

CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ CÁC TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Hoàng Văn Sơn¹

TÓM TẮT

Các kỹ thuật phân tử đóng vai trò rất quan trọng trong phát hiện các tác nhân gây bệnh. Chúng rất nhạy, đặc hiệu, cho kết quả nhanh hơn hẳn kỹ thuật kinh điển. Kỹ thuật phân tử xác định được các týp vi khuẩn, virus, tìm ra các chủng kháng thuốc, định lượng được vi khuẩn, virus, do đó nâng cao hiệu quả điều trị. Một số kỹ thuật có thể thực hiện ngay ở tuyến cơ sở, ở nơi cần chăm sóc (POCT). Trong các kỹ thuật phân tử, xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) được dùng phổ biến nhất, chủ yếu là các kỹ thuật PCR (phản ứng trùng hợp chuỗi). Hiện đại nhất là kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen (WGS).

SUMMARY

MOLECULAR DIAGNOSTICS OF PATHOGENS

The molecular techniques play very important role in the detection of pathogens. They are sensitive, specific, giving results much more quickly than classic techniques. The molecular techniques can type the bacteria and virus, identify drug - resistant species and determine bacterial and viral load, so, improve the treatment result. Some techniques can be performed in basic laboratory, as point-of-care testing (POCT). The nucleic acid amplification tests (NAATs) have been widely used, mainly

polymerase chain reactions (PCR). The more modern technique is whole genome sequencing (WGS).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ thập kỷ cuối thế kỷ 20 đến nay, các kỹ thuật phân tử ngày càng được sử dụng nhiều để xác định các tác nhân gây bệnh, hỗ trợ hoặc thay thế các kỹ thuật kinh điển. Do đó, việc tìm ra tác nhân gây bệnh càng thuận tiện, dễ dàng, nhanh chóng hơn, độ nhạy cao, chính xác hơn. Các kỹ thuật phân tử còn tìm ra các loại vi khuẩn, virus kháng thuốc, giúp tăng cường hiệu quả điều trị. Trong các kỹ thuật phân tử, chủ yếu sử dụng các xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAATs, Nucleic acid amplification tests).

II. CÁC KỸ THUẬT PHÂN TỬ

Bên cạnh các kỹ thuật kinh điển sử dụng kính hiển vi, nuôi cấy vi khuẩn, virus, các kỹ thuật phân tử ngày càng đóng vai trò rất quan trọng để tìm tác nhân gây bệnh. Sau đây là các kỹ thuật phân tử được áp dụng, từ các xét nghiệm khuếch đại acid nucleic đến giải trình tự toàn bộ hệ gen (whole genome sequencing, WGS):

2.1. Kỹ thuật PCR (Polymerase chain reaction, phản ứng trùng hợp chuỗi)

PCR, real-time PCR (PCR thời - thực), RT - PCR (reverse transcription polymerase chain reaction), real - time RT - PCR (rRT-PCR), nested PCR (PCR - tổ), multiplex PCR.

Các kỹ thuật PCR đóng vai trò chủ đạo, được sử dụng nhiều nhất để xác định các tác nhân gây bệnh. Kỹ thuật PCR đơn thuần

¹Hội Hóa sinh Y học VN

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Văn Sơn

Email: vsonhoang@gmail.com

Ngày nhận bài: 3-10-2023

Người phản biện khoa học: PSG.TS Nguyễn
Nghiêm Luật

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

dùng để tìm ra vi khuẩn, virus, ký sinh trùng; khi định lượng, phải dùng real - time PCR. Với virus ADN thì dùng PCR đơn thuần hoặc real - time PCR; với virus ARN, cần kỹ thuật RT - PCR để chuyển ARN thành ADN rồi khuếch đại ADN này, và định lượng (viral load) bằng kỹ thuật real -time RT - PCR. Kỹ thuật PCR-tổ làm tăng tính đặc hiệu của sự khuếch đại ADN.

Rất nhiều khoa xét nghiệm y học trên thế giới đã sử dụng thường quy các kỹ thuật PCR trong chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh, theo dõi kết quả điều trị, tìm ra các vi khuẩn, virus, ký sinh trùng kháng thuốc, phân biệt các chủng gây bệnh với chủng không gây bệnh, chẩn đoán các loại vi khuẩn không nuôi cấy được hoặc phát triển chậm như: mycobacterium, vi khuẩn kỵ khí, virus. Kết quả xét nghiệm thường nhạy hơn, đặc hiệu hơn các kỹ thuật thông dụng hiện nay. Ví dụ: khi nghiên cứu sốt rét, các tác giả Nawakama, Gomez - Escobar (2009), Rockett, Tozer, Peatay (2011) đã sử dụng kỹ thuật real - time PCR để định lượng plasmodium falciparum, có thể phát hiện được một ký sinh trùng trong 1 microlít máu, nhạy hơn hẳn dùng kính hiển vi (chỉ phát hiện 10-20 ký sinh trùng trong 1 microlít máu). Năm 2010, Szewczuk và cộng sự dùng kỹ thuật multiplex PCR (MT - PCR) để định lượng, xác định influenza. Năm 2013, Babady cùng multiplex PCR để tìm borderella pertussis, mycoplasma pneumoniae và chlamydia pneumoniae. Từ năm 2019, bùng phát toàn cầu dịch SARS-CoV-2, với nhiều biến thể liên tục xuất hiện, đây là virus ARN, không dùng được các kỹ thuật kinh điển. Nếu không phát hiện bệnh nhanh chóng để ngăn lây lan thì

nhân loại sẽ gặp nguy cơ lớn lao. Nên các kỹ thuật RT-PCR, real-time RT-PCR đã đóng vai trò vô cùng quan trọng.

2.2. LAMP (loop-mediated isothermal amplification)

Đây là một kỹ thuật khuếch đại đẳng nhiệt đơn giản, chỉ dùng 1 tube, chi phí không cao, khuếch đại được ADN và khi kết hợp với phiên mã ngược thì cũng phát hiện được ARN. Chỉ dùng nhiệt độ 63⁰ và 65⁰ trong 1 giờ, không cần máy luân nhiệt (thermocycler), có thể dùng bình điều nhiệt thông thường. Do đó, thích hợp với các nước đang phát triển vì không cần nhiều máy móc, chi phí không cao, lại nhanh chóng (thời gian luân vòng có khi chỉ cần 15 phút), có loại dùng được làm xét nghiệm tại nơi cần chăm sóc (POCT). Năm 2013, Mahony, Chong, Bulir dùng kỹ thuật LAMP đã phát hiện bệnh do virus hợp bào hô hấp (RSV, respiratory syncytial virus) trong 30 phút, kết quả phù hợp 100% với kỹ thuật RT - PCR. Bell, Selvarangan (2014), Hagelton, Gray (2015) đều đánh giá cao vai trò của LAMP trong chẩn đoán influenza A và B. Có thể dùng LAMP làm xét nghiệm sàng lọc do thầy thuốc tiến hành để chẩn đoán sớm một số bệnh nhiễm trùng như lao, sốt rét, nhanh và rẻ, tuy độ nhạy không bằng PCR.

2.3. SAMBA và NASBA

SAMBA (Simple amplification - based assay) là một kỹ thuật khuếch đại đẳng nhiệt, thường dùng để phát hiện influenza A và B, tương đương kỹ thuật RT - PCR, nhưng nhanh hơn từ 25 - 50%. NASBA (Nucleic acid sequence- based amplification) cũng là kỹ thuật đẳng nhiệt để chẩn đoán influenza A và B, parainfluenza, virus rubella, virus coxsackie.

2.4. PCR kết hợp với khối phổ và vi-dây (microarray)

Phải dùng kỹ thuật PCR trước, tiếp đến là khối phổ, đặc biệt là MALDI - TOF (Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry). Các kỹ thuật này đã được dùng để định typ các typ influenza của người và chim, nghiên cứu trong dịch SARS. Tuy nhiên, không được dùng thông dụng trong phòng xét nghiệm lâm sàng vì phức tạp, tốn kém.

2.5. Giải trình tự toàn bộ hệ gen (WGS, Whole genome sequencing).

Đây là kỹ thuật mới của genomics, rất nhạy và đặc hiệu, rất chính xác. Cần có cơ sở hạ tầng tốt, máy móc tự động hóa, quy trình kiểm chuẩn tốt, chuyên viên tin-sinh học để xử lý dữ liệu. Do đó, WGS sẽ phát triển mạnh, nhưng chưa dùng phổ biến trong xét nghiệm lâm sàng hiện nay.

Các kỹ thuật phân tử có giá trị cao, nhất là khi các kỹ thuật kinh điển (hiến vi, nuôi cấy) khó áp dụng, và càng quan trọng để tìm ra vi khuẩn, virus kháng thuốc, trong nghiên cứu vaccin. Vai trò của các kỹ thuật này càng nổi bật trong chẩn đoán, theo dõi điều trị HIV, CMV (Cytomegalovirus), virus Epstein - Barr, HBV, HCV, adenovirus, herpes virus, lao kháng thuốc, sốt rét kháng thuốc, SARS-CoV, influenza virus.vv... Nhờ kỹ thuật phân tử, việc nuôi cấy vi khuẩn, virus đã giảm bớt ở các khoa xét nghiệm lâm sàng.

III. CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ BỆNH LAO

Theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2022, trên thế giới có chừng trên 10 triệu trường hợp lao mới mắc, gây ra gần 2 triệu tử

vong hàng năm. Đó là do nhiều trường hợp lao kháng thuốc. Trong năm 2022, có tới 780.000 trường hợp lao đa kháng thuốc (MDRTB, multidrug-resistant tuberculosis), trong số này có 9% lao kháng rất nhiều thuốc (XDRTB, extensively drug resistant tuberculosis). MDRTB là lao kháng ít nhất với isoniazid và rifampicin, 2 thuốc chống lao cơ bản. XDRTB là lao kháng với 1 fluoroquinolone và 1 loại thuốc tiêm thể hệ 2 (amikacin, kanamycin hoặc capreomycin).

Các kỹ thuật phân tử đóng vai trò chủ đạo trong chẩn đoán sớm lao và lao kháng thuốc, đặc biệt ở các nước đang phát triển là nơi lao kháng thuốc đứng hàng đầu. Kỹ thuật phân tử hiện nay có thể sử dụng ngay tại nơi cần chăm sóc (POCT test), trực tiếp với bệnh phẩm của bệnh nhân, và xét nghiệm gen kháng thuốc của vi khuẩn lao. Các xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT, nucleic acid amplification test) phát hiện 10 đơn vị tạo khuẩn lạc trong 1ml đờm, thay thế việc nuôi cấy tốn thời gian (ít nhất 2 tuần). NAAT được dùng trực tiếp với bệnh phẩm, không cần xử lý, dễ dàng, nhanh chóng hơn nhiều so với nuôi cấy.

Hiện nay, WHO đã chấp nhận dùng 2 loại kỹ thuật phân tử của các công ty để xét nghiệm trực tiếp bệnh phẩm. Đó là: xét nghiệm Xpert MTB/RF (Công ty Cepheid, Mỹ) và xét nghiệm LPA (Line probe assays). Hiện có 4 sản phẩm LPA: INNO - LiPA Mycobacteria (Inno-genetics, Bỉ), Genotype MTBC (Hain Lifesciences, Đức), MDRTB plus (Hain Lifesciences), Nipro LPA (Nipro, Nhật Bản). Xét nghiệm LAMP (loop-mediated isothermal amplification) cũng đã được WHO chấp nhận. Bảng 1 nêu độ nhạy và đặc hiệu của các kỹ thuật phân tử trong chẩn đoán lao.

Bảng 1: Kỹ thuật phân tử chẩn đoán lao

Xét nghiệm	Lao phổi đờm dương tính		Lao phổi đờm âm tính		Lao ngoài phổi	
	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Xpert	98-100	>98	57-83	>99	53-95	98-99.6
LPA	93.4	85.6	chưa xác định	chưa xác định	chưa xác định	chưa xác định
LAMP	92.1	98.3	53.8	98.3	chưa xác định	chưa xác định

Xét nghiệm Xpert MTB/RIF phát hiện được lao và lao kháng rifampicin cùng lúc, có kết quả sau 2 giờ, là một test POCT hữu hiệu. Xét nghiệm INNO - LIPA và Genotype MTBC chẩn đoán phân biệt được các loại mycobacterium lao. Xét nghiệm MDRTB plus phát hiện mycobacterium cùng lúc với chủng kháng isoniazid và rifampicin, nhưng cả 3 loại LiPA này đều cho kết quả sau 1 ngày, không làm được ở phòng xét nghiệm ít trang bị. Xét nghiệm Nipro LPA phát hiện được lao kháng pyrazinamide, isoniazid, rifampicin và levofloxacin, rất hữu ích. Xét nghiệm LAMP của hãng Eiken Chemical ở Nhật (LoopAMP MTBC) rất tiện lợi, chỉ dùng 1 ống nghiệm, nhiệt độ 63°C đẳng nhiệt, sau 1 giờ ủ là đọc được, không cần máy phức tạp, thích hợp với các nước đang phát triển.

Mitarai, Kato, Ogata ở Nhật dùng xét nghiệm Nipro LIPA cho thấy: độ nhạy là 89,7%, độ đặc hiệu 96,0% khi phát hiện lao kháng pyrazinamide; độ nhạy và độ đặc hiệu

khi phát hiện lao kháng levofloxacin là 93% và 100%, phát hiện lao kháng rifampicin là 90,6% và 100%, phát hiện lao kháng isoniazid là 89,7% và 96,0%. Tóm lại, xét nghiệm NiproLIPA rất tốt.

Báo cáo năm 2013 của WHO đánh giá việc dùng xét nghiệm MTBDRsl (hãng Hain Lifesciences Đức) phát hiện lao kháng thuốc, kết luận là xét nghiệm này có độ đặc hiệu cao, độ nhạy vừa phải. Hillermann và cộng sự cũng cho rằng: xét nghiệm đó dễ thực hiện, có thể làm thông dụng, nhưng có hạn chế là độ nhạy thấp (38,5%) khi phát hiện kháng ethambutol. Xét nghiệm MTBDR plus (hãng Hain Lifesciences, Đức) dùng để phát hiện lao kháng thuốc có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 77% và 99% khi phát hiện kháng isoniazid (Drobniewski và cộng sự), 97% và 98% khi phát hiện kháng rifampicin, 92% và 99% khi phát hiện kháng rifampicin và isoniazid đồng thời (Drobniewski và cộng sự).

Bảng 2: Chẩn đoán phân tử lao và lao kháng thuốc

	Xpert	MTBDR plus	MTBDRsl	Nipro LPA
Chẩn đoán lao M.tuberculosis	+	+	+	+
Phát hiện kháng thuốc	RIF	RIF, INH	FQ, KAN, CAP, AMI, EMB	RIF, INH, LEV, PZA
XN trực tiếp bệnh phẩm	+	+	+	+
Thời gian	2h	6h	6h	6h
Nơi làm	Tất cả	TB/ Ref	TB/Ref	TB/Ref
Trang bị cần thiết	Có	Có	Có	Không
Chi phí/test	Thấp	Trung bình	Trung bình	Trung bình

Chú thích:

- RIF: Rifampicin
- KAN: Kanamycin
- INH: isoniazid
- CAP: Capreomycin
- FQ: fluoroquinolone
- AMI: amikacin
- PZA: pyrazinamide
- LEV: Levofloxacin
- EMB: ethambutol
- Tất cả: Các phòng xét nghiệm quận, tỉnh, tham chiếu
- TB: Phòng xét nghiệm tỉnh
- Ref: Phòng xét nghiệm tham chiếu

IV. CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ VIRUS ĐƯỜNG HÔ HẤP

Nhiều bệnh đường hô hấp do virus gây ra, nhất là virus influenza, virus gây viêm phổi. Tuy nuôi cấy virus là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, nhưng phức tạp, mất nhiều thời gian. Các xét nghiệm phân tử ngày càng được sử dụng rộng rãi, do độ nhạy và độ đặc hiệu cao, thời gian ngắn hơn, tuy chưa phải

hoàn hảo. Đó là các xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT). NAAT còn định typ, định lượng virus, phát hiện virus kháng thuốc. Các kỹ thuật chủ yếu được sử dụng là PCR, real-time PCR, multiplex PCR, trong đó RT-PCR phổ biến nhất.

Multiplex PCR, phát hiện được đồng thời nhiều loại virus đường hô hấp. Lziewicz, Thapa, Anninos dùng multiplex PCR phát hiện nhiều typ và dưới -typ virus gây influenza. Babady dùng multiplex PCR chẩn đoán đồng thời các loại virus gây bệnh đường hô hấp.

Các kỹ thuật LAMP đã được Nie, Roth (2014), Bell, Bonner (2014), Bell, Selvarangan (2014) dùng để xác định chính xác, nhanh chóng các virus influenza A và B. Năm 2014, Liu, Nian, Li dùng LAMP để phát hiện nhanh chóng virus A (H7N9). Cũng năm 2014, Shirato, Yano, Senba áp dụng kỹ thuật RT-LAMP để chẩn đoán chính xác MERS-CoV gây hội chứng hô hấp vùng Trung Đông, bùng phát ở Hàn Quốc, gây lo lắng toàn cầu.

Bảng 3: Các kỹ thuật NAAT chẩn đoán virus gây bệnh đường hô hấp

Virus đường hô hấp	Kỹ thuật chẩn đoán
Virus influenza	RT-PCR LAMP
Virus hợp bào hô hấp (RSV)	RT-PCR LAMP
Virus parainfluenza	RT-PCR
Coronavirus - SARS (SARS-CoV)	RT-PCR
Coronavirus - MERS (MERS-CoV)	RT-PCR LAMP
Enterovirus của người (HEV)	RT-PCR
Rhinovirus của người (HRV)	RT-PCR
Adenovirus của người (HAdV)	PCR
Bocavirus của người (HBoV)	PCR

V. CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ SARS-COV-2

Chẩn đoán phân tử đóng vai trò quyết định để phát hiện sớm virus SARS-CoV-2 và các biến thể của nó nhằm ngăn đại dịch phát

triển mạnh trên toàn cầu. Sau khi xuất hiện ở Trung Quốc cuối năm 2019, năm 2020 virus liên tục có các biến thể B.1.1.7 ở Anh, B.1.351 ở Nam Phi, B.1.617.2 ở Ấn Độ, rồi

năm 2021 là biến thể Omicron B.1.1.529. Phải có kỹ thuật phân tử mới phát hiện được. Theo Khosrow Adeli, Chủ tịch Liên đoàn Hóa lâm sàng và xét nghiệm Y học quốc tế (IFCC)(2023), chẩn đoán phân tử là thiết yếu để phát hiện bệnh. Bên cạnh các kỹ thuật RT-PCR, real-time RT-PCR, thì kỹ thuật RT-qPCR phát hiện SARS-CoV-2 giải trình tự toàn bộ hệ gen là rất quan trọng. Đồng thời, tiến hành chẩn đoán huyết thanh phát hiện kháng nguyên virus, kháng thể. Tiếp sau là các xét nghiệm hóa sinh, huyết học theo dõi điều trị bệnh. Đó cũng là ý kiến của Giovanni Ponti, Morria Maccaferri, Cristal Reuni (2020).

VI. KẾT LUẬN

Chẩn đoán phân tử ngày càng phát huy tác dụng trong chẩn đoán sớm, nhanh, chính xác, đặc hiệu, nhạy các tác nhân gây bệnh, nhất là vi khuẩn kháng thuốc đang tăng lên. Một số kỹ thuật làm được ở nơi cần chăm sóc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bell J, Bonner A, Cohen DW et al.** Multicenter clinical evaluation of the novel Alere TM i influenza A and B isothermal nucleic acid amplification test. *J clin Virol* 2014; 61: 81 – 86.
2. **Giovanni P, Moria M, Cristal R et al.** Biomarkers associated with CoVid-19 disease progression. *Critical reviews on*

clinical laboratory sciences 2020 ; 57: 6, 389-399.

3. **Giuseppe L.** Impact of SARS-CoV-2 variants and mutations on CoVid-19 diagnosis. *SARS-CoV-2 mutations. IFCC Webinar* 2023.
4. **Gullett JC, Nolte FS.** Quantitative nucleic acid amplification methods for viral infections. *Clin Chem* 2015; 61: 72-78.
5. **Kwong JC, Mc Callum N, Sintchenko V et al.** Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology* 2015; 47: 199 - 210.
6. **Mitarai S, Kano S, Ogata H et al.** Comprehensive multicenter evaluation of a new line probe assay kit for the indentification of mycobacterium species and detection of drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2012; 50:884 – 890.
7. **Noor KM, Shephard L, Bastian I.** Molecular diagnosis for tuberculosis. *Pathology* 2015; 47 : 250 – 256.
8. **Shirato K, Yano T, Senba S et al.** Detection of Middle-East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Virol J* 2014; 11: 139.
9. **Somerville LK, Ratnamohan VM, Dwyer DE, Kok J.** Molecular diagnosis of respiratory viruses. *Pathology* 2015; 47: 243 - 249.

UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN: CÁC DẤU ẤN SINH HỌC HUYẾT THANH, SINH THIẾT LÔNG, CÁC THAY ĐỔI PHÂN TỬ VÀ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH

Nguyễn Nghiêm Luật¹

TÓM TẮT

1) Các dấu ấn sinh học chính trong huyết thanh của ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) bao gồm alpha-fetoprotein (AFP), lens culinaris agglutinin-reactive AFP (AFP-L3), des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), protein Golgi 73 (GP73) và glypican-3 (GPC3).

2) Các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng của HCC bao gồm các tế bào khối u lưu thông (CTCs), DNA khối u lưu thông (ctDNAs), các RNA không mã hóa (ncRNAs) và các túi ngoại bào (EVs).

3) Các thay đổi phân tử trong HCC bao gồm đột biến gen khởi động telomerase (TERT) (>50%), đột biến TP53 và CTNNB1 (30%) và các phức hợp SWI/SNF liên quan đến tái cấu trúc nhiễm sắc thể (ARID1A, ARID1B, ARID2), bộ điều hòa con đường Wnt (AXIN, APC), bộ điều hòa thích ứng stress oxy hóa (NRF2, KEAP1) và con đường mTOR (TSC2, RPS6 và KA3) (<10%).

4) Các thuốc điều trị đích được FDA phê chuẩn để điều trị HCC tiến triển bao gồm các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) như Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Lenvatinib, thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng

trưởng nội mô mạch máu (VEGFR) như Ramucirumab, thuốc ức chế VEGF như Bevacizumab và sự kết hợp giữa thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICIs) và thuốc ức chế VEGF như Atezolizumab cộng với Bevacizumab.

5) Triển vọng trong tương lai: Hiện vẫn cần có các dấu ấn sinh học nhạy và đặc hiệu hơn để cải thiện khả năng phát hiện HCC ở giai đoạn sớm. Việc tích hợp các phương pháp điều trị đa ngành đối với HCC tiến triển và phát triển các kế hoạch điều trị cá nhân hóa dựa trên tình trạng bệnh của từng bệnh nhân sẽ góp phần vào sự tiến bộ của y học chính xác trong tương lai.

SUMMARY

HEPATOCELLULAR CARCINOMA: SERUM BIOMARKERS, LIQUID BIOPSY, MOLECULAR ALTERATIONS AND TARGETED THERAPY

1) Main serum biomarkers for hepatocellular carcinoma (HCC) include alpha-fetoprotein (AFP), lens culinaris agglutinin-reactive AFP (AFP-L3), des-gamma-carboxyprothrombin (DCP), Golgi protein 73 (GP73), and glypican-3 (GPC3).

2) Liquid biopsy biomarkers for HCC including circulating tumor cells (CTCs), circulating tumor DNA (ctDNA), noncoding RNAs (ncRNAs), and extracellular vesicles (EVs).

3) Molecular alterations in HCC including telomerase (TERT) promoter mutations (>50%),

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nghiêm Luật
ĐT: 0949300868

Email: LuatNn@gmail.com

Ngày nhận bài: 11-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

TP53 and CTNNB1 mutations (30%), and the SWI/SNF complex components related to chromatin remodeling (ARID1A, ARID1B, ARID2), Wnt pathway regulators (AXIN, APC), oxidative stress adaptation regulators (NRF2, KEAP1), and the mTOR pathway (TSC2, RPS6, and KA3) (<10%).

4) Targeted therapy drugs approved by the FDA for the treatment of advanced HCC, including the tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Lenvatinib, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) inhibitors such as Ramucirumab, VEGF inhibitors such as Bevacizumab, and the combination of immune checkpoint inhibitors (ICIs) and VEGF inhibitors such as Atezolizumab plus Bevacizumab.

5) Future perspectives: There is still a need for more sensitive and specific biomarkers to improve the detection of HCC at early stages. The integration of multidisciplinary treatment approaches for advanced HCC and the development of personalized treatment plans based on the disease status of each individual patient will contribute to the progress of the precision medicine in future.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là loại ung thư phổ biến thứ sáu trên thế giới, là nguyên nhân thứ ba gây tử vong liên quan đến ung thư và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của xơ gan [8]. Các yếu tố nguy cơ của HCC có thể gồm bệnh gan mạn, xơ gan do viêm gan virus C, viêm gan virus B, gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan liên quan đến rượu, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, viêm đường mật nguyên phát và thiếu hụt α 1-antitrypsin [6].

Các phương pháp điều trị HCC chủ yếu hiện nay là phẫu thuật cắt bỏ và ghép gan,

chỉ khả thi đối với các bệnh nhân ở giai đoạn rất sớm (0) và sớm (A). Tuy nhiên, phần lớn các ca HCC (65-70%) chỉ được chẩn đoán ở giai đoạn vừa hoặc nặng, việc điều trị kém hiệu quả.

Hiện nay, phương pháp giám sát HCC được WHO khuyến cáo gồm siêu âm ổ bụng (ultrasound) và AFP huyết thanh (tăng >20 ng/mL), có độ nhạy 63%, như vậy vẫn bỏ sót 37% các ca HCC [6]. Do đó, việc tìm ra các dấu ấn sinh học mới có độ nhạy và độ tin cậy cao để phát hiện sớm HCC là rất cần thiết [7]. Sinh thiết lỏng (liquid biopsy) là một kỹ thuật không xâm lấn, dễ thực hiện và có thể lặp lại, đang nổi lên như một ứng cử viên tiềm năng cho chẩn đoán sớm, dự đoán tiên lượng, theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện tái phát HCC [6].

Bài viết này cung cấp cái nhìn tổng quan về các dấu ấn sinh học sinh huyết thanh, sinh thiết lỏng, các thay đổi phân tử và điều trị đích HCC.

II. CÁC DẤU ẤN SINH HỌC HUYẾT THANH TRONG HCC

2.1. Alpha-fetoprotein (AFP)

Nồng độ AFP ở ngưỡng >20 ng/mL có độ nhạy chẩn đoán là 41-65% và độ đặc hiệu 80-94%. Hiện nay, việc giám sát HCC thường gồm sự kết hợp giữa siêu âm ổ bụng và AFP huyết thanh (>20 ng/mL), có độ nhạy 63%, như vậy vẫn bỏ sót 37% số ca HCC [6]. Khoảng 30% số bệnh nhân HCC, nồng độ AFP không tăng. Ngoài ra, nồng độ AFP cũng có thể tăng ở các bệnh khác ảnh hưởng đến gan như xơ gan, hoại tử và viêm gan mạn. AFP còn được sử dụng để tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị, tái phát và di căn của HCC [5].

2.2. Lens culinaris agglutinin-reactive AFP (AFP-L3)

Khi sử dụng tỷ lệ AFP-L3 so với AFP và giá trị cắt là 15%, độ nhạy chẩn đoán HCC lên tới 75% với độ đặc hiệu là 90%. Sử dụng tỷ lệ AFP-L3 kết hợp với AFP có thể làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện HCC. AFP-L3 cũng có thể sử dụng để tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị [5].

2.3. Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)

DCP còn được gọi là protein sinh ra do thiếu vitamin K II (PIVKA-II). DCP huyết thanh ở ngưỡng 60 mAU/mL có độ nhạy chẩn đoán HCC là 41,4% và độ đặc hiệu 90,9%. Khi sử dụng giá trị cắt cao hơn 40 mAU/mL, DCP có thể giúp phân biệt giữa HCC và xơ gan với độ nhạy 52% và độ đặc hiệu 87%. Nồng độ DCP tăng cũng tương quan với kích thước khối u lớn hơn, giai đoạn TNM, khả năng di căn hạch và sự di căn xa.

2.4. Golgi protein 73 (GP73)

GP73 là một protein xuyên màng được với số lượng lớn hơn trong viêm gan, nhất là ở HCC. GP73 được thấy với số lượng cao hơn đáng kể trong HCC so với xơ gan. Sử dụng giá trị ngưỡng là 10 đơn vị, GP73 có độ nhạy chẩn đoán HCC là 69% và độ đặc hiệu là 75%. Ở giai đoạn đầu của HCC, GP73 có độ nhạy phát hiện cao hơn so với AFP [5].

2.5. Glypican-3 (GPC3)

Glypican-3 (GPC-3) là một heparin sulfate proteoglycan khu trú trên bề mặt tế bào, có biểu hiện cao ở tế bào HCC. GPC-3 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn AFP, có thể do khoảng 70% HCC có biểu hiện cao của GPC-3 [5].

Các dấu ấn sinh học huyết thanh sử dụng để chẩn đoán HCC âm tính với AFP (AFP-negative HCC) có thể gồm DCP, AFP-L3 và GP-73.

Sự kết hợp 2 dấu ấn khối u AFP và AFP-L3 có thể làm tăng độ nhạy chẩn đoán HCC. Sự kết hợp AFP và DCP có thể giúp chẩn đoán phân biệt HCC với bệnh gan lành tính và làm tăng độ nhạy và đặc hiệu so với từng dấu ấn riêng lẻ.

Sự kết hợp 3 dấu ấn khối u AFP, AFP-L3 và DCP không chỉ giúp chẩn đoán mà còn giúp đánh giá mức độ nặng, theo dõi sự di căn hoặc tái phát của HCC sau điều trị và thời gian sống sót tổng thể (overall survival) ngắn hơn.

Sử dụng GALAD, một phân tích đa thông số dựa trên sự kết hợp 5 thông số, gồm AFP, AFP-L3 và DCP kết hợp với giới tính (Gender) và tuổi (Age), cho độ chính xác chẩn đoán HCC cao hơn rõ rệt so với sự kết hợp của 3 dấu ấn AFP, AFP-L3 và DCP [5].

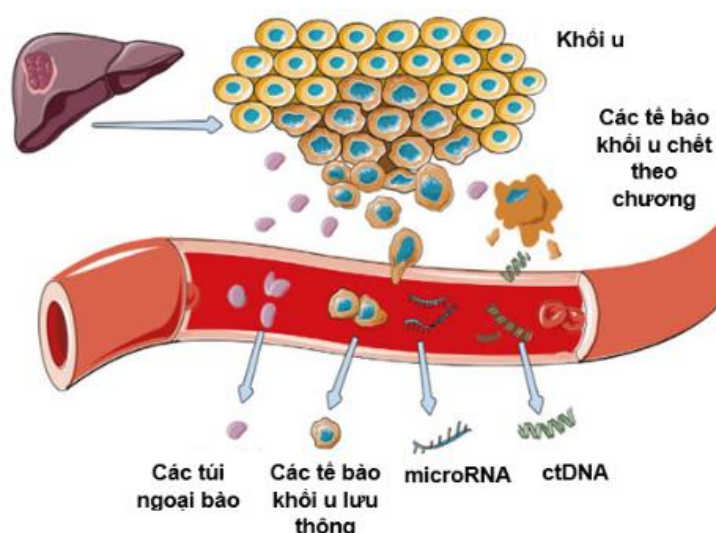
Bảng 1. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu ấn sinh học huyết thanh trong chẩn đoán HCC [5]

Các dấu ấn sinh học huyết thanh	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
AFP (>20 ng/mL)	41-65	80-94
AFP-L3	36-96	89-94
DCP (PIVKA II)	28-89	87-96
AFP+AFP-L3+DCP	71,2	88,3
GALAD	82,1	81,6
GP73	69	75
GPC3	50-72	40-53

III. CÁC DẤU ẤN SINH HỌC SINH THIẾT LỎNG TRONG HCC

Các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng trong HCC có thể gồm: các tế bào khối u lưu thông (circulating tumor cells: CTCs), các DNA

khối u lưu thông (circulating tumor DNAs: ctDNAs), các RNA không mã hóa (noncoding RNAs) và các túi ngoại bào (extracellular vesicles: EVs) (Hình 1).



Hình 1. Các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng trong HCC (Li Y, 2021 [3])

3.1. Các tế bào khối u lưu thông (CTCs)

Các tế bào khối u lưu thông (CTCs) là các tế bào ung thư được giải phóng từ khối u nguyên phát và di căn vào máu, với thời gian sống chỉ vài giờ. Các CTCs có thể được phân lập và phát hiện bằng kỹ thuật CellSearch, đã được FDA phê chuẩn. Kỹ thuật CellSearch có độ nhạy chẩn đoán HCC là 20-50%. Sử dụng ngưỡng 2 CTC/ 7,5 mL máu có thể phát hiện CTCs ở 41% bệnh nhân HCC trước phẫu thuật [6].

3.2. Các DNA khối u lưu thông (ctDNAs)

Các DNA khối u lưu thông (circulating tumor DNA: ctDNAs) là các DNA của tế bào ung thư được giải phóng vào máu, sợi kếp, có độ dài từ 0,18 đến 21 kb. Các kỹ thuật để phân tích ctDNA có thể gồm RT-PCR, PCR kỹ thuật số (digital PCR: dPCR), PCR kỹ thuật số giọt (droplet digital PCR) hoặc giải

trình tự thế hệ tiếp theo (next-generation sequencing: NGS) [7].

3.3. Các RNA không mã hóa (ncRNAs)

Các RNA không mã hóa (non-coding RNAs: ncRNAs) là các RNA không có vùng mã hóa, gồm các microRNA (miRNA), các RNA không mã hóa dài (long non-coding RNAs: lncRNAs) và các RNA vòng khép kín (circRNAs). Các miRNA (21-25 nucleotide) có vai trò trong sinh HCC, trong khi các lncRNA (>200 nucleotide) có vai trò trong tiến triển HCC. Các kỹ thuật phân tích các ncRNA lưu thông có thể gồm bộ kit để phân lập tổng số RNA từ huyết tương, sau đó xác định các loại RNA bằng các kỹ thuật RT-PCR, PCR kỹ thuật số, microarray, NanoString hoặc giải trình tự thế hệ tiếp theo (NGS) [7].

3.4. Các túi ngoại bào (EVs)

Các túi ngoại bào (extracellular vesicles: EVs) là các hạt được bao bọc bởi lớp kép

lipid, được giải phóng bởi các tế bào, được phân loại theo tỷ trọng và kích thước thành EVs nhỏ (<200 nm), hoặc trung bình/ lớn (>200 nm), trong đó các exosome có kích thước 60-120 nm. Các EVs có vai trò trong

sinh sôi, trốn thoát miễn dịch, tái phát và di căn của HCC. Các kỹ thuật phân lập EVs có thể gồm siêu ly tâm, lọc, kết tủa, sắc ký loại trừ kích thước, kết tủa, bắt giữ miễn dịch và kênh vi dẫn (microfluidics) [7] (Bảng 2).

Bảng 2. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng trong chẩn đoán HCC [3, 6, 7]

Các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
CTCs	56-67	95-98
ctDNAs	85-100	93-94
Methylated DNA	84-95	92-96
miRNA	85-90	80-87
lncRNA	82	87
EVs nhỏ (<200 nm) (exosome)	90	80
EVs trung bình và lớn (>200 nm)	81	47

IV. CÁC THAY ĐỔI PHÂN TỬ TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Các thay đổi phân tử trong HCC liên quan chủ yếu đến hai con đường truyền tín hiệu có liên quan đến tyrosine kinase là RAS/Raf/MEK/ERK và PI3K/AKT/mTOR. Ngoài ra, các đột biến dòng thân (somatic), sự thay đổi nhiễm sắc thể, sự thay đổi biểu sinh (epigenetic) và sự methyl hóa DNA (DNA methylation), cũng là những yếu tố gây nên sự mất điều hòa (de-regulation) các con đường tín hiệu, có thể là các đích điều trị (therapeutic targets) [1].

4.1. Telomerase

Telomerase là một enzyme nằm ở phần cuối của nhiễm sắc thể và kéo dài cấu trúc telomere với các đoạn lặp lại đặc biệt. Độ dài của gen telomere (TERT) ngắn lại sau mỗi lần phân chia tế bào. Trong HCC, sự khuếch đại gen TERT hoặc các đột biến ở vùng gen khởi động (promoter) gặp ở 58% số ca HCC.

4.2. Con đường tín hiệu TP53

Gen TP53 có vai trò điều hòa sự ổn định của bộ gen, chu kỳ tế bào và sự chết của tế

bào. Các đột biến gen TP53 được thấy ở hơn 30% số ca HCC.

4.3. Con đường tín hiệu Wnt

Các thay đổi phân tử của con đường Wnt xảy ra ở khoảng 37-66% số các ca HCC, liên quan đến sự sống sót, tăng sinh, di cư và xâm lấn của tế bào và do đó liên quan đến sự ác tính của HCC.

4.4. Con đường tín hiệu PIK3CA/mTOR

Con đường PIK3CA/mTOR có sự liên quan đến sự trao đổi chất, tăng sinh và sống sót của tế bào. Sự xóa gen PTEN và đột biến gen RPS6KA3 được thấy ở 7% và 4% số ca HCC, làm giảm hoạt động mTOR. Sự khuếch đại gen FGF19 và CCND1 cũng được thấy ở khoảng 10% số ca HCC.

4.5. Các phân tử điều hòa chất nhiễm sắc

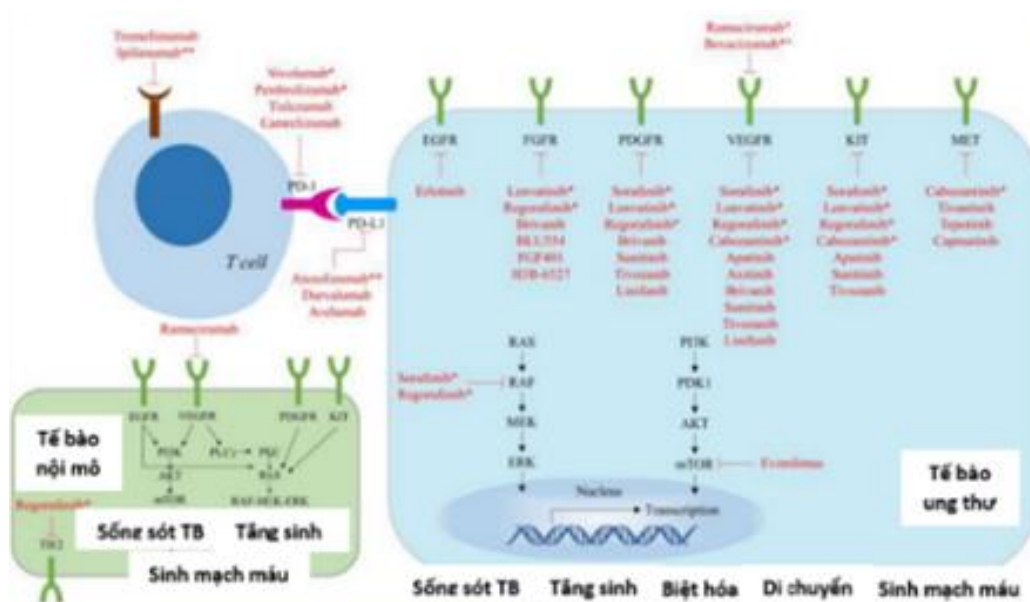
Các đột biến mất chức năng ở ARID1A/1B/2 đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh sinh và tiến triển HCC. Các đột biến ARID1A có thể được sử dụng như

một dấu ấn sinh học để dự đoán đáp ứng điều trị với ICIs.

Điều không may là hầu như không có một con đường tín hiệu nào bị thay đổi chiếm ưu thế trong HCC, điều này có thể là do sự không đồng nhất (heterogeneity) về phân tử của HCC. Đến nay, chỉ một số ít các thay đổi phân tử của HCC có thể được sử dụng để điều trị nhắm đích trên lâm sàng [1].

V. ĐIỀU TRỊ ĐÍCH UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Các cơ chế chính của điều trị đích HCC là ức chế hoạt động của các tyrosine kinase của thụ thể tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase: RTK) hoặc ngăn chặn sự truyền tín hiệu xuôi dòng có liên quan đến sự sống sót của tế bào (survival), sự sinh sôi (proliferation), biệt hóa (differentiation), di chuyển (migration) và sự hình thành mạch máu (angiogenesis) [3, 8] (Hình 2).



Hình 2. Các con đường truyền tín hiệu và điều trị đích ung thư biểu mô tế bào gan (Zhang H, 2022 [8])

* Các thuốc được FDA phê chuẩn, ** sự kết hợp các thuốc được FDA phê chuẩn

5.1. Các thuốc điều trị đích đã được FDA phê chuẩn

5.1.1. Các thuốc ức chế Tyrosine Kinase của thụ thể Tyrosine Kinase

1) Sorafenib. Sorafenib (Nexavar) có tác dụng chống tăng sinh và hình thành mạch máu khối u bằng cách ngăn chặn thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR1-3), các con đường β của yếu tố tăng trưởng

nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR) và con đường tín hiệu Raf-MEK-ERK [2].

2) Lenvatinib. Lenvatinib (Lenvima) có tác dụng ức chế VEGFR1-3, PDGFR- α , FGFR1-4, c-Kit và RET, từ đó chống tạo mạch và làm tăng các tế bào T CD8+.

3) Cabozantinib (Cometriq, Cabometyx) là một loại TKI nhắm vào VEGFR 1-3, MET, RET, KIT, TIE2, FLT3, c-MET và AXL.

4) Regorafenib (Stivarga) có khả năng ức chế tyrosine kinase, có tác dụng chống sự tạo mạch máu và sự sinh sôi tế bào mạnh hơn so với Sorafenib.

5.1.2 Các thuốc ức chế VEGF

1) Bevacizumab (Avastin). Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng, có tác dụng chống sự tạo mạch máu và sự sinh sôi tế bào của khối u.

2) Ramucirumab (Cyramza). Ramucirumab nhắm đích vào VEGFR-2, có tác dụng ngăn chặn sự liên kết với thụ thể phổi tử dẫn đến các tín hiệu xuôi dòng.

5.2. Các thuốc điều trị đích chưa được FDA phê chuẩn

Nintedanib (BIBF 1120) là thuốc ức chế ba angiokine của VEGFR, PDGFR và FGFR; Dovitinib, Vandetanib, Brivanib và Erlotinib có hiệu quả thấp; Linifanib (ABT-869) và Sunitinib có thể gây ra mức độ độc tính khá cao.

VI. CÁC THÁCH THỨC VÀ TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

1) Hiện vẫn cần có các dấu ấn sinh học nhạy và đặc hiệu hơn để cải thiện sự phát hiện HCC ở giai đoạn sớm. Với sự tiến bộ của genomics, proteomics và sự kết hợp tối ưu hóa các dấu ấn sinh học nhờ trí tuệ nhân tạo (artificial intelligence: AI), việc chẩn đoán sớm HCC sẽ sớm trở thành hiện thực [5].

2) Các dấu ấn sinh thiết lỏng CTCs, ctDNAs, ncRNAs và EVs là những dấu ấn sinh học mới đầy hứa hẹn giúp chẩn đoán sớm, tiên lượng, hướng dẫn điều trị, theo dõi

khối u còn sót lại tối thiểu, sự di căn hoặc tái phát, hiện đang được chuyển từ nghiên cứu sang ứng dụng lâm sàng [7].

3) Trong “kỷ nguyên omics” (omics era), sự hiểu biết sâu sắc hơn về những thay đổi phân tử và tính không đồng nhất của HCC có thể giúp các nhà khoa học thiết kế các điều trị HCC hiệu quả hơn trong tương lai [1].

4) Sự tích hợp các điều trị đa ngành (multidisciplinary treatment) đối với HCC tiến triển và sự phát triển các điều trị cá nhân hóa (personalized therapies) dựa trên tình trạng cụ thể của từng bệnh nhân HCC sẽ góp phần vào sự tiến bộ của y học chính xác (precision medicine) trong tương lai gần [4].

VII. KẾT LUẬN

Các dấu ấn sinh học huyết thanh chủ yếu của HCC gồm AFP, AFP-L3%, DCP, GP73 (protein Golgi 73) và GPC3. Các dấu ấn sinh học sinh thiết lỏng của HCC gồm các CTCs, ctDNA, miRNAs và EVs. Các thay đổi phân tử trong HCC gồm các đột biến gen khởi động telomerase (TERT) (>50%), đột biến gen TP53 và CTNNB1 (30%), và <10% gồm phức hợp SWI/SNF liên quan đến tái cấu trúc nhiễm sắc thể, bộ điều hòa con đường Wnt, bộ điều hòa thích ứng stress oxy hóa và con đường mTOR. Các thuốc đã được FDA phê chuẩn để điều trị HCC tiến triển gồm các thuốc ức chế các tyrosine kinase (Sorafenib, Cabozantinib, Regorafenib, Lenvatinib), thuốc ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGFR (Ramucirumab) và thuốc ức chế VEGF (Bevacizumab); sự kết hợp giữa thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn

dịch (ICI) và thuốc ức chế VEGF (Atezolizumab với Bevacizumab). Hiện vẫn cần có các dấu ấn sinh học nhạy và đặc hiệu hơn để cải thiện khả năng chẩn đoán sớm HCC. Việc tích hợp các điều trị đa ngành đối với HCC tiến triển và phát triển các điều trị cá nhân hóa dựa trên tình trạng cụ thể của từng bệnh nhân có thể thúc đẩy sự tiến bộ của y học chính xác trong tương lai gần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Imamura T and Okamura Y.** Genomic alterations in hepatocellular carcinoma and their clinical application to genomic medicine. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022 Jun; 11(3): 449-452.
2. **Laface C, Fedele P, Maselli FM, et al.** Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Old and New Opportunities. *Cancers* 2022 Aug; 14(16): 4028.
3. **Li Y, Zheng Y, Wu L, et al.** Current status of ctDNA in precision oncology for hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 140.
4. **Niu M, Yi M, Li N, Wu K, and Wu K.** Advances of Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 719896.
5. **Parra NS, Ross HM, Khan A, et al.** Advancements in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Transl Med* 2023; 3(1): 51-65.
6. **Shaik MR, Sagar PR, Shaik NA, et al.** Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma: The Significance of Circulating Tumor Cells in Diagnosis, Prognosis, and Treatment Monitoring. *Int J Mol Sci* 2023 Jul; 24(13): 10644.
7. **Yang JC, Hu JJ, Li YX, et al.** Clinical Applications of Liquid Biopsy in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 781820.
8. **Zhang H, Zhang W, Jiang L, and Chen Y.** Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Biomark Res* 2022; 10: 3.

LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐA HÌNH ĐƠN RS4072037 TRÊN GEN MUC1 Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY MẠN TÍNH

Đinh Quỳnh Hương^{1,2}, Bùi Thị Thu Hương¹, Dương Hồng Thái¹

TÓM TẮT

Viêm dạ dày mạn tính (VDDMT) là những tổn thương mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng từ viêm teo tuyến niêm mạc (VT), dị sản ruột (DSR), loạn sản và phát triển thành ung thư dạ dày. **Mục tiêu:** So sánh mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đa hình đơn gen MUC1 giữa nhóm viêm dạ dày mạn tính và nhóm không viêm dạ dày mạn tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 86 bệnh nhân VDDMT và 86 bệnh nhân bình thường hoặc viêm dạ dày cấp làm đối chứng. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ nữ giới (55,8 %) mắc bệnh cao gấp 1,26 lần so với nam giới (44,2 %); Người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG và kiểu gen AG+GG với OR=3,3 và 3,0, ở cả hai giới, tuổi ≥ 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu và tiền sử nhiễm H.pylori, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kiểu gen AA làm tăng nguy cơ mắc VDDMT ở nhóm cá nhân không có tiền sử bị bệnh dạ dày và không có tiền sử UTDD gia đình; Các triệu chứng lâm sàng, loại mô bệnh học giữa nhóm kiểu gen AA so với AG +GG khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Kết luận: Kiểu gen AA đa hình đơn rs4072037 gen MUC1 làm tăng nguy cơ mắc VDDMT ở cả hai giới, tuổi ≥ 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu và tiền sử nhiễm H.pylori, nhóm cá nhân không có tiền sử bị bệnh dạ dày và không có tiền sử UTDD gia đình.

Từ khóa: Viêm dạ dày mạn tính, kiểu gen, gen MUC1, rs4072037.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL, SUB CLINICAL AND RS4072037 SNP ON MUC1 GENE IN CHRONIC GASTRITIS PATIENTS

Chronic gastritis (CG) is chronic damage to the lining epithelium in the gastric mucosa, which can lead to important histopathological changes ranging from chronic atrophic gastritis (CAG), intestinal metaplasia (IM), dysplasia and develop into stomach cancer. **Objective:** To compare the relationship between clinical and sub clinical characteristics and MUC1 single gene polymorphisms on chronic gastritis group and non-chronic gastritis group. **Subjects and methods:** Descriptive study on 86 patients with chronic gastritis and 86 patients with normal or acute gastritis as controls. **Results:** The rate of women (55.8%) with the disease is 1.26 times higher than that of men (44.2%); People with the AA genotype have a higher risk of CAG than people with the AG genotype and AG+GG genotype with OR=3.3 and 3.0, in both sexes, age ≥ 60 years old, with a history of smoking, alcohol consumption and history of H.pylori infection, the difference was statistically significant. The AA genotype increases the risk

¹Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thu Hương

ĐT: 0912916863

Email: huongbuiithu@tnmc.edu.vn

Ngày nhận bài: 1-10-2023

Người phản biện khoa học: PSG.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 18-10-2023

of IBD in individuals with no history of stomach disease and no family history of stomach cancer; The clinical symptoms and histopathological types between the AA and AG +GG genotype groups were not statistically different ($p>0.05$). **Conclusion:** AA genotype single polymorphism rs4072037 MUC1 gene increases the risk of CAG in both sexes, age ≥ 60 years old, with a history of smoking, drinking alcohol and a history of H.pylori infection, the group of individuals without history of stomach disease and no family history of stomach cancer.

Keywords: Chronic gastritis, genotype, MUC1 gene, rs4072037.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm dạ dày mạn tính (VDDMT) được định nghĩa là những tổn thương mạn tính của biểu mô phủ ở niêm mạc dạ dày, có thể dẫn đến những biến đổi mô bệnh học quan trọng từ viêm teo tuyến niêm mạc (VT), dị sản ruột (DSR), loạn sản và phát triển thành ung thư dạ dày [5]. Một trong các yếu tố được coi là tiền ung thư khi VDDMT có dị sản ruột và loạn sản. Việc theo dõi, tư vấn và chẩn đoán sớm ung thư dạ dày ở những bệnh nhân có nguy cơ cao là việc làm cần thiết cho những bệnh nhân có gen nhạy cảm. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng MUC1 có liên quan đến việc điều chỉnh tình trạng viêm dạ dày mạn tính do H. pylori. Đặc biệt hai SNP rs2070803 và rs4072037 với có vai trò kiểm soát vị trí quyết định chức năng của MUC1 được chỉ ra có liên quan đến ung thư dạ dày [6]. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: So sánh mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đa hình đơn gen MUC1 giữa nhóm viêm dạ dày mạn tính và nhóm không viêm dạ dày mạn tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

86 bệnh nhân VDDMT được khám lâm sàng, nội soi dạ dày và chẩn đoán xác định bằng tiêu chuẩn mô bệnh học. Các yếu tố về tiền sử bệnh đã có trước khi thu thập số liệu.

86 bệnh nhân có kết quả nội soi dạ dày bình thường hoặc viêm dạ dày cấp, tương đồng với nhóm bệnh về tuổi, giới làm đối chứng.

Loại trừ bệnh nhân ung thư hoặc có kết hợp các bệnh lý ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang
- Cỡ mẫu:

$$n = (z_{1-\alpha} / \delta)^2 p(1-p)$$

Với tỷ lệ bệnh: chứng là 1:1 ghép cặp theo tuổi.

Tỷ lệ viêm dạ dày mạn tính chiếm 31%, cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho nghiên cứu là 50:50. Thực tế chúng tôi thu thập được 86 bệnh nhân cho mỗi nhóm.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ 10/2022 đến 6/2023

- Địa điểm: Bệnh án nghiên cứu, chẩn đoán nội soi, xét nghiệm H.Pylori và mô bệnh học, lấy mẫu tại Bệnh viện Bạch Mai, phân tích mẫu Gen tại Khoa Miễn dịch - Di truyền phân tử, Bệnh Viện Trung Ương Thái Nguyên.

2.4. Quy trình kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Phương pháp nội soi, mô bệnh học

* Nội soi đường tiêu hóa trên do kíp nội soi tiêu hóa của Trung tâm tiêu hóa Gan Mật – Bệnh viện Bạch Mai thực hiện.

- Lấy mẫu bệnh phẩm làm urease test tại phòng nội soi.

- Đưa bệnh phẩm làm mô bệnh học
- Xét nghiệm mô bệnh học: được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh- Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.2. Phân tích đa hình đơn nucleotid của gen MUC1

- Bằng phương pháp RFLP – PCR, quy trình theo Nguyễn Thị Ngọc Lan [5].

2.4.3. Phương pháp đánh giá kết quả nghiên cứu

- + Đánh giá kết quả nghiên cứu trên nội soi, mô bệnh học

- Chẩn đoán nhiễm *H. pylori*: Kết quả được xem như là dương tính khi cả hai phương pháp xét nghiệm test urease và mô bệnh học cùng cho kết quả dương tính.

- Đánh giá trên nội soi: Dựa trên những tiêu chuẩn của hệ thống phân loại “Sydney system” năm 1990.

- * Đánh giá trên mô bệnh học: Tiêu chuẩn

đánh giá các tổn thương MBH áp dụng tiêu chuẩn phân loại mô bệnh học viêm dạ dày của Whitehead và Sydney có chỉnh lý.

- + Đánh giá kết quả xét nghiệm gen rs4072037 (MUC1) [5]

- Kiểu gen AA: Hình ảnh điện di có 2 băng kích thước 223bp và 109bp. - Kiểu gen AG: Trên hình ảnh điện di có 3 băng 223bp, 109 bp và 332bp. - Kiểu gen GG: Trên hình ảnh điện di có 1 băng kích thước 332bp.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu phân tích được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học trên máy vi tính dưới sự trợ giúp của phần mềm SPSS 13.0 và so sánh χ^2 , sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm phân bố theo nhóm tuổi, giới của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số		Nhóm bệnh		Nhóm đối chứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Tuổi	<60 tuổi	54	62,8	62	72,1	116	67,4	>0,05
	≥ 60 tuổi	32	37,2	24	27,9	56	32,6	
Giới	Nam	38	44,2	28	32,6	66	38,4	>0,05
	Nữ	48	55,8	58	67,4	106	61,6	

Nhận xét: Phân bố về nhóm tuổi và giới tính của hai nhóm bệnh và chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$); Nhóm <60 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm ≥ 60 tuổi ở cả nhóm bệnh và chứng (62,8% và 72,1% so với 37,2% và 27,9%). Tỷ lệ nữ giới (55,8%) mắc bệnh cao gấp 1,26 lần so với nam giới (44,2 %).

Bảng 3.2. Phân bố kiểu gen và alen rs4072037 (MUC1)

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n=86)		Nhóm đối chứng (n=86)		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Kiểu gen	GG	12	13,9	14	16,2	26	15,1	<0,05
	AG	29	33,7	49	56,9	78	45,3	
	AA	45	52,3	23	26,7	68	40,7	
Alen	A	115	66,9	95	57,6	210	61,0	<0,05
	G	57	33,1	77	42,4	134	39,0	

Nhận xét: Nhóm bệnh kiểu gen AA (52,3%) có tỷ lệ cao nhất, trong khi kiểu gen AA ở nhóm chứng chỉ chiếm 26,7%. Mặt khác, ở nhóm chứng kiểu gen có tỷ lệ cao nhất là AG (56,9%) so với 33,7% ở nhóm bệnh. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Sự phân bố về alen tương ứng giữa hai nhóm cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.3. Kiểu gen rs4072037 và nguy cơ viêm dạ dày

Kiểu gen	OR	p	95% CI
AG>GG	0,7	$>0,05$	0,28 – 1,69
AA>AG	3,3	$<0,05^*$	1,67 – 6,5
AA>AG+GG	3,0	$<0,05^*$	1,59 – 5,69
AA+AG>GG	1,1	$>0,05$	0,52 – 2,77
A > G	1,6	$<0,05^*$	1,06 – 2,53

Nhận xét: Người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG với OR=3,3 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,67 – 6,5). Tương tự như vậy người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG+GG với OR= 3,0 ($p < 0,05$;

95%CI: 1,59 – 5,69). Còn nguy cơ VDDMT của kiểu gen AG thấp hơn kiểu gen GG với OR=0,7 ($p > 0,05$). Nguy cơ VDDMT của alen A tăng 1,6 lần so với alen G trong đa hình đơn rs4072037 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,06 – 2,53).

Bảng 3.4. Liên quan giữa tiền sử cá nhân và gia đình với kiểu gen GG so với AG+AA

Đặc điểm		AA	GA+GG	p	OR, 95% CI
		VDDM/VDD	VDDM/VDD		
Giới tính	Nam	21/7	17/21	$<0,05^*$	3,7(1,3-10,8)
	Nữ	26/18	22/40	$<0,05^*$	2,6(1,2-5,8)
Nhóm tuổi	<60 tuổi	29/23	25/39	$>0,05$	1,9(0,9-4,1)
	≥ 60 tuổi	21/9	11/15	$<0,05^*$	3,2(1,1-9,6)
Cá nhân bị bệnh dạ dày	Có	34/13	39/31	$>0,05$	2,1(0,9-4,6)
	Không	9/14	4/28	$<0,05^*$	4,5(1,2-17,2)
Tiền sử UTDD gia đình	Có	3/3	7/9	$>0,05$	1,3(0,2-8,4)
	Không	40/24	36/50	$<0,05^*$	2,3(1,2-4,5)
Tiền sử H.pylori	Dương tính	16/8	20/22	$<0,05^*$	2,2(0,8-6,2)
	Âm tính	27/19	23/37	$>0,05$	2,3(1,0-5,0)
Hút thuốc lá	Có	20/4	12/11	$<0,05^*$	4,6(1,2-17,7)
	Không	23/22	31/49	$>0,05$	1,7(0,8-3,5)
Uống rượu	Có	19/3	7/6	$<0,05^*$	5,4(1,1-27,8)
	Không	24/25	36/52	$>0,05$	1,4(0,7-2,8)

Nhận xét: Người mang kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen GA+GG ở cả hai giới, tuổi ≥ 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu và tiền sử nhiễm H.pylori, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kiểu gen AA làm tăng nguy cơ mắc VDDMT ở nhóm cá nhân không có tiền sử bị bệnh dạ dày và không có tiền sử UTDD gia đình.

Bảng 3.5. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng với kiểu gen GG so với AG+AA

Triệu chứng lâm sàng		AA	GA+GG	p
		VDDM/VDD	VDDM/VDD	
Đau bụng	Có	9/7	52/48	>0,05
	Không	5/7	20/24	>0,05
Ợ hơi, ợ chua	Có	9/5	37/39	>0,05
	Không	5/9	35/33	>0,05
Đầy bụng, khó tiêu	Có	7/5	33/30	>0,05
	Không	7/9	39/42	>0,05
Gầy sút cân	Có	4/1	28/14	>0,05
	Không	10/13	44/58	>0,05
Buồn nôn, nôn	Có	2/3	18/10	>0,05
	Không	12/11	54/62	>0,05

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng giữa nhóm kiểu gen AA so với AG +GG khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Bảng 3.6. Liên quan giữa đặc điểm nội soi, mô bệnh học và đa hình gen

Kết quả mô bệnh học	AA		GA+GG		p
	VDDM	VDD	VDDM	VDD	
Loạn sản (1)	1(100,0%)	0(0,0%)	4(100,0%)	0(0,0%)	-
Dị sản ruột (2)	5(100,05)	0(0,0%)	4(100,0%)	0(0,0%)	-
Viêm teo (3)	37(92,5%)	3(7,5%)	35(97,2%)	1(2,8%)	>0,05
Bình thường (4)	0(0,0%)	24(100,0%)	0(0,0%)	58(98,3%)	>0,05

Nhận xét: Ở mỗi loại mô bệnh học, loạn sản, dị sản ruột hoặc viêm teo thì nguy cơ mắc viêm dạ dày mạn tính giữa kiểu gen AA so với AG+GG khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Phân bố về nhóm tuổi của hai nhóm VDDMT và nhóm đối chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$); Sự khác biệt về phân bố giới tính giữa hai nhóm bệnh và chứng là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Kết quả này cho thấy có sự tương đồng về tuổi, giới giữa nhóm bệnh và nhóm đối chứng.

Nhóm <60 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm ≥ 60 tuổi ở cả nhóm bệnh và chứng (62,8% và 72,1% so với 37,2% và

27,9%). Kết quả này cho thấy VDDMT không chỉ có ở người cao tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ (riêng nhóm tuổi 30-49 tuổi đã chiếm tỷ lệ 67,6%.) Khi kết hợp kiểu gen nguy cơ AA của rs4072037 gen MUC1 với yếu tố tuổi cao ≥ 60 tuổi (bảng 3.4) làm tăng nguy cơ mắc VDDMT. Sự kết hợp này có thể là những dấu ấn quan trọng trong sàng lọc nguy cơ ung thư dạ dày, đặc biệt ở đối tượng nguy cơ cao về tuổi ≥ 60 tuổi [5].

Tỷ lệ nam giới (55,8 %) mắc bệnh cao gấp 1,26 lần so với nữ giới (44,2 %). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ (tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam: 1,3/1), Phạm Hồng Khánh nghiên cứu trên 121 bệnh nhân VDDMT cũng thấy bệnh nhân nữ nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ/nam là: 1,16. Nhiều

nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự [2], [3], [4]. Khi phân tích kết hợp yếu tố giới tính và kiểu gen chúng tôi lại nhận thấy rõ ràng nam giới mang kiểu gen AA của rs4072037 (MUC1) sẽ tăng nguy cơ VDDMT lên 3,7 lần ($p < 0,05$; 95%CI: 1,2-5,8), nữ giới mang kiểu gen AA của rs4072037 (MUC1) sẽ tăng nguy cơ VDDMT lên 2,6 lần ($p < 0,05$; 95%CI: 1,3-10,8). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Lan cho thấy đối với rs4072037 người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc ung thư dạ dày cao hơn người có kiểu gen AG + GG với OR = 1,85 (95%CI: 1,33 – 2,56). Tỷ lệ ung thư dạ dày ở nam (69,5%) cao gấp 2,28 lần so với nữ giới (30,5%) trong nghiên cứu này. Điều này cho thấy kiểu gen AA của rs4072037 (MUC1) có thể làm tăng nguy cơ VDDMT ở giới nữ, nhưng có thể không làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày ở giới này giống như ở giới nam. Giải thích vấn đề này có thể liên quan đến tiền sử nhiễm H.pylori, ăn mặn, hút thuốc, uống rượu ở giới nam nhiều hơn ở nữ giới. Mặt khác, yếu tố nội tiết sinh dục của nữ giới (estrogen) cũng đã được chứng minh là một yếu tố bảo vệ giúp giảm tỷ lệ mắc ung thư dạ dày [1]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Filipe Silva (2001) cho thấy viêm teo dạ dày là một tổn thương thường gặp (28,2%) ở bệnh nhân viêm dạ dày mãn tính và thay đổi tùy theo kiểu gen MUC1, kiểu gen dị hợp tử có tỷ lệ mắc thấp hơn đáng kể [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2. và 3.3 cho thấy: Ở nhóm bệnh kiểu gen AA (52,3%) có tỷ lệ cao nhất, trong khi kiểu gen AA ở nhóm chứng chỉ chiếm 26,7%. Mặt khác, ở nhóm chứng kiểu gen có tỷ lệ cao nhất là AG (56,9%) so với 33,7% ở nhóm bệnh. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Sự phân bố về alen tương ứng giữa

hai nhóm cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG với OR=3,3 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,67 – 6,5). Tương tự như vậy người có kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen AG+GG với OR= 3,0 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,59 – 5,69). Còn nguy cơ VDDMT của kiểu gen AG thấp hơn kiểu gen GG với OR=0,7 ($p > 0,05$). Nguy cơ VDDMT của alen A tăng 1,6 lần so với alen G trong đa hình đơn rs4072037 ($p < 0,05$; 95%CI: 1,06 – 2,53). Người mang kiểu gen AA kết hợp với tiền sử nhiễm H.pylori, có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen GA+GG. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi như vậy cho thấy có liên quan giữa kiểu gen AA của MUC1 với tình trạng VDDMT. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh: chất nhầy bề mặt tế bào MUC1 là yếu tố vật chủ quan trọng hạn chế sinh bệnh Helicobacter pylori (H. pylori) ở cả người và chuột bằng cách cung cấp hàng rào bảo vệ và điều chỉnh các phản ứng của biểu mô niêm mạc và bạch cầu. MUC1 cung cấp một hàng rào bảo vệ, hạn chế sự xâm nhập cấp tính và mãn tính của H pylori, cũng như đóng vai trò chính trong việc hạn chế tình trạng viêm do nhiễm Helicobacter gây ra. MUC1 hạn chế sự xâm nhập của H pylori vào bề mặt biểu mô, do đó làm giảm sự tiếp xúc của vật chủ với các sản phẩm vi khuẩn tiền viêm [7],[8].

Người mang kiểu gen AA có nguy cơ mắc VDDMT cao hơn người có kiểu gen GA+GG ở người có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả phân tích kết hợp kiểu gen và yếu tố nguy cơ hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi kết hợp với kiểu gen nguy cơ AA của rs4072037 (thuộc MUC1) làm tăng nguy cơ mắc ung thư dạ dày 4,6 lần

($p < 0,05$; (1,2-17,7)). Đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan của một số SNP kết hợp với tình trạng uống rượu/hút thuốc có thể làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày.

Kiểu gen AA làm tăng nguy cơ mắc VDDMT ở nhóm cá nhân không có tiền sử bị bệnh dạ dày và không có tiền sử UTDD gia đình. Các triệu chứng lâm sàng giữa nhóm kiểu gen AA so với AG +GG khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở mỗi loại mô bệnh học, loạn sản, dị sản ruột hoặc viêm teo thì nguy cơ mắc viêm dạ dày mạn tính giữa kiểu gen AA so với AG +GG khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Kiểu gen AA đa hình đơn rs4072037 gen MUC1 làm tăng nguy cơ mắc VDDMT ở cả hai giới, tuổi ≥ 60 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá, uống rượu và tiền sử nhiễm H.pylori, nhóm cá nhân không có tiền sử bị bệnh dạ dày và không có tiền sử UTDD gia đình. Không có liên quan giữa kiểu gen với các triệu chứng lâm sàng và loại mô bệnh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Thị Ngọc Dung, Tạ Thành Văn và Nguyễn Thị Ngọc Lan (2020)**, Nghiên cứu đặc điểm một số đa hình đơn nucleotid của gen MUC1 và gen PSCA trên bệnh nhân ung thư dạ dày, Tạp chí Nghiên cứu Y học, 130 (6), 32-39.
2. **Đỗ Văn Dung, Chu Thị Trà Giang (2014)**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nội soi của bệnh nhân viêm, loét dạ dày trên 60 tuổi tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Ninh Bình, <https://khoa.hockythuath.ninhbinh.gov.vn/tin-hoat-dong-khkt>.
3. **Đặng Ngọc Quý Huệ (2018)**, Nghiên cứu tỷ lệ kháng Clarithromycin, Levofloxacin của Helicobacter pylori bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn”, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại học Y dược Huế.
4. **Phạm Hồng Khánh, Trần Thị Huyền Trang, Nguyễn Quang Duật, Vũ Văn Khiên (2021)**, Tần suất và các yếu tố độc lực của helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 505, Số 2.
5. **Nguyễn Thị Ngọc Lan (2020)**, Nghiên cứu đặc điểm một số đa hình đơn nucleotid của gen MUC1 và gen PSCA trên bệnh nhân ung thư dạ dày, Luận văn tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. **Filipe Silva, Filipa Carvalho, AntoÂnio Peixoto et al (2001)**, MUC1 gene polymorphism in the gastric carcinogenesis pathway, European Journal of Human Genetics, (9), 548 – 552.
7. **Michael A. M. et al (2007)**, Muc1 Mucin Limits Both Helicobacter pylori Colonization of the Murine Gastric Mucosa and Associated Gastritis, Gastroenterology; 133:1210 –1218.
8. **Yong H. Sheng et al (2020)**, Influence of the MUC1 Cell Surface Mucin on Gastric Mucosal Gene Expression Profiles in Response to Helicobacter pylori Infection in Mice, Front Cell Infect Microbiol. 10: 343.

TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH KỸ THUẬT PCR PHÂN TÍCH MỘT SỐ EXON GEN SLC25A13 GÂY BỆNH THIẾU CITRIN

Nguyễn Thị Phương Thúy¹, Tạ Văn Thạo¹, Mai Quỳnh Anh¹,
Nguyễn Thị Lành², Phạm Ngọc Mai¹

TÓM TẮT

Bệnh lý thiếu hụt citrin gây ra bởi đột biến di truyền lặn trên NST thường, do đột biến gen SLC25A13 mã hóa tổng hợp protein citrin [1]. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng vàng da ứ mật, trên lâm sàng, sự thiếu hụt citrin biểu hiện bằng ít nhất hai kiểu hình dựa vào độ tuổi khởi phát là vàng da ứ mật trong gan ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và tăng citrullin máu type II ở người lớn. Xét nghiệm phân tích gen SLC25A13 mã hóa protein vận chuyển carnitin có giá trị chẩn đoán xác định bệnh thiếu hụt carnitin nguyên phát bởi kỹ thuật này xác định được chính xác các đột biến trên gen SLC25A13 ảnh hưởng trực tiếp tới việc tổng hợp protein citrin. Ở Việt Nam hiện nay để xác đột biến gen SLC25A13 chủ yếu sử dụng các bộ mồi được tham khảo từ nghiên cứu trước đây trên thế giới tuy nhiên vẫn gặp phải sự không đặc hiệu về mồi dẫn đến khó xác định được đột biến. Nghiên cứu này tập trung vào tối ưu hóa bộ mồi đặc hiệu trong xác định đột biến gen SLC25A13 gây bệnh thiếu hụt citrin.

Từ khóa: thiếu hụt citrin, đột biến gen SLC25A13, mồi PCR

SUMMARY

OPTIMIZATION OF PCR TECHNICAL PROCESS FOR THE ANALYSIS OF SOME EXON GENES SLC25A13 CAUSING CITRIN DEFICIENCY DISEASE

Citrin deficiency is caused by an autosomal recessive genetic mutation, due to a mutation in the SLC25A13 gene encoding citrin protein synthesis [1]. The disease is characterized by cholestatic jaundice; clinically, citrine deficiency manifests itself in at least two phenotypes based on age of onset: intrahepatic cholestatic jaundice in infants and young children and increased citrullin, type II blood in adults. The SLC25A13 gene analysis test, encoding the carnitine transport protein, has diagnostic value in determining primary carnitin deficiency because this technique accurately identifies mutations in the SLC25A13 gene that directly affect citrin protein synthesis. In Vietnam, currently, to identify mutations in the SLC25A13 gene, we mainly use primer sets referenced from previous research around the world, but still encounter non-specificity in primers, making it difficult to identify the mutation. This study focuses on the design and optimization of specific primer sets to identify the SLC25A13 gene mutation that causes citrin deficiency.

Keywords: Citrin deficiency, SLC25A13 gene mutation, PCR primers

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Thúy

Email: phuongthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm
Thị Ngọc

Ngày duyệt bài: 18-10-2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da ứ mật (VDU'M) ở trẻ em vẫn là một trong những bệnh lý gan mật phức tạp và đa dạng. Một trong những nguyên nhân gây VDUM ở trẻ em mới được xác định trong những năm gần đây là bệnh VDUM do thiếu citrin. Đây là bệnh lý di truyền lặn trên NST thường, do đột biến gen SLC25A13 gây ra [1]. Gen này được xác định vào năm 1999 và tới nay đã có hơn 50 kiểu đột biến gen trên SLC25A13 được công bố [2]. Chức năng của gen SLC25A13 là mã hóa tổng hợp protein citrin - một chất mang quan trọng thuộc hệ protein vận chuyển qua màng. Sự thiếu hụt citrin ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp protein, đường phân, sinh tổng hợp nucleotit và nhiều quá trình chuyển hóa khác trong cơ thể [3]. Trên lâm sàng, sự thiếu hụt citrin biểu hiện bằng ít nhất hai kiểu hình dựa vào độ tuổi khởi phát: VDUM trong gan ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency – NICCD) và tăng citrullin máu type II ở người lớn (Adult onset type II citrullinemia – CTLN2). Ngoài ra, gần đây, một kiểu hình trung gian mới đã được đề xuất, đặc trưng bởi sự chậm phát triển và rối loạn lipid máu ở trẻ, gọi tắt là FTTDCD (delayed development and dyslipemia caused by citrin deficiency). Việc xác định bệnh không phải là điều dễ dàng bởi các dấu hiệu lâm sàng và

các xét nghiệm hóa sinh thông thường thường không đặc hiệu. Chính vì vậy, cho tới nay, các kỹ thuật sinh học phân tử đặc biệt là phản ứng khuếch đại chuỗi (Polymerase chain reaction – PCR) vẫn là công cụ hữu hiệu và đáng tin cậy nhất trong việc chẩn đoán xác định đối với các bệnh nhân nghi ngờ mắc thiếu hụt citrin [4]. Việc xây dựng được quy trình PCR khuếch đại đặc hiệu các đoạn gen mã hóa tổng hợp protein citrin sẽ giúp phát hiện các đột biến gây bệnh thiếu hụt citrin được chính xác hơn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Xét nghiệm Chemedic - từ tháng 10 năm 2022 đến tháng 5 năm 2023.

- Đối tượng nghiên cứu: mẫu DNA được tách từ máu toàn phần của người bình thường có nồng độ 21 ng/ μ L; Sử dụng Kit Master mix của hãng Quiagen khi PCR.

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng xét nghiệm.

- Khảo sát các điều kiện: nhiệt độ gắn môi, số chu kỳ nhiệt, thời gian kéo dài và nồng độ môi trong PCR với các cặp môi được thiết kế đặc hiệu cho 4 đoạn exon trên gen SLC25A13 với thứ tự lần lượt là 1, 3, 6, 9 (Bảng 1). Đây là các vị trí gen thường được nghiên cứu với tần suất xuất hiện đột biến cao của gen SLC25A13.

Bảng 1. Các cặp môi dùng khuếch đại gen SLC25A13 sử dụng trong nghiên cứu

Đoạn gen	Primer	Cover gene	Cover exon/intron	Kích thước
1	F: GGAGAGTACAAGCTTCTGGTC	130690-131115	ex7 (130901-131039)	426
	R: ACTGAGTTGCCTTCTTCACCC			
	F: TTGGGCTGTCAGCAATGTGCC			
3	R: CTAGCATGCCTCCAGCCTACT	137473-137872	ex11 (137713-137871)	557
	F: CTAGTCATACCTGTGATCTCTCCA			
	R: GGAGTTGATACCAGTCTCATCAG			

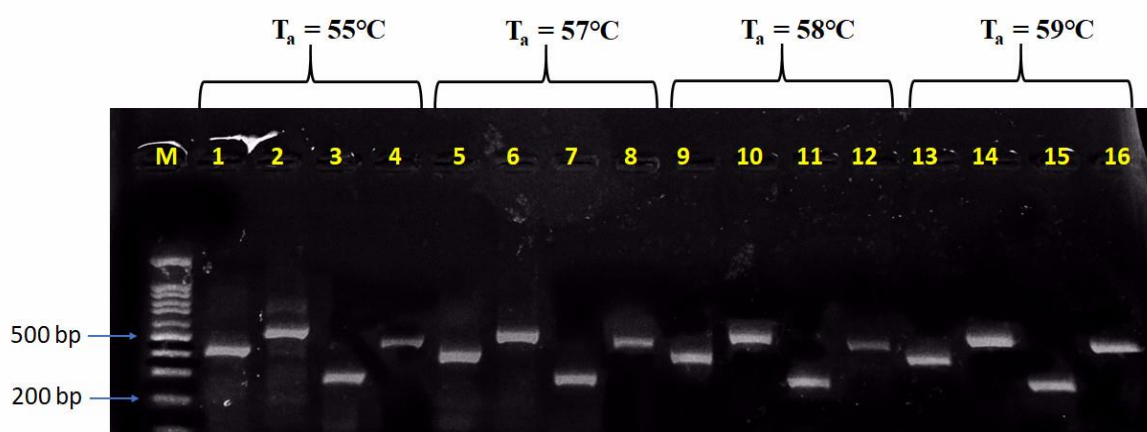
6	F: CGCGACAGGAAAAAACCCTGCA	200368-200674	ex17 (200403-200493)	307
	R: AGAGAGCACGGACAGTCATCTGG			
	F: GGAGAGTACAAGCTTCTGGTC			
9	R: ACTGAGTTGCCTTCTTCACCC	128704-129213	ex6 (128965–129111)	510
	F: TTGGGCTGTCAGCAATGTGCC			
	R: CTAGCATGCCTCCAGCCTACT			

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tối ưu hóa nhiệt độ gắn mẫu (T_a) trong PCR phân tích gen SLC25A13

Sử dụng Kit Master mix trên cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nồng độ mẫu cho mỗi đoạn gen (0.5 $\mu\text{mol/L}$), cài đặt 40 chu kỳ

nhật cho mỗi lần chạy và sản phẩm PCR sau mỗi lần chạy được lưu trữ tại 2-8°C để điện di trên cùng một bản gel đảm bảo đồng nhất điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác nhiệt độ gắn mẫu (55°C; 57°C; 58°C; 59°C) trong mỗi lần chạy.



Hình 1. Khảo sát nhiệt độ gắn mẫu trong PCR phân tích gen SLC25A13

Chú thích:

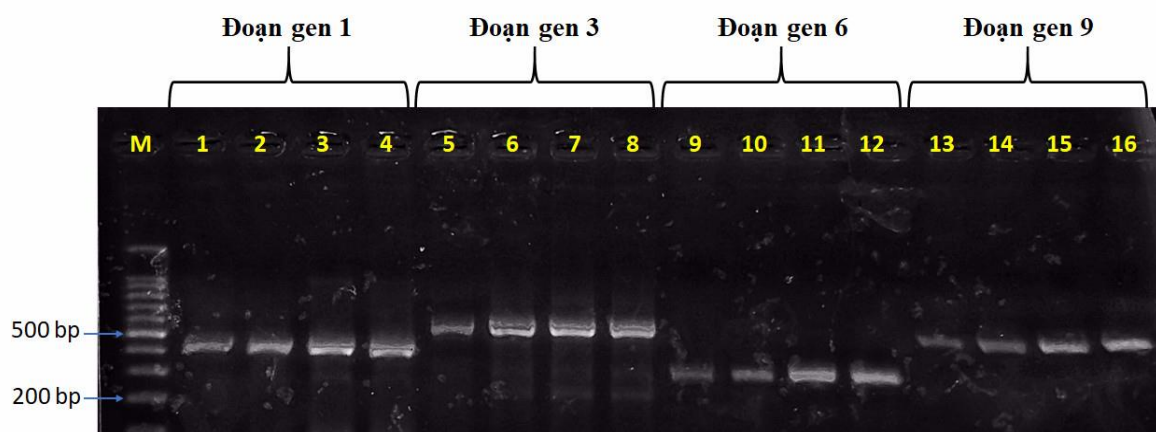
+ M: marker

+ Giếng 1 – 16: sản phẩm PCR với nhiệt độ gắn mẫu 55°C, 57°C, 58°C, 59°C khuếch đại lần lượt các đoạn gen số 1, 3, 6, 9 ở mỗi nhiệt độ.

Nhận xét: Ở cả 4 mức nhiệt độ, các đoạn gen 1, 3, 6 cho các băng sáng rõ nét, gọn và đúng kích thước. Riêng đoạn gen số 9 chỉ cho các vạch sáng rõ ở mức nhiệt cao là 59°C.

3.2. Kết quả tối ưu hóa số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen SLC25A13

Sử dụng Kit Master mix trên cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nồng độ mẫu cho mỗi đoạn gen (0.5 $\mu\text{mol/L}$), cài đặt nhiệt độ gắn mẫu là 59°C và sản phẩm PCR sau mỗi lần chạy được lưu trữ tại 2-8°C để điện di trên cùng một bản gel đảm bảo đồng nhất điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác số chu kỳ nhân lên (30; 35; 40; 43) trong mỗi lần chạy.



Hình 2. Khảo sát số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen SLC25A13

Chú thích:

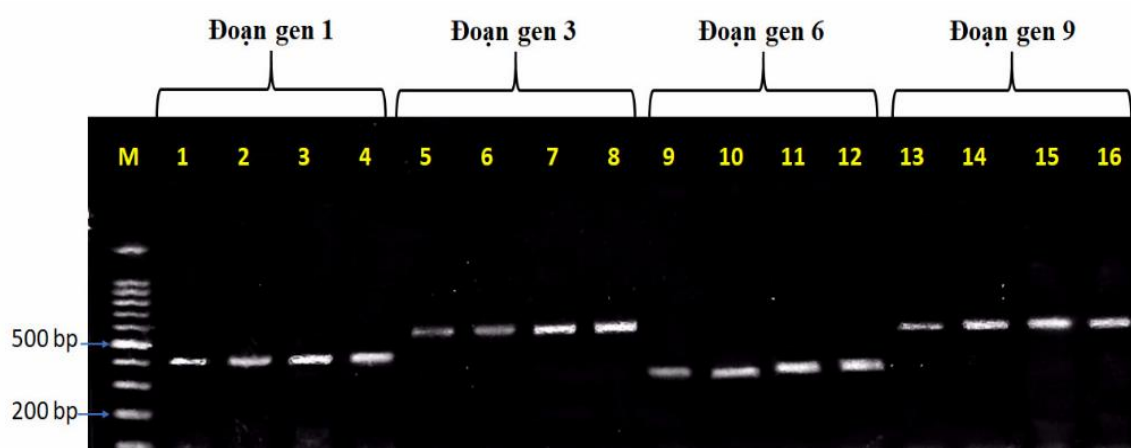
+ M: marker

+ Giếng 1 – 16: sản phẩm PCR với số chu kỳ nhân lên ở mỗi đoạn gen lần lượt là 30; 35; 40; 43.

Nhận xét: Ở tất cả các chu kỳ nhân lên đều thu được các đoạn gen đích đúng với kích thước và không có các sản phẩm phụ. Ở 40 chu kỳ thu được sản phẩm là các băng sáng rõ nhất.

3.3. Kết quả tối ưu hóa thời gian kéo dài chuỗi trong PCR phân tích gen SLC25A13

Sử dụng Kit Master mix trên cùng 1 mẫu DNA khuôn, cùng nồng độ môi cho mỗi đoạn gen (0.5 $\mu\text{mol/L}$), cài đặt nhiệt độ gắn mỗi là 59°C, chạy trong 40 chu kỳ nhân lên và sản phẩm PCR sau mỗi lần chạy được lưu trữ tại 2-8°C để điện di trên cùng một bản gel đảm bảo đồng nhất điều kiện trong tất cả các phản ứng chỉ khác thời gian kéo dài chuỗi (25 giây; 30 giây; 35 giây và 40 giây) trong mỗi lần chạy.



Hình 3. Khảo sát thời gian kéo dài chuỗi trong PCR phân tích gen SLC25A13

Chú thích:

+ M: marker

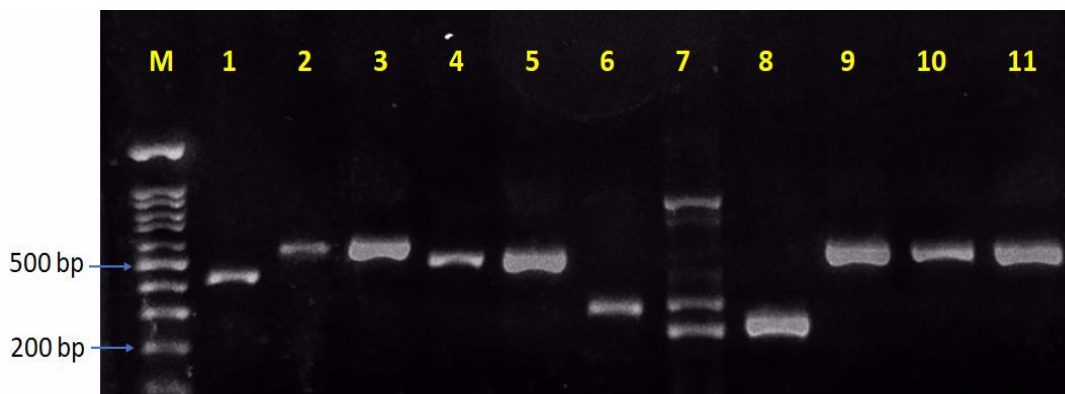
+ Giếng 1 – 16: sản phẩm PCR với thời

gian kéo dài chuỗi ở mỗi đoạn gen lần lượt là 25; 30; 35; 40 (giây).

