

ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG SIÊU VI THỂ NHU MÔ GAN Ở NGƯỜI VIỆT BỊ PHƠI NHIỄM CHẤT ĐỘC DIOXIN MẠN TÍNH TRÊN KÍNH HIỂN VI ĐIỆN TỬ QUÉT

Lê Tài Thế¹, Lê Đức Mạnh¹,
Đặng Thành Chung², Trần Ngọc Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tổn thương siêu vi thể nhu mô gan ở người Việt bị phơi nhiễm chất độc Dioxin mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu này sử dụng mẫu sinh thiết gan từ 33 bệnh nhân đã phơi nhiễm với dioxin. Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang và sử dụng kính hiển vi điện tử quét (SEM) để phân tích. Quy trình chuẩn bị mẫu bao gồm rửa và cố định bằng dung dịch glutaraldehyde và acid osmic trước khi mạ phủ bằng vàng và quan sát kết quả trên SEM. **Kết quả:** Quan sát trên SEM cho thấy hình ảnh của tổn thương nhu mô gan ở tất cả 33 trường hợp. Các tổn thương chủ yếu là sự xâm nhập của các tế bào viêm ở các mức độ khác nhau. Hình ảnh thâm nhập của các dải xơ vào khoảng Disse, khoảng gian bào tế bào nhu mô gan. Đồng thời, còn thấy rõ sự thay đổi trong hình thái siêu vi thể của ty thể, và lưới nội chất. Đây là tổn thương điển hình của nhu mô gan do nhiễm độc dioxin. **Kết luận:** Qua quan sát trên SEM, phơi nhiễm mạn tính với Dioxin đã gây tổn thương tại gan, đặc biệt là tại khoảng Disse và các bào thể bào gan. Các tổn thương này chủ yếu do sự xâm nhập của các tế bào viêm và các dải xơ ở các mức độ khác nhau, và có sự thay đổi trong hình thái siêu vi thể của các bào quan gan. Đây là tổn thương điển hình của nhu mô gan do nhiễm độc Dioxin.

Từ khóa: Dioxin, tổn thương nhu mô gan, siêu vi thể, SEM.

SUMMARY

EVALUATION OF ULTRASTRUCTURAL LIVER TISSUE DAMAGE IN VIETNAMESE WITH CHRONIC DIOXIN TOXICITY USING SCANNING ELECTRON MICROSCOPY

Objective: To evaluate the ultrastructural liver tissue damage in Vietnamese with chronic dioxin toxicity. **Subjects and methods:** This study used liver biopsy samples from 33 patients exposed to dioxin. The research method was cross-sectional and analyzed using scanning electron microscopy (SEM). The sample preparation process included washing and fixation with glutaraldehyde and osmic acid solution before gold plating and observation under SEM. **Results:** SEM observation showed images of liver tissue damage in all 33 cases. The damage was mainly due to the infiltration of inflammatory cells at

different levels. The images showed the infiltration of fiber bands into the Disse space, the space between liver cells. At the same time, changes were observed in the ultrastructural morphology of mitochondria, and endoplasmic reticulum. These are typical liver tissue damage due to dioxin poisoning. **Conclusion:** Through SEM observation, chronic exposure to dioxin has caused liver tissue damage, especially in the Disse space and liver cells. This damage is mainly due to the infiltration of inflammatory cells and fiber bands at different levels, and there are changes in the ultrastructural morphology of liver cells. These are typical liver tissue damage due to dioxin poisoning.

