệnh thường gặp ở nam. Phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc điều trị TVB có nhiều ưu điểm so với phương pháp phẫu thuật mở. **Mục tiêu nghiên cứu:** mô tả đặc điểm lâm sàng của những bệnh nhân thoát vị bụng được điều trị bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. **Đối tượng nghiên cứu:** 93 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc đặt lưới nhân tạo (Transabdominal preperitoneal repair - TAPP) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2018 - 6/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: 50,26±15,22; Thời gian mắc bệnh trung bình là 14,6±4,1 tháng; Nhóm bệnh nhân xuất hiện khối phồng vùng bụng bẹn 94,6%; Vị trí thoát vị bên phải 51,6%, bên trái 41,9%, hai bên 6,0%; Thoát vị gián tiếp 59,6%, thoát vị hỗn hợp 3,0%, thoát vị nghẹt 3,0%, thoát vị lồng đùi 2,0%. Nyhus loại IIIa 26,3%; IIIb 72,7%; IV 1,0%. **Kết luận:** Thoát vị bụng có đặc điểm lâm sàng đa dạng, chủ yếu biểu hiện với khối phồng

vùng bụng bẹn, thoát vị gián tiếp; Nyhus IIIb chiếm đa số.

Từ khóa: Thoát vị bụng, phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF INGUINAL HERNIA PATIENTS TREATED BY TRANSABDOMINAL PREPERITONEAL REPAIR AT HANOI UNIVERSITY HOSPITAL

Introduction: Inguinal hernial is a common disease in men. Transabdominal preperitoneal repair for inguinal hernia has many advantages compared to opened surgery. **Objective:** To describe the clinical characteristics of inguinal hernia patients treated by transabdominal preperitoneal repair at aHanoi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** 93 patients underwent laparoscopic surgery with transabdominal preperitoneal repair (TAPP) at Hanoi Medical University Hospital from June 2018 to June 2022; Descriptive, retrospective study. **Results:** The mean age of patients was: 50.26±15.22 years old; The mean duration of illness was 14.6±4.1 months; Group of patients appeared bulging in the inguinal scrotum 94.6%; Hernia position on the right side 51.6%, on the left side 41.9%, on both sides 6.0%; Indirect hernia 59.6%, mixed hernia 3.0%; strangulated hernia 3.0%; hernia of femoral foramen 2.0%. Nyhus type IIIa 26.3%; IIIb 72.7%; IV 1.0%. **Conclusion:** Inguinal hernia has diverse clinical features, mainly manifesting with bulging

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

²Đại học Y Hà Nội

³Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Saisamone Thammavone

Email: saysamonethammavone@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 27/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023

inguinal scrotum, indirect hernia; Nyhus IIIb has a high percentage.

Keywords: inguinal hernia, transabdominal preperitoneal repair

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoát vị bẹn (TVB) là bệnh thường gặp ở nam giới, đặc biệt ở trẻ em dưới 1 tuổi và người lớn trên 40 tuổi. Trên thế giới có khoảng 20 triệu trường hợp phẫu thuật TVB mỗi năm [1]. Điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật hiện nay có nhiều phương pháp được áp dụng, được chia thành: phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi. Phẫu thuật nội soi có nhiều ưu điểm hơn so với phẫu thuật mở điều trị thoát vị bẹn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện nhằm mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng của những bệnh nhân thoát vị bẹn được điều trị bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 93 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc đặt lưới nhân tạo TAPP tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2018 tới tháng 6/2022.

* Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, không phân biệt giới.

- Bệnh nhân được điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật TAPP.

- Bệnh nhân có đủ hồ sơ bệnh án.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không đủ hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 06/2018 đến tháng 06/2022

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu.

2.2.3. Cách chọn mẫu

- Chọn mẫu thuận tiện: Lựa chọn tất cả các BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu

2.2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng khoa học đánh giá đạo đức nghiên cứu y học của nhà trường. Các thăm khám lâm sàng, chỉ định xét nghiệm cận lâm sàng đều tuân thủ theo các quy định của Bộ y tế và của Bệnh viện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: $50,26 \pm 15,22$ tuổi. Tuổi nhỏ nhất là 79, tuổi lớn nhất là 18. Nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (37,6%). Tỷ lệ mắc thoát vị bẹn thấp nhất ở nhóm bệnh nhân dưới 20 tuổi (chiếm 1,1%).

Bảng 1. Thời gian mắc bệnh

Thời gian (tháng)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 03	39	41,9
03 - <06	19	20,4
06 - <12	7	7,5
≥ 12	28	30,1
Tổng	93	100,0

Thời gian mắc bệnh trung bình là $14,6 \pm 4,1$ tháng; ngắn nhất là trường hợp xảy ra đột ngột, dài nhất là 25 năm. Nhóm bệnh nhân bị thoát vị dưới 3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 41,9%.

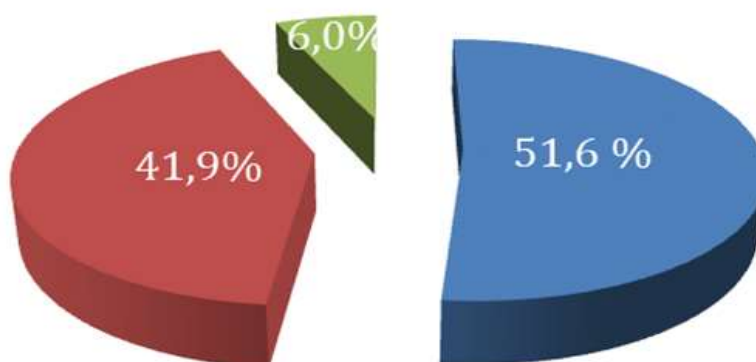
Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng	Số thoát vị	Tỉ lệ (%)
Xuất hiện khối phồng	96	97,0
Đau tức vùng bẹn	3	3,0
Tổng	99	100,0

Triệu chứng xuất hiện khối phồng chiếm đa số (97,0%). Đau tức vùng bẹn chiếm tỷ lệ thấp (chỉ 3,0%).

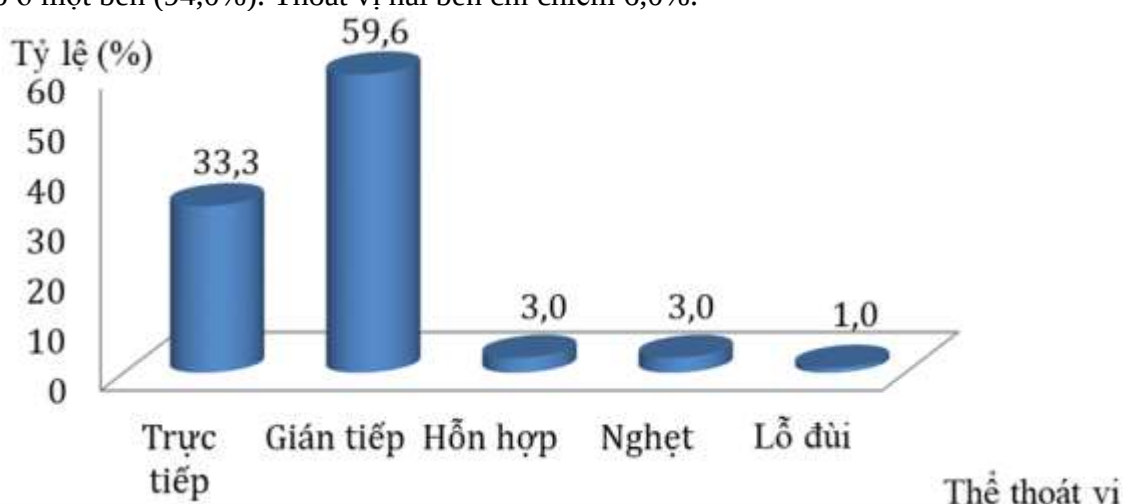
Vị trí thoát vị

■ Bên phải ■ Bên trái ■ Cả hai



Biểu đồ 1. Phân bố theo vị trí thoát vị

Vị trí thoát vị bên phải chiếm 51,6% cao hơn so với bên trái 41,9%. Phần lớn thoát vị bẹn gặp ở một bên (94,0%). Thoát vị hai bên chỉ chiếm 6,0%.



Biểu đồ 2. Phân bố theo thể thoát vị

Thoát vị gián tiếp chiếm tỷ lệ lớn nhất 59,6%. Thoát vị hỗn hợp, thoát vị nghẹt, thoát vị lỗ đùi chiếm tỷ lệ thấp (lần lượt là 3,0%; 3,0%; 2,0%).

Bảng 3. Phân loại thoát vị theo Nyhus

Loại thoát vị	Số thoát vị	Tỷ lệ %
Loại IIIa	26	26,3
Loại IIIb	72	72,7
Loại IV	1	1,0
Tổng	99	100,0

Nyhus loại IIIb chiếm đa số với 72 trường hợp (chiếm 72,7%).

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 06/2018 đến tháng 06/2022, 93 bệnh nhân đã được phẫu thuật thoát vị bẹn (với 99 thoát vị) bằng phương pháp nội soi ngoài phúc mạc TAPP, ghi nhận kết quả: tuổi trung bình $50,26 \pm 15,22$; tuổi lớn nhất là 79 tuổi; tuổi nhỏ nhất là 18 tuổi; nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (37,6%). Trong nghiên cứu này, phẫu thuật TAPP được thực hiện cho những bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, vì theo nhiều nghiên cứu cho thấy về mặt giải phẫu hình thể học, từ lứa tuổi này BN đã có sự ổn định ít thay đổi về cấu trúc vùng bẹn. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Timisescu và cs (2013) [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc bệnh trung bình là $14,6 \pm 4,1$ tháng; các bệnh nhân bị thoát vị dưới 3 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 41,9%, từ 03-06 tháng chiếm 20,4%; từ 06-12 tháng chiếm 7,5%; ≥ 12 tháng chiếm 30,1%. Như vậy số bệnh nhân điều trị sớm có xu hướng tăng lên. Thời gian mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi khác với một số tác giả khác như Lương Đức Anh (2019) [3], Đỗ Mạnh Toàn (2019) [4]. Điều này có thể là do TVB là bệnh lý lành tính, ít xảy ra biến chứng, ít đau và gây ảnh hưởng đến sinh hoạt nên việc chọn phẫu thuật tùy vào khu vực, dân trí, điều kiện kinh tế có thể đến viện sớm hay muộn.

Triệu chứng xuất hiện khối phòng chiếm đa số (97,0%), đây cũng là triệu chứng chính buộc bệnh nhân phải đến viện. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Phạm Minh Hiếu (2017) [5].

Dựa vào vị trí khối thoát vị so với tư thế giải phẫu người tiêu chuẩn, các nhà y khoa chia thoát vị thành ba nhóm: thoát vị bên phải, thoát vị bên trái và thoát vị hai bên. Việc phân chia này không phụ thuộc vào tính chất thoát vị lần mấy và cấu trúc sàn bẹn ra sao. Nhưng về mặt phẫu thuật nó giúp các phẫu thuật viên nắm chính xác và can thiệp đúng bên cần phẫu thuật. Với phương pháp phẫu thuật nội soi ngoài phúc mạc này thì việc chẩn đoán trong phẫu thuật là chính xác, qua nội soi có thể đánh giá vị trí, tính chất, kích thước lỗ thoát vị và các tạng của túi thoát vị. Việc này có ý nghĩa đặc biệt với chẩn đoán thoát vị bẹn đôi bên khi chưa có triệu chứng lâm sàng, giúp các phẫu thuật viên quyết định có hay không can thiệp phẫu thuật hai bên trong cùng một cuộc phẫu thuật để tránh cho bệnh nhân một cuộc phẫu thuật. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thoát vị bên phải chiếm 51,6% cao hơn so với bên trái 41,9%. Thoát vị hai bên chỉ chiếm 6,0%. Như vậy, phần lớn thoát vị bẹn chỉ gặp ở một bên và bên phải có tỷ lệ mắc cao hơn so với bên trái. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả một số nghiên cứu khác như của Nguyễn Thanh Xuân (2020) [6].

Thoát vị gián tiếp chiếm tỷ lệ lớn nhất 59,6%. Thoát vị hỗn hợp, thoát vị nghẹt, thoát vị lỗ đùi chiếm tỷ lệ thấp (lần lượt là 3,0%; 3,0%; 2,0%). Có sự khác biệt về tỷ lệ thể thoát vị trong nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Nguyễn Thanh Xuân (2020): tỷ lệ thoát vị bẹn trực tiếp (55,9%) cao hơn thoát vị bẹn gián tiếp (32,3%) [7], Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể là do độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu trên.

Trong quá trình nghiên cứu và điều trị thoát vị bẹn, có nhiều hệ thống phân loại khác nhau ra đời như phân loại của Casten, Mc Vay, Stoppa, Nyhus... Tuy nhiên, hệ thống phân loại của Nyhus có nhiều ưu điểm hơn vì tính chi tiết và thường được dùng rộng rãi vì nó có khả năng đánh giá được vị trí, kích thước của lỗ thoát vị mà còn đánh giá được cả sự toàn vẹn của ống bẹn và sàn bẹn. Chính vì vậy, chúng tôi phân loại thoát vị bẹn theo Nyhus. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Nyhus loại IIIb chiếm đa số với 72 trường hợp (chiếm 72,7%), loại IIIa chiếm 26,3%, loại IV chiếm 1,0%. Như vậy, thoát vị bẹn độ III chiếm tỷ lệ cao nhất. Nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Lương Đức Anh (2019): thoát vị bẹn độ III chiếm 86,5% [3].

V. KẾT LUẬN

Thoát vị bẹn có đặc điểm lâm sàng đa dạng, chủ yếu biểu hiện với khối phồng vùng

bẹn bều, thoát vị gián tiếp; Nyhus IIIb chiếm đa số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fitzgibbons R. J. et al** (2007), “Open Hernia Repair”. ACS Surgery: Principles & Practice, WebMD Professional Publishing: p. 828-849.
2. **Timisescu L. et al** (2013), Treatment of Bilateral Inguinal Hernia – Minimally Invasive versus Open Surgery Produce. Chirurugi (108) No. 1: p. 56-61.
3. **Lương Đức Anh** (2019), Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn ở người lớn bằng phẫu thuật nội soi đường trước phúc mạc tại bệnh viện E. Luận văn thạc sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội.
4. **Đỗ Mạnh Toàn** (2019), Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi qua ổ phúc mạc đặt lưới nhân tạo điều trị thoát vị bẹn tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Phạm Minh Hiếu** (2017), Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn bằng phẫu thuật nội soi đặt lưới nhân tạo qua đường trước phúc mạc tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Luận văn bác sĩ nội trú, Trường Đại Học Y Hà Nội.
6. **Nguyễn Thanh Xuân** (2020), Đánh giá kết quả điều trị thoát vị bẹn ở người lớn bằng phẫu thuật nội soi xuyên thành bụng đặt tấm nhân tạo ngoài phúc mạc tại Bệnh viện Trung ương Huế cơ sở 2. Tạp chí Y dược học Trường Đại học Y dược Huế. Tập 10, số 2: 20-25.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRẬT KHỚP CÙNG ĐÒN BẰNG TÁI TẠO DÂY CHẰNG QUẠ ĐÒN BẰNG MẢNH GHÉP HAI GÂN GAN TAY DÀI TỰ THÂN

Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Lê Chí Dũng²

TÓM TẮT

Mở đầu: Có rất nhiều phương pháp điều trị phẫu thuật cho trật khớp cùng đòn. Các phương pháp cố định bằng dụng cụ cơ học và tái tạo dây chằng không theo giải phẫu có nhiều biến chứng và tỉ lệ thất bại cao. Gần đây các phương pháp tái tạo dây chằng quạ đòn theo giải phẫu để đạt được kết quả lâm sàng tối ưu được tập trung nghiên cứu. Phẫu thuật cho các trường hợp trật khớp cùng đòn độ III, IV, V là một thách thức khó khăn do dây chằng quạ đòn và dây chằng cùng đòn khả năng lành kém sau 3 tuần chấn thương (mãn tính).

Mục tiêu: Đánh giá kết quả X quang, chức năng, các biến chứng của các trường hợp trật khớp cùng đòn độ III, V được điều trị bằng phẫu thuật tái tạo dây chằng quạ đòn theo giải phẫu bằng 2 gân gan tay dài tự thân.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiền cứu

51 ca trật khớp cùng đòn (40 nam, 11 nữ; tuổi trung bình $43,2 \pm 10,6$ tuổi) được điều trị bằng tái tạo dây chằng quạ đòn theo giải phẫu bằng mảnh ghép 2 gân gan tay dài tự thân. Đánh giá kết quả phục hồi giải phẫu bằng X quang trước mổ, sau mổ và tại thời điểm theo dõi cuối

cùng và các biến chứng. Đánh giá kết quả chức năng gồm thang điểm đau VAS, thang điểm Constant và 5 mức độ hài lòng; .

Kết quả: Có 38 ca độ III, và 13 ca độ V. Thời gian theo dõi trung bình $37,0 \pm 17,3$ tháng. Thang điểm đau VAS và Constant cải thiện từ $5,49 \pm 1,64$ và $68,7$ ($56,5-73,2$) trước mổ còn $0,24 \pm 0,67$ và tăng lên $96,5$ ($93,6-98,8$) tại thời điểm theo dõi cuối cùng ($p < 0,01$). Mức độ Constant so với tay lành: 49 ca (96,1%) rất tốt, 2 ca (3,98%) tốt. Hầu hết đều hài lòng hoặc rất hài lòng. Có 10 ca mất nắn (19,6%) và 1 ca (1,96%) bán trật trong mặt phẳng ngang; có ảnh hưởng đến kết quả chức năng ($p < 0,05$). Biến chứng gồm: 4 ca gãy kim; 2 ca vô hiệu hóa dây chằng QĐ; 3 ca thoái hóa khớp CĐ.