Nhận xét: Với cả 4 mức thời gian khảo sát đều thu được các đoạn gen đích đúng với kích thước và không có các sản phẩm phụ. Ở mức thời gian 35 giây thu được sản phẩm sáng rõ nhất.

3.4. Kết quả khảo sát trên 11 đoạn gen của gen SLC25A13

Sau khi tối ưu hóa các điều kiện của phản ứng PCR trên các đoạn gen 1, 3, 6, 9 của gen SLC25A13, tiến hành chạy PCR trên 11 đoạn gen của gen SLC25A13 với quy trình PCR: Nhiệt độ gắn mẫu: 59°C; Số chu kỳ nhiệt: 40 chu kỳ; Thời gian kéo dài chuỗi: 35 giây.



Hình 4. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR phân tích gen SLC25A13

Chú thích:

+ M: marker
+ Giếng 1 – 11: sản phẩm PCR khuếch đại các đoạn gen tương ứng từ đoạn gen số 1 tới đoạn gen số 11.

Nhận xét:

- Ở các giếng số 1,2,3,4,5,6,8,9,10,11 tương ứng với các đoạn gen 1,2,3,4,5,6,8,9,10,11 cho các băng có độ sáng cao, rõ nét và không có băng phụ.

- Ở giếng số 7, ngoài băng chính với kích thước 246 bp còn xuất hiện 2 băng phụ với kích thước lần lượt khoảng 300 bp và 800 bp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tối ưu hóa nhiệt độ gắn mẫu (T_a) trong PCR phân tích gen SLC25A13

Hình 1 cho kết quả khảo sát 4 mức nhiệt độ gắn mẫu lần lượt là 55°C; 57°C; 58°C; 59°C trong PCR phân tích 4 đoạn gen (1,3,6,9). Dùng mức 59°C làm nhiệt độ gắn mẫu để khảo sát trên 11 đoạn gen của gen

SLC25A13 kết quả thu được 10/11 băng sáng, gọn, đúng kích thước; chỉ có duy nhất đoạn gen số 7 xuất hiện 2 băng phụ ngoài băng chính có kích thước đúng (Hình 4). Kết quả này cho thấy có thể sử dụng mức 59°C làm nhiệt độ gắn mẫu phù hợp trong PCR khuếch đại các đoạn gen 1,2,3,4,5,6,8,9,10,11 trên gen SLC25A13. Kết quả này tương đối tương đồng với kết quả nghiên cứu của Qi-Qi Zhen và cộng sự (2016) trong việc phát hiện các đoạn đột biến trên exon 5 của gen SLC25A13 đã sử dụng 60°C làm nhiệt độ gắn mẫu [5]. Đây cũng là mức nhiệt gắn mẫu được Zhan-Hui Zhang và cộng sự lựa chọn trong nghiên cứu phát hiện đột biến xóa đoạn lớn trên exon 1 của gen SLC25A13 vào năm 2017 [6].

4.2. Tối ưu hóa số chu kỳ nhiệt trong PCR phân tích gen SLC25A13

Kết quả khuếch đại 11 đoạn gen (Hình 4) là các băng sáng, gọn, đúng kích thước. Kết quả này của tương đồng với kết quả của Qi-

Qì Zhen và cộng sự vào năm 2016 trong nghiên cứu trên các mẫu máu toàn phần từ các bệnh nhân mắc NICCD nhằm phát hiện các đoạn đột biến trên exon 5 của gen SLC25A13 [5]. Tuy nhiên, theo một nghiên cứu khác của Zhan-Hui Zhang và cộng sự năm 2012, chỉ với 30 chu kỳ nhiệt là đã có thể khuếch đại thành công các đoạn gen đích trên gen SLC25A13 từ các mẫu tế bào ối nuôi cấy từ thai nhi [7]. Sự khác biệt này có thể đến từ nồng độ DNA khuôn sử dụng trong mỗi nghiên cứu.

4.3. Tối ưu hóa thời gian kéo dài chuỗi trong PCR phân tích gen SLC25A13

Thời gian để enzym Taq polymerase tiến hành kéo dài chuỗi thường thay đổi đáng kể tùy thuộc vào kích thước sản phẩm khuếch đại. Trong nghiên cứu này, với cả 4 mức thời gian khảo sát đều thu được các đoạn gen đích đúng với kích thước và không có các sản phẩm phụ (Hình 3) trừ đoạn gen số 7 (Hình 4). Để tiết kiệm thời gian mà vẫn đảm bảo hiệu quả khuếch đại các đoạn gen mong muốn, lựa chọn 35 giây kéo dài chuỗi khi cài đặt chương trình chạy PCR.

V. KẾT LUẬN

Quy trình PCR phân tích gen SLC25A13 gây bệnh thiếu citrin được tối ưu như sau: Nhiệt độ gắn mồi: 59°C; Số chu kỳ nhiệt: 40 chu kỳ; Thời gian kéo dài chuỗi: 35 giây.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Kobayashi K, Sinasac D S, Iijima M et al** (1999). The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet*, 22 (2), 159-163.
- Fu H Y, Zhang S R, Yu H et al** (2010). Most common SLC25A13 mutation in 400 Chinese infants with intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol*, 16 (18), 2278-2282.
- Saheki T, Kobayashi K, Iijima M et al** (2002). Pathogenesis and pathophysiology of citrin (a mitochondrial aspartate glutamate carrier) deficiency. *Metab Brain Dis*, 17 (4), 335-346.
- Yamaguchi N, Kobayashi K, Yasuda T et al** (2002). Screening of SLC25A13 mutations in early and late onset patients with citrin deficiency and in the Japanese population: Identification of two novel mutations and establishment of multiple DNA diagnosis methods for nine mutations. *Hum Mutat*, 19 (2), 122-130.
- Zheng Q Q, Zhang Z H, Zeng H S et al** (2016). Identification of a Large SLC25A13 Deletion via Sophisticated Molecular Analyses Using Peripheral Blood Lymphocytes in an Infant with Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency (NICCD): A Clinical and Molecular Study. *Biomed Res Int*, 2016 4124263.
- Zhang Z H, Lin W X, Zheng Q Q et al** (2017). Molecular diagnosis of citrin deficiency in an infant with intrahepatic cholestasis: identification of a 21.7kb gross deletion that completely silences the transcriptional and translational expression of the affected SLC25A13 allele. *Oncotarget*, 8 (50), 87182-87193.
- Zhang Z H, Zhao X J, Song Y Z et al** (2012). Cloning and sequence analysis of SLC25A13 transcripts in human amniocytes. *Transl Pediatr*, 1 (2), 85-90.

SO SÁNH GIÁ TRỊ XÉT NGHIỆM CHLAMYDIA TRACHOMATIS IGA BẰNG KỸ THUẬT HÓA PHÁT QUANG CẠNH TRANH GIÁN TIẾP (CLIA) VÀ KỸ THUẬT REAL-TIME PCR

Dương Thị Thanh Hương², Nguyễn Hữu Huy², Nguyễn Trung Nhật Quang³,
Đỗ Nguyễn Minh Thiện², Trần Thị Thảo Nguyên², Hoàng Ngọc Bảo Mi²,
Đỗ Khánh Vy², Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nguyên nhân phổ biến nhất gây ra các bệnh lây truyền qua đường tình dục do vi khuẩn (STIs) là Chlamydia trachomatis, một loại vi khuẩn gram âm nội bào bắt buộc. Hơn 90 triệu ca nhiễm mới được báo cáo trên toàn cầu mỗi năm và các quốc gia kém phát triển có gánh nặng bệnh tật cao hơn, do ít được tiếp cận với dịch vụ chăm sóc và điều trị y tế.

Mục tiêu: So sánh tương đồng kết quả giữa phương pháp chẩn đoán nhiễm C. trachomatis bằng kỹ thuật hóa phát quang cạnh tranh gián tiếp và kỹ thuật Realtime PCR.

Đối tượng - Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. 175 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm Chlamydia trachomatis bằng kỹ thuật Real-time PCR và C. trachomatis IgA. Kết quả thu được được xử lý và so sánh bằng tỷ lệ tương đồng (Concordance rate) và hệ số tương đồng Cohen's Kappa.

Kết quả: Tỷ lệ nhiễm Chlamydia trachomatis của bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM là 13,7% - 17,1%, tuổi trung bình của bệnh nhân là $31,0 \pm 7,7$, giới tính nam chiếm đa số (82,3%). Xét nghiệm C. trachomatis IgA bằng kỹ thuật hóa phát quang có hệ số Cohen's Kappa bằng 0,87 và hệ số tương đồng cao (96,6%) với kỹ thuật Real-time PCR.

Kết luận: Xét nghiệm C. trachomatis IgA có thể ứng dụng để sàng lọc nhanh các trường hợp nhiễm trùng C. trachomatis cấp tính và theo dõi điều trị.

Từ khóa: Bệnh lây truyền qua đường tình dục, C. trachomatis IgA bằng kỹ thuật hóa phát quang, C. trachomatis Real-time PCR

SUMMARY

COMPARISON OF THE INDIRECT CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY (CLIA) CHLAMYDIA TRACHOMATIS IGA AND REAL-TIME PCR

Background: The most common cause of bacterial sexually transmitted infections (STIs) is Chlamydia trachomatis, an obligate intracellular gram-negative bacterium. Over 90 million new infections are reported globally each year, and resource-poor nations have a higher disease burden, possibly as a result of their poor access to medical care and treatment.

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Melbourne, Melbourne, Victoria, Úc

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Huy

ĐT: 0857461789

Email: huy.nh2@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 18-9-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Ngày duyệt bài: 1-10-2023

Objective: To investigate the prevalence of Chlamydia trachomatis in patients examined at the University Medical Center HCMC and initially evaluate the value of the methods for the diagnosis of C. trachomatis.

Methods: Cross-sectional descriptive study. 175 patients were subjected to PCR and C. trachomatis IgA tests. The obtained results were processed and compared by the similarity rate (Concordance rate) and Cohen's kappa coefficient.

Results: The prevalence of Chlamydia trachomatis infection in patients examined at the University Medical Center HCMC was 13.7% - 17.1%, the average age of patients was 31.0 ± 7.7 , and male gender accounted for the majority of 82.3%. C. trachomatis IgA testing using the chemiluminescence technique had a Cohen's Kappa coefficient of 0.87 and a high similarity coefficient (96.6%) with the Real-time PCR technique.

Conclusion: The C. trachomatis IgA test can be applied to rapidly screen cases of acute C. trachomatis infection and monitor the treatment.

Keywords: Sexually Transmissible Infections, C. trachomatis IgA indirect immunofluorescence test, C. trachomatis Real-time PCR.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê năm 2016, ước tính 127,2 triệu ca nhiễm Chlamydia trachomatis với tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới là 3,8% và ở nam giới là 2,7% [5]. Để xác định nhiễm Chlamydia trachomatis người ta thường dùng các xét nghiệm với nhiều kỹ thuật khác nhau, từ nuôi cấy phân lập và định danh vi khuẩn, thử nghiệm miễn dịch xác định kháng nguyên đặc hiệu của Chlamydia trachomatis trong mẫu nghiệm, như miễn dịch men (enzyme immunoassays, EIAs), kháng thể huỳnh

quang trực tiếp (direct fluorescent antibody, DFA), khuếch đại acid nucleic (nucleic acid amplification tests, xét nghiệm khuếch đại axit nucleic (Nucleic Acid Amplification Test - NAAT)... Trong đó xét nghiệm nuôi cấy thường là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định nhiễm Chlamydia trachomatis [3]. Tuy nhiên xét nghiệm này có một số hạn chế như cần đầu tư nhiều trang thiết bị, quy trình nuôi cấy phân lập phức tạp (trên tổ chức sống hoặc nuôi cấy tế bào), phải bảo đảm vi khuẩn còn sống trong quá trình vận chuyển đến phòng xét nghiệm, chi phí xét nghiệm cao... Do đó, kỹ thuật PCR và kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang là hai phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu cao được áp dụng tại nhiều bệnh viện trên cả nước. Vì những lý do đã đề cập ở trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài *“Đánh giá giá trị xét nghiệm Chlamydia trachomatis IgA bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang trên máy Liaison khi so sánh với xét nghiệm real-time PCR định tính Chlamydia trachomatis”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Đối tượng nghiên cứu: 175 bệnh nhân từ đủ 18 tuổi trở lên có thực hiện xét nghiệm Chlamydia trachomatis tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Có chỉ định thực hiện xét nghiệm
- Từ 18 đến 70 tuổi
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu
- Đã sử dụng kháng sinh đường uống, đặt âm đạo trong vòng 1 tháng.

Phương pháp nghiên cứu

Người bệnh được thực hiện đồng thời 2 phương pháp xét nghiệm

Xét nghiệm Chlamydia trachomatis IgA: sử dụng phương pháp miễn dịch hóa phát quang cạnh tranh gián tiếp (CLIA) định lượng IgA của Chlamydia trachomatis (Diasorin Liaison – Hoa Kỳ) trên mẫu bệnh phẩm huyết thanh/huyết tương.

Xét nghiệm Chlamydia trachomatis bằng phương pháp Real-time PCR: là xét nghiệm khuếch đại acid nucleic để định tính DNA Chlamydia trachomatis trong bệnh phẩm. Trình tự DNA đích được khuếch đại và phát hiện nhờ cặp mồi đặc hiệu và mẫu dò có đánh dấu huỳnh quang chuyên biệt cho trình tự DNA Chlamydia trachomatis (Sacace Biotechnologies – Ý) trên mẫu bệnh phẩm dịch phết/nước tiểu.

Kết quả được đánh giá sự tương đồng bằng Tỷ lệ tương đồng, và hệ số Cohen's Kappa như sau:

- Tỷ lệ tương đồng được tính theo công thức: số lượng các cặp tương đồng/số lượng các cặp tương đồng + không tương đồng

- Hệ số Cohen's Kappa được tính toán dựa vào Giá trị đồng thuận quan sát được giữa các biến đánh giá (P_o - tổng tỷ lệ tương đồng) với xác suất giả định của khả năng đồng thuận ngẫu nhiên (P_e)

$$Kappa = (p_o - p_e) / (1 - p_e)$$

Với:

P_o : tổng số tỷ lệ đồng thuận thực tế

P_e tổng số tỷ lệ đồng thuận kỳ vọng

Tiêu chuẩn đánh giá như sau: giá trị <0 cho thấy không có đồng thuận, 0–0,20 là nhẹ, 0,21–0,40 là khá, 0,41–0,60 là vừa, 0,61–0,80 là đáng kể và 0,81–1 là đồng thuận gần như hoàn hảo.

Xử lý thống kê

Các số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu (n = 175)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	Tuổi trung bình	31,0 ± 7,7	
	18 – 24 tuổi	26	14,9
	25 - 34 tuổi	82	46,9
	≥ 35 tuổi	36	20,6
Giới	Nam	144	82,3
	Nữ	31	17,7

Tổng cộng có 175 bệnh nhân (144 nam, 31 nữ) được đưa vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 31,0 ± 7,7.

3.2. Kết quả xét nghiệm

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm Chlamydia trachomatis IgA dương tính

Chlamydia trachomatis IgA	n	%
Âm tính	151	86.3
Dương tính	24	13.7
Tổng cộng	175	100.0

Kết quả dương tính với xét nghiệm Chlamydia trachomatis IgA trong 175 bệnh nhân thực hiện xét nghiệm là 13,7%.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm Chlamydia trachomatis Real-time PCR dương tính

Chlamydia trachomatis Real-time PCR	n	%
Âm tính	145	82.9
Dương tính	30	17.1
Tổng cộng	175	100.0

Kết quả dương tính với xét nghiệm Chlamydia trachomatis Real-time PCR IgA trong 175 bệnh nhân thực hiện xét nghiệm là 17,1%.

3.3. So sánh kết quả xét nghiệm của IgA và Real-time PCR

Bảng 4. So sánh kết quả xét nghiệm của IgA và Real-time PCR

IgA \ PCR	Dương tính	Âm tính	Tổng số
	Dương tính	Âm tính	Tổng số
Dương tính	24	0	24
Âm tính	6	145	151
Tổng cộng	30	145	175
Tỷ lệ tương đồng	96,6%		
Cohen's Kappa	0,87		

Hệ số Cohen's Kappa bằng 0,87 và hệ số tương đồng cao (96,6%) cho thấy mức độ đồng thuận của 2 phương pháp rất tốt.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả xét nghiệm C. trachomatis IgA cho tỷ lệ nhiễm C. trachomatis ở 175 bệnh nhân từ đủ 18 tuổi trở lên có thực hiện xét nghiệm C. trachomatis tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM là 13,7%. Khi sử dụng phương pháp Real-time PCR thì cho thấy tỷ lệ nhiễm cao hơn là 17,1%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Duy Ánh (2021) thực hiện trên 1176 phụ nữ có gia đình trong độ tuổi từ 18 đến 49 tại quận Cầu Giấy và huyện Đông Anh, Hà Nội ghi nhận kết quả dương tính với C. trachomatis là 22,11% [1]. Theo nghiên cứu của tác giả Phạm Mỹ Hoài (2022) trên 150

phụ nữ tại BV trường Đại học Y Khoa Thái Nguyên cho thấy tỷ lệ nhiễm C. trachomatis là 3,3% [2]. Sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm này có thể phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu và vùng địa dư.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đối tượng nam giới chiếm đa số 82,3%. Theo nghiên cứu của tác giả Paul C. Adamson (2022) thực hiện trên 1489 đối tượng đồng tính nam ghi nhận tỷ lệ nhiễm C. trachomatis là 21.6% và 28.5% đồng nhiễm N. gonorrhoeae và C. trachomatis. Điều này cho thấy đối tượng nam giới có tỷ lệ nhiễm C. trachomatis cao đồng thời triệu chứng nhiễm C. trachomatis nghèo nàn dễ bị bỏ qua nếu không thực hiện xét nghiệm [4].

Đánh giá về giá trị của xét nghiệm C. trachomatis IgA bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang cạnh tranh gián tiếp (CLIA) trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả hệ

số Cohen's Kappa bằng 0,87 và hệ số tương đồng cao (96,6%) khi so sánh với xét nghiệm Real-time PCR. Theo nghiên cứu của tác giả van den Broek IV (2014) đã ghi nhận khi so sánh với PCR, xét nghiệm IgA ELISA có hệ số Cohen's Kappa là 0,373 [6]. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về mức độ tương đồng so với nghiên cứu trước đó do đặc tính kỹ thuật của xét nghiệm sử dụng và thời điểm lấy mẫu trong từng nghiên cứu. Xét nghiệm C. trachomatis IgA bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang có thể sử dụng trong sàng lọc bệnh hoặc theo dõi điều trị.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm Chlamydia trachomatis của bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM là 13,7% - 17,1% phụ thuộc vào phương pháp xét nghiệm, tuổi trung bình của bệnh nhân là $31,0 \pm 7,7$, giới tính nam chiếm đa số (82,3%). So sánh với kỹ thuật Real-time PCR, xét nghiệm C. trachomatis IgA bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang có thể sử dụng trong sàng lọc bệnh hoặc theo dõi điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Duy Ánh**, (2021), "Tỷ lệ nhiễm Chlamydia trachomatis và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ Hà Nội, từ 18-49 tuổi",

Journal of 108-Clinical Medicine and Pharmacy.

2. **Hồ Hải Linh, Hoàng Thị Hương, Hứa Hồng Hà**, (2022), "thực trạng và kết quả điều trị nhiễm trùng đường sinh dục dưới ở bệnh nhân đến khám phụ khoa tại bệnh viện trường đại học y dược thái nguyên", Tạp chí Y học Việt Nam, 514 (2).
3. **Adachi K N, Nielsen-Saines K, Klausner J D**, (2021), "Chlamydia trachomatis screening and treatment in pregnancy to reduce adverse pregnancy and neonatal outcomes: a review", Frontiers in Public Health, 9 pp. 531073.
4. **Adamson P C, Bhatia R, Tran K D, Bui H, et al**, (2022), "Prevalence, anatomic distribution, and correlates of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among a cohort of men who have sex with men in Hanoi, Vietnam", Sexually transmitted diseases, 49 (7), pp. 504-510.
5. **Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, et al**, (2019), "Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016", Bulletin of the World Health Organization, 97 (8), pp. 548.
6. **van den Broek I V, Land J A, van Bergen J E, Morré S A, et al**, (2014), "Chlamydia trachomatis antibody testing in vaginal mucosal material versus blood samples of women attending a fertility clinic and an STI clinic", Obstetrics and Gynecology International, 2014.

SO SÁNH XÉT NGHIỆM GLUCOSE TRONG MÁU BẰNG MÁY ACCUCHEK INFORM II VÀ COBAS C702

Hoàng Thu Hà⁴, Nghiêm Thị Phương Hồng^{1,2}, Bùi Thị Hương Giang^{2,3},
Đặng Quốc Tuấn^{2,3}, Đỗ Ngọc Sơn², Ưông Thị Thu Hương⁵

TÓM TẮT

Để kiểm soát đường máu ở bệnh nhân nặng trong khoa Hồi sức tích cực cần thực hiện xét nghiệm glucose nhiều lần trong ngày. Cần sử dụng xét nghiệm tại giường (POCT) để có kết quả nhanh. **Mục tiêu:** So sánh độ tương đồng về kết quả đo glucose trong máu bằng xét nghiệm nhanh tại giường và phương pháp tại phòng xét nghiệm. **Đối tượng, phương pháp:** 44 mẫu máu tĩnh mạch của bệnh nhân nội trú được định lượng glucose đồng thời bằng máy ACCUCHEK Inform II và máy sinh hoá tự động Cobas C702. So sánh kết quả glucose ở các mức nồng độ khác nhau theo hướng dẫn CLSI-EP09. Đánh giá kết quả theo các tiêu chuẩn: ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, CLSI POCT12 A3:2013. **Kết quả:** Hai phương pháp có tương quan chặt chẽ, hệ số Pearson $r=0,9938$, 95%CI (0,988 đến 0,996), $p<0,0001$. Hồi qui Passing Bablok $Y = 0,0265 + 0,955 \cdot X$, không có sai số hằng định và tỷ lệ.

Phân tích Bland-Altman trong toàn bộ khoảng đo (1,1-33,8 mmol/L), hai phương pháp khác biệt có ý nghĩa ($p=0,0064$), khác biệt trung bình là 0,49 mmol/L 95% CI (0,147 đến 0,847). Trong khoảng nồng độ glucose khuyến cáo duy trì trên lâm sàng (4,4-10 mmol/L ở bệnh nhân đái tháo đường và 6,1-10 mmol/L ở bệnh nhân hồi sức), hai phương pháp khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$), khác biệt trung bình lần lượt là -0,21 mmol/L 95%CI (-0,477 đến 0,0619) và -0,33 mmol/L 95% CI (-0,670 đến 0,0039). Máy ACCUCHEK Inform II có kết quả nằm trong khoảng chấp nhận ở nồng độ $\geq 4,17$ và $\geq 5,55$ mmol/L là 97%-100%; ở nồng độ thấp $< 4,17$ và $< 5,55$ mmol/L là 85,7% - 90%; trong toàn bộ khoảng đo là 97,72%, đạt ISO 15197: 2003, ISO 15197:2013, không đạt theo CLSI POCT12 A3:2013. **Kết luận:** Xét nghiệm glucose nhanh ACCUCHEK Inform II và phương pháp Cobas C702 có tương quan chặt chẽ, tương đồng tốt nhất trong khoảng 4,4-10mmol/L.

Từ khóa: xét nghiệm glucose nhanh, so sánh phương pháp, POCT, ISO 15197:2013, ACCUCHEK Inform II.

SUMMARY

COMPARISON OF ACCUCHEK INFORM II AND COBAS C702 IN BLOOD GLUCOSE ASSAY

In order to control blood glucose in critically ill patients, it's necessary to perform blood glucose tests several times a day. Point-of-care testing (POCT) is necessary to obtain rapid results. **Objectives:** To compare the agreement

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai

³Bộ môn Hồi sức cấp cứu Đại học Y Hà Nội

⁴Trung tâm Xét nghiệm Bệnh viện Xanh Pôn

⁵Khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Nghiêm Thị Phương Hồng

ĐT: 0947043240

Email: phuonghongngiemthi@gmail.com

Ngày nhận bài: 12-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Ngày duyệt bài: 18-10-2023

in the blood glucose test results between the POCT glucometer and laboratory method.

Subjects and methods: 44 inpatient venous samples were quantified for blood glucose levels parallel by ACCUCHEK Inform II and Cobas C702 autoanalyzer. The agreement of the results at different glucose concentration levels was evaluated according to CLSI-EP09 guidelines. System accuracy was assessed by applying ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, and CLSI POCT12A3:2013. **Results:** There was a high concordance between the two assays, Pearson coefficient $r=0,9938$, 95%CI (0,988 to 0,9960), $p<0,0001$. Passing Bablok regression $Y= 0,0265 + 0,955 *X$. There were no constant and proportion errors. In the measuring range (1,1-33,8 mmol/l), the Bland-Altman analysis shows that the mean bias between the two methods was 0,49 mmol/L 95% CI (0,147 to 0,847) $p=0,0064$. In the clinical decision-making (4,4-10 mmol/L in diabetic patients and 6,1-10 mmol/L in critically ill patients), the mean differences between the two assays were -0,21 mmol/L 95% CI (-0,477 to 0,0619) and -0,33 mmol/L 95% CI (-0,670 to 0,0039), respectively. The ACCUCHEK Inform II showed 97% to 100% of results within the acceptable limits at glucose concentrations $\geq 4,17$ and $\geq 5,55$ mmol/L; 85,7% to 90% of results within the acceptable limits at low glucose concentrations $\leq 4,17$ and $\leq 5,55$ mmol/L; 97,72% of results within the acceptable limits in total range when compared to the reference method. The ACCUCHEK Inform II fulfilled the accuracy requirements of ISO 15197:2003, ISO15197:2013, not the accuracy requirements of CLSI POCT12 A3:2013. **Conclusion:** There was an excellent correlation between the ACCU-CHEK Inform II glucometer and Cobas C702 method, with the best agreement in the range of 4,4-10mmol/L

Keywords: glucose meter, method

comparison, POCT, ISO 15197:2013, ACCUCHEK Inform II

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm glucose máu cần được thực hiện thường xuyên với tần suất mỗi 1 đến 3 giờ ở bệnh nhân nặng trong khoa Hồi sức tích cực, đặc biệt với bệnh nhân được duy trì insulin truyền tĩnh mạch. Phương pháp xét nghiệm glucose chuẩn được thực hiện tại khoa hóa sinh. Tuy nhiên việc gửi mẫu đến phòng xét nghiệm sẽ mất thời gian và có thể gây trì hoãn quyết định điều chỉnh liều insulin cho bệnh nhân. Máy ACCUCHEK Inform II xét nghiệm glucose máu tại giường cho kết quả nhanh, thuận tiện trong sử dụng, có thể triển khai tại Trung tâm Hồi sức tích cực. Vấn đề cần quan tâm là kết quả xét nghiệm glucose nhanh có đảm bảo độ tin cậy và thay thế được xét nghiệm tại labo không. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu so sánh kết quả định lượng glucose máu bằng máy xét nghiệm nhanh ACCUCHEK Inform II và máy phân tích sinh hoá tự động Cobas C702.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: mẫu máu tĩnh mạch của bệnh nhân > 18 tuổi điều trị nội trú.

Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân có chỉ định lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm, có các thông số hematocrit từ 10-65%, triglycerid <20,3 mmol/L theo khuyến cáo sử dụng của máy ACCUCHEK Inform II. Lựa chọn tối thiểu 40 mẫu có nồng độ glucose trải đều

trong khoảng đo của 2 máy.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 12/2022 đến tháng 8/2023.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Phương pháp nghiên cứu:

Bệnh nhân tại Trung tâm Hồi sức tích cực được lấy máu tĩnh mạch theo chỉ định của bác sỹ điều trị để đo glucose tại giường bằng máy ACCUCHEK Inform II (Roche). Mẫu đồng thời được chuyển đến khoa Hoá sinh Bệnh viện Bạch Mai để định lượng glucose bằng máy sinh hoá tự động Cobas C702 (Roche), kỹ thuật xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO15189:2012, thời gian thực hiện xét nghiệm không quá 1 giờ sau khi lấy mẫu.

Đo glucose tại giường theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Máy ACCUCHEK Inform II được kiểm chuẩn hàng ngày trước khi thực hiện các phép đo, được kiểm tra độ chụm, độ tuyến tính theo quy trình kiểm định chất lượng xét nghiệm. Người thực hiện xét nghiệm được tập huấn sử dụng máy thành thạo.

Nguyên lý xét nghiệm định lượng glucose trên máy ACCUCHEK Inform II: Enzym Mut. Q-GDH trên que thử sẽ chuyển glucose trong mẫu máu thành gluconolactone. Phản ứng tạo ra dòng điện một chiều sẽ được máy đo chuyển tín hiệu thành kết quả glucose máu. Nguyên lý xét nghiệm định lượng glucose trên máy Cobas C702: Enzym Hexokinase trong thuốc thử sẽ xúc tác cho quá trình phosphoryl hóa glucose

trong mẫu máu thành glucose-6-phosphate nhờ ATP. Glucose-6-phosphate dehydrogenase oxy hóa glucose-6-phosphate thành gluconate-6-phosphate khi có mặt NADP. Tốc độ tạo thành NADPH trong phản ứng tỷ lệ thuận với nồng độ glucose và được đo bằng phương pháp đo quang.

So sánh hai phương pháp xét nghiệm glucose cần ít nhất 40 mẫu theo hướng dẫn CLSI-EP09. Tìm tương quan Pearson, phân tích hồi qui Passing-Bablok. Đánh giá sự khác biệt giữa hai phương pháp theo Bland-Altman trong khoảng thực nghiệm và các nồng độ quyết định lâm sàng theo ADA 2022: 6,1-10mmol/L ở bệnh nhân hồi sức; 4,4-10 mmol/L ở bệnh nhân đái tháo đường. Đánh giá ACCUCHEK Inform II theo các tiêu chuẩn ISO 15197:2003; ISO 15197:2013; CLSI POCT12 A3:2013.

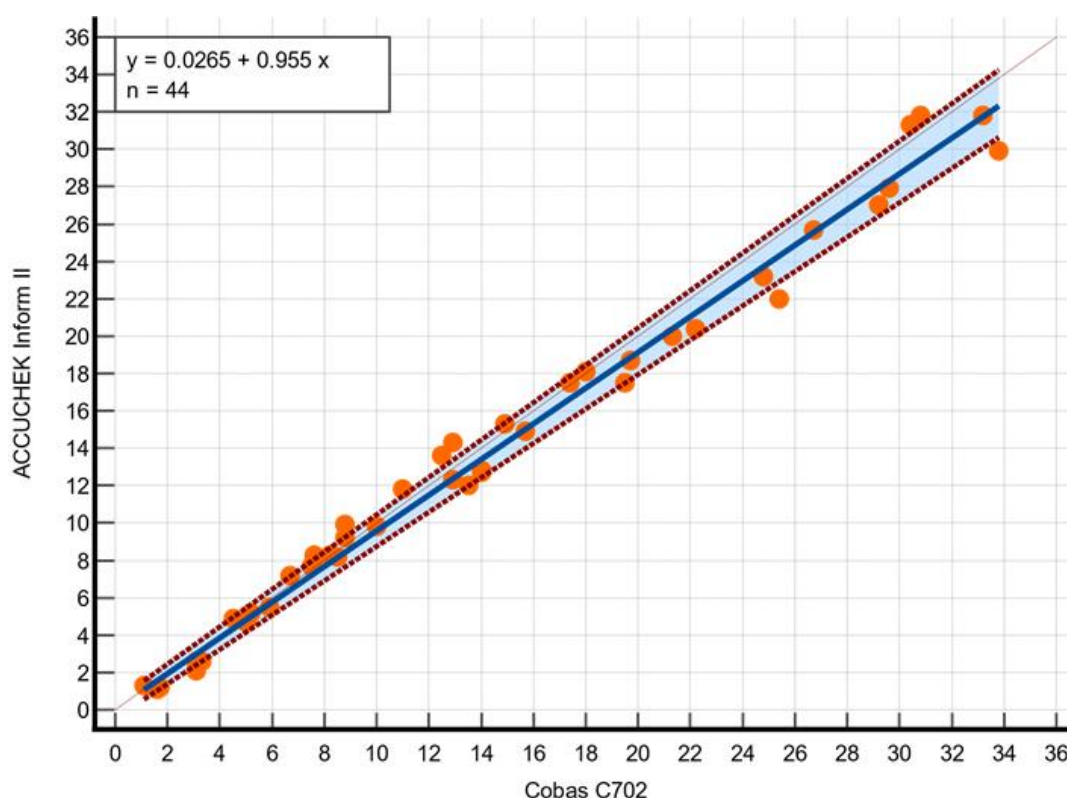
Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Excel 2013 và MedCal để xử lý và phân tích số liệu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá tương quan giữa hai phương pháp

44 mẫu máu tĩnh mạch có nồng độ glucose từ 1,1-33,8 mmol/L, phân bố đều trong khoảng đo của máy ACCUCHEK Inform II.

Phân tích tương quan Pearson: hệ số $r=0,9938$, khoảng tin cậy (CI) 95% từ 0,988 đến 0,996, $p<0,0001$. Hai phương pháp có tương quan chặt chẽ, có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 1: Phân tích hồi quy Passing-Bablok

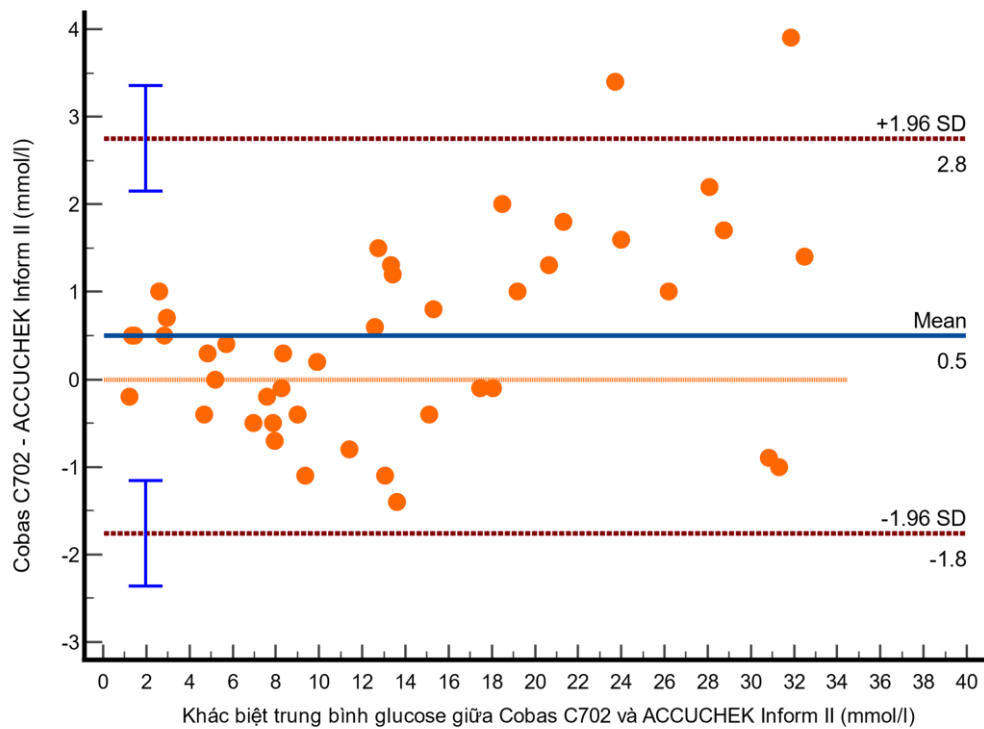
Nhận xét: Phương trình hồi quy Passing-Bablok: $Y = 0,0265 + 0,955 \cdot X$, intercept $A=0,0265$ 95% CI từ -0.450 đến 0.447, slope $B=0,955$ 95% CI từ 0,919 đến 1.00. Hai phương pháp không có sai số hằng định và tỷ lệ.

3.2. Đánh giá sự khác biệt/phù hợp giữa hai phương pháp

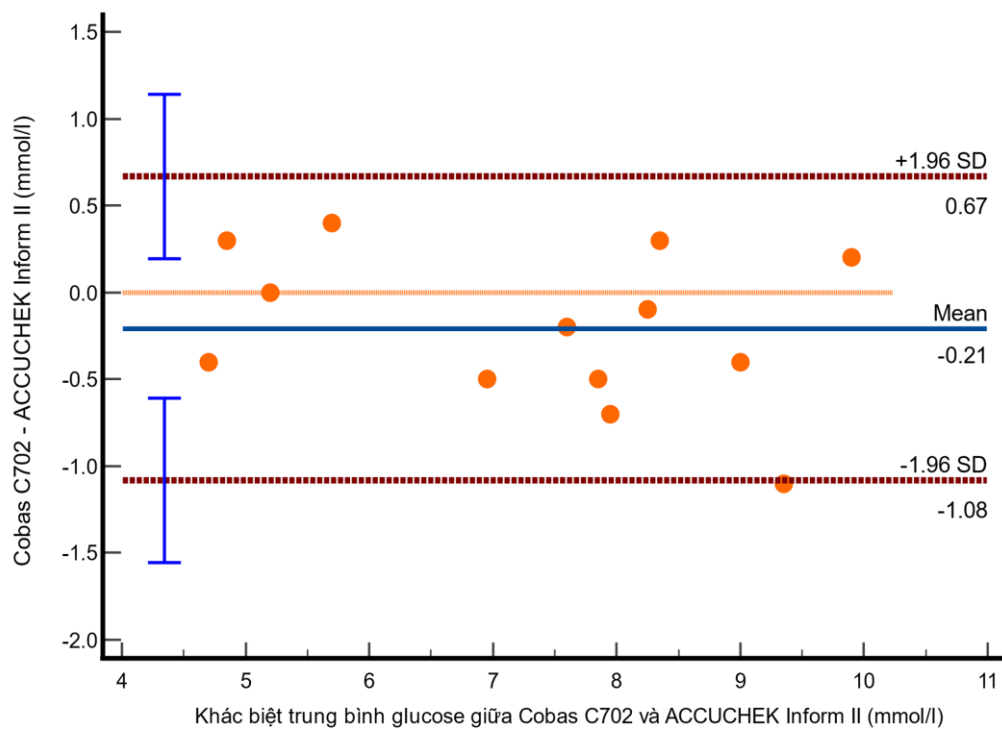
Bảng 1. Kết quả phân tích sự khác biệt theo nồng độ glucose

Nồng độ glucose (n)	Khác biệt trung bình (95% CI)	Giới hạn trên (95% CI)	Giới hạn dưới (95% CI)	P
1,1-33,8 mmol/L (44)	0,4977 (0,1478 đến 0,8476)	2,7534 (2,150 đến 3,355)	-1,7579 (-2,360 đến -1,155)	0,006
< 5,5mmol/L (10)	0,3600 (0,0469 đến 0,6731)	1,2178 (0,663 đến 1,772)	-0,4978 (-1,052 đến 0,056)	0,028
≥5,5mmol/L (34)	0,5382 (0,0878 đến 0,9886)	3,0681 (2,290 đến 3,845)	-1,9917 (-2,769 đến -1,214)	0,020
6,1-10mmol/l (9)	-0,3333 (-0,6706 đến 0,0039)	0,5266 (-0,073 đến 1,126)	-1,1933 (-1,793 đến -0,593)	0,052
4,4-10 mmol/l (13)	-0,2077 (-0,4773 đến 0,0619)	0,6669 (0,193 đến 1,140)	-1,0823 (-1,555 đến -0,609)	0,119

Nhận xét: Phân tích Bland-Altman trong khoảng đo 1,1-33,8; < 5,5 và ≥5,55 (mmol/L): hai phương pháp khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Trong khoảng nồng độ điều trị (4,4-10 mmol/L và 6,1-10 mmol/L) theo ADA 2022: hai phương pháp khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2: Phân tích Bland-Altman trong toàn bộ khoảng đo



Biểu đồ 3: Phân tích Bland-Altman trong khoảng nồng độ điều trị

3.3. Đánh giá máy ACCUCHEK Inform II theo các tiêu chuẩn quốc tế**Bảng 2. Kết quả đánh giá máy ACCUCHEK Inform II**

Glucose (mmol/L)	ISO 15197:2003		ISO 15197:2013		CLSI POCT 12-A3:2013	
	Tiêu chí đánh giá	Kết quả n (%)	Tiêu chí đánh giá	Kết quả n (%)	Tiêu chí đánh giá	Kết quả n (%)
<4,17	95%±0,83 mmol/L	6/7 (85,71)			98%±0,83 mmol/L	6/7 (85,71)
≥4,17	95%±20%	37/37 (100)			98%±20%	37/37 (100)
<5,55			95%±0,83mmol/L	9/10 (90)	95%±0,67 mmol/L	9/10(90)
≥5,55			95%± 15%	34/34 (100)	95%±12,5%	33/34 (97,05)
			99% trong vùng A và B theo đồng thuận giới hạn lỗi (CEG-consensus error grid)	44/44 (100)		

Nhận xét: Máy ACCUCHEK Inform II có kết quả nằm trong khoảng chấp nhận ở nồng độ $\geq 4,17$ và $\geq 5,55$ mmol/L là 97%-100%; ở nồng độ thấp $< 4,17$ và $< 5,55$ mmol/L là 85,7% - 90%; trong toàn bộ khoảng đo là 97,72%, đạt ISO 15197: 2003, ISO 15197:2013, không đạt theo CLSI POCT12 A3:2013.

IV. BÀN LUẬN

Tăng glucose trong máu rất thường gặp ở bệnh nhân nặng trong các khoa Hồi sức tích cực, làm tăng tỉ lệ tử vong, tăng thời gian nằm viện. Theo khuyến cáo của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2022, insulin truyền tĩnh mạch là điều trị chuẩn để kiểm soát tăng đường máu ở bệnh nhân hồi sức. Khi sử dụng insulin truyền tĩnh mạch, bệnh nhân cần được theo dõi đường máu hàng giờ [1]. Định lượng glucose máu tại các phòng xét nghiệm trung tâm là phương pháp tiêu chuẩn về độ chính xác. Tuy nhiên việc gửi mẫu đến phòng xét nghiệm không thể có kết quả ngay, có thể gây trì hoãn quyết định điều chỉnh liều

insulin cho bệnh nhân. Những thiết bị đo glucose máu nhanh tại giường (POCT) với ưu điểm cho kết quả nhanh, cần ít thể tích mẫu, có thể thực hiện trên nhiều loại mẫu khác nhau như động mạch, tĩnh mạch, mao mạch, máu toàn phần, có thể lấy mẫu nhiều lần trong ngày là rất cần thiết tại các khoa Hồi sức tích cực. Máy ACCUCHEK Inform II là thiết bị thế hệ mới, xét nghiệm glucose máu tại giường đã được đưa vào sử dụng trên thế giới cho bệnh nhân nặng tại các khoa hồi sức, cấp cứu, phòng mổ [5]... Để có thể sử dụng xét nghiệm nhanh đúng mục đích, đạt hiệu quả điều trị, cần quan tâm đánh giá độ tin cậy của thiết bị và so sánh với xét nghiệm tại labo trong thực tế.

Chúng tôi thực hiện so sánh phương pháp của máy ACCUCHEK Inform II so với máy Cobas C702 theo hướng dẫn CLSI EP09. Phân tích trên 44 mẫu máu tĩnh mạch, hai phương pháp xét nghiệm có tương quan Pearson chặt chẽ, hồi qui Passing Bablok không có sai số hằng định và tỉ lệ. Phân tích Bland-Altman trong toàn bộ khoảng đo của

máy ACCUCHEK Inform II, chúng tôi nhận thấy hai phương pháp có khác biệt có ý nghĩa với độ chệch trung bình là 0,49 mmol/L. Tuy nhiên trong khoảng nồng độ glucose được sử dụng để quyết định điều trị theo ADA 2022, kết quả khác biệt giữa hai phương pháp ở mức độ nhỏ (0,21 và 0,33 mmol/L) và không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Như vậy có thể sử dụng máy ACCUCHEK Inform II để kiểm soát glucose máu tốt nhất trong khoảng 4,4-10mmol/L.

Để đánh giá chất lượng xét nghiệm glucose nhanh, tại châu Âu tổ chức tiêu chuẩn quốc tế ISO đã thiết lập ISO15197:2003, bản cập nhật ISO15197:2013. Tại Mỹ, viện Tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) xây dựng tiêu chuẩn CLSI POCT 12A3:2013 [7]. Bảng 2 cung cấp các tiêu chí đánh giá độ tin cậy của máy POCT. Có thể thấy rằng các tiêu chuẩn đối với máy POCT qua các năm càng ngày càng chặt chẽ. Trong tiêu chuẩn ISO 15197:2003, độ lệch cho phép đối với xét nghiệm nhanh là 95% kết quả trong khoảng $\pm 20\%$ ($\pm 0,83\text{mmol/l}$). Giới hạn chênh lệch này đã thu hẹp lại là $\pm 15\%$ ($\pm 0,83\text{mmol/l}$) ở tiêu chuẩn ISO 15197:2013, đến 95% kết quả trong khoảng $\pm 12,5\%$ ($\pm 0,67\text{mmol/l}$) và 98% trong khoảng $\pm 20\%$ ($\pm 0,83\text{mmol/l}$) trong tiêu chuẩn CLSI POCT 12A3:2013. Do đó một thiết bị POCT đo glucose máu có thể đạt tiêu chuẩn ISO15197:2003 nhưng không đạt chuẩn ISO15197:2013 hoặc CLSI POCT12 A3:2013. Máy ACCUCHEK Inform II đã được nhà sản xuất công bố đạt tiêu chuẩn ISO 15197:2013. Đánh giá trong thực tế, ở các nồng độ $\geq 4,17$ và $\geq 5,55$ mmol/L, máy ACCUCHEK Inform II đạt tiêu chuẩn ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, CLSI POCT12 A3:2013. Ở mức nồng độ thấp $< 4,17$ và $< 5,55$ mmol/L, chỉ có

85,7% đến 90% kết quả của máy ACCUCHEK Inform II phù hợp với phương pháp tại phòng xét nghiệm. Tuy nhiên nếu tính trên tổng số mẫu và trong toàn bộ khoảng đo có 43/44 (97,72%) kết quả nằm trong khoảng chấp nhận theo ISO 15197:2003, ISO 15197:2013, không đạt theo CLSI POCT12 A3:2013. Bác sỹ khi nhận kết quả glucose máu dưới 5,55 mmol/l nên kiểm tra lại theo phương pháp phòng xét nghiệm.

Trên thế giới đã có những nghiên cứu đánh giá độ tin cậy của ACCUCHEK Inform II thực hiện trên các mẫu máu động mạch, tĩnh mạch, mao mạch so với phương pháp tham chiếu có nguyên lý enzyme hexokinase hoặc glucose oxidase. Nghiên cứu của Mitsios năm 2013, Freckmann năm 2014, Louie năm 2015, Nichols năm 2021 cũng có kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận ACCUCHEK Inform II trên toàn khoảng xét nghiệm đạt chuẩn ISO 15197: 2013, CLSI POCT 12A3:2013 [2,4-6]. Bên cạnh đó, cũng có những báo cáo như Lascaris năm 2022 ghi nhận độ chệch của máy ACCUCHEK Inform II ở nồng độ glucose $< 4\text{mmol/l}$ và $> 12\text{mmol/l}$ chưa đạt chuẩn ISO15197:2013 [3].

Máy xét nghiệm glucose nhanh có một số hạn chế liên quan đến nguyên lý xét nghiệm. Một số chất như ascorbic, galactose, N acetylcysteine có thể gây nhiễu làm tăng kết quả glucose. Hematocrit quá cao làm kết quả glucose thấp hơn thực tế. pH máu, nhiệt độ có thể ảnh hưởng đến phản ứng enzym. Trong thực tế, mẫu máu bệnh nhân còn chứa các thuốc điều trị như furosemide, kaliciolurua, captopril,... hoặc các chất nội sinh do tình trạng bệnh lý như bilirubin, ethanol,... nên kết quả nằm trong giới hạn độ lệch cho phép có thể khác nhau dù cùng đo trên một dòng máy POCT. Các yếu tố có thể gây sai số trên

kết quả đo chưa được thực hiện trong nghiên cứu này.

Trong thực hành lâm sàng mẫu máu mao mạch được sử dụng nhiều để xét nghiệm glucose do thao tác lấy mẫu thuận lợi hơn mẫu tĩnh mạch và động mạch. Tuy nhiên ở bệnh nhân nặng điều trị tại các khoa hồi sức, các tình huống giảm tuần hoàn ngoại vi như phù, sốc, suy tim nặng, tắc động mạch ngoại vi, thiếu dịch trầm trọng trong tăng áp lực thẩm thấu.. việc sử dụng mẫu máu mao mạch sẽ không phản ánh chính xác nồng độ glucose máu. Do đó không nên xét nghiệm glucose nhanh trên mẫu mao mạch trong các trường hợp này.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm glucose nhanh ACCUCHEK Inform II và phương pháp Cobas C702 có tương quan chặt chẽ, tương đồng tốt nhất trong khoảng 4,4-10mmol/L.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** (2021). 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Supplement_1), S244–S253. <https://doi.org/10.2337/dc22-S016>
2. **Freckmann, G., Schmid, C., Pleus, S., Baumstark, A., Link, M., Stolberg, E., Haug, C., & Sieber, J.** (2014). System accuracy evaluation of systems for point-of-care testing of blood glucose: A comparison of a patient-use system with six professional-use systems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 52(7). <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0976>
3. **Lascaris, B., Freling, H. G., Edens, M. A., Fokkert, M. J., Olthof, C. G., & Slingerland, R. J.** (2022). Comparison of Accu Chek Inform II point-of-care test blood glucose meter with Hexokinase Plasma method for a diabetes mellitus population during surgery under general anesthesia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 36(2), 355–361. <https://doi.org/10.1007/s10877-021-00656-6>
4. **Louie, R. F., Curtis, C. M., Toffaletti, J. G., Handel, E. A., Slingerland, R. J., Fokkert, M. J., Muller, W., Weinert, S. E., Lee, D. M., & Kotagiri, S.** (2015). Performance Evaluation of a Glucose Monitoring System for Point-of-Care Testing With the Critically Ill Patient Population—A Multicenter Study. *Point of Care: The Journal of Near-Patient Testing & Technology*, 14(1), 37–41. <https://doi.org/10.1097/POC.0000000000000045>
5. **Mitsios, J. V., Ashby, L. A., Haverstick, D. M., Bruns, D. E., & Scott, M. G.** (2013). Analytic Evaluation of a New Glucose Meter System in 15 Different Critical Care Settings. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(5), 1282–1287. <https://doi.org/10.1177/193229681300700518>
6. **Nichols, J. H., Brandler, E. S., Fantz, C. R., Fisher, K., Goodman, M. D., Headden, G., Hoppensteadt, D., Matika, R., Peacock, W. F., Rodrigo, J., Schützenmeister, A., Swanson, J. R., Canada-Vilalta, C., Miles, G., & Tran, N.** (2021). A Multicenter Evaluation of a Point-of-Care Blood Glucose Meter System in Critically Ill Patients. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 6(4), 820–833. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab005>
7. **POCT12, C.** (2013). A3 point-of-care blood glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline. Wayne, PA: CLSI.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ TRANSFERRIN NIỆU Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Phù Thị Hoa¹, Cao Thị Bảo Ngọc²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh thận đái tháo đường là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh thận giai đoạn cuối và làm tăng đáng kể tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường. Transferrin niệu được xem là một trong những dấu hiệu sớm của tổn thương cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. **Mục tiêu:** Xác định nồng độ transferrin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và khảo sát mối tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và tỉ số albumin niệu/creatinin niệu (ACR) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được tiến hành trên 70 bệnh nhân đái tháo đường type 2 (ĐTĐ type 2) được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế. **Kết quả:** Nồng độ transferrin niệu trung bình của nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR ≥ 30 mg/g cao hơn nhóm có ACR < 30 mg/g có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Số bệnh nhân có transferrin niệu dương tính ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR < 30 mg/g chiếm tỷ lệ 17.6%. Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa giữa nồng độ transferrin niệu với nồng độ albumin niệu và ACR ở bệnh nhân ĐTĐ type 2. **Kết luận:** Transferrin niệu có thể là dấu ấn hữu

ích giúp phát hiện sớm tổn thương cầu thận. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định vai trò của dấu ấn này trong dự báo tổn thương cầu thận sớm ở bệnh nhân ĐTĐ type 2.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, transferrin niệu, albumin niệu.

SUMMARY

URINARY TRANSFERRIN CONCENTRATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Background: Diabetic nephropathy is the most common cause of end-stage kidney disease and accounts for a significant increase in mortality in patients with diabetes. Urinary transferrin has been identified as an early marker of kidney damage in patients with type 2 diabetes mellitus. **Objectives:** To determine the urinary transferrin concentration in patients with type 2 diabetes mellitus and investigate the correlation between urinary transferrin concentration and albuminuria, ACR in type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 70 patients with type 2 diabetes mellitus who were diagnosed and treated at the University of Medicine and Pharmacy Hospital in Hue. **Results:** Mean transferrin urinary concentration of type 2 diabetic patients with ACR ≥ 30 mg/g higher than group with ACR < 30 mg/g was statistically significant ($p < 0,05$). The number of patients with positive transferrin urine in the group with ACR < 30 mg/g accounted for 17.6%. There was significant positive correlations between urinary transferrin

¹Bộ môn Hóa sinh, Trường Đại Học Y Dược Huế

²Khoa xét nghiệm, Trường Đại Học Y Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Phù Thị Hoa

Email: pthoa@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 16-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

concentration and albuminuria, ACR in type 2 diabetic patients. **Conclusions:** Findings indicated that urinary transferrin may be useful in detecting kidney damage at an early stage. However, further studies with larger sample sizes are needed to confirm the role of urinary transferrin in predicting early kidney damage in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, transferrin urine, albuminuria.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh nội tiết chuyển hóa thường gặp nhất và là một trong những vấn đề khẩn cấp về sức khỏe toàn cầu. Bệnh thận đái tháo đường là biến chứng nổi bật của bệnh đái tháo đường, phát triển theo thời gian, đặc trưng bởi mất chức năng thận, protein niệu và tiến triển nhanh chóng đến suy thận giai đoạn cuối. Chẩn đoán hiện tại chủ yếu dựa vào giảm mức lọc cầu thận và/hoặc tăng albumin niệu. Tuy nhiên, microalbumin niệu được xem là có liên quan đến một số rối loạn chức năng tế bào nội mô và tổn thương mạch máu, do đó không phải lúc nào cũng đặc trưng cho bệnh thận đái tháo đường. Vì vậy, việc tìm ra một dấu ấn mới đối với tổn thương cầu thận giúp dự báo bệnh thận đái tháo đường luôn là vấn đề mà các nhà nghiên cứu quan tâm [2]. Transferrin là một glycoprotein, có trọng lượng phân tử 76,5 kDa. Tuy có trọng lượng phân tử lớn hơn albumin nhưng mang ít điện tích âm hơn nên sẽ ít bị đẩy lùi bởi màng đáy cầu thận. Transferrin niệu được xem là một dấu hiệu sớm của tổn thương cầu thận ở bệnh nhân đái tháo đường [2],[6]. Ở Việt Nam, hiện tại chưa có nghiên cứu về transferrin niệu ở

bệnh nhân đái tháo đường type 2. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: “*Nghiên cứu nồng độ transferrin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2*” nhằm mục tiêu: *Xác định nồng độ transferrin niệu và khảo sát mối tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và tỉ số albumin niệu/creatinin niệu (ACR) ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 70 bệnh nhân đái tháo đường type 2 được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế chia làm 2 nhóm:

Nhóm 1: 36 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g

Nhóm 2: 34 bệnh nhân đái tháo đường type 2 có $ACR < 30$ mg/g

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường: áp dụng 2 tiêu chí của Hiệp hội đái tháo đường Hoa kỳ ADA 2021: Glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L), sau tối thiểu 8 giờ nhịn đói; hoặc HbA1c $\geq 6,5\%$ [3].

- Chẩn đoán ĐTĐ type 2: Bệnh nhân được chẩn đoán trước đó và được điều trị theo hướng ĐTĐ type 2.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đái tháo đường có các biến chứng nặng, cấp tính, bệnh nhiễm trùng, thiếu máu, bệnh tim mạch nặng, bệnh lý gan..., bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Cỡ mẫu: 70 mẫu, theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện

- Transferrin niệu được định lượng bằng phương pháp miễn dịch độ đo đục

- Các xét nghiệm được thực hiện trên máy Cobas c501, Roche Diagnostic.

- Tính tỉ số $ACR = \frac{\text{albumin niệu}}{\text{creatinin niệu}} \text{ (mg/g)}$. Theo KDIGO năm 2012, dấu ấn tổn thương thận khi $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ [5].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Nồng độ transferrin niệu ở đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Nồng độ transferrin niệu trung bình theo ACR

Bảng 1. Nồng độ transferrin niệu trung bình theo ACR

Nhóm	Transferrin niệu (mg/L)	p
	$\bar{X} \pm SD$	
Nhóm 1 ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) (n = 36)	$45,87 \pm 24,86$	< 0,05
Nhóm 2 ($ACR < 30 \text{ mg/g}$) (n = 34)	$2,41 \pm 2,88$	

Nhận xét: Nồng độ transferrin niệu trung bình của nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ cao hơn nhóm có $ACR < 30 \text{ mg/g}$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

3.1.2. Tỷ lệ transferrin niệu theo ACR

Bảng 2. Tỷ lệ transferrin niệu theo ACR

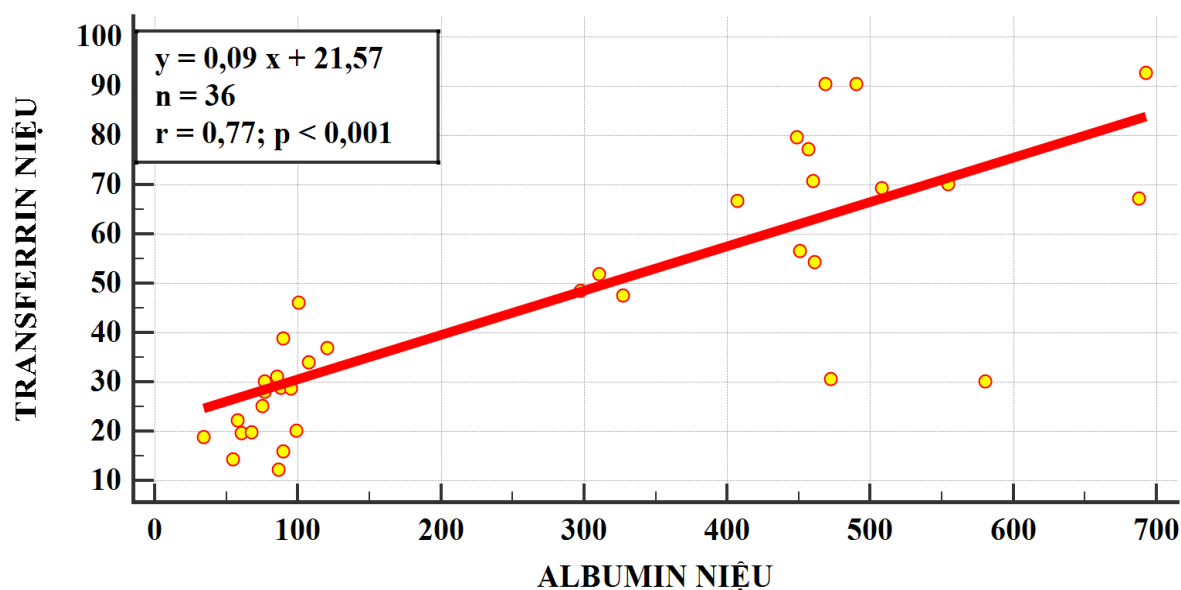
Nhóm		Nhóm 1 ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$)	Nhóm 2 ($ACR < 30 \text{ mg/g}$)	Tổng	p
Transferrin niệu Dương tính ($> 1,9 \text{ mg/L}$)	n	36	6	42	< 0,05
	Tỷ lệ (%)	100	17,6	60	
Transferrin niệu Âm tính ($\leq 1,9 \text{ mg/L}$)	n	0	28	28	
	Tỷ lệ (%)	0	82,4	40	
Tổng		36	34	70	

Nhận xét: Ở nhóm ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$, 100% bệnh nhân có transferrin niệu dương tính. Ở nhóm ĐTĐ type 2 có $ACR < 30 \text{ mg/g}$, 17,6% bệnh nhân có transferrin niệu dương tính.

3.2. Mối tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và ACR

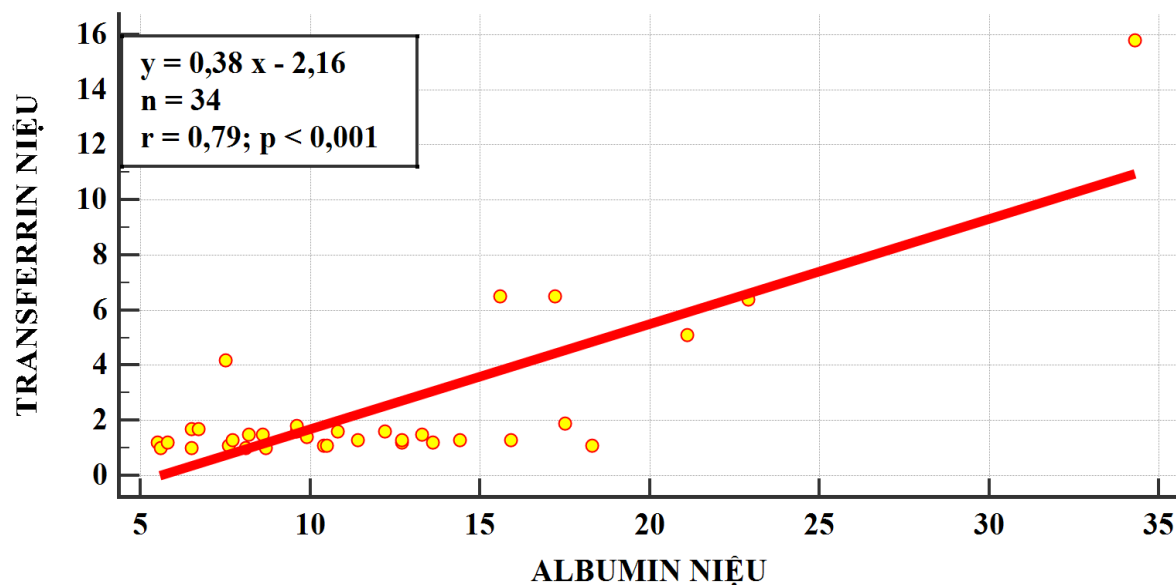
Bảng 3. Mối tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và ACR

Chỉ số		Transferrin niệu (mg/L)	
		Nhóm 1 ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$)	Nhóm 2 ($ACR < 30 \text{ mg/g}$)
Albumin niệu (mg/L)	r	0,77	0,79
	p	< 0,001	< 0,001
ACR (mg/g)	r	0,70	0,54
	p	< 0,001	< 0,001



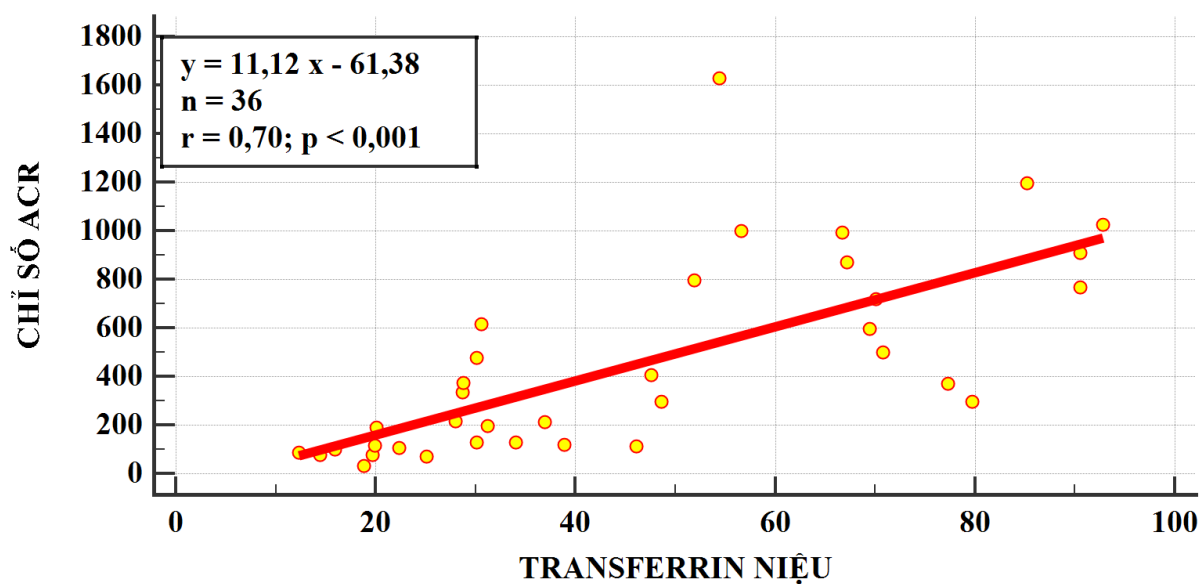
Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR ≥ 30 mg/g

Nhận xét: Transferrin niệu tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với nồng độ albumin niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR ≥ 30 mg/g ($r = 0,77$, $p < 0,001$).



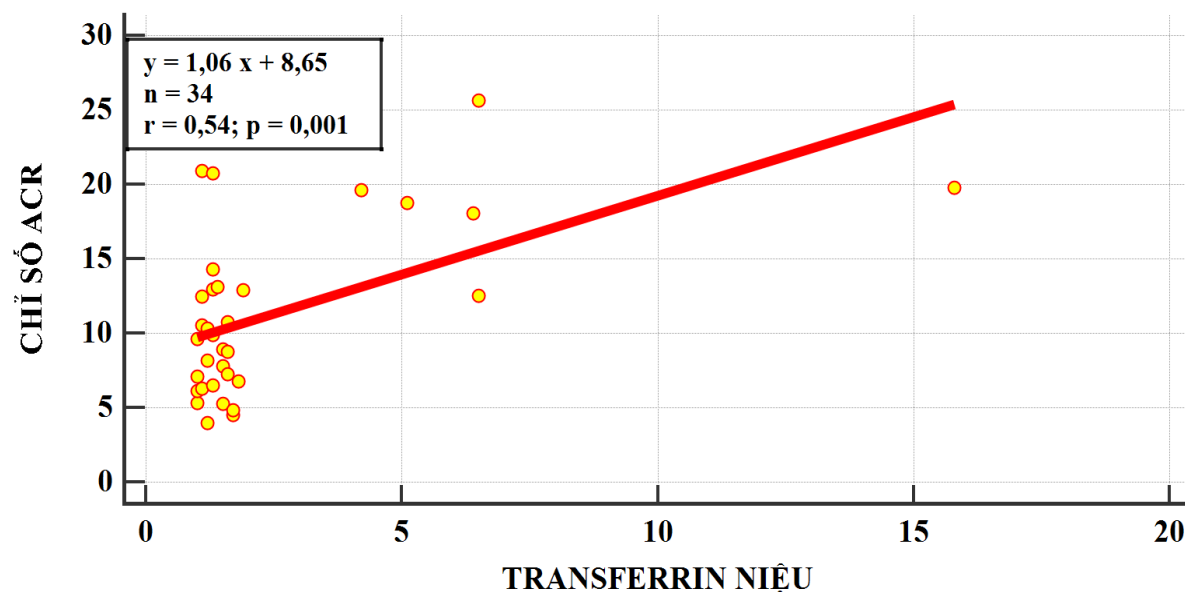
Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR < 30 mg/g

Nhận xét: Transferrin niệu tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với nồng độ albumin niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR < 30 mg/g ($r = 0,79$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với ACR ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR ≥ 30 mg/g

Nhận xét: Transferrin niệu tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với ACR niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR ≥ 30 mg/g ($r = 0,70$, $p < 0,001$).



Biểu đồ 4. Tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với ACR ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR < 30 mg/g

Nhận xét: Transferrin niệu tương quan thuận, mức độ khá chặt với ACR niệu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có ACR < 30 mg/g ($r = 0,54$, $p = 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ tranferrin niệu ở đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Nồng độ transferrin niệu trung

bình theo ACR

Nồng độ transferrin niệu trung bình của nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g: $45,87 \pm 24,86$ mg/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có $ACR < 30$ mg/g: $2,41 \pm 2,88$ mg/L (Bảng 1). Tương tự, nghiên cứu Zhang và cộng sự (2019) cũng cho thấy transferrin niệu tăng dần theo các nhóm từ nhóm chứng khỏe mạnh, nhóm bệnh nhân ĐTĐ có albumin niệu bình thường, nhóm xuất hiện microalbumin niệu và cao nhất ở nhóm có macroalbumin niệu [1,72 mg/L (1,25 – 2,48)]; [2,18 mg/L (1,42 – 3,02)]; [5,79 mg/L (3,12 – 8,77)]; [43,60 mg/L (21,40 – 182,33)] [9]. Tuy nhiên, nồng độ trung bình của transferrin niệu của nghiên cứu này có khác so với nghiên cứu của chúng tôi có thể là do đối tượng nghiên cứu khác nhau về chủng tộc, địa lý cũng như phương pháp chọn mẫu, cỡ mẫu khác nhau. Qin Y. và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 1053 bệnh nhân ĐTĐ type 2 cũng cho thấy nồng độ transferrin niệu tăng ở nhóm bệnh ĐTĐ type 2 có albumin niệu so với nhóm bệnh nhân albumin niệu bình thường, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [6].

4.1.2. Tỷ lệ transferrin niệu theo ACR

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g, tất cả bệnh nhân đều có transferrin niệu dương tính (100%). Ở nhóm ĐTĐ type 2 $ACR < 30$ mg/g, tỷ lệ transferrin niệu dương tính chiếm 17,6% (Bảng 2). Như vậy có một tỷ lệ transferrin niệu dương tính ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 ngay khi chưa có dấu hiệu tổn thương thận (theo ACR). Điều này chứng tỏ transferrin niệu là dấu hiệu sớm của tổn thương cầu thận ở bệnh nhân ĐTĐ type 2. Kết quả transferrin niệu tăng theo ACR trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Al-Rubeaan K. và cộng sự

(2017). Tác giả đã nghiên cứu transferrin niệu trên 467 bệnh nhân ĐTĐ type 2 tuổi từ 35-75 có thời gian mắc bệnh ≥ 10 năm, trong đó 200 bệnh nhân bài tiết albumin niệu bình thường, 184 bệnh nhân có microalbumin niệu và 83 bệnh nhân có macroalbumin niệu. Kết quả cũng cho thấy transferrin niệu tăng theo tiến triển bệnh thận đái tháo đường [1].

4.2. Tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và ACR

Trong nghiên cứu chúng tôi, transferrin niệu có tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với albumin niệu ($r = 0,77$; $p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g cũng như ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR < 30$ mg/g ($r = 0,79$; $p < 0,001$). Transferrin niệu cũng tương quan thuận, mức độ chặt chẽ với ACR ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g ($r = 0,7$; $p < 0,001$) và tương quan thuận, khá chặt với nhóm có $ACR < 30$ mg/g ($r = 0,54$; $p = 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Al-Rubeaan K. và cộng sự năm 2017, transferrin niệu tương quan thuận với ACR mức độ chặt chẽ ($r = 0,703$, $p < 0,001$) [1]. Ở nghiên cứu khác của Terzic B. và cộng sự (2019), phân tích tương quan nồng độ transferrin niệu với các biến độc lập cho thấy transferrin tương quan thuận mức độ khá chặt với microalbumin niệu ($r = 0,584$, $p < 0,05$) [8]. Nghiên cứu của Mahfouz M. (2020) cho thấy có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa transferrin niệu và ACR ($r = 0,47$; $p = 0,018$) [4].

Ngoài ra, một số nghiên cứu đã đánh giá vai trò chẩn đoán của transferrin niệu trong chẩn đoán sớm bệnh thận đái tháo đường. Nghiên cứu của Shufang H. và cộng sự (2019) trên 400 đối tượng gồm 300 bệnh

nhân đái tháo đường type 2 và 100 đối tượng là nhóm chứng đã ghi nhận transferrin niệu là dấu ấn sinh học với mức độ chẩn đoán chính xác gần tuyệt đối ($AUC = 0,99$), với độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 94% [7]. Điều này cho thấy tranfferrin niệu là một trong những dấu ấn tiềm năng trong dự báo tổn thương thận sớm ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

V. KẾT LUẬN

5.1. Nồng độ transferrin niệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

- Nồng độ transferrin niệu trung bình của nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có $ACR < 30$ mg/g ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ bệnh nhân có transferrin niệu dương tính ở nhóm ĐTĐ type 2 có $ACR < 30$ mg/g chiếm tỷ lệ 17,6%.

5.2. Mối tương quan giữa nồng độ transferrin niệu với albumin niệu và ACR

- Transferrin niệu tương quan thuận mức độ chặt chẽ với albumin niệu ($r = 0,77$; $p < 0,001$) và với ACR ($r = 0,70$; $p < 0,001$) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR \geq 30$ mg/g.

- Transferrin niệu tương quan thuận mức độ chặt chẽ với albumin niệu ($r = 0,79$; $p < 0,001$) và tương quan thuận mức độ khá chặt với ACR ($r = 0,54$, $p = 0,001$) ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ type 2 có $ACR < 30$ mg/g.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Al-Rubeaan K., Siddiqui K., Al-Ghonaim M. et al. (2017)**, "Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients", *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1-9.
2. **Ahmed S., Aziz W., Shaker S. et al. (2022)**, "Urinary transferrin and proinflammatory markers predict the earliest diabetic nephropathy onset.", *Biomarkers*, 27(2), pp. 1-2
3. **American Diabetes Association (2021)**, "Standards of medical care in diabetes", *Diabetes care*, 44, pp.15-33.
4. **Mahfouz M., Shoman M., Hassan M. (2020)**, "Assessment of urinary type IV collagen, alpha-1 microglobulin, and transferrin in type 2 diabetes mellitus with nephropathy", *Journal of Medicine in Scientific Research*, 3(1), pp. 18.
5. **National Kidney Foundation (2013)**, "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease", *Kidney international*, 3(1), pp. 5-14
6. **Qin Y., Zhang S., Shen X. et al. (2019)**, "Evaluation of urinary biomarkers for prediction of diabetic kidney disease: a propensity score matching analysis", *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 10, pp. 1- 11.
7. **Shufang H., Kui C., Li Y. et al. (2019)**, "Diagnostic Values of Urinary Biomarkers in Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy", *International journal of pharmacology*, 15(7), tr. 851-856.
8. **Terzic B., Stanojević I., Radojičić Z. et al. (2019)**, "Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy", *Vojnosanitetski pregled*, 76(6), pp. 615- 619.
9. **Zhang D., Ye S., Pan T. (2019)**, "The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes", *PeerJ*, 7, pp. e7079.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ 1,5 -ANHYDROGLUCITOL HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2

Nguyễn Minh Quang¹, Phù Thị Hoa¹, Tôn Thất Ngọc³,
Phạm Thăng Long¹, Đặng Ngọc Phước¹,
Trần Thị Kim Loan², Hoàng Thị Thu Hương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ 1,5 - Anhydroglucitol (1,5-AG) huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 đang điều trị và khảo sát mối tương quan giữa 1,5-Anhydroglucitol với glucose huyết tương khi đói (G_0), glucose huyết tương sau 2 giờ uống 75 g glucose (G_2), fructosamin và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 120 đối tượng gồm 60 bệnh nhân đái tháo đường type 2 và 60 người đến khám sức khỏe không bị đái tháo đường tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế làm nhóm chứng. **Kết quả nghiên cứu:** Nồng độ 1,5-AG huyết thanh ở nhóm đái tháo đường type 2 là $9,32 \pm 6,70$ $\mu\text{g/ml}$, trung vị là 6,70 $\mu\text{g/ml}$, nhóm chứng là $25,75 \pm 7,28$ $\mu\text{g/ml}$, trung vị là 26,30 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). Nồng độ 1,5-AG huyết thanh trong chẩn đoán đái tháo đường type 2 với độ nhạy là 75%, độ đặc hiệu 95%, diện tích dưới đường cong AUC là 0,941 ở điểm cắt 1,5-AG là $\leq 13,9$ $\mu\text{g/ml}$. Có mối tương quan nghịch yếu của 1,5-AG huyết thanh và G_0 với $r = -0,297$, $p < 0,05$, có sự tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ 1,5-AG huyết thanh với nồng độ G_2 với $r = -0,460$, $p < 0,01$, có sự tương quan nghịch mức độ chặt chẽ giữa nồng độ 1,5-AG và vòng bụng với $r = -0,586$, $p < 0,05$. **Kết luận:** Nghiên cứu nồng

độ 1,5-AG trong huyết thanh cho thấy thông số sinh hóa này cũng có ý nghĩa trong góp phần chẩn đoán ĐTĐ type 2. Tuy nhiên, cần thực hiện nghiên cứu 1,5-AG với số lượng mẫu lớn hơn, đồng thời nghiên cứu 1,5-AG trong kiểm soát đường máu ngắn hạn.

Từ khóa: 1,5 - Anhydroglucitol (1,5-AG), ĐTĐ type 2

SUMMARY

STUDY ON SERUM 1,5 - ANHYDROGLUCITOL CONCENTRATIONS IN TYPE 2 DIABETES PATIENTS

Objectives: To determine serum 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) concentrations in type 2 diabetes patients in treatment and to evaluate the correlation between 1,5-AG and Plasma Fasting Glucose (G_0), Plasma Glucose after drink 75g glucose (G_2); serum fructosamin levels, some risk factors in type 2 diabetes patients.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study on 120 subjects including 60 type 2 diabetes patients and 60 normal subjects without diabetes as control group. Mean of serum 1,5 -AG levels of patients group was $9,32 \pm 6,70$ $\mu\text{g/ml}$, median was 6,70 $\mu\text{g/ml}$ significant difference from the control group with mean $25,75 \pm 7,28$ $\mu\text{g/ml}$, median 26,30 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). The rate of decrease of serum 1,5-AG levels in patients groups was 76,7% , control group was 6,7 % ($p < 0,001$); serum 1,5 -AG levels in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus had sensitivity 75%, specificity 95% ; AUC 0,941 with the site of cut off 1,5-AG was $\leq 13,9$ $\mu\text{g/ml}$. There were weak inverse correlation between serum 1,5-AG levels and G_0 ($r = -0,297$, $p < 0,05$); moderate inverse correlation with G_2 ($r = -0,460$, $p < 0,01$); strong inverse correlation with

¹Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

²Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

³Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Quang

Email: nminhquang@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 16.10.2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng văn Sơn

Ngày duyệt bài: 26.10.2023

waist circumference ($r = -0,586$, $p < 0,05$). **Conclusion:** Study on serum 1,5 -AG levels in type 2 diabetes patients showed that serum 1,5-AG has the clinical value in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus. However, the study with large size would be necessary and short term changes in glycemic excursion should be evaluated.

Key words: 1,5 - Anhydroglucitol (1,5-AG), type 2 diabetes mellitus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh lý chuyển hóa gia tăng đáng kể trong những năm gần đây, ảnh hưởng đến người trưởng thành. Theo thống kê của WHO, bệnh đái tháo đường type 2 chiếm vào khoảng 85-95% tổng số người mắc bệnh đái tháo đường [8]. HbA1c là chỉ điểm sinh học hữu ích trong kiểm soát glucose máu với khoảng thời gian dài (2-3 tháng). Tuy nhiên, HbA1c cũng có hạn chế trong một số trường hợp lâm sàng và phương pháp định lượng vì phụ thuộc vào đời sống hồng cầu. Do vậy, 1,5 anhydroglucitol (1,5 -AG) là chỉ điểm sinh học có giá trị giúp kiểm soát glucose máu trong thời gian ngắn (1-2 tuần) do sự cân bằng giữa 1,5 -AG hấp thu, tái hấp thu bởi đường thận và tiết ra bởi đường ruột với rất ít hoặc không có biến đổi sinh hóa trong cơ thể. Trong trường hợp tăng glucose máu (trên ngưỡng tái hấp thu của thận 180 mg/dl), sự cân bằng này bị phá vỡ bởi sự tăng đào thải 1,5 -AG làm giảm nồng độ 1,5-AG trong máu do ức chế cạnh tranh của tái hấp thu glucose ở thận. Năm 2003, Cơ quan Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận sử dụng xét nghiệm Glycomark TM định lượng 1,5 -AG như một chất chỉ điểm sinh học trong kiểm soát glucose máu trong thời gian ngắn [4]. Xét nghiệm này đã được đánh giá tốt trong một số nghiên cứu lâm sàng. 1,5- Anhydroglucitol là thông số chưa được nghiên cứu nhiều ở Việt Nam. Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài: "Nghiên cứu nồng độ 1,5

anhydroglucitol (1,5-AG) huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2", với các mục tiêu sau:

1. Xác định nồng độ 1,5 -Anhydroglucitol (1,5-AG) huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang điều trị.

2. Khảo sát mối tương quan giữa 1,5- Anhydroglucitol với glucose máu đói (G_0), glucose huyết tương sau 2 giờ uống 75 g glucose (G_2), fructosamin và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- **Nhóm bệnh:** Đối tượng được chẩn đoán đái tháo đường type 2, đang điều trị hoặc đến khám tại Phòng Khám Nội tổng hợp-Bệnh viện Trường Đại học Y- Dược Huế. Cỡ mẫu $n=60$.

- **Nhóm đối chứng:** là nhóm người khỏe mạnh không bị ĐTĐ, đến kiểm tra sức khỏe tại Bệnh viện trường Đại học Y- Dược Huế. Cỡ mẫu $n=60$

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: Độ tuổi >40 , được lâm sàng chẩn đoán đái tháo đường type 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ: theo Hội Đái tháo đường Hoa kỳ ADA 2020[3]. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường type 2: Hiệp hội ĐTĐ Quốc tế (IDF) năm 2017 [5].

Trong nghiên cứu, chúng tôi định lượng G_0 và G_2 ở nhóm ĐTĐ đang điều trị và định lượng G_0 ở nhóm không bị ĐTĐ (nhóm chứng).

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có các bệnh lý kèm theo làm ảnh hưởng nồng độ các chất nghiên cứu như 1,5- Anhydroglucitol, fructosamin, glucose máu đói, glucose máu sau ăn

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng, chọn mẫu thuận tiện.

2.2. Các biến số nghiên cứu

- Lâm sàng: tuổi, giới, vòng bụng, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tiền sử gia đình

- Cận lâm sàng: 1,5-Anhydroglucitol, fructosamin huyết thanh, G_0 , G_2 , cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL - C, LDL - C huyết thanh.

+ 1,5 AG: phương pháp so màu dùng enzym với vật liệu từ Glycomark Inc, trên máy Beckman Coulter AU 480 ở Bộ môn Hóa sinh-Trường Đại học Y- Dược Huế. Bình thường: 1,5-AG $\geq 14 \mu\text{g/mL}$ [6].