Keywords: Dioxin, liver tissue damage, ultrastructure, SEM.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là một trong những quốc gia chịu ảnh hưởng nghiêm trọng của chiến tranh, đặc biệt là chịu tác động lâu dài, dai dẳng của chất độc màu da cam (Dioxin). Các kết quả nghiên cứu ở Việt Nam và thế giới cho thấy, chất độc Dioxin có khả năng gây tổn thương đa dạng và phức tạp trên tất cả các bộ máy sinh lý của cơ thể: gây ung thư da, tổn thương da; tổn thương gan, tổn thương hệ thống hô hấp, tuần hoàn, tiêu hóa, nội tiết, thần kinh; gây đột biến gen và nhiễm sắc thể, từ đó gây nên các dị tật bẩm sinh, các tai biến sinh sản [1] [2]. Viện Hàn lâm khoa học Quốc gia Mỹ đã công bố danh mục 14 bệnh, Bộ Y tế Việt Nam công bố danh mục 17 bệnh tật, dị dạng, dị tật do phơi nhiễm chất độc hóa học/dioxin. Đặc biệt, số nạn nhân là con, cháu và các đời sau của người bị nhiễm trong chiến tranh ở Việt Nam có thể lên đến hàng triệu người [3].

Chất độc da cam là một loại chất độc hoá học không màu, không tan trong nước, tan trong dầu diesel và các dung môi hữu cơ. Dioxin là tên gọi chung của một nhóm hàng trăm các hợp chất hoá học có tên khoa học là 2-3-7-8 tetra chloro dibenzo - dioxin, gọi tắt là 2,3,7,8 -TCDD. Đây là chất độc mạnh nhất mà loài người biết được cho đến nay và được tổng hợp lần đầu tiên năm 1957 [4]. Với đặc tính không hòa tan trong nước, khó thoái hóa nên trong môi trường bị ô nhiễm, dioxin lắng đọng trong đất, cặn bùn và tích trữ sinh học vào một số loại động vật có trong chuỗi thức ăn của con người. Khi xâm nhập vào cơ thể con người, dioxin tích lũy chủ yếu ở các mô mỡ trong cơ thể và đào thải rất chậm [5].

¹Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Dũng

Email: tranngocdung_gpb@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.5.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2023

Ngày duyệt bài: 11.7.2023

Vi thể, Dioxin là nguyên nhân chính gây phơi nhiễm mạn tính với các quần thể dân cư tại các khu vực bị ô nhiễm. Hay nói cách khác, các quần thể dân cư tại những khu vực này có nguy cơ cao mắc những bệnh lý do phơi nhiễm dioxin, đặc biệt là tổn thương gan. Nghiên cứu mô bệnh học tổn thương do phơi nhiễm mạn tính dioxin cho thấy, các thay đổi mô bệnh học không quá khác biệt so với các tổn thương bệnh lý khác thường gặp ở gan, không có tính chất đặc hiệu cho phơi nhiễm với dioxin. Các phát hiện mô học chính bao gồm các tổn thương gần các mạch, các dấu hiệu của viêm gan mạn tính thể tấn công, viêm gan mạn tính thể tồn tại [6].

Cho tới nay, hầu hết các nghiên cứu độc học trên động vật thực nghiệm đã cho thấy có những tổn thương hình thái học chắc chắn trên các tế bào nhu mô gan ở mức siêu cấu trúc. Các thay đổi ở mức siêu cấu trúc ở tế bào nhu mô gan phơi nhiễm cấp tính hoặc mạn tính dioxin từ các kết quả nghiên cứu thực nghiệm trên động vật, đã cho thấy có sự tương đồng của các tổn thương giữa người và động vật thực nghiệm. Vì thế, để làm rõ hơn các tổn thương gan ở mức độ siêu cấu trúc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá trên các đối tượng có phơi nhiễm với dioxin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các mẫu sinh thiết gan từ 33 bệnh nhân sinh sống lâu dài tại khu vực Sân bay Đà Nẵng và Sân bay Biên Hòa (không phân biệt giới tính) có xét nghiệm dương tính với dioxin trong thời gian từ 2009 đến nay. Tất cả các bệnh nhân đều được thân nhân và người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang.