Kết luận: Phương pháp tái tạo dây chằng quạ đòn theo giải phẫu bằng mảnh ghép 2 gân gan tay dài tự thân cho các trường hợp trật khớp cùng đòn đem lại kết quả tốt về phục hồi chức năng vai và hầu như phục hồi độ vững khớp cùng đòn.

Từ khóa: Khớp cùng đòn, ghép tự thân, tái tạo dây chằng quạ đòn theo giải phẫu

SUMMARY

THE RESULTS OF
ACROMIOCLAVICULAR JOINT
DISLOCATION TREATMENT BY THE
ANATOMICAL
CORACOCALVICULAR LIGAMENTS
RECONSTRUCTION USING TWO-
PALMARIS LONGUS TENDONS
AUTOGRAFT

¹Bộ môn Chấn Thương Chính Hình, Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Sài Gòn ITO

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Tuấn

Email: ngntuan@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 02/06/2023

Ngày duyệt bài: 22/06/2023

Background: Numerous procedures have been described for the operative management of acromioclavicular (AC) dislocation. Some of these techniques, including hardware fixation and non-anatomical reconstructions, are associated with serious complications and high failure rates. Recently, AC joint reconstruction techniques have focused on anatomical restoration of the coracoclavicular (CC) ligaments to achieve optimal clinical outcomes. Surgery treatment for AC joint dislocation Rockwood type III, IV, V is a difficult challenge due to CC and AC ligaments having poor healing ability after 3 weeks of injury (chronic).

Objectives: To assess the radiological results, functional outcomes, complications of AC joint dislocation Rockwood type III, V treated by anatomic coracoclavicular ligament reconstruction using two-palmaris longus tendon autograft.

Method: Prospective description

51 cases of AC joint dislocation (40 male, 16 female; a mean age of $43,2 \pm 10,6$ years old) were treated by anatomical CC ligament reconstruction using two-palmaris longus tendon autograft. Evaluating anatomical restoration of AC joints by radiological results at preoperative, postoperative and final follow-up and complications. Evaluating functional results including a visual analog scale (VAS), the Constant score, and an overall 5-part satisfaction scale.

Result: There are 38 cases of Rockwood type III and 13 cases of type V. The mean follow-up time is $37,0 \pm 17,3$ months. VAS and Constant score showed significant improvements from $5,49 \pm 1,64$ and $68,7$ (56,5-73,2) preoperatively, to $0,24 \pm 0,67$ and $96,5$ (93,6-98,8) at final follow-up time, respectively ($p < 0,01$). Constant score compared with the uninjured shoulders: 49 cases (96.1%) are very

good, 2 cases (3.98%) are good. Almost of patients are satisfied or very satisfied. There were 10 cases of loss of reduction (19,6%) and 1 case of horizontal subluxation; had an effect on functional outcomes ($p < 0.05$). Complication including of 4 cases of broken Kirschner wire, 2 cases of CC ligament calcification and 3 cases of AC joint osteoarthritis.

Conclusion: The method of anatomic CC ligament reconstruction using two-palmaris longus tendon autograft for the cases of AC joint dislocation are very good in outcome of shoulder's functional recovery as well as anatomical restoring of AC joint stability.

Keywords: Acromioclavicular joint, autograft, anatomical coracoclavicular ligament reconstruction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương khớp cùng đòn ở nam gấp 5 lần nữ, với tỉ lệ mắc cao nhất ở độ tuổi 20-30, chiếm từ 12% đến 15% các tổn thương vùng đai vai¹. Tần suất mắc phải ngày càng gia tăng cùng với sự phát triển của các hoạt động kinh tế, xã hội. Trật khớp cùng đòn (TKCĐ) từ độ III trở lên (phân loại Rockwood) thì khớp cùng đòn (CĐ) bị trật hoàn toàn, làm đứt cả dây chằng quạ đòn (QĐ) và dây chằng CĐ. Có sự đồng thuận rằng các chấn thương độ IV, V và VI cần được phẫu thuật². Việc điều trị cho độ III thì còn nhiều tranh cãi. Sự thiếu hụt chức năng sau khi điều trị bảo tồn ở độ III dường như là một dấu hiệu để chỉ định can thiệp phẫu thuật. Mặt khác, vì dây chằng QĐ và dây chằng CĐ mất khả năng lành sau 3 tuần từ lúc bị chấn thương, nên việc điều trị TKCĐ mãn tính bắt buộc phải có sự hỗ trợ sinh học cũng như cố định cơ học.³

Tuy nhiên cho đến nay, việc phẫu thuật vẫn tiếp tục là thách thức cho các phẫu thuật

viên toàn thể giới. Với sự cải thiện hiểu biết giải phẫu và sinh cơ học của khớp CĐ, vai trò của dây chằng QĐ càng được nhấn mạnh⁴. Nhiều kỹ thuật mới ra đời cố gắng tái tạo đúng giải phẫu phức hợp khớp CĐ⁵, đạt được các tính chất gần giống với dây chằng QĐ nguyên thủy hơn⁶. Các kỹ thuật hiện đại tập trung nhiều vào các mảnh ghép gân tự do. Nhiều nghiên cứu cơ sinh học chứng tỏ rằng tái tạo dây chằng QĐ theo giải phẫu với gân ghép tự do thì vững và mạnh hơn cũng như tái tạo gần với chức năng của dây chằng QĐ nguyên thủy. Yoo⁷ nghiên cứu thực nghiệm trên xác cho kết quả: Phương pháp tái tạo dây chằng QĐ với mảnh ghép luân qua 3 đường hầm xương thì hồi phục gần với động học của vai tự nhiên hơn.

Mảnh ghép gân để tái tạo dây chằng trong điều trị TKCĐ cần đủ chiều dài và đường kính không quá lớn (< 5mm)⁸. Mảnh ghép từ gân cơ gan tay dài tự thân mang tính khả thi cao, bởi sự đơn giản trong lấy mảnh ghép, và vì đây là loại mảnh ghép thông dụng phù hợp cho chi trên. Theo Grutter⁹, sức mạnh gân gan tay dài chỉ bằng một nửa phức hợp CĐ tự nhiên, nên nếu mảnh ghép gồm hai gân gan tay dài gộp lại chứng tỏ đủ sức mạnh thì đây sẽ là lựa chọn phù hợp. Và đến nay chưa thấy kiểu mảnh ghép này được sử dụng trong y văn.

Tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu tổng kết của tác giả khác về điều trị TKCĐ bằng tái tạo dây chằng QĐ 2 bó theo giải phẫu với mảnh ghép 2 gân tay dài tự thân.

Mục tiêu nghiên cứu:

Đánh giá kết quả điều trị trật khớp cùng đòn từ độ III trở lên bằng mổ nắn trật, tái tạo dây chằng quạ đòn 2 bó theo giải phẫu bằng mảnh ghép 2 gân gan tay dài tự thân về: kết quả X quang, kết quả chức năng, các biến

chứng và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ≥ 18 tuổi đến khám và điều trị tại khoa chi trên bệnh viện Chấn Thương Chỉnh Hình Tp Hồ Chí Minh từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2019, bị TKCĐ độ III sau khi điều trị bảo tồn 3 tuần vẫn còn đau và/hoặc giảm chức năng và/hoặc không hài lòng; và độ IV, V cấp tính.

2.2 Phương pháp nghiên cứu: mô tả tiền cứu

*** Phương pháp phẫu thuật:**

- Bệnh nhân nằm nửa ngò, tê vùng liên cơ bậc thang hoặc mê mask thanh quản hoặc mê nội khí quản. Bờ trong xương bả vai sát mép bàn mổ, kê một gối nhỏ bên dưới.

- Đường rạch da bắt đầu ở bờ sau xương đòn và phía trong khớp CĐ khoảng 3,5 cm, kéo dài xuống dưới tới mỏm quạ (theo đường Langer). Có thể kéo dài đường mổ ra sau ngoài nếu cần. Rạch tới lớp cân thang-delta, bóc tách vạt da ngay trên lớp cân này. Cắt cân thang-delta ngay ranh giới giữa bám tận của cơ thang mặt sau xương đòn và nguyên ủy cơ delta mặt trước xương đòn, tách cân để bộc lộ 1/3 ngoài xương đòn, cắt mô mềm bộc lộ khớp CĐ, lấy hết mô xơ nếu có, cắt bỏ sụn chêm rách.

- Khoan 2 đường hầm xương tại vị trí giải phẫu 2 bó dây chằng quạ đòn tại xương đòn:

+ Vị trí:

- Đường hầm bó nón: 40-45mm phía trong khớp CĐ và sát bờ sau xương đòn. Ngoài ra có thể sờ thấy lõi củ nón ở mặt dưới xương đòn.

- Đường hầm bó thang: phía ngoài đường hầm bó nón 20-25mm.

- Đường hầm tại mỏm quạ: điếm vào phía trong sát gốc mỏm quạ hướng ra trước ngoài, xuống dưới.

+ Khoan đường kính bằng đường kính gân làm dây chằng tái tạo cộng với 2 sợi chỉ bền không tan (fiber) số 2 (thường là 3,2–4mm).

- Mảnh ghép gân lấy từ gân gan tay dài 2 bên tự thân (bên phía tay lành thì lấy gân bằng cách tê tại chỗ), với dụng cụ tuốt gân nhỏ.

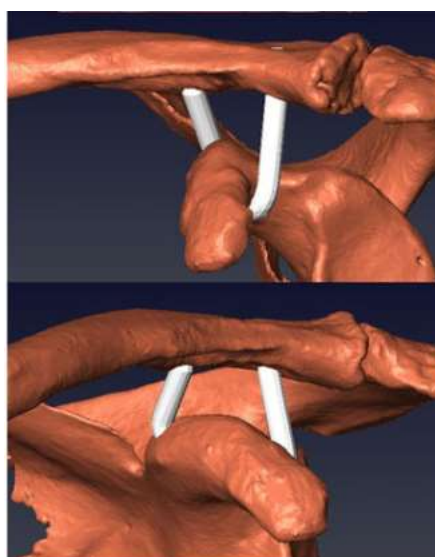
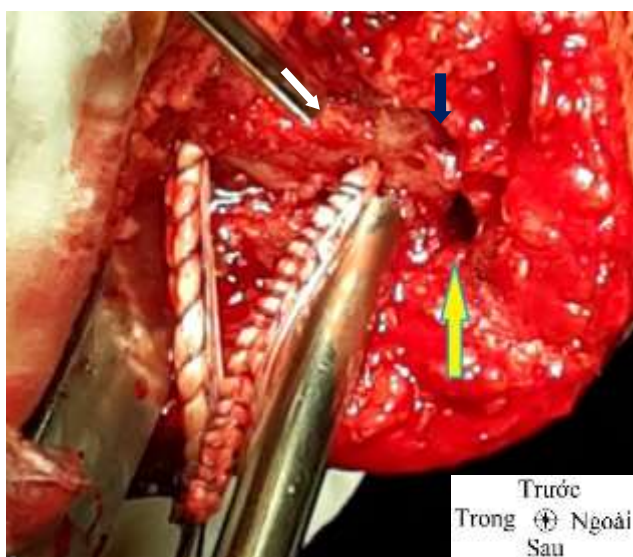
- Luồn dây chằng tái tạo và 2 sợi chỉ fiber số 2 qua 3 đường hầm, sử dụng dụng cụ hỗ trợ.

- Nắn lại khớp CĐ. Xuyên đinh Kirschner từ mỏm cùng qua xương đòn để cố định khớp.

- Cột 2 sợi chỉ Fiber, cột và may dây chằng tái tạo trên 1/3 ngoài xương đòn.

- Bó dây chằng qua đường hầm nón kéo ra ngoài may vào mô mềm hoặc xuyên xương ở mỏm cùng vai để tái tạo dây chằng CĐ trên. May lại lớp cân mạc thang-delta.

- Sau mổ bệnh nhân được mang đai vai chi trên.



Hình 1: Mảnh ghép gân cùng 2 sợi chỉ fiber được kéo qua 3 đường hầm, lòi ra phía mặt trên xương đòn. Mũi tên trắng: bó nón; Mũi tên đen: bó thang; Mũi tên vàng: khớp CĐ

(Nguồn: A: tác giả; B: You, 2011⁷)

*** Chương trình tập vật lý trị liệu:**

- Trong 6-8 tuần đầu mang đai vai chi trên, chỉ bỏ ra khi tập. Trong thời gian này chỉ tập thụ động tránh cứng khớp.

- Sau 6 tuần bệnh nhân tập chủ động nhưng tránh vận động mạnh đến 3 tháng sau mổ.

- Đinh Kirschner được rút sau 12 tuần.

- Trở lại công việc sau 3 tháng. Có thể chơi thể thao lại sau 6 tháng.

2.3. Phương pháp theo dõi đánh giá kết quả và thu thập số liệu

– Tất cả dữ liệu được thu thập tiến cứu. Đánh giá vào các thời điểm: trước mổ, ngay sau mổ, sau mổ 3 tuần, 3 tháng, 9 tháng, 1 năm và lần theo dõi cuối cùng.

– Đánh giá chức năng:

+ Dựa vào thang điểm đau VAS, điểm Constant (CS) (với mức độ CS: so với vai lành nếu >30: xấu; 21-30: trung bình; 11-20: tốt; < 11: rất tốt); được đánh giá vào thời

điểm trước mổ, sau 3 tháng, sau 12 tháng và lần theo dõi cuối cùng.

+ 5 bậc hài lòng của bệnh nhân (rất hài lòng =1, hài lòng =2, hài lòng một phần =3 và không hài lòng =4, rất không hài lòng =5) đánh giá vào lần theo dõi cuối cùng.

_Đánh giá kết quả phục hồi giải phẫu: dựa trên hình ảnh học X-quang

+ Khoảng cách quạ đòn (KCQĐ): Khoảng cách này tăng hơn 25% so với bên lành được phân loại là bán trật, tăng trên 100% so với bên lành là trật lại (theo tiêu chuẩn của Tauber¹⁰).



Hình 2: Hình X quang khớp cùng đòn 2 bên

Mũi tên trắng: khoảng cách quạ đòn (KCQĐ). (Nguồn: tác giả)

+ Khoảng cách cùng đòn (KCCĐ): Đầu ngoài xương đòn di lệch ra sau 50% so với chiều rộng trước sau của đầu ngoài xương đòn là bán trật (KCCĐ > Y), di lệch hơn 100% là bị trật phía sau hoàn toàn (KCCĐ > 2Y) (hình 3)



Hình 3: Cách đo khoảng cách cùng đòn trên mặt phẳng ngang theo Rahm

(Nguồn: Rahm, 2013¹¹)

AC: khoảng cách CĐ; Y: 1/2 bề rộng trước sau đầu ngoài xương đòn

Phân tích kết quả bằng phần mềm STATA 13, phép kiểm t và χ^2 để so sánh với $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu đã được chấp nhận bởi hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (số 482/ĐHYD- HĐĐĐ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Có 51 ca TKCĐ (40 nam và 11 nữ) gồm 38 ca độ III, 13 ca độ V. Thời gian theo dõi trung bình $37,0 \pm 17,3$ tháng. **Tuổi:** trung bình $43,2 \pm 10,6$ tuổi. Độ tuổi trung bình này gần giống với nghiên cứu của các tác giả khác trong nước. **Giới tính:** 42 nam, 9 nữ. Tuổi và giới tính không ảnh hưởng đến kết quả chức

năng ($p>0,05$). **Nguyên nhân:** Tai nạn giao thông: 48 ca, tai nạn lao động: 1 ca, tai nạn sinh hoạt: 2 ca

Thời gian từ lúc bị tai nạn đến khi được phẫu thuật: trung bình: 4 tuần (3-9 tuần); trong đó độ III trung bình là 6 tuần; độ V trung bình là 4 tuần. Thời gian trì hoãn mổ không ảnh hưởng đến kết quả chức năng ($p=0,799$).

Mảnh ghép 2 gân gan tay dài: chiều dài trung bình $15,5 \pm 1$ cm; đường kính trung bình: $3,3 \pm 0,3$ mm. **Thời gian mổ:** trung bình $92,8 \pm 18,5$ phút; không có sự khác biệt giữa độ III và V ($p=0,631$). **Lượng máu**

mất: trung bình $123,5 \pm 39,1$ ml; độ V ($153,1 \pm 33,5$ ml) mất máu nhiều hơn so với độ III ($113,4 \pm 35,9$ ml) ($p=0,001$).

3.2. Kết quả phục hồi giải phẫu:

* *Phục hồi theo mặt phẳng trán:*

- Khoảng cách QĐ trước mổ trung bình $14,9 \pm 3,94$ mm; sau mổ 3 tháng (thời điểm rút kim Kirschner) là $7,71 \pm 2,56$ mm; lần theo dõi cuối cùng là $8 \pm 2,23$ mm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về KCQĐ giữa độ III và độ V ở lần theo dõi cuối ($p=0,095$).