+ G_0 , G_2 : phương pháp dùng enzym hexokinase, trên máy COBAS 6000 hãng Roche Diagnostic tại Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học YDược Huế. Bình thường: Glucose khi đói: $G_0 < 5,6 \text{ mmol/L}$ ($< 100 \text{ mg/dL}$)

ĐTĐ: $G_0 \geq 7 \text{ mmol/L}$ [3] Bình thường $G_2 < 7,8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dl)

ĐTĐ : $G_2 \geq 11,1 \text{ mmol/L}$ [3]

+ Fructosamin: phương pháp so màu tạo formazan, trên máy Beckman Coulter AU 480 ở Bộ môn Hóa sinh-Trường Đại học Y- Dược Huế

Bình thường : Fructosamin: 205-285 $\mu\text{mol/L}$ [1]

+ Cholesterol TP, HDL-C, LDL-C, triglycerid: phương pháp so màu dùng enzym, trên máy COBAS 6000. Trị số bình thường và rối loạn lipid máu dựa theo NCEP 2002) [7]

Xử lý thống kê bằng chương trình phần mềm thống kê y học Medcal 12.2

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

1.1. Phân bố nhóm nghiên cứu theo tuổi

Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi của nhóm nghiên cứu

Nhóm		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p > 0,05
Tuổi		n	%	n	%	
40 – 59		29	48,3	29	48,3	
≥ 60		31	51,7	31	51,7	
Tổng		60	100	60	100	
$\bar{X} \pm \text{SD}$		60,88 ±11,70		61,18±11,24		

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $60,88 \pm 11,70$, của nhóm chứng là $61,18 \pm 11,24$, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm

1.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới

Bảng 3.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới

Giới	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	%	n	%	
Nam	28	46,7	28	46,7	>0,05
Nữ	32	53,3	32	53,3	
Tổng	60	100,0	60	100,0	

Nhận xét: Ở cả hai nhóm, tỷ lệ nữ giới là 53,3 % , đều cao hơn nam giới. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

2. Nồng độ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) huyết thanh ở nhóm nghiên cứu

2.1. Nồng độ 1,5-AG huyết thanh ở nhóm nghiên cứu

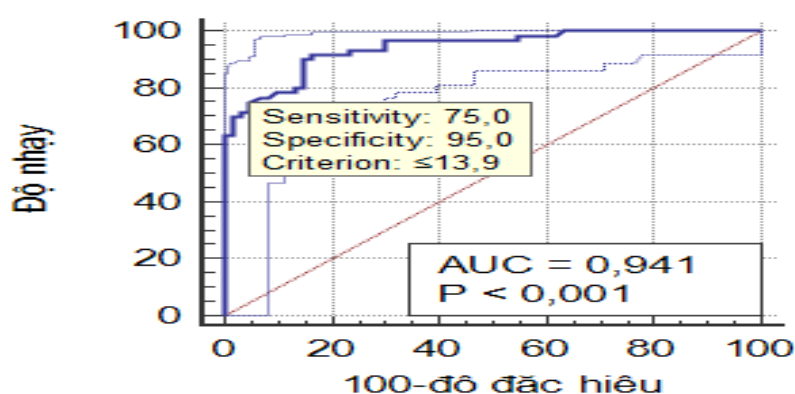
Bảng 3.3. Nồng độ 1,5-AG huyết thanh ở nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu 1,5-AG($\mu\text{g/mL}$)	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		P
	n	%	n	%	
Giảm	46	76,7	4	6,7	<0,001
Bình thường	14	23,3	56	93,3	
Tổng	60	100,0	60	100,0	
$\bar{X} \pm SD$	9,32 $\pm$ 6,70		25,75 $\pm$ 7,28		—
Trung vị (khoảng tứ phân vị)	6,70 (3,88 – 13,98)		26,30 (20,67 – 30,37)		<0,001

Nhận xét: Tỷ lệ giảm nồng độ 1,5-AG huyết thanh ở nhóm ĐTĐ là 76,7% cao hơn nhóm chứng là 6,7% có ý nghĩa thống kê. Trị trung bình và trung vị nồng độ 1,5-AG nhóm ĐTĐ đều thấp hơn nhóm chứng.

2.2. Giá trị của 1,5-AG huyết thanh trong chẩn đoán ĐTĐ type 2

1,5AG trong chẩn đoán ĐTĐ



Biểu đồ 3.1 Giá trị của 1,5-AG trong chẩn đoán ĐTĐ type 2

Nhận xét: Với điểm cắt 1,5-AG $\leq 13,9 \mu\text{g/mL}$, độ nhạy 75,0%, độ đặc hiệu 95,0%, diện tích dưới đường cong ROC 0,941, $p < 0,001$, 1,5-AG có ý nghĩa trong chẩn đoán ĐTĐ type 2.

3. Khảo sát mối tương quan giữa 1,5-Anhydroglucitol với glucose huyết tương khi đói (G_0), glucose huyết tương sau 2 giờ uống 75 g glucose (G_2), fructosamin và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Bảng 3.4. Tương quan giữa 1,5-AG và G_0 , G_2 , fructosamin và một số yếu tố nguy cơ

Các	1,5,AG	r	p	Phương trình tương quan
G_0		-0,297	<0,05	$y = -0,461x + 13,570$
G_2		-0,460	<0,01	$y = -0,453x + 17,435$
Fructosamin		-0,187	> 0,05	$y = -1,525x + 291,3$
Vòng bụng		-0,586	<0,05	$y = -0,601x + 61,862$
BMI		-0,007	>0,05	$y = 0,023x + 9,845$

HATT	0,159	>0,05	$y = 0,078x - 1,138$
HATT _r	0,106	>0,05	$y = 0,078x + 2,929$
Cholesterol TP	-0,086	>0,05	$y = 0,024x + 3,016$
HDL-C	0,070	>0,05	$y = 0,004x + 1,163$
LDL-C	-0,149	>0,05	$y = 0,024x + 3,016$
Triglycerid	- 0,012	>0,05	$y = -0,002x + 2,109$

Nhận xét: 1,5 -AG có mối tương quan nghịch với G₀, G₂, vòng bụng, chưa có mối tương quan với fructosamin, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, các chỉ số lipid máu Cholesterol TP, HDL-C, LDL-C và triglycerid

IV. BÀN LUẬN

1. Về đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Về tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2 và nhóm đối chứng đều có độ tuổi tương đương nhau. Nhóm bệnh là $60,88 \pm 11,70$ tuổi, nhóm chứng là $61,18 \pm 11,24$ tuổi, ($p > 0,05$).

Về giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mắc đái tháo đường type 2 gặp ở cả 2 giới. Tỷ lệ mắc đái tháo đường ở nam là 46,7% và ở nữ là 53,3% cao hơn ở nam giới, trong khi đó theo tác giả Quỳnh Mai (tp Hồ Chí Minh), tỷ lệ mắc đái tháo đường type 2 ở nam là 54% cao hơn ở nữ là 46% [2],

2. Về nồng độ 1,5-AG huyết thanh

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ 1,5-AG huyết thanh ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường là $9,32 \pm 6,70$ $\mu\text{g/ml}$ thấp hơn nhiều so với 1,5 AG của nhóm chứng là $25,75 \pm 7,28$ $\mu\text{g/ml}$ rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), nếu xét về trung vị thì bệnh nhân đái tháo đường là $6,70$ $\mu\text{g/ml}$ thấp hơn nhiều so với trung vị của nhóm chứng là $26,70$ $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0,001$). So sánh với tác giả Quỳnh Mai ở thành phố Hồ Chí Minh[2], nồng độ 1,5- AG ở nhóm đái tháo đường là $9,7 \pm 7,6$ $\mu\text{g/ml}$ của nhóm chứng là $23,3 \pm 8,1$ $\mu\text{g/ml}$, nhóm đái tháo đường nồng độ 1,5-AG huyết thanh thấp hơn rõ so với nhóm chứng ($p < 0,001$) tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giảm nồng độ 1,5-AG của nhóm bệnh nhân đái tháo đường là 76,7% cao hơn rõ so với nhóm

chứng là 6,7%. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới. Sự tái hấp thu 1,5-AG bị ức chế hoàn toàn bởi glucose. Khi nồng độ của glucose vượt qua ngưỡng tái hấp thu của thận (xấp xỉ 10 mmol/L) gây đường niệu, giảm sự tái hấp thu qua đường thận, 1,5- AG được bài tiết qua nước tiểu, kết quả là sự giảm nhanh chóng của nồng độ 1,5-AG trong huyết tương. Do đó, giá trị thấp của 1,5-AG phản ánh cả nồng độ glucose cao trong tuần hoàn và sự dao động glucose trong máu, do đó được gọi là glucose máu lưu hành (excursion).

Về giá trị của 1,5-AG huyết thanh trong chẩn đoán đái tháo đường type 2, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của nồng độ 1,5-AG huyết thanh là 0,941; $p < 0,001$, có độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 95% điểm cắt là $\leq 13,9$ $\mu\text{g/ml}$. Kết quả này cho thấy xét nghiệm 1,5-AG huyết thanh có ý nghĩa trong chẩn đoán đái tháo đường type 2 với nồng độ 1,5- AG huyết thanh là $\leq 13,9$ $\mu\text{g/ml}$. Khi so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy điểm cắt 1,5-AG huyết thanh thay đổi rất khác nhau theo từng nghiên cứu, tuy nhiên phần lớn tập trung quanh trị số 14 $\mu\text{g/ml}$. Nghiên cứu của Masafumi Koga trị số bình thường của 1,5- AG là 14,0 $\mu\text{g/ml}$ tương tự của chúng tôi [6]. Nhìn chung nghiên cứu của chúng tôi có AUC, độ nhạy, độ đặc hiệu và điểm cắt tối ưu của nồng độ 1,5-AG huyết thanh tương tự nghiên cứu của

các tác giả khác trong và ngoài nước, chứng tỏ 1,5-AG huyết thanh có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh đái tháo đường type 2.

3. Về mối tương quan giữa nồng độ 1,5-AG huyết thanh với G_0 , G_2 . fructosamin và một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ 1,5-AG huyết thanh tương quan nghịch mức độ yếu với G_0 $r = -0,297, p < 0,05$ Theo nghiên cứu của tác giả Quỳnh Mai thành phố Hồ Chí Minh[2], nồng độ 1,5-AG huyết thanh tương quan nghịch khá chặt chẽ với nồng độ G_0 $r = -0,62, p < 0,001$. Điều này có lẽ do số mẫu n chúng tôi thấp hơn của tác giả này, nên mức tương quan chỉ ở mức độ yếu. Một số tác giả đo nồng độ 1,5-AG huyết thanh và làm nghiệm pháp dung nạp glucose uống cho thấy nồng độ 1,5-AG không có mối liên quan và tương quan với G_0 , G_2 , Điều này khá khác biệt với chúng tôi vì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ 1,5-AG huyết thanh tương quan nghịch khá chặt chẽ với G_2 ($r = -0,460, p < 0,01$). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ 1,5-AG huyết thanh có mối tương quan chặt chẽ với béo bụng với $r = -0,586, p < 0,05$.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ 1,5-AG huyết thanh chưa có mối tương quan với fructosamin huyết thanh, BMI, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, các chỉ số thuộc bilan lipid như cholesterol toàn phần, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, triglycerid. Điều này có thể giải thích có lẽ do mẫu của chúng tôi còn nhỏ và một số đã có điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, cho thấy thông số sinh hóa này cũng có ý nghĩa trong góp phần chẩn đoán ĐTĐ type 2. Đây là thông số

mới, hiện đang được nghiên cứu chưa được áp dụng rộng rãi trong lâm sàng. 1,5-AG có thể được định lượng song song với định lượng glucose máu khi đói (G_0). Tuy nhiên, cần thực hiện nghiên cứu 1,5-AG với số lượng mẫu lớn hơn, đồng thời nghiên cứu 1,5-AG trong kiểm soát đường máu ngắn hạn thì đề tài sẽ có giá trị hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2014)**, Hướng dẫn quy trình kỹ thuật bệnh viện, chuyên ngành Hóa sinh.
2. **Nguyễn Nguyệt Quỳnh Mai (2020)**, "Nghiên cứu nồng độ 1,5-anhydroglucitol ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và đánh giá khả năng kiểm soát đường huyết của 1,5-anhydroglucitol", Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
3. **American Diabetes Association (ADA) (2020)**, "Classification and Diagnosis of Diabetes", Diabetes care, Vol 42, pp 514-515
4. **Dungan K.M (2008)**, "1,5-Anhydroglucitol-as a marker of short term glycemic control and glycemic excursions", Expert Rev Mol Diagn, 8, pp 9-19.
5. **International Diabetes Federation (IDF) (2017)**, "Clinical practice recommendation for managing type 2 diabetes in primary care".
6. **Masafumi Koga (2014)**, "1,5- anhydroglucitol and glycated Albumin in glycemia", Advances in clinical Chemistry, (64), Elsevier, pp 269-295.
7. **National Cholesterol Education Program (2002)**, "The Third Report of the National Cholesterol Education program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol on Adult (Adult Treatment Panel III)", NH Publication No. 02-5215. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health.
8. **World Health Organisation (WHO) (2002)**, "Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus", Geneva, Switzerland.

ĐẶC ĐIỂM ĐỀ KHÁNG INSULIN BẰNG CHỈ SỐ TRIGLYCERIDE - GLUCOSE (TYG) TRÊN BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN 115

Nguyễn Chí Thanh¹, Nguyễn Đình Thanh Nhân², Trần Thành Vinh³,
Nguyễn Ngọc Diệp², Nguyễn Thị Tố Huyền²,
Nguyễn Ngọc Diệp², Phạm Đức Đạt²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG và mối liên quan giữa đề kháng insulin với một số đặc điểm trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, không đái tháo đường nhập viện tại Khoa Tim mạch can thiệp, Bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 6 đến tháng 10/2023. Đề kháng insulin được đánh giá bằng chỉ số Triglyceride-Glucose (TyG). **Kết quả:** Phân tích 100 đối tượng tham gia nghiên cứu, giá trị trung bình của chỉ số TyG là $8,82 \pm 0,54$. Tỷ lệ bệnh nhân có đề kháng insulin trong những người bị nhồi máu cơ tim cấp chiếm 54%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số khối cơ thể, tỷ lệ thừa cân béo phì, nồng độ một số thông số lipid máu giữa hai nhóm có và không có đề kháng insulin. Không có sự khác biệt về giới, huyết áp giữa hai nhóm. **Kết**

luận: Đề kháng insulin trên những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp chiếm một tỷ lệ đáng kể. Chỉ số TyG đơn giản, dễ thực hiện để đánh giá tình trạng đề kháng insulin ở người có nguy cơ mắc các bệnh tim mạch cũng như những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim để có biện pháp tránh các biến cố tim mạch về sau.

Từ khóa: nhồi máu cơ tim cấp, đề kháng insulin, chỉ số Triglyceride-Glucose, TyG.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF INSULIN RESISTANCE USING TRIGLYCERIDE - GLUCOSE INDEX (TyG) IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AT PEOPLE'S HOSPITAL 115

Objectives: To investigate the rate of insulin resistance using the TyG index and the relationship between insulin resistance and some characteristics in non-diabetic acute myocardial infarction patients. **Subjects and methods:** The descriptive cross-sectional study of 100 non-diabetic acute myocardial infarction patients hospitalized at the Department of Interventional Cardiology, People's Hospital 115 from June to October 2023. Insulin resistance was assessed using the Triglyceride-Glucose index (TyG). **Results:** Analyzing 100 subjects participating in the study, the average value of the TyG index was 8.82 ± 0.54 . Prevalance of patients with insulin resistance in people with acute

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Bệnh viện Nhân dân 115

³Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Thanh Nhân

ĐT: 0979193852

Email: nguyendinhthanhnhan1209@gmail.com

Ngày nhận bài: 10-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 18-10-2023

myocardial infarction accounts for 54%. There are statistically significant differences in body mass index, overweight and obesity rates, and concentrations of some blood lipid parameters between the two groups with and without insulin resistance. There were no differences in gender and blood pressure between the two groups. **Conclusion:** Insulin resistance in patients with acute myocardial infarction accounts for a significant prevalence. The TyG index is simple and easy to perform to assess insulin resistance in people at risk of cardiovascular disease as well as patients with myocardial infarction to take measures to avoid major adverse cardiovascular and cerebral events (MACCEs).

Keywords: acute myocardial infarction, insulin resistance, Triglyceride-Glucose index, TyG.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý về tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới, đó là nhận định của Tổ chức Y tế Thế giới khi tổ chức này ước tính có khoảng 17,9 triệu người tử vong mỗi năm, trong đó 85% nguyên nhân là do bệnh mạch vành và đột quỵ não. Nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp là thể lâm sàng nặng của bệnh mạch vành đe dọa đến tính mạng. Một thống kê toàn cầu cho thấy ở nhóm người dưới 60 tuổi tỷ lệ bị NMCT là 3,8% còn trên những người từ 60 tuổi trở lên tỷ lệ này đạt 9,5% [6]. Tình trạng kháng insulin chính là một trong những cơ chế bệnh sinh, âm thầm từ lúc bệnh tiến triển cho đến khi xuất hiện NMCT cấp. Đề kháng insulin làm phát sinh nguy cơ mắc bệnh NMCT cấp cao gấp 2,18 lần những người không có đề kháng insulin vì thế những người đề kháng insulin cần được quan tâm trước những biến cố tim mạch có thể diễn ra.

Cùng với đó, sự đề kháng insulin một trong những cơ chế làm tăng glucose máu sau quá trình stress oxy hóa khi xảy ra NMCT cấp có liên quan đến tăng tỉ lệ các biến chứng tim mạch và tử vong nội viện. Các nhà nghiên cứu đề cập đến chỉ số Triglyceride-Glucose (TyG) như một chỉ số mới đánh giá tình trạng kháng insulin ở người bệnh, chỉ số này đơn giản dễ thực hiện, có thể áp dụng ngay và đã có một số nghiên cứu chứng minh được có mối tương quan với phương pháp EHC và HOMA. Từ đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG và mối liên quan giữa đề kháng insulin với một số đặc điểm trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn vào:** đối tượng được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, không đái tháo đường nhập viện tại Khoa Tim mạch can thiệp, Bệnh viện Nhân dân 115.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân đái tháo đường, bệnh thận mạn, xơ gan, người đang dùng thuốc hạ đường huyết và các thuốc nhóm corticoid.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán:**

+ **Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp** theo định nghĩa toàn cầu lần thứ tư (2018): Khi có tổn thương cơ tim cấp tính với bằng chứng lâm sàng của thiếu máu cơ tim cục bộ cùng với sự tăng và/hoặc giảm của giá trị hs TnI với ít nhất một giá trị cao hơn bách phân vị thứ 99 (giới hạn tham chiếu trên) kèm theo ít nhất một trong các điểm sau đây: triệu chứng cơ năng của thiếu máu cơ tim cục bộ; thay đổi mới trong ECG do thiếu máu cơ tim; tiến

triển sóng Q bệnh lý; có bằng chứng hình ảnh mới của cơ tim mất chức năng sống hoặc rối loạn vận động vùng trong bệnh cảnh phù hợp với thiếu máu cục bộ.

+ **Chẩn đoán không đái tháo đường** khi đường huyết đói sau ăn ít nhất 8 giờ < 126 mg/dL (7 mmol/L) hoặc HbA1c < 6,5% (48 mmol/mol).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu cắt ngang mô tả.

- **Thời gian thực hiện:** từ tháng 6/2023 đến tháng 10/2023.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Tim mạch can thiệp, Bệnh viện Nhân dân 115.

- **Cỡ mẫu:** Theo công thức ước lượng một tỷ lệ trong quần thể:

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

+ p: tỷ lệ kháng insulin trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp = 0,58 [3].

+ n: cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập. Thay vào công thức, n = 94. Thực tế chúng tôi thu thập được 100 đối tượng nghiên cứu.

2.3. Biến số nghiên cứu

- **Thông tin lâm sàng:** Giới, tuổi, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, chiều cao, cân nặng, BMI (Body Mass Index - Chỉ số khối cơ thể). Tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg (theo JNC7). **Thông tin cận lâm sàng:** nồng độ Triglyceride, Glucose, Cholesterol, LDL-C, HDL-C, Creatinine, độ lọc cầu thận ước tính eGFR-MDRD (mẫu thực hiện khi bệnh nhân nhịn ăn từ 8 giờ trở lên). Các chỉ số hóa sinh được phân tích trên hệ thống AU5800, thuốc thử

của hãng Beckman Coulter. Khoảng tham chiếu Glucose: 3,9 - 6,4 mmol/L; Triglyceride: 0,46 - 1,88 mmol/L; Cholesterol: 3,9 - 5,2 mmol/L; LDL-C: $\leq 3,4$ mmol/L; HDL-C: $\geq 0,9$ mmol/L; Creatinine : 62 - 106 $\mu\text{mol/L}$ (Nam), 44 - 88 $\mu\text{mol/L}$ (Nữ).

- Tính chỉ số TyG = $\ln[\text{nồng độ Triglyceride (mg/dL)} \times \text{nồng độ Glucose (mg/dL)/2}]$. Cut-off của chỉ số TyG sử dụng nghiên cứu của tác giả Li và các cộng sự trên dân số người Trung Quốc là 8,7 [7].

2.4. Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để phân tích và xử lý số liệu. Biến số liên tục, định lượng: trình bày dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, so sánh trung bình hai nhóm bằng kiểm định Student t - test nếu phân phối chuẩn hoặc trình bày dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR 25th - 75th), so sánh 2 nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U test nếu phân phối lệch chuẩn. Biến định danh, thứ tự: trình bày dạng tỷ lệ %. So sánh sự khác biệt giữa các nhóm bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2) hoặc Fisher's exact. Kiểm định mối tương quan giữa hai biến liên tục sử dụng kiểm định Pearson với hai biến có phân phối chuẩn và dùng kiểm định Spearman đối với hai biến phân phối lệch chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Toàn bộ thông tin nghiên cứu được ghi nhận từ hồ sơ bệnh án, các thông tin được bảo mật và không can thiệp vào quá trình điều trị bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		
Tuổi		61,8 ± 12,2
Giới	Nam	66%
	Nữ	34%
BMI (kg/m ²)		22,9 ± 3,1
Thể trạng	Nhẹ cân	10%
	Bình thường	42%
	Thừa cân	28%
	Béo phì	20%
Tăng huyết áp		19%

Nhận xét: Các bệnh nhân nhồi máu cơ tim có tuổi trung bình 61,8 ± 12,2 tuổi. Nam chiếm 66% cao hơn tỷ lệ nữ bị bệnh (p = 0,001).

Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	
Chỉ số TyG	8,82 ± 0,54
Nồng độ Cholesterol (mmol/L)	4,75 ± 1,49
Nồng độ LDL-C (mmol/L)	3,19 ± 1,22
eGFR (mL/phút/1,73m ²)	69,36 ± 21,78
Nồng độ Glucose (mmol/L)	5,55 (4,97 - 6,52)
Nồng độ Triglyceride (mmol/L)	1,48 (1,04 - 2,14)
Nồng độ HDL-C (mmol/L)	1,01 (0,82 - 1,12)

Nhận xét: Qua phân tích nhóm nghiên cứu nhận thấy giá trị của chỉ số TyG trên những bệnh nhân bị NMCT cấp là 8,82 ± 0,54 (95%CI: 8,7 - 8,9).

Bảng 3: Tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

	Đề kháng insulin bằng chỉ số TyG	
	Có đề kháng	Không có đề kháng
Số lượng (n)	54	46
Tỷ lệ (%)	54%	46%

Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng insulin ở những bệnh nhân NMCT cấp chiếm 54% (95%CI: 43,7 - 64%).

Bảng 4: Mối quan hệ giữa đề kháng insulin bằng chỉ số TyG với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Yếu tố khảo sát	Đề kháng insulin bằng chỉ số TyG		p
	Có đề kháng	Không đề kháng	
Tuổi	58,7 ± 12,8	65,3 ± 10,6	0,007
Nam	35 (64,8%)	31 (67,4%)	0,786
Nữ	19 (35,2%)	15 (32,6%)	
Tăng huyết áp	12 (22,2%)	7 (15,2%)	0,374

BMI (kg/m ²)	24,88 ± 3,32	21,54 ± 2,14	< 0,001
Thừa cân, Béo phì	37 (68,5%)	11 (23,9%)	< 0,001
Cholesterol (mmol/L)	5,33 ± 1,48	4,07 ± 1,19	< 0,001
LDL-C (mmol/L)	3,66 ± 1,25	2,64 ± 1,25	< 0,001
eGFR (mL/phút/1,73m ²)	68,49 ± 23,07	70,39 ± 20,37	0,667
Creatinine (μmol/L)	90,85 (81,03 - 109,60)	87,75 (72,95 - 105,23)	0,095
Glucose (mmol/L)	5,80 (5,14 - 6,69)	5,34 (4,83 - 5,94)	0,018
Triglyceride (mmol/L)	2,00 (1,70 - 2,68)	1,02 (0,84 - 1,25)	< 0,001
HDL-C (mmol/L)	1,01 (0,82 - 1,18)	1,02 (0,83 - 1,25)	0,696
nonHDL-C (mmol/L)	3,91 (3,19 - 5,15)	2,91 (2,25 - 3,86)	< 0,001
Cho/HDL	5,22 (4,25 - 6,15)	3,95 (3,23 - 4,69)	< 0,001
LDL/HDL	3,38 (2,93 - 4,63)	2,55 (1,92 - 3,19)	< 0,001
nonHDL/HDL	4,22 (3,25 - 5,15)	2,95 (2,23 - 3,69)	< 0,001

Nhận xét: Trong nhóm những người có đề kháng insulin, giá trị của chỉ số TyG là $9,22 \pm 0,35$ (95%CI: 9,12 - 9,31); nhóm không có đề kháng giá trị TyG là $8,34 \pm 0,26$ (95%CI: 8,27 - 8,41) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 5: Tương quan giữa TyG với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	TyG	
	r	p
Tuổi	-0,242	0,015
BMI (kg/m ²)	0,532	< 0,001
Creatinine (μmol/L)	0,247	0,013
eGFR (mL/phút/1,73m ²)	-0,870	0,390
Cholesterol (mmol/L)	0,459	< 0,001
LDL-C (mmol/L)	0,376	< 0,001
HDL-C (mmol/L)	-0,830	0,410
Non HDL-C (mmol/L)	0,504	< 0,001
Cho/HDL	0,510	< 0,001
LDL/HDL	0,405	< 0,001
nonHDL/HDL	0,510	< 0,001

Nhận xét: Kết quả phân tích chỉ ra có mối tương quan thuận chặt giữa TyG và BMI, nồng độ nonHDL, tỷ số nonHDL/HDL ($p < 0,001$). Bên cạnh đó TyG cũng có mối tương quan thuận trung bình với nồng độ Cholesterol, nồng độ LDL-C và tỷ số LDL/HDL ($p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đề kháng insulin bằng chỉ số TyG trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là 54%. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới như nghiên cứu của nhóm tác giả Erol Gursoy và cộng sự [3] trên 350 bệnh nhân NSTEMI không đái tháo đường có 202 đối tượng đề kháng (TyG $\geq 8,65$) chiếm 58%. Sử dụng chỉ

số TyG để đánh giá đề kháng insulin trên những bệnh nhân NMCT cấp có sự tương đồng về tỷ lệ đề kháng với các nghiên cứu sử dụng các chỉ số khác để đánh giá. Như nghiên cứu của tác giả Chiara Lazzeri và cộng sự [5] khi nghiên cứu đề kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR trên bệnh nhân STEMI không tái phát đường huyết có 52,9% đề kháng; còn theo tác giả Danijela Trifunovic và cộng sự [8] có khoảng 55% đối tượng nghiên cứu đề kháng insulin ở ngày thứ hai và 58% đề kháng vào ngày thứ bảy trên những bệnh nhân STEMI có can thiệp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới bị nhồi máu cơ tim cấp chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ giới (66% và 34%), trong từng nhóm đối tượng có và không có đề kháng insulin tỷ lệ nam cũng chiếm ưu thế lần lượt là 64,8% và 67,4%. Trong nghiên cứu này tỷ lệ tăng huyết áp giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tăng huyết áp chiếm một tỷ lệ cao trong những người bị nhồi máu cơ tim cấp, tuy nhiên mối liên quan giữa đề kháng insulin và tăng huyết áp trên những bệnh nhân này cần được nghiên cứu thêm [2], [3]. Qua phân tích chúng tôi nhận thấy, chỉ số khối cơ thể có sự khác biệt giữa hai nhóm có và không đề kháng ($p < 0,001$). Bên cạnh đó tỷ lệ thừa cân, béo phì ở nhóm có đề kháng chiếm 68,5% cao hơn hẳn tỷ lệ người thừa cân, béo phì ở nhóm không có đề kháng ($p < 0,001$), đồng thời có mối tương quan thuận, chặt chẽ giữa BMI và giá trị TyG trên những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ($r = 0,532$; $p < 0,001$). Kết quả của tác giả Nguyễn Thùy Nhung và cộng sự (2019) [2] cũng cho thấy giá trị BMI ở nhóm đề kháng cao hơn nhóm còn lại và tỷ lệ thừa cân, béo phì ở nhóm đề kháng cũng cao hơn ($p = 0,044$). Khi phân tích trên 3181 bệnh nhân nhồi máu cơ tim

cấp, tác giả Yue Zhang và cộng sự [4] nhận thấy có sự khác biệt về BMI giữa hai nhóm, cụ thể nhóm TyG $\geq 8,88$ có BMI trung bình là 26,4 kg/m² và nhóm còn lại có BMI trung bình là 24,9 kg/m² ($p < 0,001$). Thừa cân và béo phì là một yếu tố thúc đẩy sự đề kháng insulin, ở những đối tượng này tỷ lệ đề kháng insulin chiếm tỷ lệ cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ glucose huyết tương đói ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không tái phát đường huyết có trung vị 5,55 (IQR 4,97 - 6,52) mmol/L, cụ thể ở nhóm có đề kháng giá trị trung vị glucose là 5,8 (IQR 5,14 - 6,79) và nhóm không đề kháng trung vị glucose là 5,34 (IQR 4,83 - 5,94), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác giả Mai Thiện Nhân và cộng sự (2020) [1] nhận thấy rằng có mối liên quan giữa glucose máu lúc nhập viện và các biến cố tim mạch trong viện, nhóm bệnh có glucose máu cao có tỉ số rủi ro về các biến chứng tim mạch hơn nhóm còn lại. Tăng đường huyết do stress ở những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp là kết quả của sự kết hợp giữa suy giảm tế bào beta và đề kháng insulin cấp. Stress tăng đường gây viêm mạch máu và rối loạn chức năng tế bào nội mô, tăng các yếu tố viêm và kích hoạt các yếu tố gây đông. Bên cạnh đó, trung vị nồng độ creatinine giữa hai nhóm có đề kháng và không đề kháng lần lượt là 90,85 (IQR 81,03 - 109,6); 87,75 (72,95 - 105,23) $\mu\text{mol/L}$ ($p > 0,05$); độ lọc cầu thận ước tính (eGFR-MDRD) có trung bình lần lượt là 68,49 và 70,39 ml/phút/1,73m² ($p > 0,05$), một nghiên cứu gần đây cũng cho thấy kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [3], như vậy không có mối liên quan giữa đề kháng insulin với nồng độ creatinine cũng như độ lọc cầu thận ước tính. Về các thông số lipid máu, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy nồng độ Cholesterol, LDL-C, nonHDL-C ở nhóm có đề kháng cao hơn có ý nghĩa

thống kê so với nhóm không có đề kháng ($p < 0,001$) và có mối tương quan thuận đối với chỉ số TyG. Các nghiên cứu của hai nhóm tác giả Erol Gursoy [3] và nhóm tác giả Yue Zhang [4] có kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Bên cạnh đó khi so sánh một số tỷ số lipid máu giữa hai nhóm, ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm, trong đó tỷ số nonHDL/HDL và Cho/HDL có mối tương quan thuận chặt chẽ với TyG ($r = 0,501$; $p < 0,001$), các nghiên cứu gần đây đã xác định có mối liên quan giữa các tỷ số này với mức độ nặng của bệnh động mạch vành.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đề kháng insulin trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp bằng chỉ số TyG chiếm tỷ lệ đáng kể và tương đồng với các nghiên cứu đã thực hiện trong nước và thế giới. Ở những người NMCT cấp đề kháng insulin có mối liên quan với BMI và các thông số lipid huyết tương. Việc tính giá trị của chỉ số TyG đơn giản và dễ dàng thực hiện nhưng cần được quan tâm vì nhiều ý nghĩa mang lại bởi đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng mức độ gia tăng của chỉ số TyG là một yếu tố dự báo độc lập, quan trọng cho các biến cố tim mạch bất lợi trên những bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không có đái tháo đường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mai Thiện Nhân, Hoàng Anh Tiến và Hồ Anh Bình.** Nghiên cứu tăng glucose máu do stress trong tiền lượng nhồi máu cơ tim cấp không đái tháo đường. Tạp chí Nội tiết và Đái tháo đường 2020; 38, 38-46.
2. **Nguyễn Thùy Nhung và Trần Kim Trang.** Đề kháng insulin ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp không đái tháo đường. Tạp chí y học Thành phố Hồ Chí Minh 2019; 23(2), 64-70.
3. **E. Gursoy, O. Baydar.** The triglyceride-glucose index and contrast-induced nephropathy in non-ST elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. Medicine (Baltimore) 2023;102(2), e32629.
4. **Y. Zhang, X. Ding, B. Hua, et al.** High triglyceride-glucose index is associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020; 30(12), 2351-2362.
5. **Chiara Lazzeri, Andrea Sori, Marco Chiostrì et al.** Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention. Eur J Anaesthesiol. 2009 Oct; 26(10), 856-862.
6. **Nader Salari, Fatemeh Morddarvanjoghi, Amir Abdolmaleki et al.** The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovascular Disorders 2023; 23(1), 206.
7. **Dicky Levenus Tahapary, Livy Bonita Pratisthita, Nissha Audina Fitri et al.** Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2022; 16(8), 102581.
8. **Danijela Trifunovic, Sanja Stankovic, Dragana Sobic-Saranovic et al.** Acute insulin resistance in ST-segment elevation myocardial infarction in non-diabetic patients is associated with incomplete myocardial reperfusion and impaired coronary microcirculatory function. Cardiovascular Diabetology 2014; 13(1), 73.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ TROPONIN T-HS HUYẾT TƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC NĂM 2023

Đỗ Thị Mai Dung¹, Đặng Thị Hòa¹, Phạm Thảo Diệp¹
Hoàng Tùng¹, Phạm Phương Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Theo dõi sự thay đổi của nồng độ Troponin T-hs (TnT-hs) ở bệnh nhân suy thận mạn trước và sau ghép thận.

Đối tượng và phương pháp: 51/58 bệnh nhân suy thận mạn có chỉ định ghép thận, được ghép thận từ người cho sống và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Việt Đức, theo dõi nồng độ TnT-hs trong mẫu huyết tương bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên Cobas 8000. Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

Kết quả: Trong số 58 bệnh nhân suy thận mạn được ghép thận có 51 trường hợp kết quả TnT-hs cao hơn giá trị tham chiếu bình thường (87,9%). Giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của TnT-hs trước và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng là $55,8 \pm 47,3$; $19,0 \pm 23,6$; $11,9 \pm 7,6$ ng/L. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ TnT-hs ≥ 14 ng/L sau ghép 1 tháng, 3 tháng là 45,1%; 23,5%. Nồng độ TnT-hs có mối tương quan nghịch: mức độ vừa với mức lọc cầu thận (eGFR), mức độ yếu với hemoglobin; có mối tương quan thuận: mức độ vừa với nồng độ ure, creatinin, phospho huyết tương.

Kết luận: Nồng độ TnT-hs huyết tương ở bệnh nhân suy thận mạn tăng cao hơn giá trị tham chiếu bình thường, sau ghép nồng độ TnT-hs có xu hướng giảm dần về giới hạn bình thường.

Từ khóa: Troponin T-hs, suy thận mạn, ghép thận.

SUMMARY

SURVEY OF PLASMA TROPONIN T-HS CONCENTRATIONS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS AT VIET DUC HOSPITAL IN 2023

Objective: Monitoring the change of plasma Troponin T-hs (TnT-hs) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) before and after kidney transplantation

Subjects and methods: 51/58 CKD patients have indications for kidney transplant, from a living donor and follow up after transplantation at Viet Duc Hospital, were monitored for TnT-hs concentrations using the electrochemical immunoassay method on Cobas 6000 system. Descriptive, prospective study.

Results: Among 58 CKD patients who received kidney transplantation, TnT-hs result: 51 (87,9%) cases were higher than normal reference value. Average value and standard deviation of TnT-hs before and after kidney transplant 1 month and 3 months

were $55,8 \pm 47,3$; $19,0 \pm 23,6$ and $11,9 \pm 7,6$ ng/L. The proportion of patients with TnT-hs concentration ≥ 14 ng/L after 1 month and 3 months is 45,1%; 23,5%. TnT-hs concentrations

¹Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Mai Dung

ĐT: 0912483447

Email: domaidung70@yahoo.com

Ngày nhận bài: 5-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

Ngày duyệt bài: 18-10-2023

have a negative correlation: moderate level with glomerular filtration rate (eGFR), weak level with Hemoglobin; There is a positive correlation: moderate level with plasma Urea, Creatinine, Phosphorus concentrations.

Conclusions: Plasma TnT–hs levels in CKD patients are higher than normal reference value. After transplantation, TnT–hs levels tend to decrease gradually.

Keywords: TroponinT–hs, Chronic kidney disease (CKD), Kidney transplantation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Troponin T là thành phần quan trọng của tế bào cơ tim. Báo cáo cho thấy nồng độ Troponin T-hs tăng cao ở người bệnh suy thận mạn không có hội chứng mạch vành cấp trong khi bệnh lý tim mạch cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn.

Việc phục hồi chức năng thận ở bệnh nhân ghép thận có thể loại bỏ một số nguyên nhân có thể gây tăng Troponin trên bệnh nhân suy thận mạn qua đó làm giảm nồng độ Troponin ở bệnh nhân sau ghép thận [4].

Tại Việt Nam các nghiên cứu về nồng độ TnT–hs trên bệnh nhân được ghép thận còn hạn chế, cũng như chưa có nghiên cứu về theo dõi nồng độ Troponin T-hs trước và sau ghép thận, vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Khảo sát nồng độ TnT–hs trên bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện Việt Đức năm 2023**” với mục tiêu: *Theo dõi sự thay đổi nồng độ TnT–hs ở bệnh nhân trước và sau ghép thận*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân suy thận mạn có chỉ định ghép thận, được ghép thận từ người cho sống và theo dõi sau ghép tại Bệnh viện Việt Đức.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân suy thận mạn có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện Việt Đức từ người cho sống (cùng huyết thống hoặc không cùng huyết thống). Bệnh nhân không có triệu chứng đau ngực hoặc khó thở, điện tâm đồ không có dấu hiệu thiếu máu cơ tim cấp. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ và đầy đủ thời gian sau ghép tại Bệnh viện Việt Đức.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân suy thận được ghép thận từ người cho chết não. Bệnh nhân suy thận mạn có kèm bệnh tim bẩm sinh, tiền sử mắc bệnh mạch vành. Bệnh nhân không được theo dõi đầy đủ theo kế hoạch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, tiến cứu.
- Cỡ mẫu: thuận tiện.

2.2.2. Phương pháp và hóa chất xét nghiệm

- Thu thập các số liệu kết quả xét nghiệm vào các thời điểm: trước ghép và sau ghép 1 tháng, 3 tháng.

- Các mẫu máu được lấy vào tube chống đông heparin ở các thời điểm trước ghép, sau ghép 1 tháng, sau ghép 3 tháng để làm các xét nghiệm: TnT-hs, ure, creatinin, calci, phospho, triglycerid, cholesterol; lấy vào tube chống đông EDTA để làm xét nghiệm hemoglobin.

- Nồng độ TnT–hs được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang trên hệ thống sinh hóa miễn dịch tự động Cobas 8000 tại khoa Sinh hóa bệnh viện Việt Đức. Kết quả TnT–hs được thể hiện dưới dạng đơn vị là ng/L.

→Trị số tham khảo bình thường: phân vị thứ 99 của Troponin T-hs được xác định ở 14 ng/L.

- Các xét nghiệm khác được thực hiện trên hệ thống máy sinh hóa và huyết học.

- Tính eGFR theo công thức CKD-EPI.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận mạn tính theo Hội thận học Quốc tế - KDIGO 2012 [8].

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 25.

Các biến định lượng có phân bố chuẩn được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X}$, SD), các biến định tính được trình bày theo số lượng và giá trị % (n, %).

Kiểm định sự khác biệt giữa hai giá trị trung bình sử dụng independent-samples T test, kiểm định sự khác biệt giữa các giá trị trung bình của phép đo lặp lại sử dụng Repeated measures Anova, đánh giá mối tương quan sử dụng phân tích tương quan Pearson. Mức độ tương quan được đánh giá như sau :

- $|r| < 0,25$: tương quan yếu.

- $0,25 \leq |r| < 0,75$: tương quan vừa.

- $0,75 \leq |r| < 0,9$: tương quan mạnh.

- $0,9 \leq |r| \leq 1$: tương quan rất mạnh.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả, tiền cứu. Nghiên cứu này đã được hội đồng chuyên môn Bệnh viện Việt Đức thông qua (bài báo nằm trong Đề Tài Nghiên Cứu cấp cơ sở năm 2023 của Bệnh viện Việt Đức).

Thu thập thông tin đầy đủ, trung thực, khách quan theo mục đích nghiên cứu.

Tất cả các thông tin về bệnh nhân đều được bảo mật, chỉ sử dụng cho nghiên cứu, không sử dụng với mục đích nào khác.

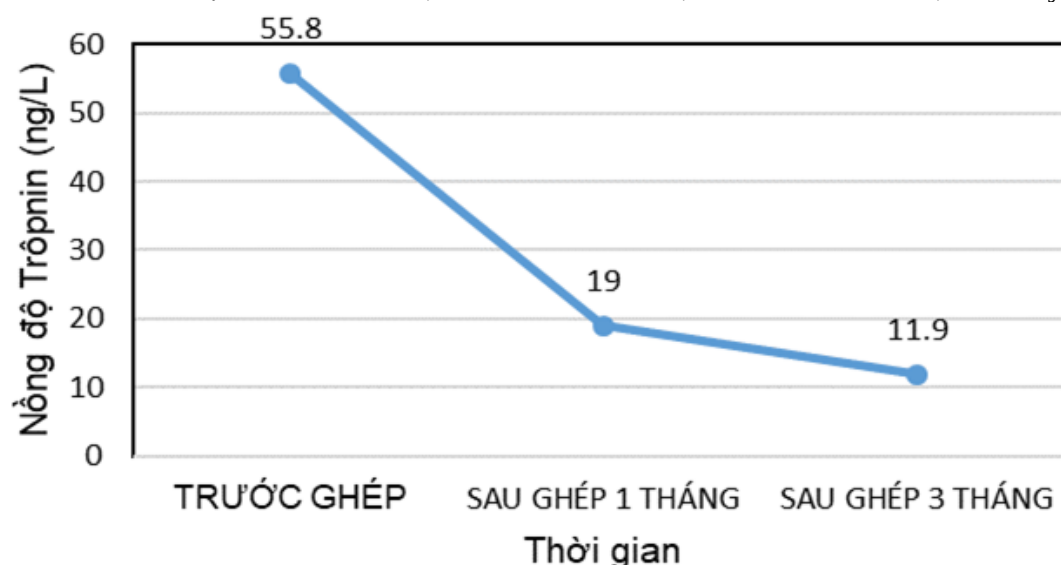
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 58 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối được ghép thận, trong đó có 7 bệnh nhân có kết quả TnT-hs trước ghép < 14 ng/L (12,1%), 51 bệnh nhân có kết quả TnT-hs trước ghép ≥ 14 ng/L (87,9%). Chúng tôi tiếp tục tiến hành nghiên cứu sau ghép thận trên 51 bệnh nhân có kết quả TnT-hs trước ghép ≥ 14 ng/L.

Bảng 1: Đặc điểm cơ bản của nhóm đối tượng nghiên cứu trước ghép thận

Chỉ số		n (%)
Tuổi (năm)	< 25	3 (5,2%)
	25-43	40 (69,0%)
	44-59	13 (22,4%)
	≥ 60	2 (3,4%)
		Min: 19, Max: 69; $40,5 \pm 10,0$
Thời gian phát hiện bệnh (năm)		$4,45 \pm 3,32$
Tăng HA	Có	34 (58,6%)
	Không	24 (41,4%)
Nồng độ TnT-hs (ng/L)	< 14	7 (12,1%)
	≥ 14	51 (87,9%)

Ghi chú: Phân độ tuổi theo WHO, Min: tuổi nhỏ nhất, Max: tuổi lớn nhất, HA: huyết áp



Biểu đồ 1: Phân bố nồng độ TnT-hs trung bình trước ghép thận và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng trên 51 trường hợp nghiên cứu có nồng độ Troponin T-hs trước ghép ≥ 14 ng/L

Nhận xét: Sau ghép thận nồng độ TnT-hs trung bình có xu hướng giảm dần theo thời gian, sau ghép thận 3 tháng TnT-hs trung bình trở về mức bình thường (11,9 ng/L).

Bảng 2. Nồng độ TnT-hs trước ghép thận và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng trên 51 trường hợp nghiên cứu có nồng độ Troponin T-hs trước ghép ≥ 14 ng/L

Thời gian	Nồng độ TnT-hs <14 (ng/L)		Nồng độ TnT-hs ≥ 14 (ng/L)		Tổng chung		P
	n(%)	Mean $\pm$ SD	n(%)	Mean $\pm$ SD	n(%)	Mean $\pm$ SD	
Trước ghép thận	0	0	51(100%)	55,8 $\pm$ 47,3	51 (100%)	55,8 $\pm$ 47,3	<0,01 ^a
Sau ghép thận 1 tháng	28 (54,9%)	8,8 $\pm$ 2,9	23 (45,1%)	31,4 $\pm$ 31,1	51 (100%)	19,0 $\pm$ 23,6	
Sau ghép thận 3 tháng	39 (76,5%)	8,5 $\pm$ 3,1	12 (23,5%)	22,8 $\pm$ 7,7	51 (100%)	11,9 $\pm$ 7,6	

a: test kiểm định Repeated measures Anova

Nhận xét: Trên 51 đối tượng tham gia nghiên cứu có nồng độ TnT-hs trước ghép ≥ 14 ng/L, sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có nồng độ TnT-hs ≥ 14 ng/L giảm dần so với trước ghép, đồng thời nồng độ TnT-hs giảm dần theo thời gian.

Đến tháng thứ 3 sau ghép nồng độ TnT-hs trung bình đã về mức bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TnT-hs trung bình trước ghép và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng.

Bảng 3: Một số yếu tố liên quan trước và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng trên 51 trường hợp nghiên cứu có nồng độ Troponin T-hs trước ghép $\geq 14\text{ng/L}$

Biến số	Mean $\pm$ SD			P
	Trước ghép	Sau ghép thận 1 tháng	Sau ghép thận 3 tháng	
TnT-hs (ng/L)	55,8 $\pm$ 47,3	19,0 $\pm$ 23,6	11,9 $\pm$ 7,6	<0,01 ^a
eGFR	5,9 $\pm$ 1,9	67,1 $\pm$ 18,8	69,6 $\pm$ 19,3	<0,01 ^a
Hemoglobin (g/dL)	109,2 $\pm$ 12,1	115,8 $\pm$ 12,9	124,5 $\pm$ 13,6	<0,01 ^a
Ure (mmol/L)	22,9 $\pm$ 8,1	8,6 $\pm$ 4,2	7,1 $\pm$ 2,6	<0,01 ^a
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	859,5 $\pm$ 223,3	123,5 $\pm$ 88,5	112,7 $\pm$ 34,6	<0,01 ^a
Calci (mmol/L)	2,0 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	<0,01 ^a
Phospho (mmol/L)	2,1 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,04 ^a
Triglycerid (mmol/L)	2,1 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 1,4	2,8 $\pm$ 1,7	<0,01 ^a
Cholesterol (mmol/L)	4,835 $\pm$ 1,277	5,457 $\pm$ 1,343	5,26 $\pm$ 1,407	<0,01 ^a

eGFR: mức lọc cầu thận ước đoán, a: test kiểm định Repeated measures Anova

Nhận xét: eGFR, nồng độ hemoglobin, calci, triglycerid, và cholesterol có xu hướng tăng dần so với trước ghép thận. Nồng độ TnT-hs, ure, creatinin có xu hướng giảm dần so với trước ghép thận. Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa trước ghép thận và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng ở các chỉ số nghiên cứu.

Bảng 4: Tương quan giữa nồng độ Troponin T-hs và một số yếu tố

Biến số	r	P ^a
eGFR	-0,57	< 0,01
Hemoglobin (g/dL)	-0,22	< 0,01
Ure (mmol/L)	0,49	< 0,01
Nồng độ Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	0,60	< 0,01
Phospho (mmol/L)	0,48	< 0,01
Triglycerid (mmol/L)	-0,02	0,80
Cholesterol (mmol/L)	-0,06	0,46

eGFR: mức lọc cầu thận ước đoán, a: tương quan Pearson

Nhận xét: Bảng 4 cho thấy nồng độ Troponin T-hs ở đối tượng nghiên cứu có mối tương quan nghịch mức độ vừa với eGFR, mức độ yếu với Hemoglobin, tương quan thuận mức độ vừa với Ure, Creatinin, và Phospho. Không có mối tương quan với nồng độ Triglycerid và Cholesterol.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 58 bệnh nhân suy thận mạn có chỉ định

ghép thận từ người cho sống. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 40,5 $\pm$ 10,0 tuổi, nhóm tuổi ≥ 60 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,4%, kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Arroyo. D và cộng sự là 56,14 $\pm$ 14,25 tuổi [3], Ahmadi. F và cộng sự là 62,1 $\pm$ 14,5 tuổi [4]. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên đối tượng suy thận có chỉ định ghép thận, độ tuổi ghép thận được khuyến cáo tốt nhất là dưới 60 tuổi, nghiên cứu của các tác giả khác

được thực hiện trên đối tượng bệnh thận mạn nói chung do đó độ tuổi dao động sẽ lớn hơn. Thời gian phát hiện bệnh là $4,4 \pm 3,3$ năm, không có sự khác biệt so với nghiên cứu của Ahmadi. F năm 2014 là $4,5 \pm 3,3$ năm. Tỷ lệ tăng huyết áp (THA) trên đối tượng nghiên cứu là 34 (58,6%) cao hơn so với không THA, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tình trạng bệnh lý suy thận mạn cũng như các nghiên cứu về tỷ lệ THA trên suy thận mạn. (Bảng 1)

Trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối có nồng độ TnT-hs ≥ 14 ng/L là 51 (87,9%). Kết quả này tương đồng so với nghiên cứu của Bùi Lê Thu Hương và cộng sự 98,5%, Huỳnh Trinh Trí và cộng sự 86,0%, Keller Till và cộng sự là 90%, [1, 2, 6]. (Bảng 1)

Cơ chế gây tăng TnT-hs trong trường hợp này được giải thích do các nguyên nhân sau: giảm quá trình chuyển hóa và đào thải TnT-hs (do suy giảm chức năng thận), và tổn thương tế bào cơ tim mạn tính. Nguyên nhân gây tổn thương tế bào cơ tim mạn tính ở bệnh nhân suy thận mạn là do: (1) có sự tích tụ các chất không được đào thải qua thận như ure, creatinin, axit uric..., các chất này làm tổn thương cơ tim thâm lặn; (2) bệnh nhân suy thận mạn có nguy cơ cao bị xơ vữa động mạch; (3) THA gây tăng gánh thất trái, ứ trệ tuần hoàn, làm quá tải tim, phì đại cơ tim; (4) thiếu máu ở bệnh nhân suy thận mạn có thể gây thiếu máu cơ tim thâm lặn. Tất cả các nguyên nhân trên lâu dần làm tổn thương và hoại tử tế bào cơ tim mạn tính [4].

Biểu đồ 1: sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng nồng độ TnT-hs giảm so với nồng độ trước ghép thận, sau ghép thận 3 tháng TnT-hs trung bình trở về mức bình thường (11,9 ng/L). Sau ghép thận 1 tháng số đối tượng có nồng độ TnT-hs <14 ng/L và ≥ 14 ng/L lần

lượt là 28 (54,9%); 23 (45,1%); kết quả này tương đồng so với nghiên cứu của Arroyo. D là 57,6% và 42,4% [3]. Sau ghép thận 3 tháng tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có nồng độ TnT-hs ≥ 14 ng/L tiếp tục giảm còn 12 (23,5%), đồng thời nồng độ TnT-hs ở nhóm này cũng giảm so với trước ghép thận. Xu hướng giảm dần này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Frederricks. S và cộng sự năm 2001 [5]. Nồng độ TnT-hs trung bình sau ghép thận 1 tháng là $19,0 \pm 23,6$ ng/L, trong đó ở nhóm TnT-hs <14 ng/L nồng độ trung bình là $8,8 \pm 2,9$ ng/L, ở nhóm TnT-hs ≥ 14 ng/L là $31,4 \pm 31,1$ ng/L, so với nghiên cứu của Arroyo. D là 11 (11-26), 4 (3-8) và 32 (19-51) ng/L [3]. (Bảng 2)

Sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng, mức eGFR, nồng độ hemoglobin và calci tăng dần so với trước ghép thận. Nồng độ ure, creatinin, phospho giảm dần so với trước ghép thận. Sự khác biệt kết quả giữa trước ghép và sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng ở các chỉ số nghiên cứu có ý nghĩa thống kê. (Bảng 3).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ Troponin T-hs ở đối tượng nghiên cứu có mối tương quan nghịch mức độ vừa với eGFR, mức độ yếu với hemoglobin, tương quan thuận mức độ vừa với ure, creatinin, và phospho. Kết quả này tương đồng so với các nghiên cứu đã được công bố trước đây của của Arroyo. D năm 2012, Ahmad. F năm 2014 [3, 4]. (Bảng 4)

Sau ghép chức năng thận được cải thiện, khả năng đào thải các sản phẩm chuyển hóa của Troponin T-hs tốt lên, tình trạng thiếu máu được cải thiện, đồng thời các sản phẩm chuyển hóa như ure, axit uric... cũng được

tăng cường đào thải, các biến chứng do suy thận được giải quyết. Chính vì vậy hạn chế được yếu tố nguy cơ gây tổn thương mạn tính lên cơ tim, do đó nồng độ Troponin T-hs sau ghép thận 1 tháng, 3 tháng giảm đi.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ Troponin T-hs ở bệnh nhân suy thận mạn tăng cao hơn giá trị tham chiếu bình thường. Trên 51 đối tượng nghiên cứu có nồng độ Troponin T-hs trước ghép ≥ 14 ng/L; sau ghép thận nồng độ Troponin T-hs có xu hướng giảm dần về mức giới hạn bình thường, 3 tháng sau ghép còn 12 bệnh nhân (23,5%), nồng độ trung bình là 11,9 ng/L.

VI. KIẾN NGHỊ

Bệnh nhân suy thận mạn được ghép thận cần được theo dõi sự thay đổi nồng độ Troponin T-hs sau ghép một cách chi tiết hơn với thời gian nghiên cứu sau ghép 6 tháng, 12 tháng [7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Lê Thu Hương** (2017), "Khảo Sát Nồng Độ Troponin I-hs, Troponin T-hs Ở Bệnh Nhân Thận Nhân Tạo Chu Kỳ Không Có Hội Chứng Mạch Vành Cấp", Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh. Tập 21(Số 6), tr. 104-108.
2. **Huỳnh Trinh Trí** (2011), "Khảo Sát Nồng Độ Troponin T Trong Bệnh Suy Thận Mạn", Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang – Số tháng 10/2011, tr. 50-55.
3. **Arroyo D. và các cộng sự.** (2012), "High-sensitivity troponin T levels in kidney transplant recipients", Transplant Proc. 44(9), tr. 2545-7.
4. **Ahmadi F. và các cộng sự.** (2014), "Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms", Iran J Kidney Dis. 8(1), tr. 31-6.
5. **Fredericks S. và các cộng sự.** (2001), "Circulating cardiac troponin-T in patients before and after renal transplantation", Clin Chim Acta. 310(2), tr. 199-203.
6. **Keller Till và các cộng sự.** (2018), "Prognostic Value of High-Sensitivity Versus Conventional Cardiac Troponin T Assays Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Maintenance Hemodialysis", American Journal of Kidney Diseases. 71(6), tr. 822-830.
7. **Connolly G. M. và các cộng sự.** (2008), "Troponin T is an independent predictor of mortality in renal transplant recipients", Nephrol Dial Transplant. 23(3), tr. 1019-25.
8. **Kidney international** (2012), KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, chủ biên.

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ CỦA ANTI-HMGCR TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM CƠ HOẠI TỬ QUA TRUNG GIAN MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN STATIN

Hà Minh Thuý¹, Lê Thị Yến, Phan Thị Hằng Giang¹,
Nguyễn Thị Lương¹, Phạm Thị Thuận¹, Nguyễn Thị Hằng¹,
Nguyễn Từ Trung¹, Nguyễn Gia Bình¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ dương tính và vai trò của xét nghiệm anti-HMGCR trong chẩn đoán và điều trị viêm cơ hoại tử miễn dịch liên quan đến statin. **Đối tượng và phương pháp:** 293 bệnh nhân mắc bệnh tự miễn được xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn bằng mẫu huyết thanh trên máy EuroBlotOne tại bệnh viện VMTC. **Kết quả:** có 12 (4.1%) bệnh nhân có anti-HMGCR dương tính trong đó đa số chưa từng sử dụng thuốc statin (66,67%), chỉ có 2 (16.67%) bệnh nhân từng sử dụng và 2 (16.67%) bệnh nhân không chắc về tiền sử dùng thuốc statin. Trong số dương tính, đa số bệnh nhân dương tính yếu (+) (58.33%) trong đó chỉ có 2 trường hợp dương tính đồng thời với 2 tự kháng thể khác trong panel là có triệu chứng tại cơ, các bệnh nhân dương tính mạnh (+++) đều chưa sử dụng statin và mặc dù không kèm dương tính các tự kháng thể khác nhưng đều có biểu hiện đau cơ. **Kết luận:** Kết quả xét nghiệm anti-HMGCR dương tính có thể gặp tỉ lệ cao và mức độ nặng ở bệnh nhân chưa từng sử dụng statin, đây là xét

NGHIỆM cần thiết để chẩn đoán phân biệt viêm cơ hoại tử miễn dịch liên quan đến statin giúp điều trị đúng.

Từ khoá: HMGCR, statin.

SUMMARY

EVALUATION OF THE ROLE OF ANTI-HMGCR IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STATIN-RELATED IMMUNE-MEDIATE NECROTIZING MYOSITIS

Objectives: Survey on the positive rate and role of anti-HMGCR testing in the diagnosis and treatment of statin-associated immune necrotizing myositis. **Subjects and methods:** 293 patients with autoimmune diseases were assigned to the autoimmune myositis panel test using serum samples on the EuroBlotOne machine at VMTC hospital. **Results:** 12 (4.1%) patients with positive anti-HMGCR, of which the majority of patients had never used statin drugs (66.67%), only 2 (16.67%) patients had ever used statin drugs and 2 (16.67%) patients were unsure about their history of taking statin drugs. Among the positive numbers, the majority of patients were weakly positive (+) (58.33%) of which only 2 cases were positive simultaneously with 2 other autoantibodies in the panel and had muscle symptoms. Patients who have strong positive (+++) have not used statins and still shows symptoms of muscle without positive for other autoantibodies. **Conclusion:** Positive anti-

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Chịu trách nhiệm chính

ĐT: 0385600678

Email: yenle.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 16-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

HMGCR test results can be seen in patients who did not use statins. This is a necessary test to differentiate immune-mediated necrotizing myositis associated with statins to help treat the condition in the right direction.

Keywords: HMGCR, statin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đầu những năm 1970, tiến sĩ Akira Endo phát hiện ra khả năng tiêu diệt một số vi khuẩn của nấm nhờ chất ức chế HMGCR – một enzyme quan trọng trong quá trình tổng hợp cholesterol khiến màng vi khuẩn bị phá hủy. Từ đó statin đầu tiên ra đời điều chế từ nấm *panicillin citrinum* và là cuộc cách mạng giúp làm giảm cholesterol máu và giảm tỉ lệ

tử vong do nhồi máu cơ tim rõ rệt. Cho đến nay, statin đều được đồng thuận là nhóm thuốc đầu tay điều trị tăng cholesterol máu [5,6].

Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả của statin với sức khỏe vượt trội hơn so với tác dụng có hại của chúng nhưng hiện nay chỉ có 68% bệnh nhân sẵn sàng sử dụng statin ngay khi được chỉ định, còn lại các bệnh nhân băn khoăn vì tác dụng phụ của statin đến cơ. Trong số bệnh nhân điều trị bằng statin có khoảng 5% bị đau và yếu cơ trong quá trình điều trị [5,8]. Độc tính trên cơ liên quan statin (SRM- statin-related myotoxicity) được phân loại thành 6 loại (bảng 1).

Bảng 1: Phân loại độc tính trên cơ liên quan đến statin [6]

Phân loại	Tên nhóm	Tỉ lệ	Mô tả	Điều trị
SRM 0	Tăng CK < 4 ULN *	1.5-26%	Không có triệu chứng về cơ	
SRM 1	Đau cơ nhẹ	0.3-33%	Có triệu chứng về cơ nhưng không tăng CK	
SRM 2	Đau cơ nặng	0.02- 0.2%	Triệu chứng cơ, CK < 4 ULN, hết triệu chứng khi ngừng thuốc	Ngừng hoặc giảm liều statin
SRM 3	Viêm cơ	5/100,000	Có thể có triệu chứng cơ, CK từ 4- 10 ULN, hết triệu chứng khi ngừng thuốc	Ngừng hoặc giảm liều statin
SRM 4	Viêm cơ nặng	0.11%	Triệu chứng cơ, CK từ 10- 50 ULN, hết triệu chứng khi ngừng thuốc	Ngừng hoặc giảm liều statin
SRM 5	Hoại tử cơ	0.4-8.4/ 100,000	CK >10 ULN kèm triệu chứng cơ, bằng chứng suy thận hoặc CK từ 50 ULN, hết triệu chứng khi ngừng thuốc	Tránh dùng lại statin
SRM 6	Hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM)	0.2/100,000	Anti-HMGCR dương tính trong máu, sinh thiết cơ hình ảnh điển hình, hết triệu chứng khi ngừng thuốc	Dừng statin Ức chế miễn dịch

Trong đó, nhóm SRM6 có triệu chứng lâm sàng không khác các nhóm khác, tuy nhiên khi ngừng sử dụng statin triệu chứng không được cải thiện do cơ chế tác động khác biệt qua trung gian miễn dịch. Do đó,

điều trị của nhóm này cũng khác biệt, ngoài việc dừng statin thì cần điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch [1].

Đặc biệt, Anti-HMGCR phát hiện lần đầu tiên vào năm 2010 ở bệnh nhân dùng statin

gây IMNM tuy nhiên sau này có trẻ em chưa từng dùng statin cũng có anti-HMGCR dương tính, nguyên nhân từ statin tự nhiên có nguồn gốc từ các thực phẩm như hồng trà, men gạo đỏ, các sản phẩm từ đậu nành, nấm sò, ngũ cốc... Vì vậy, xét nghiệm phát hiện anti-HMGCR là rất cần thiết để phân biệt SRM6 với các dạng tổn thương khác trên cơ do statin cũng như các dạng viêm cơ tự miễn khác [7].

Anti-HMGCR được xếp vào nhóm các tự kháng thể liên quan đến viêm cơ (MAA-myositis-associated autoantibody), phân biệt với nhóm tự kháng thể đặc hiệu viêm cơ (MSA-myositis-specific autoantibody), MAA thậm chí có tỉ lệ lưu hành cao hơn MSA trong viêm cơ. Xét nghiệm anti-HMGCR có thể thực hiện riêng bằng các phương pháp xét nghiệm ELISA, miễn dịch huỳnh quang hoặc cùng bộ panel viêm cơ tự miễn, hiện ở Việt Nam chưa thấy thực hiện riêng xét nghiệm này [7].

Tại bệnh viện VMTC đã từng báo cáo một ca bệnh thuộc nhóm SRM6: bệnh nhân nữ 61 tuổi, yếu cơ tứ chi 2 tuần sau điều trị tăng lipid máu bằng statin 6 tháng, CK 3909 U/L xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn chỉ có anti-HMGCR dương tính. Bệnh nhân được chẩn đoán IMNM liên quan đến statin và được điều trị dùng statin, điều trị corticosteroid 1mg/kg sau đó cơ lực hồi phục, bệnh nhân đi lại được [1].

Xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn ở Việt Nam còn mới, các nghiên cứu về anti-HMGCR chưa nhiều. Xuất phát từ những lí do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này

với mục tiêu: “1. Khảo sát tỉ lệ Dương tính của xét nghiệm anti-HMGCR trên nhóm bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times city (VMTC) từ năm 2022-2023. 2. Đánh giá vai trò của xét nghiệm anti-HMGCR trong chẩn đoán và điều trị viêm cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch liên quan đến statin.”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: 293 bệnh nhân mắc các bệnh tự miễn được chỉ định làm xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn gồm: viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm phổi kẽ, hội chứng anti-synthetase, viêm da cơ liên quan ung thư, hội chứng chồng lấp, lupus...

Loại mẫu: huyết thanh tách từ mẫu tĩnh mạch ở thời điểm bất kì trong ngày, li tâm 10 phút với tốc độ li tâm 2500G. Nếu không tiến hành phân tích ngay cất tủ lạnh 2-8°C đảm bảo trong 14 ngày.

Nghiên cứu được tiến hành tại Đơn nguyên Hoá sinh- Khoa Xét nghiệm bệnh viện VMTC từ tháng 08/2022 đến tháng 8/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, phân tích chùm ca bệnh dương tính anti-HMGCR.

- Kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu: xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn gồm 18 tự kháng thể loại IgG: Mi-2 α , Mi-2 β , SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Jo-1, TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, cN-1A, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Ro-52, HMGCR. 13 tự kháng thể đầu

là nhóm MSA, còn lại là nhóm MAA). Xét nghiệm thực hiện trên máy EuroBlotOne tại Đơn nguyên Hoá sinh- Khoa Xét nghiệm bệnh viện VMTC.

Xét nghiệm theo nguyên lý miễn dịch thanh giấy thấm (immunoblot): thanh thử phủ 18 loại kháng nguyên ủ với bệnh phẩm và sample buffer. Nếu bệnh phẩm có chứa IgG đặc hiệu sẽ gắn với các kháng nguyên được phủ trên thanh thử. Để phát hiện các

kháng thể đã gắn, bước ủ với kháng thể đơn dòng kháng IgG của người có gắn enzym đánh dấu (enzyme conjugate) được thực hiện, sau đó thêm cơ chất xúc tác phản ứng tạo màu (substrate). Cường độ màu tỷ lệ với lượng IgG trong bệnh phẩm. Kết quả được phân tích bằng phần mềm EUROLIneScan. Kết quả chỉ được chấp nhận khi vạch chứng dương tính từ (++) trở lên.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

		Giá trị
Tuổi trung bình		53
<18		12 (4,1%)
18-29		19 (6,5%)
30-39		37 (12,6%)
40-49		44 (15,0%)
50-59		64 (21,8 %)
60-69		57 (19,5%)
70-79		42 (14,3%)
>= 80		18 (6,1%)
Giới	Nam (n, %)	114 (38.9%)
	Nữ (n,%)	179 (61.1%)

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 53 tuổi (thấp nhất 6 tuổi, cao nhất 102 tuổi), tỉ lệ tăng dần qua các nhóm tuổi từ dưới 18 (4.1%) lên nhóm 50-59 tuổi (21.8%) rồi giảm dần đến nhóm >= 80 tuổi (6.1%). Nữ chiếm tỉ lệ cao (61.1%) so với nam (38.9%)

3.2. Đặc điểm nhóm bệnh nhân dương tính với HMGCR

Bảng 3: Tỉ lệ bệnh nhân có kết quả anti-HMGCR dương tính

Kết quả anti-HMGCR	Số lượng	Tỉ lệ %
Dương tính	12	4.1%
Âm tính	274	93.5%
Nghi ngờ	7	2.4%

Nhận xét: Tỷ lệ xét nghiệm tự kháng thể anti-HMGCR thấp (4.1%). Tỷ lệ nghi ngờ 2.4% có thể được coi là âm tính.

Bảng 4: Tổng hợp đặc điểm lâm sàng, tiền sử và kết quả cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân dương tính với anti-HMGCR

Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Mức độ dương tính	Tiền sử sử dụng statin	Triệu chứng cơ (đau/yếu)	Xét nghiệm CK (creatinin kinase)	Tổn thương cơ trên sinh thiết	Các tự kháng thể khác dương tính
Số 1	57	Nam	+++	Không rõ	Có	144 U/L	Có	Không
Số 2	74	Nữ	+	Không	Có	-	Có	Jo-1, Ro-52
Số 3	66	Nam	+	Không rõ	Có	91 U/L	Có	PM-Scl75, SRP
Số 4	78	Nữ	+	Không	Không	-	Không	Ro52
Số 5	67	Nữ	+	Không	Không	-	Không	Không
Số 6	51	Nữ	+++	Không	Có	-	-	Không
Số 7	41	Nữ	+	Không	Không	-	Không	Mi-2 β
Số 8	6	Nam	+	Không	Không	-	-	Không
Số 9	40	Nữ	+	Không	Có	-	-	Mi-2 α , PM-Scl75
Số 10	66	Nam	++	Có	Không	-	-	Không
Số 11	35	Nữ	++	Không	Có	-	-	Jo-1, Ro-52, cN-1
Số 12	62	Nữ	++	Có	Có	-	-	EJ, Ro-52

Chú thích: các ô “-“ là những trường hợp không được chỉ định hoặc không ghi nhận hồi cứu lại được kết quả.

Nhận xét:

- Độ tuổi của nhóm bệnh nhân dương tính với anti-HMGCR trải dài từ 6 đến 78 tuổi, độ tuổi trung bình là 52.

- Giới nữ chiếm đa số (8/12) tương tự nhóm bệnh nhân làm xét nghiệm chung.

- Nhóm dương tính yếu (+) chiếm tỷ lệ cao nhất với 7 người (58.33%). Nhóm dương tính trung bình (++) và mạnh (+++) lần lượt có 3 và 2 người.

- Chỉ có 2 người (16.67%) có tiền sử dùng thuốc statin, 2 người (16.67%) không rõ còn lại 8 người (66.67%) không sử dụng bao gồm cả 2 bệnh nhân dương tính mạnh → tiền sử dùng statin có vẻ không liên quan đến mức độ dương tính và biểu hiện về cơ.

- 58.33% (7/12) bệnh nhân có biểu hiện về cơ, các biểu hiện lâm sàng tương ứng với kết quả xét nghiệm CK và hình ảnh tổn thương trên sinh thiết cơ (trừ các trường hợp không thu thập được thông tin về các kết quả này). Trong đó:

- Tất cả các bệnh nhân dương tính (+++) đều có biểu hiện ở cơ dù không kèm theo các tự kháng thể khác trong bộ panel dương tính.

- Các bệnh nhân dương tính (+) đơn thuần không có biểu hiện về cơ, chỉ khi kèm theo dương tính của từ 2 tự kháng thể khác bệnh nhân mới có biểu hiện về cơ.

- Các bệnh nhân dương tính (++) có thể có biểu hiện về cơ hoặc không.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Xét nghiệm panel viêm cơ tự miễn bao gồm 18 tự kháng thể chia làm 2 nhóm MSA và MAA, các tự kháng thể này có thể xuất hiện ở nhiều bệnh lý tự miễn khác nhau như viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm phổi kẽ, hội chứng anti-synthetase, viêm da cơ liên quan ung thư, hội chứng chồng lấp, lupus...[7] Do đó khoảng tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu này rất rộng từ 6 tuổi đến 102 tuổi, rộng hơn nghiên cứu của Piotr Szczesny trên 312 bệnh nhân viêm cơ từ 34-75 tuổi và Ali Alshehri trên 49 bệnh nhân viêm cơ dương tính với anti-HMGCR từ 12-83 tuổi. Trên hai nhóm này, độ tuổi trung bình tương ứng là 52 và 50 tương đồng với chúng tôi là 53 [2,8].

Phân bố nhóm tuổi trong nghiên cứu tăng dần từ dưới 18 (4.1%) lên nhóm 50-59 tuổi (21.8%) rồi giảm dần đến nhóm ≥ 80 tuổi (6.1%) do nhóm tuổi biểu hiện bệnh và đi khám tập trung ở nhóm tuổi trung niên.

Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ nữ chiếm 61.1% phù hợp với y văn tỉ lệ mắc các bệnh tự miễn ở nữ cao hơn nam, tương đồng với nghiên cứu của Ali là 67% [2].

4.2. Đặc điểm nhóm bệnh nhân dương tính với anti-HMGCR

Tỉ lệ bệnh nhân dương tính với anti-HMGCR trong nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 4.1% phù hợp với tổng quan tỉ lệ tự kháng thể này, tương đồng với nghiên cứu của Piotr là 4.6% trên nhóm được chẩn đoán viêm cơ [6,8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2/12 người dương tính với anti-HMGCR có tiền sử sử dụng statin, 2/12 người không chắc với tiền sử này còn lại đa số (66.67%) chưa từng sử dụng statin. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của Piotr với chỉ có

2/13 người đã từng dùng statin, nghiên cứu của Ali có tỉ lệ tiếp xúc với statin cao hơn (38%) tuy nhiên đều có thể thấy tỉ lệ cao người dương tính với anti-HMGCR chưa từng tiếp xúc với statin [2,8]. Các trường hợp này có thể đã tiếp xúc với statin tự nhiên từ các loại thực phẩm hay nấm mốc mà không biết [1, 3]. Ngoài ra, trong nghiên cứu các bệnh nhân dương tính mạnh với anti-HMGCR chưa từng dùng statin nhưng đều có biểu hiện lâm sàng cũng như cận lâm sàng rõ. Như vậy nếu dựa trên tiền sử chưa dùng statin mà loại trừ xét nghiệm anti-HMGCR sẽ bỏ sót định hướng chẩn đoán sai và điều trị không đúng hướng.

Các nghiên cứu đa phần thực hiện trên xét nghiệm anti-HMGCR đơn lẻ bằng phương pháp ELISA hoặc miễn dịch huỳnh quang, chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu tương tự thực hiện trên panel viêm cơ miễn dịch do đó chưa có sự so sánh về từng mức độ dương tính. Cũng vì các nghiên cứu không đặt vào bối cảnh với các tự kháng thể khác nên các nghiên cứu cho rằng kết quả xét nghiệm anti-HMGCR không tương quan với mức độ biểu hiện bệnh [2, 8].

Tuy nhiên quan sát kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy đa số bệnh nhân có anti-HMGCR dương tính yếu (+) ít biểu hiện lâm sàng trừ trường hợp kết hợp với tự kháng thể khác. Có thể nguyên nhân gây biểu hiện trên cơ là do các tự kháng thể khác hoặc sự cộng hợp với tác động của anti-HMGCR mới tạo nên tổn thương cho cơ. Các bệnh nhân có anti-HMGCR dương tính mạnh (++++) mặc dù không kèm theo sự xuất hiện của các kháng thể khác nhưng vẫn gây biểu hiện lâm sàng và tổn thương cơ cho thấy ở mức dương

tính này là mức gây hại cho bệnh nhân, cần thiết phải can thiệp điều trị bằng cách dừng sử dụng statin và sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.

V. KẾT LUẬN

Kết quả xét nghiệm anti-HMGCR dương tính có thể gặp tỉ lệ cao và mức độ nặng ở bệnh nhân chưa từng sử dụng statin, đây là xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán viêm cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch liên quan đến statin giúp điều trị đúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Đình.** Dị ứng- miễn dịch lâm sàng tiếp cận từ ca bệnh; 2021, tr298- tr300.
2. **Ali Alshehri.** Myopathy with anti-HMGCR antibodies Perimysium and myofiber pathology. American Academy of Neurology; 2015.
3. **Brittany Adler , Lisa Christopher-Stine, Eleni Tiniakou.** Mushroom supplements triggering a flare of HMGCR immune mediated necrotising myopathy. BMJ case report; 2022.
4. **Jorge Ferriz Vivancos, Marta Fandos Sánchez.** Anti-HMGCR myopathy without exposure to statins: a case report. eJIFCC; 2022.
5. **Lucile Musset, Yves Allenbach, Olivier Benveniste.** Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multi-center study. Autoimmunity reviews; 2016, p983- p993.
6. **Mohammad S Jeeyavudeen, Joseph M Pappachan.** Statin-related Muscle Toxicity: An Evidence-based Review. Cardiovascular risk; 2022.
7. **Payam Mohassela and Andrew L. Mammenb.** Anti-HMGCR Myopathy. Journal of Neuromuscular Diseases; 2018.
8. **Piotr Szczesny, Simone Barsotti.** Screening for Anti-HMGCR Antibodies in a Large Single Myositis Center Reveals Infrequent Exposure to Statins and Diversiform Presentation of the Disease. Frontiers in Immunology; 2022.

KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ HBcrAg CỦA BỆNH NHÂN NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Đặng Thị Linh¹, Nguyễn Đức Tuấn^{2,3}, Phan Thanh Nguyên⁴,
Tạ Thị Diệu Ngân^{2,3}, Nguyễn Thị Ngọc Lan^{2,3}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ HBcrAg huyết thanh và mối tương quan giữa HBcrAg với một số chỉ số cận lâm sàng trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên của người nhiễm virus viêm gan B (VRVGB) mạn tính. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 170 người nhiễm VRVGB mạn tính, được phân theo các giai đoạn theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VGVRB mạn tính của Bộ Y Tế năm 2019. **Kết quả:** Giá trị trung vị của nồng độ HBcrAg ở các giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch, giai đoạn không hoạt động và giai đoạn tái hoạt động lần lượt là 7,89 logU/mL; 7,59 logU/mL; 3,5 logU/mL và 5,8 logU/mL, sự khác biệt về nồng độ HBcrAg giữa các giai đoạn bệnh là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ HBcrAg ở nhóm VGVRB mạn tính có HBeAg dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có HBeAg âm tính, giá trị trung vị lần lượt là 7,68 và 4,00 logU/mL. Nồng độ HBcrAg có mối tương quan tốt với tải lượng HBV DNA ở giai đoạn thải trừ miễn dịch và giai đoạn tái hoạt

động với mối tương quan lần lượt là 0,75 và 0,86. **Kết luận:** HBcrAg có thể là một dấu ấn sinh học có giá trị để phân biệt các giai đoạn của người nhiễm VRVGB mạn tính. Cần có thêm nhiều nghiên cứu theo dõi sự thay đổi HBcrAg theo thời gian nhiễm HBV và trong cả quá trình điều trị kháng virus viêm gan B.

Từ khóa: HBcrAg, viêm gan virus B mạn tính, HBV DNA.

SUMMARY

HBcrAg LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION CONSULTED AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objective: To evaluate the levels of HBcrAg in serum and its relationship with others paraclinical indicators in the natural phase of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. **Methods:** Cross-sectional descriptive study of 170 patients with chronic HBV infection, these patients were classified by stage of HBV infection according to the 2019 Guideline for Diagnosis and Treatment of Chronic Hepatitis B of the Ministry of Health. **Result:** The median value of HBcrAg concentration in the immune tolerance phase, immune clearance phase, inactive phase and reactivation phase are respectively 7,89 logU/mL; 7,59 logU/mL; 3,5 logU/mL and 5,8 logU/mL, the difference in HBcrAg levels between disease stages is statistically significant ($p < 0,01$). The HBcrAg concentration in the HBeAg-positive chronic hepatitis B group was

¹Bệnh viện Đa khoa Mộc Châu

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

⁴Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Ngọc Lan

Email: ngoclannguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: BS. CKII Trần Hoài Nam

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

statistically significantly higher than the HBeAg-negative group, the average values were 7,68 and 4,00 logU/mL, respectively. In addition, HBcrAg concentration has a good correlation with HBV DNA load in the immune clearance and reactivation stages with correlations of 0,75 and 0,86, respectively. **Conclusion:** HBcrAg may be a valuable biomarker to distinguish stages of people with chronic HBV. More research is needed to monitor changes in HBcrAg over time of HBV infection and during hepatitis B antiviral treatment.

Keywords: HBcrAg, chronic Hepatitis virus B, HBV DNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B (VGVRB) là một vấn đề sức khỏe phổ biến trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo báo cáo năm 2017 của WHO, ước tính trên toàn cầu có khoảng 257 triệu người nhiễm virus viêm gan B (VRVGB) mạn tính và 884.400 người tử vong, trong đó có khoảng 30% tử vong do xơ gan và 40% tử vong do ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG).¹ Việt Nam là một trong những quốc gia có tỷ lệ lưu hành VRVGB khá cao, dao động khoảng từ 10-20% và cao hơn nữa ở những nhóm nguy cơ như người lọc máu mạn tính hoặc người nhiễm HIV/AIDS. Theo ước tính của Bộ Y tế năm 2020 có tới 90.704 trường hợp xơ gan và 66.680 trường hợp UTBMTBG do nhiễm VRVGB mạn tính. Do đó việc chẩn đoán và điều trị sớm, cũng như quản lý, theo dõi người nhiễm VRVGB mạn tính là một vấn đề luôn cần được lưu ý để hạn chế nguy cơ tiến triển thành xơ gan và UTBMTBG.

Người nhiễm VRVGB mạn tính trải qua các giai đoạn gồm có giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch, giai

đoạn không hoạt động và giai đoạn tái hoạt động. Hiện nay, các dấu ấn huyết thanh được sử dụng để theo dõi định kỳ về tình trạng nhiễm VRVGB mạn tính bao gồm HBeAg, HBeAb, HBV DNA. Ngoài ra, với các trường hợp điều trị thuốc kháng virus viêm gan B, một số dấu ấn khác được sử dụng để theo dõi đánh giá kết quả điều trị như HBsAg định lượng, HBV RNA huyết thanh.

HBcrAg là xét nghiệm giúp phát hiện kháng nguyên liên quan đến lõi virus viêm gan B, bao gồm 3 protein của kháng nguyên core/pre-core là HBeAg, HBcrAg, p22cr². Nghiên cứu của Gian Paolo Caviglia (2021) cho thấy HBcrAg được báo cáo có mối tương quan tốt với cccDNA trong tế bào gan và HBV-DNA..³ Bên cạnh đó, HBcrAg được cho thấy là có mối tương quan với diễn biến sau nhiễm VRVGB, có khả năng dự báo xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan. Kết quả nghiên cứu của của Seto WK⁴ và của Maasoumy⁵ cho thấy, nồng độ HBcrAg thay đổi đáng kể trong 4 giai đoạn diễn biến tự nhiên của nhiễm VRVGB, nồng độ HBcrAg cũng khác nhau ở nhóm có HBeAg (+) với nhóm có HBeAg (-), và các tác giả gợi ý nồng độ HBcrAg có thể phản ánh sự khác nhau của hoạt động đào thải miễn dịch. Những kết quả trên đã chỉ ra tiềm năng ứng dụng HBcrAg để theo dõi quản lý người bệnh mắc viêm gan virus B mạn tính.

Hiện nay, tại Việt Nam, những nghiên cứu về HBcrAg và giá trị của dấu ấn sinh học này trong VGVRB còn chưa nhiều. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu khảo sát sự thay đổi nồng độ HBcrAg huyết thanh và mối tương quan giữa HBcrAg với một số chỉ số cận lâm sàng khác trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên của người nhiễm VRVGB mạn tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhiễm virus viêm gan B mạn tính đến khám và theo dõi tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 7/2022 – 6/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán xác định nhiễm virus viêm gan B mạn tính theo hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan virus B mạn tính, ban hành kèm theo quyết định số 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 07 năm 2019 của Bộ Y Tế ⁶, khi có 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: (1): HBsAg và/ hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng; hoặc (2): HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đồng nhiễm virus viêm gan khác hoặc đồng nhiễm HIV, hoặc có nghiện rượu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện. Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu. Nghiên cứu sẽ chọn các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn theo 4 giai đoạn nhiễm VRVGB mạn tính. Chúng tôi đã lựa chọn được 170 bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu.

Địa điểm nghiên cứu: Lấy mẫu nghiên cứu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thực hiện phân tích xét nghiệm HBcrAg trên hệ thống Lumipulse G600II tại Bộ môn Hóa sinh, Trường Đại học Y Hà Nội.

Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân đến khám tại bệnh viện ĐHYHN sẽ được giải thích về nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân được thu thập các thông tin tại thời điểm khám, đồng thời được lấy mẫu

máu để lưu mẫu làm xét nghiệm HBcrAg.

Thông tin thu thập trong bệnh án nghiên cứu gồm:

- Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính, tiền sử bệnh lý, tiền sử nhiễm VRVGB, tiền sử điều trị kháng VRVGB.

- Thông tin cận lâm sàng: công thức máu, chỉ số AST, ALT, HBeAg, HbeAb, tải lượng HBV DNA, tại thời điểm thăm khám.

Xét nghiệm định lượng HBcrAg: Bệnh nhân sau khi đồng ý nghiên cứu được lấy 2-4ml máu, mẫu máu được vận chuyển tới khoa Xét nghiệm trong vòng 30 phút, sau đó tách huyết thanh và bảo quản tại nhiệt độ -20°C. Xét nghiệm HBcrAg sử dụng phương pháp CLEIA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) được thực hiện trên hệ thống Lumipulse G600II. Giới hạn đo lường của hệ thống xét nghiệm là từ 100 U/ml (2logU/ml) đến 10.000.000 U/ml (7logU/ml), những kết quả vượt giới hạn đo sẽ được pha loãng theo hướng dẫn của nhà sản xuất để xác định giá trị thực. Xét nghiệm tuân thủ đúng khuyến cáo của nhà sản xuất và có kết quả thực hiện nội kiểm đạt theo đúng quy định.