Kỹ thuật tiến hành: Sử dụng kính hiển vi điện tử quét (SEM)

Địa điểm: Khoa Hình thái, Viện 69, Bộ tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

Quy trình chuẩn bị mẫu cho nghiên cứu trên kính hiển vi điện tử quét: Các mẫu sau khi sinh thiết được rửa dung dịch đệm cacodylate (pH 7,3) 2 lần. Cố định bằng dung dịch glutaraldehyde 2% trong đệm cacodylate pH 7,3 tỷ lệ 1/10). Thời gian 2 đến 3 ngày (tùy thuộc kích thước mẫu). Pha mẫu thành mảnh kích thước 1x1x2 mm. Rửa tiếp bằng đệm cacodylate 2 – 3 lần trong 1 giờ. Cố định lại bằng dung dịch acid osmic 1% trong đệm cacodylate pH 7,3: 1 giờ. Rửa tiếp bằng đệm cacodylate pH 7,3: 2 – 3 lần. Khử nước bằng chuyển liên tục qua các dung dịch cồn 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 15 phút/ dung dịch. Các mảnh mẫu sau

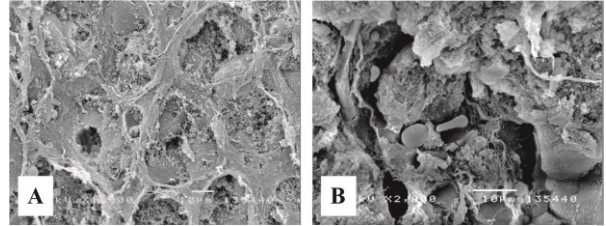
khí ngâm trong cồn 100%, được làm khô bằng thiết bị làm khô ở điểm tới hạn (Critical point drier – EMS850, Mỹ). Gắn mẫu trên đế bằng băng dính carbon hai mặt. Mạ phủ bằng vàng trên thiết bị bốc bay kim loại (JFC 1200 - JEOL - Nhật). Soi, đọc kết quả trên kính hiển vi điện tử quét (JSM 5410LV - JEOL - Nhật).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên các mẫu sinh thiết từ 33 người phơi nhiễm mạn tính với Dioxin thấy có các tổn thương rõ ràng đối với gan. Tất cả các trường hợp đều có các mức độ tổn thương gan khi quan sát trên SE.

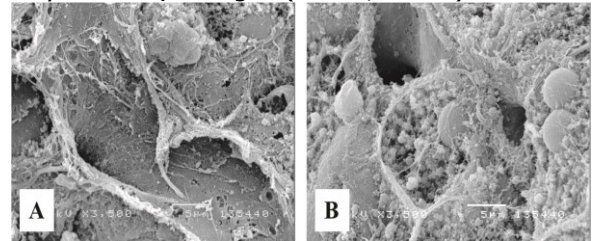
Các tổn thương cơ bản bao gồm tổn thương ở nhu mô gan trên các mặt cắt ở tĩnh mạch trung tâm, xoang tĩnh mạch nan hoa, và khoảng cửa.

Mặt cắt qua tĩnh mạch trung tâm là khoảng trống, bên trong được lót bởi cấu trúc phẳng của biểu mô nội mạc mạch, bắt gặp hình ảnh nhô cao ở phần nhân của các tế bào nội mạc. Xung quanh có các tế bào gan xếp sát nhau, thấy rõ các đường thông của tĩnh mạch nan hoa. Một số vị trí thấy rõ hình ảnh của các sợi, bó sợi collagen nằm ở khoảng giữa nội mạc và tế bào (Hình 1).

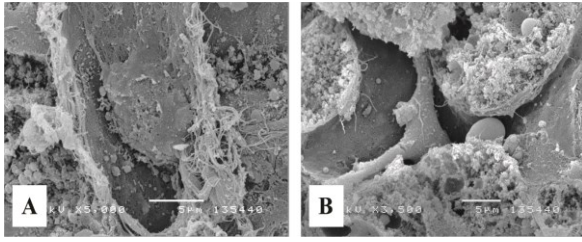


Hình 1. Hình ảnh các dải sợi bao quanh các tế bào gan. (A) SEM, x1000; (B) SEM, x2000

Mặt cắt qua xoang tĩnh mạch nan hoa là khoảng trống kích thước nhỏ, bao quanh bởi các tế bào gan. Bên trong thấy rõ bề mặt nhẵn của tế bào nội mạc, vùng nhân nhô cao hơn, đôi khi bắt gặp tế bào Kupffer nằm trong lòng mạch với các nhánh bào tương dài, ngắn bám vào bề mặt nội mạc mạch. Khoảng Disse thấy rõ, một số trường hợp thấy có các sợi collagen (Hình 2, Hình 3).