- Di lệch thứ phát (bán trật và trật):

Bảng 1: Kết quả khớp CD di lệch thứ phát sau mổ trong mặt phẳng trán

Mức tăng KCCD bên bệnh so với bên lành		Tái tạo dây chằng (số ca)(%)	
		Độ III (n= 38)	Độ V (n= 13)
Duy trì khớp lần cuối	$\leq 25\%$	31 (81,6)	10 (76,9)
Sau 3 tháng	Bán trật (25% - <100%)	2 (5,3)	2 (15,4)
	Trật lại ($\geq 100\%$)	1 (2,6)	1 (7,7)
Lần cuối	Bán trật (25% - <100%)	5 (13,2)	2 (15,4)
	Trật lại ($\geq 100\%$)	2 (5,2)	1 (7,7)

- Ở lần theo dõi cuối 10/51 ca (19,6%) bị di lệch thứ phát, trong đó 7 ca bán trật (gồm 5 ca độ III và 2 ca độ V), và 3 ca trật hoàn toàn (gồm 2 ca độ III và 1 ca độ V). sự khác biệt các ca di lệch thứ phát giữa độ III và V không có ý nghĩa thống kê ($p=0,701$). Kết quả mất nắn khớp này có ảnh hưởng đến kết quả chức năng ($p<0,05$)

**Phục hồi giải phẫu theo mặt phẳng*

ngang:

- Khoảng cách CD trước mổ trung bình $7,43 \pm 3,94$ mm; sau mổ 3 tháng (thời điểm rút kim Kirschner) là $1,27 \pm 1,15$ mm; lần theo dõi cuối cùng là $2,19 \pm 2,8$ mm. Khác biệt có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về KCQĐ giữa độ III và độ V ở lần theo dõi cuối ($p=0,696$).

- Di lệch thứ phát (bán trật và trật):

Bảng 2: Kết quả phục hồi mất vững trong mặt phẳng ngang ở lần khám cuối

Phân độ Rockwood	Bình thường ($X \leq Y$) (số ca) (%)	Bán trật ($X > Y$) (số ca) (%)	Trật hoàn toàn ($X > 2Y$) (số ca) (%)	p
Độ III	37 (97,4)	1 (2,6)	0 (0,0)	1,00
Độ V	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

X: KCCD; Y: $\frac{1}{2}$ bề rộng đầu ngoài xương đòn.

- Chỉ có 1/51 ca (1,96%) thuộc độ III bị bán trật trong mặt phẳng ngang ở thời điểm theo dõi cuối cùng.

3.3. Kết quả phục hồi chức năng:

- **Điểm đau VAS:** giảm dần từ trước mổ trung bình $5,49 \pm 1,64$ xuống còn $2,62 \pm 1,02$ thời điểm 3 tháng sau mổ; $0,34 \pm 0,82$ thời điểm 12 tháng sau mổ; và $0,24 \pm 0,67$ ở lần theo dõi cuối cùng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm VAS giữa độ III và độ V ở lần theo dõi cuối ($p = 0,337$).

- **Điểm Constant (CS):** tăng từ trước mổ trung bình 68,7 (56,5-73,2) lên đến 70,3 (59,6-78,9) thời điểm 3 tháng sau mổ. Sau đó tăng cao 94,7 (92,5-97,7) thời điểm 12 tháng sau mổ; và 96,5 (93,6-98,8) ở lần theo dõi cuối cùng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điểm Constant độ III (96,7) cao hơn độ V (93,2) ở lần theo dõi cuối; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ($p = 0,044$).

- Mức độ Constant (lần theo dõi cuối): 49 ca (96,1%) rất tốt, 2 ca (3,98%) tốt.

- 5 bậc hài lòng của bệnh nhân: 21 ca (41,2%) rất hài lòng, 10 ca hài lòng (19,6%), và 20 ca hài lòng một phần.

3.4. Biến chứng:

- Gãy kim 4 ca: 3 độ III, 1 độ V; không có ca nhiễm trùng, gãy móm quạ hay xương đòn.

- Vô hiệu hóa dây chằng QĐ ghi nhận 2 trường hợp; thoái hóa khớp CĐ là 3 trường hợp. Các trường hợp này đều không có triệu chứng trên lâm sàng. Các biến chứng này không ảnh hưởng đến kết quả chức năng ($p = 0,468$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần ở trong độ tuổi lao động. Độ tuổi này cũng tương tự với nghiên cứu của Vũ Xuân Thành¹² là 39 tuổi, và Gowd¹³ với 1704 ca, có tuổi trung bình là 37 tuổi. Cấu trúc về giới của nghiên cứu phù hợp với đặc điểm của tổn thương, thường xảy ra ở môi trường nam giới tham gia chiếm đa số.

Chiều hữu dụng trung bình của mảnh ghép gân trong mẫu nghiên cứu đảm bảo có thể đạt yêu cầu về chiều dài để thực hiện kỹ thuật tái tạo cả dây chằng QĐ và CĐ. Đồng thời đường kính trung bình của chúng cũng đạt kích thước hợp lý nên tránh được nguy cơ gây gãy xương ở đường hầm xương đòn và móm quạ. Chúng tôi thực hiện theo khuyến cáo của Mazzocca¹⁴ tức là đường hầm xương đều nhỏ hơn 4,5mm.

4.2. Kết quả phục hồi giải phẫu

*** Kết quả phục hồi theo mặt phẳng trán:**

Di lệch thứ phát theo mặt phẳng trán có thể được xem như là thất bại trong phẫu thuật tái tạo dây chằng QĐ, nhưng hiện nay tỷ lệ này vẫn còn cao theo y văn. Gowd thống kê trên 1704 bệnh nhân được mổ với các kỹ thuật khác nhau nhận thấy tỷ lệ chung này là 20,8%.¹³

Tuy nhiên, tiêu chuẩn đánh giá không thống nhất giữa các nghiên cứu. Sự không nhất quán này làm cho việc so sánh kết quả khách quan giữa các nghiên cứu là khó khăn. Nghiên cứu của chúng tôi chọn tiêu chuẩn của Tauber¹⁰. Các tiêu chuẩn này nghiêm ngặt hơn so với nhiều nghiên cứu khác, bởi vì chúng tôi quan tâm đến hiệu quả của mô

ghép gân duy trì việc nắn khớp tổn thương. Cũng như những nghiên cứu trước đây, chúng tôi thấy rằng mô ghép gân tự thân không thể ngăn ngừa một số trường hợp di lệch thứ phát (trật và bán trật).

*** Phục hồi giải phẫu theo mặt phẳng ngang:**

Tổn thương mất vững ngang thường bị bỏ sót hoặc ít được hiểu thấu đáo. Từ đó làm cho việc chẩn đoán khó khăn dẫn đến thất bại sau phẫu thuật cố định và có tỷ lệ biến chứng cao. Một điểm cần chú ý là các giá trị KCCĐ đo được phụ thuộc nhiều vào tư thế dạng và xoay vai của bệnh nhân trong lúc chụp tư thế nách, dễ đưa đến sai số hơn.

So sánh với các tác giả khác, ở các nhóm phẫu thuật không theo kiểu phục hồi giải phẫu dây chằng QĐ thì tỷ lệ này khá cao; ở nhóm được tái tạo theo giải phẫu thì thấp hơn: Yoo⁷ báo cáo có 1 trường hợp bị bán trật ra sau (5,9%); tỷ lệ này của Vũ Xuân Thành là 0%¹².

4.3. Kết quả phục hồi chức năng

*** Sự cải thiện theo thang điểm đau VAS:**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước. Một số bệnh nhân vẫn còn một đau nhẹ ở khớp đặc biệt khi mang vác nặng, chứ không hoàn toàn bình thường như bên lành ở lần đánh giá cuối cùng.

Cisneros¹⁵ cho rằng nguyên nhân đau là do tình trạng viêm khớp CĐ sau chấn thương, và đề nghị thực hiện phẫu thuật cắt đầu ngoài xương đòn nếu đau kéo dài. Kỹ thuật chúng tôi áp dụng không cắt đầu ngoài xương đòn mà chỉ làm sạch ổ khớp và găm

một phần sụn ở đầu ngoài xương đòn nếu có tổn thương. Renfree¹⁶ đã chứng minh chỉ cần cắt đầu ngoài xương đòn 2,3mm ở nữ và 2,6mm ở nam cũng có thể giải phóng hoàn toàn điểm chỏ bám của dây chằng CĐ, đưa đến mất vững khớp CĐ.

*** Sự phục hồi chức năng vai theo thang điểm Constant:**

Ở lần theo dõi cuối, điểm Constant ở nhóm độ III cao hơn nhóm độ V, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Do tổn thương độ V nặng nề, tàn phá mô nhiều hơn gây tình trạng mất vững khớp nặng hơn độ III. Điều này cho thấy chức năng vai có liên quan chặt chẽ đến kết quả nắn và duy trì độ giữ vững khớp.

Tauber¹⁰ nhận thấy rằng việc tái tạo được 2 bó của dây chằng QĐ làm cho đầu ngoài xương đòn ít bị dịch chuyển chiều trước– sau và cho phép cân bằng lại trạng thái ban đầu, cũng như khôi phục chức năng vật lý của các dây chằng CĐ và QĐ. Ông tin rằng đây là những yếu tố then chốt đem lại kết quả lâm sàng ưu thế cho kỹ thuật tái tạo giải phẫu bằng gân ghép. Chang¹⁷ trong nghiên cứu phân tích tổng hợp từ 49 nghiên cứu đã kết luận rằng điểm Constant của nhóm tái tạo dây chằng QĐ với mảnh ghép gân tuy có khuynh hướng tốt hơn so với nhóm chuyển dây chằng kiểu Weaver- Dunn cải biên, nhưng sự khác biệt không đạt được giá trị về mặt thống kê (92,9 so với 86,2; p=0.10).

Khi so kết quả cuối cùng của chúng tôi với các tác giả khác, dù thực hiện phẫu thuật qua nội soi hay mổ mở thì cũng không có sự khác biệt.

4.4. Biến chứng

Vũ Xuân Thành¹² ghi nhận 5 ca (3,2%)

gãy đỉnh sau 6- 8 tuần sau mổ với kỹ thuật tái tạo bằng mảnh ghép gân gấp nông ngón III. Tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Khi khoan các đường hầm xương, chúng tôi thực hiện theo khuyến cáo của Mazzocca¹⁴ tức là đường hầm xương đều nhỏ hơn 4,5mm; khoảng cách giữa 2 đường hầm trên xương đòn là 20 đến 25mm; và cách đầu ngoài xương đòn từ 15 đến 20mm, nhờ đó giúp giảm thiểu được nguy cơ gãy xương đòn.

Chúng tôi không có gặp ca gãy mỏm quạ nào. Theo cấu tạo giải phẫu, đáy của mỏm quạ rộng và dày hơn phần phía trước, nên nếu đường hầm xương nằm ở phần trước sẽ yếu hơn so với ở đáy mỏm quạ, và có nguy cơ gây vỡ đường hầm. Các ca của chúng tôi có vị trí khoan đường hầm đều nằm ở đáy mỏm quạ nên có thể vì thế chúng tôi không gặp biến chứng này.

V. KẾT LUẬN

Phương pháp tái tạo dây chằng QĐ theo giải phẫu bằng gân ghép 2 gân gan tay dài tự thân cho 51 trường hợp TKCĐ:

- Hầu như phục hồi độ vững khớp cùng đòn:

+ Tỷ lệ mất vững theo mặt phẳng trán: 19,6% bị di lệch thứ phát (7 ca bán trật (gồm 5 ca độ III và 2 ca độ V), và 3 ca trật hoàn toàn (gồm 2 ca độ III và 1 ca độ V)).

+ Tỷ lệ mất vững theo mặt phẳng ngang sau mổ là 1,96% ca bán trật.

- Cho kết quả tốt về phục hồi chức năng vai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Warth RJ, Martetschlager F, Gaskill TR, Millett PJ.** Acromioclavicular joint separations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* Mar 2013;6(1):71-8. doi:10.1007/s12178-012-9144-9
2. **Domos P, Sim F, Dunne M, White A.** Current practice in the management of Rockwood type III acromioclavicular joint dislocations-National survey. *J Orthop Surg (Hong Kong).* May-Aug 2017;25(2):2309499017717868. doi:10.1177/2309499017717868
3. **Rosso C, Martetschlager F, Saccomanno MF, et al.** High degree of consensus achieved regarding diagnosis and treatment of acromioclavicular joint instability among ESA-ESSKA members. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* Jul 2021;29(7):2325-2332. doi:10.1007/s00167-020-06286-w
4. **Tompkins M, et. al.** What's new in sports medicine. *J Bone Joint Surg Am.* Apr 21 2011;93(8):789-797. doi:10.2106/JBJS.21.00152
5. **Li X, Ma R, Bedi A, Dines DM, Altchek DW, Dines JS.** Management of acromioclavicular joint injuries. *J Bone Joint Surg Am.* Jan 1 2014;96(1):73-84. doi:10.2106/JBJS.L.00734
6. **Cook JB, Shaha JS, Rowles DJ, Bottoni CR, Shaha SH, Tokish JM.** Clavicular bone tunnel malposition leads to early failures in coracoclavicular ligament reconstructions. *Am J Sports Med.* Jan 2013;41(1):142-8. doi:10.1177/0363546512465591
7. **Yoo YS, Seo YJ, Noh KC, Patro BP, Kim DY.** Arthroscopically assisted anatomical coracoclavicular ligament reconstruction using tendon graft. *Int Orthop.* Jul 2011;35(7):1025-30. doi:10.1007/s00264-010-1124-3

8. **Dumont GD, Russell RD, Knight JR, et al.** Impact of tunnels and tenodesis screws on clavicle fracture: a biomechanical study of varying coracoclavicular ligament reconstruction techniques. *Arthroscopy*. Oct 2013;29(10):1604-7. doi:10.1016/j.arthro.2013.07.257
9. **Grutter PW, Petersen SA.** Anatomical acromioclavicular ligament reconstruction: a biomechanical comparison of reconstructive techniques of the acromioclavicular joint. *Am J Sports Med*. Nov 2005;33(11):1723-8. doi:10.1177/0363546505275646
10. **Tauber.** Arthroscopic stabilization of chronic acromioclavicular joint dislocations: triple-versus single-bundle reconstruction. *Am J Sports Med*. 2016;44(2):482-9.
11. **Rahm S, Wieser K, Spross C, Vich M, Gerber C, Meyer DC.** Standard axillary radiographs of the shoulder may mimic posterior subluxation of the lateral end of the clavicle. *J Orthop Trauma*. Nov 2013;27(11):622-6. doi:10.1097/BOT.0b013e31828f912c
12. **Thành VX.** Nghiên cứu kết quả điều trị trật khớp cùng đòn bằng tái tạo dây chằng quạ đòn. Luận án tiến sĩ y học. Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2020.
13. **Gowd AK, Liu JN, Cabarcas BC, et al.** Current Concepts in the Operative Management of Acromioclavicular Dislocations: A Systematic Review and Meta-analysis of Operative Techniques. *Am J Sports Med*. Sep 2019;47(11):2745-58. Doi:10.1177/0363546518795147
14. **Mazzocca AD, Santangelo SA, Johnson ST, Rios CG, Dumonski ML, Arciero RA.** A biomechanical evaluation of an anatomical coracoclavicular ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. Feb 2006;34(2):236-46. doi:10.1177/0363546505281795
15. **Cisneros LN, Reiriz JS.** Management of chronic unstable acromioclavicular joint injuries. *J Orthop Traumatol*. Dec 2017;18(4):305-318. doi:10.1007/s10195-017-0452-0
16. **Renfree KJ, Wright TW.** Anatomy and biomechanics of the acromioclavicular and sternoclavicular joints. *Clin Sports Med*. Apr 2003;22(2):219-37. doi:10.1016/s0278-5919(02)00104-7
17. **Chang HM, Wang CH, Hsu KL, et al.** Does Weaver-Dunn procedure have a role in chronic acromioclavicular dislocations? A meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. Feb 15 2022;17(1):95. doi:10.1186/s13018-022-02995-9

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GỠ KÍN ĐẦU DƯỚI XƯƠNG ĐÙI BẰNG KẾT XƯƠNG NẠP KHÓA

Nguyễn Văn Lượng¹, Nguyễn Năng Giới¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật kết xương nẹp khóa điều trị gãy kín đầu dưới xương đùi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 52 bệnh nhân gãy kín đầu dưới xương đùi được điều trị bằng kết xương nẹp khóa từ 2017-2021 tại Bệnh viện TWQĐ 108, tuổi trung bình $55,82 \pm 5,6$ tuổi (16-84 tuổi, có 21 nam và 31 nữ. 38/52 BN có gãy loại A1 và A3, nguyên nhân chủ yếu do tai nạn giao thông và TNSH. **Kết quả:** 52 bệnh nhân được đánh giá kết quả xa. 43 BN gấp gối trên 125° , 7 BN gấp gối từ 100° - 125° , 2 BN gấp gối từ 90° - 99° . Biên độ gấp gối trung bình là 122° . Rất tốt và tốt là 97,7%. Tỷ lệ liền xương đạt 100%. **Kết luận:** Điều trị gãy kín đầu dưới xương đùi bằng kết xương nẹp khóa cho kết quả tốt, có thể áp dụng được với hầu hết các loại gãy kín đầu dưới xương đùi.

Từ khóa: Gãy đầu dưới xương đùi, nẹp khóa, gãy kín

distal femoral fractures using locking plates. **Material and Methods.** We studied 52 closed distal femoral fractures treated with locking plates between 2017 to 2021 in the Central Military 108 hospitals. There were 21 men and 31 women with a mean age of $55,82 \pm 5,6$ (range 16–84). 38 out of 52 patients were of types A1, and A3; the main cause was traffic accidents and fall. **Results:** Of the 52 patients who had long-term result evaluation: in terms of knee joint function ROM $>125^\circ$ was noted in 43 patients, 100° – 125° in 7 patients, and 90° – 99° in 2 patients, 97.7% of patients had good/excellent outcomes. The union rate was 100%. **Conclusion:** Osteosynthesis for closed distal femoral fracture with locking plates achieves good outcomes. Locking plates can be applied for most of the closed distal femoral fractures.

Keywords: Distal femoral fractures; locking plate; closed fracture.