Các định nghĩa và phân loại sử dụng trong nghiên cứu:

- Phân các giai đoạn tiến triển tự nhiên của nhiễm VRVG B mạn tính dựa vào các yếu tố HBeAg, HBV DNA, nồng độ ALT, tham khảo theo hướng dẫn của Bộ y tế năm 2019 ⁶, cụ thể là:

○ Giai đoạn dung nạp miễn dịch: HBeAg (+). Tải lượng HBV cao (điển hình > 1 triệu IU/mL). ALT hoặc/và AST bình thường hoặc hơi tăng.

○ Giai đoạn thải trừ miễn dịch: Tải lượng HBV DNA > 20.000 IU/mL với HBeAg (+) và > 2.000 IU/mL với HBeAg (-). Nồng độ ALT hoặc/và AST tăng dai dẳng hoặc tăng

từng đợt.

○ Giai đoạn không hoạt động: HBeAg (-), anti-HBe (+). Tải lượng HBV DNA < 2.000 copies/mL. Nồng độ ALT hoặc/và AST luôn bình thường

○ Giai đoạn tái hoạt động: Tải lượng HBV DNA tăng trở lại, HBeAg (-), anti HBe(+), AST và/hoặc ALT tăng cao

- Phân các mức độ của AST, ALT thành trên 5 lần, từ 2 đến 5 lần và dưới 2 lần ngưỡng giới hạn trên của mức bình thường. Ngưỡng giới hạn trên mức bình thường của AST là 37 U/L, ALT là 41 U/L ⁷

Tải lượng HBV DNA được phân thành 3 mức độ: dưới 10⁴, từ 10⁴ đến 10⁵ và trên 10⁵. (quy đổi 2.000 IU/ml (10⁴ copies/mL), 20.000 IU/ml (10⁵ copies/mL). Trong nghiên cứu này chúng tôi chuyển đơn vị IU/ml sang copies/mL để thực hiện các thuật toán định lượng và tính tương quan.

Xử lý số liệu: số liệu được nhập bằng

phần mềm Microsoft Excel 2016 và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê được sử dụng gồm có kiểm định Mann-Whitney U test khi so sánh hai giá trị trung vị, Kruskal-Wallis test khi so sánh ba giá trị trung vị và kiểm định tương quan Spearman.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu y học, thông tin thu thập được đảm bảo an toàn và tính riêng tư.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 170 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó giai đoạn dung nạp miễn dịch có 49 bệnh nhân (28,8%), giai đoạn thải trừ miễn dịch 59 bệnh nhân (34,7%), giai đoạn không hoạt động 37 bệnh nhân (21,8%), giai đoạn tái hoạt động 25 bệnh nhân (14,7%). Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu được mô tả tại bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

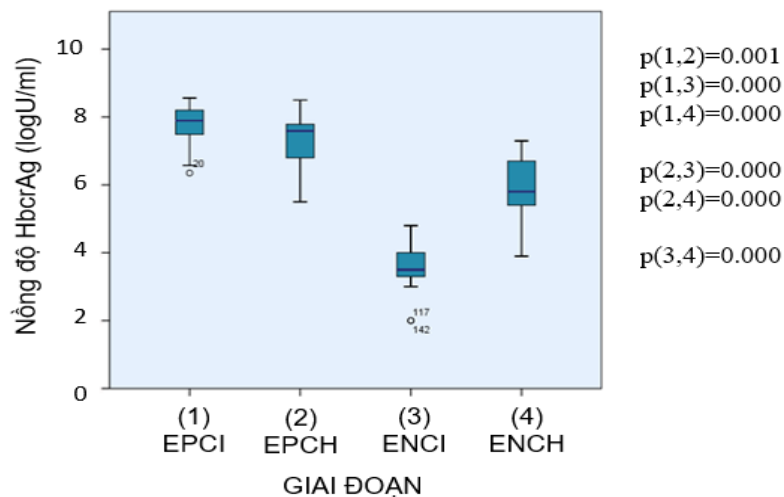
Đặc điểm		Chung	Giai đoạn dung nạp miễn dịch	Giai đoạn thải trừ miễn dịch	Giai đoạn không hoạt động	Giai đoạn tái hoạt động
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tuổi Median (min, max)		33,0 (18-68)	29(18-39)	33(18-64)	36(23-68)	46(24-63)
Giới	Nam	98 (57,6%)	22(44,9%)	40(67,8%)	17(45,9%)	19(76%)
	Nữ	72 (42,4%)	27(55,1%)	19(32,2%)	20(54,1%)	6(24,0%)
Tiền sử nhiễm VRVGB	≥ 10 năm	29 (17,1%)	1 (2,0%)	6(10,2%)	15(40,5%)	7(28%)
	< 10 năm	108 (63,5%)	34 (69,4%)	41(69,5%)	17(45,9%)	16(64%)
	Phát hiện mới	33 (19,4%)	14 (28,6%)	12(20,3%)	5(13,5%)	2(8,0%)
AST (U/L)	<2 lần	139 (81,8%)	48 (98%)	44(74,6%)	36(97,3%)	11(44%)
	2-<5 lần	18(10,6%)	1(2%)	7(11,9%)	1(2,7%)	9(36,0%)
	≥5 lần	13(7,6%)	0(0%)	8(13,6%)	0(0%)	5(20,0%)
ALT (U/L)	<2 lần	112(65,9%)	46(93,9%)	23(39%)	36(97,3%)	7(28,0%)
	2-<5 lần	37(21,8%)	3(6,1%)	23(39%)	1(2,7%)	10(40%)

	≥5 lần	21(12,4%)	0(0%)	13(22%)	0(0%)	8(32%)
HBeAg	Dương tính	108(63,5%)	49(100%)	59(100%)	0(0%)	0(0%)
	Âm tính	62(36,5%)	0(0%)	0(0%)	37(100%)	25(100%)
HBV DNA (copies/mL)	Dưới 10 ⁴	41(24,1%)	0(0%)	0(0%)	37(100%)	4(16%)
	10 ⁴ -10 ⁵	9(5,3%)	0(0%)	2(3,4%)	0(0%)	7(28%)
	Trên 10 ⁵	120(70,6%)	49(100%)	57(96,6%)	0(0%)	14(56%)

Độ tuổi trung vị của các ĐTNC là 33 tuổi, tỷ lệ nam giới chiếm 57,6%, giai đoạn dung nạp miễn dịch độ tuổi là thấp nhất. Trong số các bệnh nhân nghiên cứu có 19,4% bệnh nhân mắc dù là nhiễm mạn tính nhưng mới được phát hiện lần đầu và có 17,1% phát hiện nhiễm VRVGB trên 10 năm.

Bảng 2: Nồng độ HBcrAg theo các giai đoạn nhiễm VRVGB mạn tính

	Chung	Giai đoạn dung nạp miễn dịch	Giai đoạn thải trừ miễn dịch	Giai đoạn không hoạt động	Giai đoạn tái hoạt động
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
HBcrAg (LogU/mL)	6,95 (4,90-7,81)	7,89 (7,49-8,20)	7,59 (6,79-7,79)	3,50 (3,30-4,00)	5,80 (5,40-6,70)



Biểu đồ 1: Nồng độ HBcrAg của các nhóm ĐTNC

Giá trị trung vị của nồng độ HBcrAg ở các giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 2 giai đoạn còn lại, với $p < 0,01$.

Bảng 3: Mối liên quan của nồng độ HBcrAg và một số chỉ số cận lâm sàng

		Nồng độ HBcrAg (logU/mL) Median(IQR)	P
AST (U/L)	<2 lần	7,00 (4,70-7,88)	0,424
	2-<5 lần	6,80 (5,90-7,46)	
	≥5 lần	7,54 (6,00-8,00)	
ALT	<2 lần	6,90 (4,00-7,90)	0,665

(U/L)	2-5 lần	7,40 (6,35-7,68)	
	≥ 5 lần	6,8 (6,0-7,72)	
HBeAg	Dương tính	7,68 (7,02-8,00)	<0,001*
	Âm tính	4,00 (3,40-5,50)	
HBV DNA	Dưới 10^4 copies/mL	3,6 (3,40-4,00)	<0,001*
	10^4 - 10^5 copies/mL	5,50 (5,40-5,50)	
	Trên 10^5 copies/mL	7,61 (6,80-8,00)	

Giá trị trung vị của nồng độ HBcrAg của nhóm có HBeAg dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm HBeAg âm tính. Nồng độ HBcrAg cao hơn ở nhóm có HBV DNA tăng cao trên 10^5 copies/mL, sự khác biệt về nồng độ HBcrAg giữa các nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 4: Mối tương quan của nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV DNA

Giai đoạn	Tải lượng HBV DNA	
	r	p
Dung nạp miễn dịch	0,69	<0,001*
Thải trừ miễn dịch	0,57	<0,001*
Không hoạt động	0,44	0,006*
Tái hoạt động	0,86	<0,001*

Mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg với tải lượng HBV DNA trong giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch, giai đoạn không hoạt động và giai đoạn tái hoạt động lần lượt là $r=0,69$, $r=0,57$, $r=0,44$, $r=0,86$.

IV. BÀN LUẬN

Trên thế giới hiện nay có khoảng 296 triệu người nhiễm VRVGB mạn tính và con số này tại Việt Nam là trên 7 triệu người. Người nhiễm VRVGB mạn tính thường diễn biến âm thầm và sau khoảng 10 đến 20 năm có tới khoảng 20 đến 30% số lượng người nhiễm VRVGB mạn tính sẽ tiến triển thành xơ gan, UTBMTBG. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 80,6% ĐTNC đã phát hiện nhiễm VRVGB trong đó có 17,1% đã có tiền sử nhiễm VRVGB trên 10 năm, đáng chú ý đây đều là những người nhiễm

VRVGB chưa được quản lý, theo dõi, vì vậy việc quản lý, theo dõi, điều trị người nhiễm VRVGB cần được đẩy mạnh hơn nữa giúp hạn chế được gánh nặng bệnh tật của căn bệnh này.

Người nhiễm VRVGB mạn tính thường diễn biến qua các giai đoạn gồm giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch, giai đoạn không hoạt động và giai đoạn tái hoạt động, kết quả nghiên cứu cho thấy, giá trị trung vị nồng độ HBcrAg của 4 giai đoạn trên lần lượt là 7,89 logU/mL; 7,59 logU/mL; 3,5 logU/mL và 5,8 logU/mL. Sự khác biệt về nồng độ HBcrAg giữa các giai đoạn bệnh là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả trên tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu quốc tế trước đây như nghiên cứu của Seto WK (2014) trên 404 ĐTNC là người châu Á hay nghiên cứu của Maasoumy (2015) trên 209 ĐTNC là người

châu Âu.^{4,5} Một nghiên cứu khác tại Việt Nam của Nguyễn Vũ Hồng Vân (2021) chưa tìm thấy sự khác biệt giữa giai đoạn dung nạp miễn dịch, giai đoạn thải trừ miễn dịch, lý do của sự khác biệt này là do nghiên cứu của Nguyễn Vũ Hồng Vân không tiến hành pha loãng khi giá trị mẫu huyết thanh ở giới hạn trên của phạm vi đo lường là 7 logU/mL trong khi nghiên cứu của chúng tôi đã khắc phục được hạn chế trên khi tiến hành pha loãng để xác định kết quả chính xác của các mẫu huyết thanh ở giới hạn trên của phạm vi đo lường.⁸

Bên cạnh việc khảo sát nồng độ HBcrAg trong các giai đoạn diễn biến tự nhiên của người nhiễm VRVGB, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã đánh giá mối tương quan giữa nồng độ HBcrAg và một số chỉ số cận lâm sàng thường được sử dụng trong theo dõi người nhiễm VRVGB như HBeAg, HBV DNA, AST, ALT,... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ HBcrAg có sự khác biệt rõ rệt giữa bệnh nhân nhiễm VRVGB mạn tính có HBeAg dương tính và nhóm có HBeAg âm tính với giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị từng nhóm lần lượt là 7,68 (7,02-8,00) logU/mL và 4,00 (3,40-5,50) logU/mL. Kết quả trên tương tự với nghiên cứu của nghiên cứu của Seto WK (2014) và nghiên cứu của Maasoumy (2015) hay nghiên cứu tại Việt Nam của Nguyễn Vũ Hồng Vân và cộng sự.^{4,5,8} Hơn thế nữa, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ HBcrAg huyết thanh tương quan mạnh với các dấu ấn hoạt động của HBV trong gan.⁹ Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy mối tương quan tốt giữa nồng độ HBcrAg và tải lượng HBV DNA ở giai đoạn thải trừ miễn dịch và

giai đoạn tái hoạt động với mối tương quan lần lượt là $r=0,57$, $r=0,86$. Kết quả trên tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của L-Y Mak (2018).⁹ Mặt khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt nồng độ HBcrAg giữa nhóm có men gan (AST, ALT) tăng trên 5 lần giá trị tham chiếu so với những nhóm còn lại. Kết quả trên khác biệt so với một số nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Weikang Wu (2022) trên 189 đối tượng nghiên cứu tại Trung Quốc.¹⁰ Lý giải cho điều này có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng khác nhau giữa các nghiên cứu. Do đó chúng tôi kiến nghị cần có những nghiên cứu tiếp theo để đánh giá giá trị của xét nghiệm HBcrAg trong theo dõi, quản lý bệnh nhân nhiễm VRVGB với cỡ mẫu lớn hơn cũng như trên nhiều nhóm đối tượng khác nhau như nhóm đã diễn biến xơ gan, UTBMTBG.

V. KẾT LUẬN

HBcrAg có thể là một dấu ấn sinh học có giá trị để phân biệt các giai đoạn của người nhiễm HBV mạn tính. Cần có thêm nhiều nghiên cứu theo dõi sự thay đổi HBcrAg theo thời gian nhiễm HBV và trong cả quá trình điều trị kháng virus viêm gan B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization; 2017. Accessed October 15, 2023.
<https://iris.who.int/handle/10665/255016>
2. **Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al.** Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and

- their correlation to virus load. *J Clin Microbiol.* 2002;40(2):439-445. doi:10.1128/JCM.40.2.439-445.2002
3. **Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, Ribaldone DG, Pellicano R, Fagoonee S.** Hepatitis B Core-Related Antigen as Surrogate Biomarker of Intrahepatic Hepatitis B Virus Covalently-Closed-Circular DNA in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2021; 11(2): 187. doi:10.3390/diagnostics11020187
 4. **Seto WK, Wong DKH, Fung J, et al.** Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 20(11): 1173-1180. doi: 10.1111/1469-0691.12739
 5. **Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, et al.** Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(6): 606.e1-606.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.010
 6. **Quyết định 3310/QĐ-BYT 2019** hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh viêm gan vi rút B. Accessed June 25, 2022. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-3310-QĐ-BYT-2019-huong-dan-chan-doan-dieu-tri-benh-viem-gan-vi-rut-B-419819.aspx>
 7. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương.** Các Xét Nghiệm Thường Quy Áp Dụng Trong Thực Hành Lâm Sàng. Nhà Xuất Bản y Học;; 2013.
 8. **Vũ Hồng Vân N, Thị Huyền L, Thị Ngân L, Thái Phương T, Văn Dũng N.** Dấu ấn HBcrAg huyết thanh trong diễn biến tự nhiên ở bệnh nhân viêm gan vi rút B mạn tính tại bệnh viện Bạch Mai. *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2021;507(1). doi:10.51298/vmj.v507i1.1366
 9. **Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF.** Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):43-54. doi:10.1111/apt.14376
 10. **Wu W, Yuan X, Zhang W, et al.** Clinical significance of novel biomarkers to predict the natural course of hepatitis B infection. *Front Public Health.* 2022;10:1037508. doi:10.3389/fpubh.2022.1037508

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TENOFOVIR VÀ ENTERCAVIR Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Bùi Thị Thu Hương¹, Phạm Thị Thương Huyền², Trần Thế Hoàng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm gan virus B (VGB) là bệnh truyền nhiễm thường gặp; bệnh có thể tiến triển thành xơ gan, ung thư gan và gây tử vong. **Mục tiêu:** Mô tả kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên năm 2022 đến năm 2023. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân VGB mạn tính điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 2021-2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $46,5 \pm 13,6$; giới nam 69,0%. Sau 12 tháng điều trị, các triệu chứng cơ năng đều giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các triệu chứng sốt, vàng da, củng mạc mắt vàng, rối loạn tiêu hóa và nước tiểu sẫm màu đều giảm ($p < 0,05$). Sau điều trị, kết quả xét nghiệm tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen đều giảm giữa trước và sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả xét nghiệm ALT, AST, GGT, nồng độ α FP và bilirubine toàn phần máu đều giảm ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng sinh hóa là 72,0%; đáp ứng virus là 89,0%. **Kết luận:** Kết quả điều trị bệnh nhân VGB mạn tính tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên đạt cao.

Từ khóa: điều trị, viêm gan B, mạn tính

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Background: Hepatitis B is a common infectious disease; which can lead to cirrhosis, liver cancer and death. **Objectives:** To describe the treatment results of chronic hepatitis B patients at Thai Nguyen National Hospital from 2022 to 2023. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 100 chronic hepatitis B patients which are treated at Thai Nguyen National Hospital from 2021-2023. **Results:** The average age of patients was 46.5 ± 13.6 ; male 69.0%. After 12 months of treatment, the functional symptoms were significantly reduced, statistically significant with $p < 0.05$. Symptoms of fever, jaundice, yellowing of the sclera, digestive disorders and dark urine were all reduced ($p < 0.05$). After treatment, the results of platelet, prothrombin and fibrinogen tests all decreased between before and after treatment, statistically significant with $p < 0.05$. The results of ALT, AST, GGT, α FP and total blood bilirubin were all decreased ($p < 0.05$). The rate of patients with biochemical response was 72.0%; virologic response was 89.0%. **Conclusions:** The results treatment of chronic hepatitis B patients at Thai Nguyen National Hospital are high.

Keywords: treatment, hepatitis B, chronic

¹Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thu Hương

ĐT: 0912916863

Email: huongbuiithu@tnmc.edu.vn

Ngày nhận bài: 28-9-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 15-10-2023

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan virus B (VGB) là bệnh truyền nhiễm thường gặp ở tất cả các nước trên thế giới, nhất là ở các nước đang phát triển, do virus viêm gan B (HBV) gây ra. Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), ước tính có khoảng 296 triệu người đang sống chung với bệnh VGB mạn tính vào năm 2019, với 1,5 triệu ca nhiễm mới mỗi năm. Năm 2019, VGB đã gây ra khoảng 820.000 ca tử vong, chủ yếu là do xơ gan và ung thư gan nguyên phát [1]. Việt Nam là một trong những nước thuộc vùng dịch tễ lưu hành cao của nhiễm HBV (tỷ lệ nhiễm HBV > 8,0%). Đây thực sự là một gánh nặng bệnh tật rất lớn ở Việt Nam. Để xác định những dấu hiệu quan trọng đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân VGB mạn tính, là cơ sở khoa học cho bước tiếp theo trong cải tiến phương pháp điều trị. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Mô tả kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan B mạn tính tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên năm 2022 đến năm 2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng: 100 bệnh nhân được chẩn đoán VGB mạn và điều trị tại khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 01/2021 đến 06/2023.

* Đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn sau:

- Bệnh nhân ≥ 15 tuổi;
- Được chẩn đoán VGB mạn: HBsAg và/hoặc HBV DNA dương tính ≥ 6 tháng, hoặc HBsAg dương tính và anti-HBc IgM âm tính) [2];
- Đang điều trị thuốc kháng virus:
- + Tenofovir disoproxil fumarate* (TDF) liều người lớn 300 mg/ngày; Đối với người

có suy thận: điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận.

Hoặc

+ Entecavir (ETV) liều người lớn 0,5 mg/ngày (1 mg/ngày nếu người bệnh từng sử dụng lamivudine hoặc có xơ gan mất bù); Đối với người có suy thận: điều chỉnh liều theo mức lọc cầu thận.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

* Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đồng nhiễm với HIV, viêm gan do virus C; không định kỳ kiểm tra, theo dõi kết quả điều trị và bệnh nhân chuyển viện.

2.1.2. Thời gian: 01/2021 – 06/2023

2.1.3. Địa điểm: khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, so sánh trước và sau điều trị.

- Các bệnh nhân VGB mạn tính đến khám và điều trị tại khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện Trung ương trong thời gian nghiên cứu được chọn theo tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

- Bệnh nhân được sử dụng thuốc kháng virus (ETV hoặc TDF) theo chỉ định của bác sĩ (Quyết định số: 3310/QĐ-BYT).

- Bệnh nhân được theo dõi, đánh giá lại sau 12 tháng điều trị thuốc kháng virus thông qua: kết quả khám lâm sàng và cận lâm sàng.

- Đánh giá kết quả đáp ứng điều trị của bệnh nhân:

+ Đáp ứng sinh hóa: Giảm ALT trong giới hạn bình thường.

+ Đáp ứng virus: Xác định khi tải lượng HBV ADN dưới ngưỡng phát hiện được bằng phương pháp PCR sau 12 tháng điều trị.

2.3. Cơ mẫu và phương pháp chọn mẫu

2.3.1. Cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: Số lượng bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị điểm Z tại mức ý nghĩa α , với $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

d: Độ chính xác mong muốn, chọn $d = 0,10$.

$p = 0,61$. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Mạnh và cs (2015) cho tỉ lệ bình thường hóa ALT sau 12 tháng điều trị là 61,0% [4].

Thay số $n = 92$; lấy thêm 5% đề phòng sai số/bệnh nhân bỏ nghiên cứu, làm tròn, $n = 100$. Như vậy, cỡ mẫu cần nghiên cứu là 100 bệnh nhân.

2.3.2. Chọn mẫu: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. Bệnh nhân đến khám và điều trị tại khoa Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được tư vấn và lựa chọn liên tục để tham gia nghiên cứu tới khi đủ 100 bệnh nhân cần thu thập.

2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Phân bố đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

- Thay đổi triệu chứng cơ năng trước - sau điều trị

- Thay đổi triệu chứng thực thể trước - sau điều trị

- Thay đổi kết quả xét nghiệm huyết học trước - sau điều trị

- Thay đổi kết quả xét nghiệm sinh hóa máu trước - sau điều trị

- Tỉ lệ đáp ứng điều trị của bệnh nhân viêm gan B mạn tính.

2.5. Chỉ số nghiên cứu, tiêu chuẩn**đánh giá và phương pháp thu thập**

Bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm trước khi điều trị và sau điều trị 12 tháng. Dữ liệu ghi vào bệnh án thống nhất.

Khám lâm sàng: Triệu chứng mệt mỏi, vàng da, vàng mắt, thiếu máu...

Các xét nghiệm: được thực hiện tại các Khoa xét nghiệm của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Kỹ thuật lấy máu: lấy 2 ml máu tĩnh mạch khuỷu tay chống đông bằng EDTA, 2ml máu tĩnh mạch chống đông bằng heparin bảo quản lạnh, vận chuyển về cơ sở xét nghiệm trong vòng 24 giờ.

+ Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được làm bằng máy phân tích tự động 18 thông số tại Trung tâm Huyết học-Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên trên máy Celta F và hóa chất của hãng Nihon Koden – Nhật Bản.

* Đánh giá thiếu máu: lâm sàng có da xanh, niêm mạc nhợt hoặc rất nhợt, kết hợp định lượng huyết cầu tố, thiếu máu khi:

+ Hb < 120g/l với trẻ ≥ 6 tuổi:

+ Hb < 110g/l với trẻ < 6 tuổi

Số lượng hồng cầu [5]:

+ Thấp: ≤ 4 triệu HC/mm³ máu

+ Bình thường: > 4 triệu HC/mm³ máu

+ Xét nghiệm sinh hóa máu được thực hiện trên máy AU5800-Olympus, Nhật Bản. Hóa chất của Beckman Coulter, Mỹ.

- Đo hoạt độ enzym ALT, AST và GGT được thực hiện bằng phương pháp động học enzym.

Giá trị bình thường ALT: Nam: < 41 U/L; Nữ: <31 U/L.

Giá trị bình thường AST: Nam: < 37 U/L; Nữ: <31 U/L.

Giá trị bình thường GGT: Nam: 8 – 61 48 g/l.
U/L; Nữ: 5 – 36 U/L

- Bilirubin toàn phần và bilirubin liên hợp huyết tương được định lượng bằng phương pháp so màu.

+ Bình thường: Bilirubin toàn phần < 17 mmol/l

+ Bilirubin trực tiếp < 4,3 mmol/l.

+ Bilirubin gián tiếp $\leq$ 12,7 mmol/l

- Nồng độ protein toàn phần huyết tương được định lượng bằng phương pháp so màu dựa trên nguyên tắc phản ứng biuret. Trị số bình thường: 66 – 87 g/l.

- Nồng độ albumin huyết tương được xác định bằng phương pháp so màu sử dụng bromocresol green. Trị số bình thường: 34 –

2.6. Xử lý số liệu

Số liệu được mã hóa, nhập liệu bằng Excel; xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 25.0. Số liệu định tính mô tả bằng số lượng (SL) và tỉ lệ (%); số liệu định lượng mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (TB $\pm$ DLC). So sánh trước sau điều trị bằng Chi-square test đối với biến định lượng và t-test ghép cặp với biến định tính; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Y đức, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số		n	Tỷ lệ %
Tuổi	TB $\pm$ DLC	46,5 $\pm$ 13,6	
Giới	Nam	69	69,0
	Nữ	31	31,0
Dân tộc	Kinh	72	72,0
	DTTS	28	28,0
Tổng		100	100,0

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 46,5 $\pm$ 13,6; tỉ lệ bệnh nhân là người dân tộc Kinh 72,0% và giới nam 69,0%.

Bảng 2. Thay đổi triệu chứng cơ năng trước - sau điều trị (n=100)

Chỉ số	Thời gian	Trước điều trị		Sau điều trị		p
		n	%	n	%	
Đau đầu		27	27,0	1	1,0	<0,001
Mất ngủ		39	39,0	0	0,0	-
Mệt		93	93,0	1	1,0	<0,001
Đau hạ sườn phải		44	44,0	1	1,0	<0,001
Chán ăn		96	96,0	1	1,0	<0,001

Toàn bộ các triệu chứng cơ năng đều giảm giữa trước và sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Thay đổi triệu chứng thực thể trước - sau điều trị (n=100)

Chỉ số \ Thời gian	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
Sốt	10	10,0	0	0,0	-
Vàng da	47	47,0	0	0,0	-
Cứng mạc mắt vàng	82	82,0	0	0,0	-
Rối loạn tiêu hóa	61	61,0	0	0,0	-
Nước tiểu sẫm màu	80	80,0	0	0,0	-
Gan to	5	5,0	4	4,0	0,155
Lách to	3	3,0	3	3,0	1,000
Tuần hoàn bàng hệ	1	1,0	1	1,0	1,000
Cổ chướng	5	5,0	4	4,0	0,155

Các triệu chứng sốt, vàng da, cứng mạc mắt vàng, rối loạn tiêu hóa và nước tiểu sẫm màu đều giảm giữa trước và sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Thay đổi kết quả xét nghiệm huyết học trước - sau điều trị (n=100)

Chỉ số \ Thời gian	Trước điều trị TB $\pm$ ĐLC	Sau điều trị TB $\pm$ ĐLC	p
Hồng cầu (T/l)	4,80 $\pm$ 0,74	4,82 $\pm$ 0,49	0,828
Bạch cầu (G/l)	6,59 $\pm$ 1,60	6,36 $\pm$ 0,96	0,101
Tiểu cầu (G/l)	192,86 $\pm$ 64,75	156,15 $\pm$ 5,61	0,003
Prothrombin (%)	87,06 $\pm$ 15,45	15,69 $\pm$ 1,56	0,002
Fibrinogen (g/l)	2,77 $\pm$ 0,81	0,58 $\pm$ 0,58	0,027

Sự thay đổi về kết quả xét nghiệm tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Thay đổi kết quả xét nghiệm sinh hóa máu trước - sau điều trị (n=100)

Chỉ số \ Thời gian	Trước điều trị TB $\pm$ ĐLC	Sau điều trị TB $\pm$ ĐLC	p
ALT (U/l)	501,80 $\pm$ 558,01	86,06 $\pm$ 22,74	<0,001
AST (U/l)	411,25 $\pm$ 467,29	76,21 $\pm$ 14,62	<0,001
GGT	103,04 $\pm$ 83,63	71,74 $\pm$ 8,13	<0,001
Albumine (g/l)	38,88 $\pm$ 5,64	6,10 $\pm$ 0,61	0,278
Protein (g/l)	72,16 $\pm$ 11,24	10,27 $\pm$ 1,03	0,550
Nồng độ α FP (ng/ml)	18,33 $\pm$ 51,46	18,16 $\pm$ 1,81	0,006
Bilirubine TP máu (g/l)	43,54 $\pm$ 57,49	12,11 $\pm$ 1,21	<0,001

Sự thay đổi về kết quả xét nghiệm ALT, AST, GGT, nồng độ α FP và Bilirubin TP máu trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 6. Tỷ lệ đáp ứng điều trị của bệnh nhân viêm gan B mạn tính

	Chỉ số	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng sinh hóa	Có	72	72,0
	Không	28	28,0
Đáp ứng virus	Có (dưới ngưỡng phát hiện)	89	89,0
	Không	11	11,0
Tổng		100	100,0

Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng sinh hóa là 72,0%; đáp ứng virus là 89,0%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 100 bệnh nhân VGB cho thấy: tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $46,5 \pm 13,6$; tỷ lệ bệnh nhân là người dân tộc Kinh 72,0% và giới nam 69,0%. Sau 12 tháng điều trị: toàn bộ các triệu chứng cơ năng (đau đầu, đau hạ sườn phải, chán ăn...) đều giảm rõ rệt so với trước điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Đức Mạnh và cs (2013) với tỷ lệ mệt giảm xuống còn 7,3%; đau hạ sườn phải giảm xuống còn 0% [4].

Đối với các triệu chứng thực thể: các triệu chứng sốt, vàng da, củng mạc mắt vàng, rối loạn tiêu hóa và nước tiểu sẫm màu đều không còn bệnh nhân mắc sau 12 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu trước cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân sốt, vàng da, rối loạn tiêu hóa và nước tiểu sẫm màu sau 12 tháng điều trị là 0,0% [4]. Điều này chứng tỏ đáp ứng tốt của bệnh nhân VGB tham gia nghiên cứu với thuốc điều trị.

Các chỉ số cận lâm sàng là một trong những dấu hiệu quan trọng đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân VGB mạn tính. Trước điều trị, tiểu cầu trung bình của chúng tôi là $192,86 \pm 64,75$ (G/l), Prothrombin trung bình $87,06 \pm 15,45$ (%) và Fibrinogen trung bình là

$2,77 \pm 0,81$ (g/l). Các kết quả này của chúng tôi gần như tương đương với kết quả của các nghiên cứu trước: Lê Thị Hằng và cs (2023): tiểu cầu trung bình là $207,8 \pm 55,6$ [5]; Nguyễn Văn Dũng (2015) với Prothrombin trung bình $81,3 \pm 16$ (%), Fibrinogen trung bình $2,68 \pm 0,84$ (g/l). Sau 12 tháng điều trị; kết quả xét nghiệm tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen đều giảm rõ rệt; có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này chứng tỏ sự đáp ứng thuốc điều trị thông qua việc cải thiện chức năng đông máu của gan.

Về kết quả xét nghiệm sinh hóa: Trước điều trị, nồng độ ALT trung bình là $501,80 \pm 558,01$ (U/l), AST trung bình là $411,25 \pm 467,29$ (U/l), Albumin trung bình là $38,88 \pm 5,64$ (g/l) và Bilirubin TP máu trung bình là $43,54 \pm 57,49$ (g/l). So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Văn Dũng (2015) cho kết quả: ALT trung bình là $144,3 \pm 115,4$ (U/l), AST trung bình là $111 \pm 117,9$ (U/l), Albumin trung bình là $41,4 \pm 5$ (g/l) và Bilirubine TP máu trung bình là $17,3 \pm 13,9$ (g/l) [6]. Như vậy nồng độ men gan và Bilirubin TP của chúng tôi cao hơn. Lý giải sự khác biệt này theo chúng tôi là do đặc điểm bệnh nhân của chúng tôi có độ tuổi cao hơn và bệnh nhân mắc bệnh mức độ nặng hơn. Tuy nhiên, sau điều trị, sự thay đổi về kết quả xét nghiệm ALT, AST, GGT, nồng độ α FP và Bilirubine TP máu trước và sau điều trị giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đây là bằng chứng rõ rệt cho thấy kết quả điều trị của thuốc kháng virus trên bệnh nhân VGB mạn.

Về đáp ứng điều trị, nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng sinh hóa là 72,0%; đáp ứng virus là 89,0%. Kết quả này của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Dũng (2015) với tỉ lệ đáp ứng sinh hóa là 67,3% và đáp ứng virus là 53,6% [6]; cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Đức Mạnh (2013): sau 12 tháng điều trị, tỉ lệ bệnh nhân VGB mạn tính có đáp ứng sinh hóa là 61,0% và đáp ứng virus là 80,4% [4]. Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu khác của Nguyễn Văn Dũng và cs (2023) thấy sau 12 tháng điều trị, tỉ lệ đáp ứng sinh hóa là 75,8% và 60,0% và tiếp tục tăng lên 76,7% và 93,1% sau 60 tháng điều trị [7]. Như vậy sử dụng ETV và TDF trong điều trị viêm gan vi rút B mạn có tác dụng ức chế HBV và ổn định chức năng gan hạn chế được các hậu quả của bệnh gây ra.

V. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 46,5±13,6; giới nam 69,0%. Sau điều trị, các triệu chứng cơ năng đều giảm rõ rệt, có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Các triệu chứng sốt, vàng da, củng mạc mắt vàng, rối loạn tiêu hóa và nước tiểu sẫm màu đều giảm ($p<0,05$). Sau điều trị, kết quả xét nghiệm tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen đều giảm giữa trước và sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Kết quả xét nghiệm ALT, AST, GGT, nồng độ α FP và bilirubin toàn phần máu đều giảm ($p<0,05$). Tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng sinh hóa là 72,0%; đáp ứng virus là 89,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Hepatitis B: key facts (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>); accessed 03/9/2023. World Health Organization (2023).
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm gan vi rút B. Ban hành kèm theo Quyết định số: 3310/QĐ-BYT ngày 29 tháng 7 năm 2019 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Bộ Y tế (2019).
3. Trần Bảng Đại. Điều trị viêm gan B mạn tính: hiện tại và tương lai. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2023, 5-15 (2023).
4. **Nguyễn Đức Mạnh & Đỗ Tuấn Anh.** Đánh giá hiệu quả điều trị của Tenofovir ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính được điều trị tại khoa truyền nhiễm bệnh viện 103. Tạp chí Y học thực hành 869, 122-124 (2013).
5. **Lê Thị Hằng & Tạ Thị Diệu Ngân.** So sánh kết quả điều trị của Tenofovir Alafenamide ở bệnh nhân viêm gan virus B mạn tính có HBeAg (+) và HBeAg (-). Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam 41, 8-14 (2023).
6. **Nguyễn Văn Dũng.** Đặc điểm dịch tễ, sinh học phân tử, lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị viêm gan virus B mạn bằng thuốc kháng virus. (Viện vệ sinh dịch tễ trung ương, 2015).
7. **Nguyễn Văn Dũng, Trịnh Thị Ngọc & Nguyễn Thị Lan Anh.** Hiệu quả điều trị của Entecavir ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính tại Trung tâm bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam 29, 2-6 (2023).

KHẢO SÁT TÌNH TRẠNG TĂNG HUYẾT ÁP VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN THẬN NHÂN TẠO CHU KỲ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH HẢI DƯƠNG

Nguyễn Thị Hương¹, Đặng Thị Việt Hà²,
Đỗ Gia Tuyển², Tống Thị Thu Hằng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng tăng huyết áp và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.

Đối tượng: 184 bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ

Phương pháp: Mô tả cắt ngang

Kết quả: Tuổi trung bình 56.18 ± 13.28 , tỷ lệ nam/ nữ: 1,14/ 1, nguyên nhân gây bệnh hay gặp: Viêm cầu thận mạn (65,2%), thời gian lọc máu trung bình $5,78 \pm 4,19$ năm. Tỷ lệ THA: 92,9%, tỷ lệ kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu: 67,84%, tỷ lệ THA trong ca lọc máu: 15,2%, thuốc chẹn canxi được dùng nhiều nhất 92,4%, THA liên quan với giới, Kt/V, nồng độ natri dịch lọc, phân xuất tổng máu thất trái, chỉ số khối cơ thất trái, chỉ số tim ngực, đường kính tĩnh mạch chủ dưới.

Kết luận: Tăng huyết áp rất thường gặp ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ.

Từ khóa: Tăng huyết áp, Thận nhân tạo chu kỳ

SUMMARY

SURVEY OF HYPERTENSION AND SOME RELATED FACTORS IN HEMODIALYSIS PATIENTS AT HAI DUONG PROVINCE GENERAL HOSPITAL

Objective: To identify hypertension and some related factors in patients hemodialysis at Hai Duong province general hospital.

Subjects and methods: A cross – sectional descriptive study was conducted on 184 patients on hemodialysis.

Results: Average age: 56.18 ± 13.28 , Ratio male/ female: 1,14/ 1, Cause of disease: Chronic glomerulonephritis: 65,2%, Average dialysis time: $5,78 \pm 4,19$ year, The rate of hypertension: 92,9%, The rate of hypertension control reached the target: 67,84%, The rate of hypertension in dialysis: 15,2%, The most commonly used calcium blocker: 92,4%, Hypertension is related to gender, Kt/V, dialysate sodium concentration, left ventricular ejection fraction, left ventricular mass index, cardiothoracic index, and inferior vena cava diameter.

Conclusion: Hypertension is very common in hemodialysis patients.

Keywords: Hypertension, Hemodialysis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng huyết áp (THA) ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ (TNTCK) là phổ biến, khó

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương

ĐT 0988416103

Email: nguyenuong81tnt.hd@gmail.com

Ngày nhận bài: 8-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn
Nghiêm Luật

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

chẩn đoán và thường được kiểm soát không đầy đủ. Tỷ lệ THA ở bệnh nhân TNTCK theo nhiều nghiên cứu dao động từ 55% đến trên 90%. Phần lớn bệnh nhân TNTCK không được kiểm soát huyết áp đầy đủ mặc dù đã sử dụng nhiều loại thuốc hạ áp.

THA ở bệnh nhân TNTCK là đa yếu tố, đòi hỏi chúng ta phải có cách tiếp cận đa chiều, cá nhân hóa đối với từng người bệnh để đạt được mục tiêu kiểm soát huyết áp.

Hiện nay, các bác sĩ điều trị THA cho bệnh nhân TNTCK đang phải đối mặt với một thực tế là nhóm bệnh nhân này ít có các hướng dẫn riêng dựa trên các nghiên cứu cụ thể mà hầu hết dựa trên các hướng dẫn cho dân số chung hoặc dân số bệnh thận mạn tính và ngoại suy thành mục tiêu của nhóm bệnh nhân TNTCK. Do đó cần tiếp tục có những nghiên cứu tìm hiểu sâu về THA và các yếu tố liên quan ở nhóm bệnh nhân TNTCK từ đó giúp cho việc quản lý huyết áp ở bệnh nhân TNTCK hiệu quả hơn. Trên cơ sở đó chúng Tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: ***Xác định tình trạng THA và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân TNTCK.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 184 bệnh nhân TNTCK tại bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu gồm: bệnh nhân ≥ 16 tuổi, bệnh nhân lọc máu bằng FAV, GAV, Catheter canaud ổn định 3 lần/ tuần, thời gian lọc máu ≥ 3 tháng, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Loại trừ ra khỏi nghiên cứu những bệnh nhân lọc máu qua catheter tạm thời, bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính: Viêm phổi, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, xuất huyết tiêu hóa...bệnh nhân từ chối tham gia.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.

- Thời gian: Từ tháng 8/2022 – Tháng 8/2023

- Địa điểm: Khoa Thận – Thận nhân tạo, bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Phương pháp thực hiện: Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu được khám lâm sàng, hỏi bệnh, đo huyết áp, làm các xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh, theo dõi huyết áp ...từ đó xác định tình trạng THA và tìm hiểu một số yếu tố liên quan.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán THA: Lấy số đo huyết áp trung bình của 4 buổi lọc giữa tuần liên tiếp. HATT trước lọc > 150 mmHg và/ hoặc HATT trước lọc > 85 mmHg hoặc bệnh nhân có dùng thuốc hạ áp [5].

2.4. Xử lý số liệu: Phần mềm thống kê y học SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 56.18 ± 13.28 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 21 tuổi và bệnh nhân cao tuổi nhất là 88 tuổi. Nhóm tuổi > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (44,6%). Thời gian lọc máu trung bình là $5,78 \pm 4,19$ năm, lâu nhất là 24 năm.

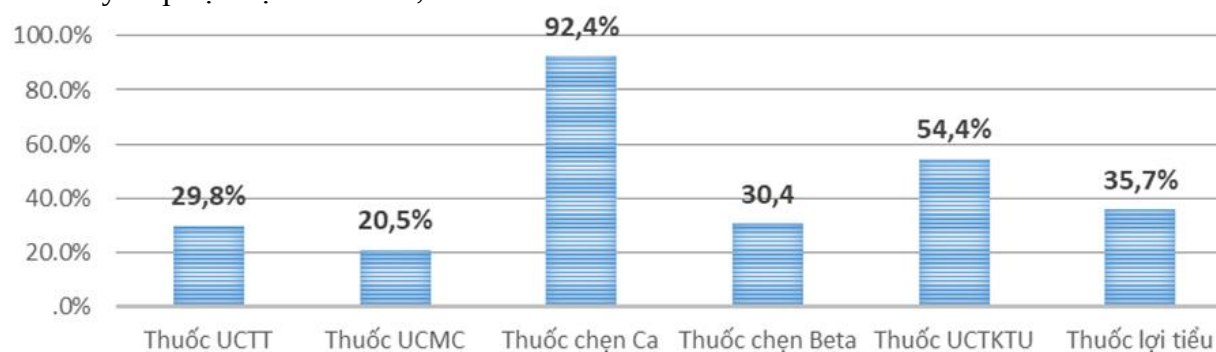
3.2. Đặc điểm THA của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo huyết áp

Đặc điểm THA	n (%)	HATT (X ± SD) Min - Max	HATTr (X ± SD) Min - Max	p
THA chung (n=184)				
Có THA	171(92,9%)	131,05 ± 12,97 (100 – 180)	80 ± 5,63 (60 - 90)	p = 0.000
Không THA	13(7,1%)	115,38 ±11,98 (100 - 130)	73,08 ± 8,54 (60 - 80)	
THA trước lọc (n=171)				
Có THA	55(32,16%)	146 ± 9,34 (130 - 180)	84,18 ± 5,67 (70 - 95)	p = 0.000
Không THA	116 (67,84%)	124,02 ± 7,07 (100 - 130)	78,03 ± 4,40 (60 - 80)	
THA trong buổi lọc (n=184)				
Có THA	28 (15,2%)	153,57 ± 7,8 (140 - 180)	86,07 ± 5,66 (70 - 90)	p = 0.000
Không THA	156 (84,8%)	123,78 ± 8,52 (100 - 150)	78,53 ± 4,92 (60 - 85)	

HATT: Huyết áp tâm thu, HATTr: Huyết áp tâm trương

Từ kết quả bảng 3.1 cho thấy tỷ lệ THA là 92,9%, THA trong ca lọc là 15,2%, Tỷ lệ kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu là 67,84%



Biểu đồ 3.1 Phân bố bệnh nhân theo loại thuốc hạ áp được sử dụng

UCMC:Ức chế men chuyển, UCTT: ứ chế thụ thể,

UCTKTU: Ức chế thần kinh trung ương

Trong các loại thuốc hạ áp được sử dụng, thuốc chẹn kênh canxi được dùng nhiều nhất (92,4%)

3.3. Liên quan giữa huyết áp với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng**Bảng 3.2. Phân bố BN theo mối liên quan giữa huyết áp với giới**

Huyết áp Đặc điểm	THA (N = 171)	Không THA (N = 13)	P
Giới			
Nam	95 (55,6%)	3 (23,1)	p < 0,05
Nữ	76 (44,4%)	10 (76,9%)	

Khi đánh giá mối liên quan giữa huyết áp và giới, chúng tôi thấy nam bị THA là 55,6% cao hơn nữ là 44,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$.

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo mối quan hệ giữa huyết áp với năm lọc máu, hút thuốc

Huyết áp Đặc điểm	THA (n = 171)	Không THA (n = 13)	P
Thời gian lọc máu			
X $\pm$ SD (Min - Max)	5,71 $\pm$ 4,09 (1 – 24)	6,77 $\pm$ 5,38 (1 – 18)	$p > 0,05$
Hút thuốc			
Đang hút thuốc	18 (100%)	0 (0%)	$p > 0,05$
Đã bỏ hút thuốc	25 (96,2%)	1 (3,8%)	
Không hút thuốc	128 (91,4%)	12 (8,6%)	

Từ kết quả của bảng 3.3 cho chúng ta thấy 100% BN hút thuốc có THA. Số năm lọc máu không ảnh hưởng đến THA

Bảng 3.4. Liên quan giữa huyết áp với các thông số buổi lọc

Huyết áp Đặc điểm	THA (N = 171)	Không THA (N = 13)	P
Tăng cân giữa các buổi lọc			
X $\pm$ SD (Min - Max)	1,97 $\pm$ 0,71 (0,5 – 3,8)	1,83 $\pm$ 0,77 (0,5 – 3,0)	$p > 0,05$
Kt/V			
X $\pm$ SD (Min - Max)	1,53 $\pm$ 0,36 (0,96 – 3,71)	1,66 $\pm$ 0,32 (1,24 – 2,37)	p < 0,001
Nồng độ Natri dịch lọc			
X $\pm$ SD (Min - Max)	137,05 $\pm$ 2,51 (132 – 142)	136,23 $\pm$ 2,52 (132 – 140)	p < 0,05

URR: Tỷ lệ giảm ure sau buổi lọc, Kt/V: Độ thanh thải từng phần ure.

Tìm hiểu mối liên quan giữa huyết áp với các thông số của buổi lọc chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của chỉ số Kt/V và nồng độ Natri dịch lọc giữa 2 nhóm bệnh nhân THA và không THA với $p < 0,001$ và $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Liên quan giữa huyết áp với một số xét nghiệm máu

Xét nghiệm	Huyết áp	THA (n = 171)	Không THA (n = 13)	p
Số lượng hồng cầu – HATT (r = -0,163, p = 0,02)				
X ± SD (Min - Max)		3,31 ± 0,52 (1,91 – 4,91)	3,46 ± 0,56 (2,62 – 4,62)	p > 0,05
Hemoglobin – HATT (r = -0,176, p = 0,01)				
X ± SD (Min - Max)		96,96 ± 13,55 (65,7 – 132)	98,15 ± 15,86 (71,7 – 123,6)	p > 0,05
Creatinin – HATTr (r = 0,17, p = 0,01)				
X ± SD (Min - Max)		956,20 ± 207,49 (545 – 1705)	951,0 ± 197,18 (622 - 1248)	p > 0,05
Protein – HATT (r = -0,172, p = 0,03), - HATTr (r = - 0,227, p = 0,002)				
X ± SD (Min - Max)		69,24 ± 5,39 (55,1 – 86,6)	71,95 ± 5,80 (66,9 – 87,5)	p > 0,05
Kali – HATT (r = 0,182, p = 0,01) – HATTr (r = 0,167, p = 0,02)				
X ± SD (Min - Max)		4,53 ± 0,71 (3,1 – 7,0)	4,39 ± 0,51 (3,43 – 5,26)	p > 0,05
Triglycerid – HATT (r = - 0,158, p = 0,03)				
X ± SD (Min - Max)		1,66 ± 1,17 (0,24 – 8,87)	2,02 ± 1,32 (0,56 – 5,88)	p > 0,05

Từ kết quả của bảng 3.5 cho thấy mối tương quan nghịch giữa hemoglobin, số lượng hồng cầu, triglycerid với HATT, protein với cả HATT và HATTr. Tương quan thuận giữa creatinin với HATT, kali với cả HATT và HATTr.

Bảng 3.6. Liên quan giữa huyết áp với 1 số xét nghiệm Chẩn đoán hình ảnh

Xét nghiệm	Huyết áp	THA	Không THA	p
Siêu âm tim				
Phân suất tổng máu thất trái (n=184)		60,88 ± 10,58 (33 - 79)	66,76 ± 6,68 (58 – 76)	p < 0,05
Khối lượng cơ thất trái (n=184)		205,95 ± 74,06 (67 - 526)	149,86 ± 41,59 (76 – 207)	p < 0,01
Chỉ số khối cơ thất trái (n=184)		134,41 ± 46,24 (44,74 – 341,56)	105,17 ± 30,85 (57,73 – 152,85)	p < 0,05
Đường kính tĩnh mạch chủ dưới (n=131)		17,68 ± 5,25 (6 – 37)	11,67 ± 3,87 (7 – 19)	p < 0,001
Xquang ngực thẳng				
Bóng tim to		79 (46,19%)	1 (7,7%)	p < 0,01
Bóng tim không to		92 (53,81)	12 (92,3%)	

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân THA và không THA về các chỉ số: Phân xuất tổng máu thất trái, khối lượng cơ thất trái, chỉ số khối cơ thất trái, đường kính tĩnh mạch chủ dưới, chỉ số Tim – Ngực ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $56,18 \pm 13,18$ tuổi cao hơn nghiên cứu của Bùi Thanh Tùng[4] là $44,5 \pm 14,3$ tuổi, tương đương với nghiên cứu của Xinju Zhao[8] là $58,7 \pm 3,5$ tuổi. Nhóm tuổi > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất 44,6%. Như vậy bệnh nhân lọc máu ngày càng cao tuổi cho thấy chất lượng chăm sóc y tế tốt hơn cùng với đó gánh nặng y tế cũng nhiều hơn.

Năm lọc máu trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi $5,78 \pm 4,19$ tương đồng với Nguyễn Văn Ngọc[2] là 6,01 năm, cao hơn nghiên cứu của Xinju Zhao[8] tại Trung Quốc là 3,4 năm, nghiên cứu của Gulay Asci[6] tại Thổ Nhĩ Kỳ là 4 năm.

Tỷ lệ THA trong nghiên cứu của chúng tôi là 92,9%, cao hơn nghiên cứu của 1 số tác giả trong nước như Đinh Mai Quỳnh Nga[1] là 81,82%, Bùi Thanh Tùng[4] 83,1%. Sự khác biệt này một phần có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi cao tuổi hơn và thời gian lọc máu trung bình kéo dài hơn so với các nghiên cứu của 2 tác giả trên. Kết quả này cho thấy mức độ thường gặp và gánh nặng trong kiểm soát huyết áp hàng ngày ở những đối tượng này.

100% đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được sử dụng thuốc hạ áp, tuy nhiên chỉ có 67,84% đạt mục tiêu huyết áp trước lọc $< 140/90$ mmHg, kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Trần Văn Phú[3] là 79,5%. Mặc dù vậy huyết áp trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ($131,05 \pm 12,97$ mmHg/ $80 \pm 5,63$

mmHg) thấp hơn các tác giả kể trên như Đinh Mai Quỳnh Nga[1] ($138,28 \pm 14,88$ mmHg / $81,02 \pm 9,20$ mmHg), Bùi Thanh Tùng[4] ($148,6 \pm 17,99$ mmHg/ $88,51 \pm 9,41$ mmHg), Kunitoshi Iseki[7] khi nghiên cứu trên 65.393 BN cũng cho huyết áp trung bình cao hơn là $154,9 \pm 23,8$ mmHg/ $80,5 \pm 13,7$ mmHg. Nhóm thuốc hạ áp được sử dụng phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác là thuốc chẹn kênh canxi 92,4% nhờ vào tính thông dụng, lợi ích trên tim mạch và khả năng không bị đào thải của thuốc khi lọc máu.

Tỷ lệ THA trong ca lọc máu của chúng tôi là 15,2% tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Văn Ngọc[2] trên 143 BN TNTCK tại bệnh viện Việt Đức cho kết quả 14% thấp hơn nghiên cứu ở Hàn Quốc của tác giả Chi – Young Choi cho tỷ lệ THA nghịch lý là 19,2% hay một nghiên cứu ở Indonesia của tác giả Ghina Kartika cho kết quả THA nghịch lý lên tới 58,6%. Qua đây có thể thấy THA ở bệnh nhân TNTCK là rất phổ biến và còn chưa được chẩn đoán, kiểm soát đầy đủ.

Trong nghiên cứu chúng tôi tìm thấy có mối liên quan của THA với giới ($p < 0,05$), Nam giới bị THA nhiều hơn Nữ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Ngọc[2] và nghiên cứu của Kunitoshi Iseki[7] tại Nhật Bản.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ khi xem xét mối quan hệ giữa Kt/V và nồng độ natri dịch lọc với tình trạng THA trong nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể nhóm bệnh nhân THA có Kt/V thấp hơn và sử dụng nồng độ Natri dịch lọc cao hơn nhóm không THA. Kết quả này tương tự như của các tác giả Kunitoshi Iseki, García Cortés đều cho thấy Kt/V thấp hơn ở nhóm bệnh nhân không THA, hay tác giả Andrew Davenport nghiên cứu 469 bệnh nhân

TNTCK tại Anh cho kết quả bệnh nhân sử dụng nồng độ Natri dịch lọc 140 mEq/l đã tăng cân giữa các buổi lọc nhiều hơn, kiểm soát huyết áp khó khăn hơn và tỷ lệ cần dùng thuốc hạ áp cao hơn

Khi xem xét mối liên quan giữa tình trạng THA với 1 số xét nghiệm máu chúng tôi nhận thấy có mối tương quan nghịch giữa số lượng hồng cầu ($r = -0,163$, $p = 0,02$), nồng độ hemoglobin ($r = -0,176$, $p = 0,01$), Protein ($r = -0,172$, $p = 0,02$), với HATT trước lọc, Protein có tương quan nghịch với HATT trước lọc ($r = -0,227$, $p = 0,002$), Có mối tương quan thuận giữa Creatinin ($r = 0,173$, $p = 0,01$), kali máu ($r = 0,181$, $p = 0,01$) với HATT trước lọc, kali cũng có tương quan thuận với HATT trước lọc ($r = 0,167$, $p = 0,02$).

Khi xem xét mối liên quan giữa tình trạng THA với các xét nghiệm siêu âm tim, xquang ngực thẳng chúng tôi thấy có sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân về các chỉ số: phân suất tống máu thất trái, chỉ số khối cơ thất trái, khối lượng cơ thất trái, đường kính tĩnh mạch chủ dưới và chỉ số tim – ngực. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác như Đinh Mai Quỳnh Nga cho kết quả dày thất trái là 81,8%, Phạm Thị Liên Hạnh cho tỷ lệ dày thất trái trên bệnh nhân TNTCK là 81%, Bùi Thanh Tùng cho tỷ lệ bệnh nhân TNTCK THA có chỉ số tim ngực $> 0,5$ là 45,8%.

V. KẾT LUẬN

THA ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ là rất phổ biến, có liên quan với giới, chỉ số Kt/V, nồng độ natri dịch lọc, phì đại thất trái và một số chỉ số xét nghiệm trong máu như:

Hồng cầu, hemoglobin, protein, kali, creatinin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nga Đinh Mai Quỳnh.** Khảo sát tình trạng huyết áp ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ có sử dụng Erythropoietin, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, 2017.
2. **Ngọc Nguyễn Văn.** Khảo sát tình trạng tăng huyết áp trong ca lọc máu ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức. Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội, 2015.
3. **Phú Trần Văn.** Đánh giá thực trạng kết quả điều trị thiếu máu và kiểm soát huyết áp ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối thận nhân tạo chu kỳ. Tạp chí y học Việt Nam, 2020. 1(28 - 32)
4. **Tùng Bùi Thanh.** Khảo sát tỷ lệ, mức độ tăng huyết áp và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân thận nhân tạo chu kỳ tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Đại học Y Hà Nội, 2013.
5. **Agarwal R.** Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. Am J Med, 2003. 115(4): p. 291-7.
6. **Gulay Ascı.** Comparison of Turkish and US haemodialysis patient mortality rates: an observational cohort study. Clinical Kidney Journal, 2016 9: p. 476–480.
7. **Kunitoshi Iseki.** Prevalence and determinants of hypertension in chronic hemodialysis patients in Japan. Ther Apher Dial, 2007. 11(3): p. 183-8.
8. **Xinju Zhao.** Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Sci Rep, 2021. 11(1): p. 873.

KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BẰNG BẢNG ĐIỂM SF-36 Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI TẠI BỆNH VIỆN LÊ VĂN THỊNH, TP HỒ CHÍ MINH

Từ Kim Thanh¹, Lương Thái Duy¹, Liêu Thị Trúc Thanh¹,
Nguyễn Thị Miên¹, Nguyễn Thị Phi Yến¹, Thái Cẩm Tú¹,
Lê Phước Thành Nhân¹, Võ Đình Hiếu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi SF-36 và mối liên quan với đặc điểm bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và lọc máu chu kỳ.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang 180 bệnh nhân BTM GĐC chia 2 nhóm: 60 bệnh nhân điều trị bảo tồn và 120 bệnh nhân lọc máu chu kỳ tại Khoa Thận nhân tạo, Bệnh viện Lê Văn Thịnh.

Kết quả: CLCS qua thang điểm SF36 ở bệnh nhân ĐTBTL lần lượt: SKTT 37,52±6,58; SKTC 41,47±6,58; SKC 41,17±7,98. Bệnh nhân LMCK lần lượt có điểm SF-36 như sau: SKTT 55,88±7,7; SKTC 51,59±8,67; SKC 54,87±8,75. Điểm số CLCS ở nhóm bệnh nhân ĐTBTL thấp hơn nhóm LMCK có ý nghĩa thống kê ($p<0,01$). Chất lượng sống bệnh nhân BTM GĐC có liên quan với tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, kinh tế, hoàn cảnh sống. Nhóm điều trị bảo tồn tương quan thuận với hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, tương quan nghịch với huyết áp, ure, creatinine. Nhóm lọc máu chu kỳ

tương quan thuận với hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, albumin, liều Erythropoietin, Kt/V, URR: tương quan nghịch với huyết áp, Ure, Creatinin, $p<0,005$.

Kết luận: Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối có điểm CLCS ở mức trung bình. CLCS bệnh nhân LMCK cao hơn so với nhóm điều trị bảo tồn.

Từ khóa: SF-36, chất lượng cuộc sống, sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần, bệnh thận giai đoạn cuối.

SUMMARY

SURVEY OF QUALITY OF LIFE USING SCOREBOARDS SF-36 IN PATIENTS WITH END-STAGE KIDNEY DISEASE AT LE VAN THINH HOSPITAL, HO CHI MINH CITY

Objective: To survey quality of life (QoL) using the SF-36 questionnaire and its relationship with characteristics of end-stage chronic kidney disease patients undergoing conservative treatment and hemodialysis.

Subjects and methods: Cross-sectional study of 180 patients with ESKD divided into 2 groups: 60 patients with conservative treatment and 120 patients with hemodialysis at the Department of Hemodialysis, Le Van Thinh Hospital.

Results: QoL according to the SF36 scale in conservative treatment patients, respectively: mental health 37.52±6.58; physical health

¹Bệnh viện Lê Văn Thịnh

Chịu trách nhiệm chính: Từ Kim Thanh

ĐT: 0982392739

Email: dr.kimthanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 8-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn
Nghiem Luật

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

41.47±6.58; common health 41.17±7.98. Patients with hemodialysis had SF-36 scores as follows: mental health 55.88±7.7; physical health 51.59±8.67; common health 54.87±8.75. The QoL score in the conservative treatment patients was statistically significantly lower than the maintenance hemodialysis, $p<0.01$. The QoL score in the conservative treatment patients is related to age, gender, education level, occupation, economics, and living situation. The SF36 scale in conservative treatment group was positively correlated with red blood cells, hemoglobin, hematocrit, and negatively correlated with blood pressure, urea, and creatinine. Maintenance hemodialysis group positively correlated with red blood cells, hemoglobin, hematocrit, albumin, Erythropoietin dose, Kt/V, URR; negatively correlated with blood pressure, Urea, Creatinine, $p<0.005$.

Conclusion: QoL scores of the ESKD patients was moderate. The QoL of maintenance hemodialysis patients was higher than the conservative treatment group.

Keywords: SF-36, quality of life, physical health, mental health, end-stage kidney disease.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lọc máu chu kỳ (LMCK) là phương pháp điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối (BTM GĐC) phổ biến tại Việt nam. Phương pháp giúp bảo tồn cuộc sống cho người bệnh, làm tỷ lệ và thời gian sống còn gia tăng, tuy nhiên, tỷ lệ tử vong vẫn cao hơn nhiều dân số chung... Khi xã hội phát triển, nhu cầu đối với việc điều trị không chỉ là kéo dài đời sống mà phải đảm bảo cho họ có chất lượng cuộc sống tốt hơn. Có nhiều nghiên cứu đánh giá, so sánh CLCS của bệnh nhân trước và sau lọc máu; nghiên cứu so sánh CLCS của bệnh nhân LMCK và lọc màng bụng; nghiên cứu đánh giá mối liên quan CLCS bệnh nhân

lọc máu với tần suất tử vong, nhập viện, tuân thủ điều trị kém [2],[3]. Tại Việt Nam, đã có nghiên cứu đánh giá CLCS trên bệnh nhân BTM GĐC đang LMCK hoặc lọc màng bụng [1]. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu ở các bệnh viện tuyến 2 và tuyến quận như bệnh viện Lê Văn Thịnh. Từ những lý do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát chất lượng cuộc sống bằng bộ câu hỏi SF-36 và mối liên quan với đặc điểm bệnh nhân BTM GĐC điều trị bảo tồn và LMCK tại bệnh viện Lê Văn Thịnh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thực hiện nghiên cứu trên 180 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: 60 bệnh nhân BTM GĐC điều trị bảo tồn và 120 bệnh nhân LMCK.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 2/2022 đến 9/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Lê Văn Thịnh, Bình Trưng Tây, Thủ Đức, Hồ Chí Minh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán BTM GĐC chưa lọc máu có MLCT < 15 ml/phút.

- Nhóm LMCK có thời gian lọc máu > 3 tháng.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có rối loạn tâm thần không trả lời được các câu hỏi phỏng vấn

- Bệnh nhân tại thời điểm nghiên cứu có nhiễm trùng cấp hoặc nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang.

- Các bước tiến hành:

+ Bệnh nhân vào viện được thăm khám lâm sàng, chỉ định các xét nghiệm cận lâm

sàng để chẩn đoán xác định bệnh.

+ Đánh giá chất lượng sống bằng bộ câu hỏi SF-36 theo các nội dung sau [7]:

- Phỏng vấn bệnh nhân, thu thập các mẫu câu trả lời.

- Mã hóa điểm trả lời của từng câu hỏi.

- Tính điểm theo từng lĩnh vực sức khỏe gồm 8 lĩnh vực sức khỏe.

- Đánh giá sức khỏe về thể chất, tinh thần và sức khỏe chung.

+Thu thập các thông số lâm sàng: Tuổi, chiều cao, cân nặng, huyết áp, liều

erythropoietin (UI/kg/tuần).

+ Làm công thức máu xác định tình trạng và mức độ thiếu máu.

+ Làm xét nghiệm sinh hoá: định lượng ure, creatinine, albumin...

+ Tính chỉ số Kt/V cuộc lọc máu.

2.3. Xử lý số liệu

- Tất cả số liệu thu thập được nhập vào máy tính, sử dụng phần mềm Excel 2003.

- Sử dụng phần mềm SPSS 17.0, xử lý số liệu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

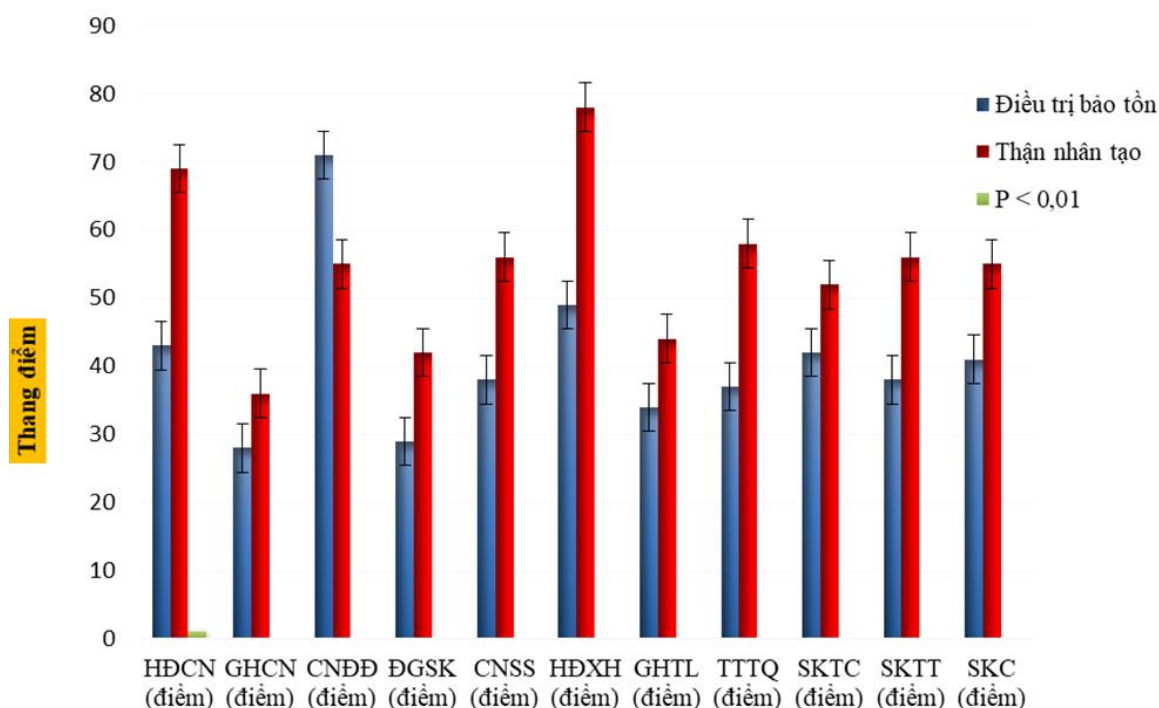
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung và chất lượng cuộc sống ở nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân

Đặc điểm		Điều trị	Điều trị bảo tồn N= 60 (%)	LMCK N = 120 (%)
Tổng số bệnh nhân		180 (100)	60 (33,33)	120 (26,67)
Giới tính	Nam		27 (45)	85 (70,83)
	Nữ		33 (55)	35 (29,17)
Tuổi TB			60,70 ±16,75	45,74 ±16,1
Nơi cư trú	Quận 2		13 (21,67)	26 (21,67)
	Các huyện lân cận		47(78,33)	94(78,33)
Trình độ học vấn	Không biết chữ, cấp 1, 2		42 (70)	30 (25)
	Cấp 3 (trung học)		15 (25)	74 (61,67)
	Trên trung học		3 (5)	16 (13,33)
Nghề nghiệp	Nhân viên, viên chức		3 (5)	12 (10)
	Tư nhân		2 (3,33)	11 (9,17)
	Nông dân, làm thuê		13 (21,67)	73 (60,83)
	Khác		42 (70)	24 (20)
Kinh tế gia đình	Khá, đủ ăn		16 (26,67)	46 (38,33)
	Cận nghèo, nghèo		44 (73,33)	74 (61,67)
Hoàn cảnh sống	Sống người thân		55 (91,67)	96 (80)
	Sống một mình		5 (8,33)	24 (20)

Nhóm nghiên cứu học vấn ở nhóm LMCK cao nhất là trung học, nghề nghiệp không rõ ràng ở nhóm ĐTBТ chiếm đa số (70%), nhóm LMCK đa số là nông dân, làm thuê (60,83%). Kinh tế gia đình ở hai nhóm cận nghèo và nghèo. Hoàn cảnh sống ở hai nhóm chủ yếu là ở cùng người thân và gia đình.



Lĩnh vực sức khỏe

Bảng 3.2. Chất lượng sống ở bệnh nhân nghiên cứu

HĐCN: Hoạt động chức năng; GHCN: Giới hạn chức năng; CNĐĐ: Cảm nhận đau đớn; ĐGSK: Sức khỏe tổng quát; CNSS: Sức khỏe liên quan cảm nhận sức sống; HĐXH: Sức khỏe liên quan hoạt động xã hội; GH TL: Giới hạn hoạt động do các khiếm khuyết tâm lý TTTQ: Sức khỏe tâm thần tổng quát; SKTC: Sức khỏe thể chất SKTT: Sức khỏe tinh thần SKC: Sức khỏe chung

Hầu hết các lĩnh vực sức khỏe ở bệnh nhân LMCK cao hơn so với nhóm ĐTB (p<0,01). Chỉ số CNĐĐ thì nhóm LMCK thấp hơn so với nhóm ĐTB. Sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần và sức khỏe chung bệnh nhân ở mức trung bình.

3.2. Mối liên quan chất lượng cuộc sống với một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với các yếu tố cá nhân và xã hội.

Bảng 3.5: Mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với các yếu tố cá nhân và xã hội.						
Yếu tố	N=180	Chất lượng cuộc sống				P
		Chưa đạt		Đạt		
		n	%	n	%	
Phương pháp điều trị	ĐTB T N=60	51	85	9	15	X ² =40,04, p<0,01
	TNT N=120	42	35	78	65	
Thời gian điều trị	< 3 tháng	2	28,75	5	71,43	X ² =4,32, p<0,01
	3-12 tháng	16	50	16	50	
	>1 năm	24	29,63	57	70,37	

Giới tính	Nam	46	41,07	66	58,93	$X^2=13,33$, $p<0,01$
	Nữ	47	69,12	21	30,88	
Nơi cư trú	Quận 2	17	43,59	22	56,41	$X^2=1,3$, $p>0,05$
	Các huyện lân cận	76	53,90	65	46,10	
Nghề nghiệp	Nhân viên, viên chức	4	26,67	11	73,33	$X^2=31,56$, $p<0,01$
	Tư nhân	4	30,77	9	69,23	
	Nông dân, làm thuê	33	38,37	53	61,63	
	Khác	52	78,79	14	21,21	
Kinh tế gia đình	Khá, đủ ăn	13	20,97	49	79,03	$X^2=35,69$, $p<0,01$
	Cận nghèo, nghèo	80	67,80	38	32,20	
Hoàn cảnh sống	Sống người thân	65	43,05	86	56,95	$X^2=27,89$, $p<0,01$
	Sống một mình	28	96,55	1	3,45	

Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chất lượng cuộc sống với phương pháp điều trị, nhóm tuổi, giới tính, nghề nghiệp, kinh tế gia đình, hoàn cảnh sống.

Bảng 3.4. Tương quan điểm SF36 với huyết áp và liều EPO

			Đặc điểm lâm sàng		
			HATT (mmHg)	HATTr (mmHg)	Liều EPO (UI/kg/tuần)
SF36	ĐTBT	Giá trị	166 ±18,06	94,67 ± 7,91	4.433,33 ± 830,9
		r	-0,81	-0,80	0,23
		p	<0,01	<0,01	>0,05
	LMCK	Giá trị	154,33 ± 16,28	88,75 ± 8,65	4.933,33 ± 1.066,95
		r	-0,75	-0,70	0,61
		p	<0,01	<0,01	<0,01

Có mối tương quan quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm chất lượng cuộc sống với huyết áp. Tương quan nghịch với liều Erythropoietine ở nhóm LMCK.

Bảng 3.5. Tương quan điểm FS36 với một số chỉ tiêu cận lâm sàng

			Đặc điểm cận lâm sàng					
			Hồng cầu	Hb (g/dl)	Hct (%)	Urê (mmol/l)	Creatinin (micromol/l)	Albumin (g/l)
SF36	ĐTBT	Giá trị	2,83±0,53	79,28±12,02	27,04±4,99	32,63±5,91	985,67±60,91	
		r	0,63	0,62	0,60	-0,62	-0,69	0,017
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	TNT	Giá trị	3,03±0,64	86,64±20,27	28,10±5,81	18,91±4,03	817,39±238,51	
		r	0,59	0,46	0,52	-0,72	-0,85	0,85 0,5
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm chất lượng cuộc sống với yếu tố cận lâm sàng. Tương quan thuận với Hồng cầu, Hemoglobin, Hematocrit, Albumin. Tương quan nghịch với Urê, Creatinin.

Bảng 3.6. Tương quan điểm SF36 và hiệu quả điều trị lọc máu

			Đặc điểm cận lâm sàng	
			Kt/V	URR
SF36	TNT	Giá trị	$1,28 \pm 0,09$	$65,60 \pm 3,13$
		Hệ số tương quan (r)	0,77	0,68
		p	<0,01	<0,01

Tương quan thuận giữa điểm chất lượng cuộc sống với Kt/V, URR

chu kỳ đạt mức dưới của trung bình khá ($55,2 \pm 10,49$), nhóm ĐTB (32,35 $\pm$ 15,52).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối

Nhìn chung điểm số CLCS ở bệnh nhân BTM GDC xung quanh mức trung bình. Các lĩnh vực sức khỏe ở mức trung bình là: cảm nhận sự sống và tình trạng tinh thần tổng quát; CLCS cao hơn mức trung bình ở các lĩnh vực: cảm nhận đau đớn, hoạt động chức năng, hoạt động xã hội. Theo phân loại sức khỏe dựa vào chỉ số SF-36 của tác giả Sliveira CB và CS [5] thì CLCS nói chung của các bệnh nhân này đạt ở mức trung bình ($50,30 \pm 10,67$), và khi xét cụ thể trong từng nhóm bệnh nhân, chúng tôi thấy có sự khác nhau rõ rệt giữa hai nhóm: Nhóm bệnh nhân đang chạy thận chu kỳ có chỉ số CLCS cao hơn ($54,87 \pm 8,75$), theo phân độ của Silveria đạt ở mức dưới của trung bình khá. Nhóm STM giai đoạn cuối ĐTB nội khoa có chỉ số CLCS kém hơn ($41,17 \pm 7,98$), tương ứng với nhóm có CLCS trung bình kém. Phân chia mức độ Silveria CB và CS [5] nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo [1] nhưng điểm số có khác: điểm chung nhóm nghiên cứu ($49,5 \pm 12,73$), nhóm chạy thận nhân tạo

CLCS qua thang điểm SF36 ở bệnh nhân BTM ĐTB lần lượt: SKTT $37,52 \pm 6,58$; SKTC $41,47 \pm 6,58$; SKC $41,17 \pm 7,98$. Bệnh nhân điều trị TNT lần lượt có điểm SF-36 như sau: SKTT $55,88 \pm 7,70$; SKTC $51,59 \pm 8,67$; SKC $54,87 \pm 8,75$. Điểm số CLCS bằng thang điểm SF-36 ở nhóm bệnh nhân ĐTB thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với nhóm điều trị LMCK ở tất cả lĩnh vực sức khỏe. Nhóm bệnh nhân LMCK của chúng tôi có điểm số CLCS cao hơn so với nghiên cứu của tác giả khác [6],[8].

4.2. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống

Các yếu tố cá nhân: Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt giữa CLCS với thời gian chạy thận, $p > 0,05$, kết quả này tương tự như nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo [1], nghiên cứu của Kalatar-Zadeh K và CS [2]. CLCS theo các nhóm tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). CLCS đạt giảm dần khi tuổi càng cao. CLCS theo giới khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tỷ lệ nam có CLCS đạt ($58,93\%$) cao hơn nữ ($30,88\%$).

Nghề nghiệp có liên quan với CLCS, CLCS có tỷ lệ đạt cao ở những bệnh nhân và CB, CNV ($69,23$ và $73,33\%$) so với những

bệnh nhân làm nghề không ổn định khác và nông dân (21,21 và 61,63%) có CLCS đạt thấp hơn ($p < 0,01$). Nghề nghiệp càng ổn định thì CLCS càng cao có tỷ lệ đạt cao hơn (79,03%) so với những bệnh nhân nhóm cận nghèo, nghèo (32,2%) ($p < 0,05$).

Hoàn cảnh sống: Chất lượng sống nhóm nghiên cứu có sự khác biệt với môi trường gia đình ($p < 0,01$). Bệnh nhân sống cùng gia đình có tỷ lệ đạt cao hơn (56,95%) so với những bệnh nhân sống một mình (3,45%). STM giai đoạn cuối không chỉ ảnh hưởng về mặt tinh thần mà còn thiếu hụt về sự chăm sóc, chia sẻ ảnh hưởng đến cả thể chất và tinh thần do đó ảnh hưởng đến CLCS.

THA làm giảm đáng kể CLCS ở bệnh nhân vì vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp. Có sự tương quan thuận điểm số CLCS với hồng cầu ($r = 0,63$, $p < 0,01$), Hb ($r = 0,62$, $p < 0,01$), hct ($r = 0,60$, $p < 0,01$). Kết quả tương tự so với nghiên cứu của Hoàng Bùi Bảo [1], có sự tương quan thuận giữa CLCS với nồng độ Hb máu ($r = 0,05$, $p < 0,01$).

Liều Erythropoietin: Có sự tương quan thuận giữa điểm số SF-36 và số đơn vị erythropoietin điều trị trong tuần ($r = 0,61$, $p < 0,01$) ở nhóm thận nhân tạo, điều trị erythropoietin liều cao hoặc thấp đều ảnh hưởng không tốt đến chất lượng sống.

Hemoglobin: Thiếu máu là một trong những yếu tố liên quan tới các biến chứng tim mạch như suy tim, tăng khối cơ thất trái, đau ngực, suy giảm CLCS. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Korevaar JC và CS [3], của Kalantar-Zadeh K và CS [2] đánh giá ảnh hưởng điều trị

thiếu máu đối với bệnh nhân BTM GĐC làm cải thiện thang điểm SF-36.

Albumin: Có sự tương quan thuận giữa chất lượng sống với albumin ở thận nhân tạo. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Ware JE và cộng sự có sự tương quan giữa chất lượng sống với albumin máu [7].

Ở bệnh nhân LMCK việc gia tăng chỉ số Kt/V đã được chứng minh làm cải thiện với sự nhạy cảm sự đáp ứng điều trị với erythropoietin, làm nâng cao nồng độ hemoglobin, chính điều này làm cải thiện rõ rệt chất lượng sống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của JulesKabahizi và cộng sự, Klantar – Zandeh K và cộng sự có sự tương quan giữa chất lượng sống với chỉ số Kt/V ($r = 0,68$, $p < 0,01$) [2].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chất lượng sống bằng thang điểm SF-36 ở 180 bệnh nhân trong đó 60 bệnh nhân điều trị bảo tồn và 120 bệnh nhân LMCK, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau:

Bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối có điểm chất lượng sống ở mức trung bình (sức khỏe thể chất $48,31 \pm 11,35$, sức khỏe chung $50,30 \pm 10,67$). Chất lượng sống bệnh nhân LMCK cao hơn có ý nghĩa so với việc điều trị bảo tồn, $p < 0,01$.

Chất lượng sống bệnh nhân BTM GĐC có liên quan với tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, kinh tế, hoàn cảnh sống. Nhóm điều trị bảo tồn tương quan thuận với hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, Albumin;

tương quan nghịch với huyết áp, ure, creatinine, protein niệu. Nhóm LMCK tương quan thuận với hồng cầu, hemoglobin, hematocrit, Albumin, liều Erythropoietin, Kt/V, URR; tương quan nghịch với huyết áp, Ure, Creatinin, $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hữu Lợi, Hoàng Bùi Bảo** (2011). Nghiên cứu chất lượng sống ở bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối điều trị bảo tồn và thận nhân tạo. *Y Học Việt Nam*, 385, tr.125-130.
2. **Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH** (2001). Association Among SF36 Quality of Life Measures and Nutrition, Hospitalization, and Mortality in Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2797-2806.
3. **Korevaar JC, Jansen MA, Merkus MP, et al.** (2000). Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy. The NECOSAD Study Group. *Perit Dial Int*, 20(1), 69-75.
4. **Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, et al.** (1999). Quality of life over time in dialysis: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Kidney Int*, 56(2), 720-728.
5. **Sliveira CB** (2010). Quality of life of hemodialysis patients in a Brazilian public Hospital in Belom-Paro. *J Brass Nefrol*; 32(1):37-42.
6. **Spiegel B. M. R., Medmed G., Robbins S., et al.** (2008). Biomarkers and Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3, pp. 1759.
7. **Ware JE Jr.** (2000). SF-36 Health Survey Update. *Spine*, 25(24), 3130-3139.
8. **Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JVR, et al.** (2004). Changes in Quality of Life during Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Treatment: Generic and Disease Specific Measures. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(3), 743-753.

KHẢO SÁT SỰ BIẾN THIÊN NỒNG ĐỘ TACROLIMUS Ở BỆNH NHÂN GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Vũ Quang Hợp¹, Phạm Văn Trân¹,
Hoàng Xuân Sửu², Ngô Thu Hằng³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Theo dõi sự biến thiên nồng độ đáy tacrolimus (Tac) máu trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu theo dõi dọc, khảo sát trên 108 bệnh nhân được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến tháng 3/2023. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng, lựa chọn đối tượng nghiên cứu, lấy máu trước khi uống liều tiếp theo (nồng độ đáy-TTL), sau ghép thời điểm 12h, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng để định lượng nồng độ tacrolimus. **Kết quả:** Nồng độ đáy tacrolimus trung vị thời điểm 12h là 5,85 ng/ml, tăng lên ở tháng thứ 1, nồng độ đáy cao nhất ở tháng thứ 3 là 8,2 ng/ml, sau đó giảm xuống rồi duy trì ổn định ở tháng thứ 6 và tháng thứ 12 với giá trị tương ứng là 6,3 ng/ml và 6,2 mg/ml. Sự biến thiên nồng độ đáy tacrolimus (TTL-CV) ở các thời điểm của ở bệnh nhân là 31,39%. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đáy tacrolimus theo khuyến cáo thấp ở thời điểm 12h và 1 tháng sau ghép. Thời điểm 3, 6, 12 tháng nồng độ đáy tacrolimus tăng và đạt tối ưu. Sự

biến thiên nồng độ đáy tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận còn cao.

Từ khóa: Ghép thận, tacrolimus

SUMMARY

EVALUATION OF THE VARIATION OF THE TACROLIMUS CONCENTRATIONS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS AT MILITARY 103 HOSPITAL

Objective: Evaluate the changes of tacrolimus (Tac) blood trough concentrations in kidney transplant patients at Military Hospital 103. **Subjects and methods:** Retrospective study combined with prospective longitudinal follow-up, survey on 108 patients received a kidney transplant at Military Hospital 103 from March 2020 to March 2023. Clinical examination, paraclinical testing, selection of subjects, blood drawing before taking the next dose (trough concentration-TTL), after transplantation at 12 hours, first month, third, 6th and 12th months to quantify tacrolimus concentrations. **Results:** The median tacrolimus trough concentration at 12 hours was 5.85 ng/ml, increased at the 1st month, the highest concentration at the 3rd month was 8.2 ng/ml, then decreased and remained stable at the 6th and 12th months with values of 6.3 ng/ml and 6.2 mg/ml, respectively. The variation of tacrolimus trough concentration (TTL-CV) across time points in patients was 31.39%. **Conclusion:** The proportion of patients achieving recommended tacrolimus trough concentrations was low at 12 hours and first month after transplantation. At the third months, 6th and 12th months, tacrolimus trough

¹Bệnh viện Quân Y 103 - Học viện Quân y

²Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự - Học viện Quân y

³Bộ môn Sinh lý bệnh - Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Quang Hợp

ĐT: 0983011326

Email: vuquanghop1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 7-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

concentrations increased and reached optimal concentrations. The variability of tacrolimus trough concentrations in kidney transplant patients was high.

Keywords: Kidney transplant, tacrolimus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tốt nhất được lựa chọn ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Trong khi kết quả ghép ngắn hạn đã được cải thiện nhờ những tiến bộ trong ức chế miễn dịch. Tuy nhiên kết quả ghép dài hạn vẫn chưa được tối ưu. Mười năm sau ghép, khoảng 50% bệnh nhân sẽ chết hoặc mất mảnh ghép [7]. Nguyên nhân chính tử vong ở người được ghép thận là bệnh tim mạch, ung thư và nhiễm trùng. Tacrolimus là thuốc hay được sử dụng trong phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép, thuốc có dải điều trị hẹp, lại thay đổi đáng kể về dược động học giữa các bệnh nhân. Quên liều hoặc uống không đúng thời điểm làm nồng độ đáy tacrolimus trong máu bệnh nhân không đạt tối ưu dễ xảy ra ở các bệnh nhân ghép thận. Nồng độ trên hoặc dưới khoảng nồng độ tối ưu đã được báo cáo ở trên 40% bệnh nhân trong quá trình theo dõi tháng đầu tiên điều trị [9].

Theo dõi, điều chỉnh liều lượng thuốc tacrolimus để đạt được nồng độ tối ưu trong máu là rất cần thiết. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá sự biến thiên của nồng độ thuốc tacrolimus trong máu ở bệnh nhân sau ghép thận.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 108 bệnh nhân ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến 3/2023.