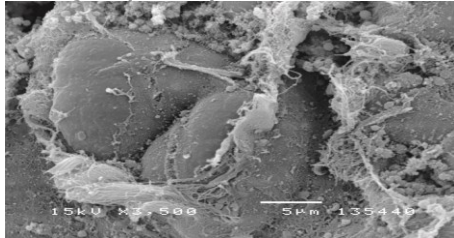
Hình 2. Hình ảnh cắt ngang qua tĩnh mạch nan hoa, quanh tĩnh mạch thấy rõ các bó sợi collagen (A) và tế bào Kupffer (B) SEM, x3500



Hình 3. Hình ảnh siêu cấu trúc của gan

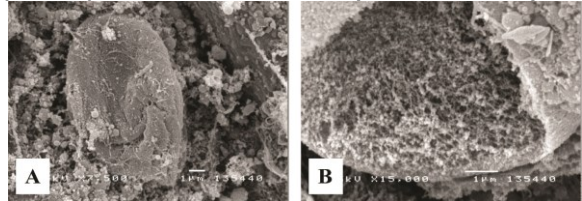
(A) Tế bào Kupffer nằm trong lòng mạch, các bó sợi collagen xâm lấn vào khoảng Disse. SEM, x5000; (B) Tế bào Kupffer nằm trong lòng mạch. SEM, x3500.

Mặt cắt qua khoảng cửa có cấu trúc phức tạp, với sự có mặt của tĩnh mạch cửa, động mạch gan. Ở tất cả các mẫu đều thấy có các sợi, bó sợi collagen (Hình 4).



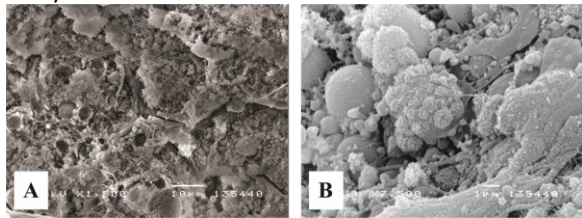
Hình 4. Hình ảnh bó sợi collagen thâm nhập vào khoảng gian bào của tế bào nhu mô gan. SEM, x3500.

Tổn thương cấu trúc tế bào gan thể hiện chủ yếu ở ty thể, và lưới nội chất (Hình 5, Hình 6).



Hình 5. Hình ảnh tổn thương ty thể ở tế bào gan

(A) Hình ảnh ty thể với màng ngoài bị biến dạng. SEM.x7500; (B) Hình ảnh mặt cắt qua ty thể. Màng bào quan, cấu trúc bên trong bào quan được tạo bởi chuỗi hạt mật độ dày đặc. SEM, x15000.



Hình 6. Hình ảnh tổn thương và thay đổi cấu trúc lưới nội chất và các ty thể

(A) Các tế bào gan nằm sát nhau, thấy rõ các thành phần nội bào: ty thể, glycogen, lưới nội bào không hạt tổn thương và thay đổi cấu

trúc. SEM, x1500; (B) Hình ảnh mặt cắt qua bào tương tế bào, thấy tổn thương và thay đổi cấu trúc của lưới nội bào hạt và các ty thể có kích cỡ khác nhau. SEM, x7500.

IV. BÀN LUẬN

Các kết quả nghiên cứu cấu trúc của 33 mẫu sinh thiết gan từ các bệnh nhân được xác nhận phơi nhiễm mạn tính với dioxin cho thấy những tổn thương đồng nhất nhu mô gan.