SUMMARY

THE RESULTS OF TREATMENT OF CLOSED DISTAL FEMORAL FRACTURES USING LOCKING PLATES

This study aims to evaluate the outcome and the complications of the treatment of closed

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gãy đầu dưới xương đùi chiếm khoảng 0,4% các loại gãy xương và chiếm khoảng 4-6% gãy xương đùi [9]. Đây là loại gãy gần khớp hoặc phạm khớp gối, khó nắn chỉnh và bất động vững. Điều trị bảo tồn gãy đầu dưới xương đùi có nguy cơ liền lệch và cứng khớp cao. Mục tiêu điều trị là làm sao nắn chỉnh nắn chỉnh hết di lệch, cố định vững, tập phục hồi chức năng sớm. Vì vậy, gãy kín đầu dưới xương đùi ở người lớn thường được chỉ định phẫu thuật kết xương bên trong. Có nhiều dụng cụ kết xương bên trong cho gãy đầu

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Lượng

Email: luongnv108@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 01/06/2023

Ngày duyệt bài: 21/06/2023

dưới xương đùi như nẹp vít, nẹp DCS, nẹp góc và tỏ ra có nhiều nhược điểm. Nẹp khóa được phát triển và ứng dụng vào những năm 1990s đã cho thấy tính ưu việt khi kết xương vững, đồng thời cho phép kết xương với đường mổ nhỏ ít xâm nhập [4,5,7,10]. Từ năm 2011, khoa Chấn thương Chính hình tổng hợp– Bệnh viện TQĐ108 triển khai kết xương gãy kín đầu dưới xương đùi bằng loại nẹp khóa. Vì vậy, nghiên cứu này thực hiện nhằm mục đích đánh giá kết quả kết xương đầu dưới xương đùi bằng nẹp khóa, rút ra chỉ định, ưu nhược điểm của phương pháp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 52 BN gãy kín đầu dưới xương đùi (ĐDXĐ) do chấn thương, tuổi trung bình 55,82 (từ 16-84), được kết xương nẹp khóa tại khoa Chấn thương Chính hình tổng hợp BVTQĐ 108 từ 02/2017 - 2/2021. Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi từ 16 trở lên, gãy kín ĐDXĐ do chấn thương, đã kết hợp xương bằng nẹp khóa đầu dưới xương đùi, đủ hồ sơ bệnh án. Tiêu chuẩn loại trừ: BN có gãy xương phối hợp, tiền sử chấn thương tại chân gãy, bệnh nhân không theo dõi được.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu mô tả cắt ngang không đối chứng.

Kỹ thuật điều trị gãy đầu dưới xương đùi bằng nẹp khóa

Chuẩn bị BN trước mổ: Chuẩn bị tâm lý, vệ sinh vùng mổ, kháng sinh dự phòng.

Chuẩn bị dụng cụ:

Nẹp khóa đầu dưới xương đùi của Mikromed (Ba Lan) hoặc Intercus (Đức).

Vít xương xóp đường kính 6,5mm, đinh Kirschner.

Phương pháp vô cảm: Gây tê tùy, có thể giảm đau sau mổ bằng đặt Catheter ngoài màng cứng.

Tư thế bệnh nhân: Nằm ngửa, có kê dưới khoeo một gối nhỏ, đặt garo hơi ở đùi.

Kỹ thuật mổ: Áp dụng kỹ thuật kết hợp xương của AO.

Thì 1: Rửa da theo đường mổ ngoài hoặc trước ngoài

Thì 2: Bộc lộ và nắn chỉnh ổ gãy, cố định tạm thời

Bộc lộ ổ gãy, tiến hành bơm rửa, lấy máu tụ trong khớp và bề mặt ổ gãy, kiểm tra tổn thương dây chằng chéo trước, chéo sau và sụn chêm. Nếu ổ gãy phạm khớp nắn chỉnh phục hồi diện khớp trước, cố định tạm thời bằng các đinh Kirschner hoặc vít xóp, sau đó mới nắn chỉnh ổ gãy hành xương.

Thì 3: Cố định ổ gãy bằng nẹp khóa

+ Đặt nẹp khóa ở bờ ngoài đầu dưới xương đùi, đồng thời nắn chỉnh hết các di lệch gập góc ra trước và ra sau. Chọn chiều dài nẹp tùy thuộc đường gãy phía hành xương và thân xương. Bờ trước và bờ sau nẹp khóa song song với phần lồi rộng của các khối lồi cầu trước và sau. Đầu thấp nhất của nẹp xuống sát chỗ bám của bao khớp phía trên bờ sụn.

+ Xuyên 2 đinh kirschner qua hai lỗ nhỏ trên nẹp để cố định tạm thời nẹp khóa vào xương đùi. Khoan bắt các vít khóa theo hướng đã định trước. Đầu trung tâm bắt từ 3 - 4 vít khóa. Nếu ổ gãy khuyết xương nhiều thì có thể ghép xương.

+ Kiểm tra kết quả kết xương bằng C-arm.

Thì 4: Kiểm tra độ vững kết xương, cầm máu, đặt dẫn lưu, đóng vết mổ

Điều trị sau mổ

*** Chăm sóc sau mổ**

+ Gác chân cao khoảng 20 cm trong 2-3 ngày đầu sau mổ nếu đùi nề nhiều.

+ Dùng kháng sinh dự phòng trong 24h đầu sau mổ. Dùng thuốc giảm đau, giảm nề, thuốc chống huyết khối tĩnh mạch.

+ Thay băng kỳ đầu và rút dẫn lưu sau 24-48h. Cắt chỉ sau mổ 2 tuần.

*** Tập vận động sau mổ:** Vận động thụ động và chủ động.

+ Tập vận động thụ động: Ngày thứ 2-3 sau mổ, tập gấp duỗi gối thụ động với biên độ tăng dần. Sau 4-5 ngày, BN có thể tập chủ động gấp duỗi gối.

+ Tỳ nén nhẹ chi gãy bằng đi 2 nạng sau 4 - 6 tuần. Sau 6 - 8 tuần, đi bằng 1 nạng và tỳ nén tăng lên chi gãy; tỳ nén hoàn toàn khi ổ gãy có can xương độ 3.

Đánh giá kết quả

Đánh giá kết quả gần dựa vào tiến triển của vết mổ và kết quả chỉnh trục xương sau mổ kết xương theo tiêu chuẩn đánh giá của Larson - Bostman.

Đánh giá kết quả xa với thời gian theo dõi sau mổ tối thiểu là 12 tháng. Các tiêu chí đánh giá kết quả xa gồm: Tình trạng sẹo, liền xương trên phim X-quang, kết quả phục hồi chức năng chi thể theo tiêu chuẩn của Sanders R.

Kết quả xa được phân loại thành 4 mức: Rất tốt, tốt, trung bình và kém.

* Rất tốt: Sẹo mổ nhỏ, mềm mại không dính xương, không viêm rò. Ổ gãy liền xương vững không di lệch. PHCN theo Sanders R. đạt từ 36 - 40 điểm.

* Tốt: Tiêu chuẩn về phần mềm giống mức rất tốt. Ổ gãy liền xương hết di lệch hoặc còn di lệch ít ở mức độ cho phép (gấp góc vào trong hay ra sau $< 10^0$, gấp góc ra trước hay ra ngoài $< 5^0$). PHCN theo Sanders R. đạt từ 26 - 35 điểm.

* Trung bình: Sẹo mổ có thể dính xương một phần hoặc sẹo phì đại. Ổ gãy liền xương, có thể khuyết xương, ổ gãy còn di lệch nhiều hơn mức độ cho phép. PHCN theo Sanders R. đạt từ 16 - 25 điểm.

* Kém: Sẹo mổ xấu dính xương, hoặc có viêm rò mủ kéo dài. Ổ gãy không liền xương hoặc liền xương giống như ở mức độ trung bình kèm theo di lệch xoay nhiều ảnh hưởng đến chức năng. PHCN theo Sanders R. đạt dưới 15 điểm.

Phương pháp xử lý số liệu: Kết quả nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi và giới: Tuổi trung bình là $55,82 \pm 5,6$ tuổi (16-84 tuổi), trong đó nam/nữ = 21/31. Tuổi từ 16-17 có 2 BN, tuổi từ 18-40 có 19 BN, tuổi từ 61-70 có 16 BN, tuổi từ 70- 84 có 15 BN.

Nguyên nhân gãy xương: Nguyên nhân hàng đầu là TNGT (24/52 BN) và TNSH (21/52 BN), do TNLD có 7/52 BN.

Phân loại gãy xương theo AO: Có 45/52 BN gãy loại A, trong đó A1 chiếm 22 BN, loại A2 là 7 BN và A3 là 16 BN. Không có BN nào gãy loại B. Có 7/52 BN gãy loại C, trong đó loại C1 chiếm 3 BN, loại C2 có 4 BN.

Đường mổ: Đường mổ bên ngoài được sử dụng cho 18/52 BN. Đường mổ trước

ngoài chỉ được sử dụng cho 34/52 BN.

Có 12 BN được bắt thêm vít xóp. Số lượng vít đầu trung tâm từ 3-4 vít khóa. Số lượng vít đầu ngoại vi từ 5-7 vít khóa. Có 8 BN được sử dụng vòng dây thép. 4 BN được ghép xương đồng loại trong khi mổ kết xương do có khuyết xương lớn.

Kết quả điều trị

Kết quả gân

Liên vết mổ kỳ đầu ở 50/52 BN, 2 BN bị nhiễm khuẩn nông vết mổ, sau đó vết mổ liền tốt sau sử dụng 1 đợt kháng sinh và thay băng.

Kết quả XQ sau mổ: 100% đạt yêu cầu, trong đó 34/52 BN hết di lệch, 18/52 BN di lệch ít. Không có trường hợp nào bắt vít vào khớp gối.

Kết quả xa

52 BN được đánh giá kết quả xa sau mổ trên 12 tháng, trung bình là 26,6 tháng

- Tình trạng sẹo mổ: 100% có sẹo mổ mềm mại, không dính xương, không viêm.

- Kết quả liền xương: 100% ổ gãy đều liền xương tốt.

- Biên độ vận động khớp gối

+ Gập gối: 43 BN gập gối trên 125°, 7 BN gập gối từ 100°-125°, 2 BN gập gối từ 90°-99°. Biên độ gập gối trung bình là 122°.

+ Duỗi gối: 100% BN đều đạt duỗi tối đa về 0° - -5°.

+ Biến dạng: 18 BN biến dạng gập góc, trong đó: 12 BN gập góc dưới 5° và 6 BN di lệch mở góc dưới 10°, 01 BN gập góc 10° - 15°.

- Biến chứng: Không viêm xương, khớp giả, gãy nẹp, gãy vít. Có 3 BN khuyết xương lớn phải ghép xương bổ xung, sau đó liền xương tốt.

- Khả năng đi lại: 86,54% BN đi lại bình thường; 13,46% hạn chế đi lại.

Kết quả chung sau phẫu thuật

Rất tốt và tốt là 97,7%; trung bình là 2,3 %; không có BN kết quả kém.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của BN là 55,82 ± 5,6 tuổi (16-84 tuổi), trong đó tuổi từ 61-70 có 16 BN, tuổi từ 70- 84 có 15 BN- đây là những BN bị loãng xương.

Nguyên nhân TNSH và TNGT là nguyên nhân hay gặp. Tỷ lệ TNGT của chúng tôi (24/52 BN) thấp hơn so với Thân Trọng Đoàn (63,30%), Bùi Mạnh Hà [2] (86,84%), Đỗ Duy Trung [3] (66,67%)...

Chúng tôi thấy rằng, nẹp khóa có thể cố định rất vững chắc hầu hết các trường hợp gãy đầu dưới xương đùi, trừ mảnh gãy nhỏ ở sau trong của lồi cầu trong xương đùi (loại B3). Đồng thời nẹp khóa không cần áp sát xương, có thể kết xương với đường mổ nhỏ, ít xâm lấn, bảo vệ lớp cốt mạc giúp quá trình liền xương tốt hơn. Nẹp khóa có thể cố định vững chắc ổ gãy trong các trường hợp thừa xương, loãng xương, cho phép BN tập vận động sớm sau mổ, giảm các biến chứng.

Chúng tôi lựa chọn đường mổ tùy thuộc hình thái gãy. Đường mổ trước ngoài thường được sử dụng ở 34/52 BN, đây là những BN có ổ gãy phức tạp liên lồi cầu. Đường mổ trước ngoài cho phép bộc lộ rộng và nắn chỉnh ổ gãy lồi cầu đùi thuận lợi hơn. Với những trường hợp gãy đầu dưới xương đùi đơn giản, không phạm khớp, có thể sử dụng đường mổ ngoài. Để bắt các vít ở đầu trung

tâm, chúng tôi có thể sử dụng kỹ thuật bắt vít qua da, và có sử dụng C-arm trong mổ.

Đối với gãy đầu dưới xương đùi loại gãy phức tạp phạm khớp thì cần nắn chỉnh cố định lõi cầu đùi về đúng vị trí giải phẫu, bắt vít xóp cố định liên lõi cầu thành một khối, bảo tồn diện khớp đầu dưới xương đùi, sau đó mới nắn chỉnh ổ gãy hành xương. Nếu đường gãy chéo vát hoặc xoắn vặn tới 1/3D xương đùi hoặc có mảnh rời thì có thể phải buộc vòng chỉ thép để cố định tạm thời trước khi đặt nẹp. Chú ý, cố gắng lóc cốt mạc tối thiểu, đầu nẹp trung tâm có thể luôn dưới cơ rộng ngoài rồi kiểm tra dưới C-arm và bắt các vít đầu trung tâm qua da.

Nếu ổ gãy phức tạp vùng hành xương, dẫn đến không có mốc để nắn chỉnh ổ gãy thẳng trục trong-ngoài thì cần chỉnh đầu dưới xương đùi sao cho tâm của lõi cầu đùi thẳng với trục của đoạn 1/3D xương đùi, tránh di lệch vào trong của đầu dưới xương đùi- một di lệch hay gập trong kết xương đầu dưới xương đùi.

Gãy xương vùng đầu dưới xương đùi thường dễ liền xương do đây là vùng xương xóp, được nuôi dưỡng tốt. Dimitrov N. [6] thấy rằng, thời gian liền xương là $3,4 \pm 1$ tháng khi kết xương nẹp khóa, trong khi đó nghiên cứu của Nayak R. M. [7] thì thời gian liền xương trung bình là 3,7 tháng. 52/52 BN của chúng tôi qua theo dõi trên 12 tháng đều liền xương tốt, ngoại trừ 3 BN liền xương nhưng có khuyết xương lớn phải ghép xương bổ xung. Đây là những trường hợp gãy loại C, cao tuổi, loãng xương. Các BN này đều có hình ảnh khuyết xương ở vùng bờ trong hành xương đầu dưới xương đùi sau mổ. Chúng

tôi cho rằng, những BN có khuyết xương lớn thì cần chủ động ghép xương khi kết xương, nhất là BN cao tuổi, loãng xương, thành xương mỏng. Trong khi kết xương, có 4 BN đã được ghép xương đồng loại. Chúng tôi cho rằng, có thể ghép bằng xương tự thân hoặc đồng loại.

Tập phục hồi chức năng sau mổ là một trong những yếu tố quan trọng giúp BN khôi phục chức năng khớp gối sau mổ. 43/52 BN gập gối trên 125° , 7/52 BN gập gối từ 100° - 125° , có 2/52 BN gập gối từ 90° - 99° . Biên độ gập gối trung bình là 121° ... Kết quả này cao hơn so với kết quả Supanich V. [8] khi kết xương bằng nẹp khóa ($114,81^\circ$), Bùi Mạnh Hà [2] với nẹp DCS (106°), Nguyễn Hồng Dương [1] ($103,88^\circ$). Chúng tôi cho rằng, để phục hồi chức năng khớp gối đòi hỏi phải cố định vững ổ gãy, bệnh nhân phải được tích cực tập phục hồi chức năng sớm ngay từ khi nằm viện.

V. KẾT LUẬN

Điều trị gãy kín đầu dưới xương đùi bằng nẹp khóa là phương pháp có hiệu quả điều trị cao. Tỷ lệ BN rất tốt và tốt là 97,7%; trung bình là 2,3%; không có BN kết quả kém. Nẹp khóa cho phép cố định vững ổ gãy, tập phục hồi chức năng sớm, có thể kết xương với đường mổ nhỏ, tỉ lệ biến chứng thấp. Tỉ lệ liền xương ổ gãy cao, tuy nhiên những trường hợp khuyết xương nên được chủ động ghép xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hồng Dương (2013), Đánh giá kết quả điều trị gãy kín trên lõi cầu và liên lõi cầu xương đùi bằng kết xương bên trong tại

- Bệnh viện Quân y 103, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
2. **Bùi Mạnh Hà** (2009), Đánh giá kết quả điều trị gãy trên lồi cầu và liên lồi cầu xương đùi ở người lớn bằng nẹp DCS tại Bệnh viện 103, Luận văn thạc sỹ y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
 3. **Đỗ Duy Trung** (2009), Đánh giá kết quả điều trị gãy trên lồi cầu và liên lồi cầu xương đùi bằng nẹp ổ lồi cầu của AO tại Bệnh viện trung ương Quân đội 108, Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Học viện Quân y, Hà Nội.
 4. **Nagy H. M., El Mehry E., Issa K.** (2007), "Buttress condylar plating in the treatment of intercondylar supracondylar fractures of the distal femur", *Pan Arab J Ortho Trauma*, 11, 26-34.
 5. **Hoffmann M. F., Jones C. B., Sietsema D. L., et al.** (2013), "Clinical outcomes of locked plating of distal femoral fractures in a retrospective cohort",
 6. **Dimitrov N., Petrov D., Mratskova G., et al.** (2015), "Less invasive stabilization system (liss) in the treatment of distal femur fractures", *Trakia Journal of Sciences*, 13(4), 57.
 7. **Nayak R. M., Koichade M. R., Umre A. N., et al.** (2011), "Minimally invasive plate osteosynthesis using a locking compression plate for distal femoral fractures", *Journal of Orthopaedic Surgery*, 19(2), 185.
 8. **Supanich V.** (2012), "Results of the Treatment of Type-C Distal Femoral Fractures using Four Different Implants: Condylar Blade Plate, Dynamic Condylar Screw, Condylar Buttress Plate, and Distal Femoral Locking Plate", *The Thai Journal of Orthopaedic Surgery*, 36 (1-2), 8-15.
 9. **Martinet O., Cordey J, Harder Y.** (2000), "The epidemiology of fractures of the distal femur". *Injury*, 31:62–63.
 10. **Toro G, Calabrò G, Toro A, de Sire A, Lolascon G.** (2015). "Locking plate fixation of distal femoral fractures is a challenging technique: A retrospective review". *Clin Cases Miner Bone Metab*, 12(Suppl 1):55–58.

TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA NANO ĐÔNG TRÙNG HẠ THẢO TIỂU ÁP VƯƠNG TRÊN MÔ HÌNH GÂY ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 Ở CHUỘT CỐNG TRẮNG

Đặng Xuân Kiên¹, Nguyễn Hoàng Ngân²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của viên nén Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương (viết tắt là TAV) trên chuột cống trắng gây đái tháo đường type 2 bằng chế độ ăn béo và streptozotocin liều thấp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chuột cống trắng được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (không gây đái tháo đường), Lô 2,3,4,5 (gây đái tháo đường type 2 bằng chế độ ăn béo kết hợp với STZ liều thấp). Chuột ở lô 1 và lô 2 được cho uống nước cất; ở lô 3 được cho uống Gliclazid liều 20mg/kg/ngày; ở lô 4 và lô 5 được cho uống TAV liều 150 mg/kg/ngày và 300 mg/kg/ngày, trong thời gian 28 ngày. So sánh giữa các lô về nồng độ glucose máu, insulin máu và các chỉ số đánh giá sự kháng insulin.

Kết quả: TAV ở cả hai liều có tác dụng hạ glucose máu, giảm chỉ số HOMA-IR, tăng các chỉ số HOMA-β, chỉ số QUICKI, chỉ số DI và tăng phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (so với lô 2, $p < 0,05$) và tương đương với lô 3 ($p > 0,05$).

Kết luận: TAV liều 150 mg/kg/24h và 300 mg/kg/24h có tác dụng hạ glucose máu trên chuột cống trắng gây đái tháo đường type 2 bằng chế độ ăn và streptozotocin (STZ).

Từ khóa: Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương, đái tháo đường type 2, hạ glucose máu.

SUMMARY

THE BLOOD GLUCOSE-LOWERING EFFECTS OF NANO CORDYCEPS TIEU AP VUONG IN TYPE 2 DIABETES MODEL RATS

Objectives: To evaluate the blood glucose-lowering effect of Nano Cordyceps Tieu Ap Vuong (abbreviated as TAV) tablets in type 2 diabetes Wistar rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin.

Subjects and methods: Wistar rats were divided into 5 groups, 10 animals each. Group 1 (non-diabetic), Groups 2,3,4,5 (induced type 2 diabetes by high-fat diet combined with low-dose STZ). Group 1 and group 2 were drinking distilled water; group 3 (oral dose of Gliclazid 20 mg/kg/day); group 4 and group 5 (TAV 150 mg/kg/day and 300 mg/kg/day), during 28 days. Comparison between batches of blood glucose levels, blood insulin and indicators of insulin resistance. RESULTS: TAV at both doses had a hypoglycaemic effect, decreased HOMA-IR index, increased HOMA-β index, QUICKI index, DI index, and increased the percentage of pancreatic mass relative to body mass. (compared to batch 2, $p < 0.05$) and equivalent to batch 3 ($p > 0.05$).

Conclusion: TAV dose of 150 mg/kg/24h and 300 mg/kg/24h had hypoglycaemic effect on Wistar rats causing type 2 diabetes by diet and streptozotocin (STZ).

¹Bộ môn Giải phẫu, Học viện Quân y

²Bộ môn Dược lý, Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Xuân Kiên

Email: dxkien.hvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 05/06/2023

Ngày duyệt bài: 20/06/2023

Keywords: Tiểu Áp Vương, type 2 diabetes, lower blood glucose

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) týp 2 là một trong những rối loạn chuyển hóa phổ biến nhất trên toàn thế giới và sự phát triển của nó chủ yếu là do sự kết hợp của hai yếu tố chính: khiếm khuyết bài tiết insulin của tế bào β tuyến tụy và sự giảm đáp ứng với insulin của các mô nhạy cảm với insulin [1]. Theo thống kê của Hiệp hội đái tháo đường quốc tế, năm 2015 thế giới có 415 triệu người mắc bệnh ĐTĐ týp 2 và dự đoán sẽ tăng lên 642 triệu người mắc ĐTĐ trong năm 2040 [2]. Tại Việt Nam, ước tính cứ 20 người Việt Nam thì có một người mắc bệnh ĐTĐ. Ngoài ra, số người tiền đái tháo đường cao gấp 3 lần số người mắc bệnh ĐTĐ [3]. Bệnh ĐTĐ týp 2 làm tăng nguy cơ biến chứng mạch máu lớn (như suy tim và bệnh tim mạch), biến chứng mạch máu nhỏ (bao gồm cắt cụt chi dưới, mù lòa, suy thận) và các cơn hạ đường huyết và tăng đường huyết [4]. Việc phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm và điều trị kiểm soát tốt glucose máu có ý nghĩa quan trọng nhằm đề phòng các biến chứng do bệnh gây ra. Điều trị ĐTĐ chủ yếu sử dụng các thuốc y học hiện đại kết hợp với việc thay đổi lối sống. Tuy nhiên, hầu hết các thuốc này khi dùng lâu dài hiệu quả điều trị giảm đồng thời có nhiều tác dụng không mong muốn. Vì vậy, việc nghiên cứu tìm kiếm các sản phẩm từ thảo dược có hiệu quả hạ glucose máu theo nhiều cơ chế khác nhau giúp cho việc điều trị đạt hiệu quả tốt hơn, hạn chế tác dụng không mong muốn của thuốc y học hiện đại là một nhu cầu cấp thiết hiện nay.

Viên nén Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương (TAV) được bào chế từ lá bằng lăng, đông trùng hạ thảo, đan sâm, tam

thất, curcumin, việt quất, đều là những dược liệu quý có nhiều tác dụng, trong đó nổi trội là tác dụng hạ glucose máu [5, 6]. Sự kết hợp các dược liệu với thành phần hoá học và cơ chế tác dụng khác nhau được kỳ vọng tạo nên tác dụng hiệp đồng, làm tăng hiệu quả điều trị [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: ***Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của TAV trên chuột nhắt trắng gây đái tháo đường type 2.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Viên nén Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương, do công ty cổ phần dược thảo công nghệ Nano hóa cung cấp, đạt TCCS. Trong mỗi viên nén trọng lượng 850 mg chứa chiết xuất lá bằng lăng (*Lagerstroemia Speciosa*) 200 mg; chiết xuất hỗn hợp Đan sâm (*Salvia miltiorrhiza*) và Tam thất (*Panax Pseudo-Ginseng*) 180mg; Nano Đông Trùng Hạ Thảo (*Cordyceps Militaris*) 100mg; Curcumin 95% 80mg; chiết xuất Việt quất (*Blueberry Extract*) 50mg, tổng 610 mg cao dược liệu, cùng các phụ liệu Isomalt, polyvinylpyrrolidone K30, cellulose vi tinh thể, magnesium stearat, talc, hydroxypropyl methyl cellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol 6000, iron Oxide Yellow. Viên nén được nghiền thành bột nhỏ bằng cối sứ, phân tán đều trong nước cất và cho chuột uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng để đánh giá tác dụng dược lý. Liều dùng được tính theo số mg cao dược liệu trong viên nén. Từ các dữ liệu khảo sát trong quá trình nghiên cứu bào chế viên nén, liều dự kiến có tác dụng trên người là 2 viên/ngày, tương đương 1220mg/người/ngày hay 24,4 mg/kg/ngày được lấy làm cơ sở để tính liều cho nghiên cứu. Liều trên chuột cống (hệ số quy đổi là 6,2 lần tính từ liều

trên người) [8] là 151,28 mg/kg, làm tròn 150 mg/kg được lấy làm mức liều cơ sở cho nghiên cứu.

2.2. Hóa chất

Streptozotocin, S0130, CAS number 18883-66-4 (Sigma Aldrich, USA). Gliclazid, G-2167-5G, CAS number 21187-98-4 (Sigma Aldrich, USA). Rat Insulin ELISA Kit, Catalog number 90010 (Crystal Chem USA). Nguyên liệu, hóa chất dùng làm hỗn hợp dầu Cholesterol, và làm thức ăn giàu năng lượng chất béo: Pure cholesterol (CAS number 57-88-5, Sigma, Singapore); cholic acid (CAS number 81-25-4, Sigma, Singapore); 5-Propyl-2-thiouracil (PTU, CAS Number 2954-52-1, Sigma, Singapore); dầu lạc (Ngư Quỳnh, Việt Nam), dầu dừa (Vietcoco, Việt Nam), D-Fructose (CAS number 57-48-7, Trung Quốc), Mỡ lợn (Jett Lard - Việt Nam), bột bắp Maizan (Công Ty TNHH TM Tân Nhất Hương, Việt Nam), Men bia Safale S-04 (Pháp), Calcium Carbonate (Trung Quốc).

2.3. Thiết bị, máy móc

Máy xét nghiệm sinh hoá Biochemical Systems International Srl, model 3000 Evolution (Ý). Que thử glucose máu và máy đọc kết quả One Touch Profile Metter do hãng Johnson & Johnson sản xuất. Máy Elisa 96 giếng - Thermo (Phần Lan). Máy ly tâm lạnh Universal 320 (Hettich - Đức). Bộ dụng cụ phẫu tích động vật nhỏ. Kim đầu tù cho chuột uống thuốc (Nhật Bản). Một số dụng cụ, thiết bị nghiên cứu khác.

2.4. Động vật nghiên cứu

Chuột cống trắng, dòng Wistar cả 2 giống, cân nặng 200 ± 20 g. Động vật do Ban động vật- Học viện Quân y cung cấp, nuôi dưỡng trong điều kiện phòng thí nghiệm 10 trước khi làm thí nghiệm.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Viện Đào tạo Dược - Học viện Quân y từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022.

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô, mỗi lô 10 con.

- Lô 1 (lô chứng): ăn chế độ ăn bình thường, uống nước cất.

- Lô 2 (lô mô hình): gây ĐTĐ type 2 + uống nước cất.

- Lô 3 (Gliclazid): gây ĐTĐ type 2 + uống Gliclazid liều 20mg/kg.

- Lô 4 (TAV-1): gây ĐTĐ type 2 + uống TAV liều 150 mg/kg/ngày.

- Lô 5 (TAV-2): gây ĐTĐ type 2 + uống TAV liều 300 mg/kg/ngày.

Gây đái tháo đường type 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu năng lượng và chất béo (chế độ HFD) kết hợp với streptozotocin (STZ) liều thấp, theo David Miaffo và cộng sự, 2020 [9]. Chế độ ăn HFD gồm cholesterol, dầu dừa, fructose, mỡ lợn, bột ngô, men bia, canxi cacbonat, trong đó có 30 % năng lượng từ chất béo, 70% năng lượng từ carbohydrate. Chuột được cho ăn chế độ ăn HFD trong 4 tuần liên tiếp. Sau đó, chuột được tiêm phúc mạc streptozotocin (STZ) 35mg/kg (pha trong citrate buffer 0,1M, pH 4,5). 72 h sau tiêm STZ, xét nghiệm glucose máu chuột. Những chuột có glucose máu ≥ 200 mg/dL được coi là bị ĐTĐ. Sau đó, chuột được uống nước cất hoặc thuốc thử (theo phân lô) liên tục trong 28 ngày, trong thời gian này các chuột gây ĐTĐ vẫn duy trì chế độ ăn HFD. Đánh giá cân nặng chuột, lượng thức ăn, nước uống, thể tích nước tiểu. Chuột được nhin ăn qua đêm, lấy máu toàn phần từ hốc mắt chuột định lượng glucose máu, insulin máu (insulin máu được đo bằng ELISA) - kit thử (Rat Insulin ELISA Kit - Crystal Chem USA). Các chỉ số được đánh giá tại các thời điểm To (ngay trước uống thuốc), và Tc (sau uống thuốc ngày cuối 1 giờ).

Tính toán một số chỉ số đánh giá sự kháng insulin, gồm:

+ HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin-resistance – chỉ số đánh giá cân bằng nội môi của sự kháng insulin):

$HOMA-IR = \text{glucose máu (mg/dL)} \times \text{insulin máu (}\mu\text{IU/mL)} / 405$

+ HOMA- β (homeostatic model assessment of pancreatic β -cell function - chỉ số đánh giá cân bằng nội môi của chức năng tế bào β tụy tạng):

$HOMA-\beta = 20 \times \text{insulin máu (}\mu\text{IU/mL)} / (\text{glucose máu (mMol/L)} - 3.5)$

+ QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index - chỉ số kiểm tra độ nhạy insulin định lượng):

$QUICKI = 1 / (\log \text{glucose máu (mg/dL)} + \log \text{insulin máu (}\mu\text{IU/mL)})$

+ DI (insulin disposition index – chỉ số sắp xếp Insulin):

$DI = HOMA-\beta / HOMA-IR$

Sau khi lấy máu xét nghiệm Glucose và Insulin, mổ chuột, tách nhanh lấy tụy làm mô bệnh học. Đánh giá các thay đổi về cân nặng tụy tụy (% so với cân nặng cơ thể). Tạng lấy ra được cố định ngay trong dung dịch formalin 10%. Tiến hành làm tiêu bản mô bệnh học nhuộm HE (hematoxylin & eosin) tụy của chuột. Tiêu bản mô bệnh học tụy của chuột được thực hiện và đọc kết quả tại khoa Giải phẫu bệnh pháp y - bệnh viện 103. So sánh giữa các lô về nồng độ glucose máu, insulin máu và các chỉ số đánh giá sự kháng insulin để rút ra kết luận về tác dụng của thuốc thử.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu: Các kết quả được trình bày dưới dạng Mean $\pm$ SD. Tính toán dựa theo phần mềm Microsoft excel. So sánh sự khác biệt giữa các lô sử dụng test One-way ANOVA (LDS test); so sánh sự khác biệt giữa các thời điểm trong cùng lô sử dụng test Paired Samples T test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Ảnh hưởng của TAV lên cân nặng, thức ăn và nước uống tiêu thụ của chuột

Bảng 1. Kết quả đánh giá cân nặng, thức ăn và nước uống tiêu thụ của chuột (n= 10 ở mỗi lô, Mean $\pm$ SD)

Lô chuột nghiên cứu	Cân nặng chuột (g)		Thức ăn tiêu thụ (g/kg thể trọng)		Nước uống tiêu thụ (ml/kg thể trọng)	
	To	Tc	To	Tc	To	Tc
Lô 1 (chứng) (1)	223,54 $\pm 15,01$	253,68 $\pm 12,43$	68,14 $\pm 8,96$	94,25 $\pm 8,42$	77,46 $\pm 9,28$	96,27 $\pm 10,43$
Lô 2 (mô hình) (2)	231,22 $\pm 21,18$	221,96 Δ $\pm 11,51$	79,54 $\pm 9,42$	186,37 Δ $\pm 21,42$	82,96 $\pm 8,68$	218,64 Δ $\pm 23,39$
Lô 3 (Gliclazid) (3)	229,88 $\pm 14,26$	246,89* $\pm 11,52$	73,65 $\pm 10,84$	124,38* $\pm 16,53$	86,91 $\pm 8,96$	148,65* $\pm 16,28$
Lô 4 (TAV-1) (4)	230,37 $\pm 15,54$	245,19* $\pm 12,83$	80,26 $\pm 9,75$	132,82* $\pm 18,67$	83,59 $\pm 9,28$	152,94* $\pm 13,83$
Lô 5 (TAV-2) (5)	233,07 $\pm 14,95$	248,32* $\pm 10,76$	75,41 $\pm 8,65$	128,36* $\pm 15,91$	84,56 $\pm 9,83$	141,75* $\pm 15,24$

$\Delta - p < 0,01$ so với (1); * – $p < 0,05$ so với (2)

Nhận xét:

- Tại thời điểm To (ngay trước khi cho uống thuốc), cân nặng, lượng thức ăn tiêu thụ và lượng nước uống tiêu thụ của chuột ở các lô gây ĐTĐ đường như đều cao hơn so với lô chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Tại thời điểm Tc (1h sau uống thuốc lần cuối), lô mô hình có cân nặng giảm, tiêu thụ nước uống và thức ăn tăng so với lô chứng với $p < 0,01$. Giảm cân nặng, tăng lượng

nước uống và thức ăn là ba triệu chứng lâm sàng điển hình của đái tháo đường typ 2, chứng tỏ chuột ở lô mô hình có biểu hiện rõ của đái tháo đường typ 2. Các lô có dùng thuốc (lô 3, 4, 5) có cân nặng tăng, tiêu thụ nước uống và thức ăn giảm so với lô mô hình ($p < 0,05$) chứng tỏ có sự cải thiện rõ rệt triệu chứng bệnh lý ở những lô dùng thuốc.