Tiêu chuẩn chọn: Cả nam và nữ giới, hồ sơ bệnh án được ghi chép đầy đủ, Có tình trạng toàn thân tốt, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: mắc các bệnh lý ác tính, cấp tính, mạn tính nặng đe dọa tính mạng, không được theo dõi đầy đủ, không hợp tác nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu theo dõi dọc. Bệnh nhân uống tacrolimus (Prograf) được chia làm hai lần mỗi ngày, cách nhau 12h. Liều ban đầu là 0,1-0,2 mg/kg/ngày. Lấy 2ml máu tĩnh mạch bệnh nhân buổi sáng cho vào ống nghiệm chống đông EDTA làm xét nghiệm tacrolimus trước khi sử dụng liều tiếp theo (nồng độ đáy), các thời điểm nghiên cứu là sau ghép 12h (T0), 1 tháng (T1), 3 tháng (T3), 6 tháng (T6), 12 tháng (T12). Định lượng nồng độ tacrolimus trong máu toàn phần trên máy Architect ci16200 của hãng Abbot (Mỹ) theo nguyên lý miễn dịch vi hạt hóa phát quang, giới hạn phát hiện 0,3 ng/ml, với độ tin cậy 95% [2].

Theo dõi những thay đổi về nồng độ đáy tacrolimus (TTL) bằng việc sử dụng trung bình nồng độ đáy tacrolimus (TTL-mean), độ lệch chuẩn nồng độ đáy tacrolimus (TTL-SD) và hệ số biến thiên nồng độ đáy tacrolimus (TTL-CV) của các thời điểm theo dõi như một phương tiện để theo dõi việc tuân thủ điều trị với tacrolimus.

Công thức $CV\% = (SD/Mean) \times 100$, trong đó SD là độ lệch chuẩn, Mean là giá trị trung bình [3].

Xử lý số liệu thu thập được bằng các thuật toán thống kê y học theo chương trình Excel 2010 và SPSS version 22.0, số liệu không theo luật phân phối chuẩn nên tính theo tứ phân vị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Sự phân bố về tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu (n=108)

Nhóm tuổi	n	%
Dưới 30 tuổi	20	18,5
30 tuổi - 40 tuổi	44	40,7
40 tuổi - 50 tuổi	28	25,9
50 tuổi - 60 tuổi	12	11,1
Trên 60 tuổi	4	3,7
Độ tuổi trung bình	38,57 ± 9,99	
Giới tính (nam/nữ)	n	%
Nam	74	68,5
Nữ	34	31,5

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 38,57 ± 9,99, trong đó tập trung chủ yếu ở lứa tuổi 30 đến 50 (tương đương 66,6%). Tỷ lệ bệnh nhân nhận thận là nam giới chiếm chủ yếu (68,5%), chỉ có 31,5% là nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2:1.

Bảng 3.2. Đặc điểm sử dụng liều Tacrolimus sau ghép ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Phân mức liều	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
< 0,1 mg/kg/24 giờ	23	21,3
0,1 – 0,2 mg/kg/24 giờ	85	78,7
> 0,2 mg/kg/24 giờ	0	0
Trung bình (mg/kg/24 giờ)	0,11 ± 0,017	
Thấp nhất-Cao nhất (mg/kg/24 giờ)	0,07 – 0,18	

Nhận xét: Có 85 bệnh nhân (78,7%) dùng liều khởi đầu từ 0,1-0,2 mg/kg/24 giờ, 23 bệnh nhân (21,3%) dùng liều nhỏ hơn 0,1 mg/kg/24 giờ.

Bảng 3.3. Đặc điểm nồng độ đáy Tacrolimus theo mức liều sử dụng tại thời điểm sau ghép

Phân mức liều	Nồng độ Tac	T0
< 0,1 mg/kg/24 giờ	5,7	(4,5 – 10,6)
0,1 – 0,2 mg/kg/24 giờ	5,9	(4 – 9,6)

$p > 0,05$

Nhận xét: Với mức liều < 0,1 mg/kg/24 giờ, nồng độ đáy tacrolimus 5,7 ng/ml. Trong khi đó với những bệnh nhân dùng liều 0,1-0,2 mg/kg/24 giờ, nồng độ đáy tacrolimus là 5,9 ng/ml, nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Đặc điểm nồng độ Tacrolimus tại thời điểm sau ghép (n=108)

Nồng độ Tacrolimus	T0	T1	T3	T6	T12
Nồng độ Tacrolimus trung vị (IQR) ng/ml (n=108)	5,85 (4 – 9,6)	6,6 (4,7 – 10,8)	8,2 (6,3 – 11,2)	6,3 (5 – 8)	6,2 (4,6 – 7,8)
Tỷ lệ C/D Tacrolimus	0,97 (0,68 – 1,6)	1,16 (0,78 – 1,97)	1,41 (1,02 – 2,28)	1,1 (0,83 – 1,66)	1,06 (0,75 – 1,5)

Nhận xét: Nồng độ đáy tacrolimus trung vị và tỷ lệ nồng độ/liều (C/D) thời điểm 12h sau ghép lần lượt là 5,85 ng/ml và 0,97. Tháng thứ 1 là 6,6 và 1,16; tháng thứ 3 là 8,2 và 1,41; tháng thứ 6 là 6,3 và 1,1, tháng thứ 12 là 6,2 và 1,06.

Bảng 3.4. Đặc điểm sự biến thiên nồng độ Tac theo thời gian theo dõi

Đặc điểm	Trung vị (tứ phân vị)
TTL-mean	7,75 (6,37 – 9,32)
TTL-SD	2,42 (1,66 – 3,6)
TTL-CV	31,39 (25,01 – 41,23)

Nhận xét: Giá trị trung vị của TTL-mean là 7,75 ng/ml. Giá trị trung vị của TTL-SD là 2,42. Sự biến thiên nồng độ tacrolimus (TTL-CV) ở các thời điểm của bệnh nhân nghiên cứu là 31,39%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình ở cả nam và nữ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $38,57 \pm 9,99$. Tuổi thấp nhất là 21, cao nhất là 64 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân ở độ tuổi lao động chiếm chủ yếu (66,6%), số liệu thống kê này cũng tương tự như nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa và cộng sự là $37,2 \pm 11,6$ [1], trong nghiên cứu của P. Stratta và cộng sự (2012) ghi nhận ở một trung tâm ghép tạng tại Ý, tuổi trung bình 50 ± 12 [6], có thể với những nước phát triển, tuổi ghép thận cao hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nhận thận là nam giới chiếm chủ yếu (68,5%), chỉ có 31,5% là nữ, số lượng nam cao gấp 2,17. Nhiều nghiên cứu trước đó cũng đã được chỉ ra số bệnh nhân nam chiếm đa số trong nhóm bệnh nhân ghép thận.

4.2. Đặc điểm sử dụng liều tacrolimus sau ghép

Tại hầu hết các trung tâm ghép tạng, trong đó có Trung tâm Thận lọc máu - Bệnh viện Quân y 103, điều trị bằng tacrolimus được bắt đầu ngay sau ghép với liều khởi đầu 0,1- 0,15mg/kg/ngày, chia 2 lần cách nhau 12h [4],[8].

Trên thực tế tại Trung tâm thận lọc máu - Bệnh viện Quân y 103, bệnh nhân thường được chỉ định dùng tacrolimus trước ghép 2 ngày, sau đó căn cứ vào nồng độ đáy tacrolimus (C0) để điều chỉnh liều thích hợp. Chính điều này mà trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 23 bệnh nhân dùng liều nhỏ hơn 0,1mg/kg/24h ngay sau ghép. Cụ thể: có 85 bệnh nhân (78,7%) dùng liều từ 0,1-0,2 mg/kg/24 giờ, 21,3% dùng liều < 0,1 mg/kg/24h. Bệnh nhân dùng liều thấp nhất là 0,07 mg/kg/24h, cao nhất là 0,18 mg/kg/24h.

4.3. Đặc điểm về nồng độ tacrolimus theo liều

Theo quan sát của chúng tôi với những bệnh nhân dùng liều duy trì sau ghép nhỏ hơn 0,1 mg/kg/ngày có nồng độ đáy tacrolimus trung bình là 5,7 ng/ml, thấp hơn những bệnh nhân sử dụng liều từ 0,1-

0,15mg/kg/ngày (5,9 ng/ml), nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

4.4. Đặc điểm nồng độ đáy tacrolimus tại các thời điểm sau ghép

Nồng độ đáy tacrolimus trung vị thời điểm 12h là 5,85 ng/ml, tăng lên ở tháng 1, cao nhất ở tháng thứ 3 là 8,2 ng/ml, sau đó giảm rồi duy trì ổn định ở tháng thứ 6 và tháng thứ 12 với giá trị tương ứng là 6,3 ng/ml và 6,2 mg/ml. Có nhiều nghiên cứu đã báo cáo về nồng độ đáy tacrolimus. Nhìn chung, các báo cáo đều khuyến cáo rằng nồng độ đáy mục tiêu khoảng từ 8 đến 12 ng/mL trong 3 tháng đầu, sau đó là 6 đến 10 ng/mL trong 3 đến 6 tháng sau ghép và nên duy trì từ 5-10 ng/ml là an toàn [5],[7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ đáy tacrolimus thời điểm 12h và 1 tháng thấp hơn so với nồng độ đáy mục tiêu. Nồng độ ở các thời điểm 3, 6 và 12 tháng đều đạt theo khuyến cáo.

Tỉ lệ nồng độ đáy trên liều tacrolimus (C/D) ở thời điểm 12h là 0,97, cũng tăng dần đạt đỉnh ở tháng thứ 3 (1,41), sau đó giảm và duy trì gần tương đương nhau ở tháng thứ 6 (1,1) và tháng 12 (1,06).

4.5. Đặc điểm về sự biến thiên nồng độ Tacrolimus của đối tượng nghiên cứu

Thuốc tacrolimus, một thành phần không thể thiếu trong phác đồ ức chế miễn dịch sau ghép. Thuốc có dải điều trị hẹp và đồng thời có tính biến thiên cao giữa các bệnh nhân. Tiến hành theo dõi sự biến thiên nồng độ theo tứ phân vị, chúng tôi thu được kết quả về sự biến thiên nồng độ TTL-CV trung bình của bệnh nhân trong 12 tháng là 31,39%

(thấp nhất là 25,01%, cao nhất là 41,23%). Theo tác giả Dirk R.J. Kuypers và cộng sự cho rằng sự biến thiên nồng độ tacrolimus được báo cáo nằm trong khoảng 5-60%, hầu hết nằm trong khoảng 15-35%. Theo Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho rằng sự biến thiên cao nồng độ tacrolimus ở các năm sau ghép liên quan đến giảm tỷ lệ sống sót của mảnh ghép. So với những bệnh nhân có TTL-CV < 30%, ở những bệnh nhân có TTL-CV từ 30–44%, TTL-CV > 45% nguy cơ mất mảnh ghép tăng tương ứng là 32% và 66% [3].

Việc không tuân thủ điều trị ở người bệnh là nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự biến thiên nồng độ thuốc. Tuân thủ điều trị của bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi quá trình điều trị bệnh phải kéo dài suốt đời, tần suất thăm khám theo dõi tương tác với bác sỹ điều trị giảm dần. Thêm vào đó, sau ghép một thời gian sức khỏe bệnh nhân tốt lên quay trở về với cuộc sống bình thường và bận rộn với công việc, bệnh nhân tự cho phép mình điều chỉnh thuốc.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 108 bệnh nhân ghép thận ở 5 thời điểm 12h, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng sau ghép, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đáy tacrolimus thấp ở thời điểm 12h và 1 tháng so với nồng độ khuyến cáo. Nồng độ đáy tacrolimus ở thời điểm 3, 6 và 12 tháng đạt nồng độ tối ưu. Sự biến thiên nồng độ đáy tacrolimus ở bệnh nhân còn cao (31,39%). Bệnh nhân chưa tuân thủ chặt chẽ trong điều trị, lâu dài gây mất mảnh ghép hoặc làm tăng nguy cơ xuất hiện kháng thể đặc hiệu của người hiến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Hoa, H.P.H.A., Phạm Thiện Ngọc**, “Nghiên cứu một số chỉ số hóa sinh huyết tương ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Việt Đức. 2012: Trường Đại học Y dược Thái Nguyên, t36-42.
2. **Abbott**, Architect - Reagent guide, USA, Tacrolimus. 2015, p1-10.
3. **Kuypers, D.R.J.C.P. and Therapeutics**, Inpatient variability of tacrolimus exposure in solid organ transplantation: a novel marker for clinical outcome. 2020. 107(2): p. 347-358.
4. **Li, L., et al.**, Tacrolimus dosing in Chinese renal transplant recipients: a population-based pharmacogenetics study. 2011. 67: p. 787-795.
5. **Mohamed, M.E., et al.**, Tacrolimus troughs and genetic determinants of metabolism in kidney transplant recipients: A comparison of four ancestry groups. 2019. 19(10): p. 2795-2804.
6. **Stratta, P., et al.**, The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. 2012. 68: p. 671-680.
7. **Storset, E.**, Optimizing tacrolimus treatment in kidney transplant recipients. 2017, p. 6-15.
8. **Transplant, B.**, Clinical guidelines for transplant medications. p74-85.
9. **Trull, A.K.J.A.o.c.b.**, Therapeutic monitoring of tacrolimus. 1998. 35(2): p. 167-180.

KHẢO SÁT TỶ LỆ HBsAg DƯƠNG TÍNH TRÊN NGƯỜI ĐẾN KHÁM SỨC KHỎE TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP.HCM

Đỗ Nguyễn Minh Thiện¹, Lưu Nguyễn Trung Thông¹, Trần Nhật Phương Anh¹,
Võ Thanh Thanh¹, Nguyễn Tấn Hiệp¹, Nguyễn Thị Băng Sương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việt Nam có tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B cao, gây nguy cơ viêm gan, xơ gan và ung thư gan. Tổ chức y tế thế giới (WHO) khuyến nghị sàng lọc bằng xét nghiệm HbsAg ở cộng đồng có mức nguy cơ cao.

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ HBsAg dương tính trên người trưởng thành đến khám sức khỏe tại bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 4 năm 2023.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 180.928 người từ đủ 18 tuổi đến khám sức khỏe tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Hồi cứu dữ liệu về tuổi, giới tính, kết quả xét nghiệm HBsAg được thực hiện tại khoa Xét nghiệm bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

Kết quả: Có 14.420 trường hợp dương tính HBsAg, chiếm tỷ lệ 7,97%; nhóm tuổi từ 31-50 chiếm tỷ lệ HBsAg dương tính cao nhất (8,88%), tiếp theo là nhóm độ tuổi 50 trở lên (7,63%) và nhóm độ tuổi từ 18-30 (5,79%). Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nam giới trong các nhóm độ tuổi từ 18-30, 31-50 và từ 50 trở lên cao hơn ở nữ giới với tỷ lệ nam/nữ = 1,2.

Kết Luận: Tỷ lệ HBsAg dương tính chiếm 7,97% trong số 180.928 đối tượng khảo sát. Trong đó, tỷ lệ HBsAg dương tính ở nam giới cao hơn nữ giới ở tất cả các nhóm tuổi.

Từ khóa: Viêm gan siêu vi B, HBsAg, sàng lọc.

SUMMARY

PREVALENCE OF POSITIVE HBsAg OF ADULTS TAKING HEALTH EXAMINATION AT THE HO CHI MINH-CITY UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Introduction: Vietnam has a high prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection, which poses a significant risk of liver inflammation, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The WHO recommends screening by HbsAg assay in high-risk communities.

Objective: To investigate the percentage of HBsAg positivity of adults taking healthcare check-ups at the University of Medicine Center (UMC) in Ho Chi Minh City from April 2022 to April 2023.

Material & Methods: This cross-sectional study involved 180,928 aged 18 and above taking healthcare check-up at the University of Medical Center (UMC). Data on age, gender, and HBsAg test results were collected from the Laboratory Department of the University of Medical Center.

Results: There were 14,420 cases with positive HBsAg results, accounting for 7.97% of the total. The age group of 31-50 accounts for the highest rate of HBsAg positivity at 8.88%,

¹Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Minh Thiện

ĐT: 0385716796

Email: thienhunc.edu.vn

Ngày nhận bài: 21-9-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng văn Sơn

Ngày duyệt bài: 15-10-2023

followed by the group aged over 50 at 7.63%, and the group aged 18-30 at 5.79%. The HBsAg positivity rate in males in the age groups 18-30, 31-50, and over 50 were higher than females, with a ratio male/female equals 1.2.

Conclusion: The positivity rate for HBsAg accounts for 7.97% in the total of the 180,928 cases. Among them, the positivity rate for HBsAg in males is higher than in females over all age groups.

Keywords: Hepatitis B, HBsAg, screening.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan B (viêm gan siêu vi B) là một trong những bệnh nhiễm trùng gan phổ biến nhất, do vi rút viêm gan B (HBV) gây ra. Viêm gan B bắt đầu như một bệnh nhiễm trùng cấp tính thường tồn tại trong thời gian ngắn, có thể tự đào thải thông qua cơ chế miễn dịch của cơ thể, hoặc có thể trở thành thể không hoạt động (người lành mang trùng), trở thành thể hoạt động, nhân lên và gây bệnh cảnh viêm gan cấp hoặc mạn tính. Ở một số người, nó trở thành một bệnh nhiễm trùng mãn tính, có thể gây ra những tổn thương gan nghiêm trọng như xơ gan, suy gan, ung thư gan. Viêm gan B có thể lây lan qua tiếp xúc với chất dịch cơ thể bị nhiễm bệnh như máu, nước bọt, dịch âm đạo và tinh dịch, có thể truyền từ mẹ sang con, quan hệ tình dục không an toàn [8].

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), viêm gan do virus B là nguy cơ sức khỏe cộng đồng toàn cầu hàng đầu. WHO ghi nhận có khoảng 296 triệu người mắc viêm gan B mạn và khoảng 1,5 triệu ca mắc mới mỗi năm, 1,2 triệu ca ung thư tiến triển, có 2,3 triệu người tử vong, chiếm khoảng 14% số ca tử vong do bệnh truyền nhiễm đường tiêu hoá. Gánh

nặng bệnh tật cao nhất ở khu vực Tây Thái Bình Dương và Châu Phi. Trong đó, Đông Nam Á được WHO liệt vào danh sách vùng có tỷ lệ lưu hành viêm gan B và C cao thứ 2 sau Châu Phi. Ở nước thu nhập thấp, việc chẩn đoán trễ dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong [5].

Đề ứng phó với bệnh viêm gan B, mục tiêu phát triển bền vững (SDGs) của Liên Hợp Quốc nhắm đến giảm số lượng ca mắc mới, bao phủ tiêm chủng và phòng ngừa chu sinh, tăng tỷ lệ tiếp cận chẩn đoán và điều trị, đặc biệt trên nhóm dân số nguy cơ cao. Viêm gan B có thể ngăn ngừa được bằng vắc xin hiệu quả từ 98 – 100%, vì vậy sàng lọc viêm gan B và tiêm chủng là một chiến lược phòng ngừa viêm gan B trong cộng đồng hiệu quả. Ở khu vực có tỷ lệ lưu hành huyết thanh kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B cao trong dân số chung (HBsAg $\geq$ 2% hoặc $\geq$ 5%), WHO khuyến nghị tất cả người trưởng thành cần được xét nghiệm HBsAg và chiến lược phòng ngừa và điều trị kịp thời và phù hợp. Việt Nam là 1 trong 11 nước chịu một nửa gánh nặng viêm gan siêu vi với khoảng 10 – 20% dân số có nhiễm viêm gan B theo Bộ Y tế.

Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát tỷ lệ người có HBsAg dương tính trên tổng số người từ cộng đồng đến khám sức khỏe định kỳ tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM trong thời gian 4/2022 đến 4/2023. Kết quả nghiên cứu đóng góp và cập nhật y văn về tình hình dịch tễ viêm gan B từ cộng đồng là nhóm dân số sinh sống trong vùng nguy cơ cao đến kiểm tra sức khỏe định kỳ. Các nghiên cứu dịch tễ luôn cần được cập nhật qua mỗi giai đoạn và địa điểm do sự dịch chuyển mô hình bệnh tật, tăng trưởng dân số, các sự kiện kinh tế xã

hội, sự biến đổi của môi trường tự nhiên. Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM được xem là một trong những cơ sở y tế hàng đầu tại Việt Nam với nhân lực y tế chất lượng, cơ sở vật chất hiện đại, là đầu mối tiềm năng thực hiện các nghiên cứu về các vấn đề sức khỏe cộng đồng. Ngoài ra, nghiên cứu cũng phân tích mối liên quan giữa độ tuổi và giới tính với tỷ lệ nhiễm HBsAg trong nhóm người trưởng thành đến khám sức khỏe tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Thông qua việc thu thập và phân tích các dữ liệu từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 4 năm 2023, nghiên cứu này nhằm cung cấp thông tin quan trọng về mô hình dân số của nhiễm vi rút viêm gan B trong cộng đồng và đóng góp vào việc phát triển các biện pháp ngăn ngừa và kiểm soát hiệu quả viêm gan B trong cộng đồng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Người trưởng thành từ đủ 18 tuổi đến khám sức khỏe được sàng lọc viêm gan B tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu thập được 180.928 kết quả xét nghiệm đủ tiêu chuẩn chọn mẫu, có 14.420 người trưởng thành cho kết quả HBsAg dương tính trong tổng 180.928 người chiếm tỷ lệ 7,97%.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm HBsAg trên nhóm đối tượng nghiên cứu (n=180.928)

Kết quả	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	14.420	7,97
Âm tính	166.508	92,03
Tổng cộng	180.928	100

Nhóm tuổi từ 31 - 50 chiếm tỷ lệ HBsAg dương tính cao nhất (8,88%), tiếp theo là nhóm độ tuổi 51 trở lên (7,63%) và nhóm độ tuổi từ 18-30 (5,79%). Tỷ lệ mẫu HBsAg dương khác nhau giữa hai nhóm giới tính có

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Tiêu chuẩn chọn vào: Người trưởng thành từ 18 tuổi đến khám sức khỏe tổng quát tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 04 năm 2022 đến tháng 04 năm 2023, có chỉ định xét nghiệm HBsAg.

Tiêu chuẩn loại trừ: Những người bệnh chưa đủ 18 hay đủ 18 nhưng đã có chẩn đoán xác định nhiễm viêm gan B từ trước hoặc đang điều trị viêm gan B.

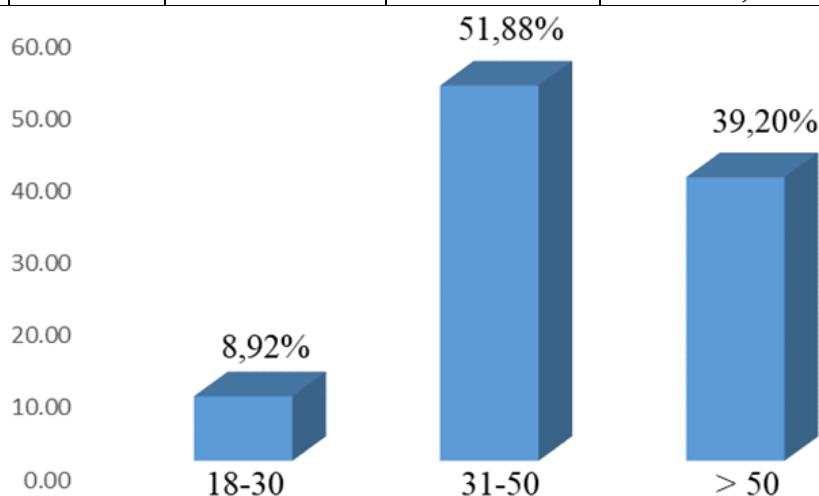
Quy trình thu thập và xử lý dữ liệu:

Người đến khám sức khỏe được lấy máu sau đó tiến hành thực hiện xét nghiệm HBsAg trên hệ thống máy miễn dịch tự động tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Xét nghiệm định tính HBsAg được thực hiện theo nguyên lý bắt cặp (sandwich) trên hệ thống máy tự động COBAS, kết quả được nhận định là dương tính khi COI ≥ 5 . Dữ liệu được thu thập và xử lý trên phần mềm Excel và Stata.

ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nam giới chiếm 8,69%; nữ giới 7,39%. Nam có tỷ lệ HBsAg dương tính cao hơn nữ, tỷ lệ HBsAg (+) nam/nữ là 1,2.

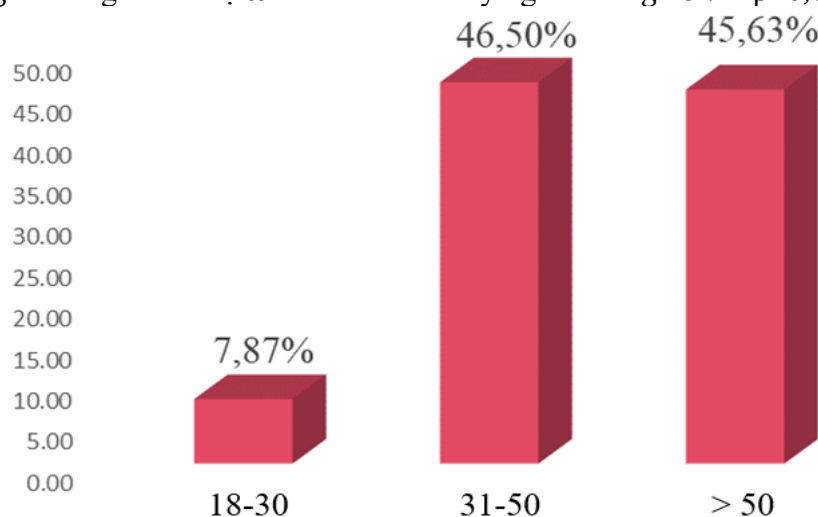
Bảng 2. Mối liên quan giữa tỷ lệ HBsAg dương tính với giới tính và nhóm tuổi (n=180.928)

	n	Dương tính	Âm tính	Tỷ lệ (+) (%)	p*
Giới tính					
Nam	80.913	7.033	73.880	8,69	<0,05
Nữ	100.015	7.387	92.628	7,39	
Nhóm tuổi					
18 – 30	20.869	1.208	19.661	5,79	<0,05
31 – 50	79.777	7.084	72.693	8,88	
50 trở lên	80.282	6.128	74.154	7,63	



Biểu đồ 1. Kết quả xét nghiệm HBsAg dương tính ở nam giới theo nhóm tuổi (n=7.033)

Nhận xét: Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nam giới trong nhóm độ tuổi từ 18-30 là 8,92%; nhóm độ tuổi từ 31-50 là 51,88% và nhóm độ tuổi từ 50 trở lên là 39,20%. Tỷ lệ HBsAg dương ở nam giới trong nhóm độ tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 2. Kết quả xét nghiệm HBsAg dương tính ở nữ giới theo nhóm tuổi (n=7.387)

Nhận xét: Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nữ giới lần lượt là 7,87%, 46,50% và 45,63% tương ứng với từng nhóm tuổi 18-30, 31-50 và trên 50. Kết quả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi 18-30 với nhóm tuổi 31-50 và trên 50 ($p < 0,05$). Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi 31-50 và trên 50 ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu khảo sát tỷ lệ người trưởng thành từ đủ 18 tuổi dương tính với kháng nguyên bề mặt virus HBV khi khám sức khỏe tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Mục đích của khảo sát là góp phần cung cấp chứng cứ khoa học để góp phần xác định và định hướng chính sách y tế phù hợp trong việc cải thiện phòng ngừa bằng vaccine cho người khỏe mạnh, tầm soát ở người hiến máu, tầm soát đối tượng có nguy cơ cao để phát hiện sớm điều trị kịp thời.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 180.928 người trưởng thành đến khám sức khỏe tại bệnh viện trong một năm, có 14.420 người trưởng thành cho kết quả HBsAg dương tính trong tổng 180.928 người chiếm tỷ lệ 7,97%. Kết quả này nằm trong khoảng ước lượng tỷ lệ lưu hành HBsAg trong dân số Việt Nam trước đó. Một phân tích gộp từ 120 nghiên cứu năm 2022 cho thấy tỷ lệ lưu hành HBsAg trong dân số người trưởng thành Việt Nam khoảng 10,5%, dao động trong khoảng 8,6% ở nhóm nguy cơ thấp đến 16,2% ở nhóm nguy cơ cao (chạy thận nhân tạo, truyền máu, phẫu thuật), là nguyên nhân phổ biến nhất trong các tác nhân gây viêm gan do siêu vi [7]. Một nghiên cứu khác trên 15.275 người trưởng thành trong cộng đồng, tỷ lệ HBsAg dương tính là 7,5%, trong đó khoảng 50% dân số TP.HCM đã phơi nhiễm

với HBV [9]. WHO báo cáo tỷ lệ này tại Việt Nam khoảng 8% con số này gần với tỷ lệ mà chúng tôi thực hiện khảo sát là phù hợp. Do được thực hiện tại bệnh viện, mẫu nghiên cứu này bao gồm người khám sức khỏe định kỳ có chỉ định sàng lọc và cả những người có triệu chứng hoặc nghi ngờ nhiễm virus viêm gan B, đến khám tại phòng khám viêm gan. Thêm vào đó, sự khác biệt cũng có thể do mức độ lưu hành bệnh viêm gan siêu vi B khác nhau ở từng thời điểm nghiên cứu, từng vùng địa lý và đối tượng nghiên cứu [3][4].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ HBsAg dương tính ở nam giới là 8,69%, cao hơn 1,2 lần so với tỷ lệ này ở nữ giới, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này có thể được lý giải theo kết quả nghiên cứu của McClelland về miễn dịch học, nam giới có khả năng sản sinh kháng thể thấp hơn phụ nữ nên họ dễ mắc các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn, vi rút gây ra [6]. Ngoài ra, nam giới thường có các hành vi nguy cơ nhiều hơn nữ giới như sử dụng rượu bia, quan hệ tình dục không an toàn, tiêm chích ma túy. Theo thống kê của Cục phòng chống tệ nạn xã hội tại Việt Nam tính đến năm 2019 có 230.767 người sử dụng ma túy, tăng nhiều so với những năm trước. Trong đó, khoảng 20% người tiêm chích ma túy nhiễm HIV, 46,7% mắc viêm gan C và 14,6% mắc viêm gan B. Tỷ lệ nam giới dùng ma túy cao hơn nhiều so với nữ giới [2]. Sử dụng ma túy, dùng chung bơm kim tiêm là một trong những nguyên nhân phổ biến làm lây nhiễm các bệnh lý nguy hiểm HIV, viêm gan B.

Kết quả thống kê cho thấy, nhóm tuổi từ 31 - 50 chiếm tỷ lệ HBsAg dương tính cao nhất (8,88%), tiếp theo là nhóm độ tuổi 51 trở lên (7,63%) và nhóm độ tuổi từ 18-30

(5,79%). Cụ thể đối với nam giới, tỷ lệ HBsAg dương tính trong nhóm độ tuổi từ 18-30 là 8,92%; nhóm độ tuổi từ 31-50 là 51,88% và nhóm độ tuổi từ 50 trở lên là 39,20%. Tỷ lệ HBsAg dương ở nam giới trong nhóm độ tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nữ giới lần lượt là 7,87%, 46,50% và 45,63% tương ứng với từng nhóm tuổi 18-30, 31-50 và từ 50 trở lên. Kết quả cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi 18-30 với nhóm tuổi 31-50 và từ 50 trở lên ($p < 0,05$). Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi 31-50 và trên 50 ($p > 0,05$). Kết quả này có thể phản ánh một phần hiệu quả của chương trình tiêm chủng vắc xin mở rộng được triển khai từ năm 1997. Vắc xin viêm gan B nằm trong nhóm những loại vắc xin được bắt đầu đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng từ năm 1997 tại Thành phố Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. Từ năm 2003 được triển khai trên toàn quốc cho trẻ dưới 1 tuổi với sự hỗ trợ của Liên minh toàn cầu về vắc xin và tiêm chủng (GAVI). Tỷ lệ bao phủ cho trẻ em dưới 1 tuổi đạt trên 90% [1]. Ngoài ra việc khuyến khích tiêm phòng vắc xin viêm gan B nhắc lại cho người trung niên có nguy cơ nhiễm vi rút viêm gan B (người tiêm chích ma túy, người chạy thận nhân tạo, người có hành vi tình dục nguy cơ cao, người chưa có miễn dịch và tiếp xúc gần gũi với người bị viêm gan B mạn tính) vẫn chưa được phổ biến rộng rãi. Do đó, các nhóm tuổi trung niên có khả năng tiếp cận với vắc xin ít hơn và tâm lý chủ quan so với nhóm đối tượng 18-30 nên có tỷ lệ HBsAg dương tính cao hơn.

Nghiên cứu khảo sát tỷ lệ người trưởng thành dương tính với HBsAg đến khám sức khỏe có ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ lây nhiễm cũng như tình hình kiểm soát bệnh gan với nhóm đối tượng trong độ tuổi sinh sản và lao động. Mục đích của khảo sát là cung cấp chứng cứ khoa học để xác định và định hướng chính sách y tế phù hợp trong việc cải thiện phòng ngừa bằng vắc xin, chẩn đoán nhằm khuyến cáo, điều trị bệnh giai đoạn đầu và kiểm soát bệnh. Hạn chế của nghiên cứu là chưa khai thác được nhiều các yếu tố nguy cơ và mối liên quan với tỷ lệ HBsAg dương tính do tính chất hồi cứu dữ liệu của nghiên cứu. Giới hạn của nghiên cứu chỉ khảo sát trên nhóm tuổi người trưởng thành tại Việt Nam đến khám tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM nên không đại diện cho toàn bộ dân số.

V. KẾT LUẬN

Trong tổng số 180.928 người trưởng thành đến khám sức khỏe tại bệnh viện từ tháng 4 năm 2022 đến tháng 4 năm 2023, có 14.420 trường hợp dương tính HBsAg, chiếm tỷ lệ 7,97%, nhóm tuổi từ 31-50 lên chiếm tỷ lệ HBsAg dương tính cao nhất (8,88%), tiếp theo là nhóm độ tuổi trên 50 (7,63%) và nhóm độ tuổi từ 18-30 (5,79%). Trong đó, tỷ lệ HbsAg dương tính ở nam giới cao hơn so với nữ giới ở tất cả các nhóm tuổi, với tỷ lệ nam/nữ = 1,2. Cụ thể, tỷ lệ HbsAg dương tính ở nam giới trong nhóm độ tuổi từ 18-30 là 8,92%; nhóm độ tuổi từ 31-50 là 51,88% và nhóm độ tuổi từ 50 trở lên là 39,20%. Tỷ lệ HBsAg dương tính ở nữ giới lần lượt là 7,87%, 46,50% và 45,63% tương ứng với từng nhóm tuổi 18-30, 31-50 và trên 50.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** (2019). Điều tra ước tính tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B và vi rút viêm gan C trong nhóm người trưởng thành tại Việt Nam 2018-2019. Hà Nội.
2. **Cục phòng chống tệ nạn xã hội tại Việt Nam.** (2019). Báo cáo tình hình, kết quả thực hiện công tác phòng, chống mại dâm, cai nghiện ma túy năm 2019 và phương hướng, nhiệm vụ năm 2020. Hà Nội.
3. **Nguyễn Thị Cẩm Hồng, Đ. H.** (2022). Nghiên cứu các dấu ấn huyết thanh nhiễm hbv, mối tương quan giữa nồng độ HbsAg và tải lượng vi rút ở bệnh nhân viêm gan b mạn chưa điều trị tại bệnh viện trường đại học y dược cần thơ năm 2021-2022. Tạp chí Y dược học Cần Thơ. Số 51.
4. **Nguyễn Thị Tuyết Trâm, v. c.** (2019). Khảo sát kết quả sàng lọc hbsag bằng test nhanh ở người hiến máu tình nguyện lần đầu tại trung tâm truyền máu huế năm 2018. Y Học TP. Hồ Chí Minh. Phụ Bản Tập 23. Số 6.
5. **Phạm Thị Cẩm Tiên, T. C.** (2022). “Nghiên cứu tình hình nhiễm virus viêm gan B và tìm hiểu một số yếu tố liên quan ở phụ nữ mang thai tại thành phố Cần Thơ năm 2021. Tạp chí Y dược Cần Thơ.
6. **Flower B, D. H.** (2022). Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and meta-analysis. Lancet Reg Health West Pac. 24:100468. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100468. PMID.
7. **HepatoI, N. R.** (2022). A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. Springer Nature. 19(11): 727–745. doi: 10.1038/ s41575-022-00649-z.
8. **McClelland, E. E.** (2011). Gender specific differences in the immune response to infection. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 59(3), p. 203-13.
9. **Pham TND, L. D.** (2022). Establishing baseline framework for hepatitis B virus micro-elimination in Ho Chi Minh City, Vietnam - A community-based seroprevalence study. Lancet Reg Health West Pac. 30:100620. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100620. PMID: 36444274; PMCID: PMC.

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HÓA SINH, HUYẾT HỌC TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN DO RƯỢU ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Nông Văn Diệp¹, Triệu Thị Biển¹, Phùng Thị Trang¹,
Trịnh Văn Duyên², Nguyễn Văn Tuấn³, Nguyễn Duy Toàn³
Nguyễn Thị Mai Ly³, Phạm Văn Trân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các đặc điểm xét nghiệm hóa sinh, huyết học trên bệnh nhân (BN) xơ gan do rượu (XGDR). **Đối tượng:** 100 người chia thành 2 nhóm: 50 BN được chẩn đoán XGDR (nhóm bệnh) và 50 người bình thường khỏe mạnh (nhóm chứng). **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh bệnh - chứng. Khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng tuyển chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn. Lấy máu tĩnh mạch định lượng các chỉ số hóa sinh, huyết học. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình nhóm XGDR là $54,7 \pm 10,1$ (năm tuổi), với 90% trên 40 tuổi và 100% là nam giới. BN XGDR có xét nghiệm albumin, cholesterol, triglycerid, hồng cầu, tiểu cầu và hemoglobin giảm thấp so với nhóm chứng (với $p < 0,001$; riêng triglycerid $p < 0,05$). Trong khi, các chỉ số glucose, bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, AST, ALT, GGT và bạch cầu tăng cao so với nhóm chứng (với $p < 0,001$; riêng bạch cầu $p < 0,05$). **Kết luận:** Trên BN XGDR, nồng độ albumin, hemoglobin và số lượng hồng cầu giảm trong máu chiếm tỷ lệ lớn. Bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, hoạt độ AST, ALT

và GGT trong máu tăng phản ánh tình trạng tắc mật và hủy hoại tế bào gan. Nghiên cứu gợi ý sự cần thiết chẩn đoán sớm XGDR để can thiệp điều trị kịp thời.

Từ khóa: Xét nghiệm hóa sinh, xét nghiệm huyết học, xơ gan do rượu.

SUMMARY

HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS IN MILITARY HOSPITAL 103

Objective: Determine the characteristics of biochemical and hematological tests in patients with alcoholic cirrhosis (AC). **Subjects:** 100 people divided into 2 groups: 50 patients diagnosed with AC (disease group) and 50 normal healthy people (control group). **Methods:** Cross-sectional descriptive study with case-control comparison. Clinical examination and paraclinical testing select patients according to selection criteria. Take venous blood to quantify biochemical and hematological indicators. **Results:** The average age of the AC group was 54.7 ± 10.1 (years), with 90% over 40 years and 100% male. AC patients had low albumin, cholesterol, triglyceride, red blood cells, platelets and hemoglobin compared to the control group (with $p < 0.001$; only triglycerid $p < 0.05$). On the other hand, the indices of glucose, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, GGT and white blood cells increased compared to the control group (with $p < 0.001$; only white blood cells $p < 0.05$). **Conclusion:** In AC patients, the

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Kạn

²Bệnh viện Quân y 109

³Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Nông Văn Diệp

ĐT: 0981125822

Email: nongvandiep1093@gmail.com

Ngày nhận bài: 8-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

concentrations of albumin, hemoglobin and number of red blood cells decreased in blood in a large proportion. Increased total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT and GGT activities in blood reflect bile obstruction and liver cell destruction. Study suggests need for early diagnosis of AC for timely treatment intervention.

Keywords: Biochemical tests, hematological tests, alcoholic cirrhosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan do rượu là bệnh lý thường gặp hiện nay, gây ra nhiều biến chứng như xuất huyết tiêu hoá, cổ trướng, bệnh não gan làm suy giảm chất lượng cuộc sống người bệnh và tăng gánh nặng cho y tế và xã hội. Chuyển hóa rượu gây tổn thương gan qua nhiều cơ chế như suy giảm chuyển hóa gây tích trữ lipid trong gan, tăng cường phản ứng viêm tại chỗ và thúc đẩy quá trình xơ hóa. Sử dụng nhiều rượu làm tăng nguy cơ tử vong do xơ gan lên gấp 27 lần ở nam và 35 lần ở nữ [5]. Số lượng và thời gian sử dụng rượu tương quan thuận đến mức độ tổn thương, tiền triển, sự sống và tỷ lệ mắc xơ gan do rượu [5]. Gần đây, lạm dụng rượu và nhập viện do lạm dụng rượu tăng đáng kể tại Việt Nam. Xơ gan do rượu là hậu quả của việc uống rượu kéo dài, thường đi kèm với các tổn thương gan do rượu bao gồm gan thoái hóa mỡ và viêm gan do rượu nhưng cũng có thể không qua giai đoạn viêm gan cấp và bệnh cảnh biểu hiện như bệnh lý gan giai đoạn cuối.

Các xét nghiệm hóa sinh, huyết học đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân xơ gan do rượu. Cùng với thời gian, các chỉ số này cần phải xem xét để cập nhật các giá trị của các xét nghiệm này trên lâm sàng. Từ đó giúp các bác sĩ lâm sàng sử dụng các xét nghiệm một cách hợp lý, khoa học phục vụ

cho quá trình điều trị. Vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài với mục tiêu xác định các chỉ tiêu xét nghiệm hóa sinh, huyết học trên BN xơ gan do rượu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 100 người, chia 2 nhóm: 50 BN được chẩn đoán và điều trị XGDR tại khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 (nhóm bệnh) và 50 người bình thường, khỏe mạnh (nhóm chứng).

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

Chẩn đoán xơ gan: Khi có đầy đủ 3 hội chứng gồm hội chứng suy tế bào gan, hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa và hội chứng thay đổi hình thái gan.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng

Bao gồm 50 người bình thường, khỏe mạnh đến khám sức khỏe tại khoa khám bệnh Bệnh viện Quân y 103 và có các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng trong giới hạn bình thường.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 12/2021-07/2022 tại Bệnh viện Quân y 103. Khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng để lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Lấy máu tĩnh mạch lúc đói, chống đông bằng heparin, EDTA ly tâm tách huyết tương để thực hiện các xét nghiệm hoá sinh, huyết học.

Xử lý số liệu trên phần mềm thống kê STATA, SPSS 23.0, Excel 2016. Sự khác biệt giữa hai nhóm được phân tích bằng Wilcoxon rank sum (Man-Whitney) và Kruskal Wallis. Kiểm định t test không ghép cặp cho các xét nghiệm phân phối chuẩn(*) và kiểm định Mann-Whitney không ghép cặp cho các phân phối không chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nếu $p < 0.05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm phân bố tuổi, giới

Bảng 1: Đặc điểm phân bố về tuổi

Nhóm	Cỡ mẫu	TB (năm)	SD (năm)	Nhỏ nhất	Lớn nhất	95% CI		P<0.0001
Xơ gan	50	54,74	10,12	32	78	51,86	57,62	p<0.0001
Chứng	50	42,76	6,61	32	56	40,88	44,64	
Tổng	100	48,75	10,42	32	78	46,68	50,82	

Tất cả BN tham gia nghiên cứu của hai nhóm đều là nam giới (100%). Độ tuổi trung bình của nhóm xơ gan do rượu là 54,74±10,12 tuổi và độ tuổi của nhóm xơ gan cao hơn so với nhóm chứng (p<0,0001).

3.2. Đặc điểm về tiền sử lạm dụng rượu

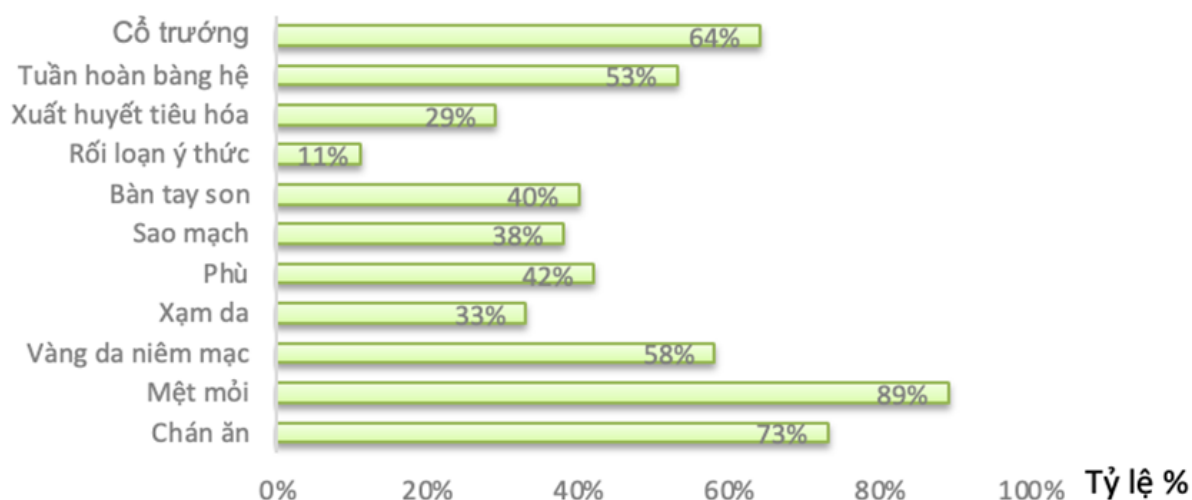
Bảng 2: Tiền sử lạm dụng rượu

Thời gian lạm dụng rượu (năm)	n	Tỷ lệ %
<10 năm	0	0
10 - 20 năm	39	78
> 20 năm	11	22
Tổng	50	100

Các BN tham gia nghiên cứu sử dụng rượu kéo dài nhiều năm, cụ thể 78% BN uống nhiều rượu từ 10-20 năm, và 22% số BN uống rượu nhiều >20 năm.

3.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng



Hình 1. Tần suất một số triệu chứng lâm sàng

Khai thác bệnh sử cho thấy, triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là mệt mỏi (89%), chán ăn (73%) và vàng da niêm mạc (58%). Triệu chứng thực thể hay gặp nhất là cổ trướng (64%) và tuần hoàn bàng hệ (53%).

3.4. Phân loại xơ gan**Bảng 3: Phân loại xơ gan**

	Giai đoạn	Tỷ lệ	Tổng
Xơ gan theo Baveno IV	Còn bù	9 %	100%
	Mất bù	91%	
Child Pugh	Child A	11%	100%
	Child B	51%	
	Child C	38%	

Xơ gan mất bù (giai đoạn III, IV theo phân chia giai đoạn của Baveno IV) chiếm tỷ lệ lớn (91%). Theo phân loại mức độ nặng Child-Pugh, Child-Pugh B và Child-Pugh C chiếm ưu thế với tỷ lệ tương ứng là 51% và

38%. Điểm Child-Pugh trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $8,87 \pm 1,73$ điểm.

3.5. So sánh các chỉ số xét nghiệm hoá sinh**Bảng 4: Kết quả xét nghiệm hóa sinh**

Chỉ số	Nhóm chứng (n=50)			Xơ gan do rượu (n=50)			p
	$\bar{x} \pm SD$	Min-max	Trung vị	$\bar{x} \pm SD$	Min-max	Trung vị	
Glucose (mmol/l)	5,1 $\pm$ 0,4	4,2-6,5	5,0	8,6 $\pm$ 5,9	4,1-37,1	6,6	p<0,001
Protein* (g/L)	68,0 $\pm$ 10,5	40,5-81,4	71,5	65,0 $\pm$ 11,0	39,4-84,6	65,5	p>0,05
Albumin* (g/L)	40,9 $\pm$ 6,9	23,4-49,7	42,8	27,7 $\pm$ 4,6	17,6-40,7	27,7	p<0,001
Cholesterol*(mmol/l)	4,7 $\pm$ 0,5	3,4-6,6	4,7	3,1 $\pm$ 1,3	0,9-8,9	2,8	p<0,001
Triglycerid (mmol/l)	1,66 $\pm$ 0,79	0,49-1,80	1,51	1,61 $\pm$ 2,91	0,29-20,88	1,01	p<0,05
Bilirubin TP (μ mol/l)	11,6 $\pm$ 3,7	4,8-21,5	11,1	93,9 $\pm$ 92,7	4,8-411,1	46,2	p<0,001
Bilirubin TT(μ mol/l)	1,7 $\pm$ 0,6	0,3-3,3	1,7	43,1 $\pm$ 56,6	0,9-233,9	19,3	p<0,001
AST (U/L)	26,4 $\pm$ 5,0	17,6-37,5	25,9	150,5 $\pm$ 200,3	24,4-1038,2	78,5	p<0,001
ALT (U/L)	24,2 $\pm$ 8,1	9,5-41,0	22,9	60,8 $\pm$ 78,7	2,5-434,1	38,0	p<0,001
GGT (U/L)	32,6 $\pm$ 12,2	13,8-50,5	30,0	288,0 $\pm$ 314,1	12,1-1548,4	190,9	p<0,001

Kết quả phân tích cho thấy, nồng độ protein tương đương giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (p>0,05). Phù hợp với bệnh sinh và diễn biến bệnh lý xơ gan, mức độ glucose, bilirubin TP, bilirubin TT, AST, ALT, GGT nhóm xơ gan tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001). Tương tự, BN xơ gan có nồng độ albumin, cholesterol thấp có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001) và triglycerid (p<0,05).

3.6. So sánh các chỉ số xét nghiệm huyết học.**Bảng 5: Kết quả xét nghiệm huyết học**

Chỉ số	Nhóm chứng (n=50)			Xơ gan do rượu (n=50)			p
	$\bar{x} \pm SD$	Min-max	Trung vị	$\bar{x} \pm SD$	Min-max	Trung vị	
Hồng cầu* (T/L)	5,0 $\pm$ 0,3	3,9-6,4	4,9	3,26 $\pm$ 0,7	1,9-4,9	3,2	p<0,001
Bạch cầu (G/L)	6,6 $\pm$ 1,5	3,5-11,6	6,2	8,3 $\pm$ 4,1	3,4-22,8	7,3	p<0,05
Tiểu cầu (G/L)	241,6 $\pm$ 71,5	171-460	228,5	148,5 $\pm$ 112,6	24-469	96,5	p<0,001
Hemoglobin* (g/l)	151,1 $\pm$ 9,3	133-184	150	103,6 $\pm$ 22,5	66-155	103	p<0,001

Kết quả phân tích cho thấy bạch cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,05$). BN XGDR có số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu, hemoglobin thấp có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p<0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, lạm dụng rượu chủ yếu xảy ra ở nam giới, vì vậy xác suất BN nữ xơ gan do rượu thấp. Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh không có BN nữ nào có thể do cỡ mẫu nhỏ ($n=50$) và thời gian nghiên cứu ngắn. Điều này phản ánh đúng thực trạng dịch tễ tại Việt Nam và phù hợp với các nghiên cứu của Phạm Thị Dung (2018) 100% nam [2] và Hà Thị Hạnh Dung (2019) 98% nam [1]. Ngoài dự kiến, nhóm chứng có phân bố tuổi không tương đồng với nhóm bệnh. Cụ thể, tuổi của nhóm bệnh là 54.74 ± 10.12 , cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 42.76 ± 6.61 ($p<0.0001$) (bảng 1).

Kết quả nghiên cứu thời gian uống rượu trung bình của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Sylvier Naveau và Cs ($22,0 \pm 13$) [6]. Kết quả này gần tương đương với tác giả Scott L, xơ gan do rượu thường xuất hiện ở những BN uống rượu 10-20 năm [7]. Điều này chứng tỏ xơ gan rượu là hậu quả của quá trình tổn thương gan tiến triển kéo dài, mạn tính, do vậy phải có thời gian uống rượu kéo dài gây tổn thương gan trong thời gian dài mới có thể dẫn đến xơ gan do rượu.

Kết quả hình 1 cho thấy, triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là mệt mỏi (89%) và chán ăn (73%). Triệu chứng thực thể hay gặp nhất là cổ trướng (64%) vàng da, niêm mạc vàng (58%). Tần suất rối loạn ý thức (11%) thấp nhất trong số các triệu chứng lâm sàng được phát hiện và ghi chép. So sánh với tần suất

xuất hiện các triệu chứng lâm sàng trong kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Dung (2018) [2] nghiên cứu trên 60 BN xơ gan rượu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cơ bản tương đương, cụ thể: mệt mỏi thường xuyên (100,0%); vàng da - niêm mạc (58,3%); rối loạn tiêu hóa 38,3%. Tuy nhiên so với kết quả nghiên cứu của Dương Quang Huy (2015) [3], kết quả của chúng tôi có sự khác biệt. Cụ thể trong nghiên cứu của Dương Quang Huy tỷ lệ BN có vàng da, niêm mạc là 84,6%, rối loạn tiêu hóa là 88,0%, phù 2 chỉ dưới là 61,5 %. Kết quả nghiên cứu phù hợp với tiến triển và biểu hiện của hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở BN xơ gan, cổ trướng thường là triệu chứng khiến BN phải đến viện khám và điều trị. Cổ trướng cũng là dấu hiệu phân định sự chuyển biến từ xơ gan giai đoạn còn bù sang giai đoạn mất bù.

Suy chức năng gan và hủy hoại tế bào gan là hai diễn biến bệnh sinh cơ bản trong bệnh lý xơ gan. Mức độ biến đổi của các chỉ số được phân tích và so sánh xác suất giữa các nhóm. Phần lớn BN xơ gan nghiên cứu có giảm mức độ nặng nồng độ albumin huyết tương, và giảm nặng số lượng tiểu cầu, hoạt độ AST tăng nhẹ. Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu Hà Thị Hạnh Dung (2020) [1]. Tương tự gan đảm nhiệm chức năng thu nhận bilirubin tự do từ máu, sau đó liên hợp tạo bilirubin liên hợp và bài xuất bilirubin. Do đó suy chức năng gan làm tăng bilirubin. Tuy nhiên bệnh sinh suy gan có sự tổn thương phá hủy các tế bào gan, phù nề chèn ép làm ứ ngược bilirubin vào máu. Kết quả của chúng tôi chỉ ra sự tăng cao bilirubin toàn phần và trực tiếp ở BN xơ gan so với nhóm chứng khỏe mạnh. Kết quả tương tự cũng được báo cáo ghi nhận từ nghiên cứu của Phạm Thị Dung (2018) [2], Hà Thị Hạnh Dung (2020) [1].

Liên quan mức độ tổn thương tế bào gan thông qua các enzym gan, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra sự tăng đáng kể hoạt độ AST, ALT huyết tương. Kết quả của chúng tôi là tương đương kết quả của Phạm Thị Dung (2018) [2] trên BN xơ gan rượu. Sự hủy hoại tế bào gan luôn diễn ra trên BN xơ gan mức độ nặng mặc dù nhu mô gan lành đã được thay thế hầu hết bởi tổ chức xơ và cục tái tạo. Hơn nữa, xơ gan do rượu và có liên quan đến rượu là nguyên nhân chính của xơ gan, và tổn thương gan do rượu có tăng ALT. Hơn nữa, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, hoạt độ GGT tăng ở hầu hết các BN, tương đương kết quả của Phạm Thị Dung (2018) [2] hoạt độ GGT tăng ở hầu hết các BN (93,3%), GGT (Gamma glutamyl transpeptidase) là một loại enzyme được tìm thấy ở nhiều cơ quan, như thận, lách, gan và tuyến tụy. Tuy nhiên, gan là nguồn gốc chính của GGT trong máu. GGT tăng khi có tổn thương gan hoặc hệ thống đường mật. Hoạt độ GGT trong máu là chất chỉ điểm nhạy của uống rượu, uống một lượng rượu nhỏ cũng có thể làm tăng GGT. Khi BN lạm dụng rượu và nghiện rượu, hoạt độ GGT thường tăng cao đáng kể [4].

Phân độ xơ gan theo Baveno IV cho kết quả thu được 91% BN đến viện điều trị ở giai đoạn mất bù khi đã có các biến chứng như xuất huyết tiêu hóa, cổ trướng hoặc bệnh não gan. Giai đoạn còn bù triệu chứng mờ nhạt nên thường bỏ qua và BN không được điều trị ở giai đoạn này nên ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Sử dụng thang điểm Child Pugh để đánh giá mức độ nặng thu được kết quả nhóm Child B và C chiếm ưu thế với 89% và điểm Child-Pugh trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $8,87 \pm 1,73$. Thang điểm Child Pugh giúp đánh giá tiên lượng mức độ nặng cũng như mức độ điều trị và sự

cần thiết của các giải pháp điều trị chuyên sâu như ghép gan.

V. KẾT LUẬN

Trên BN XGDR, nồng độ albumin, hemoglobin và số lượng hồng cầu giảm trong máu chiếm tỷ lệ lớn. Bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, hoạt độ AST, ALT và GGT trong máu tăng phản ánh tình trạng tắc mật và hủy hoại tế bào gan. Nghiên cứu gợi ý sự cần thiết chẩn đoán sớm XGDR để can thiệp điều trị kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hà Thị Hạnh Dung, Vũ Quang Hợp, Lê Thanh Hà, Phạm Văn Trân**, Nghiên cứu nồng độ alpha 2 macroglobuline ở bệnh nhân xơ gan do rượu. Tạp chí Y học Việt Nam, 2020. tập 496, Số chuyên đề: p. 171-177.
2. **Phạm Thị Dung, Dương Quang Huy**, Nghiên cứu nồng độ homocystein huyết tương ở bệnh nhân xơ gan do rượu. Y dược học Quân sự 8-TV, 2018: p. 27-31.
3. **Trần Minh Tuấn, Dương Quang Huy**. Nghiên cứu thay đổi nồng độ D-dimer huyết tương ở bệnh nhân xơ gan. Y dược học Quân sự 2-TV, 2018: p. 39-43.
4. **Marsano, L.S., et al.**, Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. Alcohol Res Health, 2003. 27(3): p. 247-56.
5. **Mokdad, A.A., et al.**, Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med, 2014. 12: p. 145.
6. **Naveau, S., et al.**, Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology, 2009. 49(1): p. 97-105.
7. **Scott L Friedman, et al.**, Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic liver disease. Up to date, June 2005.

KHẢO SÁT THỰC TRẠNG RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU TRÊN CÁN BỘ Y TẾ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN QUỐC TẾ SÀI GÒN

Phạm Hoàng Anh¹, Huỳnh Thanh Gioãn¹, Phạm Trung Hà¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Nghiên cứu mô tả đặc điểm rối loạn lipid máu và phân tầng nguy cơ tim mạch là minh chứng để nhân viên y tế cùng nhìn lại sức khỏe của bản thân bên cạnh công tác chăm sóc sức khỏe cho người bệnh.

Mục tiêu: 1. Khảo sát thực trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu trên đối tượng cán bộ y tế; 2. Phân tầng nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm tới theo thang điểm Framingham.

Đối tượng - phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả 181 nhân viên y tế có độ tuổi từ 24 đến 66 tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023 để khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu và phân tầng nguy cơ tim mạch.

Kết quả: Tỷ lệ rối loạn lipid máu chung là 63,5%; chủ yếu rối loạn dạng kết hợp 2 chỉ số trở lên chiếm 44,7%. Trong các thành phần, chủ yếu là tăng cholesterol toàn phần (56,9%); sau đó là tăng LDL-C (35,4%); rồi đến tăng triglyceride (22,7%) và thấp nhất là giảm HDL-C (2,2%). Tình trạng rối loạn lipid máu và BMI có mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$). Thang điểm Framingham trung bình là $1,3 \pm 2,6\%$ với

nhóm nguy cơ thấp chiếm 82,9%; nguy cơ trung bình chiếm 2,2% và không có trường hợp nào xếp vào nhóm nguy cơ cao (chưa xếp loại chiếm 14,9%).

Kết luận: Tỷ lệ rối loạn lipid máu tương đối cao chiếm 63,5%. Nguy cơ mắc bệnh tim mạch trung bình trong 10 năm tới theo thang điểm Framingham là $1,3 \pm 2,6\%$ thuộc nhóm nguy cơ thấp.

Từ khóa: Rối loạn chuyển hóa lipid máu, Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn.

SUMMARY

INVESTIGATION OF DYSLIPIDEMIA STATUS ON MEDICAL STAFF AT SAIGON INTERNATIONAL OBST- GYNEC HOSPITAL

Background: This study describes the characteristics of dyslipidemia and stratifies cardiovascular risk as evidence for medical staff to review their own health in addition to providing health care to patients.

Objectives: 1. Investigation of dyslipidemia status on medical staff; 2. Stratification of cardiovascular risks at in the next 10 years using the Framingham risk score.

Methods: A cross-sectional descriptive study on 181 medical staff (24-66 years old) at Sai Gon International OBST-GYNEC hospital from January 2023 to June 2023 to survey the status of dyslipidemia and stratification cardiovascular risk.

Results: The prevalence of dyslipidemia was 63,5%; mainly disorders that were a combination of 2 or more lipid parameters account for 44.7%. Among the components, the highest prevalence of hypercholesterolemia (56.9%); the second was

¹Khoa xét nghiệm, Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoàng Anh

ĐT: 0765619225

Email: anh.phamhoang@sihospital.com.vn

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Gia Bình

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

high LDL-C (35.4%); the third was high triglyceride (22.7%) and the lowest was decreasing HDL-C (2.2%). There is a statistically significant relationship between dyslipidemia and BMI ($P < 0.05$). The average Framingham risk score was $1.3 \pm 2.6\%$ with the low risk group accounting for 82.9%; moderate risk group accounting for 2.2%; and there was no case in the high risk group (the unclassified ratio was 14.9%).

Conclusions: The prevalence of dyslipidemia was relatively high at 63.5%. The average risk of developing cardiovascular disease over the next 10 years according to the Framingham scale was $1.3 \pm 2.6\%$, belonging to the low risk group.

Keywords: Dyslipidemia, Saigon International Obst-Gynec Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạn tính không lây bao gồm các bệnh lý về tim mạch, bệnh hô hấp mạn tính, ung thư và đái tháo đường đang là nguyên nhân dẫn đến tử vong hàng đầu, trong đó các bệnh về tim mạch chiếm tỷ lệ cao. Tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu, đặc biệt là tăng lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong phát triển các bệnh tim mạch [5]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), rối loạn lipid máu không chỉ được quan tâm ở các nước công nghiệp phát triển mà còn đối với các quốc gia đang ở trong thời kỳ chuyển tiếp về kinh tế xã hội, nơi có sự thay đổi nhanh chóng về chế độ dinh dưỡng và lối sống [4]. Bữa ăn giàu chất béo, đồ ngọt, nhiều tinh bột, hoạt động thể lực ít, lạm dụng chất kích thích,... là các yếu tố gây gia tăng tỷ lệ rối loạn lipid máu dẫn đến tình trạng thừa cân béo phì do cơ thể tích

trữ lipid vượt quá ngưỡng bình thường [2].

Nghiên cứu về thực trạng chuyển hóa lipid máu trên cán bộ nhân viên tại bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn là cơ sở để đề xuất xây dựng những giải pháp phòng ngừa - can thiệp như xây dựng khẩu phần ăn hợp lý, hoạt động thể lực, truyền thông giáo dục dinh dưỡng nhằm cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu cho đối tượng nhân viên y tế tại bệnh viện nói riêng và các cơ sở y tế khác nói chung. Đồng thời, các dẫn liệu kết quả được dùng để tính toán thang điểm Framingham, là thang điểm được sử dụng rộng rãi để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm nữa.

Mục tiêu:

1. Khảo sát thực trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu trên đối tượng cán bộ y tế.
2. Phân tầng nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm tới theo thang điểm Framingham.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm, thời gian nghiên cứu:

Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn và Bệnh viện Phục hồi chức năng từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Cán bộ nhân viên các khoa, phòng, lầu trại tại Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Cán bộ nhân viên đã chẩn đoán đái tháo đường, đang dùng thuốc điều trị rối loạn lipid máu hoặc không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu cắt ngang mô tả.

2.3.2. Cơ mẫu: Chọn mẫu toàn bộ, tất cả nhân viên đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian nghiên cứu sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2.3.3. Phương pháp thực hiện

Bước 1: Bệnh nhân được thăm khám, thu thập các thông tin lâm sàng, lấy mẫu máu vào buổi sáng khi nhịn ăn trên 10 tiếng để tiến hành phân tích một số chỉ số hóa sinh máu: cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C và LDL-C.

Bước 2: Các thông số xét nghiệm được đo bằng máy sinh hóa tự động.

Bước 3: Phân tích kết quả theo các tiêu chuẩn đánh giá, phân loại.

2.3.4. Biến số trong nghiên cứu

Độ tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc: được thu thập trong quá trình thăm khám và đối chiếu khi lấy mẫu xét nghiệm.

Phân độ huyết áp (WHO 2004, Quyết định 3192/QĐ-BYT): tăng huyết áp khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg; huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số BMI (WHO, 2000): suy dinh dưỡng ($BMI < 18,5$); bình thường ($18,5 \leq BMI \leq 22,9$); thừa cân-béo phì ($BMI \geq 23$).

Rối loạn lipid máu: được đánh giá mức độ theo khuyến cáo của Viện tim mạch Việt Nam năm 2015 [3]

Thông số	Giới hạn bệnh lý
Cholesterol toàn phần	$\geq 5,2$ mmol/L
Triglyceride	$\geq 2,2$ mmol/L
HDL-C	$< 0,9$ mmol/L
LDL-C	$\geq 3,4$ mmol/L

Phân tầng nguy cơ mắc bệnh tim mạch theo thang điểm Framingham bằng ứng dụng MDCalc (sử dụng cho bệnh nhân không bị đái tháo đường và tiền sử bệnh mạch vành trong độ tuổi 30-79) dựa trên 7 yếu tố bao gồm tuổi, giới tính, trị số huyết áp tâm thu, mức cholesterol toàn phần, HDL-C, hút thuốc lá và thuốc điều trị tăng huyết áp để dự đoán tỷ lệ phần trăm nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm tới. Từ đó, đánh giá mức độ nguy cơ như sau: rất cao trên 30%, cao từ 20 đến 30%, trung bình từ 10 đến 20% và thấp là dưới 10% [6].

2.3.5. Phân tích thống kê

Số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 25.0. Các thống kê gồm: $\bar{X}$, SD, tỷ lệ %, phép kiểm Chi bình phương với $P < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang này được thông qua bởi Hội đồng xét duyệt đề cương và đồng ý cho thực hiện nghiên cứu.

Mọi thông tin mà đối tượng cung cấp được chúng tôi giữ bí mật và mã hóa bằng dữ liệu thống kê, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Tổng	
		n	%
Nhóm tuổi	< 45	137	75,7
	45-59	39	21,5
	≥ 60	5	2,8
	X ± SD	39,3 ± 9,7	
Giới tính	Nam	41	22,7
	Nữ	140	77,3
Hút thuốc	Có	11	6,1
	Không	170	93,9
BMI (kg/m ²)	< 18,5	14	7,7
	18,5-22,9	83	45,9
	≥ 23	84	46,4
	X ± SD	23,1 ± 3,7	
Huyết áp tâm thu (mmHg)	X ± SD	79,2 ± 13,3	

Tuổi trung bình là $39,3 \pm 9,7$ tuổi, tuổi nhỏ nhất là 24 tuổi và lớn nhất là 66 tuổi. Nữ giới chiếm đa số với tỷ lệ 77,3% và tỷ lệ nam giới thấp hơn là 22,7%. Tỷ lệ có hút thuốc chiếm 6,1%. BMI ước tính trung bình của cán bộ nhân viên tại Bệnh viện là $23,1 \pm 3,7$ kg/m². Tỷ lệ nhân viên có tình trạng suy dinh

dưỡng có BMI < 18,5 là 7,7%, BMI bình thường chiếm 45,9% và tỷ lệ thừa cân-béo phì có BMI ≥ 23 là 46,4%. Huyết áp tâm thu trung bình là $79,2 \pm 13,3$ mmHg. Một số đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân được trình bày chi tiết trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm của một số xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm	X ± SD
Glucose (mmol/L)	$4,5 \pm 0,7$
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	$5,5 \pm 1,1$
Triglyceride (mmol/L)	$1,7 \pm 1,2$
HDL-C (mmol/L)	$1,5 \pm 0,3$
LDL-C (mmol/L)	$3,1 \pm 0,9$

Bảng 2 cho thấy, Glucose trung bình là $4,5 \pm 0,7$ mmol/L (với 4/181 nhân viên có chỉ số glucose ≥ 7 mmol), cholesterol toàn phần trung bình là $5,5 \pm 1,1$ mmol/L, triglyceride trung bình là $1,7 \pm 1,2$ mmol/L, HDL-C trung bình là $1,5 \pm 0,3$ mmol/L và LDL-C trung bình là $3,1 \pm 0,9$ mmol/L.

3.2. Đặc điểm rối loạn chuyển hóa lipid máu**Bảng 3. Đặc điểm rối loạn lipid máu**

Chỉ số Lipid máu	n	%
Cholesterol toàn phần (mmol/L)	103	56,9
Triglyceride (mmol/L)	41	22,7
HDL-C (mmol/L)	4	2,2
LDL-C (mmol/L)	64	35,4

Tăng cholesterol toàn phần phổ biến nhất trong các rối loạn còn lại chiếm 56,9%; sau đó là tăng LDL-C và triglyceride với tỷ lệ tương ứng là 35,4% và 22,7%, giảm HDL-C có tỷ lệ rối loạn thấp nhất là 2,2%.

Bảng 4. Tỷ lệ rối loạn theo số lượng thành phần lipid

Số lượng chỉ số bilan lipid máu	n	%
0 chỉ số	66	36,5
1 chỉ số	34	18,8
2 chỉ số	65	35,9
3 chỉ số	16	8,8
4 chỉ số	0	0
Tổng	181	100

Tỷ lệ nhân viên không bị rối loạn chuyển hóa lipid máu chỉ chiếm 36,5%. Tỷ lệ nhân viên có rối loạn 2 chỉ số là phổ biến nhất chiếm 35,9%, rối loạn chỉ 1 chỉ số chiếm 18,8%; rối loạn 3 chỉ số chiếm 8,8%, không có trường hợp nào rối loạn cả 4 chỉ số. Như vậy, có hơn một nửa cán bộ nhân viên bị rối loạn lipid máu với tỷ lệ rối loạn lipid máu chung là 63,5%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu với BMI

Đặc điểm		Rối loạn lipid máu				Tổng	P, OR
		Có		Không			
		n	%	n	%		
BMI	≤ 22,9	52	45,2	45	68,2	97	P = 0,03
	≥ 23	63	54,8	21	31,8	84	OR = 2,59

Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm thừa cân-béo phì có BMI ≥ 23 chiếm 54,8%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có BMI ≤ 22,9 chiếm 45,2% (P < 0,05).

3.3. Phân tầng nguy cơ tim mạch**Bảng 6. Phân tầng nguy cơ tim mạch của cán bộ y tế**

Phân tầng nguy cơ tim mạch	n	%
Chưa xếp loại (< 30 tuổi)	27	14,9
Nguy cơ thấp	150	82,9
Nguy cơ trung bình	4	2,2
Nguy cơ cao	0	0
Tổng	181	100
X ± SD (%)	1,3 ± 2,6% [0-15,6]	

Điểm Framingham trung bình là $1,3 \pm 2,6\%$ [0-15,6]. Trong đó, phân tầng nhóm các nguy cơ như sau: chưa xếp loại là 14,9%; nguy cơ thấp chiếm 82,9%; nguy cơ trung bình chiếm 2,2% và không có trường hợp nào được xếp vào nhóm nguy cơ cao.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Đây là một trong những nghiên cứu mô tả đặc điểm tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu thực hiện trên cán bộ y tế. Nghiên cứu khảo sát trên 181 nhân viên tại Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn với độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $39,3 \pm 9,7$ tuổi; tập trung chủ yếu ở nhóm dưới 45 tuổi chiếm 75,7%; nhóm 45-59 chiếm 21,5% và trên 60 tuổi chỉ chiếm 2,8%. Tỷ lệ nam khá thấp so với tỷ lệ nữ tương ứng là 22,7% và 77,3% do bệnh viện hoạt động đặc thù trong chuyên ngành sản-phụ khoa. Tỷ lệ nhân viên có hút thuốc chiếm 6,1% và huyết áp tâm thu trung bình là $79,2 \pm 13,3$ mmHg.

Về tình trạng dinh dưỡng, tỷ lệ nhân viên có tình trạng suy dinh dưỡng theo BMI thấp nhất chiếm 7,7%; BMI bình thường chiếm 45,9% và thừa cân-béo phì chiếm 46,4%. Cán bộ nhân viên có tình trạng thừa cân-béo phì khá cao.

4.2. Đặc điểm rối loạn lipid máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có hơn một nửa cán bộ nhân viên (115/181) tương ứng với tỷ lệ 63,5% bị rối loạn lipid máu. Tỷ lệ này gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của Huỳnh Ngọc Linh và cộng sự (2016) trên 650 người từ 35 tuổi trở lên tại tỉnh Cà Mau xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu là 69,4%.

Cho đến nay hiện chưa có một báo cáo tổng quan có tính hệ thống về tỷ lệ rối loạn lipid máu ở người trưởng thành [8]. Nhưng

theo báo cáo của WHO 2008, tỷ lệ rối loạn lipid máu (được xác định khi nồng độ cholesterol toàn phần trong máu > 5 mmol/L) ở Đông Nam Á là 30,3%; Tây Thái Bình Dương 36,7%; Châu Âu 53,7% và Châu Mỹ 47,7% [7]. Theo đó, tỷ lệ rối loạn lipid máu trong nghiên cứu này cao hơn gần gấp đôi kết quả báo cáo của WHO ở khu vực Đông Nam Á chỉ là 30,3%.

Tỷ lệ rối loạn lipid máu của chúng tôi thấp hơn tỷ lệ được báo cáo trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự (2022) là 75,8%. Nguyên nhân thấp hơn là do Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự thực hiện khảo sát trên đối tượng có bệnh nền đái tháo đường type 2 với độ tuổi trung bình cao hơn 60,36 tuổi. Nhiều tác giả của các nghiên cứu trước đây ghi nhận tuổi càng cao, đái tháo đường và một số yếu tố khác thường gây tăng nồng độ lipid máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình trẻ hơn nhiều chỉ 39,3 tuổi và tỷ lệ glucose ≥ 7 mmol chỉ 2,2% mà tỷ lệ rối loạn lipid máu đã khá cao. Như vậy, tỷ lệ ghi nhận này tại Bệnh viện rất đáng được lưu ý.

Khi xét về thành phần rối loạn của lipid máu thì tăng cholesterol toàn phần là chủ yếu so với các rối loạn còn lại chiếm 56,9%; sau đó là tăng LDL-C và triglyceride với tỷ lệ tương ứng là 35,4% và 22,7%; giảm HDL-C có tỷ lệ rối loạn thấp nhất là 2,2%. Ngoại trừ cholesterol toàn phần và HDL-C, tỷ lệ của hai thành phần còn lại phù hợp với một báo cáo tổng quan của tác giả Mohamed-Syarif Mohamed-Yassin và cộng sự (2021) về tỷ lệ lưu hành các rối loạn thành phần lipid máu ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương lần lượt là tăng cholesterol toàn phần từ 9 đến 46,9%; triglyceride từ 13,9 đến 38,6; LDL-C từ 7,8 đến 47,2% và giảm HDL-C từ 10,1 đến 71,3%. Rối loạn lipid máu thường gây tăng

nồng độ triglyceride và giảm nồng độ HDL-C [3]. Do đó đã có sự khác biệt với kết quả ghi nhận của chúng tôi. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi gần tương tự với hai nghiên cứu của Huỳnh Ngọc Linh và cộng sự, Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự cho thấy rối loạn tăng cholesterol chiếm tỉ lệ cao nhất và thấp nhất là giảm HDL-C. Theo tác giả Huỳnh Ngọc Linh và cộng sự ghi nhận tỷ lệ tăng cholesterol là 41,2%; tăng triglyceride là 35,7%; tăng LDL-C là 14,3% và giảm HDL-C là 16%. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự cũng cho kết quả tương đồng với tỷ lệ tăng cholesterol chiếm tỉ lệ cao nhất (55%), tăng triglyceride (39,2%), tăng LDL-C (31,7%), thấp nhất là giảm HDL-C (22,5%). Nhiều tác giả đã lý giải sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn các thành phần trong mỗi nghiên cứu so với tỷ lệ rối loạn lưu hành thông thường là do khác biệt đặc điểm trong lựa chọn đối tượng nghiên cứu.

Rối loạn 1 chỉ số chiếm 18,8%, chủ yếu là rối loạn 2 chỉ số trở lên chiếm 44,7%. Tác giả Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự cũng cho thấy có 53,3% rối loạn 2 chỉ số lipid máu trở lên và rối loạn 1 chỉ số chiếm 22,5%. Kết quả này khác với báo cáo trong nghiên cứu của Huỳnh Ngọc Linh và cộng sự với tỷ lệ rối loạn chủ yếu là 1 chỉ số 38,8% và 2 chỉ số trở lên chiếm 30,6%. Như vậy, chúng tôi nhận thấy tùy vào đặc điểm của đối tượng nghiên cứu mà có sự khác biệt về tỷ lệ rối loạn số lượng các thành phần lipid máu.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và BMI. Tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm BMI ≥ 23 là 54,8%; nhóm BMI $< 22,9$ là 45,2%. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $P=0,003$; OR = 2,59; 95% (1,37-4,89). Như vậy, ở nhóm BMI ≥ 23 có tỷ lệ rối loạn lipid tăng xấp xỉ 2,6 lần so với nhóm BMI $<$

22,9. Nhìn chung, mối tương quan giữa rối loạn lipid máu với BMI đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2011) cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu sẽ tăng tỉ lệ thuận cùng với chỉ số BMI và đạt đỉnh khi chỉ số BMI đạt 30 kg/m² và tỷ lệ này sẽ giảm dần khi BMI ở ngưỡng trên 40 kg/m².

4.3. Phân tầng nguy cơ tim mạch

Trong nghiên cứu này, điểm Framingham trung bình tương ứng với nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm tới của cán bộ nhân viên tại Bệnh viện là $1,3 \pm 2,6\%$ thuộc nhóm nguy cơ thấp, thấp nhất là 0% và cao nhất là 15,6%. Trong đó, phân tầng nhóm các nguy cơ như sau: nguy cơ thấp chiếm 82,9%; nguy cơ trung bình chiếm 2,2% và không có trường hợp nào được xếp vào nhóm nguy cơ cao. Có 14,9% nhân viên chưa xếp loại do dưới 30 tuổi nên không thể tính được bằng ứng dụng MDCalc sử dụng cho bệnh nhân không bị đái tháo đường và tiền sử bệnh mạch vành trong độ tuổi từ 30 đến 79 tuổi.

Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự thực hiện trên bệnh nhân có độ tuổi trung bình 60,36 tuổi với tỷ lệ phân tầng nguy cơ nguy cơ tim mạch lần lượt là nguy cơ thấp 39,2%; nguy cơ trung bình 43,3%; nguy cơ cao 17,5%. Kết quả cũng khác biệt so với tác giả Vũ Văn Nga và cộng sự (2021) khảo sát trên bệnh nhân có độ tuổi trung bình 66,31 tuổi có nguy cơ rất cao 41,7%; nguy cơ cao 17,3%; nguy cơ trung bình 20,9% và nguy cơ thấp 20,1%. Điều này có thể giải thích do hai nghiên cứu trên thực hiện trên nhóm đối tượng bệnh nhân có bệnh nền đái tháo đường với nhiều yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu,... nên nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao hơn so với đối tượng cán bộ nhân viên

được khảo sát tại bệnh viện có độ tuổi trung bình trẻ hơn nhiều là 39,3 tuổi với ít yếu tố nguy cơ hơn. Tuổi càng cao là một trong những yếu tố nguy cơ có tác động rất lớn đến kết quả tính điểm Framingham được sử dụng để nhập liệu vào ứng dụng MDCalc. Điều này phù hợp với sinh lý cơ thể, khi tuổi càng cao mức độ đàn hồi của thành mạch giảm dần, kết hợp với các bệnh lý như tăng huyết áp, rối loạn lipid, đái tháo đường làm nguy cơ mắc bệnh tim mạch càng cao [9].

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 181 cán bộ nhân viên tại Bệnh viện Phụ sản Quốc Tế Sài Gòn, kết quả nghiên cứu cho thấy:

Tỷ lệ rối loạn lipid máu chung tương đối cao 63,5%; chủ yếu rối loạn lipid máu ở dạng kết hợp 2 chỉ số trở lên chiếm 44,7%. Trong đó, chủ yếu là tăng cholesterol toàn phần chiếm 56,9%; sau đó là LDL-C chiếm 35,4%; triglyceride chiếm 22,7% và thấp nhất là giảm HDL-C 2,2%. Có mối liên quan giữa tỷ lệ rối loạn lipid máu và BMI ($P < 0,05$). Khuyến cáo điều chỉnh chế độ ăn phù hợp, tăng cường vận động và điều trị (nếu có) ở cán bộ y tế có tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu.

Nguy cơ mắc bệnh tim mạch trung bình trong 10 năm tới theo thang điểm Framingham là $1,3 \pm 2,6\%$ thuộc nhóm nguy cơ thấp. Sự phân tầng nhóm các nguy cơ gồm nguy cơ thấp chiếm 82,9%; nguy cơ trung bình chiếm 2,2% và không có trường hợp nào được xếp vào nhóm nguy cơ cao (chưa xếp loại là 14,9%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huỳnh Ngọc Linh, Nguyễn Thanh Trung và cộng sự (2016)**. Đặc điểm rối loạn lipid máu và các yếu tố liên quan ở người từ 35

tuổi trở lên tại tỉnh Cà Mau năm 2015. Tạp chí Y học dự phòng, 4(177).

2. **Lê Thanh Hà và cộng sự (2023)**, Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan ở người bệnh rối loạn lipid máu tại bệnh viện trung ương quân đội 108. Khoa học điều dưỡng, tập 03, số 03, tr. 103-108.
3. **Nguyễn Văn Tuấn và Phan Thị Hà Linh (2022)**, Rối loạn lipid máu và nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 513, số 1, tr. 146-150.
4. **Trần Đình Thoan và cộng sự (2020)**, Thực trạng rối loạn chuyển hóa lipid máu ở người cao tuổi tại nông thôn Thái Bình. Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm, 16 (5), tr. 103-111.
5. **Trương Hồng Sơn và cộng sự (2022)**, Thực trạng rối loạn cholesterol máu ở người trưởng thành thừa cân béo phì độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 516, số 1, tr. 258-263.
6. **Vũ Văn Nga và cộng sự (2021)**, Dự đoán nguy cơ mắc bệnh tim mạch trong 10 năm theo thang điểm Framingham ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 505, số 1, tr. 67-72.
7. **Chao-Feng Lin và cộng sự (2018)**, Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. International Journal of Gerontology, Volume 12, Issue 1, 2-6.
8. **Mohamed-Syarif Mohamed-Yassin và cộng sự (2021)**, Global prevalence of dyslipidaemia in adult populations: a systematic review protocol. BMJ Open, 11:e049662.
9. **Tolonen H, Keil U và cộng sự (2005)**, Prevalent awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. Int J Epidemiol, 34 (1), 181-192.

TỶ SỐ BẠCH CẦU LYMPHO VÀ HDL-C HUYẾT TƯƠNG Ở CÁN BỘ VIÊN CHỨC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI NGUYÊN CÓ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

Phan Thị Tuyết Anh¹, Nguyễn Thị Hoa¹, Vũ Thị Hoài Thu¹,
Vũ Ngọc Hà¹, Nguyễn Thị Thanh Hoa¹, Đào Thị Huệ²

TÓM TẮT

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là vấn đề sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới với tình trạng viêm mạn tính. **Mục tiêu:** Xác định một số chỉ số liên quan đến bạch cầu, mối liên quan giữa tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C với một số yếu tố thuộc hội chứng chuyển hóa ở cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 478 cán bộ viên chức trường đại học Y Dược Thái Nguyên khám sức khỏe định kỳ năm 2023. **Kết quả:** Tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ HCCH ở nam là 39,6% ở nữ là 5,8%; Nhóm cán bộ mắc HCCH có số lượng bạch cầu; số lượng bạch cầu đa nhân trung tính; tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C (LHR); tỷ số bạch cầu đa nhân và lympho (NLR) và tỷ số bạch cầu mono và HDL-C (MHR) tương ứng là $7,09 \pm 1,63$; $3,97 \pm 1,32$; $2,10 \pm 0,79$; $1,92 \pm 0,73$; $0,39 \pm 0,20$ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH tương ứng là $6,64 \pm 1,82$; $3,61 \pm 1,45$; $1,71 \pm 0,57$; $1,71 \pm 0,57$; $0,32 \pm 0,14$, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Có mối tương quan

thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa chỉ số LHR; MHR với nồng độ glucose ($r=0,21$; $0,19$), triglycerid ($r=0,25$; $0,28$), HATT ($r=0,21$, $0,11$) và HATTr ($r=0,19$; $0,12$), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. **Kết luận:** Tăng số lượng bạch cầu, chỉ số LHR và MHR ở nhóm cán bộ mắc HCCH. Chỉ số LHR, MHR có tương quan thuận mức độ yếu, có ý nghĩa với nồng độ glucose, triglyceride, HATT, HATTr.