Phơi nhiễm mạn tính với dioxin, gây tác động căng thẳng, kéo dài với sự đáp ứng giải độc của tế bào gan, điều này, gây những thay đổi về hình thái siêu cấu trúc của tế bào gan, bao gồm ở ty thể, lưới nội chất mà đặc biệt được thừa nhận là các ty thể. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100 % (33/33) trường hợp quan sát trên SEM thấy các ty thể trong tế bào nhu mô gan có nhiều hình dạng khác nhau với có kích thước không đều, đôi khi gặp các ty thể có kích thước rất lớn cùng với những biến đổi ở màng dạng tạo nếp gấp và đứt tạo khe hở ở màng. Đây là một đặc điểm được thấy và được thừa nhận ở tất cả các nghiên cứu về phơi nhiễm mạn tính với dioxin trên động vật và trên người. Các biến dạng về màng ty thể được các tác giả trước đây nhắc đến và cho đây là một tiêu chuẩn thường gặp, là một trong các tổn thương nhiễm độc đối với những người phơi nhiễm với dioxin.

Theo kết quả nghiên cứu tổn thương ở gan khi cho thấy sự gia tăng mạng lưới nội chất trong tế bào gan và sự sưng tấy của các tế bào Kupffer, với sự gia tăng số lượng lysosome và các không bào. Có sự gia tăng nhẹ của các giọt lipid trong tế bào chất và các ty thể có kích thước khác nhau với dạng hình cầu đến hình elip. Các hạt nhân có đường viền tròn và nhiều hạt nhân chứa. Các bào quan khác của tế bào như mạng lưới nội chất, phức hợp Golgi và các tiểu thể được phân bố bình thường. Các hạt glycogen dày đặc khác nhau về số lượng và vị trí từ tế bào này sang tế bào khác Một số giọt lipid được bao quanh một phần hoặc hoàn toàn bởi ty thể. Các phức hợp Golgi và lưới nội bào không hạt phong phú hơn, lưới nội bào hạt phần lớn được sắp xếp song song [7].

Các kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Renate D.K và cộng sự (2013) [8] và phù hợp với nghiên cứu của Fenton Schaffner, M.D (1970) [9] và Barry J.C (1999) [10]. Theo tác giả Amreek Singh và cs (1995) nghiên cứu siêu cấu trúc và hoá sinh nhiễm độc gan chuột mạn tính với nhóm 2,4,4'-trichlorobiphenyl thấy rằng sự thay đổi siêu cấu

trúc trong tế bào gan bao gồm sự tăng sinh rõ rệt của lưới nội bào không hạt và sự gia tăng số lượng tiểu thể peroxisome và trong các giọt lipid. Harris và Bradshaw đã báo cáo sự tương đồng của lưới nội bào hạt và các ty thể ngưng tụ với mào phân bố không điển hình trong tế bào gan; ty thể cho thấy những thay đổi rõ rệt bao gồm kiểu đa hình, khổng lồ và dày đặc các hạt nổi bật.