3.2. Ảnh hưởng của TAV lên Glucose máu và Insulin máu chuột

Bảng 2. Ảnh hưởng của TAV lên glucose máu và insulin máu chuột ($n=10$, Mean $\pm$ SD)

Lô chuột nghiên cứu	Glucose máu (mg/dL)			Insulin máu (μ IU/ml)		
	To	Tc	pc-o	To	Tc	pc-o
Lô 1 (chứng) (1)	93,51 $\pm$ 11,24	95,83 $\pm$ 12,01	$> 0,05$	35,94 $\pm$ 3,61	36,18 $\pm$ 3,42	$> 0,05$
Lô 2 (mô hình) (2)	253,68 Δ $\pm$ 26,15	306,68 Δ $\pm$ 31,75	$< 0,05$	23,14 Δ $\pm$ 2,57	18,35 Δ $\pm$ 2,56	$< 0,05$
Lô 3 (Gliclazid) (3)	249,92 Δ $\pm$ 24,61	145,96* $\blacktriangle$ $\pm$ 16,62	$< 0,05$	22,96 Δ $\pm$ 2,43	28,93* $\blacktriangle$ $\pm$ 2,38	$< 0,05$
Lô 4 (TAV-1) (4)	251,69 Δ $\pm$ 24,98	149,51* $\blacktriangle$ $\pm$ 15,86	$< 0,05$	23,01 Δ $\pm$ 2,56	27,36* $\blacktriangle$ $\pm$ 2,65	$< 0,05$
Lô 5 (TAV-2) (5)	250,82 Δ $\pm$ 25,36	141,75* $\blacktriangle$ $\pm$ 14,93	$< 0,05$	22,93 Δ $\pm$ 2,41	29,28* $\blacktriangle$ $\pm$ 2,91	$< 0,05$

$\Delta - p < 0,01$ so với (1); $\blacktriangle - p < 0,05$ so với (1); * $- p < 0,05$ so với (2)

Nhận xét:

- Tại thời điểm To (ngay trước khi cho uống thuốc), ở các lô gây ĐTĐ (từ lô 2 đến lô 5) nồng độ glucose máu chuột đều cao hơn và nồng độ Insulin máu đều thấp hơn so với lô chứng ($p < 0,01$). Nồng độ Glucose máu của chuột ở các lô gây ĐTĐ đều cao hơn 200 mg/dL, thể hiện rõ tình trạng đái tháo đường ở các lô gây bệnh lý.

- Tại thời điểm Tc (1h sau uống thuốc lần cuối), nồng độ glucose máu ở lô mô hình cao hơn so với thời điểm To ($p < 0,05$), đồng thời cao hơn so với lô chứng ($p < 0,01$); nồng độ Insulin máu ở lô mô hình thấp hơn so với thời điểm To ($p < 0,05$), đồng thời thấp hơn so với lô chứng ($p < 0,01$). Nồng độ glucose máu ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) thấp hơn so với thời điểm To ($p < 0,05$), đồng thời

thấp hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$), tuy nhiên vẫn còn cao hơn so với lô chứng ($p < 0,05$); nồng độ Insulin máu ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5) cao hơn so với thời điểm To ($p < 0,05$), đồng thời cao hơn so với lô mô hình ($p < 0,05$), tuy nhiên vẫn còn thấp hơn so với lô chứng ($p < 0,05$). Như vậy thuốc nghiên cứu có hiệu quả làm giảm rõ Glucose máu và tăng insulin máu trên mô hình thực nghiệm.

- So sánh giữa các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5), nồng độ glucose máu và nồng độ insulin máu chuột ở các lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Kết quả này chứng tỏ TAV ở 2 mức liều dùng có tác dụng tương đương với Gliclazid 20mg/kg.

3.3. Ảnh hưởng của TAV lên một số chỉ số đánh giá sự kháng insulin

Bảng 3. Ảnh hưởng của TAV lên một số chỉ số đánh giá sự kháng insulin (n=10 ở mỗi lô, Mean±SD)

Lô nghiên cứu	HOMA-IR	HOMA-β	QUICKI	DI
Lô 1 (chứng) (1)	4,39 ± 0,51	110,73 ± 15,85	0,309 ± 0,006	25,28 ± 3,94
Lô 2 (mô hình) (2)	6,32 ± 0,88	37,79 ± 5,23	0,292 ± 0,005	5,98 ± 0,86
Lô 3 (Gliclazid) (3)	4,45 ± 0,67	76,97 ± 10,43	0,302 ± 0,006	17,36 ± 2,41
Lô 4 (TAV-1) (4)	4,42 ± 0,58	74,56 ± 9,32	0,305 ± 0,004	16,65 ± 2,12
Lô 5 (TAV-2) (5)	4,36 ± 0,54	79,05 ± 9,91	0,307 ± 0,007	18,03 ± 2,38
Giá trị p	p ₂₋₁ < 0,05; p _{3,4,5-2} < 0,05; p _{3,4,5-1} > 0,05; p _{4,5-3} > 0,05; p ₄₋₅ > 0,05;	p ₂₋₁ < 0,001 p _{3,4,5-2} < 0,001; p _{3,4,5-1} < 0,01; p _{4,5-3} > 0,05; p ₄₋₅ > 0,05;	p ₂₋₁ < 0,05; p _{3,4,5-2} < 0,05; p _{3,4,5-1} > 0,05; p _{4,5-3} > 0,05; p ₄₋₅ > 0,05;	p ₂₋₁ < 0,001; p _{3,4,5-2} < 0,001; p _{3,4,5-1} < 0,01; p _{4,5-3} > 0,05; p ₄₋₅ > 0,05;

Nhận xét:

- Ở lô mô hình: chỉ số HOMA-IR cao hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và các lô dùng thuốc với $p < 0,05$. Chỉ số HOMA-β và DI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và các lô dùng thuốc với $p < 0,001$. Chỉ số QUICKI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và các lô dùng thuốc với $p < 0,05$.

- Ở các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5), các chỉ số HOMA-IR và QUICKI đều được hồi phục về tương đương so với lô chứng ($p > 0,05$), và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ở lô

mô hình ($p < 0,05$). Các chỉ số HOMA-β và DI ở các lô dùng thuốc tăng cao rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$), tuy nhiên vẫn còn khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p < 0,05$).

- So sánh giữa các lô dùng thuốc (lô 3, 4, 5), các chỉ số đánh giá sự kháng insulin ở các lô này không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Kết quả này chứng chứng tỏ TAV ở 2 mức liều dùng có tác dụng tương đương với Gliclazid 20mg/kg.

3.4. Sự thay đổi phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể**Bảng 4. Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (n=10 ở mỗi lô, Mean±SD)**

Lô nghiên cứu	Phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể (%)	% giảm so với (1)	% tăng so với (2)
Lô 1 (chứng) (1)	0,943 ± 0,058	-	-
Lô 2 (mô hình) (2)	0,521 ± 0,036	44,74 %	-
Lô 3 (Gliclazid) (3)	0,912 ± 0,065	3,19 %	75,19 %
Lô 4 (TAV-1) (4)	0,892 ± 0,054	4,99 %	71,92 %
Lô 5 (TAV-2) (5)	0,918 ± 0,072	2,66 %	76,15 %
Giá trị p	p ₂₋₁ < 0,01; p _{3,4-1} > 0,05; p ₄₋₃ > 0,05	-	-

Nhận xét:

- So với lô chứng (lô 1), chuột ở lô mô hình (lô 2) có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô mô hình (lô 2), chuột ở lô dùng Gliclazide 20 mg/kg (lô 3) và các lô

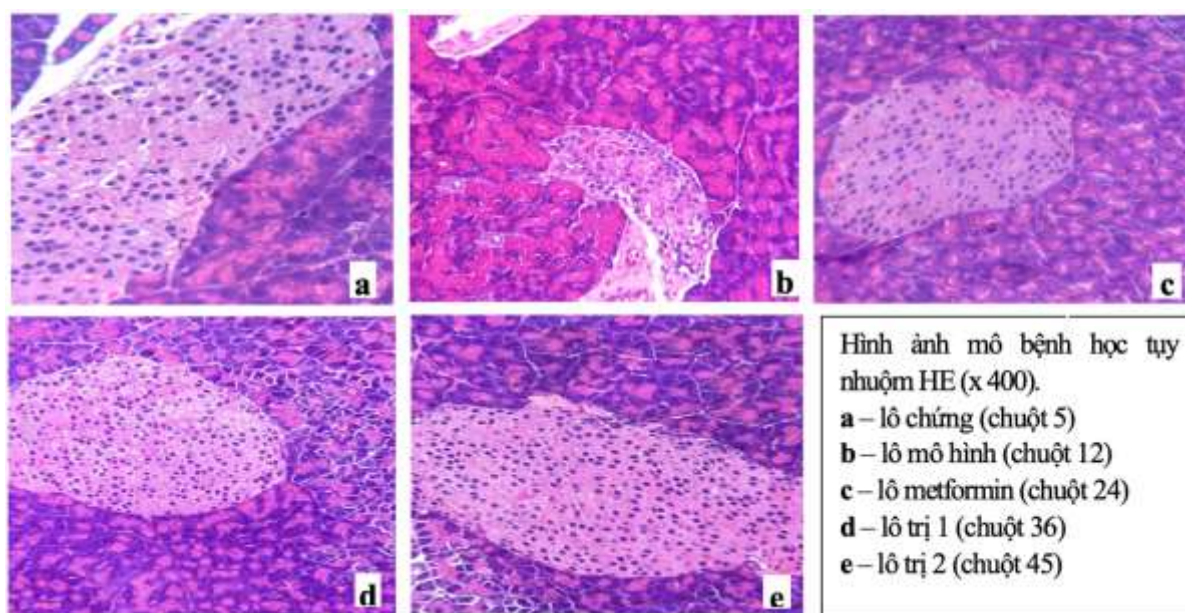
dùng TAV liều 1 (lô 4), liều 2 (lô 5) có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- So với lô chứng (lô 1), chuột ở lô dùng Gliclazide 20 mg/kg (lô 3) và các lô dùng TAV liều 1 (lô 4), liều 2 (lô 5) có phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể thấp

hơn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Gliclazide 20 mg/kg và TAV ở hai mức liều dùng đã làm tăng phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể trên chuột gây ĐTĐ typ 2 về mức tương đương so với chuột ở lô chứng ($p > 0,05$).

- So với giữa các lô 3, 4 và 5, phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể là tương đương ($p > 0,05$).

3.5. Hình ảnh mô bệnh học của tụy ở các lô chuột nghiên cứu



Hình ảnh nhu mô tụy với các tiểu thùy được ngăn cách bởi vách xơ mảnh. Các tuyến ngoại tiết chứa nhiều chất tiết màu hồng. Tiểu đảo Langerhans với các tế bào có bào tương sáng. Ở lô mô hình, tiểu đảo Langerhans của tụy có kích thước nhỏ hơn hẳn so với lô chứng cũng như so với các lô dùng thuốc. Ở các lô dùng thuốc, kích thước của tiểu đảo Langerhans được hồi phục về gần tương đương so với lô chứng.

IV. BÀN LUẬN

Đái tháo đường type 2 là bệnh đặc trưng bởi sự kháng insulin và sự suy giảm khả năng bài tiết insulin của tế bào β đảo tụy [10]. Mô hình đái tháo đường typ 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu năng lượng và chất béo (chế độ HFD) kết hợp với streptozotocin (STZ) liều thấp mô phỏng được cả 2 đặc trưng của bệnh đồng thời cũng

tương đồng về cơ chế và đặc điểm thường gặp của đái tháo đường typ 2 trên người. Thuốc đối chiếu là Gliclazid với mức liều 20 mg/kg, là thuốc có hiệu quả tốt với đái tháo đường typ 2 trên lâm sàng, được lựa chọn để so sánh trong nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở lô mô hình có sự hình thành đái tháo đường typ 2 rõ rệt với các biểu hiện tăng glucose máu, giảm insulin máu, các chỉ số đánh giá kháng insulin ở ngoại vi thay đổi rõ rệt theo xu hướng bệnh lý, các biểu hiện ăn nhiều, uống nhiều, gầy sút cân thể hiện rõ, kèm theo có tổn thương teo nhỏ tuyến tụy cũng như tiểu đảo Langerhans. Chế phẩm nghiên cứu thể hiện rõ tác dụng hồi phục các triệu chứng của đái tháo đường type 2 trên mô hình thực nghiệm, tương đương so với thuốc đối chiếu Gliclazid. Kết quả nghiên cứu cũng hoàn toàn phù hợp với thành phần của các dược

liệu trong viên nén TAV. Những dược liệu sử dụng trong viên nén TAV cũng đã được các tác giả báo cáo về tác dụng hạ glucose máu, sử dụng tốt trong đái tháo đường type 2 [5], [6]. Quá trình bào chế hiện đại để chiết xuất hoạt chất từ các dược liệu, cùng với sự phối hợp các dược liệu cho tác dụng hạ glucose máu, cho kết quả tốt trong hạ glucose máu được chứng minh trong nghiên cứu này. Kết quả đạt được là cơ sở cho việc sử dụng trong dự phòng và điều trị đái tháo đường typ 2 cũng như tiến hành các nghiên cứu sâu hơn.

V. KẾT LUẬN

Viên nén Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương liều 150 mg/kg/ngày và 300 mg/kg/ngày, trong 28 ngày, thể hiện rõ tác dụng hạ glucose máu trên chuột gây đái tháo đường typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozotocin liều thấp. Cụ thể làm hạ glucose máu, tăng insulin máu; hồi phục tế bào β đảo tụy và hồi phục độ nhạy của insulin (giảm chỉ số HOMA-IR, tăng các chỉ số HOMA- β , chỉ số QUICKI và DI), tăng phần trăm khối lượng tụy so với khối lượng cơ thể; giảm các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, gầy sút cân. Các tác dụng này của viên nén Nano Đông Trùng Hạ Thảo Tiểu Áp Vương tương đương so với Gliclazid 20 mg/kg/ngày.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin được bày tỏ sự cảm ơn chân thành tới Bộ môn Dược lý – Học viện Quân Y đã tạo điều kiện để chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation; 2015.
3. The growing burden of diabetes in Viet Nam. Accessed July 25, 2022. <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/the-growing-burden-of-diabetes-in-viet-nam>
4. Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2016). Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ (Clinical research ed.)*, 352, i1450.
5. Đỗ Tất Lợi (2022). Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Hồng Đức.
6. Choudhury, H., Pandey, M., Hua, C. K., Mun, C. S., Jing, J. K., Kong, L., Ern, L. Y., Ashraf, N. A., Kit, S. W., Yee, T. S., Pichika, M. R., Gorain, B., & Kesharwani, P. (2017). An update on natural compounds in the remedy of diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of traditional and complementary medicine*, 8(3), 361–376.
7. Ali, H., Ali, D., Almutairi, B. O., Kumar, G., Karga, G. A., Masi, C., & Sundramurthy, V. P. (2022). Synergistic Effect of Conventional Medicinal Herbs against Different Pharmacological Activity. *BioMed research international*, 2022, 7337261.
8. Nair, A. B., & Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*, 7(2), 27–31.
9. Miaffo, D., Ntchapda, F., Mahamad, T. A., Maidadi, B., & Kamanyi, A. (2020). Hypoglycemic, antidyslipidemic and antioxydant effects of *Vitellaria paradoxa* barks extract on high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetes rats. *Metabolism open*, 9, 100071.
10. American Diabetes Association (2017). Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. Clinical diabetes: a publication of the American Diabetes Association, 35(1), 5–26.

TÁN SỎI THẬN QUA DA ĐIỀU TRỊ SỎI THẬN TRÊN BỆNH NHÂN THẬN MÓNG NGỰA: NHÂN HAI TRƯỜNG HỢP SỎI THẬN TRÊN BỆNH NHÂN THẬN MÓNG NGỰA

Trần Quốc Hoà¹, Trịnh Nam Sơn¹

TÓM TẮT

Thận móng ngựa là dị tật bẩm sinh hay gặp nhất của hệ tiết niệu với tỉ lệ khoảng 1/400 trẻ sơ sinh. Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng sự ứ đọng nước tiểu trên thận là yếu tố nguy cơ khiến cho bệnh nhân thận móng ngựa dễ mắc sỏi thận hơn người bình thường. Sỏi thận là biến chứng hay gặp nhất của bệnh nhân thận móng ngựa. Tán sỏi thận qua da (PCNL) là phương án điều trị được lựa chọn cho trường hợp bệnh nhân thận móng ngựa có kích thước sỏi thận trên 2cm. Chúng tôi thông báo lâm sàng hai trường hợp sỏi thận ở bệnh nhân thận móng ngựa, được điều trị bằng phương pháp tán sỏi thận qua da, qua đó ghi nhận độ hiệu quả và tính an toàn của phương pháp này.

Từ khóa: Thận móng ngựa, tán sỏi qua da, PCNL.

SUMMARY

PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY IN HORSESHOE KIDNEYS GROUP: TWO CASES REPORT OF KIDNEY STONE IN HORSESHOE KIDNEYS GROUP

Horseshoe kidney is the most common congenital disorder of the kidneys occurring in

about 1/400 infants. Almost patients have no symptoms, but the urinary retention of the kidneys is the risk factor that makes patients with horseshoe kidney more susceptible to kidney stones. Kidney stones are the most common complication in patients with horseshoe kidney. Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) is the first line management in horseshoe kidney renal calculi that are larger than 2cm. We report two cases of kidney stones in horseshoe kidney patients who are treated by percutaneous nephrolithotomy procedure, thereby we acknowledge the safety and effectiveness of this procedure.