Từ khóa: Hội chứng chuyển hóa, HDL-C; LHR, MHR

SUMMARY

LYMPHOCYTE TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN RATIO IN THE STAFFS OF THAI NGUYEN UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY WITH METABOLIC SYNDROME

Metabolic syndrome (MetS), which is a global public health problem, is a state of chronic low-grade inflammation. **Objective:** Determine some indicators related to white blood cells, the relationship between lymphocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio (LHR) and clustered components of MetS. **Method:** a cross-sectional study of 478 staffs who underwent annual health check-up in 2023. **Results:** The prevalence of MetS of the staffs was 16.3%, with a rate of 39.6% in males and 5.8% in females. In the MetS having the white blood cell count; total neutrophil count; the LHR; Neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) and monocyte to high-density lipoprotein (MHR) were 7.09 ± 1.63 ;

¹Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

²Trường Cao đẳng Y tế Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa
ĐT: 0982502072

Email: hoanguyenthith74hstn@gmail.com

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

3.97±1.32; 2.10±0.79; 1.92±0.73; 0.39±0.20 respectively, which were significantly higher than the group without MetS, respectively 6.64±1.82; 3.61±1.45; 1.71±0.57; 1.71±0.57; 0.32±0.14, with a statistically significant difference ($p<0.05$). There was a significant weak correlation the LHR; MHR with glucose ($r=0.21$; 0.19), triglyceride ($r=0.25$; 0.28), systolic blood pressure ($r=0.21$; 0.11) and diastolic blood pressure ($r=0.19$; 0.12), with a statistically significant difference $p<0.05$.

Conclusion: An increase in the quantity of white blood cell count the LHR and MHR was observed in the MetS. There was a significant weak correlation between the LHR; MHR and glucose, triglycerides, SBP and DBP.

Keywords: Metabolic syndrome, HDL-C, LHR, MHR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa là tập hợp các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa bao gồm béo bụng, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tăng glucose máu. Trong kỷ nguyên của công nghiệp hóa cùng với lối sống tĩnh tại khiến cho các bệnh lý về rối loạn chuyển hóa và bệnh tim mạch ngày càng gia tăng. HCCH tiềm ẩn cho nguy cơ không chỉ bệnh mạch vành mà còn liên quan đến một số bệnh lý khác như bệnh đái tháo đường, tai biến mạch máu não [3]. Để làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh tim mạch và biến chứng của đái tháo đường, nhiều tổ chức trên thế giới như WHO, ATP III, IDF... đã đưa ra những tiêu chuẩn chẩn đoán về HCCH nhằm giúp cho các bác sĩ lâm sàng phát hiện sớm hội chứng chuyển hóa.

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu ghi nhận về tỷ lệ mắc, sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm cũng như tiến triển bệnh ở những đối tượng mắc

HCCH. Về cơ chế bệnh sinh của HCCH có một số giả thuyết khác nhau trong đó giả thuyết được chấp nhận phổ biến và rộng rãi liên quan đến kháng insulin, một số cơ chế tiềm năng liên quan đến tình trạng viêm mạn tính và stress oxy hóa. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy rằng những thay đổi các chỉ số huyết học bao gồm bạch cầu (WBC), hồng cầu (RBC) và tiểu cầu (PLT), đây là những dấu ấn của trạng thái tiền huyết khối, tiền viêm có liên quan đến HCCH [1], [2], [4].

Tác giả Chen (2019) đã nghiên cứu về tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C (LHR) ở 852 người thuộc thành phố Chu Đông, tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc trong đó có 598 người mắc HCCH và 254 người không mắc HCCH, kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa tỷ số LHR với một số yếu tố nguy cơ HCCH, tác giả đưa ra khuyến cáo tỷ số LHR có thể là một dấu hiệu viêm hữu ích để đánh giá sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của HCCH [2]. Một số chỉ số liên quan đến viêm khác như tỷ số bạch cầu đa nhân trung tính và lympho (NLR), tỷ số bạch cầu mono và HDL-C (MHR) là những yếu tố liên quan đến HCCH được ghi nhận trong một số nghiên cứu [5], [7]. Vì vậy đề tài này được thực hiện với mục tiêu: **Xác định một số chỉ số liên quan đến bạch cầu, tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C với một số yếu tố thuộc hội chứng chuyển hóa ở cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên tham gia khám sức khỏe năm 2023.

Đối tượng nghiên cứu được chia làm 2 nhóm:

Nhóm bệnh: Bao gồm tất cả cán bộ được chẩn đoán có hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III) [4].

Nhóm chứng: Bao tất cả cán bộ viên chức không mắc hội chứng chuyển hóa.

+ Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:

Nhóm bệnh: Là những người có HCCH được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn của NCEP ATP III (the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III), mắc HCCH nếu có ít nhất 3 trong 5 tiêu chuẩn dưới đây [4]:

1. Nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói $\geq 1,7\text{mmol/L}$ hay sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid huyết tương;

2. HDL-C $< 1,29\text{ mmol/L}$ (nữ); $< 1,03\text{ mmol/L}$ (nam) hay sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid huyết tương;

3. Nồng độ glucose huyết tương lúc đói $\geq 5,6\text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) hay điều trị thuốc kiểm soát glucose huyết hoặc đã được chẩn đoán đái tháo đường;

4. Tăng huyết áp tâm thu/Huyết áp tâm trương $\geq 130/85\text{mmHg}$) hay điều trị thuốc kiểm soát huyết áp hoặc đã được chẩn đoán tăng huyết áp;

5. Béo bụng (chu vi vòng bụng): nam $\geq 90\text{ cm}$, nữ $\geq 80\text{ cm}$.

Nhóm chứng: Bao gồm những người không mắc hội chứng chuyển hóa, có sự tương đồng về giới, tuổi với nhóm bệnh.

+ Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu:

Những người nghiện rượu, đang sử dụng rượu, người đang mắc bệnh xơ gan, tiền sử: viêm gan siêu vi, bệnh đường mật, túi mật...

Những người đang bị nhiễm trùng cấp và mạn tính, người mắc bệnh tự miễn, đang sử

dụng thuốc kháng viêm non_steroid hoặc corticoid. Sử dụng thuốc làm tăng đường huyết, thuốc co mạch, thuốc làm rối loạn lipid máu...

Những người không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Cách lấy mẫu bệnh phẩm: Đối tượng nghiên cứu được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói. Mẫu máu xét nghiệm hóa sinh được lấy vào ống nghiệm có chất chống đông heparin, mẫu bệnh phẩm được ly tâm lấy huyết tương và làm xét nghiệm ngay. Mẫu máu xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi được lấy vào ống nghiệm có chất chống đông EDTA, được làm xét nghiệm trong vòng 8 giờ.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 3/2023-9/2023

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên

Khoa Khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, thiết kế nghiên cứu ngang.

2.5. Thiết bị nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU400, máy xét nghiệm huyết học tự động Auto Star Diff 5.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER, hãng Mti Diagnostics GmbH - Đức cung cấp.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu: Tuổi, giới.

- Một số đặc điểm lâm sàng: Mạch, huyết áp, cân nặng, chiều cao, chỉ số BMI.

- Định lượng cholesterol_{TP}, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

- Định lượng nồng độ glucose, ure, creatinin, acid uric huyết tương.

- Xác định hoạt độ enzym GGT, ALT, AST huyết tương. gồm LHR, NLR và MHR.
- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi. Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê
- Tính một số chỉ số liên quan đến viêm y học sử dụng phần mềm Stata 10.

2.7. Xử lý số liệu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm NC	Nhóm có HCCH (n=78)	Nhóm chứng (n=400)	p
Tuổi	43,8±8,1	39,4±7,3	>0,05
≤30	0 (0)	36 (9,0)	
31-40	32 (41,0)	181 (45,3)	
41-50	24 (30,8)	142 (35,5)	
≥51	22 (28,2)	38 (10,3)	
Giới			<0,05
Nam: n (%)	59 (39,6)	90 (60,4)	
Nữ: n (%)	19 (5,8)	310 (94,2)	
HATT (mmHg)	126,8±13,7	112,5±10,7	<0,001
HATTr (mmHg)	80,7±7,2	72,5±7,4	<0,001
BMI (kg/m ²)	24,6±2,6	21,9±2,5	<0,01

Nhận xét: Tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ mắc HCCH ở nam là 39,6% cao hơn có ý nghĩa so với ở nữ là 5,8%. Nhóm cán bộ mắc HCCH có HATT, HATTr, chỉ số BMI cao hơn ($p<0,01$); độ tuổi cao hơn nhóm cán bộ không mắc HCCH ($p>0,05$). HCCH thường gặp ở nam giới hơn nữ giới ($p<0,05$).

Bảng 3.2. Một số chỉ số hóa sinh máu ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm NC	Nhóm có HCCH (n=78)	Nhóm chứng (n=400)	p
Cholesterol _{TP} (mmol/L)	5,58±1,64	4,66±0,78	<0,001
Triglycerid (mmol/L)	4,29±2,72	1,39±0,77	<0,01
HDL-C (mmol/L)	1,25±0,36	1,42±0,29	<0,001
LDL-C (mmol/L)	2,76±0,71	2,57±0,68	<0,001
Glucose (mmol/L)	6,65±1,43	5,57±0,72	<0,001
Acid uric (μmol/L)	416,3±86,3	294,2±72,4	<0,001

Nhận xét: Nhóm cán bộ mắc HCCH, nồng độ một số thành phần lipid gồm cholesterol_{TP}, triglycerid, LDL-C glucose, acid uric huyết tương cao hơn, nồng độ HDL-C thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm cán bộ không mắc HCCH.

Bảng 3.3. Một số đặc điểm huyết học và tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C huyết tương ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số	Nhóm có HCCH (n=78)	Nhóm chứng (n=400)	p
SL bạch cầu ($10^9/L$)	7,09±1,63	6,64±1,82	<0,05
SL BC trung tính ($10^9/L$)	3,97±1,32	3,61±1,45	<0,05
SL BC lympho ($10^9/L$)	2,54±0,62	2,31±0,63	>0,05
SL BC mono ($10^9/L$)	0,51±0,16	0,42±0,17	>0,05
SL hồng cầu ($10^{12}/L$)	4,72±0,59	4,74±0,56	>0,05
SL tiểu cầu ($10^9/L$)	274,0±69,5	269,8±62,0	>0,05
Tỷ số LHR	2,10±0,79	1,71±0,57	<0,01
Tỷ số NLR	1,92±0,73	1,71±0,57	<0,05
Tỷ số MHR	0,39±0,20	0,32±0,14	<0,01

Nhận xét: Nhóm cán bộ mắc HCCH, số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, tỷ số LHR, NLR và MHR cao hơn có ý nghĩa so với nhóm cán bộ không mắc HCCH. Không có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê về số lượng hồng cầu, số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu lympho, số lượng bạch cầu mono giữa nhóm cso HCCH và nhóm không mắc HCCH.

Bảng 3.4. Mối tương quan giữa tỷ số LHR/MHR với một số chỉ số liên quan đến HCCH

Chỉ số	n	r (LHR)	r (MHR)	p
Glucose (mmol/L)	478	0,21	0,19	<0,05
Triglycerid (mmol/L)	478	0,25	0,28	<0,05
HATT (mmHg)	478	0,21	0,11	<0,05
HATTr (mmHg)	478	0,19	0,12	<0,05

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa tỷ số LHR với một số chỉ số liên quan đến HCCH gồm glucose ($r=0,21$), triglycerid ($r=0,25$), HATT ($r=0,21$) và HATTr ($r=0,19$). Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa tỷ số MHR với một số chỉ số liên quan đến HCCH gồm glucose ($r=0,19$), triglycerid ($r=0,28$), HATT ($r=0,11$) và HATTr ($r=0,12$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu về bạch cầu, một số chỉ số của hiện tượng viêm và chỉ số liên quan đến HCCH ở 478 cán bộ, viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên khám sức khỏe định kỳ năm 2023, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tuổi trung bình là 40,1±7,8 (năm), tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ mắc HCCH ở nam là 39,6%, cao

hơn tỷ lệ mắc HCCH ở nữ là 5,8% ($p < 0,05$). Tỷ lệ mắc HCCH trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Su [7]. Tác giả Su (2016) nghiên cứu về mối liên quan giữa số lượng bạch cầu với một số yếu tố nguy cơ HCCH trên 18222 đối tượng khám sức khỏe định kỳ hàng năm kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $46,4 \pm 15,1$ (năm); tỷ lệ HCCH là 16,41%, tỷ lệ HCCH ở nam là 22,61%, ở nữ là 6,83% [7]. Tỷ lệ HCCH trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Chen [2], tác giả Liu [5]. Tác giả Chen (2019) đã nghiên cứu về tỷ số bạch cầu lympho và HDL-C (LHR) ở 852 người thuộc thành phố Chu Đông, tỉnh Quảng Đông, Trung Quốc trong đó có 254 (29,8%) người mắc HCCH và người không mắc HCCH 598 (70,2%) [2]. Tác giả Liu (2019) nghiên cứu một số chỉ số huyết học liên quan đến HCCH trên 34013 người trưởng thành tại Đài Loan, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc HCCH là 30,8%, tỷ lệ HCCH gặp ở nam (70,2%) cao hơn nữ (29,8%) [5]. Tỷ lệ HCCH trong nghiên cứu của tác giả Chen, tác giả Liu cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do đối tượng nghiên cứu của các tác giả trên cao tuổi hơn nghiên cứu của chúng tôi (nhóm có HCCH là $56,48 \pm 0,53$, nhóm không mắc HCCH là $47,67 \pm 0,45$ (năm) [2] hay nhóm mắc HCCH là $50,46 \pm 11,09$, nhóm không mắc HCCH là $45,56 \pm 11,08$ [5]). Tác giả Wang (2022) đã nghiên cứu về sức khỏe tim mạch trên 11956 cư dân tại vùng nông thôn ở Đông Bắc Trung Quốc trong đó có 7420 cư

dân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ cư dân mắc HCCH là 31,2%, tỷ lệ này ở nam là 20,2% thấp hơn ở nữ là 40,3% [8].

Về số lượng bạch cầu và một số chỉ số liên quan với tỷ lệ các thành phần bạch cầu, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm HCCH số lượng bạch cầu là $7,09 \pm 1,63 \times 10^9/L$, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH là $6,64 \pm 1,82 \times 10^9/L$, tỷ lệ LHR là $2,10 \pm 0,79$ so với $1,71 \pm 0,57$, $p < 0,05$, tỷ lệ NLR là $1,92 \pm 0,73$ so với $1,77 \pm 0,60$, $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của tác giả Liu cho thấy ở nhóm HCCH có số lượng bạch cầu, tỷ lệ NLR cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH (số lượng bạch cầu là $6,83 \pm 1,72$ so với $6,05 \pm 1,05$, $p < 0,01$; tỷ lệ NLR là $1,96 \pm 0,77$ so với $1,84 \pm 1,45$, $p < 0,01$) [5]. Kết quả nghiên cứu về một số chỉ số liên quan đến viêm trong nghiên cứu của Wang cho thấy ở nhóm mắc HCCH chỉ số MHR là $0,44 \pm 0,28$ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH là $0,36 \pm 0,22$, tỷ số NLR ở nhóm HCCH cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH ($1,92 \pm 1,07$ so với $1,27 \pm 0,80$, $p < 0,01$) [8].

Một số chỉ số khác như HATT, HATTr, một số đặc điểm huyết học cũng như một số chỉ số hóa sinh máu liên quan đến HCCH ở nhóm mắc HCCH cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH. Kết quả nghiên cứu này của Liu cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của tác giả Chen cho thấy: số lượng bạch cầu ở nhóm có HCCH là $7,03 \pm 0,11 \times 10^9/L$, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc

HCCH là $6,41 \pm 0,06 \times 10^9/L$, $p < 0,001$. Hơn nữa, các thành phần bạch cầu như số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu mono ở nhóm có HCCH đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm HCCH có số lượng bạch cầu đa nhân trung tính cao hơn so với nhóm không mắc HCCH, tuy nhiên số lượng bạch cầu lympho, bạch cầu mono không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm nghiên cứu. Có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Chen có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn trong nghiên cứu của Chen nên mặc dù số lượng hai thành phần bạch cầu trên ở nhóm có HCCH có xu hướng cao hơn nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Về mối tương quan giữa một số chỉ số LHR, MHR với một số chỉ số liên quan đến HCCH, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa tỷ số LHR với glucose ($r=0,21$), triglycerid ($r=0,25$), HATT ($r=0,21$) và HATTr ($r=0,19$). Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa tỷ số MHR với glucose ($r=0,19$), triglycerid ($r=0,28$), HATT ($r=0,11$) và HATTr ($r=0,12$). Kết quả nghiên cứu của Chen cho thấy có mối tương quan thuận giữa tỷ số LHR với một số yếu tố nguy cơ HCCH, tác giả đưa ra khuyến cáo tỷ số LHR có thể là một dấu hiệu viêm hữu ích để đánh giá sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của HCCH [2]. Hơn nữa, tác giả Song (2023) đã nghiên cứu về các tỷ số liên quan đến bạch

cầu như NHR (Neutrophil/high-density lipoprotein (HDL) ratio), LHR, MHR trên 216 bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: Nhóm bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng mạch máu ngoại vi và nhóm không có biến chứng mạch máu ngoại vi, kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường có biến chứng mạch máu ngoại vi các tỷ số NHR; LHR và MHR cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có biến chứng mạch máu ngoại vi. LHR và NHR là chỉ số có giá trị để dự báo biến chứng mạch máu ngoại vi ở bệnh nhân đái tháo đường [6].

V. KẾT LUẬN

- Tăng số lượng bạch cầu và chỉ số LHR, MHR ở nhóm cán bộ mắc HCCH.
- Có mối tương quan thuận mức độ yếu, có ý nghĩa giữa chỉ số LHR, MHR với nồng độ glucose, triglyceride huyết tương, HATT, HATTr.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Angkananard, T., Anothaisintawee, T., McEvoy, M., Attia, J., & Thakkinstian, A. (2018). "Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis". BioMed Research International, 2018, 1–11.
2. Chen, H., Xiong, C., Shao, X., Ning, J., Gao, P., Xiao, H., ... Zou, H. (2019). "Lymphocyte To High-Density Lipoprotein Ratio As A New Indicator Of Inflammation And Metabolic Syndrome. Diabetes", Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, Volume 12, 2117–2123.

3. **Dentali, F., Nigro, O., Squizzato, A., Gianni, M., Zuretti, F., Grandi, A. M., & Guasti, L.** (2018). "Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature". *International Journal of Cardiology*, 266, 31–37.
4. **Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP).** Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19).
5. **Liu, C.-C., Ko, H.-J., Liu, W.-S., Hung, C.-L., Hu, K.-C., Yu, L.-Y., & Shih, S.-C.** (2019). "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker of metabolic syndrome". *Medicine*, 98(43), e17537.
6. **Song Y, Zhao Y, Shu Y, Zhang L, Cheng W, Wang L, Shu M, Xue B, Wang R, Feng Z, Yin Y, Yu F and Jin S** (2023). Combination model of neutrophil to high-density lipoprotein ratio and system inflammation response index is more valuable for predicting peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients: A cross-sectional study. *Front. Endocrinol.* 14: 1100453. doi: 10.3389/fendo.2023.1100453.
7. **Su, B.-Y., Tian, C.-F., Gao, B.-L., Tong, Y.-H., Zhao, X.-H., & Zheng, Y.** (2016). "Correlation of the leucocyte count with traditional and non-traditional components of metabolic syndrome". *Postgraduate Medicine*, 128(8), 805–809.
8. **Wang P, Guo X, Zhou Y, Li Z, Yu S, Sun Y and Hua Y** (2022) "Monocyteto-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population". *Front. Endocrinol.* 13:944991.

TÌNH HÌNH HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở NHÓM CÁN BỘ ĐƯƠNG CHỨC VÀ VỀ HƯU ĐANG KHÁM VÀ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH CÀ MAU NĂM 2019-2020

Đường Thị Hồng Diệp¹, Nguyễn Thị Thanh Phương², Tô Hoàng Long³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng chuyển hóa (HCCH) bao gồm một nhóm các yếu tố nguy cơ tập hợp lại trên một người bệnh như: béo bụng, rối loạn lipid máu, đề kháng insulin, tăng đường huyết, tăng huyết áp và tiền viêm. Tỷ lệ người có hội chứng chuyển hóa ngày càng gia tăng, đặc biệt là trong nhóm cán bộ đương chức hoặc về hưu và việc điều trị các yếu tố nguy cơ là rất quan trọng, trước khi chúng gây tác hại cho sức khỏe. Sự tư vấn của người thầy thuốc diễn ra trong khoảng khắc tại cơ sở y tế trong khi việc thực hiện theo tư vấn cần phải được bệnh nhân áp dụng trong đời thường, gần như suốt cả cuộc đời của họ, vì vậy việc nắm được tình hình hội chứng chuyển hóa trong nhóm cán bộ được chăm sóc sức khỏe định kỳ tại bệnh viện là vô cùng quan trọng.

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ mắc HCCH và một số đặc điểm chung liên quan đến hội chứng chuyển hóa ở nhóm cán bộ đương chức và về hưu khám tại Khoa nội Bệnh viện đa khoa tỉnh Cà mau trong năm 2019 và 2020, nhằm đưa ra những khuyến cáo và chiến lược chăm sóc sức

khỏe cho cán bộ.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có phân tích nhằm xác định tỷ lệ, đặc điểm về hội chứng chuyển hóa.

Kết quả: Tỷ lệ mắc HCCH là 38,8%, trong đó nam nhiều hơn nữ (41,3% và 16,0%, $p < 0.001$). Nhóm trên 60 tuổi mắc HCCH nhiều hơn nhóm dưới 60 tuổi (43,4% và 33,9%, $p < 0.05$). Có 45,3% nam giới vòng bụng từ 90 cm trở lên; có 155 cán bộ giảm HDL-C trong đó 16,2% người đương chức và 24,9% người về hưu; có 402 (53,6%) người tăng glucose máu trong đó đương chức chiếm 58,6% và về hưu 48,8%.

Kết luận: tỷ lệ HCCH gia tăng theo tuổi, tỷ lệ nam mắc nhiều hơn nữ, các chỉ số hóa sinh ở nhóm đương chức và về hưu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: hội chứng chuyển hóa, cán bộ về hưu và đương nhiệm

SUMMARY

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AMONG CURRENT AND RETIRED OFFICERS RECEIVING MEDICAL CARE AT GENERAL HOSPITAL OF CA MAU PROVINCE IN 2019-2020

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a syndrome that is characterized by the simultaneous presence of symptoms such as obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension. The proportion of people with metabolic syndrome is increasing, along with the occurrence of many metabolic and cardiovascular diseases. This study evaluated the incidence of

¹*Đại học Y Dược TP.HCM*

²*Bệnh viện Thống nhất TP.HCM*

³*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Cà mau*

Chịu trách nhiệm chính: Đường Thị Hồng Diệp
ĐT: 0989369390

Email: duongthihongdiep@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 27-9-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn
Nghiem Luật

Ngày duyệt bài: 10-10-2023

MetS and the general characteristics of the current and retired officers related to MetS.

Objective and method research: Cross-sectional description study designed to determine the rate and characteristics of metabolic syndrome among officials coming to examination and treatment at the Internal Medicine Department of Ca Mau Hospital. **Results:** The incidence of MetS is 38,8%, and there are more men than women (41,2% and 16,0%, $P < 0,001$). The group over 60 years old has MetS more than the group under 60 (43,4% and 33,9%, $p < 0,05$). **Conclusion:** The rate of metabolic syndrome increases with age, with more men than women.

Keywords: metabolic syndrome, officers

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiều nghiên cứu cho thấy hội chứng chuyển hóa có mối liên quan chặt chẽ đến bệnh đái tháo đường typ 2 và bệnh tim mạch, là một yếu tố nguy cơ cao liên quan đến tử vong và tàn phế, làm tăng nguy cơ nằm viện, tăng chi phí điều trị và là một gánh nặng lớn cho gia đình người bệnh cũng như xã hội. Sự xuất hiện của HCCH có liên quan đến chế độ ăn uống, rèn luyện thể lực và yếu tố gen (7, 8).

Tại Cà Mau, chưa có nghiên cứu một cách hệ thống về tình hình hội chứng chuyển hóa của các cán bộ nguyên và đương chức thuộc diện Bệnh viện Cà Mau quản lý. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “Nghiên cứu tình hình hội chứng chuyển hóa đối với cán bộ đang khám và điều trị tại khoa nội cán bộ Bệnh viện đa khoa tỉnh Cà Mau năm 2019-2020”, với các mục tiêu sau: 1. Xác định tỷ lệ, đặc điểm của của cán bộ thăm khám tại Khoa nội cán bộ Bệnh viện đa khoa Tỉnh Cà Mau năm 2019-2020; 2. So sánh tỷ lệ mắc HCCH giữa cán bộ nguyên và đương chức, tuổi và giới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Cán bộ đương chức và hưu trí được quản lý sở khám sức khỏe và bệnh án tại Khoa nội cán bộ bệnh viện tỉnh Cà Mau.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Các đối tượng có các bệnh lý mạn tính nặng: xơ gan, suy thận mạn, các bệnh nhân dùng corticoid dài ngày (>1 tháng). Các đối tượng không thể tự đứng được. Các đối tượng từ chối tham gia nghiên cứu. Các đối tượng giảm sút trí tuệ nặng. Những người địa phương đến nơi khác trong thời gian nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành theo thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

2.4. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ. Có 750 cán bộ đủ tiêu chuẩn chọn mẫu tại Khoa nội cán bộ Bệnh viện Cà Mau trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

2.5. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: phỏng vấn trực tiếp, khám sức khỏe trực tiếp cho đối tượng nghiên cứu: xác định chỉ số nhân trắc, đo huyết áp, xét nghiệm máu.

Người mắc hội chứng chuyển hóa: được bác sĩ chuyên khoa khám và ghi nhận dựa theo đồng thuận của Hiệp hội Đái Tháo đường Quốc tế (IDF) năm 2005, một người được chẩn đoán HCCH khi có ít nhất 3 trong 5 dấu hiệu sau: tăng vòng bụng (vòng bụng ≥ 90 cm đối với nam, ≥ 80 cm đối với nữ); tăng triglycerid máu máu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), hay điều trị đặc hiệu rối loạn lipid này; Giảm HDL-Cholesterol máu < 40 mg/dl ($1,03$ mmol/l) đối với nam; < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l) đối với nữ, hoặc có điều trị đặc hiệu rối loạn lipid này; Tăng huyết áp: $\geq$

130/85 mmHg, hoặc đã điều trị tăng huyết áp được chẩn đoán trước đó; Tăng glucose máu lúc đói: ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l), hoặc HbA1C $> 6,0\%$, hoặc đái tháo đường type 2 được chẩn đoán trước đó.

2.6. Phân tích số liệu: Số liệu được kiểm tra trước khi mã hóa và nhập liệu. Thu thập số liệu bằng phần mềm Excel, xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0: Biến định tính: tính tỷ lệ phần trăm, so sánh các tỷ lệ bằng test χ^2 ; Biến định lượng: tính trung bình, so sánh các trung bình dựa vào test T.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được hội đồng y đức Đại học Y được TP HCM

chấp thuận theo QĐ số 783/HĐĐĐ- ĐHYD ngày 26/10/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Giới tính của đối tượng nghiên cứu: trong 750 đối tượng nghiên cứu có 75 cán bộ nữ (10%) và 675 cán bộ nam (90%). Tỷ lệ này phù hợp với đặc điểm cơ cấu cán bộ trong tỉnh.

3.2. Tuổi của đối tượng nghiên cứu

Tuổi tác là một trong những yếu tố liên quan tới HCCH, vì vậy chúng tôi khảo sát đặc điểm độ tuổi của nhóm cán bộ đưa vào nghiên cứu này.

Bảng 1: Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ theo giới	Chung n (%)	Nữ n (%)	Nam n (%)	p
Nhóm tuổi				
< 40	13 (1,7)	7 (9,3)	6 (0,9)	<0,001
40-49	112 (14,9)	21 (28,0)	91 (13,5)	
50-59	238 (31,7)	19 (25,3)	219 (32,4)	
60-69	216 (28,8)	17 (22,7)	199 (29,5)	
70-79	108 (14,2)	8 (10,7)	100 (14,8)	
≥ 80	63 (8,4)	3 (4,0)	60 (8,9)	
TB $\pm$ ĐLC	61,25 $\pm$ 11,90	61,83 $\pm$ 11,63	56,0 $\pm$ 12,99	
Công việc hiện tại				
Đương chức	365 (48,7)	41 (54,7)	324 (48,0)	0,273
Về hưu	385 (51,3)	34 (45,3)	351 (52,0)	
Tổng	750 (100)	75 (100)	675 (100)	

Bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình là $61,25 \pm 11,90$ tuổi, trong đó nhỏ nhất là 22 tuổi và lớn nhất là 96 tuổi; nhóm tuổi từ 50-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 31,7% và thấp nhất là nhóm tuổi dưới 40 tuổi chiếm 1,7% và sự khác biệt giữa nam và nữ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Có 48,7% đối

tượng nghiên cứu hiện còn đương chức và 51,3% đối tượng đã nghỉ hưu.

3.3. Đặc điểm béo bụng của đối tượng

Béo bụng là tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng đầu tiên một người có HCCH hay không, nên chúng tôi khảo sát đặc điểm này trong nhóm cán bộ được theo dõi.

Bảng 2: Đặc điểm béo bụng của đối tượng nghiên cứu

Vòng bụng		Chung n (%)	Đương chức n (%)	Về hưu n (%)	P
Nam	≥ 90 cm	306 (45,3)	139 (42,9)	167 (47,6)	0,223
	< 90 cm	369 (54,7)	185 (57,1)	184 (52,4)	
Nữ	≥ 80 cm	21 (28,0)	10 (24,4)	11 (32,4)	0,045
	< 80 cm	54 (72,0)	31 (75,6)	23 (67,6)	
TB ± ĐLC		89,11 ± 33,42	87,76 ± 8,91	90,39 ± 45,83	

Nghiên cứu về số đo vòng bụng ghi nhận số đo vòng bụng trung bình của nhóm nghiên cứu là 89,11 ± 33,42 cm. Có 45,3% nam giới có vòng bụng từ 90 cm trở lên (đương chức: 42,9%; về hưu: 47,6%) và 28% nữ giới có vòng bụng từ 80 cm trở lên và sự khác biệt giữa nhóm đương chức và về hưu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (24,4%

so với 32,4%).

3.4. Đặc điểm hóa sinh của nhóm đối tượng nghiên cứu

Để chẩn đoán HCCH không thể thiếu các xét nghiệm về bộ mỡ và đường huyết, chúng tôi đã thông kê các chỉ số hóa sinh này trên nhóm cán bộ được theo dõi.

Bảng 3: Các chỉ số hóa sinh máu của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ số (n=750)		Chung n (%)	Đương chức n (%)	Về hưu n (%)	P
Cholesterol	Bình thường	394 (52,5)	180 (49,3)	214 (55,6)	0,086
	Tăng	356 (47,5)	185 (50,7)	171 (44,4)	
Triglycerid	Bình thường	286 (38,1)	125 (34,2)	161 (41,8)	0,033
	Tăng	464 (61,9)	240 (65,8)	224 (58,2)	
HDL-C	Bình thường	595 (79,3)	306 (83,8)	289 (75,1)	0,003
	Giảm	155 (20,7)	59 (16,2)	96 (24,9)	
LDL-C	Bình thường	292 (38,9)	130 (35,6)	162 (42,1)	0,07
	Tăng	458 (61,1)	235 (64,4)	223 (57,9)	
Glucose	Bình thường	348 (46,4)	151 (41,4)	197 (51,2)	0,007
	Tăng	402 (53,6)	214 (58,6)	188 (48,8)	

Có 61,9% người bệnh có tăng Triglycerid (đương chức 65,8%, về hưu 58,2%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm đương chức và về hưu với $p < 0,05$; 47,5% người có tăng Cholesterol (đương chức 50,7%, về hưu 44,4%); 20,7% giảm HDL-C (đương chức 16,2%, về hưu 24,9%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đương chức và về hưu với $p < 0,05$; 61,1% có tăng LDL-C (đương chức 64,4%, về hưu 57,9%) và

53,6% người có tăng chỉ số Glucose huyết (đương chức 58,6%, về hưu 48,8%) và sự khác biệt giữa nhóm đương chức và về hưu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.5. Đặc điểm tiền sử tăng huyết áp đang điều trị liên quan đến HCCH

Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ tiếp theo của HCCH, chúng tôi khảo sát đặc điểm này trên nhóm cán bộ được đưa vào nghiên cứu.

Bảng 4: Đặc điểm tiền sử tăng huyết áp đang điều trị

Chỉ số (n=750)	Chung n (%)	Đương chức n (%)	Về hưu n (%)	P
Tăng huyết áp	285 (38,0)	95 (26,0)	190 (49,4)	<0,001

Bảng 4 cho thấy tỷ lệ tăng huyết áp chung là 38,0% và sự khác biệt giữa nhóm cán bộ đương chức và về hưu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.6. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu liên quan đến hội chứng chuyển hóa: (Tiêu chuẩn chẩn đoán của IDF

năm 2005: béo phì trung tâm cộng ít nhất thêm hai thành tố)

Để khảo sát xem liệu tuổi tác, giới tính và tình trạng đương chức hay về hưu có liên quan như thế nào đến HCCH, chúng tôi thực hiện phân tích bảng số 5.

Bảng 5: Mối liên quan giữa HCCH và đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc tính	Hội chứng chuyển hóa		OR KTC 95%	P
	Có n (%)	Không n (%)		
Công việc hiện tại				
Về hưu	167 (43,4)	218 (56,6)	1,489 (1,108 – 2,001)	0,008
Đương chức	124 (34,0)	241 (66,0)		
Giới tính				
Nam	279 (41,3)	396 (58,7)	3,699 (1,958 – 6,987)	<0,001
Nữ	12 (16,0)	63 (84,0)		
Nhóm tuổi				
Trên 60 tuổi	168 (43,4)	219 (56,6)	1,497 (1,113 – 2,012)	0,007
Dưới 60 tuổi	123 (33,9)	240 (66,1)		

Những cán bộ về hưu có tình trạng hội chứng chuyển hóa (43,4%) nhiều hơn những đối tượng đương chức (34,0%) với $OR=1,489$ và $p < 0,05$. Cán bộ nam có (41,3%) tình trạng hội chứng chuyển hóa cao hơn nữ (16,0%) với $OR=3,699$ và $p < 0,001$. Những cán bộ trên 60 tuổi có tình trạng hội chứng chuyển hóa (43,4%) nhiều hơn những cán bộ dưới 60 tuổi (33,9%) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $OR=1,497$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 750 người thuộc diện cán bộ Tỉnh ủy Cà Mau, trong đó nam chiếm 675 (90,0%), nữ chiếm

76 (10%), tỷ số nam hơn nữ là 9/1 lần. Tỷ lệ này phù hợp với đặc điểm cơ cấu cán bộ tỉnh chủ yếu nam cao hơn.

Về độ tuổi nghiên cứu, theo bảng 1 tuổi nhỏ nhất là 22, tuổi cao nhất là 96, tuổi trung bình của nghiên cứu: $61,25 \pm 11,90$. Nhóm tuổi có tỷ lệ cao nhất là 50 – 59 tuổi (31,7%) nhóm tuổi thấp nhất là dưới 40 tuổi (1,7%). Đối tượng nghiên cứu thuộc lứa tuổi 22 trở lên, lứa tuổi này có nguy cơ về thay đổi các chỉ số nhân trắc: dư cân, béo phì, tăng chu vi vòng bụng. Khi tuổi càng cao càng xuất hiện nguy cơ các rối loạn chuyển hóa, nguy cơ bệnh lý về tim mạch.

Theo đánh giá của Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế thì béo phì là nguyên nhân

chủ yếu gây tăng tỷ lệ HCCH trong cộng đồng. Tăng chu vi vòng bụng được cho là yếu tố quyết định đến sự xuất hiện HCCH. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận theo bảng 2 kết quả như sau: vòng bụng trung bình của nhóm nghiên cứu là $89,11 \pm 33,42$ cm, trong đó tỷ lệ nam có vòng bụng từ 90cm trở lên (45,3%) cao hơn tỷ lệ nữ có vòng bụng từ 80cm trở lên (28%) và giữa nhóm đương chức và về hưu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < ,05$ (24,4% so với 32,4%).

Kết quả bảng 3 về đặc điểm các chỉ số hóa sinh máu theo đương chức, về hưu của đối tượng nghiên cứu cho thấy, tăng triglycerid máu là chỉ số chiếm tỷ lệ cao nhất (61,9%), và giảm HDL-C là chỉ số thấp nhất (20,7%). Có sự khác biệt về tăng triglycerid, giảm HDL-C và tăng glucose máu có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đương chức và về hưu, trong đó ở nhóm đương chức đều có tỷ lệ cao hơn. Trong nghiên cứu của Wen J (2018) cũng nhận định rằng tăng triglycerid và giảm HDL-C trong bệnh nhân bệnh thận mạn tính (6). Từ đó có thể thấy, nhóm cán bộ đương chức là đối tượng cần được quan tâm nhiều hơn nhưng lại khó can thiệp hơn vì họ hầu như có rất ít thời gian cho các thói quen ăn uống có lợi, cho các hoạt động vận động nhẹ và trung bình. Bên cạnh đó tỷ lệ tăng huyết áp lên đến 38,8% trong nhóm người nghiên cứu, theo bảng 4 những người đã về hưu tăng huyết áp nhiều hơn so với nhóm người đương chức và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này có thể được lý giải vì tuổi càng cao tỷ lệ mắc tăng huyết áp càng nhiều.

Trong 750 cán bộ đang khám và điều trị tại Khoa nội cán bộ Bệnh viện Bạc Liêu được nghiên cứu có 291 người thuộc nhóm HCCH chiếm 38,8%, trong đó những người

về hưu có tình trạng HCCH cao hơn cán bộ đương chức (với $OR=1,489$ và $p < 0,05$) Những cán bộ trên 60 tuổi có tình trạng hội chứng chuyển hóa nhiều hơn những cán bộ dưới 60 tuổi (với $p < 0,05$ và $OR=1,497$), cán bộ nam có tình trạng HCCH cao hơn nữ (với $OR=3,699$ và $p < 0,001$) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Lại trung Tín (2021) thì tỷ lệ HCCH là 59.9% (3), sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu, tác giả Tín đã nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp, chúng tôi lại nghiên cứu trên đối tượng cán bộ. Tác giả Trần Thừa Nguyên (2023) nghiên cứu trên cộng đồng cho kết quả tỷ lệ HCCH trong người dân Việt Nam là 29,8%, nữ giới mắc HCCH nhiều hơn nam giới (36.2% so với 22.9%) (2). Kết quả của nghiên cứu ở bảng 5 cho thấy tỷ lệ HCCH những người về hưu cao hơn so với đương chức, điều này cũng phù hợp với nhận định của nhiều tác giả tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ liên quan đến HCCH, tuổi liên quan tỷ lệ thuận với hội chứng chuyển hóa (2).

V. KẾT LUẬN

Có sự khác biệt giữa nhóm đương chức và nghỉ hưu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở các chỉ số cao huyết áp, Triglycerid, HDL-C và glucose huyết thanh. Cán bộ nghỉ hưu có tỷ lệ tăng ở chỉ số cao huyết áp, triglycerid, glucose nhiều hơn cán bộ đương nhiệm.

Tỷ lệ HCCH trong cán bộ đang khám và điều trị tại khoa nội cán bộ Bệnh viện Cà Mau là 38,8%, trong đó cán bộ về hưu có tỷ lệ cao hơn cán bộ đương chức, cán bộ nam có tình trạng HCCH cao hơn nữ, tỷ lệ mắc HCCH gia tăng theo tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thành NV, Công ND, Niềm TT.** Đặc điểm Hội chứng chuyển hóa ở đối tượng cán bộ thuộc diện quản lý của Ban bảo vệ chăm sóc sức khỏe cán bộ tỉnh Bạc Liêu. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh 2013; 17(3): 104-7.
2. **Nguyễn TT, Dàng TH.** Tỷ lệ hội chứng chuyển hóa của người dân Việt Nam. Vietnam Journal of Diabetes and Endocrinology 2023(60): 5-16.
3. **Tín LT, Luận TQ, Lộc NT.** Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân cao tuổi tăng huyết áp nguyên phát khám bệnh ngoại trú tại bệnh viện tim mạch thành phố Cần Thơ năm 2020. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam 2021(93): 74-80.
4. **Saklayen MG.** The global epidemic of the metabolic syndrome. Current hypertension reports 2018; 20(2): 1-8.
5. **Bertran E, Berlie H, Taylor A, Divine G, Jaber L.** Diagnostic performance of HbA1c for diabetes in Arab vs. European populations: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine 2017; 34(2): 156-66.
6. **Wen J, Chen Y, Huang Y, Lu Y, Liu X, Zhou H, et al.** Association of the TG/HDL-C and non-HDL-C/HDL-C ratios with chronic kidney disease in an adult Chinese population. Kidney and Blood Pressure Research 2018; 42(6): 1141-54.
7. **Katano S, Nakamura Y, Nakamura A, Murakami Y, Tanaka T, Nakagawa H, et al.** Relationship among physical activity, smoking, drinking and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2010; 17(6): 644-50.
8. **Santos A-C, Ebrahim S, Barros H.** Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. Preventive medicine 2007; 44(4): 328-34.

HOẠT ĐỘ ENZYM GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE HUYẾT TƯƠNG Ở CÁN BỘ VIÊN CHỨC TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÁI NGUYÊN CÓ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

Lê Thị Hoài Ngọc¹, Nguyễn Thị Hoa¹, Đào Khánh Ly¹,
Bùi Ngọc Mai¹, Phạm Thị Quyên², Lục Đình Hương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa hoạt độ GGT huyết tương với một số yếu tố thuộc hội chứng chuyển hóa (HCCH) ở cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên 478 cán bộ viên chức trường đại học Y Dược Thái Nguyên khám sức khỏe định kỳ năm 2023. **Kết quả:** Tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ HCCH ở nam là 39,6% ở nữ là 5,8%; Hoạt độ GGT huyết tương ở nhóm mắc HCCH là $83,5 \pm 45,8$ U/L cao hơn so với nhóm không mắc HCCH là $24,3 \pm 12,1$ U/L với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$; Nhóm tăng hoạt độ GGT có nguy cơ tăng glucose huyết tương gấp 1,85 lần (95% CI: 1,27-2,69 với $p < 0,05$); tăng cholesterol_{TP} gấp 2,16 (95% CI: 1,54-3,04 với $p < 0,05$), tăng acid uric gấp 2,79 lần (95% CI: 1,90-4,10 với $p < 0,05$); tăng HATT gấp 2,89 lần (95% CI: 2,08-4,02 với $p < 0,05$); tăng HATT_r gấp 2,43 lần (95% CI: 1,71-3,47 với $p < 0,05$). **Kết luận:** Tăng hoạt độ GGT huyết tương ở nhóm mắc HCCH. Tăng hoạt độ GGT huyết

tương làm tăng nguy cơ mắc HCCH gấp 4,03 (CI: 2,95-5,50; $p < 0,05$). Hoạt độ GGT có sự tương quan thuận với chỉ số BMI, huyết áp, triglyceride, glucose và không có tương quan với nồng độ HDL-C.

Từ khóa: GGT, Hội chứng chuyển hóa, HDL-C; triglycerid

SUMMARY

PLASMA GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE ACTIVITY IN THE STAFFS OF THAI NGUYEN UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY WITH METABOLIC SYNDROME

Objective: Analyze the relationship between plasma GGT activity and clustered components of metabolic syndrome (MetS). **Method:** a cross-sectional study of 478 staffs who underwent annual health check-up in 2023. **Results:** The prevalence of MetS of the staffs was 16.3%, with a rate of 39.6% in males and 5.8% in females. Plasma GGT activity in the MetS group was statistical significantly higher (83.5 ± 45.8 U/L) compared to the non-MetS group (24.3 ± 12.1 U/L), with a statistically significant difference ($p < 0.05$). The group with elevated GGT activity had a 1.85 times higher risk of increased plasma glucose; 2.16 times higher risk of elevated total cholesterol; 3.35 times higher risk of elevated triglycerides; 2.79 times higher risk of elevated uric acid; 2.89 times higher risk of increased systolic blood pressure and 2.43 times higher risk

¹Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

²Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa

ĐT: 0982502072

Email: hoanguyenthith74hstn@gmail.com

Ngày nhận bài: 7-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

of increased diastolic blood pressure. **Conclusion:** Elevated plasma GGT activity is associated with the presence of MetS. Increased plasma GGT activity is a risk factor for MetS with an odds ratio of 4.03 (95% CI: 2.95-5.50; $p < 0.05$). GGT activity correlates positively with Body Mass Index (BMI), blood pressure, triglycerides and glucose levels, while showing no correlation with High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) concentration.

Keywords: GGT, metabolic syndrome, HDL-C; triglycerid

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là tập hợp các yếu tố nguy cơ về chuyển hóa bao gồm béo bụng, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và tăng glucose máu. Trong kỷ nguyên của công nghiệp hóa cùng với lối sống tĩnh tại khiến cho các bệnh lý về rối loạn chuyển hóa và bệnh tim mạch ngày càng gia tăng. HCCH tiềm ẩn cho nguy cơ không chỉ bệnh mạch vành mà còn liên quan đến một số bệnh lý khác như bệnh đái tháo đường, tai biến mạch máu não.

Glutathion (L-g-glutamyl-L-cysteinylglycin) là chất chống oxy hóa chính ở tế bào động vật và là một tripeptid mang nhóm thiol, chính nhóm thiol này đóng vai trò sinh học trung tâm của tế bào. Gamma glutamyl transferase (GGT) là một enzym có mặt ở huyết tương và phần lớn bề mặt của các tế bào. Enzym này liên quan đến quá trình chuyển hóa glutathion bởi tác dụng vận chuyển phần lớn glutamyl đến các thụ thể khác nhau như các acid amin và peptid. Phản ứng này tạo ra cysteinylglycin, trong tế bào sản phẩm này được sử dụng như một chất tiền thân để tái tạo glutathione. GGT được sử dụng như một marker của trạng thái stress oxy hóa. Một trong những cơ chế liên quan

đến stress oxy hóa là tăng sự vận chuyển glutathion vào trong tế bào bởi sự tăng hoạt độ của GGT, mặt khác phải duy trì nồng độ glutathione dạng khử cao trong tế bào để bù đắp lại stress oxy hóa [3]. Một số nghiên cứu đã ghi nhận, GGT huyết tương là yếu tố dự báo HCCH, đái tháo đường, tăng huyết áp và tiến triển của tăng huyết áp. GGT cũng là dấu ấn được sử dụng để đánh giá mức độ sử dụng rượu và bệnh lý về gan mật [3].

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam đã có các nghiên cứu ghi nhận về tỷ lệ mắc, sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm cũng như tiến triển bệnh ở những đối tượng mắc HCCH. Tác giả Dan (2014) đã nghiên cứu về hoạt độ enzym GGT huyết tương ở 185 người trẻ ở miền Đông Ấn Độ, kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt độ GGT huyết tương ở nhóm có HCCH cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có HCCH [4].

Tác giả Cho (2022) cho rằng có một số dấu ấn sinh học rất hữu ích để phát hiện sớm HCCH trong đó có GGT [3]. Theo ghi nhận của tác giả Jeong (2019) cho thấy giá trị cắt hoạt độ GGT dự báo HCCH ở nam là 27 U/L và ở nữ là 17 U/L. Tăng hoạt độ GGT huyết tương có thể là khởi đầu của HCCH và sự xuất hiện của bệnh tim mạch trước các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống [6]. Vì vậy đề tài này được thực hiện với mục tiêu: Phân tích mối liên quan giữa hoạt độ GGT huyết tương với một số yếu tố thuộc hội chứng chuyển hóa ở cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả cán bộ viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên tham gia khám sức khỏe năm 2023.

Đối tượng nghiên cứu được chia làm 2 nhóm:

Nhóm bệnh: Bao gồm tất cả cán bộ được chẩn đoán có hội chứng chuyển hóa theo tiêu chuẩn NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)

Nhóm chứng: Bao tất cả cán bộ viên chức không mắc hội chứng chuyển hóa.

+ **Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:**

Nhóm bệnh: Là những người có HCCH được chẩn đoán dựa theo tiêu chuẩn Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (IDF), Hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ (AHA), HCCH nếu có ít nhất 3 tiêu chuẩn dưới đây:

1. Nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói $\geq 1,7\text{mmol/L}$ hay sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid huyết tương;

2. HDL-C $< 1,29\text{ mmol/L}$ (nữ); $< 1,03\text{ mmol/L}$ (nam) hay sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid huyết tương;

3. Nồng độ glucose huyết tương lúc đói $\geq 5,6\text{ mmol/L}$ (100 mg/dL) hay điều trị thuốc kiểm soát glucose huyết hoặc đã được chẩn đoán đái tháo đường;

4. Tăng huyết áp tâm thu (HATT)/Huyết áp tâm trương (HATTr) $\geq 130/85\text{mmHg}$ hay điều trị thuốc kiểm soát huyết áp hoặc đã được chẩn đoán tăng huyết áp;

5. Béo bụng (chu vi vòng bụng): nam $\geq 90\text{ cm}$, nữ $\geq 80\text{ cm}$.

Nhóm chứng: Bao gồm những người không mắc hội chứng chuyển hóa, có sự tương đồng về giới, tuổi với nhóm bệnh.

+ **Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu:**

Những người nghiện rượu, đang sử dụng rượu, người đang mắc bệnh xơ gan, tiền sử: viêm gan siêu vi, bệnh đường mật, túi mật...

Những người đang bị nhiễm trùng cấp và mạn tính, người mắc bệnh tự miễn, đang sử dụng thuốc kháng viêm non-steroid hoặc corticoid. Sử dụng thuốc làm tăng đường huyết, thuốc co mạch, thuốc làm rối loạn lipid máu...

Những người không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Cách lấy mẫu bệnh phẩm: Đối tượng nghiên cứu được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói. Mẫu máu được ly tâm lấy huyết tương và làm xét nghiệm ngay.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 3/2023-9/2023.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

Khoa Khám bệnh Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, thiết kế nghiên cứu ngang.

2.5. Thiết bị nghiên cứu

Máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU400.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER cung cấp.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu: Tuổi, giới.

- Một số đặc điểm lâm sàng: Mạch, huyết áp, cân nặng, chiều cao, chỉ số BMI.

- Định lượng cholesterol_{TP}, triglycerid, HDL-C, LDL-C.

- Định lượng nồng độ glucose, ure, creatinin, acid uric huyết tương.

- Xác định hoạt độ enzym GGT, ALT, AST huyết tương.

2.7. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm Stata 10.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm NC	Nhóm có HCCH (n=78)	Nhóm chứng (n=400)	P
Tuổi	43,8±8,1	39,4±7,3	>0,05
≤30	0 (0)	36 (9,0)	
31-40	32 (41,0)	181 (45,3)	
41-50	24 (30,8)	142 (35,5)	
≥51	22 (28,2)	38 (10,3)	
Giới			<0,05
Nam: n (%)	59 (39,6)	90 (60,4)	
Nữ: n (%)	19 (5,8)	310 (94,2)	
HATT (mmHg)	126,8± 13,7	112,5 ±10,7	<0,001
HATTr (mmHg)	80,7±7,2	72,5±7,4	<0,001
BMI (kg/m ²)	24,6±2,6	21,9±2,5	<0,01

Nhận xét: Tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ mắc HCCH ở nam là 39,6% cao hơn có ý nghĩa so với ở nữ là 5,8%. Nhóm cán bộ mắc HCCH có HATT, HATTr, chỉ số BMI cao hơn ($p<0,01$); độ tuổi cao hơn nhóm cán bộ không mắc HCCH ($p>0,05$). HCCH thường gặp ở nam giới hơn nữ giới ($p<0,05$).

Bảng 3.2. Hoạt độ GGT và một số thành phần lipid ở nhóm nghiên cứu

Chỉ số \ Nhóm NC	Nhóm có HCCH (n=78)	Nhóm chứng (n=400)	P
AST (U/L)	26,2±8,2	23,8±10,7	>0,05
ALT (U/L)	33,5±11,7	31,3±14,5	>0,05
GGT (U/L)	83,5±45,8	24,3±12,1	<0,001
Cholesterol _{TP} (mmol/L)	5,58±1,64	4,66±0,78	<0,001
Triglycerid (mmol/L)	4,29±2,72	1,39±0,77	<0,01
HDL-C (mmol/L)	1,25±0,36	1,42±0,29	<0,001
LDL-C (mmol/L)	2,76±0,71	2,57±0,68	<0,001
Glucose (mmol/L)	6,65±1,43	5,57±0,72	<0,001
Acid uric (μmol/L)	416,3±86,3	294,2±72,4	<0,001

Nhận xét: Nhóm cán bộ mắc HCCH, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm cán bộ nồng độ một số thành phần lipid gồm không mắc HCCH. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hoạt độ ALT, AST giữa nhóm cán bộ mắc HCCH so với nhóm cán bộ HDL-C thấp hơn; hoạt độ GGT huyết tương không mắc HCCH.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tăng hoạt độ GGT với glucose, một số chỉ số lipid huyết tương và huyết áp

		Tăng		Bình thường	
		n	%	n	%
Glucose	Tăng	67	67,0	182	48,1
	Bình thường	33	33,0	196	51,9
	OR (95% CI) p	1,85 (1,27-2,69) <0,05			
Cholesterol_{TP}	Tăng	46	46,0	89	23,5
	Bình thường	54	54,0	289	76,5
	OR (95% CI) p	2,16 (1,54-3,04) <0,05			
Triglycerid	Tăng	63	63,0	98	25,9
	Bình thường	37	37,0	280	74,1
	OR (95% CI) p	3,35 (2,34-4,80) <0,05			
HDL-C	Giảm	29	29,0	280	74,1
	Bình thường	71	71,0	98	25,9
	OR (95% CI) p	0,22 (0,15-0,33) >0,05			
LDL-C	Tăng	24	24,0	62	16,4
	Bình thường	76	76,0	316	83,6
	OR (95% CI) p	1,44 (0,97-2,14) >0,05			
Acid uric	Tăng	34	34,0	46	12,2
	Bình thường	66	66,0	332	87,8
	OR (95% CI) p	2,79 (1,90-4,10) <0,05			
HATT	Tăng	35	35,0	40	10,6
	Bình thường	65	65,0	338	89,4
	OR (95% CI) p	2,89 (2,08-4,02) <0,05			
HATTr	Tăng	27	27,0	36	9,5
	Bình thường	73	73,0	342	90,5
	OR (95% CI) p	2,43 (1,71-3,47) <0,05			
HCCH	Có	44	44,0	34	9,0
	Không	56	56,0	344	91,0
	OR (95% CI) p	4,03 (2,95-5,50) <0,05			

Nhận xét: Nhóm cán bộ tăng hoạt độ GGT huyết tương có nguy cơ tăng glucose huyết tương gấp 1,85 lần; tăng cholesterol_{TP} gấp 2,16 lần; tăng triglycerid gấp 3,35 lần; tăng acid uric gấp 2,79 lần; tăng HATT gấp 2,89 lần; tăng HATTr gấp 2,43 lần và mắc HCCH gấp 4,03 lần so với nhóm cán bộ

không tăng hoạt độ GGT huyết tương, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HDL-C, LDL-C huyết tương ở nhóm cán bộ tăng hoạt độ GGT với nhóm cán bộ không tăng hoạt độ GGT huyết tương.

Bảng 3.4. Mối tương quan giữa hoạt độ GGT với glucose, một số chỉ số lipid huyết tương và huyết áp

Chỉ số	n	r	p
Glucose (mmol/L)	478	0,39	<0,05
Triglycerid (mmol/L)	478	0,47	<0,05
HDL-C (mmol/L)	478	-0,09	>0,05
HATT (mmHg)	478	0,39	<0,05
HATTr (mmHg)	478	0,34	<0,05
BMI (kg/m ²)	478	0,30	<0,05

Nhận xét: Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ trung bình giữa hoạt độ GGT với nồng độ triglycerid ($p < 0,05$); Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa hoạt độ GGT với nồng độ glucose, huyết áp và chỉ số BMI ($p < 0,05$); Có mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa hoạt độ GGT với nồng độ HDL-C ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu về hoạt độ enzym GGT và một số chỉ số liên quan đến HCCH ở 478 cán bộ, viên chức trường Đại học Y Dược Thái Nguyên khám sức khỏe định kỳ năm 2023, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: tuổi trung bình là $40,1 \pm 7,8$ (năm), tỷ lệ cán bộ mắc HCCH là 16,3%, tỷ lệ mắc HCCH ở nam là 39,6%, cao hơn tỷ lệ mắc HCCH ở nữ là 5,8% ($p < 0,05$). Tỷ lệ mắc HCCH trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Tao [7], thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Cẩm Thạch [1] và tác giả Eman [5], có thể do tuổi trung bình các đối tượng

nghiên cứu của tác giả Eman cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (24-64 tuổi so với 40-88 tuổi) hay đối tượng nghiên cứu của tác giả Nguyễn Cẩm Thạch là những đối tượng có vấn đề về sức khỏe đến khám ngoại trú [1]. Tác giả Tao (2013) nghiên cứu về hoạt độ GGT huyết tương trên 10533 người ở độ tuổi từ 20-65 tuổi, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc HCCH ở nam là 19,75%, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối tượng nữ mắc HCCH là 8,22% [7]. Tác giả Eman (2018) nghiên cứu về hoạt độ GGT huyết tương và một số chỉ số liên quan đến HCCH trên 400 đối tượng ở độ tuổi từ 40-88 tại Ấn Độ, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc HCCH là 260 đối tượng chiếm 65% [5].

Hoạt độ GGT trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm mắc HCCH là $83,5 \pm 45,8$ U/L, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng là $24,3 \pm 12,1$ U/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Dan (2014) về mối liên quan giữa hoạt độ GGT với HCCH, nghiên cứu được tiến hành trên

91 người có HCCH và 94 người bình thường, kết quả được ghi nhận hoạt độ GGT huyết tương trung bình ở nhóm có HCCH là $61,8 \pm 68,2$ U/L cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có HCCH là $43,7 \pm 51,7$ U/L [4]. Tác giả Eman ghi nhận hoạt độ GGT huyết tương ở nam giới là $66,05 \pm 11,0$ U/L, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nữ là $31,31 \pm 11,94$ U/L [5]. Giải thích cho sự thay đổi hoạt độ GGT huyết tương ở đối tượng mắc HCCH tác giả Eman cho rằng GGT là enzym tham gia vào quá trình vận chuyển các acid amin qua màng tế bào, quá trình trao đổi chất glutathione- một chất bảo vệ chống oxy hóa quan trọng đối với tế bào. Trong điều kiện stress tế bào, mức glutathion nội bào giảm làm kích thích hình thành các enzym GGT để duy trì nồng độ glutathion. GGT đóng một vai trò quan trọng để duy trì nồng độ glutathion, là chất chống oxy hóa nội bào. Tăng hoạt độ GGT có thể là dấu hiệu tăng quá trình bị oxy hóa mà ở người bị HCCH có sự gia tăng quá trình oxy hóa tế bào [6].

Về một số chỉ số liên quan đến HCCH, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm đối tượng mắc HCCH nồng độ glucose, một số chỉ số lipid huyết tương cũng như huyết áp, chỉ số BMI cao so với nhóm không mắc HCCH, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả Lê Thị Thúy và tác giả Tao [2], [7].

Tác giả Nguyễn Cẩm Thạch (2021) nghiên cứu về hoạt độ GGT huyết tương với HCCH trên 104 bệnh nhân có HCCH và 108 bệnh nhân không có HCCH đến khám và điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Kết quả nghiên cứu cho thấy: hoạt độ GGT huyết tương nhóm bệnh nhân có HCCH là $59,83 \pm 47,9$ U/L, cao hơn so với nhóm không có

HCCH là $42,09 \pm 18,21$ U/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nguy cơ mắc HCCH ở nhóm có hoạt độ GGT huyết tương tăng cao gấp 2,72 lần so với nhóm có hoạt độ GGT bình thường (95% CI 1,406 - 5,246 với $p < 0,05$) [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm cán bộ tăng hoạt độ GGT huyết tương có nguy cơ mắc HCCH gấp 4,03 lần so với nhóm cán bộ có hoạt độ GGT bình thường (95% CI: 2,95 - 5,5 với $p < 0,05$). Ở nhóm tăng hoạt độ GGT huyết tương có nguy cơ tăng glucose huyết tương gấp 1,85 lần (95% CI: 1,27-2,69 với $p < 0,05$); tăng triglycerid gấp 3,35 lần (95% CI: 2,34-4,80 với $p < 0,05$); tăng HATT gấp 2,89 lần (95% CI: 2,08-4,02 với $p < 0,05$); tăng HATT_r gấp 2,43 lần (95% CI: 1,71-3,47 với $p < 0,05$) so với nhóm cán bộ không tăng hoạt độ GGT huyết tương. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ HDL-C huyết tương ở nhóm cán bộ tăng hoạt độ GGT với nhóm cán bộ không tăng hoạt độ GGT huyết tương.

Về mối tương quan giữa hoạt độ GGT huyết tương với một số chỉ số thuộc HCCH, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ trung bình giữa hoạt độ GGT với nồng độ triglycerid ($p < 0,05$); Có mối tương quan thuận, có ý nghĩa, mức độ yếu giữa hoạt độ GGT với nồng độ glucose, huyết áp và chỉ số BMI ($p < 0,05$); Có mối tương quan nghịch mức độ yếu giữa hoạt độ GGT với nồng độ HDL-C ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lê Thị Thúy [2], [6]. Hoạt độ GGT huyết tương có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa hoạt độ GGT huyết tương với triglyceride ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Tăng hoạt độ GGT huyết tương ở nhóm cán bộ mắc HCCH.

Tăng hoạt độ GGT huyết tương làm tăng nguy cơ mắc HCCH gấp 4,03 (CI: 2,95-5,50; $p < 0,05$).

Hoạt độ GGT có sự tương quan thuận với chỉ số BMI, huyết áp, triglyceride, glucose và không có tương quan với nồng độ HDL-C huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Cẩm Thạch, Đàm Thị Huyền Thanh, Nguyễn Văn Tuyền, Đinh Thị Thảo** (2021), “Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ gamma-glutamyl transferase huyết tương với hội chứng chuyển hóa”, Tạp chí Y dược lâm sàng 108, Tập 16 - Số 5 năm 2021, trang 157-163.
2. **Lê Thị Thúy, Ngô Thị Tuyết, Nguyễn Thị Quỳnh Nga, Hồ Thị Tuyết Thu, Nguyễn Thị Hồng Linh** (2019), “Nồng độ gamma glutamyl transferase huyết thanh và một số yếu tố liên quan ở người có hội chứng chuyển hóa đến khám tại trung tâm chẩn đoán Y khoa trường Đại học kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng năm 2018”, Tạp chí Y học dự phòng, Tập 29, số 6, trang 350-358.
3. **Cho Y, Lee S.Y** (2022), “Useful Biomarkers of Metabolic Syndrome”, International Journal of Environmental Research and Public Health, 19, 15003.
4. **Dan S, Aditya P, Banerjee P, Rahaman M, Roy H, Roy A, Jana T** (2014), “Association between gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome in young adults in Eastern India: an observational study”. Journal of Drug Delivery & Therapeutics; 2014, 4(1), pp. 66-69.
5. **Eman A** (2018), “Relationship between serum gamma glutamyl transferase activity and cardiometabolic risk factors in metabolic syndrome”. J Family Med Prim Care, 7, pp. 430-434.
6. **Jeong, H.; Baek, S.-Y.; Kim, S.W.; Park, E.-J.; Lee, J.; Kim, H.; Jeon, C.H** (2019). “C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey”. BMJ Open, 9, e029861.
7. **Tao, L., Li, X., Zhu, H., Gao, Y., Luo, Y., Wang, W., ... Guo, X.** (2013), “Association between γ -Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study of an Adult Population in Beijing”. International Journal of Environmental Research and Public Health, 10 (11), pp. 5523–5540.

KẾT QUẢ CAN THIỆP QUẢN LÝ QUÁ TRÌNH XÉT NGHIỆM TẠI CÁC BỆNH VIỆN HẠNG II TỈNH HẢI DƯƠNG NĂM 2023

Vũ Xuân Hiệu¹, Nguyễn Hùng Cường², Đinh Thị Xuyên¹,
Ngô Thị Thảo¹, Ngô Quỳnh Diệp¹, Đinh Thị Diệu Hằng¹

TÓM TẮT

Nghiên cứu: Thực trạng quản lý quá trình xét nghiệm và thực hiện các giải pháp can thiệp nâng cao chất lượng quản lý quá trình xét nghiệm của các bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp can thiệp bằng quá trình đào tạo, hướng dẫn tại chỗ về quản lý quá trình xét nghiệm trên 5 phòng xét nghiệm của 5 bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương theo Bộ tiêu chí của Quyết định 2429/QĐ-BYT. **Kết quả:** Đánh giá thực trạng công tác quản lý quá trình xét nghiệm của các bệnh viện với tổng số 57 điểm, 27 tiêu chí của chương VIII cho kết quả: Trung bình 21 điểm số điểm thấp nhất là 13 điểm, cao nhất là 27,5 điểm. Đánh giá theo tiêu chí, có 2 tiêu chí cả 5 PXN đều đạt điểm tối đa, 5 tiêu chí về nội kiểm thì cả 5 PXN đều không được điểm. Sau các hoạt động can thiệp tập trung vào các tiêu chí không được điểm và được ½ điểm, 5PXN có số điểm đồng đều, từ 43,5 điểm đến 51 điểm. Từng giai đoạn của quá trình xét nghiệm các tiêu chí được quản chặt chẽ, hiệu quả, toàn bộ quá trình xét nghiệm số lượng tiêu

chí đạt điểm tối của các PXN tăng từ 30,4% lên 77,0%.

Từ khóa: Quản lý chất lượng xét nghiệm, Quản lý quá trình xét nghiệm.

SUMMARY

A RESULTS OF INTERVENTION TO MANAGE THE TESTING PROCESS AT GRADE II HOSPITALS IN HAI DUONG PROVINCE IN 2023

Research: status of testing process management and implementation of intervention solutions to improve the quality of testing process management at Grade II Hospitals in Hai Duong province. **Research subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study combining intervention with training and guidance on the management of the testing process on 5 laboratories (PXN) of 5 Grade II Hospitals in Hai Duong province according to the set of criteria of Decision 2429/QĐ-BYT. **Results:** Assessing the current status of the management of the testing process of Hospitals with a total of 57 points, 27 criteria of Chapter VIII gave the results: On average, the lowest score of 21 points was 13 points, the highest was 27.5 points. Judging by the criteria, there are 2 criteria that all 5 PXNs get the maximum score, 5 criteria for internal testing, all 5 PXNs are not scored. After interventions that focused on non-scoring criteria and scored 1/2 points, 5PXN had an even score, ranging from 43.5 points to 51 points. At each stage of the testing process, the criteria were strictly and effectively managed, the entire testing process increased the number of

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Xuân Hiệu

Email: hieuhieu63@gmail.com

Ngày nhận bài: 15-10-2023

Người phản biện khoa học: BS. CK II Trần Hoài Nam

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

criteria reaching the dark score of PXNs increased from 30.4% to 77.0%. Keywords:

Keywords: Test Quality Management, Management of testing process

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Quản lý quá trình xét nghiệm hay chính là “đảm bảo chất lượng xét nghiệm” là một phần quan trọng nhất của hệ thống QLCLXN [6], là công việc chính của PXN bao gồm 3 giai đoạn: trước, trong và sau xét nghiệm [2], ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả, chất lượng độ tin cậy của xét nghiệm[5]. Quản lý quá trình xét nghiệm thuộc chương VIII của Bộ tiêu chí 2429 của BHYT cũng là một chương quan trọng có 27 tiêu chí và chiếm nhiều điểm nhất, 57 điểm trong tổng 268 điểm. Tuy nhiên, đây cũng là nội dung chưa được các PXN chú trọng, quan tâm. Tại Hải Dương, qua một số nghiên cứu đánh giá thực trạng của các PXN còn cho thấy vấn đề QLCLXN còn nhiều hạn chế và yếu. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài “Thực trạng và kết quả của các giải pháp can thiệp quản lý quá trình xét nghiệm tại các bệnh viện II tại tỉnh Hải Dương năm 2023” với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá thực trạng quản lý quá trình xét nghiệm của các bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương năm 2022.*

2. *Đánh giá kết quả của các giải pháp can thiệp quản lý quá trình xét nghiệm tại các bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương năm 2023.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 5 Phòng Xét nghiệm thuộc 5 bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại 5 bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương từ tháng 4/2022 đến

tháng 10/2023.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang công tác quản lý quá trình xét nghiệm tại 5 PXN năm 2022 qua đánh giá theo 27 tiêu chí của chương VIII Bộ tiêu chí theo QĐ2429/QĐ-BYT. Tổng cộng có 27 tiêu chí, điểm tối đa là 57 điểm. Tiêu chí được đánh giá là “Đạt” thì được điểm tối đa của tiêu chí đó, “Không đạt” được 0 điểm, “Đạt một phần” nhận được 1/2 số điểm của tiêu chí.

Thời gian thực hiện mục tiêu 1 trong tháng 4 và tháng 5 năm 2022.

Mục tiêu 2. Nghiên cứu can thiệp về công tác quản lý quá trình xét nghiệm. Các biện pháp can thiệp được thực hiện dựa trên phân tích SWOT về thực trạng quản lý quá trình tại từng phòng xét nghiệm. Nội dung can thiệp là các khóa tập huấn để nâng cao kiến thức và kỹ năng quản lý quá trình xét nghiệm của nhân viên các phòng xét nghiệm. Thực hiện hỗ trợ tại chỗ, bao gồm: Hướng dẫn xây dựng, tài liệu, vận hành hồ sơ trước, trong và sau của quá trình xét nghiệm, chú trọng vào các hoạt động đảm bảo chất lượng xét nghiệm. Sau can thiệp, nhóm nghiên cứu tiến hành đánh giá lại các tiêu chí theo bộ tiêu chí như đánh giá ban đầu vào năm 2023. Để đánh giá hiệu quả của quá trình can thiệp nhóm đã tính toán chỉ số hiệu quả (CSHQ) theo công thức [3]

$$CSHQ (\%) = \frac{p2-p1}{p1} \times 100$$

Trong đó:

- CSHQ (%): Chỉ số hiệu quả
- p1: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu trước can thiệp
- p2: Tỷ lệ % chỉ số nghiên cứu sau can thiệp

Thời gian nghiên cứu mục tiêu 2 từ tháng 6 đến hết tháng 10 năm 2023.

2.3. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Cỡ mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

2.4. Biến số nghiên cứu: 27 tiêu chí thuộc Chương VIII – Quyết định 2429/QĐ-BYT

2.5. Phương pháp thu thập thông tin:

Đánh giá thực trạng và sau can thiệp quản lý quá trình xét nghiệm thông qua bảng

kiểm bằng các phương pháp được quy định cụ thể trong Sổ tay đánh giá Bộ tiêu chí theo QĐ2429/QĐ-BYT của BHYT là quan sát trực tiếp, xem xét tài liệu hồ sơ, phỏng vấn trực tiếp để hoàn thiện.

2.7. Phương pháp phân tích số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 365, SPSS 20.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng quản lý quá trình tại các PXN.

Bảng 3.1. Điểm số đạt được của từng phòng xét nghiệm tại mỗi tiêu chí

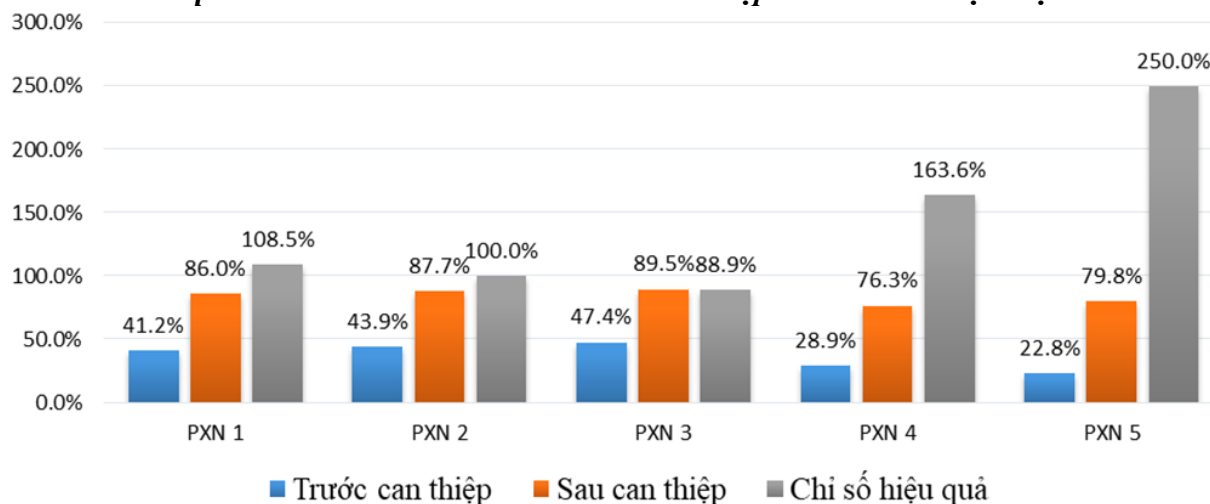
NỘI DUNG TIÊU CHÍ	Điểm số tối đa	Điểm đạt được của các PXN Trước can thiệp				
		PXN1	PXN2	PXN3	PXN4	PXN5
Giai đoạn Trước xét nghiệm						
8.1. Các mẫu XN được gửi cùng phiếu yêu cầu XN	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
8.2. Phiếu yêu cầu xét nghiệm có đầy đủ các thông tin	3.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
8.3. PXN có quy trình nhận mẫu, bao gồm đầy đủ các nội dung	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Giai đoạn Trong xét nghiệm						
8.4. PXN xây dựng và thực hiện các quy trình xét nghiệm cho các XN đang thực hiện tại PXN, quy trình XN bao gồm đầy đủ các nội dung	3.0	3.0	1.5	3.0	3.0	1.5
8.5. PXN xây dựng và thực hiện quy trình kiểm soát chất lượng	2.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.0
8.6. PXN xây dựng quy định tạm dừng trả kết quả cho khách hàng nếu kết quả nội kiểm không đạt	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0	0.0
8.7. PXN thực hiện nội kiểm ở 2 mức giá trị khác nhau cho các XN định lượng	3.0	0.0	3.0	0.0	0.0	3.0
8.8. Thực hiện nội kiểm chứng âm, chứng dương đối với các xét nghiệm định tính	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.9. Với xét nghiệm bán định lượng thực hiện mẫu nội kiểm trong bộ kit kèm theo hoặc vật liệu nội kiểm khác	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.10. Với xét nghiệm sử dụng test nhanh cần thực hiện nội kiểm định kỳ trên mẫu nội kiểm khác bao gồm cả chứng âm và chứng dương	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.11. Thực hiện nội kiểm đồng thời hoặc trước khi tiến hành xét nghiệm trên mẫu người bệnh	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

8.12. Khi kết quả nội kiểm không đạt, PXN tìm kiếm nguyên nhân và khắc phục, chỉ thực hiện tiếp XN sau khi đã hoàn thành việc khắc phục	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.13. Kết quả nội kiểm được xem xét định kỳ nhằm phát hiện và khắc phục những xu hướng ảnh hưởng tới kết quả XN	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.14. PXN xây dựng hướng dẫn thực hiện ngoại kiểm hoặc so sánh liên phòng	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
8.15. PXN có tham gia vào chương trình ngoại kiểm (EQA) hoặc so sánh liên phòng	3.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
8.16. PXN có quy định bằng văn bản, thực hiện, và lưu hồ sơ về xác nhận giá trị sử dụng/thẩm định phương pháp xét nghiệm trước khi đưa TTB hoặc sinh phẩm mới vào sử dụng.	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.17. PXN tuân thủ đúng các quy trình xét nghiệm đã xây dựng.	3.0	0.0	3.0	3.0	3.0	0.0
Giai đoạn Sau xét nghiệm						
8.18. PXN có quy trình rà soát kết quả XN trước khi trả cho khách hàng	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0
8.19. PXN có quy định để bảo đảm báo cáo kết quả và việc sao chép là chính xác, rõ ràng	1.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0
8.20. PXN thực hiện quy định về định dạng phiếu trả lời kết quả và hình thức trả kết quả	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.0
8.21. Phiếu trả kết quả có bao gồm các nội dung sau:	3.0	0.0	1.5	1.5	1.5	1.5
8.22. PXN xây dựng quy trình trả kết quả XN trong đó nêu rõ người có thẩm quyền ban hành và người nhận kết quả	3.0	1.5	1.5	1.5	0.0	0.0
8.23. PXN có quy định thực hiện việc sửa đổi kết quả xét nghiệm	2.0	1.0	0.0	2.0	0.0	0.0
8.24. Kết quả ban đầu được lưu giữ khi thực hiện các sửa đổi.	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
8.25. PXN có quy trình nhận dạng, thu thập, lưu trữ, đánh số, tiếp cận, bảo quản, và tiêu hủy mẫu sau XN an toàn	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0
8.26. PXN lưu mẫu XN sau khi đã xét nghiệm theo đúng quy định	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
8.27. PXN thực hiện tiêu hủy bệnh phẩm theo đúng quy định	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Tổng	57.0	23.5	25.0	27.0	16.5	13.0
Trung bình		21.0				

Nhận xét: Điểm trung bình của 27 tiêu chí cho 5 PXN là 21,0, có 2 tiêu chí 8.1, 8.27 đều đạt điểm tối đa, 7 tiêu chí trong đó có 5 tiêu chí về nội kiểm là 8.8, 8.9, 8.10, 8.12, 8.13 cả 5 PXN đều không được điểm.

3.2. Kết quả can thiệp quản lý quá trình xét nghiệm của 5 PXN

3.2.1. Kết quả của các PXN trước và sau khi can thiệp theo điểm số đạt được.



Hình 3.1. Kết quả trước và sau can thiệp của các PXN theo điểm số đạt được

Nhận xét: Sau quá trình can thiệp, điểm số đạt được của các PXN tăng lên với chỉ số hiệu quả khác nhau cao nhất là PXN 5 tăng từ 22,8% lên 79,8% với CSHQ 250%.

Bảng 3.1. Kết quả can thiệp theo từng giai đoạn và toàn bộ quá trình xét nghiệm

Chỉ tiêu	Trước can thiệp	Sau can thiệp	p	CSHQ
Giai đoạn Trước xét nghiệm	40,0%	66,7%	0.180	66.7%
Giai đoạn Trong xét nghiệm	24,3%	90,0%	0.001	270,5%
Giai đoạn Sau xét nghiệm	36,0%	62,0%	0.016	72.2%
Toàn bộ quá trình xét nghiệm	30,4%	77,0%	<0.001	154%

Nhận xét: Sau triển khai các biện pháp can thiệp quá trình xét nghiệm, số lượng tiêu chí được áp dụng của các PXN được tăng lên từ 30,4% lên 77,0% với chỉ số hiệu quả 154% trong đó cải thiện tốt nhất là giai đoạn trong xét nghiệm tăng lên từ 24,3% lên 90,0% với CSHQ 270,5%. Thấp nhất giai đoạn trước xét nghiệm tăng từ 40,0% lên 66,7%, CSHQ 66,7%, sự khác biệt giai đoạn trước xét nghiệm này không có ý nghĩa thống kê. Giai đoạn trong xét nghiệm số lượng các tiêu chí được áp dụng tại các PXN sự khác

biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0.001$). Giai đoạn sau xét nghiệm số lượng các tiêu chí được áp dụng tại các PXN tăng từ 36,0% lên 62,0% có ý nghĩa thống kê ($p=0.016$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thực trạng về quản lý quá trình xét nghiệm trước can thiệp tại 5 PXN thuộc 5 bệnh viện hạng II tỉnh Hải Dương

Tỉnh Hải Dương có 05 bệnh viện hạng II (là 05 bệnh viện lớn đạt đủ các tiêu chí xếp hạng do Bộ y tế quy định). Tuy nhiên, thực

trạng công tác đảm bảo chất lượng xét nghiệm (theo 27 tiêu chí trong chương VIII) của 05 bệnh viện này trước can thiệp đã bộc lộ nhiều hạn chế.

- Có 3/5 Phòng xét nghiệm không xây dựng và thực hiện quy trình kiểm soát chất lượng, không xây dựng quy định tạm dừng trả kết quả cho khách hàng. Không thực hiện nội kiểm ở 02 mức giá trị khác nhau cho các xét nghiệm định lượng.

- Cả 5/5 phòng xét nghiệm không thực hiện nội kiểm chứng âm, chứng dương đối với các xét nghiệm định tính, không thực hiện mẫu nội kiểm trong bộ kit kèm theo hoặc vật liệu nội kiểm khác.

- Số điểm đạt được tại chương VIII của 05 PXN đều không đạt một nửa theo quy định (lần lượt cho thấy số điểm của các PXN từ 1 đến 5 là : 23,5/57. 25,0/57. 27,0/57. 16,5/57. 13,0/57) và như vậy cả 05 PXN không đạt yêu cầu và không xếp mức của chương VIII.

Các nội dung chi tiết trong quá trình nghiên cứu đã chỉ ra điểm yếu của các phòng xét nghiệm thuộc 05 bệnh viện hạng II của Tỉnh Hải Dương đó chính là vai trò lãnh đạo chỉ đạo chưa kiên quyết thực hiện các quy định. Sự thiếu kiểm tra giám sát, chưa thấy hết tầm quan trọng của công tác đảm bảo chất lượng phòng xét nghiệm.

4.2. Kết quả của các giải pháp can thiệp quá trình xét nghiệm tại 05 phòng xét nghiệm

Sau 05 tháng can thiệp bằng nhiều giải pháp trực tiếp vào 05 phòng xét nghiệm thuộc 05 bệnh viện hạng II của Tỉnh Hải Dương, nhóm nghiên cứu đã đạt những kết quả tiến bộ.

Tại hình 3.1.1 cho thấy hiệu quả của các chỉ tiêu sau can thiệp tăng rõ rệt. (PXN 1 số điểm trước can thiệp chỉ đạt: 41,2%, PXN2:43,9%, PXN3: 47,4%, PXN4: 28,9%, PXN5: 22,8%). Nhưng sau can thiệp, tất cả các PXN đã tăng số điểm lần lượt: 86,0%, 87,7%, 89,5%, 76,3%, 79,8%.

Tại bảng 3.2.1 cho thấy kết quả đánh giá các giai đoạn xét nghiệm trước can thiệp của cả 05 PXN có các chỉ tiêu thực hiện là rất thấp (giai đoạn trước xét nghiệm, chỉ tiêu thực hiện đạt 40,0%, giai đoạn trong XN: 24,3%, giai đoạn sau XN: 36,0%, toàn bộ quá trình: 30,4%) Nhưng sau khi can thiệp, các chỉ tiêu thực hiện đã tăng rất rõ ràng (66,7%, 90,0%, 62,0%, 77,0%).

Kết quả nghiên cứu cho chúng ta thấy rõ ràng rằng, chất lượng xét nghiệm là việc làm thường xuyên liên tục được thực hiện bởi sự kiểm tra, giám sát thường xuyên, cùng với sự can thiệp, hướng dẫn, đào tạo, tư vấn hỗ trợ kịp thời của các chuyên gia giúp cho các phòng xét nghiệm là việc làm rất cần thiết.

Lãnh đạo quyết liệt, tư vấn kịp thời, tổ chức tốt công tác quản lý phòng xét nghiệm, thường xuyên nội kiểm và tuân thủ các quy trình, quy định của Bộ tiêu chí 2429-BYT sẽ là các công cụ giúp đảm bảo chất lượng phòng xét nghiệm.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Thực trạng Công tác quản lý quá trình xét nghiệm của các PXN thuộc bệnh viện hạng II của tỉnh Hải Dương còn nhiều hạn chế. Trung bình 21 điểm, thấp nhất là 13 điểm, cao nhất là 27,5 điểm chỉ có 2 tiêu chí toàn bộ các phòng xét nghiệm đều đạt điểm tối đa, cả 5 phòng xét nghiệm đều không

được điểm ở 7 tiêu chí trong đó có 5 tiêu chí về nội kiểm. Dựa vào những hạn chế đó lập chương trình hỗ trợ can thiệp cho từng PXN.