V. KẾT LUẬN

Như vậy, quan sát trên SEM cho thấy hình ảnh của tổn thương nhu mô gan. Hình ảnh xâm nhập của các dải xơ vào khoảng Disse, khoảng gian bào tế bào nhu mô gan. Các tổn thương chủ yếu là sự xâm nhập của các tế bào viêm ở các mức độ khác nhau. Đồng thời thấy rõ những thay đổi trong hình thái siêu vi thể của ty thể, và lưới nội chất. Đây là tổn thương điển hình của nhu mô gan do nhiễm độc dioxin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **T.a., Tác hại của Chất độc Da cam và Dioxin tới sức khỏe con người.** US-Vietnam Dialogue group on Agent Orange/Dioxin, 2016.
2. **WHO;,,** Dioxins and their effects on human health. World Health Organization, 2016.
3. **Thanh, K.,** Đánh giá tác hại của chất độc da cam/dioxin do Mỹ sử dụng trong chiến tranh ở Việt Nam. Báo điện tử Đảng cộng sản Việt Nam;,, 2016.
4. **VAVA,** Đề cương tuyên truyền 60 năm chất độc da cam.pdf. 2021.
5. **Tùng, Đ.V.,** Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ hormon steroid trong nước bọt, sữa và huyết thanh trên những người sống tại vùng phổi nhiễm chất Da cam/dioxin ở Việt Nam., in sdh.hmu.edu.vn. Đại học Y Hà Nội: Hà Nội.
6. **Garabrant, D.H. and M.A. Philbert,** Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. Crit Rev Toxicol, 2002. 32(4): p. 233-57.
7. **Nishizumi, M.,** Light and electron microscope study of chlorobiphenyl poisoning. In mouse and monkey liver. Arch Environ Health, 1970. 21(5): p. 620-32.
8. **Kimbrough, R.D., R.E. Linder, and T.B. Gaines,** Morphological changes in livers of rats fed polychlorinated biphenyls: light microscopy and ultrastructure. Arch Environ Health, 1972. 25(5): p. 354-64.
9. **Fenton, S.,** The Structural Basis of Altered Hepatic Function in Viral Hepatitis. The American Journal of Medicine, 1970. 49.
10. **J.C;,, B.,** PCB congener 126-induced ultrastructural alterations in the. Elsevier-Toxicology, 1999. 136: p. 8.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TĂNG KHOẢNG TRỐNG ĐƯỜNG HUYẾT VÀ KẾT CỤC NỘI VIỆN Ở NGƯỜI BỆNH NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP CÓ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trần Thái Hưng¹, Trần Kim Trang¹, Nguyễn Thành Sang²

TÓM TẮT

Vấn đề: Có thể có mối liên quan giữa tăng đường huyết cấp tính với kết cục lâm sàng nội viện ở người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) bị nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp. Khoảng trống đường huyết (KTĐH) là một chỉ số mới được dùng để khảo sát mối liên quan này. **Mục tiêu:** Khảo sát mối liên quan giữa KTĐH và các kết cục lâm sàng nội viện trên người bệnh ĐTĐ nhập viện vì NMCT cấp. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu trên 100 bệnh nhân NMCT cấp có ĐTĐ tại khoa Tim mạch can thiệp Bệnh viện Chợ Rẫy (3/22- 9/2022). Khoảng trống đường huyết = đường huyết lúc nhập viện - (28,7 x HbA1c - 46,7) (mg/dL). Các yếu tố liên quan đến kết cục lâm sàng của bệnh nhân được xác định bằng hồi quy đa biến. Tương

quan giữa KTĐH và kết cục lâm sàng được xác định bằng phân tích tương quan Pearson. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 65,6 ± 11,2 tuổi. Nam giới chiếm 46%. KTĐH trung vị là 52,2 mg/dL (tứ vị: 39,0-94,4). KTĐH có mối tương quan mạnh (r=0,634, p<0,001) và là yếu tố tiên lượng biến cố tim mạch bất lợi ở người bệnh. Ngưỡng cắt tối ưu của KTĐH để dự đoán các biến cố tim mạch bất lợi là 56,9 mg/dL với độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu 85,9%, AUROC 0,926 (KTC 95% 0,874-0,978). **Kết luận:** Tăng KTĐH có liên quan đến gia tăng các biến cố tim mạch bất lợi. KTĐH nên được xem xét sử dụng như một chỉ số lúc nhập viện trong đánh giá ảnh hưởng của tăng đường huyết do stress cấp tính trên kết cục lâm sàng ở người bệnh NMCT cấp có ĐTĐ. **Từ khóa:** Khoảng trống đường huyết, kết cục lâm sàng nội viện, nhồi máu cơ tim cấp, đái tháo đường.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN AN ELEVATED GLYCEMIC GAP AND ADVERSE OUTCOMES IN DIABETIC PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Background: The association between acute

¹Đại học Y Dược TP.HCM

²Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thái Hưng

Email: tthung.chnoi20@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 8.5.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.6.2023

Ngày duyệt bài: 10.7.2023