Keywords: Horseshoe kidney, percutaneous nephrolithotomy, PCNL.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thận móng ngựa là một dị tật bẩm sinh hay gặp trong các dị tật bẩm sinh của hệ tiết niệu, (Dhillon J, Mohanty SK, Kim T, Sexton WJ, Powsang J, Spiess PE. Spectrum of renal pathology in adult patients with congenital renal anomalies-a series from a tertiary cancer center.) với tỉ lệ 1/400 trẻ sơ sinh, ở nam giới cao gấp khoảng 2 lần nữ giới.¹ Tỉ lệ mắc bệnh cao hơn trong các trường hợp bệnh nhân có bất thường nhiễm sắc thể: khoảng 67% ở hội chứng Edward,² 14-20% ở hội chứng Turner³ và khoảng 1% ở hội chứng Down.⁴

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

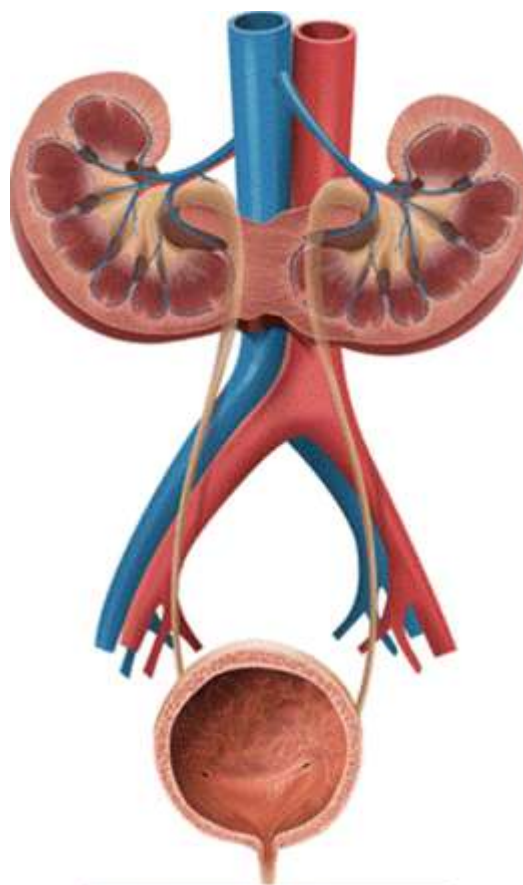
Chịu trách nhiệm chính: Trần Quốc Hoà

Email: bshoadhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 29/05/2023

Ngày duyệt bài: 19/06/2023



Hình 1. Thận móng ngựa

Trong thời kỳ phôi thai, thận nằm ở tiểu khung, sau đó di chuyển lên vị trí hố thận. Ở bệnh nhân thận móng ngựa, thận 2 bên dính nhau ở cực dưới (cầu nhu mô) nên khi di chuyển lên bị vướng mạch máu mạc treo tràng dưới, đồng thời do dính nhau ở cực dưới nên thận xoay kém, do đó tạo nên hình chữ U giống như móng ngựa. Cầu nhu mô thường nằm trước các mạch máu lớn, ở mức đốt sống thắt lưng L3-L5. Do thận xoay kém, niệu quản vị trí khúc nối bể thận nằm ở vị trí trên hơn và ngoài hơn bình thường. Cùng với sự bắc cầu của niệu quản qua cầu nhu mô, tạo nên vấn đề hay gặp ở bệnh nhân thận móng ngựa: đó là sự tắc nghẽn đường ra của nước tiểu ở khúc nối bể thận niệu quản. Bản thân thận móng ngựa hầu hết không gây triệu chứng, nhưng sự ứ đọng nước tiểu là yếu tố

nguy cơ khiến cho bệnh nhân thận móng ngựa dễ mắc sỏi thận hơn người bình thường. Các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh cũng là yếu tố gây sỏi thận ở những bệnh nhân này.⁵ Và vì thế, sỏi thận chính là biến chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân thận móng ngựa, với tỉ lệ từ 20-60%.^{5,6}

Điều trị sỏi thận ở bệnh nhân thận móng ngựa có nhiều phương pháp như: tán sỏi nội soi ngược dòng bằng ống soi mềm, tán sỏi ngoài cơ thể, tán sỏi qua da, phẫu thuật mở bể thận lấy sỏi. Do đặc điểm khúc nối bể thận niệu quản bị treo cao, việc đào thải sỏi ở các phương pháp tán sỏi ống mềm và tán sỏi ngoài cơ thể sẽ khó khăn hơn ở các bệnh nhân bình thường. Vì vậy, so với tán sỏi qua da, 2 phương pháp trên ít hiệu quả hơn, tuy nhiên cũng đã có những nghiên cứu điều trị

thành công bằng tán sỏi ống mềm hoặc tán sỏi ngoài cơ thể, với sỏi kích thước nhỏ hơn 2cm.^{7,8} Tán sỏi thận qua da được chỉ định cho những trường hợp sỏi > 2cm, hoặc thất bại sau điều trị bằng tán sỏi ống mềm hay tán sỏi ngoài cơ thể, có thể phải tán nhiều lần để giải quyết sỏi, với tỉ lệ sạch sỏi lên đến hơn 80%.⁹

Để có cái nhìn trực quan về áp dụng phương pháp tán sỏi thận qua da điều trị sỏi thận ở bệnh nhân thận móng ngựa, chúng tôi xin báo cáo nhân hai trường hợp bệnh nhân thận móng ngựa được điều trị sỏi thận tại khoa Ngoại tiết niệu, bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

II. THÔNG BÁO CA LÂM SÀNG

2.1. Ca lâm sàng số 1

Bệnh nhân Trịnh Ngọc B. , nữ, 63 tuổi (Mã hồ sơ: 2210271392).

Tiền sử tăng huyết áp có điều trị. Tiền sử ngoại khoa và gia đình chưa phát hiện bất thường. Bệnh nhân vào viện vì đau tức thắt

lưng 2 bên âm ỉ nhiều tháng, bên phải nhiều hơn bên trái không sốt, không đái buốt. Qua thăm khám thấy ấn đau tức thắt lưng 2 bên ưu thế bên phải, hố thận không đầy, không có dấu hiệu vỡ hông lưng, không có điểm đau niệu quản, nước tiểu trong.

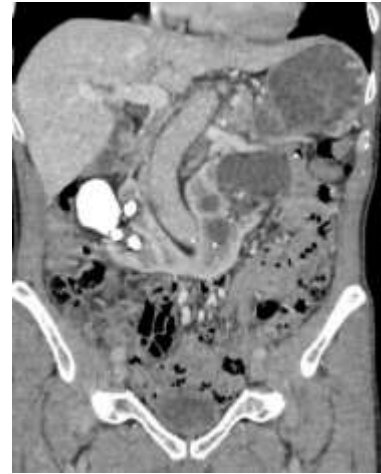
Xét nghiệm creatinin máu 118 $\mu\text{mol/L}$. Xét nghiệm nước tiểu cho thấy bạch cầu niệu 125 Leu/ μL , Nitrit niệu âm tính, nuôi cấy vi khuẩn nước tiểu âm tính. X-quang hệ tiết niệu cho thấy sỏi thận 2 bên. Siêu âm thấy hình ảnh thận móng ngựa, đài bể thận 2 bên giãn, đường kính trước sau bên phải 25mm, bên trái 20mm, có nhiều sỏi nằm rải rác các nhóm đài. Cắt lớp vi tính hệ tiết niệu cho thấy hình ảnh thận móng ngựa, đài bể thận 2 bên giãn, bên phải đường kính trước sau 36mm, bên trái 26mm. Trong bể thận phải có sỏi kích thước 50x32mm và nhiều sỏi rải rác các nhóm đài kích thước 1cm. Thận trái có sỏi bể thận 35x32mm, nhiều sỏi rải rác các nhóm đài kích thước 4mm.



Hình 2. X-quang hệ tiết niệu



Hình 3. Cắt lớp vi tính dạng hình đường bài xuất



Hình 4. Cắt lớp vi tính hệ tiết niệu - lát đứng ngang



Hình 5. Cắt lớp vi tính - lát đứng dọc



Hình 6. Cắt lớp vi tính hệ tiết niệu - lát cắt ngang

Nhận thấy trên cắt lớp vi tính hệ tiết niệu, đài bể thận phải giãn nhiều, sỏi bên phải kích thước lớn hơn, phù hợp với triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân, chúng tôi quyết định sẽ tiến hành phẫu thuật bên phải trước. Qua nhận định như hình 1.4 và 1.5 cho thấy có đường tiếp cận sỏi ở vị trí gần về cột sống, chúng tôi quyết định lựa chọn phương án tán sỏi thận qua da cho bệnh nhân, tư thế nằm sấp (sau khi đặt Catheter niệu quản). Chúng tôi sử dụng siêu âm để chọc kim và đặt đường hầm vào thận phải thành công, dùng Amplatz cỡ 18Fr, tiếp cận và tán vụn tối đa sỏi bể thận bằng Laser và bơm rửa lấy các

mảnh sỏi dưới áp lực 10-20 kPa. Với các viên sỏi nằm đài dưới, chúng tôi lấy sỏi đến tối đa có thể, do vị trí sỏi nằm rải rác và khó tiếp cận, việc giải quyết sạch sỏi trong các nhóm đài không được đặt ra mà ưu tiên giải quyết sỏi lớn bể thận gây tắc nghẽn. Trong mổ kiểm tra lại các nhóm đài thận bằng máy soi và bằng siêu âm không còn mảnh sỏi, thời gian phẫu thuật kéo dài 90 phút, trong mổ nước bơm rửa vào bể thận trong. Chúng tôi đặt 01 sonde JJ cỡ 7Fr vào niệu quản phải, đặt 01 dẫn lưu thận cỡ 14Fr qua đường hầm Amplatz. Tổng gian phẫu thuật là 180 phút.



Hình 7. Phim X-quang hệ tiết niệu sau mổ

Sau mổ 1 ngày, bệnh nhân được rút sonde tiểu, chụp lại phim X-quang hệ tiết niệu. Đối chiếu phim chụp sau mổ với trước mổ, viên sỏi lớn bề thận đã được xử lý hết, sonde JJ bên phải đúng vị trí. Bệnh nhân được cho ra viện sau mổ 2 ngày, và hẹn đến tái khám để rút ống sonde JJ sau 4 tuần và chuẩn bị xử lý sỏi thận trái. Tổng thời gian nằm viện (không tính ngày chuẩn bị mổ) là 3 ngày.

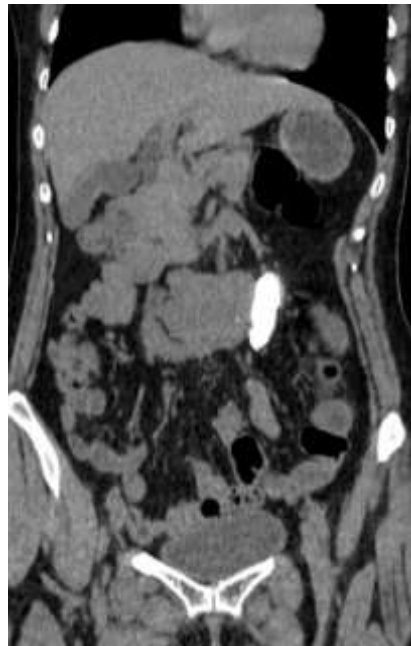
Sau ra viện bệnh nhân có đi tiểu ra nước tiểu hồng nhạt, triệu chứng này hết sau đó 3 ngày. Khi vận động bệnh nhân còn cảm thấy tức nhẹ ở vùng hông lưng phải. Sau rút sonde JJ 2 ngày, bệnh nhân đã sinh hoạt bình thường và không còn ghi nhận các triệu chứng khó chịu nào khác. Chúng tôi đã tư vấn và chỉ định chuẩn bị để xử lý sỏi thận bên trái cho bệnh nhân tuy nhiên do vướng bận công việc gia đình bệnh nhân chưa thể sắp xếp để tiến hành xử lý sỏi thận trái nên mới chỉ rút ống sonde JJ bên phải.

2.2. Ca lâm sàng số 2

Bệnh nhân Nguyễn Thị N. , nữ, 53 tuổi (Mã hồ sơ: 2302180141).

Tiền sử chưa phát hiện bất thường. Bệnh nhân tức âm ỉ thắt lưng bên trái cách 1 năm, không sốt, không đái máu, không đái buốt. Đợt này bệnh nhân vào viện vì đau thắt lưng trái tăng lên. Qua thăm khám thấy ấn đau thắt lưng bên trái không lan, không có dấu hiệu vỡ hông lưng, không có điểm đau niệu quản, nước tiểu trong.

Xét nghiệm máu và nước tiểu trong giới hạn bình thường, nuôi cấy vi khuẩn nước tiểu âm tính. X-quang hệ tiết niệu cho thấy sỏi thận 2 bên. Siêu âm thấy hình ảnh thận móng ngựa, đài bể thận 2 bên giãn, đường kính trước sau bên phải 25mm, bên trái 20mm, có nhiều sỏi nằm rải rác các nhóm đài. Cắt lớp vi tính hệ tiết niệu cho thấy hình ảnh thận móng ngựa, thận bên phải có vài sỏi nhỏ 5mm, đài bể thận bên trái giãn, có sỏi kích thước 49x22mm.



Hình 8. Cắt lớp vi tính đứng ngang



Hình 9. Cắt lớp vi tính đứng dọc



Hình 10. Cắt lớp vi tính hệ tiết niệu - lát cắt ngang

Trong trường hợp thứ 2 này, qua đánh giá phim cắt lớp vi tính, đường chọc kim vào bể thận trái tiếp cận sỏi thận nằm gần đường nách sau, có thể tiến hành tán sỏi qua da bằng tư thế nằm nghiêng phải, giảm thiểu các nguy cơ cho gây mê trong mổ. Chúng tôi đặt Cathter niệu quản trái, sau đó chuyển tư thế nghiêng phải, sử dụng siêu âm hướng dẫn để chọc kim và đặt đường hầm vào thận trái thành công, đặt qua Amplatz cỡ 18Fr, tiếp

cận và kiểm soát, tán sỏi bằng laser và lấy các mảnh sỏi dưới áp lực nước 10-20 kPa. Trường hợp này sỏi đúc khuôn liền khối, không có nhiều sỏi rải rác như trường hợp trước do đó chúng tôi kiểm soát và xử lý hết sỏi trong mổ. Siêu âm kiểm tra lại không thấy cản âm lớn, chúng tôi đặt 01 sonde JJ cỡ 7Fr vào niệu quản phải, đặt 01 dẫn lưu thận cỡ 14Fr qua đường hầm Amplatz. Thời gian phẫu thuật là 100 phút.



Hình 11. Tán sỏi qua đường hầm ở tư thế nằm nghiêng



Hình 12. Sỏi thận đang được tán bằng laser



Hình 13. Phim X-quang hệ tiết niệu sau mổ

Ngày đầu tiên sau mổ, lâm sàng ổn định, chúng tôi chỉ định rút sonde tiểu và chụp lại phim X-quang hệ tiết niệu. Đối chiếu phim chụp sau mổ với trước mổ, sỏi của bệnh nhân đã được xử lý hết và sonde JJ đúng vị trí. Ngày thứ 2 sau mổ, dẫn lưu thận ra nước tiểu

ánh hồng nhạt, lâm sàng bệnh nhân ổn định, chúng tôi chỉ định rút sonde dẫn lưu thận, cho bệnh nhân ra viện và hẹn tái khám để rút ống sonde JJ sau 4 tuần. Sau 4 tuần, bệnh nhân được rút JJ và sinh hoạt bình thường trở lại sau 2 ngày. Chúng tôi đã tư vấn về dị tật

bầm sinh thận móng ngựa cho bệnh nhân và hướng dẫn kiểm tra sức khỏe định kỳ để xử lý sớm các biến chứng về sau do di tật này gây nên.

III. BÀN LUẬN

Sỏi thận là biến chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân có thận móng ngựa. Có nhiều phương pháp điều trị sỏi thận ở bệnh nhân thận móng ngựa. Tán sỏi qua da được là phương pháp được lựa chọn để tiến hành điều trị cho các trường hợp sỏi thận >2cm, hoặc thất bại với phương pháp tán sỏi ống mềm hoặc tán sỏi ngoài cơ thể. Độ hiệu quả của phương pháp tán sỏi qua da trong phẫu thuật điều trị sỏi thận trên bệnh nhân thận móng ngựa được biết đến rộng rãi. Tỷ lệ sạch sỏi cao, như trong một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra: như của Ghoneimy và cộng sự là 85,7%,¹⁰ của Vikram Satav là 87,5%.¹¹

Trong di tật thận móng ngựa, thận nằm thấp và xoay trước so với giải phẫu bình thường gây khó khăn trong việc tìm đường tiếp cận sỏi. Các cơ quan lân cận có khả năng nằm phía sau thận, đặc biệt là đại tràng với tỷ lệ là 1%.¹² Cũng vì vị trí giải phẫu như vậy, đường hầm để tiếp cận sỏi do đó cũng sẽ dài hơn bình thường, dẫn đến việc xử lý và kiểm soát sỏi gặp nhiều khó khăn. Để tránh tổn thương đại tràng, cần lựa chọn đường vào kỹ lưỡng dựa trên phim cắt lớp vi tính. Ở bệnh viện Đại học Y Hà Nội, phim cắt lớp vi tính được đồng bộ trên hệ thống PACs, do đó việc dựng hình các lát cắt và các mặt phẳng được thực hiện dễ dàng, hỗ trợ cho việc lựa chọn đường vào và tư thế phẫu thuật, nâng

tính an toàn cho phẫu thuật. Ở ca lâm sàng thứ nhất, đường vào được lựa chọn ở gần về phía cột sống bệnh nhân hơn do đó, tư thế nằm sắp được sử dụng. Trong khi đó ở trường hợp thứ 2, đường vào lựa chọn nằm gần đường nách sau hơn, vẫn tránh được đại tràng, do đó, tư thế nằm nghiêng được chúng tôi sử dụng, giảm thiểu các nguy cơ cho gây mê hồi sức trong và sau phẫu thuật.

Giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân cũng là điều cần thiết. Bởi đặc điểm dễ tạo sỏi hơn bình thường của thận móng ngựa, bệnh nhân cần được hướng dẫn kiểm tra sức khỏe định kỳ để phát hiện sớm các biến chứng có thể xảy ra để xử trí kịp thời.