Sau quá trình can thiệp công tác quản lý quá trình tại các bệnh viện có sự cải thiện, PXN 1 có điểm số tăng từ 23 điểm lên 49 điểm CSHQ 108,5%. PXN 2 có điểm số tăng từ 25 điểm lên 50 điểm CSHQ 100% . PXN 3 có điểm số tăng từ 27 điểm lên 51 điểm CSHQ 88,9%. PXN 4 có điểm số tăng từ 16,5 điểm lên 43,5 điểm CSHQ 163,6%. PXN 5 có điểm số tăng từ 13 điểm lên 45,5 điểm CSHQ 250%. Từng giai đoạn của quá trình xét nghiệm các tiêu chí được quản chặt chẽ, hiệu quả. Giai đoạn trước xét nghiệm số lượng tiêu chí đạt điểm tối đa tăng từ 40,0% lên 66,7%, giai đoạn trong xét nghiệm số lượng tiêu chí đạt điểm tối đa tăng từ 24,3% lên 90,0%, giai đoạn sau xét nghiệm số lượng tiêu chí đạt điểm tối đa tăng lên từ 36,0% lên 62,0%. toàn bộ quá trình xét nghiệm số lượng tiêu chí đạt của các PXN tăng từ 30,4% lên 77,0%.

Để nghị các cơ quan quản lý Nhà nước trong lĩnh vực quản lý chất lượng phòng xét nghiệm của các địa phương cần tiếp tục kiểm tra giám sát, có giải pháp phù hợp giúp các phòng xét nghiệm làm tốt công tác quản lý chất lượng phòng xét nghiệm nói chung và quản lý quá trình xét nghiệm nói riêng. Trong đó trước mắt cần làm tốt các tiêu chí

trong chương VIII của Bộ tiêu chí 2429-Bộ Y tế. Đây là một chương mang tính cốt yếu, có giá trị cao để đảm bảo chất lượng phòng xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2015)**, " Quyết định số 5530/QĐ Ban hành Hướng dẫn xây dựng Quy trình thực hành chuẩn trong Quản lý chất lượng xét nghiệm".
2. **Phạm Thiện Ngọc và cs (2010)**, Đánh giá chất lượng những xét nghiệm hoá sinh máu tại các phòng xét nghiệm của các tuyến y tế, Đề tài cấp Bộ Y tế, năm 2010.
3. **Nguyễn Xuân Tùng (2015)**, "Thực trạng và hiệu quả can thiệp đảm bảo an toàn sinh học tại phòng xét nghiệm vi sinh", luận án tiến sỹ y học.
4. **Katayev, Alexander and Fleming, et al (2020)**, "Past, present, and future of laboratory quality control: patient-based real-time quality control or when getting more quality at less cost is not wishful thinking". 5(28), tr. 10-21037.
5. **Walker, Brandon S, Pearson, et al (2019)**, "An Analysis of Multirules for Monitoring Assay Quality Control", Laboratory Medicine. 51(1), tr. 94-98.
6. **James O and Westgard et al(2016)**, "Quality control review: implementing a scientifically based quality control system". 53(1), tr. 32-50.

ÁP DỤNG MỘT SỐ HƯỚNG DẪN CẬP NHẬT CỦA CLSI XÁC NHẬN PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG VANCOMYCIN TRONG HUYẾT TƯƠNG

Đàm Thanh Hương¹, Hoàng Thu Hà¹, Nguyễn Đức Tuấn²

TÓM TẮT

Định lượng nồng độ vancomycin trong máu có ý nghĩa quan trọng trong hiệu chỉnh liều vancomycin cho bệnh nhân nhằm đạt đích điều trị, hạn chế kháng thuốc và phòng ngừa độc tính trên thận. Trước khi áp dụng kỹ thuật định lượng trên mẫu bệnh nhân cần phải đánh giá hiệu năng của phương pháp. **Mục tiêu:** Áp dụng một số hướng dẫn cập nhật của CLSI để xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp xét nghiệm định lượng vancomycin trong huyết tương trên hệ thống máy miễn dịch tự động Architect i2000sr. **Đối tượng và phương pháp:** Độ chụm, độ đúng được đánh giá theo hướng dẫn CLSI EP15-A3, hai mức vật liệu nội kiểm (QC) được phân tích 5 lần/ngày trong 5 ngày. Khoảng tuyến tính được đánh giá dựa trên hướng dẫn mới EP06-Ed2 năm 2020. Giới hạn định lượng (LOQ) được đánh giá bằng EP17-A2 năm 2012. **Kết quả:** Trong đánh giá độ chụm và độ đúng, hệ số biến thiên (CV) phòng xét nghiệm của hai mức QC lần lượt là 2,1 và 2,3 (%), nhỏ hơn CV của nhà xuất công bố, giá trị trung bình quan sát của hai mức QC nằm trong khoảng xác nhận. LOQ là 2,5 µg/mL như công bố của nhà sản xuất. Khoảng tuyến tính được xác

nhận tại phòng xét nghiệm là 3,0- 100 µg/mL.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy phương pháp xét nghiệm vancomycin trên hệ thống máy xét nghiệm tự động Architect i2000sr có độ chụm, độ đúng, khoảng tuyến tính, LOQ chấp nhận được và có thể áp dụng tại phòng xét nghiệm.

Từ khóa: vancomycin huyết tương, xác nhận phương pháp, EP15A3, EP17-A2, EP06-Ed2.

SUMMARY

VERIFICATION OF VANCOMYCIN DETERMINATION IN HUMAN PLASMA USING UPDATED GUIDELINES FROM CLSI

Quantifying the concentration of vancomycin in plasma is crucial in tailoring the vancomycin dose for patients to achieve therapeutic goals, limit drug resistance, and prevent nephrotoxicity. It's essential to evaluate the performance of the method before clinical application. **Objectives:** Apply some updated CLSI guidelines to verify the plasma vancomycin quantitative assay on the Architect i2000sr automatic immunoassay system. **Subjects and methods:** Two levels of internal control (QC) materials were analyzed five times/day over five days. Precision and accuracy were evaluated according to CLSI EP15-A3 guidelines. Linearity was evaluated based on the updated guideline EP06-Ed2 2020, while the limits of quantification (LOQ) were determined following EP17-A2 2012. **Results:** In the assessment of precision and accuracy, the coefficient of variation (CV) for the two QC levels was 2.1% and 2.3%, respectively, which is lower than the manufacturer's claim. The

¹Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đàm Thanh Hương

ĐT: 0941235893

Email: damhuong.sp@gmail.com

Ngày nhận bài: 2-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

observed average values for the two QC levels fell within the acceptable range. Additionally, The LOQ was determined to be 2.5 µg/mL, as stated by the manufacturer. Linearity was confirmed in the range of 3.0-100 µg/mL.

Conclusion: The study shows that the vancomycin quantitative assay on the Architect i2000sr automatic testing system presents acceptable precision, accuracy, linearity, and LOQ and can be used in the laboratory

Keywords: vancomycin, method verification, EP15A3, EP17-A2, EP06-Ed2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là một loại kháng sinh thuộc nhóm glycopeptid là một trong những lựa chọn đầu tay điều trị các bệnh nhiễm khuẩn Gram dương đề kháng với betalactam, nổi bật là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) [1]. Đây là một trong những thuốc cần phải theo dõi nồng độ vì nếu nồng độ vancomycin máu thấp có thể dẫn tới thất bại điều trị cũng như thúc đẩy sự xuất hiện của vi khuẩn kháng thuốc, ngược lại nếu nồng độ vancomycin quá cao lại trở thành một yếu tố nguy cơ gây độc cho thận [2].

Trên thế giới, theo dõi nồng độ thuốc trong máu đã được ứng dụng rộng rãi để kiểm soát nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị và giảm bớt độc tính trên bệnh nhân. Tuy nhiên, tại Việt Nam, việc giám sát nồng độ thuốc trong máu ít được thực hiện tại các bệnh viện. Có rất nhiều phương pháp xét nghiệm định lượng vancomycin như miễn dịch phóng xạ (RIA), sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), các phương pháp miễn dịch như miễn dịch phân cực huỳnh quang (FPIA), miễn dịch enzym (EMIT) và miễn dịch hóa phát quang (CMIA). Tại bệnh viện chúng tôi triển khai xét nghiệm này bằng phương pháp

CMIA bởi ưu điểm là cho kết quả chính xác trong thời gian ngắn, có thể thực hiện đơn lẻ từng mẫu mà không cần đợi theo mẻ nên có thể kịp thời cung cấp kết quả cho bác sỹ điều chỉnh liều điều trị.

Trước khi triển khai một xét nghiệm, chúng tôi cần thực hiện xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp đó. Định lượng vancomycin huyết tương là một trong các xét nghiệm độc chất, vì vậy cần phải đo được nồng độ ở ngưỡng thấp hoặc rất thấp (nồng độ chất phân tích gần điểm 0). Việc xác nhận giá trị sử dụng phương pháp này cần tiến hành kiểm tra các thông số: độ chụm, độ đúng, khoảng tuyến tính và giới hạn định lượng. Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (CLSI) đã xây dựng và cập nhật liên tục các hướng dẫn về xác nhận giá trị sử dụng phương pháp xét nghiệm với quy trình kỹ thuật đơn giản nhằm tiết kiệm tối đa các nguồn lực nhưng vẫn đảm bảo tính nghiêm ngặt, có thể áp dụng trong các phòng xét nghiệm khác nhau về trang thiết bị, kỹ thuật, nhân lực.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Chất liệu nghiên cứu: Vật liệu kiểm tra chất lượng với 2 mức nồng độ QC cho xét nghiệm vancomycin (Randox), chất chuẩn xét nghiệm vancomycin (Abbott).

Hóa chất và thiết bị: Máy xét nghiệm miễn dịch tự động Architect i2000sr. Hóa chất sử dụng gồm vật liệu nội kiểm Immunoassay Premium Plus (Randox) và bộ kit hóa chất iVancomycin kèm theo chất chuẩn (Abbott).

Địa điểm và thời gian: Trung tâm xét nghiệm, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn năm 2022.

2.2. Phương pháp

Nguyên lý kỹ thuật: Xét nghiệm định lượng vancomycin huyết tương dựa trên nguyên lý miễn dịch vi hạt hóa phát quang (Chemiluminescent Microparticle Imunnoassay- CMIA), kỹ thuật miễn dịch một bước: vancomycin có trong mẫu thử sẽ gắn với kháng thể kháng vancomycin phủ trên vi hạt thuận từ và chất kết hợp vancomycin có đánh dấu acridinium (chất có

khả năng phát quang) tạo thành hỗn hợp phản ứng. Sau khi rửa, dung dịch Pre-trigger và Trigger được thêm vào hỗn hợp phản ứng để tạo phản ứng phát quang. Cường độ phát quang tỉ lệ với nồng độ vancomycin có trong mẫu thử.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm trong phòng xét nghiệm

	Xác nhận độ chụm, độ đúng	Xác nhận khoảng tuyến tính	Xác nhận giới hạn định lượng (LOQ)
Hướng dẫn của CLSI	EP15-A3 [3]	EP06-Ed2 [4]	EP17-A2 [5]
Chuẩn bị mẫu	Mẫu nội kiểm (QC) 2 mức nồng độ	Mẫu chuẩn có mức nồng độ gần giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng tuyến tính, mẫu nồng độ cao là H, mẫu nồng độ thấp là L. Pha 3 mẫu nồng độ trung gian theo tỉ lệ $3/4H+1/4L$, $2/4H+2/4L$, $1/4H+3/4L$ thu được tổng 5 mẫu	Sử dụng mẫu chuẩn, chọn mẫu bệnh nhân “no drug” coi như mẫu trắng pha thành 2 mẫu có nồng độ bằng nồng độ LOQ nhà sản xuất công bố
Thực hiện chạy mẫu	Phân tích 2 mẫu lặp lại 5 lần/ngày trong 5 ngày liên tiếp	Phân tích 5 mẫu lặp lại 2 lần trong 1 ngày	Phân tích 2 mẫu lặp lại 4 lần/ngày trong 3 ngày liên tiếp
Xử lý số liệu	- Tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn SD, hệ số biến thiên CV từ đó tính SD của phòng xét nghiệm - Tính khoảng xác nhận giá trị của phương pháp.	- Sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính bình phương nhỏ nhất có trọng số (WLS-Weighted Least squares Linear Regression Analysis), lập phương trình hồi quy, tính giá trị dự đoán của từng mẫu theo phương trình hồi quy, tính độ lệch tuyến tính và khoảng tin cậy (CI) 95% của độ lệch tuyến tính cho phép (ADL: allowable deviation from linearity).	- Tính khoảng giới hạn cho phép - Tính phần trăm số kết quả thu được nằm trong khoảng giới hạn cho phép.
Đánh giá	- Độ chụm được xác nhận khi SD của phòng xét nghiệm thấp hơn giá trị của nhà sản xuất công bố	- Khoảng tuyến tính được xác nhận khi CI 95% của độ lệch tuyến tính của tất cả các mẫu nằm trong khoảng ADL	- Với số mẫu chạy là 20- 30 mẫu thì cần 85%- 87% số kết quả nằm trong khoảng

	hoặc thấp hơn giá trị xác nhận. - Độ đúng được xác nhận khi giá trị trung bình của thực nghiệm nằm trong khoảng xác nhận của giá trị đích.		giới hạn cho phép.
--	---	--	--------------------

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm Excel 2013 và SPSS 20.0 để xử lý và phân tích số liệu.

2.3. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu thực nghiệm không có sự can thiệp trên người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xác định độ chụm theo EP15-A3

Bảng 1. Kết quả thực nghiệm xác nhận độ chụm

QC1	Nồng độ vancomycin ($\mu\text{g/mL}$)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5
Ngày 1	4,90	4,82	4,67	4,81	4,67
Ngày 2	4,74	4,57	4,58	4,66	4,60
Ngày 3	4,64	4,56	4,72	4,56	4,78
Ngày 4	4,71	4,63	4,65	4,59	4,69
Ngày 5	4,57	4,62	4,65	4,57	4,54
QC2	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5
Ngày 1	15,74	16,08	16,45	16,37	16,42
Ngày 2	15,94	15,87	16,58	15,96	16,12
Ngày 3	16,51	16,28	15,77	16,38	16,00
Ngày 4	15,55	15,94	15,32	15,35	15,88
Ngày 5	15,96	16,40	16,59	16,29	15,85

Trong kết quả thực nghiệm xác nhận độ chụm không có giá trị nào nằm ngoài dải của Grubbs'limit (QC1 Grubbs'limit = (4.38 – 4.94) $\mu\text{g/mL}$, QC2 Grubbs'limit = (14.93 – 17.19) $\mu\text{g/mL}$) vì vậy không có giá trị nào bị loại bỏ.

Bảng 2. Kết quả phân tích phương sai một chiều - ANOVA

	Nguồn biến thiên	SS	DF	MS
QC1	Giữa các lần chạy	0,094	4	0,024 (MS1)
	Trong lần chạy	0,116	20	0,006 (MS2)
	Toàn phần	0,210	24	
QC2	Giữa các lần chạy	1,349	4	0,337 (MS1)
	Trong lần chạy	1,769	20	0,088 (MS2)
	Toàn phần	3,118	24	

SS: Sum of squares; DF: Degrees of freedom; MS: Mean squares

Bảng 3. Kết quả so sánh độ chụm với công bố của nhà sản xuất

QC	Mean NSX ($\mu\text{g/mL}$)	Mean thực nghiệm ($\mu\text{g/mL}$)	N	Độ chụm PXN			
				CV Độ chụm ước tính	CV công bố NSX	Giới hạn xác nhận	Đánh giá
QC1	4,59	4,66	25	2,1%	3,1%	4,06%	Đạt
QC2	16,20	16,06	25	2,3%	3,4%	4,45%	Đạt

Nhận xét: Độ chụm ước tính của phòng xét nghiệm mức QC1 ($CV_{WL} = 2,1\%$) nhỏ hơn công bố của nhà sản xuất (3,1%) và ở mức QC2 ($CV_{WL} = 2,3\%$) cũng nhỏ hơn độ chụm công bố của nhà sản xuất (3,4%). Do

vậy, không cần thiết tính giới hạn xác nhận (Upper verification limit - UVL) cho độ chụm với thực nghiệm này.

3.2. Xác định độ đúng của xét nghiệm định lượng vancomycin

Bảng 4. Kết quả xác nhận độ đúng

Giá trị thu được	QC1	QC2
Sai số chuẩn của TB (se_x)	0,031	0,115
Sai số chuẩn của giá trị đích (se_{RM})	0	0
Sai số chuẩn kết hợp (se_c)	0,031	0,115
Bậc tự do kết hợp (df_C)	4	4
Hệ số nhân	3,50	3,50
Khoảng xác nhận ($\mu\text{g/mL}$)	4,49 – 4,69	15,8 – 16,6
Mean số liệu thực nghiệm ($\mu\text{g/mL}$)	4,66	16,06
Đánh giá	Đạt	Đạt

Nhận xét: Giá trị trung bình thực nghiệm của QC1 là 4,59 $\mu\text{g/mL}$ nằm trong khoảng xác nhận (4,49 – 4,69) $\mu\text{g/mL}$. Giá trị trung bình thực nghiệm của QC2 là 16,2 ($\mu\text{g/mL}$) nằm trong khoảng xác nhận (15,8 – 16,6) $\mu\text{g/mL}$. Độ đúng của phương pháp được xác nhận.

3.3. Xác nhận giới hạn định lượng LOQ

LOQ của nhà sản xuất công bố là 2,5 $\mu\text{g/mL}$. Theo CLIA cập nhật mới nhất vào tháng 7/2022, tổng sai số cho phép (TEa) đối với xét nghiệm vancomycin trong máu là TV $\pm 15\%$ (TV: target value).

Bảng 5. Kết quả xác nhận LOQ

Giá trị đúng				Giới hạn dưới cho phép				Giới hạn trên cho phép			
2,5 $\mu\text{g/mL}$				2,13 $\mu\text{g/mL}$				2,88 $\mu\text{g/mL}$			
Ngày	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3
Lần chạy	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3
Mẫu 1 ($\mu\text{g/mL}$)	2,17	2,16	2,29	2,21	2,13	2,17	2,21	2,22	2,15	2,2	2,12
Mẫu 2 ($\mu\text{g/mL}$)	2,32	2,33	2,19	2,17	2,33	2,39	2,5	2,47	2,16	2,15	2,16

Nhận xét: Có 87,5% (>85%) số kết quả chạy thực nghiệm nằm trong khoảng giới hạn cho phép (2,13-2,88) $\mu\text{g/mL}$. Vì vậy, giá trị LOQ được xác nhận như công bố của nhà sản xuất.

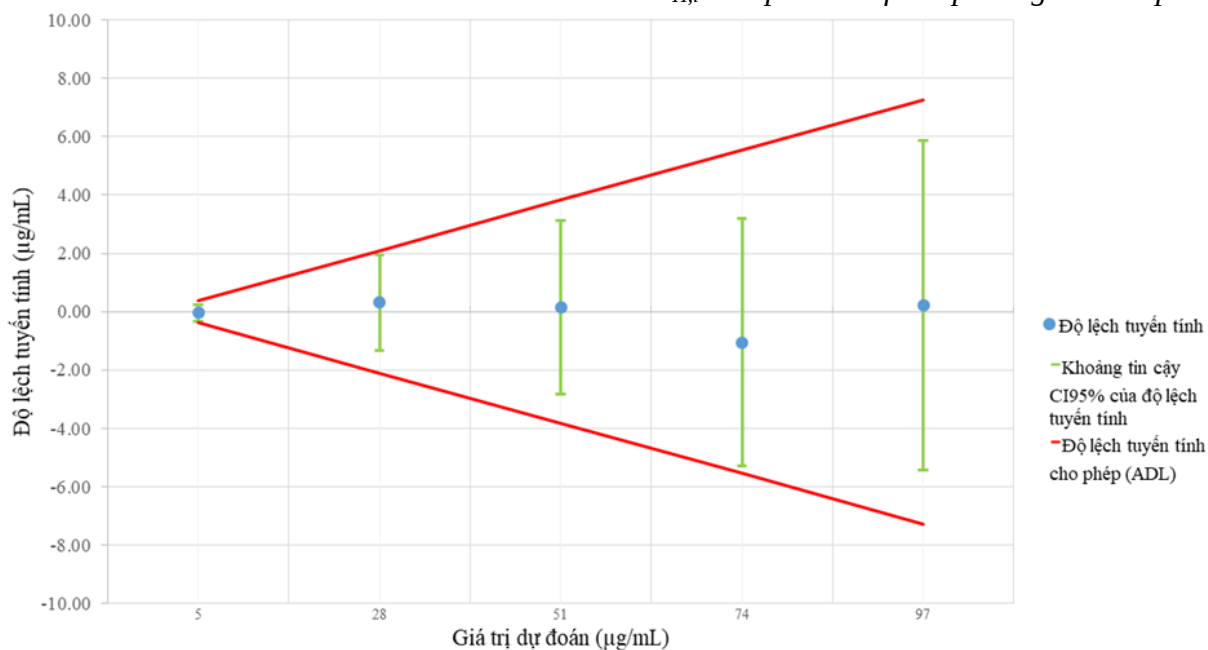
3.4. Xác nhận khoảng tuyến tính

Khoảng tuyến tính nhà sản xuất công bố là 3-100 $\mu\text{g/mL}$. Theo hướng dẫn EP06-Ed2, độ lệch tuyến tính cho phép (ADL) được đặt là 50%TEa tức là 7,5%. ADL được tính dựa trên giá trị dự đoán của từng mẫu, công thức: $\text{ADL} = \pm (\text{giá trị dự đoán} \times 7,5\%)$.

Bảng 6. Kết quả xác nhận khoảng tuyến tính

Mẫu	$P_{H,i}$	Lần chạy 1 ($\mu\text{g/mL}$)	Lần chạy 2 ($\mu\text{g/mL}$)	X ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Sigma	Trọng số (Weighted)
Mức 1	0,00	5,18	4,93	5,06	0,177	0,180	5,657
Mức 2	0,25	28,04	28,72	28,38	0,481	1,010	0,980
Mức 3	0,50	50,55	51,85	51,20	0,919	1,823	0,301
Mức 4	0,75	75,17	70,76	72,97	3,118	2,598	0,148
Mức 5	1,00	94,59	99,81	97,20	3,691	3,460	0,084
Khoảng tin cậy CI95% của độ lệch tuyến tính							
Mẫu	Giá trị dự đoán	Độ lệch tuyến tính	Giới hạn dưới	Giới hạn trên	Độ lệch tuyến tính cho phép		
Mức 1	5,10	-0,04	-0,34	0,25	$\pm 0,38$		
Mức 2	28,07	0,31	-1,34	1,96	$\pm 2,11$		
Mức 3	51,04	0,16	-2,82	3,13	$\pm 3,83$		
Mức 4	74,02	-1,05	-5,30	3,19	$\pm 5,55$		
Mức 5	96,99	0,21	-5,44	5,86	$\pm 7,27$		

$P_{H,i}$: Proportion of sample High in sample i



Nhận xét: Khoảng tin cậy CI 95% của độ lệch tuyến tính của tất cả các mẫu nằm trong khoảng ADL. Vì vậy khoảng tuyến tính của nhà sản xuất công bố được xác nhận phù hợp với phòng xét nghiệm của chúng tôi.

IV. BÀN LUẬN

Hiện nay trên thế giới cũng như Việt Nam đã áp dụng các hướng dẫn của CLSI cho việc xác nhận hiệu năng phương pháp. CLSI liên tục sửa đổi cập nhật các hướng dẫn với mục tiêu là phát triển một quy trình xác nhận phương pháp phù hợp với phòng xét nghiệm lâm sàng lớn cũng như các phòng xét nghiệm nhỏ tại phòng khám của bác sĩ, đồng thời phát triển một quy trình đủ nghiêm ngặt để đưa ra kết luận có giá trị về mặt thống kê cho các thực nghiệm xác nhận phương pháp. Trong nghiên cứu này chúng tôi áp dụng các hướng dẫn cập nhật của CLSI để tiến hành xác nhận phương pháp đối với xét nghiệm vancomycin.

Trong xác nhận độ chụm, kết quả hệ số biến thiên của xét nghiệm được chấp nhận, CV độ chụm ước tính QC1 và QC2 lần lượt là 2,3% và 2,4% nhỏ hơn CV độ chụm nhà sản xuất công bố là 3,1% và 3,4%. Thực nghiệm đánh giá độ đúng sử dụng cùng giá trị thu được từ đánh giá độ chụm. Kết quả giá trị trung bình quan sát của 2 mức QC nằm trong khoảng xác nhận (Bảng 4). Như vậy kỹ thuật định lượng vancomycin huyết tương được xác nhận về độ đúng. Hướng dẫn EP15-A3-2014 thiết kế một thực nghiệm duy nhất (giữ nguyên số ngày chạy là 5 và tăng số lần lặp lại mỗi ngày lên 5) để xác định cả độ chụm và độ đúng vì vậy đơn giản hơn, tiết kiệm được thời gian và chi phí mà vẫn đảm bảo độ tin cậy. Hơn nữa, với việc đưa ra chỉ số giới hạn xác nhận trên (UVL: Upper verification limit) đã giảm thiểu được tỷ lệ

thất bại của thực nghiệm xác nhận phương pháp theo công bố của nhà sản xuất do các lỗi tình cờ (chance alone) là khoảng 5%.

Giới hạn định lượng rất quan trọng khi cần phát hiện một lượng rất nhỏ của đại lượng đo để sàng lọc bệnh, xác định sự phơi nhiễm hoặc hiện diện của các chất độc, chất gây ung thư, tác nhân truyền nhiễm và thuốc điều trị. Theo hướng dẫn EP17-A2 2012 là bản mới nhất thay thế cho bản EP17-A 2004, thực nghiệm được thiết kế trên 1 lô thuốc thử, 1 hệ thống máy xét nghiệm, 2 mẫu ở nồng độ LOQ mục tiêu, chạy lặp lại trong 3 ngày để có được tối thiểu 20 kết quả. Tùy thuộc vào điều kiện, phòng xét nghiệm có thể thiết kế số lần chạy khác nhau. Vì vậy hướng dẫn này có thể áp dụng cho nhiều loại phòng xét nghiệm quy mô lớn, nhỏ khác nhau. Từ đó khuyến khích việc xác nhận giới hạn định lượng nhằm nâng cao chất lượng kết quả xét nghiệm.

Khoảng tuyến tính cũng là một đặc tính kỹ thuật quan trọng đối với quy trình định lượng. So với hướng dẫn CLSI EP06-A, EP06-Ed2 năm 2020 có các yêu cầu rõ ràng và hợp lý hơn trong việc lựa chọn nồng độ các mẫu tuyến tính, đồng thời phân tích và xử lý dữ liệu bằng phương pháp WLS hiệu quả, đơn giản và trực quan hơn, có thể giảm khối lượng công việc trong phòng xét nghiệm, cho phép thực hành hiệu quả hơn. Trong trường hợp CI 95% của độ lệch tuyến tính nằm ngoài ADL, kết quả thực nghiệm sẽ không được chấp nhận. Nếu nghi ngờ có lỗi kỹ thuật hoặc nguyên nhân có thể xác định được khác, phòng xét nghiệm phải thực hiện các biện pháp thực tế phù hợp (chẳng hạn như hiệu chuẩn lại, quy trình bảo dưỡng bảo trì định kỳ) để loại bỏ mọi nguyên nhân gây ra lỗi và tiến hành xác nhận lại bằng cách lặp lại thực nghiệm.

Cho đến nay, phương pháp HPLC và LC-MS là tiêu chuẩn vàng của phương pháp định lượng vancomycin nhưng quy trình thực hiện phức tạp, giá thành cao. Phương pháp CMIA được thực hiện tại phòng xét nghiệm chúng tôi là phương pháp miễn dịch được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới bởi có nhiều ưu điểm đó là thực hiện đơn giản, kết quả nhanh chóng, có độ chính xác cao và có giới hạn phát hiện thấp, mặc dù có một số ít trường hợp bị nhiễu bởi các yếu tố như globulin miễn dịch gây ảnh hưởng kết quả [6]. Đã có nghiên cứu so sánh giữa CMIA và LC-MS cho thấy nồng độ vancomycin được đo bằng 2 phương pháp này có tương quan cao [7]. Vì vậy chúng tôi lựa chọn phương pháp CMIA để định lượng vancomycin vừa đáp ứng điều kiện phòng xét nghiệm vừa đáp ứng các đặc tính kỹ thuật yêu cầu.

V. KẾT LUẬN

Các đặc tính kỹ thuật của phương pháp xét nghiệm vancomycin trên hệ thống máy xét nghiệm tự động Architect i2000sr bao gồm độ chụm, độ đúng, khoảng tuyến tính, LOQ phù hợp với công bố của nhà sản xuất và có thể áp dụng tại phòng xét nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al.** Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 2013;19(3):365-380.
2. **Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP.** Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-744.
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document EP15 – A3. Wayne, PA, USA: CLSI; 2014.
4. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures; Approved guideline – Second Edition. CLSI document EP06 – Ed2. Wayne, PA, USA: CLSI; 2020.
5. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved guideline – Second Edition. CLSI document EP17 – A2. Wayne, PA, USA: CLSI; 2012.
6. **Chen CY, Li MY, Ma LY, et al.** Precision and accuracy of commercial assays for vancomycin therapeutic drug monitoring: evaluation based on external quality assessment scheme. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;75(8):2110-2119.
7. **Nadine BA, Natália BA, Letícia L, et al.** Comparison of Vancomycin Serum Concentrations Measured by Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) and Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS) in a Group of Patients with a Wide Range of Creatinine Levels. *Lat Am J Pharm.* 2019;38(5):891-895.

SO SÁNH TIÊU CHUẨN CAP LAP VÀ ISO 15189

Lê Thị Yến¹, Nguyễn Gia Bình¹, Phan Thanh Nguyên¹

TÓM TẮT

Các phòng xét nghiệm (PXN) cần đạt được chứng chỉ công nhận từ các tổ chức chuyên ngành đặc thù để chứng minh kết quả đưa ra là tin cậy. Tại Việt Nam, các PXN bắt buộc phải tuân theo thông tư 2429 của Bộ Y Tế. Ngoài ra, các PXN cũng hướng đến các bộ tiêu chuẩn được đánh giá bởi các Hiệp hội/ Tổ chức khác đánh giá như ISO 15189, gần đây bộ tiêu chuẩn CAP cũng bắt đầu được một số PXN áp dụng.

CAP là viết tắt của hiệp hội bệnh học Mỹ với 3 chức năng chính là công nhận cấp chứng chỉ, kiểm soát chất lượng thông qua chương trình ngoại kiểm và hỗ trợ đào tạo phát triển năng lực nhân viên PXN [8].

ISO 15189 là một tiêu chuẩn toàn diện, cung cấp một cấu trúc bao quát cho các hoạt động trong phòng thí nghiệm. Nó không chỉ định cách giải quyết một yêu cầu cụ thể, trọng tâm của nó nằm ở việc khuyến khích người dùng duy trì hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả với mục tiêu cải tiến liên tục [4].

Nhìn chung, yêu cầu của CAP tập trung sâu về các quy định quy trình kỹ thuật khắt khe nhằm về mục tiêu thực hành đúng đối với tất cả xét nghiệm của PXN trong khi ISO 15189 tập trung vào quản lý quá trình và khuyến khích sự linh hoạt trong vận hành. Việc kết hợp các ưu điểm

của hai bộ tiêu chuẩn giúp quản lý chất lượng PXN một cách tốt nhất [1]. Các PXN nên cân nhắc lựa chọn các tiêu chuẩn áp dụng phù hợp với tình hình hình cụ thể của mình.

Từ khóa: CAP, ISO 15189, thông tư 2429

SUMMARY

COMPARISON OF CAP LAP AND ISO 15189 STANDARD

Laboratories need to obtain specific specialized certificates to demonstrate that their results are reliable. In Vietnam, laboratories are required to comply with Circular 2429 of the Ministry of Health. In addition, laboratories also aim to get evaluated by other Associations/Organizations such as ISO 15189. Recently, CAP standards have also begun to be applied by some laboratories.

CAP (College of American Pathologists) has three main functions: accredit, control quality through the PT/EQC (proficiency testing/external quality control) programs and support for development of laboratory staff capacity [8].

ISO 15189 is a comprehensive standard, providing an overarching structure for laboratory operations. It does not solve a particular requirement, it focuses on encouraging users to maintain an effective quality management system with the goal of continuous improvement [4].

Overall, the CAP overview and requirements focuses on rigorous technical process regulations while ISO 15189 focuses on process management and encouraging operational flexibility. Combining the advantages of both sets of standards helps manage laboratory quality in the best way [1]. However, laboratories should consider choosing applicable standards appropriate to their specific situation.

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yến

ĐT: 0385600678

Email: yenle.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 13-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

Keywords: CAP, ISO 15189, Circular 2429.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xét nghiệm hóa sinh nói riêng và cận lâm sàng nói chung ngày càng đóng vai trò quan trọng trong khám chữa bệnh. Kết quả xét nghiệm chính xác, tin cậy góp phần giúp bác sĩ lâm sàng định hướng chẩn đoán, tiên lượng và điều trị đúng. Do đó, đảm bảo chất lượng PXN là một yêu cầu vô cùng cấp thiết.

Các PXN cần đạt được chứng chỉ công nhận từ các tổ chức chuyên ngành đặc thù để chứng minh kết quả đưa ra là tin cậy. Ngoài bộ tiêu chuẩn bắt buộc của Bộ Y Tế đánh giá PXN theo thông tư 2429 đối với các PXN, các PXN cũng hướng đến các bộ tiêu chuẩn được đánh giá bởi các Hiệp hội/ Tổ chức khác đánh giá mà quen thuộc nhất là ISO 15189. Gần đây, bộ tiêu chuẩn - Hiệp hội bệnh học Mỹ cũng bắt đầu được một số PXN áp dụng. Vậy CAP là gì và có điểm gì giống và khác với ISO 15189, các PXN nên áp dụng theo bộ tiêu chuẩn nào? Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ cung cấp cho độc giả một số thông tin về tiêu chuẩn CAP bao gồm: tổng quan, điểm giống và khác nhau giữa CAP và ISO 15189.

II. TỔNG QUAN

2.1. Giới thiệu về CAP

CAP là viết tắt của hiệp hội bệnh học Mỹ (College of America pathologists) được thành lập từ năm 1946. Tiêu chuẩn CAP là bộ tiêu chuẩn chất lượng PXN Y học bắt buộc ở Mỹ với khoảng 7,500 PXN và mở rộng đánh giá các PXN ngoài Mỹ (nếu đăng kí tham gia) với khoảng 500 PXN trên toàn Thế giới. CAP có 3 chức năng chính là công nhận cấp chứng chỉ chất lượng cho PXN thông qua đánh giá bảng kiểm, kiểm soát chất lượng thông qua chương trình ngoại kiểm và hỗ trợ đào tạo phát triển năng lực

nhân viên PXN thông qua các chương trình đào tạo liên tục (CME) [1, 8].

2.2. Chức năng đánh giá

CAP có 5 chương trình công nhận với các PXN:

1. Dành cho PXN thông thường (Laboratory Accreditation Program: CAP-LAP)
2. Dành cho PXN hỗ trợ sinh sản (Reproductive Laboratory Accreditation Program)
3. Dành cho PXN pháp y (Forensic Drug Testing Program)
4. Dành cho PXN liên quan đến ngân hàng sinh học (Biorepository Accreditation Program)
5. Chương trình đánh giá công nhận CAP kết hợp với ISO15189 dành cho PXN (CAP 15189™ Accreditation Program)

Trong đó chương trình đầu tiên (CAP-LAP) là chương trình phổ biến nhất và đang có mặt tại Việt Nam. Đối với chương trình này, PXN sẽ được cung cấp các bộ bảng kiểm tùy vào đặc điểm riêng của PXN thực hiện. Chỉ khi các PXN đăng kí tham gia chương trình công nhận của CAP mới được cung cấp bộ bảng kiểm.

Bộ bảng kiểm bao gồm: tổng thể PXN, các yêu cầu chung, đánh giá Giám đốc PXN, xét nghiệm tại giường, giải phẫu bệnh, tế bào học, sinh hóa và chất độc học, miễn dịch học, xét nghiệm nước tiểu, huyết học và đông máu, truyền máu, vi sinh, bệnh học sinh học phân tử, di truyền hóa sinh lâm sàng, di truyền học tế bào, dòng chảy tế bào, ghép tạng, các dịch vụ xét nghiệm hạn chế.

Nhìn chung, các mục và nội dung yêu cầu của CAP tập trung sâu về các quy định quy trình kĩ thuật. Trong bảng kiểm, CAP chia ra các quy định riêng cho xét nghiệm waived test (các xét nghiệm đơn giản với

nguy cơ gây sai sót kết quả thấp) và non-waived test (các xét nghiệm mức độ phức tạp trung bình hoặc cao theo phân loại của cục quản lý dược phẩm Mỹ- FDA). Tương ứng các yêu cầu của waived test sẽ ít và đơn giản hơn non-waived test.

Mỗi yêu cầu thường có cấu trúc chung bao gồm: mã số yêu cầu, tên yêu cầu, mức độ yêu cầu, nội dung yêu cầu, bằng chứng, tài liệu tham khảo (nếu có).

Đối với người đánh giá, mỗi yêu cầu CAP kèm theo hướng dẫn chi tiết các bước thanh tra bao gồm: đọc quy định, quy trình hồ sơ, quan sát thực hiện, hỏi nhân viên và tìm phát hiện lỗi. PXN cũng được cung cấp bảng kiểm này để tự thanh tra.

Mỗi năm CAP sẽ bổ sung thêm các yêu cầu mới và cập nhật thay đổi các yêu cầu phiên bản mới gửi cho các PXN đăng ký chương trình của CAP.

2.3. Chức năng kiểm soát qua chương trình ngoại kiểm

CAP cung cấp công cụ ngoại kiểm ở các mảng: giải phẫu bệnh, sinh học phân tử, hóa sinh, miễn dịch, hóa sinh, vi sinh, huyết học, đông máu...

Cách đánh giá của các chương trình ngoại kiểm:

- Cung cấp mẫu ngoại kiểm cho các PXN thực hiện và so sánh với các PXN đồng đẳng (sử dụng cùng phương pháp, thiết bị).
- Đánh giá thao tác xử lý mẫu bệnh phẩm bằng các gửi mẫu sau khi xử lý trở lại CAP để được đánh giá chất lượng.
- Gửi hình ảnh hoặc case lâm sàng yêu cầu nhân viên trả lời.

Các PXN đăng ký chứng chỉ CAP phải tham gia chương trình ngoại kiểm của CAP cung cấp với những chương trình yêu cầu bắt buộc. Một số chương trình CAP không bắt buộc hoặc CAP không có chương trình ngoại

kiểm, PXN có thể lựa chọn mẫu ngoại kiểm hoặc đánh giá thay thế khác như so sánh liên phòng.

Các PXN không đăng ký chứng chỉ CAP cũng có thể đăng ký chọn chương trình ngoại kiểm của CAP. Hiện tại, hơn 23,000 PXN đăng ký chương trình ngoại kiểm của CAP [1].

2.4. Chức năng hỗ trợ

CAP có đội ngũ hỗ trợ các PXN thành viên trong các trường hợp có thắc mắc hoặc vấn đề về bảng kiểm, các chương trình ngoại kiểm, đưa ra hướng dẫn các quy trình kỹ thuật hoặc cung cấp các chương trình đào tạo webinar miễn phí hoặc các chương trình đào tạo liên tục (CME).

III. SO SÁNH CAP LAB VÀ ISO 15189

3.1. ISO 15189

ISO 15189 là bộ tiêu chuẩn yêu cầu về Chất lượng và năng lực của các PXN Y tế được Tổ chức Tiêu chuẩn hóa Quốc tế (ISO) ban hành, bộ tiêu chuẩn đã trải qua các phiên bản là: ISO 15189:2003, ISO 15189:2007, ISO 15189:2012 và cập nhật nhất là ISO 15189:2022 [4].

ISO 15189 là một tiêu chuẩn toàn diện, cung cấp một cấu trúc bao quát cho các hoạt động trong phòng thí nghiệm. Nó không chỉ định cách giải quyết một yêu cầu cụ thể, trọng tâm của nó nằm ở việc khuyến khích người dùng duy trì hệ thống quản lý chất lượng hiệu quả được tích hợp trên tất cả các bộ phận hoạt động của họ với mục tiêu cải tiến liên tục [6,7].

Nội dung của ISO 15189 được chia thành yêu cầu quản lý (tập trung vào cấu trúc, chức năng của hệ thống quản lý chất lượng và quản lý hiệu quả các hoạt động trong PXN, hệ thống chất lượng, chính sách và quy trình hướng dẫn) và yêu cầu kỹ thuật (tập trung

vào năng lực kỹ thuật và các thủ tục, quy trình liên quan), chịu ảnh hưởng của Hệ thống chất lượng thiết yếu của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm (thường gọi là 12 thành tố của PXN) [4]. Các yêu cầu kỹ thuật có nhiều mục giống CAP LAP nhưng ở dạng chung hơn. ISO 15189 giúp giảm chi phí, cho phép các phòng thí nghiệm ước tính mức tiết kiệm chi phí và lợi ích tài chính dự kiến để nhận được sự hỗ trợ của ban quản lý cấp cao và sự tham gia của các bên liên quan [2, 3, 5].

Đến năm 2015, khoảng 60 quốc gia đã đưa ISO 15189 trở thành yêu cầu bắt buộc của PXN [4]. Tại Việt Nam, ISO 15189 không bắt buộc tuy nhiên thông tư 2429 của Bộ Y Tế đưa ra bắt buộc đối với các PXN phải thực hiện theo có nhiều nét tương đồng với ISO 15189.

Việc công nhận tiêu chuẩn ISO 15189 không đáp ứng các yêu cầu theo CLIA và không thể thay thế chứng nhận dựa trên CLIA cho các PXN ở Hoa Kỳ. Do đó để đáp ứng yêu cầu cụ thể của CAP và kết hợp với ưu điểm của ISO 15189 về quản lý chất lượng PXN, bộ tiêu chuẩn CAP 15189 ra đời [4].

3.2. Điểm giống nhau của CAP LAP và ISO 15189

Đều là tổ chức cấp chứng chỉ cho PXN dựa trên đánh giá toàn diện theo bảng kiểm, định kì dưới dạng đạt hoặc không đạt và cho thời gian khắc phục trong trường hợp không đạt.

3.3. Điểm khác nhau CAP LAP và ISO 15189

Bảng 1: Những điểm khác nhau cơ bản giữa CAP LAP và ISO 15189

	CAP LAP	ISO 15189
Tính chất	Tự nguyện (ở Việt Nam) Bắt buộc (ở Mỹ)	Tự nguyện (ở cả Việt Nam và Mỹ)
Ngôn ngữ	Tiếng Anh	Tiếng Việt/ tiếng Anh
Chuyên gia đánh giá	Chỉ định của bang, là chuyên gia đồng nghiệp ở PXN khác thuộc CAP	Là chuyên gia ISO
Phạm vi yêu cầu	Tập chung vào quy trình, quy định kỹ thuật	Tập trung vào quá trình
Tần suất đánh giá	Đánh giá trực tiếp: 2 năm/ lần Tự kiểm tra: 1 năm/ lần	Đánh giá trực tiếp: 3 năm đánh giá mới, duy trì 1 năm/lần Đánh giá nội bộ: 1 năm/lần
Độ bao phủ danh mục xét nghiệm	Toàn bộ các xét nghiệm trong danh mục, PXN không được phép thực hiện xét nghiệm không đạt	Chỉ đánh giá các chỉ số PXN đăng kí
Chương trình đào tạo	Nhiều chương trình: thông qua ngoại kiểm, CME...	Không sẵn có
Hỗ trợ	Trao đổi thường xuyên (ngoại kiểm, CME, bảng kiểm)	Không sẵn có
Bảng kiểm	Có cả phần chung và phần riêng cho từng chuyên ngành, số lượng nhiều và chi tiết hơn	Chung cho các chuyên ngành

Một số so sánh chi tiết của CAP LAB và ISO 15189:

Về xác nhận giá trị sử dụng:

- ISO 15189:

Thực hiện hàng năm với mỗi chỉ tiêu đăng kí: độ không bảo đảm đo, độ đúng, độ chụm (lặp lại, tái lặp), LOQ, tuyến tính, khoảng tham chiếu

- CAP:

Thực hiện với tất cả các xét nghiệm (trừ waived test) khi đưa vào sử dụng và khi có sự thay đổi lớn (máy, phương pháp...). Ngoài ra cần xác nhận khoảng tuyến tính, đường chuẩn mỗi 6 tháng (trừ xét nghiệm có đường chuẩn từ 4 điểm trở lên).

Bảng 2: Các yêu cầu về xác nhận giá trị sử dụng theo CAP

	Xác nhận phương pháp (Verification)	Thẩm định phương pháp (Validation)
Trường hợp áp dụng	Các xét nghiệm được công nhận (FDA, CE...)	Các xét nghiệm/ quy trình PXN tự phát triển hoặc đã được công nhận nhưng có sự thay đổi
Các thông số	Độ đúng (accuracy)	
	Độ chụm (precision)	
	Khoảng báo cáo (reportable range): khoảng tuyến tính + giá trị pha loãng	
	Xác nhận khoảng tham chiếu (20 điểm)	Thiết lập khoảng tham chiếu (120 điểm)
		Độ nhạy phân tích (LOD)
		Độ đặc hiệu phân tích (phản ứng chéo, yếu tố nhiễu...)

CAP quy định chi tiết về các mục cần thực hiện, các loại mẫu dùng để xác nhận giá trị sử dụng tuy nhiên cách thức thực hiện cụ thể là do mỗi PXN quyết định trên sự phê duyệt của giám đốc PXN.

Về nội kiểm (QC):

ISO 15189 yêu cầu QC trước khi thực hiện xét nghiệm tuy nhiên không quy định tần suất QC và xem xét cụ thể.

CAP yêu cầu tần suất thực hiện và xem xét kết quả QC tối thiểu rõ ràng. Nếu giảm tần suất QC cần xây dựng kế hoạch kiểm soát chất lượng riêng từng xét nghiệm nhưng phải đảm bảo tối thiểu theo yêu cầu của nhà sản xuất.

Về ngoại kiểm:

ISO 15189 không cung cấp mẫu ngoại kiểm, CAP bắt buộc các PXN thành viên

tham gia một số chương trình ngoại kiểm mà họ quy định.

Ưu điểm của CAP là giám sát chặt chẽ chất lượng từng xét nghiệm và năng lực nhân viên (nếu 3 kì liên tục không đạt, PXN buộc phải dừng xét nghiệm đó), cung cấp đa dạng chương trình ngoại kiểm và kết quả so sánh với PXN đồng đẳng đặc trưng cho từng hệ thống, phương pháp.

CAP có nhược điểm là giá thành cao, tần suất ít (2-3 chu kì/năm), điều kiện vận chuyển ảnh hưởng nhiều chất lượng mẫu ngoại kiểm, kết quả chỉ đưa ra đạt hoặc không đạt mà không có mức độ. Ngoài ra, do đa số đánh giá so sánh với các PXN đồng đẳng, các chương trình có ít PXN tham gia (<10 PXN) CAP yêu cầu tự xem xét mà không cung cấp kết quả chuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **CAP.** 2022 CAP annual report. CAP.org. 2022.
2. **Carlson RO, Amirahmadi F, Hernandez JS.** A primer on the cost of quality for improvement of laboratory and pathology specimen processes. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:347–354.
3. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** QMS01-A4: Quality management system: A model for laboratory services; Approved guideline. 4th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
4. **Frank Schneider, Caroline Maurer, and Richard C. Friedberg.** International Organization for Standardization (ISO) 15189 (2017).
5. **Hamza A, Ahmed-Abakur E, Abugroun E, Bakhit S, Holi M.** Cost effectiveness of adopted quality requirements in hospital laboratories. *Iran J Public Health.* 2013;42:552–558.
6. **ISO 15189.** Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
7. **Kimberly Scott.** Labs Increasingly See Benefits of ISO 15189 Accreditation. *Clinical Laboratory News*; 2018.
8. **Susan M Zneimer, Donna Hongo.** Preparing for Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) and College of American Pathologists (CAP) Inspections. *Current proteocol*; 2021.

QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM THEO TIÊU CHUẨN CAP (COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS)

Trịnh Thị Quế¹, Phạm Văn Ngải¹, Vũ Thị Minh Tâm¹,
Triệu Thùy Anh¹, Phạm Văn Trân²

TÓM TẮT

1) Vai trò của xét nghiệm trên lâm sàng ngày càng được khẳng định với khoảng 70% các quyết định lâm sàng phụ thuộc vào xét nghiệm. Vì vậy việc quản lý chất lượng cần được quan tâm và mỗi phòng xét nghiệm phải lựa chọn tiêu chuẩn quản lý chất lượng phù hợp, hiệu quả đáp ứng các yêu cầu về lâm sàng.

2) Các chương trình quản lý chất lượng hiện nay bao gồm: các tiêu chí trong nước như: thông tư 01/2013/TT-BYT về việc hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2017 ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm; các tiêu chuẩn quốc tế như ISO 15189, ISO/IEC17025, tiêu chuẩn CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute), tiêu chuẩn CAP (College of American Pathologists) của Mỹ,... là những tiêu chuẩn các phòng xét nghiệm có thể tham khảo để áp dụng.

3) Những điểm mạnh khi tham gia chương trình quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn CAP bao gồm: hệ thống quản lý chất lượng toàn diện, chi tiết được hướng dẫn thông qua các checklist; nhân sự được đánh giá kỹ lưỡng thông qua chương trình đánh giá năng lực bao gồm sáu thành tố; 100% các xét nghiệm thực hiện được thẩm định phương pháp; quản lý an toàn phòng

xét nghiệm chặt chẽ; ngoại kiểm tra đa dạng bao phủ tất cả các chuyên ngành xét nghiệm và các tình huống khó; cung cấp chương trình đào tạo ở nhiều lĩnh vực.

Từ khóa: chất lượng xét nghiệm, tiêu chuẩn, CAP, College of American Pathologist

SUMMARY

LABORATORY QUALITY MANAGEMENT ACCORDING TO CAP STANDARDS

1) Laboratory testing plays an increasingly essential role in clinical practice, as 70% of clinical decisions were affected by laboratory test results. Hence laboratories shall focus on their quality management and each laboratory should select the suitable standards for quality management to meet the requirements of clinical practice.

2) There are a variety of quality standards that laboratories can refer to apply: national standards such as Circulars no 01/2013/TT-BYT Guideline for laboratory quality management at medical facilities, Decision No. 2429/QĐ-BYT 2017 Promulgation of criteria for quality assessment of medical laboratories; international standards such as ISO 15189, ISO/IEC17025, CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) and CAP (College of American Pathologists).

3) The strengths of participating in quality management program according to CAP standards include: providing a detailed and comprehensive quality management system which is guided through checklists; all-inclusive personnel competency assessment programs with six factors; 100% of tests performed are method validated; Strict laboratory safety management; proficiency testing programs covering all testing

¹Bệnh viện Đa khoa MEDLATEC

²Học viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Quế

ĐT: 0946402699

Email: que.trinhthi@medlatec.com

Ngày nhận bài: 15-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

specialties and difficult situations; provides training programs in many fields.

Keywords: Laboratory quality, standards, CAP, College of American Pathologists

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phòng xét nghiệm y học đóng vai trò trung tâm quan trọng trong hệ thống chăm sóc sức khỏe ngành y tế. Khoảng 70% những quyết định lâm sàng dựa trên kết quả xét nghiệm ⁽³⁾. Một trong những thách thức lớn đối với các phòng xét nghiệm là giảm thiểu tối đa các sai sót trong điều kiện phòng xét nghiệm của mình, nhằm tránh gây ra hậu quả nghiêm trọng ảnh hưởng đến quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân. Phòng xét nghiệm cần thực hiện tốt quá trình và quy trình xét nghiệm một cách hợp lý, từ đó thiết lập và thực hiện hệ thống quản lý chất lượng để đảm bảo phòng xét nghiệm có đủ năng lực đáp ứng được với yêu cầu về chất lượng. Việc thực hiện quản lý chất lượng thường tuân theo các hướng dẫn quốc gia hoặc quốc tế. Hiện nay có nhiều tiêu chuẩn quốc tế được đưa ra với các thể mạnh khác nhau cho từng tiêu chuẩn. Việc áp dụng theo tiêu chuẩn nào thường do phòng lãnh đạo của từng phòng xét nghiệm đó quyết định dựa trên nguồn lực về nhân sự, cơ sở vật chất và định hướng phát triển của đơn vị đó. Bài viết này đề cập đến các những điểm mạnh khi tham gia quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn của CAP (College of American Pathologists), từ đó, các phòng xét nghiệm có thể tham khảo để lựa chọn các tiêu chuẩn chất lượng cho phòng lab của mình.

II. LỰA CHỌN CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG

Hàng năm, các phòng xét nghiệm thuộc các bệnh viện hoặc phòng khám thường được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn của BYT Việt Nam gồm 2 bộ tiêu chí: Bộ tiêu chí theo thông tư 01/2013/TT-BYT về việc hướng

dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. Bộ tiêu chí này tập trung vào thực hành quá trình xét nghiệm từ lập kế hoạch cho đến cải tiến chất lượng ⁽¹⁾; Bộ tiêu chí theo quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2017 ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm. Từ bộ tiêu chí này các phòng xét nghiệm tự đánh giá và công bố mức chất lượng phòng xét nghiệm làm cơ sở cho việc liên thông kết quả xét nghiệm ⁽²⁾. Để thực hành tốt các tiêu chí của BYT, các phòng Lab thường tham gia chương trình quản lý chất lượng của các tổ chức quốc tế sau:

Quản lý chất lượng theo ISO (International Standard Organization): tổ chức này đưa ra nhiều bộ tiêu chuẩn và các hướng dẫn khác nhau phù hợp với nhiều lĩnh vực liên quan tới quản lý và kỹ thuật. Trong lĩnh vực y tế, ISO 9001:2000 đưa ra những yêu cầu chung về hệ thống quản lý chất lượng và có thể được áp dụng với các phòng xét nghiệm. Có hai bộ tiêu chuẩn ISO được sử dụng cụ thể để làm tiêu chuẩn định hướng đánh giá chất lượng phòng xét nghiệm là: ISO 15189 áp dụng cho các phòng xét nghiệm y học, tập trung vào những yêu cầu đặc biệt về chất lượng và năng lực; ISO/IEC17025 tập trung vào những yêu cầu chung về năng lực xét nghiệm, thường được áp dụng cho các phòng xét nghiệm hiệu chuẩn.

Quản lý chất lượng theo CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute): viện tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng trước đây được biết đến là Ủy ban quốc gia về các tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng. CLSI đã xây dựng mô hình hệ thống quản lý chất lượng dựa vào 12 thành tố thiết yếu của hệ thống chất lượng và hoàn toàn có thể so sánh với bộ tiêu chuẩn xét nghiệm ISO. CLSI đã xuất bản hai tài liệu rất quan trọng sử dụng trong phòng xét nghiệm lâm sàng là: QMS01, “Một mô hình cho các dịch vụ xét nghiệm” xuất bản năm

2011 và “Chìa khóa đi đến chất lượng” xuất bản năm 2013.

Quản lý chất lượng theo CAP (College of American Pathologists): Mục đích thiết yếu của việc công nhận CAP là bảo đảm chất lượng và cải thiện các dịch vụ phòng xét nghiệm lâm sàng phục vụ chăm sóc sức khỏe người bệnh dựa trên bảy điểm được liệt kê dưới đây. (1) Thiết lập chương trình quản lý phòng xét nghiệm và các kỹ thuật phòng xét nghiệm để đảm bảo tính chính xác và nâng cao chất lượng tổng thể của các dịch vụ phòng xét nghiệm. (2) Duy trì và cải thiện độ chính xác một cách khách quan bằng cách tập trung vào khảo sát CAP. (3) Sự kỷ lưỡng trong quản lý an toàn và sức khỏe. (4) Duy trì hiệu năng của phòng xét nghiệm bằng hệ thống nhân sự và quản lý năng lực. (5) Cung cấp thông tin phù hợp cho bác sĩ lâm sàng, góp phần cải thiện chất lượng chăm sóc bệnh

nhân bằng cách liên lạc chặt chẽ với bác sĩ. (6) Giảm chi phí vận hành và chi phí nhân sự dựa trên bằng chứng bằng cách sử dụng các tiêu chí nêu trên. (7) Giảm sai sót trong phòng thí nghiệm ⁽⁴⁾.

III. NHỮNG ƯU ĐIỂM KHI QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG THEO TIÊU CHUẨN CAP

3.1. Hệ thống quản lý chất lượng toàn diện, chi tiết

Hệ thống quản lý chất lượng (QMS) là một tập hợp các quy trình, chính sách, thủ tục và nguồn lực được thiết kế để đảm bảo chất lượng cao trong các dịch vụ của tổ chức. Hệ thống quản lý chất lượng theo tiêu chuẩn CAP được hướng dẫn thông qua các checklist một cách chi tiết, liên kết đến từng nhóm dịch vụ bao gồm 21 checklist và được cập nhật hàng năm theo bảng sau:

Bảng 3.1: Danh sách checklist theo tiêu chuẩn CAP

Checklist	Requirements	New	Significant Changes	Deleted	Moved/Merged
ANP	186	0	14	1	0
BAP	178	0	4	0	0
CBG	73	0	7	0	0
CHM	160	0	8	0	0
COM	84	0	4	1	0
CYG	68	0	1	0	0
CYP	86	0	13	0	0
DRA	20	0	3	0	0
FDT	108	0	7	0	0
FLO	49	0	6	0	0
GEN	256	4	19	0	0
HEM	180	0	19	0	1
HSC	148	1	8	0	0
IMM	66	0	8	0	0
LSV	279	0	39	0	2
MIC	231	1	32	0	17
MOL	167	6	24	0	5
POC	63	1	5	2	0
RLM	118	0	11	0	0
TRM	258	0	12	0	3
URN	27	0	3	0	0
Total	2,805	13	247	4	28

ANP: Anatomic Pathology, BAP: Biorepository, CBG: Clinical Biochemical Genetics, CHM: Chemistry and Toxicology, COM: All Common, CYG: Cytogenetics, CYP: Cytopathology, DRA: Director Assessment, FDT: Forensic Drug Testing, FLO: Flow Cytometry, GEN: Laboratory General, HEM: Hematology and Coagulation, HSC: Histocompatibility, IMM: Immunology, LSV: Limited Service, MIC: Microbiology, MOL: Molecular Pathology, POC: Point-of-Care Testing (POC), RLM: Reproductive Laboratory Medicine, TRM: Transfusion Medicine, URN: Urinalysis

3.2. Nhân sự được đánh giá, sử dụng hợp lý, đúng trình độ

Tổ chức CAP có quy định rất rõ về yêu cầu tối thiểu đối với mỗi vị trí làm việc tại phòng xét nghiệm. Tương tự như tiêu chuẩn CLIA, CAP cũng chia độ phức tạp của xét nghiệm theo các mức: cao, trung bình và xét nghiệm được miễn trừ (các waived test). Từ sự phân chia này mà CAP đưa ra các yêu cầu cụ thể cho các nhân sự thực hiện ở từng nhóm xét nghiệm. Ví dụ như đối với các xét nghiệm có độ phức tạp cao (high complexity), yêu cầu tối thiểu dành cho kỹ thuật viên phải là bậc cao đẳng trở lên. Các nhân viên tham gia vào thực hiện xét nghiệm độ phức tạp cao thì cần hoàn thành ít nhất 60 giờ đào tạo tại các cơ sở đào tạo tập trung và tối thiểu 3 tháng đào tạo tại khoa/phòng có triển khai xét nghiệm độ phức tạp cao. Tiêu chuẩn CAP cũng tuân thủ với các yêu cầu được quy định bởi CLIA, theo đó, tất cả các nhân viên có tham gia vào quá trình thực hiện xét nghiệm sẽ phải được đánh giá năng lực đầy đủ cả 6 thành tố bao gồm:

- Quan sát trực tiếp việc thực hiện xét nghiệm thường quy: đánh giá viên quan sát nhân viên thực hiện một quy trình xét

nghiệm hoàn chỉnh, bao gồm cả ba giai đoạn trước, trong và sau xét nghiệm.

- Ghi chép, theo dõi và báo cáo kết quả: đánh giá trên các hồ sơ kết quả, có thể dạng giấy hoặc lưu trữ trên hệ thống thông tin phòng xét nghiệm (LIS). Đánh giá viên xem xét xem kết quả xét nghiệm có được ghi chép một cách chính xác không, kết quả có được trả đúng với thời gian cam kết?

- Xem xét kết quả nội kiểm, thử nghiệm thành thạo, hồ sơ bảo dưỡng phòng ngừa: Quá trình này giúp đánh giá xem nhân viên có thực hiện đúng và đầy đủ nội kiểm theo như quy định hay không, khi có sự không phù hợp có được xử lý đúng cách hay không.

- Xem xét quá trình bảo trì, kiểm tra bảo dưỡng thiết bị: kiểm tra kiến thức của nhân viên về việc bảo trì bảo dưỡng thiết bị khi vận hành bình thường và trong tình huống máy phát sinh lỗi. Nhân viên có biết cách xử lý khi máy gặp một lỗi cụ thể, ví dụ khi nhiệt độ buồng ủ vượt quá giới hạn cho phép? Khi phát sinh vấn đề nhân viên có biết phải liên hệ ai để giải quyết?

- Đánh giá trên mẫu bệnh nhân biết trước kết quả, mẫu mù nội kiểm hoặc mẫu ngoại kiểm: tùy thuộc vào khả năng chuẩn bị và tính sẵn có mà phòng xét nghiệm có thể lựa chọn loại mẫu phù hợp.

- Khả năng giải quyết tình huống: đánh giá viên sử dụng các case study hoặc các câu hỏi tình huống để khả năng xử lý cũng như sự tuân thủ quy trình của nhân viên. Ví dụ nhân viên sẽ xử trí ra sao trong trường hợp phòng xét nghiệm có hỏa hoạn.

Các vị trí quản lý bao gồm trưởng phòng và các cán bộ giám sát cũng cần được đánh giá theo công việc mà họ được giao. Tần suất đánh giá năng lực nhân viên là một lần hàng năm. Tuy nhiên, với nhân viên có thâm niên dưới 1 năm thì trong vòng 1 năm làm việc

đầu tiên sẽ phải được đánh giá tối thiểu 2 lần. Như vậy theo CAP, việc đánh giá năng lực cho nhân viên phải dựa trên cả một quá trình làm việc. Việc đánh giá không chỉ dựa trên việc thực hiện xét nghiệm tại thời điểm đánh giá mà các đánh giá viên còn cần phải xem xét cả những hồ sơ, ghi chép từ các lần bảo dưỡng, bảo trì máy móc từ thời gian trước đó nhân viên đã thực hiện, các kết quả nội ngoại kiểm, cách xử lý của nhân viên đó khi có sự không phù hợp phát sinh trong quá trình vận hành máy móc.

3.3. 100% các xét nghiệm thực hiện được thẩm định phương pháp

Theo checklist CAP, danh mục xét nghiệm được cung cấp bởi phòng xét nghiệm sẽ được phân chia về mức độ phức tạp tuân theo quy định của CLIA thành các mức độ phức tạp khác nhau: mức độ phức tạp cao, trung bình và các xét nghiệm đơn giản ⁽⁵⁾. Đối với các xét nghiệm đơn giản: trước khi đưa vào thực hiện trên bệnh nhân thì quy trình thực hiện cần tuân thủ theo hướng dẫn của nhà sản xuất và được phê duyệt bởi giám đốc của phòng xét nghiệm/người ủy quyền có đủ năng lực. Đối với các xét nghiệm có mức độ phức tạp cao và trung bình: trước khi đưa vào thực hiện trên bệnh nhân thì phòng xét nghiệm cần thực hiện xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp. CAP yêu cầu thực hiện đánh giá thẩm định/ xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp xét nghiệm trên tất cả các xét nghiệm mà phòng xét nghiệm cung cấp. Điều này khác với ISO, tiêu chuẩn ISO chỉ yêu cầu thực hiện đánh giá thẩm định/xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp xét nghiệm đối với những xét nghiệm mà phòng xét nghiệm đăng kí công nhận chất lượng

theo tiêu chuẩn ISO 15189.

3.4. Quản lý an toàn phòng xét nghiệm chặt chẽ

Ngoài các vấn đề cơ bản về an toàn trong phòng xét nghiệm để đảm bảo về an toàn cho con người, an toàn cho mẫu bệnh phẩm, an toàn cho môi trường, CAP chú trọng tới một số vấn đề sau:

- An toàn hóa chất: kế hoạch an toàn hóa chất bao gồm các quy trình để bảo vệ nhân viên khỏi các mối nguy hiểm về sức khỏe của hóa chất và giữ mức phơi nhiễm dưới mức giới hạn quy định và đánh giá khả năng gây ung thư, gây độc đối với chức năng sinh sản và độc tính cấp tính.

- Kế hoạch chống khủng bố sinh học: Phòng xét nghiệm cần có kế hoạch chống khủng bố sinh học trong đó mô tả rõ vai trò của phòng xét nghiệm và các cách thức thực hiện.

- Kế hoạch ứng phó với các tình huống khẩn cấp: phòng xét nghiệm xác định vai trò và trách nhiệm của mình trong việc chuẩn bị và ứng phó với các tình huống khẩn cấp, phản ứng đối với các sự kiện hoặc thảm họa có hại hoặc mang tính tàn phá. Phòng xét nghiệm lập kế hoạch ứng phó phải dựa trên việc đánh giá rủi ro bằng cách sử dụng phương pháp tiếp cận "tất cả các mối nguy hiểm" để đánh giá các mối nguy hiểm có nhiều khả năng xảy ra nhất và có khả năng làm gián đoạn dịch vụ. Các tình huống có thể xảy ra cần được đề cập như: lỗi hệ thống không mong muốn: mất điện, tấn công mạng, thiên tai như: lốc xoáy, bão, động đất, hỏa hoạn, lũ lụt, các mối đe dọa sức khỏe cộng đồng như tăng số lượng bệnh nhân có khả năng lây nhiễm, tấn công khủng bố hoặc bạo

lực tại nơi làm việc.

- Kế hoạch sơ tán: phòng xét nghiệm phải xây dựng một kế hoạch sơ tán khả thi bằng văn bản, trong đó bao gồm việc sơ tán cho nhân viên, bệnh nhân, khách tới thăm, bệnh nhân khuyết tật... Các tuyến đường sơ tán phải được đánh dấu rõ ràng.

Như vậy, vấn đề cơ sở vật chất về khu vực làm việc được yêu cầu chặt chẽ để tạo ra một môi trường làm việc an toàn; ví dụ đối với cửa thoát hiểm, cần lưu ý tới tính dễ tiếp cận, sơ đồ đường đi, đặc biệt các vật chướng ngại trên lối thoát hiểm cần loại bỏ để tạo điều kiện thoát hiểm dễ dàng trong trường hợp có sự cố không mong muốn.

3.5. Ngoại kiểm tra đa dạng và toàn diện

CAP yêu cầu phòng xét nghiệm cần tham gia ngoại kiểm cho 100% các xét nghiệm đang triển khai. CAP cung cấp các chương trình ngoại kiểm trên nhiều lĩnh vực khác nhau (16 lĩnh vực) từ giải phẫu bệnh, di truyền học đến các xét nghiệm thuộc lĩnh vực thường quy thuộc các chuyên ngành hóa sinh, huyết học, vi sinh ⁽⁶⁾. Tại Việt Nam, hiện chưa có đơn vị nào cung cấp các chương trình ngoại kiểm liên quan đến lĩnh vực di truyền, giải phẫu bệnh. Đối với các xét nghiệm mà CAP không sẵn có chương trình ngoại kiểm hoặc vì lý do khách quan do độ ổn định của mẫu ngoại kiểm mà phòng xét nghiệm không thể tham gia chương trình ngoại kiểm của CAP, thì phòng xét nghiệm được yêu cầu phải thực hiện đánh giá hiệu suất thay thế với tần suất ít nhất 6 tháng/ lần. Đối với các xét nghiệm được cung cấp mẫu ngoại kiểm thương mại của CAP: thông thường sẽ tập trung thành 3-6 chu kỳ/ năm,

hầu hết mỗi chu kỳ sẽ cung cấp số lượng mẫu từ 3-5 mẫu trải dài các mức nồng độ. Đây là một điểm khác biệt so với chương trình ngoại kiểm của các đơn vị khác như Randox: gồm 12-24 chu kỳ/ năm, mỗi chu kỳ có 1 mẫu và ở mức nồng độ ngẫu nhiên.

3.6. Cung cấp chương trình đào tạo ở nhiều lĩnh vực

CAP cung cấp một số lượng lớn các chương trình đào tạo nằm trong nhiều lĩnh vực liên quan tới phòng xét nghiệm bao gồm cả hóa sinh, huyết học, vi sinh, di truyền, giải phẫu bệnh, quản lý chất lượng, quản lý hiệu suất phòng Lab. Đa số các khóa học này được tổ chức dưới dạng trực tuyến nên rất dễ để người dùng có thể tiếp cận. Đặc biệt, nếu phòng lab đã đăng ký các chương trình ngoại kiểm do CAP cung cấp thì các thành viên trong phòng lab đó cũng có thể được tham dự miễn phí các khóa đào tạo liên tục tương ứng với chương trình ngoại kiểm. Một số khóa học có thời lượng lớn, ví dụ như các khóa đào tạo kỹ năng dành cho đánh giá viên, sẽ yêu cầu trả phí, tuy nhiên khoản phí này có thể được khấu trừ một phần nếu phòng lab là một thành viên của CAP. Các chương trình đào tạo của CAP bao phủ các xét nghiệm đặc biệt mà ở Việt Nam chưa được chú trọng nhiều như: các xét nghiệm độc chất, xét nghiệm hình thái của di truyền và giải phẫu bệnh. Bên cạnh đó, CAP cũng tổ chức các chương trình webinar miễn phí với sự tham gia của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực xét nghiệm từ các viện và đại học nổi tiếng trên thế giới, với mục đích giải quyết các vướng mắc thường gặp của phòng lab cũng như giúp phòng lab có thể tuân thủ với các checklist một cách dễ dàng hơn.

IV. KẾT LUẬN

Việc lựa chọn các tiêu chuẩn về quản lý chất lượng xét nghiệm phụ thuộc vào nguồn lực của từng đơn vị và sự cam kết của lãnh đạo đơn vị đó. Các vấn đề cần xem xét khi lựa chọn như: yêu cầu bắt buộc của cơ quan quản lý; tính dễ tiếp cận tại khu vực mà phòng xét nghiệm hoạt động; việc phù hợp về nhân sự, trang thiết bị và cơ sở vật chất; tính toán chi phí và định hướng phát triển của đơn vị đó. Chi phí quản lý cho việc đánh giá và phòng ngừa càng cao thì khả năng sai sót chuyên môn càng thấp. Vì vậy, việc lựa chọn các tiêu chuẩn để áp dụng quản lý chất lượng xét nghiệm càng chặt chẽ, chi tiết càng giảm thiểu các sai sót kết quả làm ảnh hưởng đến quyết định chẩn đoán và điều trị của bác sĩ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế.** Thông tư 01/2013/TT-BYT về Hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám bệnh, chữa bệnh. 2013.
2. **Bộ Y tế.** Quyết định 2429/QĐ-BYT năm 2017 về Ban hành tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học. 2017.
3. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Strengthening Clinical Laboratories. <https://www.cdc.gov/csels/dls/strengthening-clinical-labs.html>. Published November 15, 2018. Accessed October 01, 2023.
4. **Tazawa H.** CAP quality management system in clinical laboratory and its issue. Rinsho Byori. 2004;52(3):266-269.
5. **Food and Drug Administration (FDA).** LIA - Clinical Laboratory Improvement Amendments - Currently Waived Analytes. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfClia/analyteswaived.cfm>. Published September 10, 2023. Accessed October 02, 2023.
6. **College of American Pathologists (CAP).** Proficiency Testing. <https://www.cap.org/laboratory-improvement/proficiency-testing>. Accessed September 30, 2023.

THỰC TRẠNG MỨC CHẤT LƯỢNG PHÒNG XÉT NGHIỆM CỦA CÁC BỆNH VIỆN TUYẾN HUYỆN, TUYẾN TỈNH TẠI HẢI DƯƠNG NĂM 2022

Cao Văn Tuyền¹, Vũ Văn Thái², Đinh Thị Xuyến¹,
Đinh Thị Diệu Hằng¹, Ngô Thị Thảo¹, Ngô Quỳnh Diệp¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng thực hiện bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm của các phòng xét nghiệm thuộc các bệnh viện tuyến huyện, tuyến tỉnh tại Hải Dương theo quyết định 2429/QĐ-BYT. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 27 phòng xét nghiệm thuộc 12 trung tâm y tế tuyến huyện và 12 bệnh viện tuyến tỉnh trên địa bàn Hải Dương về hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm theo Bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học (Quyết định 2429/QĐ-BYT). Các dữ liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 26. **Kết quả:** 19/27 PXN đã triển khai xây dựng hệ thống QLCL xét nghiệm. Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình chung là 40,29%, tương đương “Mức 2”. Có 96,3% PXN không đạt đủ 15/15 tiêu chí bắt buộc (*) và 100% PXN không đạt đủ 18/18 tiêu chí bắt buộc (***). Chỉ có 3,7% PXN được đánh giá xếp loại đạt “Mức 2”. **Kết luận:** Kết quả thực hiện bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm của các cơ sở y tế tuyến huyện và tuyến tỉnh của tỉnh

Hải Dương còn nhiều hạn chế, đặc biệt là các tiêu chí bắt buộc (tiêu chí *) của quản lý quá trình xét nghiệm.

Từ khóa: Hệ thống QLCL xét nghiệm, Bộ tiêu chí 2429, Quyết định 2429, Hải Dương

SUMMARY

THE CURRENT STATUS OF THE QUALITY LEVEL OF MEDICAL LABORATORIES IN DISTRICT- LEVEL AND PROVINCIAL-LEVEL HOSPITALS IN HAI DUONG PROVINCE IN 2022

Objective: This study aims to evaluate the current status of implementing the set of criteria for evaluating medical laboratory quality levels of medical laboratories in district-level and provincial-level hospitals in Hai Duong Province, based on Decision 2429/QĐ-BYT. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted, utilizing data gathered from all 27 medical laboratories in 12 district-level healthcare centers and 12 provincial-level hospitals in Hai Duong Province. The evaluation focused on the quality management system of the laboratories according to the criteria for evaluating the level of quality in medical laboratories (Decision 2429/QĐ-BYT). The data were analyzed using SPSS 26th software. **Results:** Out of the surveyed medical laboratories, 19/27 had implemented the construction of the laboratory quality management system. The average percentage of

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Cao Văn Tuyền

ĐT: 0978336115

Email: caovantuyen@hmtu.edu.vn

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

points achieved is 40,29%, equivalent to "Level 2". 96,3% of the laboratories did not meet all 15 mandatory criteria (*), and 100% of them did not meet all 18 mandatory criteria (***). Only 3,7% of the laboratories met the criteria for a "Level 2" rating. **Conclusion:** The results of implementing the set of criteria to evaluate laboratory quality levels of district and provincial medical facilities in Hai Duong province are still limited, especially the mandatory criteria (criteria *) of the process management.

Keywords: Laboratory Quality management system, set of criteria 2429, Decision 2429, Hai Duong

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nâng cao năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm là yêu cầu cấp thiết để nâng cao chất lượng khám, chữa bệnh. Từ nhiều năm qua, Chính phủ và Bộ Y tế đã thực hiện nhiều giải pháp để đảm bảo và nâng cao chất lượng xét nghiệm thông qua việc ban hành các văn bản pháp quy, các hướng dẫn xây dựng và đánh giá hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm cho các phòng xét nghiệm [1],[2],[3],[4]. Tại Hải Dương, hiện chưa có nghiên cứu toàn diện đánh giá hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm trên toàn tỉnh, chưa có sự công nhận kết quả xét nghiệm lẫn nhau giữa các cơ sở y tế [5],[6]. Để có cơ sở trong việc hỗ trợ các phòng xét nghiệm nâng cao năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm, Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương triển khai đề tài: "Thực trạng mức chất lượng phòng xét nghiệm của các bệnh viện tuyển huyện, tuyển tỉnh tại Hải Dương năm 2022" với mục tiêu: **Đánh giá thực trạng thực hiện bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm của các phòng xét nghiệm thuộc các bệnh viện**

tuyển huyện, tuyển tỉnh tại Hải Dương theo quyết định 2429/QĐ-BYT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ 27 phòng xét nghiệm (15 phòng xét nghiệm thuộc 12 Bệnh viện tuyển tỉnh và 12 phòng xét nghiệm thuộc 12 Bệnh viện tuyển huyện) trên địa bàn tỉnh Hải Dương.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Phòng xét nghiệm thuộc các bệnh viện tuyển tỉnh và tuyển huyện trên địa bàn tỉnh Hải Dương có đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Phòng xét nghiệm không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện từ tháng 3/2022 đến tháng 5/2022.

Cỡ mẫu: 27 phòng xét nghiệm thuộc 12 bệnh viện tuyển tỉnh và 12 bệnh viện huyện trên địa bàn tỉnh Hải Dương.

Chỉ số và biến số trong nghiên cứu: 169 tiêu chí trong bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học theo số Quyết định số 2429/QĐ-BYT.

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng bảng kiểm đánh giá theo quyết định 2429/QĐ-BYT với các mức độ đánh giá và cho điểm như sau: Mỗi tiêu chí có một thang điểm nhất định, tổng số điểm tối đa của 169 tiêu chí là 268 điểm. Có 4 phương án đánh giá cho các tiêu chí là: "Đạt", "Đạt một phần", "Không đạt" hoặc "Không áp dụng". Phương pháp xếp mức chất lượng căn cứ theo tỷ lệ % số điểm phòng xét nghiệm đạt được cùng các tiêu chí bắt buộc (*) và (***). Có 6 mức chất lượng bao gồm: chưa xếp mức, mức 1, mức 2, mức 3, mức 4 và mức 5.

Phương pháp thu thập số liệu: Số liệu được thu thập theo bảng kiểm đánh giá mức

chất lượng PXN theo quyết định 2429/QĐ-BYT.

Phương pháp xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin chung về các phòng xét nghiệm. Trong tổng số 27 PXN (15 PXN thuộc 12 bệnh viện tuyến tỉnh, 12 PXN thuộc 12 bệnh viện tuyến huyện) có 4 PXN thuộc bệnh viện hạng I, 16 PXN thuộc bệnh viện hạng III và 7 PXN thuộc bệnh viện hạng III.

Bảng 1. Thực trạng triển khai hệ thống quản lý chất lượng theo phân tuyến

Hệ thống QLCL	Thực trạng	Tuyến tỉnh		Tuyến huyện		p
		n	%	n	%	
Định hướng triển khai hệ thống QLCL	Chưa triển khai	5	33,3	3	25,0	0,65
	Triển khai theo 2429	7	46,7	8	66,7	
	Triển khai theo ISO 15189	3	20,0	1	8,3	
Xây dựng hệ thống tài liệu QLCL	Chưa xây dựng	5	33,3	4	33,3	0.01
	Xây dựng chưa đầy đủ	3	20,0	8	66,7	
	Xây dựng cơ bản đầy đủ	7	46,7	0	0,0	
Duy trì hồ sơ QLCL	Không duy trì	6	40,0	7	58,3	0.09
	Duy trì không đầy đủ	2	13,3	4	33,3	
	Duy trì tương đối đầy đủ	7	46,7	1	8,3	
Tiêu chuẩn ISO 15189	Đạt chứng chỉ ISO 15189	2	13,33	0	0	

Nhận xét: 19/27 (70,4%) PXN đã định hướng triển khai xây dựng hệ thống QLCL đáp ứng theo quyết định 2429 và ISO 15189. 66,7% PXN tuyến huyện và 46,7% PXN tuyến tỉnh xây dựng theo Quyết định 2429. 46,7% PXN tuyến tỉnh đã xây dựng cơ bản đầy đủ hệ thống tài liệu. Tuy nhiên, ở tuyến

huyện, chưa có PXN nào xây dựng được đầy đủ hệ thống tài liệu QLCL và 58,3% không duy trì hồ sơ QLCL. Có 02 PXN tuyến tỉnh đã đạt chứng chỉ ISO 15189:2012.

3.2. Kết quả đánh giá theo bộ tiêu chí 2429 của các phòng xét nghiệm

Bảng 2. Tỷ lệ % số điểm đạt của từng chương theo phân tuyến

Chương	Tuyến tỉnh (%)	Tuyến huyện (%)	p	Mean
Chương I (Tổ chức quản lý)	45,65	31,16	0,19	38,41
Chương II (Tài liệu hồ sơ)	58,67	52,50	0,53	55,59
Chương III (Nhân sự)	44,33	45,03	0,94	44,68
Chương IV (Dịch vụ khách hàng)	48,72	34,62	0,28	41,67
Chương V (Trang thiết bị)	53,78	46,18	0,28	49,98
Chương VI (Đánh giá nội bộ)	32,82	11,54	0,08	22,18
Chương VII (Quản lý mua sắm)	51,61	33,78	0,03	42,70
Chương VIII (Quá trình XN)	43,69	39,18	0,55	41,44
Chương IX (Quản lý thông tin)	51,21	48,10	0,74	49,66
Chương X (SKPH, HĐKP, HĐPN)	35,00	18,65	0,18	26,83
Chương XI (Cải tiến liên tục)	18,25	4,96	0,11	11,61
Chương XII (Cơ sở vật chất và an toàn)	62,81	54,81	0,18	58,81
Chung	45,55	35,04	0,21	40,29

Nhận xét: Tỷ lệ % số điểm đạt ở các tuyến tỉnh và tuyến huyện thuộc chương XII với tỷ lệ lần lượt là 62,81% và 54,81%. Tỷ lệ % số điểm đạt thấp nhất của tuyến tỉnh và tuyến huyện thuộc chương XI với tỷ lệ lần lượt là 18,25% và 4,96%

Bảng 3. Một số tiêu chí (*), (*) có số lượng PXN đạt thấp**

Mã tiêu chí	Nội dung tiêu chí	Số PXN đạt		
		Tuyến tỉnh	Tuyến huyện	Tổng
Tiêu chí (*)				
8.8	Thực hiện nội kiểm định tính	3	0	3
8.9	Thực hiện nội kiểm bán định lượng	2	0	2
8.10	Thực hiện nội kiểm test nhanh	2	0	2
11.4	Theo dõi chỉ số chất lượng	1	0	1
Tiêu chí (***)				
8.3	PXN có quy trình nhận mẫu	3	0	3
8.16	PXN thực hiện xác nhận giá trị sử dụng/thăm định phương pháp xét nghiệm.	0	0	0
10.6	Thực hiện hành động khắc phục và lưu hồ sơ	2	0	2
11.7	Các hành động cải tiến liên tục được xem xét định kỳ.	1	1	2
12.3	Sổ tay an toàn đầy đủ nội dung	2	0	2

Nhận xét: Trong số 169 tiêu chí có 4 tiêu chí (*) và 5 tiêu chí (***) có tỷ lệ đạt rất thấp, chỉ có 3 PXN/ 27 PXN đạt được các tiêu chí này. Các tiêu chí này phần lớn thuộc chương VIII (Quản lý quá trình xét nghiệm). Hầu hết các PXN tuyến huyện không đạt được các tiêu chí này (Duy nhất có 1/12 PXN đạt). 100% PXN của các Bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến huyện không đạt được tiêu chí 8.16.

Bảng 4. Tổng hợp xếp mức chất lượng theo kết quả đánh giá

Phân loại	Mức chất lượng	Tuyến tỉnh		Tuyến huyện	
		n	%	n	%
Xếp mức theo tỷ lệ % số điểm đạt	Chưa xếp mức	1	6,67	0	0
	Mức 1	6	40	6	50
	Mức 2	4	26,67	6	50
	Mức 3	3	20	0	0
	Mức 4	1	6,67	0	0
	Mức 5	0	0	0	0
Xếp mức khi kết hợp các tiêu chí (*), (***)	Chưa xếp mức	14	93,33	12	100
	Mức 1	0	0	0	0
	Mức 2	1	6,67	0	0

	Mức 3	0	0	0	0
	Mức 4	0	0	0	0
	Mức 5	0	0	0	0

Nhận xét: Nếu tính theo số điểm đạt trên tổng số 268 điểm của 169 tiêu chí Có 6 PXN tuyến huyện đạt mức 1 và 6 PXN đạt mức 2.