IV. KẾT LUẬN

Tán sỏi thận qua da là chỉ định điều trị thích hợp với những trường hợp sỏi thận trên thận móng ngựa có kích thước trên 2cm, hoặc thất bại với phương pháp tán sỏi ống mềm hay tán sỏi ngoài cơ thể. Đây là phương pháp can thiệp ngoại khoa ít xâm lấn, đạt được độ hiệu quả và tính an toàn cao. Cần phối hợp với chẩn đoán hình ảnh để lựa chọn đường tiếp cận sỏi dựa trên phim cắt lớp vi tính dựng hình. Đồng thời cũng cần theo dõi kiểm tra sức khỏe định kỳ cho bệnh nhân để phát hiện sớm các biến chứng của thận móng ngựa để xử lý kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Natsis K, Piagkou M, Skotsimara A, Protogerou V, Tsitouridis I, Skandalakis P. Horseshoe kidney: a review of anatomy and pathology. Surgical and Radiologic

- Anatomy. 2014;36:517-526.
2. **Cereda A, Carey JC.** The trisomy 18 syndrome. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7(1):1-14.
 3. **Ranke MB, Saenger P.** Turner's syndrome. The Lancet. 2001;358(9278):309-314.
 4. **Bhattarai B, Kulkarni AH, Rao ST, Mairpadi A.** Anesthetic consideration in downs syndrome--a review. Nepal Med Coll J. 2008;10(3):199-203.
 5. **Evans WP, Resnick MI.** Horseshoe kidney and urolithiasis. The Journal of Urology. 1981;125(5):620-621.
 6. **Yohannes P, Smith AD.** The endourological management of complications associated with horseshoe kidney. The Journal of urology. 2002;168(1):5-8.
 7. **Ding J, Huang Y, Gu S, et al.** Flexible ureteroscopic management of horseshoe kidney renal calculi. International braz j urol. 2015;41:683-689.
 8. **Al Otay A, Sarhan O, Al Helaly A, et al.** S&T-42 DIFFERENT MANAGEMENT OPTIONS FOR HORSESHOE KIDNEY STONES: SINGLE CENTER EXPERIENCE. The Journal of Urology. 2016;195(4S):e325-e325.
 9. **Symons SJ, Ramachandran A, Kurien A, Baiysha R, Desai MR.** Urolithiasis in the horseshoe kidney: a single-centre experience. BJU international. 2008;102(11):1676-1680.
 10. **El Ghoneimy MN, Koder A, Emran AM, Orban TZ, Shaban AM, El Gammal MM.** Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys: is rigid nephroscopy sufficient tool for complete clearance? A case series study. BMC urology. 2009;9(1):1-6.
 11. **Satav V, Sabale V, Pramanik P, Kanklia SP, Mhaske S.** Percutaneous nephrolithotomy of horseshoe kidney: our institutional experience. Urology Annals. 2018;10(3):258.
 12. **Raj GV, Auge BK, Weizer AZ, et al.** Percutaneous management of calculi within horseshoe kidneys. The Journal of urology. 2003;170(1):48-51.

CỖ MẪU ĐỘNG VẬT TRONG NGHIÊN CỨU Y HỌC

Nguyễn Xuân Kiên¹, Đỗ Xuân Hai¹, Đào Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định cỡ mẫu động vật trong các nghiên cứu thử nghiệm y học. **Đối tượng và phương pháp:** các thiết kế nghiên cứu trên động vật thí nghiệm sử dụng post-hoc test trong thiết kế ANOVA với thiết kế nghiên cứu so sánh nhóm một chiều, các đối tượng giống nhau với các phép đo lặp lại và so sánh nhóm với phép đo lặp lại. **Kết quả:** với 3 phương pháp thiết kế nghiên cứu ở trên, cỡ mẫu lần lượt là $10/k + 1 \leq n \leq 20/k + 1$; $10/(r - 1) + 1 \leq n \leq 20/(r - 1) + 1$ và $10/kr + 1 \leq n \leq 20/kr + 1$. **Kết luận:** cỡ mẫu cho thiết kế so sánh, phép đo lặp lại và so sánh nhóm với các thử nghiệm trên động vật có thể chọn mẫu từ 5 - 7 cho mỗi nhóm nghiên cứu

Từ khóa: Nghiên cứu trên động vật, thiết kế nghiên cứu, cỡ mẫu

SUMMARY

SAMPLE SIZE CALCULATION FOR ANIMAL STUDIES IN MEDICAL RESEARCH

Objective: Determination of sample sizes for animals in medical studies. **Subject and method:** experimental animal study designs using post-hoc test in ANOVA design with one-way group comparison study design, similar subjects with repeated measurements and group comparison with repeat measurement again. **Result:** with the above 3 research design

methods, the sample size is $10/k + 1 \leq n \leq 20/k + 1$, respectively; $10/(r - 1) + 1 \leq n \leq 20/(r - 1) + 1$ and $10/kr + 1 \leq n \leq 20/kr + 1$. **Conclusion:** sample size for comparative design, repeated measurement back and group comparison with animal tests can sample from 5-7 for each study group.

Keywords: Animal research, study design, sample size

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu tiền lâm sàng (pre-clinical study) là nghiên cứu ở mức độ phòng thí nghiệm, tế bào hoặc động vật và là điều kiện bắt buộc trước khi thực hiện nghiên cứu lâm sàng. Hằng năm theo ước tính có khoảng 115 triệu động vật được sử dụng cho các thí nghiệm khác nhau, mặc dù các nghiên cứu trên động vật hiện nay đều tuân thủ nguyên tắc 3Rs (thay thế, giảm thiểu và tinh chỉnh) theo đạo luật về động vật (ASPA) năm 1986, sửa đổi 2012.

Việc xác định cỡ mẫu trong các nghiên cứu lâm sàng ở người đã được xây dựng hoàn chỉnh nhưng cỡ mẫu trong các nghiên cứu trên động vật vẫn chưa được mô tả đầy đủ trong các tài liệu đã xuất bản [1]. Hiện nay việc xác định cỡ mẫu thí nghiệm trên động vật gặp nhiều khó khăn do nhiều thông tin nghiên cứu thường không có sẵn trong tài liệu hoặc rất khó ước lượng... để xác định kích thước hiệu ứng (Cohen's d effect-size), sức mạnh thống kê (1-beta), giảm thiểu nguy cơ sai lầm Type I, type II... Một phương pháp đã được các nhà nghiên cứu sử dụng đó sử dụng post-hoc test trong thiết kế ANOVA, qua đó phạm vi bậc tự do (DF) có thể chấp

¹Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thanh Tùng

Email nhận phản hồi: doxuanhai@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/05/2023

Ngày phản biện khoa học: 25/05/2023

Ngày duyệt bài: 15/06/2023

nhận được đối với số hạng sai số trong phân tích phương sai (ANOVA) là từ 10 đến 20 [2], [3]. Vì vậy, mục đích của nghiên cứu này nhằm xác định số lượng động vật tối thiểu và tối đa trong các thử nghiệm y học với động vật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Bao gồm các thiết kế nghiên cứu trên động vật thí nghiệm sử dụng post-hoc test trong thiết kế ANOVA đơn biến hay so sánh cặp hàng loạt nhiều phân nhóm.

2.2. Phương pháp

Sử dụng các thiết kế ANOVA trong nghiên cứu thử nghiệm trên động vật nhằm đưa ra số lượng động vật nhỏ nhất và lớn nhất trong mỗi nhóm động vật nghiên cứu gồm:

- Thiết kế 1: so sánh nhóm ANOVA một chiều [3]

$DF = N - k = kn - k = k(n - 1)$, trong đó N = tổng số động vật, k = số nhóm và n = số động vật mỗi nhóm.

- Thiết kế 2: Các đối tượng giống nhau và các phép đo lặp lại ANOVA [3]

Với thiết kế này chỉ một nhóm đối tượng tham gia và các phép đo được lặp lại:

$DF = (N - 1)(r - 1)$, trong đó N = tổng số động vật và r = số lần đo lặp lại.

- Thiết kế 3: So sánh nhóm, lặp lại [3]

Thiết kế này có 2 DF: DF_1 lỗi giữa chủ thể và DF_2 lỗi bên trong chủ thể:

$DF_1 = N - k = kn - k = k(n - 1)$ và $DF_2 = (N - k)(r - 1) = (kn - k)(r - 1) = k(n - 1)(r - 1)$

$DF = DF_1 + DF_2 = k(n - 1) + k(n - 1)(r - 1) = k(n - 1)(1 + r - 1) = kr(n - 1)$, trong đó: N = tổng số động vật, k = số nhóm, n = số động vật mỗi nhóm và r = số lần đo lặp lại

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- Kết quả thiết kế nghiên cứu so sánh ANOVA một chiều: Từ phương pháp trên cho thấy cỡ mẫu trong thiết kế này là $n = DF/k + 1$, DF trong khoảng 10 – 20 được số lượng động vật mỗi nhóm: $10/k + 1 \leq n \leq 20/k + 1$.

Như vậy, với một thử nghiệm tác động lên quá trình liền thương với 3 nhóm thử nghiệm thì cỡ mẫu động vật mỗi nhóm sẽ là $10/3 + 1 \leq n \leq 20/3 + 1$ hay $4 \leq n \leq 8$. Từ đó sẽ tính được cỡ mẫu nghiên cứu của thiết kế này sẽ là $15 \leq n \leq 24$ động vật nghiên cứu.

- Kết quả thiết kế các phép đo lặp lại ANOVA: từ phương pháp trên cỡ mẫu được tính $n = DF/(r - 1) + 1$, với DF trong khoảng 10 – 20 được số lượng động vật $10/(r - 1) + 1 \leq n \leq 20/(r - 1) + 1$. Như vậy thiết kế đo lặp lại này tác động lên quá trình liền thương tại các thời điểm 3 ngày, 7 ngày 14 ngày thì kích thước mẫu là $10/(3 - 1) + 1 \leq n \leq 20/(3 - 1) + 1$ hay $6 \leq n \leq 11$ và tổng cỡ mẫu là $18 \leq n \leq 33$ động vật nghiên cứu.

- Kết quả thiết kế so sánh nhóm và lặp lại: với thiết kế này cỡ mẫu ước tính là $n = DF/kr + 1$, tương tự với DF từ 10 – 20 thì số lượng động vật là $10/kr + 1 \leq n \leq 20/kr + 1$. Như vậy thiết kế nghiên cứu nhằm mục đích so sánh 3 nhóm điều trị với 3 phép đo lặp lại về quá trình liền vết thương ngày 3,7 và 14 thì kích thước mẫu mỗi nhóm là $10/(3 \times 3) + 1 \leq n \leq 20/(3 \times 3) + 1$ hay $2,1 \leq n \leq 4,2$. Như vậy số động vật là $6 \leq n \leq 12$

IV. BÀN LUẬN

Sử dụng động vật trong nghiên cứu có vai trò quan trọng trong y khoa nói riêng và các ngành khoa học nói chung, bởi vì động

vật có đặc điểm cấu tạo và nhiều đặc điểm hành vi giống người. Các nghiên cứu gần đây về DNA cho thấy tinh tinh giống bộ gen người 99% và chuột là 98%, nên chuột thường được ưu tiên trong các nghiên cứu y học. Bên cạnh đó chuột có tuổi thọ ngắn, sinh sản nhanh, nhiều và rẻ tiền thuận lợi cho các nghiên cứu trong y học. Mặc dù có nhiều lợi ích trong việc tìm hiểu các phương pháp điều trị mới, vacxin và các thử nghiệm tiền lâm sàng... nhưng sử dụng động vật trong nghiên cứu y học đòi hỏi phải đáp ứng nguyên tắc về khoa học nhân đạo đối xử với động vật [2], [4]. Năm 1959, tác giả Russell và Burch đã đưa ra nguyên tắc 3R - nguyên tắc 3 giảm gồm thay thế, giảm thiểu và sàng lọc, nguyên tắc này đã được bổ sung năm 2012 đòi hỏi các nghiên cứu trên động vật phải đáp ứng được khía cạnh đạo đức này. Vì thế sử dụng số lượng động vật nghiên cứu phù hợp có vai trò rất quan trọng nhằm đảm bảo nguyên tắc 3R và giữ được hiệu quả nghiên cứu nên đã có nhiều công bố về cỡ mẫu thử nghiệm trên động vật để có sự thống nhất trên toàn cầu.

Trong thời đại gần đây của y học dựa trên bằng chứng, các số liệu thống kê y sinh học ngày càng được giám sát chặt chẽ hơn. Một trong những vấn đề quan trọng mà một nhà nghiên cứu y sinh phải đối mặt trong giai đoạn thiết kế nghiên cứu là tính toán cỡ mẫu. Theo Jaykaran và cộng sự (2011) [5], có nhiều nghiên cứu tiêu cực được công bố trên các tạp chí y khoa Ấn Độ không cung cấp đầy đủ thông tin liên quan đến tính toán kích thước mẫu và khoảng tin cậy. Theo Tamar R Makin (2019) [6], tính toán cỡ mẫu không phù hợp là một trong các lỗi thống kê

chính thường gặp trong các nghiên cứu khoa học. Điều rất quan trọng là phải hiểu rằng phương pháp tính cỡ mẫu là khác nhau đối với các thiết kế nghiên cứu khác nhau và không thể sử dụng một công thức chung để tính cỡ mẫu cho tất cả các thiết kế nghiên cứu. Trong bài viết này, các công thức tính toán cỡ mẫu khác nhau được giải thích dựa trên các thiết kế nghiên cứu [6].

Với thiết kế nghiên cứu so sánh ANOVA một chiều thường sử dụng các nhóm tác động khác nhau lên cùng một mô hình nghiên cứu số lượng động vật cho một tác động là $10/k + 1 \leq n \leq 20/k + 1$. Đây là thiết kế thường sử dụng trong y học nhằm đánh giá hiệu quả của “yếu tố tác động” và so sánh giữa các yếu tố tác động đến mô hình nghiên cứu trên động vật. Với thiết kế này số lượng động vật thường từ 5 - 7 trong một nhóm tác động sẽ đạt được kích thước hiệu ứng và độ lệch chuẩn (độ biến thiên trong một mẫu của biến định lượng). Cùng quan điểm này tác giả Mead R. và cộng sự (2012) trong cuốn “Statistical principles for the design of experiments: applications to real experiments” đã đưa ra nguyên tắc thống kê trong thiết kế thí nghiệm qua đó cho thấy số lượng 5 – 7 động vật cho nghiên cứu so sánh là phù hợp [7].

Với thiết kế nghiên cứu các phép đo lặp lại ANOVA ước lượng động vật là $10/(r - 1) + 1 \leq n \leq 20/(r - 1) + 1$. Đây cũng là thiết kế thường được sử dụng trong thử nghiệm y học nhằm đánh giá một yếu tố tác động theo thời gian và động vật được giết tại từng thời điểm theo thời gian, cỡ mẫu sau khi tính toán từ 6 – 11 động vật. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Festing M.F. và cộng

sự: với thiết kế các phép đo lặp lại cỡ mẫu được tính toán khoảng 6 – 10 động vật [3], [4].

Với thiết kế so sánh nhóm và lặp lại cỡ mẫu ước lượng mỗi nhóm $10/kr + 1 \leq n \leq 20/kr + 1$. Thiết kế này cũng thường được sử dụng trong nghiên cứu thử nghiệm y học khi muốn đánh giá hiệu quả của nhiều yếu tố tác động với các phép đo lặp lại như trước, trong và sau điều trị, thường với phép đo này các nghiên cứu thường tính toán với $n = 3$, kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác [3], [4].

Các cách xác định cỡ mẫu cho ba thiết kế ANOVA này có thể áp dụng cho các nghiên cứu trên động vật mục đích xác định số lượng động vật tối thiểu và tối đa trong nghiên cứu, khi lựa chọn mẫu cần cân nhắc về mặt đạo đức và hạn chế về ngân sách, nhà nghiên cứu có thể chọn cỡ mẫu phù hợp cho nghiên cứu trên động vật theo kế hoạch của mình dựa trên các công thức đơn giản này [6].

V. KẾT LUẬN

Cỡ mẫu cho thiết kế so sánh, phép đo lặp lại và so sánh nhóm với các thử nghiệm trên động vật có thể chọn mẫu từ 5 - 7 cho mỗi nhóm nghiên cứu. Điều đó sẽ giúp đảm bảo kích thước hiệu ứng và nguyên tắc 3Rs về thử nghiệm trên động vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baker D., Lidster K., Sottomayor A., Amor S.** (2014). Two years later: journals are not yet enforcing the ARRIVE guidelines on reporting standards for pre clinical animal studies. *PLoS Biol.* 12(1):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001756>
2. **Festing M.F., Altman D.G.** (2002). Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR Journal.* 43(4):244 – 258. <https://doi.org/10.1093/ilar.43.4.244>
3. **Festing M.F.** (2006). Design and statistical methods in studies using animal models of development. *ILAR Journal.* 47(1):5–14. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.1.5>
4. **Charan J., Kantharia N.D.** (2013). How to calculate sample size in animal studies?. *J Pharmacol and Pharmacother.* 4(4):303. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.119726>
5. **Jaykaran, Saxena D., Yadav P. et al.** (2011). Negative studies published in medical journals of India do not give sufficient information regarding power/sample size calculation and confidence interval. *J Postgrad Med,* 57(2):176-7.
6. **Makin T.R., Orban de Xivry J.J.** (2019). Ten common statistical mistakes to watch out for when writing or reviewing a manuscript. *Elife,* 8:e48175.
7. **Mead R., Gilmour S.G., Mead A.** (2012). Statistical principles for the design of experiments: applications to real experiments. Cambridge, UK: Cambridge University Press.