Ở 12 Bệnh viện tuyến tỉnh: 1 PXN chưa xếp mức, 6 PXN đạt mức 1, 4 PXN đạt mức 2, 3 PXN đạt mức 3 và 1 PXN đạt mức 4.

Nếu bắt buộc đạt các tiêu chí (*) và (***), chỉ có 1 PXN tuyến tỉnh đạt mức 2, 26 PXN còn lại đều chưa được xếp mức.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thông tin chung về các phòng xét nghiệm

Qua bảng 1 thấy các PXN trên địa bàn tỉnh Hải Dương đã bắt đầu quan tâm đến hệ thống QLCL. Có 70,4% PXN đã có định hướng xây dựng hệ thống QLCL. Trong đó, có một số PXN có sự duy trì hiệu quả. Tuy nhiên, vẫn còn một số tình trạng như: Các PXN chưa có định hướng triển khai xây dựng hệ thống QLCL (28,6%), chưa bắt tay xây dựng hệ thống tài liệu về QLCL. Đặc biệt, có tới 48,1% các PXN chưa đưa hệ thống hồ sơ QLCL vào vận hành. 22,2% PXN đưa vào vận hành nhưng chưa hiệu quả hoặc vận hành ngắt quãng hệ thống hồ sơ, chỉ có 02 PXN tuyến tỉnh đã đạt chứng chỉ ISO 15189:2012..

Điều này cho thấy sự quan tâm lãnh đạo, chỉ đạo về công tác quản lý chất lượng phòng xét nghiệm đặc biệt quan trọng và có ý nghĩa lớn trong việc thực hiện các tiêu chí chất lượng phòng xét nghiệm. Tuy nhiên cần đặc biệt lưu ý đến các tiêu chí có dấu 1* và tiêu chí 3* (mặc dù có 02 PXN đạt ISO 15189 nhưng chỉ có 01PXN được xếp mức chất lượng)

4.2. Kết quả đánh giá theo bộ tiêu chí 2429 của Bộ Y tế

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 2 cho thấy tỷ lệ % số điểm đạt ở từng chương và tính theo tổng số điểm cần đạt trong bộ tiêu chí 2429-BYT cho thấy ở 27 PXN của các bệnh viện tuyến tỉnh, tuyến Huyện trên địa bàn Tỉnh Hải Dương là chưa đạt theo kỳ vọng mong muốn (số điểm trung bình mới đạt 40,29%). Trong số 12 chương của Bộ tiêu chí 2429-BYT có 10 chương không đạt mức trung bình Điều này đặt ra yêu cầu cần quan tâm nhiều hơn về chất lượng đối với các PXN, cần tiến hành đồng bộ ở cả 12 thành tố chất lượng (tức 12 chương theo yêu cầu đánh giá).

Qua kết quả bảng 4 cho thấy, mức chất lượng chung của các PXN có sự quan tâm lãnh đạo chỉ đạo và định hướng tốt (thể hiện qua các tiêu chí có liên quan đến công tác tổ chức, quản lý hồ sơ, quản lý quá trình xét nghiệm, vật chất an toàn...) thì cho ra kết quả đánh giá mức chất lượng tốt hơn, không phân biệt tuyến huyện hay tuyến Tỉnh.

Khi kết hợp đánh giá tỷ lệ % số điểm đạt và các tiêu chí bắt buộc (tiêu chí *) thì phần lớn các PXN không đạt đủ số lượng tiêu chí bắt buộc (Bảng 3). Chỉ duy nhất 01 PXN đạt đủ tiêu chí (*), 100% các PXN không đạt đủ tiêu chí (***). Do vậy, kết quả chung chỉ có 01 PXN đạt mức 2, tất cả 26 PXN còn lại không được xếp mức [3]. Xuất phát từ những vấn đề thực tiễn như vậy, việc đánh giá kết luận mức chất lượng các phòng xét nghiệm có thể điều chỉnh, cân nhắc xếp loại đối với các tiêu chí 1*, và tiêu chí 3*

So sánh với kết quả nghiên cứu của Trung tâm kiểm chuẩn Đại học Y Dược

Thành Phố Hồ Chí Minh năm 2022 cho thấy 210 PXN khu vực Đông Nam bộ, Tây Nguyên và Duyên hải miền Trung có số PXN không xếp mức chiếm 40,95%, mức 1 chiếm 0,95%, mức 2 chiếm 36,67%, mức 3 chiếm 2,86%, mức 4 chiếm 13,33% và mức 5 chiếm 5,24% [7]. Kết quả của các PXN chưa xếp mức chất lượng có liên quan đến tiêu chí 1* và tiêu chí 3*.

Do vậy, nội dung tiếp theo triển khai hỗ trợ các PXN trên địa bàn tỉnh Hải Dương là rất cần thiết để góp phần nâng cao năng lực và mức chất lượng cho các PXN nhằm tiến tới liên thông kết quả xét nghiệm trên toàn tỉnh, hạn chế tối đa các phiền hà các chi phí không cần thiết của Người bệnh.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

19/27 PXN đã triển khai xây dựng hệ thống QLCL xét nghiệm. Tỷ lệ % số điểm đạt trung bình chung là 40,29% (tương đương mức 2).

Có 96,3% PXN không đạt đủ 15/15 tiêu chí bắt buộc (*) và 100% PXN không đạt đủ 18/18 tiêu chí bắt buộc (***). Chỉ có 3,7% PXN được xếp loại đạt “Mức 2”.

Kết quả thực hiện bộ tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm của các cơ sở y tế tuyến huyện và tuyến tỉnh của tỉnh Hải Dương còn nhiều hạn chế, đặc biệt là các tiêu chí * của quá trình xét nghiệm. Kết quả đánh giá thực trạng này giúp các cơ sở y tế nhìn nhận lại đúng về thực trạng QLCL XN tại đơn vị mình và là cơ sở để Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương tiếp tục triển khai các giải pháp để nâng cao năng lực hệ thống QLCL xét nghiệm cho các PXN trên địa bàn.

Qua kết quả đã trình bày trên, nhóm nghiên cứu xin đề xuất với các ban ngành

chức năng, với Bộ y tế xem xét có thể điều chỉnh cách thức hoặc có hướng dẫn chi tiết cách vận hành, đánh giá chất lượng phòng xét nghiệm cho phù hợp với hoàn cảnh thực tiễn, điều kiện của các phòng xét nghiệm thuộc tuyến Huyện, tuyến Tỉnh tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2013)**, Thông tư 01/2013/TT-BYT ngày 11/01/2013, Hướng dẫn thực hiện quản lý chất lượng xét nghiệm tại cơ sở khám chữa bệnh.
2. **Chính phủ (2016)**, Quyết định số 316/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ: Phê duyệt Đề án tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016 – 2025.
3. **Bộ Y tế (2017)**, Quyết định số 2429/QĐ-BYT ngày 12 tháng 6 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc Ban hành Tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm y học.
4. **Bộ Y tế (2018)**, Sổ tay hướng dẫn đánh giá việc thực hiện tiêu chí đánh giá mức chất lượng phòng xét nghiệm Y học.
5. **Đinh Thị Diệu Hằng và cs (2018)**, “Thực trạng chất lượng xét nghiệm một số chỉ số hoá sinh máu tại các bệnh viện tuyến tỉnh Hải Dương năm 2018”, Tạp chí Y học Việt Nam, Số chuyên đề tập 470: tr 40-50.
6. **Đinh Thị Diệu Hằng và cs (2018)**, “Thực trạng chất lượng xét nghiệm một số chỉ số hoá sinh máu tại các bệnh viện tuyến huyện Hải Dương năm 2018”, Đề tài cấp cơ sở Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương.
7. **Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học – Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (2023)**, “Tình hình thực hiện ngoại kiểm và kết quả đánh giá theo Quyết định 2429/QĐ-BYT của các đơn vị Khu vực Duyên Hải Miền Trung, Tây Nguyên và Đông Nam Bộ”, Báo cáo tại hội nghị "Thực trạng và giải pháp nâng cao năng lực hệ thống QLCLXN tại tỉnh Hải Dương" ngày 29 tháng 06 năm 2023.

KHẢO SÁT ĐẶC TÍNH GIAO HOÁN BỘ MẪU CHỨA THÔNG SỐ HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL ỨNG DỤNG TRONG NGOẠI KIỂM HÓA SINH

Lê Huyền Ái Thúy³, Nguyễn Văn Thắng¹, Nguyễn Tiến Huỳnh^{1,3},
Nguyễn Thị Bích Nga², Trần Nhật Nguyên¹, Huỳnh Thị Diễm Phúc¹,
Nguyễn Khánh Cường¹, Nguyễn Thị Thùy¹, Nguyễn Thị Thu Thúy¹,
Lê Thanh Tùng¹, Văn Hy Triết¹, Lê Văn Chương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu nhằm đánh giá giao hoán trên thông số HDL-C của bộ mẫu huyết thanh đông khô dùng cho chương trình ngoại kiểm hóa sinh với mẫu bệnh nhân.

Vật liệu và phương pháp: Đánh giá giao hoán: Đánh giá 5 mẫu huyết thanh đông khô ở các nồng độ khác nhau dùng cho chương trình ngoại kiểm với 40 mẫu bệnh nhân có nồng độ HDL-C nồng độ khác nhau giữa hệ thống đóng máy Beckman Coulter AU 480 và hệ thống Roche Cobas c502, theo hướng dẫn của CLSI EP14-A3.

Kết quả: Nghiên cứu cho thấy, 5 mẫu ngoại kiểm đều nằm trong khoảng dự đoán của 40 mẫu bệnh nhân trên cả 2 hệ thống máy Beckman Coulter AU 480 và hệ thống Cobas c502.

Kết luận: Năm mẫu huyết thanh đông khô sử dụng trong chương trình ngoại kiểm hóa sinh giao hoán với 40 mẫu bệnh nhân đối với thông số HDL-C khi đánh giá giữa quy trình đo lường trên hệ thống kín Beckman Coulter AU 480 và hệ thống Cobas c502.

Từ khóa: Hóa sinh, giao hoán, Beckman Coulter AU 480, Cobas c502.

SUMMARY

STUDY OF CHARACTERISTIC COMMUTATION OF SAMPLES CONTAINING HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL FOR BIOCHEMICAL EXTERNAL QUALITY ASSESSMENT PROGRAM

Research objective: The study aims to evaluate commutation on HDL-C parameters of lyophilized serum samples used for the biochemical external quality assessment program with patient samples.

Materials and methods: Commutative evaluation: Evaluation of five lyophilized serum samples at different concentrations for an external quality assessment program with 40 patient samples with different HDL-C concentrations between closed systems Beckman Coulter AU 480 and Roche Cobas c502, according to CLSI EP14-A3 guidelines.

Results: The study showed that the five external control samples were all within the

¹Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cơ sở 2

³Đại học Mở Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Chương

ĐT: 0989984145

Email: chuongmedtech@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Thiện Ngọc

Ngày duyệt bài: 15-10-2023

prediction range of 40 patient samples on both Beckman Coulter AU 480 and Cobas c502 systems.

Conclusion: Five lyophilized serum samples used in the biochemistry external quality assessment program commutated with 40 patient samples for HDL-C parameters when evaluating between the measurement process on the closed system, Beckman Coulter AU 480 and Cobas c502.

Keywords: Biochemistry, commutation, Beckman Coulter AU 480, Cobas c502

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) là lipoprotein tỷ trọng cao vận chuyển cholesterol từ các tế bào ngoại vi về gan. Nồng độ HDL-C trong máu thấp có liên quan đến nguy cơ mắc chứng xơ vữa động mạch. Nồng độ HDL-C tăng cao giúp giảm tỉ lệ các biến cố bệnh lý tim mạch, loại bỏ cholesterol dư thừa từ tế bào máu ngoại vi [1].

Ngoại kiểm là công cụ nhằm nâng cao chất lượng xét nghiệm, đánh giá một cách khách quan, phát hiện các sai sót của phòng xét nghiệm [2]. Theo Quyết định 316/QĐ-TTg ngày 27 tháng 2 năm 2016 của Chính phủ về tăng cường liên thông các xét nghiệm tại các cơ sở phải so sánh được với nhau. Trong chương trình ngoại kiểm, nhiều trường hợp đánh giá hiệu suất phòng xét nghiệm tham gia sai sót có nguyên nhân không đến từ phòng xét nghiệm mà đến từ mẫu ngoại kiểm không giống tính chất của mẫu bệnh nhân dẫn tới kết quả bị ảnh hưởng, đánh giá sai hiệu suất phòng xét nghiệm. Khả năng chuyển đổi của vật liệu tham khảo, bao gồm tính giao hoán là mức độ gần nhau giữa kết quả của vật liệu tham chiếu và mẫu lâm sàng

khi được đo bằng 2 hoặc nhiều phương pháp đo lường [3].

Để so sánh chung nhóm xét nghiệm, mẫu ngoại kiểm phải được đánh giá tính giao hoán với mẫu bệnh nhân. Bên cạnh đó, tiêu chuẩn ISO 17511:2020 đề cập tới khả năng truy nguyên nguồn gốc (traceability) đo lường của các giá trị ấn định cho vật liệu hiệu chuẩn, vật liệu kiểm soát và qui định các vật liệu hiệu chuẩn phải giao hoán được ở mỗi bước trong chuỗi truy xuất nguồn gốc [3]. Những vấn đề như cung cấp bộ mẫu ngoại kiểm hóa sinh đông khô ngày càng đầy đủ thông số là cần thiết, bộ mẫu đảm bảo chất lượng trước khi được triển khai chính thức nhằm đáp ứng được nhu cầu ngoại kiểm trong nước, phát triển điều kiện thuận lợi các đơn vị tham gia chương trình, góp phần nâng cao chất lượng xét nghiệm ngoại kiểm hoá sinh [4], [5]. Với những lý do trên, nghiên cứu này nhằm khảo sát đặc tính giao hoán bộ mẫu chứa thông số high densitylipoprotein cholesterol ứng dụng trong ngoại kiểm hóa sinh. Nghiên cứu này hướng đến mục tiêu sau: Đánh giá tính giao hoán bộ mẫu huyết thanh đông khô dùng cho chương trình ngoại kiểm hóa sinh với mẫu bệnh nhân trên thông số HDL-C.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu nghiên cứu

Vật liệu nghiên cứu: Đánh giá 5 mẫu huyết thanh đông khô khác nhau a, b, c, d, e có chỉ số HDL-C ở 2 mức, nồng độ thấp < 40mg/dL và nồng độ bình thường $\geq$ 40 mg/dL dùng cho chương trình ngoại kiểm còn hạn sử dụng với 40 mẫu bệnh nhân.

Theo tài liệu hướng dẫn của CLSI EP14-A3 thì cần ít nhất 20 mẫu huyết thanh lâm sàng, khoảng nồng độ bao phủ các mẫu ngoại kiểm để đánh giá tính giao hoán với mẫu

ngoại kiểm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tới 40 mẫu bệnh nhân để so sánh giao hoán với 5 mẫu ngoại kiểm. Bốn mươi mẫu huyết thanh bệnh nhân cho mỗi xét nghiệm liên quan sau khi xác định nồng độ HDL-C [7]. Các mẫu này được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho tới lúc tiến hành thử nghiệm. Mẫu huyết thanh bệnh nhân đã được sàng lọc các bệnh truyền nhiễm theo thông tư 26/2013/TT-BYT; Các mẫu ngoại kiểm a,b,c,d,e lần lượt với các nồng độ là: (46-54); (47-54); (47-54); (30-34); (31-34) mg/dL có 2 mức, nồng độ thấp < 40 mg/dL và trung bình ≥ 40 mg/dL có thể tích 2mL mỗi lọ, nhiệt độ bảo quản $2-8^{\circ}\text{C}$, mẫu có mã qui định như sau: 230305, 230506, 230507, 230508, 230509 được sản xuất tại Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng Xét nghiệm y học – Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bộ Y tế, còn trong thời hạn sử dụng đến 30 tháng 9 năm 2023.

Tiêu chuẩn loại mẫu: Mẫu huyết thanh bệnh nhân không thỏa các tiêu chí chọn mẫu: mẫu có dấu hiệu bị rò rỉ, đã đông trên ba lần. Mẫu huyết thanh đông khô a, b, c, d, e dùng cho chương trình ngoại kiểm còn hạn sử dụng. Mẫu này được điều chế từ huyết thanh từ người 1 đến 2 người hiến âm tính với các xét nghiệm HBsAg, HCV-Ab, HIV 1/2, sốt rét, giang mai. Các mẫu huyết thanh này được lựa chọn nồng độ các chất phù hợp với bảng mẫu đã thiết kế từ trước có nồng độ tương đồng với mẫu bệnh nhân ở 2 nồng độ gồm thấp $< 40\text{mg/dL}$ và bình thường $\geq 40\text{mg/dL}$.

2.2. Thiết kế và Phương pháp nghiên cứu

Thiết bị và hóa chất: Gồm 2 hệ thống máy hóa sinh tự động là AU 480 và hóa chất của hãng Beckman Coulter được sản xuất tại Nhật Bản và máy Cobas c502 của hãng

Roche xuất xứ tại Thụy Sĩ.

Phương pháp xét nghiệm được thiết kế để đánh giá khả năng chuyển đổi về độ lệch giữa vật liệu ngoại kiểm và mẫu bệnh nhân [6]. Mẫu được đánh giá tính giao hoán, trên cả 2 máy hóa sinh AU480 hãng Beckman Coulter và Cobas c502 của hãng Roche sử dụng phương pháp đo quang học lưỡng sắc ở bước sóng 600-700 nm. Máy được kiểm soát chất lượng bằng việc thực hiện nội kiểm và ngoại kiểm theo quy định, các số liệu nội kiểm được phân tích và đánh giá nhằm kịp thời phát hiện những sai số hệ thống hoặc ngẫu nhiên, giới hạn chấp nhận theo quy tắc Westgard nằm trong khoảng 12s. Hệ thống máy Cobas c502 và AU480 được truy xuất nguồn gốc theo phương pháp tham chiếu đều là CDC ref method.

Tiến trình cụ thể thực hiện như sau:

Mẫu bệnh nhân sau khi đã đông để ở nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút, trộn đều, chia làm 2 phần, mỗi phần được thực hiện trên 2 hệ thống máy. Mẫu ngoại kiểm a, b, c, d, e được hoàn nguyên với 2mL nước cất, để ở 20 phút nhiệt độ phòng xét nghiệm, trộn đều tránh tạo bọt trong 2 phút, chia ra 2 phần để chạy tương tự như trên 2 hệ thống máy của mẫu bệnh nhân. Mỗi mẫu chạy lặp lại 3 lần. Kết quả được tính theo hướng dẫn của CLSI EP14-A3 để đánh giá tính giao hoán của mẫu ngoại kiểm với mẫu bệnh nhân [6].

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2022 đến 05/2023.

2.4. Thống kê và xử lý số liệu: Bước đánh giá tính giao hoán, sử dụng phần mềm Excel 365 và Analyse-it® Evacuation Copy để tính toán Deming regression và vẽ đồ thị giao hoán giữa 2 quy trình đo lường.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

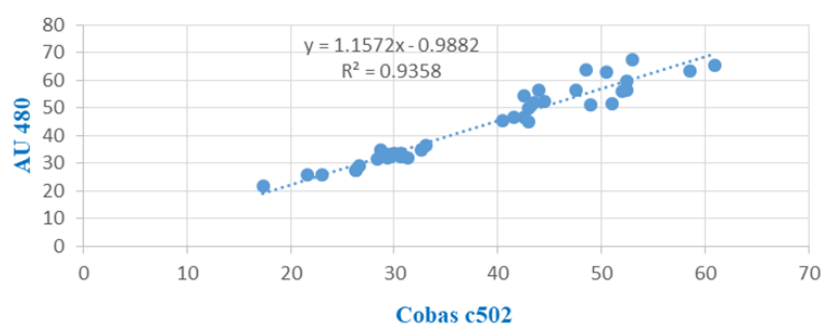
Bảng 1. Đặc điểm nồng độ mẫu bệnh nhân trên máy AU480 và Cobas c502 với thông số HDL-C

Xét nghiệm	Mẫu bệnh nhân (n=40)				Mẫu ngoại kiểm (n=5)			
	AU480		Cobas c502		AU480		Cobas c502	
	mean	(min-max)	mean	(min-max)	mean	(min-max)	mean	(min-max)
HDL-C bình thường	48	(40-61)	55	(45-68)	47	(46-48)	54	(53-54)
HDL-C thấp	28	(17-33)	31	(21-37)	31	(30-32)	34	(33-34)

Khoảng nồng độ HDL-C của mẫu bệnh nhân từ 17 đến 68 mg/dL, nồng độ HDL-C trung bình của mẫu ngoại kiểm a, b, c, d, e từ các khoảng nồng độ thấp <40 mg/dL; nồng độ bình thường ≥ 40 mg/dL. Nồng độ trung bình của mẫu ngoại kiểm nằm trong khoảng

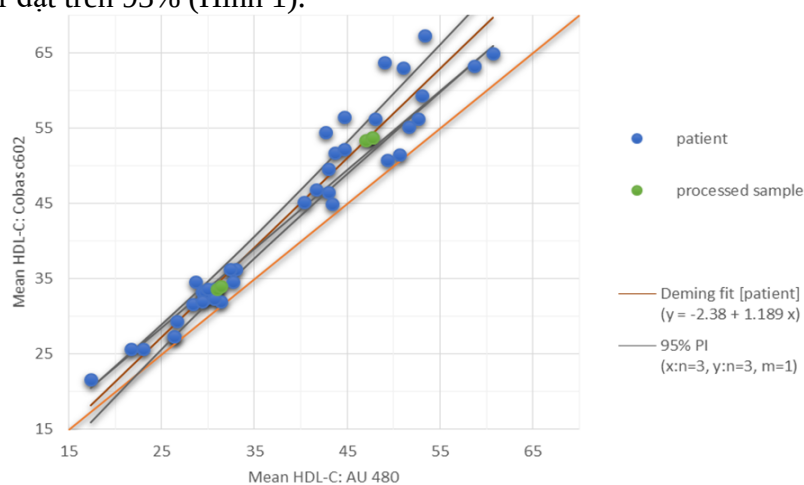
dự đoán độ không đặc hiệu của 2 quy trình đo AU480, c502. Các khoảng nồng độ của HDL-C mẫu bệnh nhân và mẫu ngoại kiểm bao phủ các điểm quyết định lâm sàng từ giá trị bình thường tới giá trị bệnh lý thể hiện trong bảng 1.

Mối tương quan 2 phương pháp



Hình 1. Giá trị tương quan 2 phương pháp

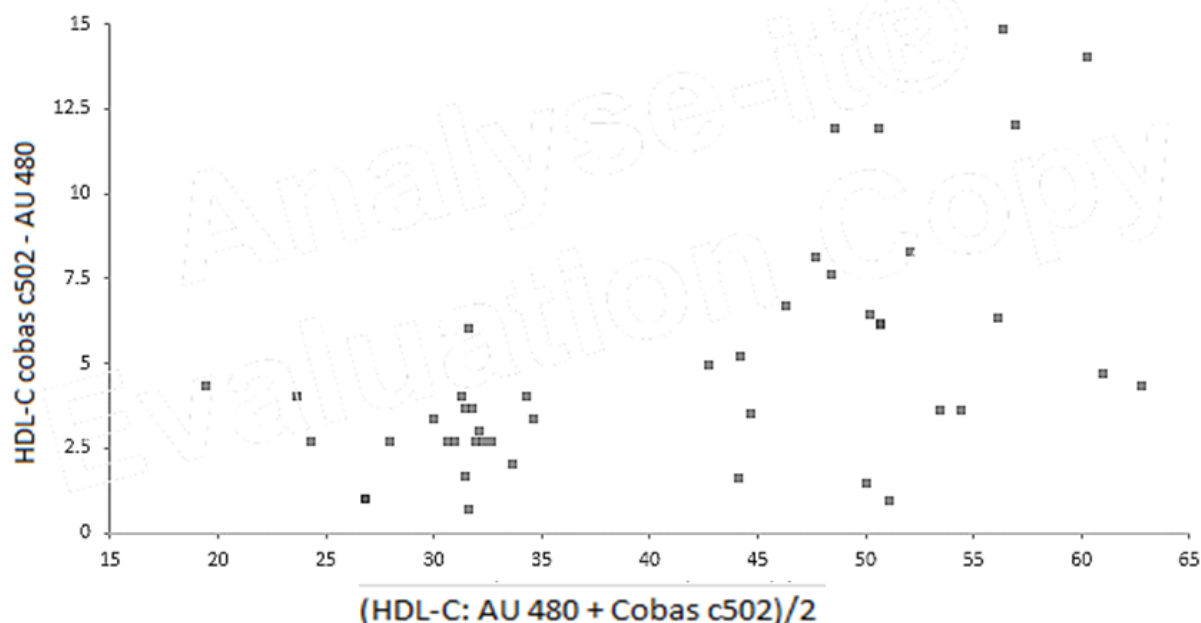
Theo hình 1, ta nhận thấy nồng độ HDL-C thông qua đồ thị phân tán, bao phủ khoảng nồng độ lâm sàng tương quan giữa 2 phương pháp từ 20 đến 70 mg/dL. Cả 2 biến đều có mối liên hệ tuyến tính thuận, có xu hướng tạo thành 1 đường thẳng dốc lên. Cả 2 phương pháp có độ tương quan r đạt trên 93% (Hình 1).



Hình 2. Kết quả đánh giá giao hoán 2 quy trình đo của máy AU 480 và Cobas c502

Từ Hình 2 cho thấy: Các kết quả của 2 phương pháp thực hiện trên 2 quy trình đo của máy AU 480 và Cobas c502, có nồng độ HDL-C 95% kết quả ngoại kiểm đạt tính giao hoán mẫu ngoại kiểm chứa thông số HDL-C thấp <40 mg/dL; nồng độ trung bình ≥ 40 mg/dL. Phương pháp Deming fit đối với mẫu bệnh nhân của HDL-C: $y = -2.38 + 1.189x$.

Difference plot



Hình 3. Sự khác biệt về độ lệch giữa vật liệu đối chứng là mẫu bệnh nhân (hình vuông màu đen) và mẫu ngoại kiểm (hình chữ nhật xám), được đánh giá trên 2 quy trình đo của máy AU 480 và Cobas c502

Trong hình 3, ta thấy kết quả nồng độ HDL-C thực hiện trên máy Cobas c502 ở mức HDL-C thấp < 40mg/dL có chiều hướng tăng nhẹ so với quy trình đo trên máy AU 480; Ở nồng độ bình thường ≥ 40 mg/dL, kết quả nồng độ HDL-C thực hiện trên 2 máy là tương đương nhau.

IV. BÀN LUẬN

Qua kết quả hình 1, hình 2 và hình 3, ta nhận thấy chất lượng của vật liệu ngoại kiểm rất quan trọng để thực hiện ngoại kiểm. Mỗi tương quan giữa 2 phương pháp thực hiện trên 2 quy trình đo khác nhau trên 2 máy sinh

hóa AU 480 và Cobas c502 đạt 93%. Các kết quả của 2 phương pháp thực hiện trên 2 quy trình đo của máy AU 480 và Cobas c502, 95% kết quả ngoại kiểm đạt tính giao hoán mẫu ngoại kiểm chứa thông số HDL-C thấp < 40 mg/dL và nồng độ bình thường ≥ 40 mg/dL. Kết quả cũng cho thấy, mặc dù mẫu được tiến hành trên 2 quy trình đo khác nhau nhưng đều là 2 dòng máy phổ biến tại các Phòng Xét nghiệm tại Việt Nam là Cobas c502 và AU 480 song trên cùng vật liệu tham chiếu là CDC ref method nhưng về kết quả truy nguyên nguồn gốc mẫu là không đổi như hình 2. Điều này tương tự nghiên cứu

được thực hiện đánh giá tính biến đổi của vật liệu kiểm soát trong ba đánh giá chất lượng bên ngoài ở Bắc Âu và tổ chức IFCC [6], [8].

Mặt khác, những sửa đổi hay điều chỉnh có thể dẫn đến tính không giao hoán, điều mà các Trung tâm ngoại kiểm cũng cần kiểm soát được. Để phát hiện sự khác biệt về độ chân thực từ dữ liệu ngoại kiểm, trong tài liệu này, nghiên cứu phải hoạt động giống như mẫu bệnh nhân, nghĩa là nó có thể thay đổi được. Nếu nó không có bất kỳ sự thay đổi được phát hiện có thể là sự giả tạo của vật liệu được sử dụng trong chương trình ngoại kiểm. Các nguyên mẫu khác nhau trước đây đã được sử dụng để nghiên cứu tính biến đổi của vật liệu đối với lipoprotein trong ngoại kiểm [6].

Kết quả nghiên cứu trên cũng minh chứng vật liệu ngoại kiểm có tính chất tương đương mẫu bệnh nhân theo như hướng dẫn trong ISO 17511:2020. Trong xét nghiệm y học, mục tiêu của việc kiểm tra một đại lượng đo trong mẫu người là tạo ra các kết quả xét nghiệm giúp bác sĩ lâm sàng đánh giá nguy cơ mắc bệnh hoặc chẩn đoán và đưa ra quyết định điều trị cho một tình trạng bệnh lý. Để hữu ích về mặt lâm sàng, các kết quả thu được từ một mẫu người nhất định được kiểm tra bởi các phòng thí nghiệm khác nhau hoặc giữa các thiết bị y tế chẩn đoán in vitro (IVD MD) khác nhau trong một phòng thí nghiệm phải tương đương nhau, bất kể quy trình đo được sử dụng. Kết quả tương đương cho phép áp dụng thống nhất các giới hạn quyết định y tế và khoảng tham chiếu, có thể làm giảm nguy cơ tổn hại do các quyết định

y tế gây ra dựa trên kết quả xét nghiệm không tương đương. Sự tương đương về kết quả giữa các IVD MD khác nhau cho cùng một thước đo cũng rất quan trọng đối với việc phân tích kết quả trong hồ sơ y tế nhằm mục đích hỗ trợ các quyết định lâm sàng và tiến hành điều tra dịch tễ học [3].

V. KẾT LUẬN

Bộ mẫu ngoại kiểm hóa sinh chứa thông số HDL-C giao hoán với mẫu bệnh nhân trên cả 2 quy trình đo lường máy sinh hóa tự động Beckman Coulter AU 480 và hệ thống máy Cobas c502.

VI. KIẾN NGHỊ

Để phát triển nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đánh giá thêm tiêu chí ổn định thời gian dài hạn 6 tháng và 12 tháng nhằm cơ sở giúp nâng cao chất lượng bộ mẫu ngoại kiểm, giúp kiểm soát tốt chất lượng các phòng xét nghiệm, tiến tới liên thông kết quả theo Đề án 316/QĐ-TTg ngày 27 tháng 02 năm 2016 về tăng cường năng lực hệ thống quản lý chất lượng xét nghiệm y học giai đoạn 2016-2025.

VII. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã cấp kinh phí thực hiện trong nghiên cứu này theo hợp đồng số 159/2022/HĐ-ĐHYD ngày 15 tháng 9 năm 2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G. Rajagopal, V. Suresh, Alok Sachan

- (2012) “High-density lipoprotein cholesterol: How High” Department of Endocrinology and Metabolism, Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences, Tirupati, Andhra Pradesh – 517 507, India
2. **Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)** (2010) “Clinical Chemistry Techniques Principles Correlations” tái bản lần thứ 6, tr. 333
 3. **Organization;, T.I.S, ISO 17511:2020** (2020). In vitro diagnostic medical devices - Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples. ISO: Geneva, Switzerland.
 4. **Trần Hữu Tâm, Trương Quân Thụy, Vũ Đình Dũng và cộng sự** (2021) “Thiết lập khoảng nồng độ của sáu thông số thường quy AST, ALT, cholesterol, triglyceride, glucose và protein trong chế tạo mẫu ngoại kiểm hóa sinh” Tạp chí y học Việt Nam; tập 506 Số 2
 5. **Vũ Quang Huy, Nguyễn Thị Quỳnh Nga** (2017) “Xây dựng quy trình ngoại kiểm thử nghiệm sản xuất mẫu huyết thanh ứng dụng trong ngoại kiểm hóa sinh”. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh chuyên đề Điều dưỡng Kỹ thuật y học; 21 (5), tr. 210-215.
 6. **AnnaNorling, a, *C.FredrikBo”kman** (2021): “Evaluating Commutability of Control Materials in Three Nordic External Quality Assessment Schemes for Lipoproteins”
 7. **Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)** (2014) EP14-A3: Evaluation of Commutability of Processed Samples; Approved Guideline—Third Edition
 8. **Budd, J.R., et al., IFCC Working Group** Recommendations for Assessing Commutability Part 3(2018): “Using the Calibration Effectiveness of a Reference Material. ClinChem”, 64(3): p. 465-474.

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG TỬ VONG CỦA XÉT NGHIỆM FERRITIN, INTERLEUKIN-6 VÀ PROCALCITONIN Ở NGƯỜI BỆNH MẮC COVID-19 NẶNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN THANH NHÀN NĂM 2022

Trương Việt Hải Long¹, Bùi Thị Thu Hương², Nguyễn Thành Vinh¹,
Trần Thanh Tú¹, Trần Khánh Chi³, Nguyễn Minh Hiền¹

TÓM TẮT

Ở những người mắc bệnh COVID-19 trong tình trạng nặng có liên quan đến một mạng lưới phức tạp của sự tương tác giữa các rối loạn trong hệ thống miễn dịch, phản ứng viêm nhiễm quá mức (còn gọi là cơn bão cytokine), và sự rối loạn trong quá trình đông máu (rối loạn đông máu nội mạch phân tán - DIC). Các tác động này gắn liền với một loạt tình trạng như rối loạn chức năng đa cơ quan, bao gồm tất cả trạng thái suy hô hấp cấp (ARDS), suy gan cấp tính, thận tổn thương cấp tính, các vấn đề liên quan đến tim mạch, cùng với hàng loạt các sự bất thường trong hệ thống máu và rối loạn về thần kinh. Do vậy, các xét nghiệm sinh hóa liên quan tới đánh giá tình trạng viêm và sốc nhiễm khuẩn đóng vai trò rất quan trọng trong việc tiên lượng tử vong sớm. **Mục tiêu:** Phân tích giá trị các xét nghiệm Ferritin, IL-6 và Procalcitonin trong tiên lượng tử vong của người bệnh mắc COVID-19 nặng điều trị tại bệnh viện Thanh Nhàn năm 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 416 bệnh nhân trên

18 tuổi mắc COVID-19 nặng và nguy kịch điều trị tại bệnh viện Thanh Nhàn từ 1/2022 đến 9/2022. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả. **Kết quả:** Nồng độ Ferritin, IL-6, PCT có giá trị tiên lượng nguy cơ tử vong với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 62% và 61%, 73% và 62%, 74% và 59%. **Kết luận:** Kết hợp Ferritin, IL-6, PCT và số bệnh lý nền có thể dự đoán nguy cơ tử vong.

Từ khóa: COVID-19, Ferritin, IL-6, Procalcitonin,

SUMMARY

PROGNOSTIC MORTALITY VALUE OF FERRITIN, INTERLEUKIN-6 AND PROCALCITONIN TESTS IN SEVERE COVID-19 PATIENTS UNDER TREATMENT AT THANH NHAN HOSPITAL IN 2022

In individuals with severe COVID-19, there is a complex interplay of disorders within the immune system, excessive inflammatory responses (also known as the cytokine storm), and disruptions in the coagulation process (disseminated intravascular coagulation - DIC). These effects are associated with a range of conditions, including multi-organ dysfunction, encompassing acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute liver injury, acute kidney injury, cardiovascular issues, as well as various abnormalities within the blood system and nervous system disorders. Therefore, biochemical tests related to assessing

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

³Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Hiền

ĐT: 0949595886

Email: hienshbvt@gmail.com

Ngày nhận bài: 15-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn Thị Hoa

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

inflammation and septic shock play a crucial role in predicting early mortality. **Objective:** To analyze the significance of Ferritin, IL-6, and Procalcitonin tests in predicting the mortality of patients with severe COVID-19 treated at Thanh Nhan Hospital in 2022. **Subjects and research methods:** 416 patients over 18 years old with severe and critical COVID-19 treated at Thanh Nhan Hospital from January 2022 to September 2022. **Results:** The concentrations of Ferritin, IL-6, and PCT have predictive values for the risk of mortality with sensitivities and specificities of 62% and 61%, 73% and 62%, 74% and 59%, respectively. **Conclusion:** The combination of Ferritin, IL-6, PCT, and underlying comorbidities can predict the risk of mortality.

Keywords: COVID-19, Ferritin, IL-6, Procalcitonin,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh viêm đường hô hấp cấp gây ra bởi virus Corona (SARS-CoV-2) và có thể lây lan từ người sang người. Bệnh lần đầu được phát hiện vào tháng 11/2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc và nhanh chóng lây lan ra toàn thế giới. Vào ngày 11/3/2020, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) chính thức thừa nhận rằng đại dịch COVID-19 đã lan rộng trên phạm vi toàn cầu. Chỉ trong vòng 3 năm, virus SARS-CoV-2 đã có mặt tại 221 quốc gia và vùng lãnh thổ, với khoảng 642 triệu ca nhiễm, trong đó có hơn 6,6 triệu người đã qua đời (1). Tại Việt Nam tính đến hết tháng 2 năm 2023, đã ghi nhận hơn 11,5 triệu ca nhiễm SARS-CoV-2 và số lượng tử vong là hơn 43000 người (1). Bệnh viện Thanh Nhàn với vai trò là bệnh viện hạng I với đầu ngành Hồi sức chống độc đã được Sở Y Tế Hà Nội yêu cầu tiếp nhận và điều trị người bệnh mắc COVID-19 nặng. Người bệnh mắc COVID-19 nặng được điều trị tại khu điều trị

COVID-19 của bệnh viện Thanh Nhàn thường chuyển biến rất nhanh từ thể nặng sang nguy kịch. Chính vì vậy, việc chẩn đoán sớm và tiên lượng tử vong ở các người bệnh mắc COVID-19 nặng đóng vai trò rất quan trọng, nó giúp giảm tỷ lệ tử vong và giảm thời gian điều trị. Vai trò kháng viêm của các cytokine và các chất tham gia trong phản ứng viêm được xác định rõ nét hơn ở người bệnh mắc COVID-19 nặng. Các hợp chất này thường được tạo ra một cách nhanh chóng trong vài giờ sau khi có sự xâm nhập của các yếu tố gây bệnh. Việc đo lường và theo dõi sự biến đổi nồng độ của những chất này không chỉ hỗ trợ việc chẩn đoán, mà còn xác định tình trạng sức khỏe của người bệnh ở giai đoạn đầu (4). Một trong những chất được các nhà nghiên cứu đánh giá cao và được cho là tin cậy nhất trong tiên lượng tử vong ở người bệnh mắc COVID-19 là Ferritin, Interleukin-6 (IL-6) và Procalcitonin (PCT). Đây là cơ sở để chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: ***Phân tích giá trị các xét nghiệm Ferritin, IL-6 và procalcitonin trong tiên lượng tử vong của người bệnh mắc COVID-19 nặng điều trị tại bệnh viện Thanh Nhàn năm 2022.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các số liệu được trích xuất từ hồ sơ bệnh án có đủ thông tin nghiên cứu

Số lượng mẫu đủ điều kiện 416 bệnh nhân ≥ 18 tuổi mắc COVID-19 nặng điều trị tại bệnh viện Thanh Nhàn từ tháng 1/2022 đến tháng 9/2022. Phân loại mức độ nặng dựa vào Quyết định 250/QĐ-BYT ban hành ngày 28 tháng 1 năm 2022.

Người bệnh được làm đầy đủ các xét nghiệm Ferritin, Interleukin-6 và Procalcitonin trong vòng 24h đầu tiên kể từ lúc

nhập viện.

Thời gian xem xét biến cố: Các dữ liệu được xem xét tối đa 28 ngày kể từ lúc nhập viện, ngoài 28 ngày vẫn đang điều trị được xếp vào nhóm còn sống.

+ Tiêu chuẩn loại trừ

Phụ nữ có thai, người bệnh xin không can thiệp thủ thuật, người bệnh được chuyển tuyến và không đủ thông tin về tình trạng bệnh. Người bệnh tử vong trong 24h kể từ lúc nhập viện nhưng không xác định chính xác nguyên nhân.

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10/2022 đến tháng 9/2023

2.3. Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện

Thanh Nhân

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.5. Phương tiện kỹ thuật: Các xét nghiệm Ferritin, IL-6 và PCT đều được thực hiện trên hệ thống xét nghiệm miễn dịch sinh hóa tự động Cobas 8000 của Roche tại phòng xét nghiệm Hóa Sinh bệnh viện Thanh Nhân.

2.6. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Vấn đề đạo đức: được Hội đồng đạo đức Bệnh viện Thanh Nhân chấp nhận cho nghiên cứu theo quyết định số: 32/BVTN-HĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số 416 bệnh nhân nặng và nguy kịch điều trị tại bệnh viện Thanh Nhân có 153 bệnh nhân tử vong trong vòng 28 ngày điều trị, chiếm tỷ lệ 36,8%.

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi và giới của nhóm nghiên cứu:

Đặc điểm	Còn sống	Tử vong	p
n	263	153	0,5
Nam	135 (51,3%)	73 (47,7%)	
Nữ	128 (48,7%)	80 (52,3%)	
Tuổi (mean±SD)	69,8±15,8	77,8±11,9	0,006

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giới ở nhóm bệnh nhân mắc COVID-19 tử vong so với nhóm còn sống. Tuổi trung bình của nhóm tử vong cao hơn nhóm còn sống ($p<0,05$)

Bảng 2: Tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân COVID nặng theo nơi cư trú

Nơi sống	Còn sống (n=263)		Tử vong (n=153)		Tổng (n=416)		p (χ^2)
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Quận nội thành	218	83%	129	84%	347	83%	0,7
Huyện ngoại thành	45	17%	24	16%	69	17%	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nơi cư trú ở nhóm tử vong và nhóm còn sống ($p>0,05$).

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân COVID-19 nặng

Các triệu chứng	Còn sống		Tử vong		p
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
Ho	227	86,3	93	60,8	<0,001
Sốt	196	74,5	74	48,4	<0,001
Rối loạn nhịp tim	95	36,1	106	69,3	<0,001
Rối loạn huyết áp	212	80,6	150	98	<0,001
SpO ₂ < 94%	206	78,3	150	98	<0,001
Khó thở	260	98,9	153	100,0	0,3

Nhận xét: Tỷ lệ có các triệu chứng ho, sốt ở nhóm còn sống cao hơn nhóm tử vong. Rối loạn nhịp tim, rối loạn HA, SpO₂ < 94% có tỷ lệ gặp ở nhóm tử vong cao hơn so với nhóm còn sống (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tình trạng khó thở ở cả hai nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 4: Đặc điểm bệnh lý nền kèm theo của các bệnh nhân COVID-19 nặng

Số lượng bệnh lý nền kèm theo	Còn sống		Tử vong		P
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
0	39	14,8	14	9,2	<0,001
1	150	57,0	57	37,3	
2	64	24,4	49	32,0	
≥3	10	3,8	33	21,5	

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng đều có các bệnh lý nền kèm theo, ở nhóm tử vong số bệnh lý nền nhiều hơn so với nhóm còn sống ($p < 0,05$).

Bảng 5: Đặc điểm một số chỉ số khí máu của các bệnh nhân COVID-19 nặng

Xét nghiệm	Còn sống		Tử vong		P
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	
pH	7,44 ± 0,05	7 - 8	7,41 ± 0,08	7 - 8	0,02
pCO ₂	35,84 ± 7,2	17 - 58	35,8 ± 14,5	22 - 100	0,98
PO ₂	125,71 ± 69,2	1 - 348	113,4 ± 59,6	47 - 259	0,44
HCO ₃ ⁻	24,4 ± 2,6	18 - 34	22,29 ± 3	17 - 27	0,002

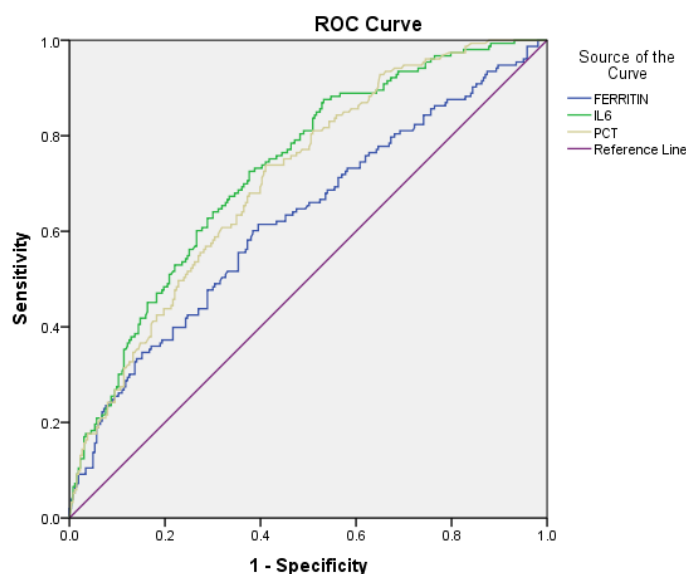
Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân tử vong do COVID-19, có sự khác biệt về pH và HCO₃⁻ so với nhóm còn sống ($p < 0,05$).

Bảng 6: Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm của các bệnh nhân COVID-19 nặng

	Còn sống Median (IQR)	Tử vong Median (IQR*)	P**
AST (U/L-37°C)	48,3 (45,5)	52,3 (65,9)	<0,001
ALT (U/L-37°C)	31,7 (40,9)	34,2 (32,5)	0,013
CRP (mg/L)	78,2 (120,1)	108,5 (130)	0,005
LDH (U/L-37°C)	391,0 (298,6)	577,9 (289,9)	<0,001
Ure (mmol/L)	7,3 (5,0)	12,5 (9,1)	<0,001
Creatinin (umol/L)	84,4 (42,2)	125,6 (96,1)	0,2
Số lượng bạch cầu (G/L)	8,85 (5,75)	10,0 (9,04)	<0,001
D- Dimer (mg/L)	2,29 (3,98)	2,66 (4,09)	<0,001
Ferritin (ug/L)	1153,2 (1364,9)	1733,5 (2315,1)	<0,001
IL-6 (pg/ml)	38,26 (98,57)	128,3 (313,7)	<0,001
PCT (ng/ml)	0,23 (0,58)	0,7 (2,7)	<0,001

* Khoảng tứ phân vị, ** Sử dụng phép kiểm Mann-Whitney

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về hoạt độ AST, ALT, LDH, nồng độ Ure, CRP, PCT, Ferritin, IL-6, D-Dimer, số lượng bạch cầu ở nhóm còn sống so với nhóm tử vong.



Hình 1: Đường cong ROC xác định giá trị phân biệt của IL-6, Ferritin, PCT ở nhóm tử vong và nhóm còn sống

Bảng 7: Giá trị Ferritin, IL-6 và PCT trong tiên lượng tử vong bệnh nhân mắc COVID-19 nặng

Xét nghiệm	AUC	95% CI	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tham chiếu bình thường	Điểm cut-off	p
Ferritin (ug/L)	0,62	0,57 - 0,68	62%	61%	Nữ: 20-200 Nam: 20-250	1416	<0,001
IL-6 (pg/ml)	0,73	0,68 - 0,78	73%	62%	<7.00	65,6	<0,001
PCT (ng/ml)	0,71	0,66 - 0,76	74%	59%	<0.05	0,3	<0,001

Nhận xét: Cả 3 giá trị IL-6, PCT, Ferritin đều có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân COVID-19 nặng ($p < 0,05$)

Bảng 8: Phân tích giá trị của IL-6, PCT, Ferritin, số bệnh lý nền kèm theo trong dự đoán tiên lượng tử vong

Yếu tố	OR	95% CI	p	Predicted percentage correct (giá trị dự đoán đúng): 72,6%
IL-6 (pg/ml)	1,01	1,0 – 1,01	0,006	
PCT (ng/ml)	1,01	0,99 – 1,03	0,32	
Ferritin (ug/L)	1,0	1,00 – 1,01	0,008	
Số bệnh lý nền đi kèm	2	1,55 – 2,6	<0,001	

Nhận xét: Sử dụng phép phân tích hồi quy Binary Logistic để dự đoán xác suất tử vong của bệnh nhân COVID -19 nặng dựa trên kết quả xét nghiệm các yếu tố như nồng độ PCT, IL-6, ferritin, số bệnh lý nền kèm theo. Kết quả cho thấy khi kết hợp IL-6, Ferritin, số bệnh lý nền đi kèm, có giá trị tiên

lượng tử vong ($p < 0,005$). PCT có giá trị tiên lượng độc lập với các chỉ số khác ($p > 0,05$)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 416 bệnh nhân mắc COVID-19 nặng và nguy kịch được điều trị tại khu điều trị COVID, bệnh viện Thanh Nhàn năm 2022, chiếm 19,1%

tổng số bệnh nhân nặng và nguy kịch được điều trị. Qua phân tích số liệu từ bệnh án điện tử về các đối tượng nghiên cứu cho thấy rằng: không có sự khác biệt về giới giữa nhóm còn sống và nhóm tử vong. Nhóm tử vong có độ tuổi cao hơn nhóm còn sống đặc biệt là nhóm trên 70 tuổi. Lý giải cho việc này là thường khi về già thì sẽ kèm theo một số các bệnh lý nền hoặc sức đề kháng đã suy giảm so với các độ tuổi trẻ. Mặc dù đã tìm được nguyên nhân gây bệnh COVID-19 là virus SARS CoV II nhưng cơ chế sinh bệnh học vẫn còn nhiều cần làm rõ. Người ta đã chứng minh được rằng 80% trường hợp, virus cư trú ở đường hô hấp trên dẫn đến phản ứng miễn dịch ở mức độ nhẹ và cần điều trị triệu chứng. 20% trường hợp còn lại có diễn biến bệnh rất nặng, virus xâm nhập và phá hủy các tế bào phế nang phổi trên diện rộng dẫn đến phản ứng viêm toàn thân với 'con bão cytokine', sau đó là quá trình lành vết thương và xơ hóa. Về các biểu hiện ngoài phổi, virus có thể phát tán vào máu và ảnh hưởng đến các cơ quan có thụ thể ACE2, chẳng hạn như phổi, tim, thận và đường tiêu hóa (4). Mức độ nghiêm trọng của bệnh dao động từ không có triệu chứng đến nặng, sau này được chứng minh là có liên quan đến tuổi cao và sự hiện diện của các bệnh đi kèm. Khó thở là triệu chứng gặp ở bệnh nhân COVID-19 nặng được thể hiện gián tiếp qua sự bão hòa oxy (SpO_2). Trong 416 bệnh nhân nghiên cứu chỉ có 3 trường hợp (0,7%) ở nhóm còn sống không gặp phải triệu chứng này. Các triệu chứng lâm sàng hay gặp ở giai đoạn sớm là ho, mất khứu giác, mất ngủ mệt mỏi, đến giai đoạn muộn sẽ có các biểu hiện block dẫn truyền tim, suy thận, suy gan... Bệnh nặng liên quan đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), cũng có thể liên quan đến viêm phổi nặng. Trên thực tế, nguyên nhân tử vong được báo cáo phổ biến nhất là suy hô hấp, các biến chứng không liên quan đến hô hấp của COVID-19 có thể bao gồm

sốc nhiễm trùng gặp ở 82 % số người tử vong do COVID-19, rối loạn đông máu, DIC, huyết khối được báo cáo ở 71% bệnh nhân tử vong (5). Kết quả này phù hợp với các báo cáo trước tức ngực và khó thở thường gặp ở những bệnh nhân nặng hơn so với những bệnh nhân không nặng. Tỷ lệ khó thở ở bệnh nhân COVID-19 bị bệnh nặng là 63,5% (33/52) và 76,2% được nhập viện ICU. Ở những bệnh nhân ung thư được chẩn đoán mắc COVID-19, khó thở có liên quan đến nguy cơ nghiêm trọng cao hơn (OR: 2,60; 95% CI: 1,00–6,76) và tử vong (OR: 4,94; 95% CI: 1,99–12,25) (2). Kết quả này cho thấy rằng tình trạng khó thở là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến nhập viện và mức độ nghiêm trọng, đồng thời có thể liên quan đến tỷ lệ tử vong của COVID-19.

Về các triệu chứng lâm sàng, trong thời gian điều trị COVID-19 nặng, chỉ 48,4% bệnh nhân tử vong là có sốt và 60,8% là có ho. Một số tác giả cho rằng sốt hay gặp ở bệnh nhân nhập viện hơn so với những bệnh nhân COVID-19 không nhập viện. Bệnh nhân bị sốt có nguy cơ thở máy cao hơn (aHR: 2,31; 95%CI: 1,95–2,75) và tử vong (aHR: 1,51, 95% CI: 1,32–1,72) so với những người không sốt. Sốt cao hơn 38,5°C khi nhập viện có mối tương quan rõ ràng với mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong của COVID-19 (2). Sốt và ho là phản ứng bảo vệ của cơ thể để loại bỏ vi sinh vật thường gặp ở các nhiễm trùng liên quan đến đường hô hấp. Trong nghiên cứu này nhóm tử vong các triệu chứng sốt, ho thấp hơn ở nhóm còn sống có thể ở giai đoạn muộn bệnh nhân tình trạng yếu dẫn đến không có biểu hiện sốt, chúng tôi cũng ghi nhận nhiều trường hợp bệnh nhân nặng, không soasts có số lượng bạch cầu và tiểu cầu giảm. Rối loạn nhịp tim hoặc rối loạn huyết áp (có thể tăng hay giảm) phản ánh tình trạng tim mạch của người

bệnh. Kết quả cho thấy ở nhóm tử vong tỷ lệ rối loạn tim mạch cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn sống. Đây cũng là hậu quả của “cơn bão cytokine” và là nguyên nhân dẫn đến tử vong trong bệnh COVID. Bệnh lý nền đã được cảnh báo là làm trầm trọng hơn bệnh lý COVID-19, các bệnh lý nền hay gặp là đái tháo đường, tim mạch, bệnh đường hô hấp mãn tính, xơ gan... Trong số 416 bệnh nhân được chúng tôi nghiên cứu, tỷ lệ mắc các bệnh lý nền giữa 2 nhóm còn sống và tử vong có sự khác biệt. Ở nhóm còn sống chỉ có 3,8% bệnh nhân mắc 3 bệnh lý nền trở lên trong khi ở nhóm tử vong, số bệnh nhân mắc trên ba bệnh lý nền kèm chiếm tới 21,5% tổng số bệnh nhân qua đời trong danh sách. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Amin Gasmi và Cs, có sự tương quan giữa COVID-19 nặng và các bệnh lý nền như đái tháo đường, tai biến mạch máu não hay rối loạn huyết áp (3). Cuối cùng, điểm chung duy nhất giữa hai nhóm còn sống và tử vong là các bệnh nhân chỉ mắc 1 bệnh lý nền kèm theo chiếm tỷ lệ cao nhất ở 2 nhóm với lần lượt là 57% và 37,3%.

Xét nghiệm cận lâm sàng không thể thiếu để đánh giá tình trạng nặng và là xét nghiệm có giá trị nhất trong theo dõi điều trị là xét nghiệm khí máu. Nhiễm toan hô hấp là biểu hiện hay gặp ở những bệnh nhân nhiễm COVID-19 nặng, chúng tôi không thấy sự khác biệt về pCO_2 ở nhóm còn sống so với nhóm tử vong. Đáng quan tâm là HCO_3^- ở nhóm còn sống cao hơn so với nhóm tử vong điều này chứng tỏ cùng với sự tăng pCO_2 và HCO_3^- nhóm nhiễm COVID-19 còn sống có biểu hiện đặc trưng của nhiễm toan hô hấp trong khi nhóm tử vong HCO_3^- lại giảm điều này có thể là do nhóm tử vong đã tiến triển nặng dẫn đến tình trạng mất bù chuyển sang

nhiễm toan chuyển hóa hoặc do nhóm này đã can thiệp bằng máy thở nên không thể hiện tình trạng nhiễm toan hô hấp. Về các xét nghiệm cận lâm sàng khác chúng tôi thấy các xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận ở nhóm tử vong cao hơn nhóm còn sống kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác (4). Rối loạn chức năng đông máu ở bệnh nhân COVID-19 thúc đẩy tiến triển thành bệnh nặng và dẫn đến tử vong, đồng thời được đặc trưng bởi tình trạng huyết khối trong tĩnh mạch và động mạch tăng cao. Nồng độ D-dimer cao ở bệnh nhân COVID-19 là do có quá nhiều cục máu đông và tình trạng thiếu oxy trong máu. Ngoài ra, độ cao D-dimer thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng do mắc bệnh COVID-19 và có mối tương quan đáng kể với tỷ lệ tử vong. Vì D-dimer là sản phẩm của sự thoái hóa fibrin nên sự hiện diện của nó có thể dự đoán tắc mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu và là nguyên nhân gây tử vong (7). Chúng tôi cũng ghi nhận nồng độ D-Dimer ở nhóm tử vong cao hơn nhóm còn sống. Theo nghiên cứu Meta trên 10926 bệnh nhân tử vong do COVID-19, các tác giả đánh giá Nồng độ PCT tăng thường được quan sát thấy nhiều hơn ở bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 nặng (trung bình 0,1 ng/mL, CI [0,06–0,3] ng/mL) so với bệnh nhân không nặng (trung bình 0,05 ng/mL), CI [0,03–0,1] ng/mL) PCT tăng cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc COVID-19. Giá trị PCT tăng có liên quan đến nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 nghiêm trọng cao hơn gần 5 lần (2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi và cũng làm rõ thêm ở điểm cắt 0,3ng/ml PCT có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 59% với $p < 0.001$.

SARS-CoV-2 có thể kích hoạt tín hiệu của họ thụ thể giống NO, hoạt hóa bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, sản xuất các chất trung gian gây viêm ở mức độ cao như IL-6, IL-1 β , tăng cường sự chết tế bào và dẫn đến cơn bão cytokine. Sự hiện diện của phản ứng viêm toàn thân đã được nhấn mạnh trong một phân tích tổng hợp cho thấy bệnh nhân COVID-19 có nồng độ IL-6 cao hơn ở những trường hợp tử vong so với những trường hợp sống sót (tỷ suất chênh 4,6 pg/mL; 95% CI: [3,4–5,8] pg/mL. Giá trị IL-6 lớn hơn 55 pg/mL được khuyến nghị cho những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh COVID-19 nghiêm trọng, tỷ lệ tử vong được phát hiện có liên quan đến giá trị IL-6 $\geq$ 100 pg/mL (2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng xác nhận giá trị trung vị IL-6 ở nhóm tử vong là 128,3 pg/mL cao hơn so với nhóm còn sống, với điểm cắt 65,6 pg/mL thì có giá tiên lượng tử vong.

Nồng độ ferritin huyết thanh tăng cao có liên quan đến tỷ lệ tử vong và sự phát triển các kết quả nghiêm trọng ở bệnh nhân mắc COVID-19. Hội chứng bão Cytokine có thể gây suy đa cơ quan và tăng ferritin máu. Một nghiên cứu bao gồm 141 bệnh nhân mắc COVID-19 đã báo cáo rằng tăng ferritin máu (Ferritin huyết thanh > 500 μ g/L) đã được quan sát thấy ở tất cả các bệnh nhân nặng khi nhập viện và các trường hợp nhẹ có nồng độ ferritin huyết thanh trung bình bình thường là (303 $\pm$ 224 g/ml); hơn nữa, bệnh nhân nặng và bệnh nhân ICU có nồng độ ferritin cao hơn bệnh nhân nhẹ (lần lượt là 2,6 lần và 5,8 lần). Phân tích đường cong ROC đã xác nhận độ chính xác tiên lượng của ferritin huyết thanh (giá trị ngưỡng 500 μ g/L) ở những bệnh nhân phân biệt có tình trạng lâm

sàng nghiêm trọng (AUC 0,939, CI: 0,894–0,985; P < 0,001) (2). Tuy nhiên cũng có nghiên cứu cho thấy ferritin huyết thanh cao hơn có liên quan đến sự phát triển ARDS (HR = 3,53, KTC 95%: 1,52-8,16, P = 0,003) nhưng không có ý nghĩa thống kê khi tìm mối liên quan đến tỷ lệ sống sót (6). Mặc dù trong nghiên cứu này giá trị tiên lượng tử vong của Ferritin không cao (AUC: 0,62) nhưng thêm điều kiện Ferritin lớn hơn 1416 μ g/L cũng góp phần dự đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 nặng.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ IL-6: 65,6 ng/mL, PCT 0,3ng/mL, Ferritin: 1416 μ g/L có giá trị dự đoán nguy cơ tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://COVID19.gov.vn/>.
2. Gao, Y.D., M. Ding, and X. Dong, Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. 2021. 76(2): p. 428-455.
3. Gasmı, A., et al., Interrelations between COVID-19 and other disorders. Clin Immunol, 2021. 224: p. 108651.
4. Mallah, S.I., et al., COVID-19: breaking down a global health crisis. 2021. 20(1): p. 35.
5. Mandel, M., et al., Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. Cytokine, 2020. 134: p. 155190.
6. Terpos, E. and I. Ntanasis-Stathopoulos, Hematological findings and complications of COVID-19. 2020. 95(7): p. 834-847.
7. Zhan, H., et al., Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. Clin Appl Thromb Hemost, 2021. 27: p. 10760296211010976.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN SAU MẮC COVID-19 THỂ NHẹ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Hoàng Thị Thu¹, Nguyễn Thị Mai Huyền¹ Lê Thị Hương Lan²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng hậu COVID-19 ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ từ tháng 01/2022 đến 06/2022. **Đối tượng nghiên cứu:** 117 bệnh nhân covid 19 thể nhẹ sau điều trị được chẩn đoán mắc hậu COVID-19 trong 186 bệnh nhân thể nhẹ được điều trị điều trị nội trú tại Bệnh viện trung ương Thái Nguyên. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiền cứu. **Kết quả** cho thấy tỷ lệ nữ gặp chủ yếu với 62,4%, tuổi thường gặp từ 18 - 40 tuổi (65,8%); Đa số bệnh nhân không có bệnh nền (94,8%), đã được tiêm 2-3 mũi vacxin phòng COVID-19 với tỷ lệ cao (98,2%). Triệu chứng lâm sàng thường gặp khi mắc COVID-19 là mệt mỏi, đau họng, ho và sốt chiếm tỷ lệ lần lượt là (85,5%); (81,2%), ho (77,8%), sốt (67,5%). Có 10,3% bệnh nhân có cảm giác khó thở nhẹ. Đa số các bệnh nhân có chỉ số huyết học, sinh hoá, đông máu và chụp X-quang phổi trong giới hạn bình thường. Tỷ lệ có triệu chứng hậu covid 19 khá cao chiếm (62,9%). Các triệu chứng hậu

COVID-19 phổ biến bao gồm mệt mỏi (61,5%), suy giảm trí nhớ (59,8%), ho dai dẳng (49,6%), rối loạn giấc ngủ (39,3%). Chỉ 9,4% bệnh nhân có triệu chứng thở gấp hoặc khó thở. Trong đó, có 60,7% các bệnh nhân có từ 3 triệu chứng hậu COVID-19. **Kết luận:** Tỷ lệ bệnh nhân mắc hậu COVID-19 ở bệnh nhân COVID-19 thể nhẹ chiếm tỷ lệ cao, triệu chứng hậu COVID-19 ít nhất 3 triệu chứng trở lên.

Từ khóa: hậu COVID-19, COVID-19 mức độ nhẹ, triệu chứng hậu COVID-19

SUMMARY

POST-COVID-19 CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH MILD COVID-19 AT THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

Objective: Describe clinical and paraclinical characteristics and learn some post-COVID-19 clinical features in mild COVID-19 patients from January 2022 to June 2022. **Research subjects:** 117 mild COVID 19 patients after treatment were diagnosed with post-COVID-19 among 186 mild patients treated as inpatients at Thai Nguyen Central Hospital. Research method: cross-sectional description, retrospective combined with prospective. **The results** showed that the proportion of women encountered was mainly 62.4%; the common age was 18–40 years old (65.8%); the majority of patients have no underlying disease (94.8%); and they have been vaccinated with 2-3 shots of the COVID-19 vaccine at a high rate (98.2%). Common clinical symptoms of COVID-19 are fatigue, sore throat, cough, and fever (85.5%), cough (77.8%), and

¹Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện trung ương Thái Nguyên

²Khoa Sinh hóa, Bệnh viện trung ương Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Hương Lan

ĐT: 0982090308

Email: lanhuong.bvtutn@gmail.com

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Phạm Văn Trần

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

fever (67.5%). 10.3% of patients had mild difficulty breathing. The majority of patients had hematological, biochemical, coagulation, and chest X-ray indices within normal limits. The rate of post-COVID-19 symptoms is quite high (62.9%). Common post-COVID-19 symptoms include fatigue (61.5%), memory loss (59.8%), persistent cough (49.6%), and sleep disorders (39.3%). Only 9.4% of patients had symptoms of shortness of breath or difficulty breathing. Of these, 60.7% of patients had three or more post-COVID-19 symptoms. **Conclusion:** The rate of post-COVID-19 patients in mild COVID-19 patients is high, with at least 3 or more post-COVID-19 symptoms.

Keywords: post-COVID-19, mild COVID-19, post-COVID-19 symptoms

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là một bệnh lý hô hấp cấp tính gây ra bởi virus Corona SARS-CoV-2 và các biến thể của nó. COVID-19 có biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ các trường hợp không có triệu chứng, hay triệu chứng nhẹ như cảm cúm thông thường đến các bệnh cảnh lâm sàng nặng, nguy kịch [1- 5]. Theo WHO, đa số các trường hợp mắc COVID-19 sẽ phục hồi hoàn toàn, tuy nhiên có khoảng 10-20% các trường hợp sẽ có biểu hiện của tình trạng hậu COVID-19 sau đó [1]. Các triệu chứng hậu COVID-19 xuất hiện trong vòng 3 tháng sau khi mắc bệnh và kéo dài ít nhất 2 tháng, không thể giải thích được bằng các nguyên nhân khác, biểu hiện đa dạng và trên nhiều cơ quan, cho đến nay đã ghi nhận hơn 200 triệu chứng [2,4,7,8]. Hiện tại, nghiên cứu về các triệu chứng này chủ yếu tập trung vào những bệnh nhân bị COVID-19 nặng trong khi đó còn ít những nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh nhẹ. Mặt khác đa số các bệnh nhân mắc COVID-19 là ở mức độ

nhẹ, chủ yếu trong số này là người trẻ, trong độ tuổi lao động. Người ta thấy rằng các triệu chứng dai dẳng sau khi nhiễm COVID-19 nhẹ cũng có thể gây ra những hậu quả lớn đối với công việc và hoạt động hàng ngày [3,4,8]. Vì vậy để góp phần hiểu thêm về hội chứng này cũng như nhằm cung cấp thông tin hữu ích hỗ trợ chẩn đoán, điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: Đặc điểm hậu COVID-19 ở bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, đặc điểm một số chỉ số hóa sinh máu và huyết học của bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có triệu chứng hậu COVID-19.

2. Tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng hậu COVID-19 ở nhóm bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 117 bệnh nhân covid 19 thể nhẹ sau điều trị được chẩn đoán mắc hậu COVID-19 trong 186 bệnh nhân thể nhẹ được điều trị điều trị nội trú.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

+ Chẩn đoán nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ [1]: Người bệnh tỉnh táo, có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu như sốt, ho, đau họng...và nhịp thở < 20 lần/phút, SpO2 >96% khi thở khí phòng, Xquang phổi bình thường hoặc có nhưng ít tổn thương.

+ Chẩn đoán mắc hậu COVID-19 theo định nghĩa của WHO [1]: Có triệu chứng bất thường xảy ra trong vòng 3 tháng kể từ khi nhiễm COVID-19, kéo dài ít nhất 2 tháng và không thể được giải thích bằng một chẩn đoán khác.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhân covid 19 nặng; Những bệnh nhân có bệnh mạn tính

nặng kèm theo: suy thận, suy tim nặng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh nhân có rối loạn tâm thần, không có khả năng trả lời phỏng vấn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.2.2. Mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Nghiên cứu thu tuyển các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn. Phương pháp chọn mẫu: Mẫu thuận tiện.

2.3. Nội dung và các chỉ số nghiên cứu

- Đặc điểm về tuổi, giới; Tiền sử tiêm vaccin phòng COVID-19; Tiền sử bệnh nền

- Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân khi nhập viện

+ Triệu chứng lâm sàng bao gồm: sốt, ho khan, đau họng, ngạt mũi, mệt mỏi, đau đầu, đau cơ, mất vị giác, khứu giác, tiêu chảy, viêm kết mạc, đau ngực, cảm giác khó thở...

+ Đặc điểm cận lâm sàng: Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, số lượng bạch cầu, tỉ

lệ % bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu lympho và số lượng tiểu cầu. Đặc điểm về sinh hóa máu: ure, creatinin, AST, ALT, CRP định lượng, ferritin. Xét nghiệm đông máu thời điểm nhập viện: thời gian prothrombin (PT %), giá trị D-dimer, Fibrinogen.

+ Chụp Xquang ngực thẳng

- Đặc điểm hậu COVID-19: Các triệu chứng hậu COVID-19: mệt mỏi, thở gấp hoặc khó thở, rối loạn giấc ngủ, giảm trí nhớ, khả năng tập trung, khả năng diễn đạt lời nói, ho dai dẳng, tức ngực, đau cơ, mất khứu giác, vị giác, trầm cảm hoặc lo âu, sốt. Xác định tỉ lệ mắc hậu COVID-19 ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 nhẹ.

2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu: Nhập liệu và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức y sinh học Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên chấp thuận.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		Số lượng (n = 117)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	18-39	77	65,8
	40-60	38	32,5
	>60	2	1,7
	Tuổi trung bình	37,3 ± 10,1 (Min: 23, Max: 83)	
Giới	Nam	44	37,6
	Nữ	73	62,4

Nhận xét: Tuổi trung bình 37,3 ± 10,1. Đa số bệnh nhân ở lứa tuổi trẻ 18-40 tuổi chiếm 65,8%, chỉ có 2 bệnh nhân (1,7%) ở lứa tuổi > 60 tuổi.

Bảng 2. Đặc điểm về bệnh nền kèm theo của nhóm nghiên cứu

Bệnh nền kèm theo	Số lượng (n=117)	Tỷ lệ (%)
Đái tháo đường	2	1,7
Tăng huyết áp	2	1,7
Bệnh lý gan	1	0,9
Bệnh lý thận	0	0

Bệnh lý tim mạch	1	0,9
Béo phì	0	0
Bệnh hệ thống	0	0
Không có bệnh nền	111	94,8%

Nhận xét: Kết quả ở bảng 2, nhóm bệnh nhân covid 19 thể nhẹ: Đa số bệnh nhân không có bệnh nền (94,8%) kèm theo.

Bảng 3. Đặc điểm về tiền sử tiêm chủng vaccin COVID-19

Tiền sử tiêm chủng	Số lượng (n=117)	Tỷ lệ (%)
Chưa từng tiêm	1	0,9
Tiêm 1 mũi	1	0,9
Tiêm 2 mũi	18	15,3
Tiêm 3 mũi	97	82,9
Tiêm trên 3 mũi	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân được tiêm chủng chiếm tỷ lệ cao (98,2%) đã tiêm 2-3 mũi vaccin phòng COVID -19.

3.2. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân COVID-19 thể nhẹ

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng khi mắc COVID-19 thể nhẹ

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng (n=117)	Tỷ lệ (%)
Sốt	79	67,5
Mệt mỏi	100	85,5
Ho	91	77,8
Đau họng	95	81,2
Ngạt mũi	65	55,6
Đau đầu	59	50,4
Đau cơ	66	56,4
Mất vị giác	13	11,1
Mất khứu giác	9	7,7
Tiêu chảy	11	9,4
Cảm giác khó thở	12	10,3
Đau ngực	21	17,9

Nhận xét: Các triệu chứng thường gặp khi mắc COVID-19 được ghi nhận là mệt mỏi (85,5%), đau họng (81,2%), ho (77,8%), sốt (67,5%). Có 10,3% bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có cảm giác khó thở.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng ở bệnh nhân khi mắc COVID-19 nhẹ

Bảng 5. Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá khi mắc COVID-19 thể nhẹ

Xét nghiệm		n (%) (n = 117)	$\bar{x} \pm SD$	Min-Max
Glucose (mmo/L)	≤ 7	107 (91,5)	$5,2 \pm 1,2$	2,9 – 9,2
	> 7	10 (8,5)		
AST (U/L)	≤ 40	98 (83,8)	$27,3 \pm 10,3$	13 – 51
	> 40	19 (16,2)		

ALT (U/L)	≤ 40	98 (83,8)	28,1 ± 21,4	5,1 – 97
	> 40	19 (16,2)		
CRP (mg/L)	≤ 5	117 (100)	7,3 ± 8,5	0,3 – 37,9
	> 5	0		
Creatinin (μmol/L)	≤ 110	113 (96,6)	76,4 ± 15,8	53,7 – 120,6
	> 110	4 (3,4)		
Ferritin (μg/L)	≤ 300	92 (78,6)	285,7 ± 347,2	1,36 - 1778
	> 300	25 (21,4)		

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân có chỉ số xét nghiệm sinh hoá trong giới hạn bình thường. Riêng nồng độ glucose máu có 8,5% bệnh nhân có đường huyết > 7.0 mmol/L

Bảng 6. Đặc điểm xét nghiệm huyết học và đông máu khi mắc COVID-19

Chỉ số		n (%) (n = 117)	$\bar{x} \pm SD$	Min – Max
Bạch cầu (G/L)	<4	9 (7,7)	6,7 ± 1,8	3,0-11
	4-11	105 (89,7)		
	>11	3 (2,6)		
Neu (%)	>80	17 (14,5)	64,8 ± 14,3	28,9- 89,3
	≤80	100 (85,5)		
Lym (G/L)	≥ 0,5	116 (99,1)	1,6 ± 1,2	0,3- 7,9
	< 0,5	1 (0,9)		
Tiểu cầu (G/L)	≥ 150	115 (98,3)	246,1 ± 55,0	133,0 – 386,0
	< 150	2 (1,7)		
HGB (g/L)	< 110	0	141,6 ± 12,6	115,0 – 173,0
	≥ 110	117 (100)		
D-Dimer (mg/L)	< 0,5	111 (94,9)	0,4 ± 0,2	0,2 – 0,7
	≥ 0,5	6 (5,1)		
Fibrinogen (g/L)	2-4	98 (83,8)	3,5 ± 0,8	2,3 – 6,3
	>4	19 (16,2)		

Nhận xét: Kết quả cho thấy hầu hết số bệnh nhân COVID-19 nhẹ có số lượng bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu Lympho trong giới hạn bình thường. Có 14,5% có số lượng bạch cầu trung tính trên 80%. Có 16,2% bệnh nhân có tăng fibrinogen >4g/L, 5,1% bệnh nhân có tăng D-Dimer trên mức bình thường.

Bảng 7. Đặc điểm trên X-quang ngực

Đặc điểm tổn thương	Số lượng (n=46)	Tỷ lệ (%)
Không có tổn thương	46	100
Có tổn thương	0	0

Nhận xét: Có 46/46 (100%) các bệnh nhân có chỉ định chụp phổi, có hình ảnh chụp X-quang ngực bình thường.

3.4. Đặc điểm ở bệnh nhân mắc hậu COVID-19**Bảng 8. Tỷ lệ mắc hậu COVID-19 trong nhóm bệnh nhân thể nhẹ**

Đặc điểm	Số lượng (n=186)	Tỷ lệ (%)
Có hậu COVID-19	117	62,9
Không có hậu COVID-19	69	37,1

Nhận xét: Trong số 186 bệnh nhân thể nhẹ điều trị nội trú kết quả cho thấy có 62,9% các bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ có triệu chứng của hậu COVID-19.

Bảng 9. Các triệu chứng hậu COVID-19 ở bệnh nhân thể nhẹ

Triệu chứng	Số lượng (n=117)	Tỷ lệ (%)
Mệt mỏi	72	61,5
Ho dai dẳng	58	49,6
Thở gấp hoặc khó thở	11	9,4
Tức ngực	23	19,7
Rối loạn giấc ngủ	46	39,3
Suy giảm trí nhớ	70	59,8
Giảm khả năng tập trung	40	34,2
Giảm khả năng diễn đạt	7	6
Rụng tóc	34	29,1
Mất khứu giác, vị giác	3	2,6
Đau cơ	14	12
Trầm cảm hoặc lo âu	4	3,4

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân COVID-19 thể nhẹ, triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến bao gồm mệt mỏi (61,5%), suy giảm trí nhớ (59,8%), ho dai dẳng (49,6%), rối loạn giấc ngủ (39,3%). Giảm khả năng tập trung và rụng tóc. Chỉ 9,4% bệnh nhân có triệu chứng thở gấp hoặc khó thở. Mệt mỏi là triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến nhất, xảy ra ở 61,5% bệnh nhân.

Bảng 10. Số triệu chứng hậu COVID-19 ở nhóm

Số triệu chứng	Số lượng (n=117)	Tỷ lệ (%)
1-2 triệu chứng	46	39,3
3 triệu chứng	23	19,7
≥ 4 triệu chứng	48	41

Nhận xét: Kết quả bảng 10 chỉ ra 60,7% các bệnh nhân có từ 3 triệu chứng hậu COVID-19, chỉ có 39,3% bệnh nhân có 1-2 triệu chứng hậu COVID-19. Số bệnh nhân có 4 triệu chứng hậu COVID-19 chiếm tỷ lệ khá cao 41%.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm đối tượng nghiên cứu Kết quả nghiên cứu (Bảng 1): Tuổi trung bình $37,3 \pm 10,1$. Đa số bệnh nhân ở lứa tuổi trẻ 18-40 tuổi chiếm 65,8%, chỉ có 2 bệnh nhân

(1,7%) ở lứa tuổi > 60 tuổi. Nghiên cứu tại bệnh viện đa khoa Tâm Trí – Sài Gòn trên 163 bệnh nhân mắc hậu COVID-19 cho thấy tuổi trung bình 40, nhỏ nhất 17, lớn nhất 76 [2]. Giới nữ chiếm chủ yếu với 62,4%. Một phân tích gộp của Malkova và cộng sự dựa trên các báo cáo về hậu COVID-19 ở bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ từ tháng 12/2019 đến tháng 9/2021 cũng cho thấy hậu COVID-19 xảy ra ở chủ yếu ở nữ với tỉ lệ trung bình là 60% [5]. Người ta cho rằng tỉ lệ nữ giới mắc COVID-19 mức độ nhẹ và mắc hậu COVID-19 nhiều hơn nam do giới nữ là một yếu tố bảo vệ chống lại sự phát triển của nhiễm COVID-19 nặng [6]. Do một số đặc điểm sinh lý cụ thể: Chức năng điều hòa miễn dịch của estrogen và chức năng ức chế miễn dịch của testosterone. Sự biểu hiện rõ rệt và đa dạng hơn của gen ACE-2 và TMPRSS2 liên quan đến khuynh hướng di truyền đối với COVID-19 ở nam giới. Ở nữ giới có nồng độ kháng thể IgG với SARS-CoV-2 trung bình ở giai đoạn đầu cao hơn nam giới. Cũng chính vì có đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn, nữ giới dễ mắc các bệnh tự miễn hơn sau nhiễm COVID-19 [6].

Kết quả ở bảng 2, nhóm bệnh nhân covid 19 thể nhẹ: Đa số bệnh nhân không có bệnh nền (94,8%). Đồng thời, tại bảng 3, tỷ lệ bệnh nhân được tiêm chủng chiếm tỷ lệ cao (98,2%) tiêm 2-3 mũi vaccin. Các nghiên cứu cho thấy tiêm chủng vaccin làm giảm nhẹ các triệu chứng khi mắc bệnh. Ở nhóm bệnh nhân có bệnh nền khi mắc COVID 19 bệnh nặng hơn nhóm người khỏe mạnh không có bệnh nền kèm theo.

Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy các triệu chứng thường gặp khi mắc COVID-

19 được ghi nhận là mệt mỏi (85,5%), đau họng (81,2%), ho (77,8%), sốt (67,5%). Có 10,3% bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có cảm giác khó thở (Bảng 4). Nghiên cứu của Goertz YMJ và cộng sự trên 345 bệnh nhân mắc COVID-19 không nhập viện cho thấy các triệu chứng thường gặp nhất khi mắc bệnh là mệt mỏi (93,9%), khó thở (87%), ho (79,5%), đau họng (54,5%) [7]. Về một số chỉ số sinh hóa huyết học ở bệnh nhân COVID 19 thể nhẹ: Đa số các bệnh nhân có chỉ số xét nghiệm sinh hoá trong giới hạn bình thường. Riêng nồng độ glucose máu có 8,5% bệnh nhân có đường huyết > 7.0 mmol/L do lấy ngẫu nhiên, có thể sau ăn. Kết quả này tương tự nghiên cứu tại bệnh viện tâm trí sài gòn, bệnh nhân thể nhẹ ít có sự thay đổi các chỉ số hóa sinh. Đặc biệt yếu tố viêm hoàn toàn bình thường [2]. Đặc điểm huyết học ở BN COVID -19 thể nhẹ kết quả bảng 6, cho thấy hầu hết số bệnh nhân COVID-19 nhẹ có số lượng bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu Lympho trong giới hạn bình thường. Có 14,5% có số lượng bạch cầu trung tính trên 80%. Có 16,2% bệnh nhân có tăng fibrinogen >4g/L, 5,1% bệnh nhân có tăng D-Dimer trên mức bình thường.

Về đặc điểm lâm sàng và tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng hậu COVID -19: Trong số 186 bệnh nhân thể nhẹ điều trị nội trú kết quả cho thấy có 62,9% các bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ có triệu chứng của hậu COVID-19. Trong một nghiên cứu phân tích gộp của Malkova và cộng sự trên các bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ ghi nhận tỉ lệ có hậu COVID-19 từ 30-60% tùy các nghiên cứu [6]. Một tổng quan hệ thống của Van Kessel và cộng sự chỉ ra tỉ lệ này là 10-35%

sau khi mắc COVID-19 nhẹ [8]. Kết quả tại bảng 9 chỉ ra: Nhóm bệnh nhân COVID-19 thể nhẹ, triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến bao gồm mệt mỏi (61,5%), suy giảm trí nhớ (59,8%), ho dai dẳng (49,6%), rối loạn giấc ngủ (39,3%). Giảm khả năng tập trung và rụng tóc. Chỉ 9,4% bệnh nhân có triệu chứng thở gấp hoặc khó thở. Mệt mỏi là triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến nhất, xảy ra ở 61,5% bệnh nhân. Theo Nauen và cộng sự, mệt mỏi có thể do rối loạn chức năng của các mao mạch não [8]. Nghiên cứu phân tích gộp của Malkova và cộng sự cho thấy mệt mỏi chiếm từ 35-72% [5]. Nghiên cứu tại bệnh viện đa khoa Tâm Trí cũng cho thấy mệt mỏi là triệu chứng thường gặp nhất với 74,8%[2]. Một nghiên cứu khác của Goertz YMJ và cộng sự cho thấy mệt mỏi ảnh hưởng đến 87% các bệnh nhân [8]. Tỷ lệ bị suy giảm trí nhớ trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao 59,8%, là triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến thứ hai, chỉ sau mệt mỏi, cao hơn các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo phân tích gộp của Malkova và cộng sự thì suy giảm trí nhớ chỉ chiếm 34% [6]. Các triệu chứng thần kinh đáng kể khác bao gồm rối loạn giấc ngủ chiếm 39,3%, giảm khả năng tập trung 34,2%. Sự phát triển của các triệu chứng về thần kinh có thể do virus SARS-CoV-2 phá hủy cả tế bào và mạch máu não, các tài liệu khám nghiệm tử thi đã chỉ ra các bằng chứng về các ổ viêm, những thay đổi trong nhu mô và mạch máu não ở bệnh nhân COVID-19. Người ta cũng cho rằng tình trạng viêm kéo dài kèm theo giải phóng các TNF- α có thể gây ra những thay đổi về nhận thức-hành vi. Thở gấp hoặc khó thở trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 9,4%, thấp hơn các

nghiên cứu khác. Phân tích gộp của Malkova và cộng sự ghi nhận chứng khó thở chiếm từ 29-65% tùy từng nghiên cứu[7]. Cơ chế của khó thở sau COVID-19 do nhiều yếu tố, bao gồm di chứng tổn thương nhu mô phổi, khó thở chức năng, rối loạn tim mạch và suy giảm chức năng hệ cơ. Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi hầu hết chụp tim phổi bình thường. Ho dai dẳng là triệu chứng thường gặp thứ ba trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm 49,6%. Nghiên cứu tại bệnh viện Tâm Trí cũng cho kết quả tương tự chiếm 47,2%[2]. Nghiên cứu phân tích gộp của Malkova và cộng sự trên bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ cũng ghi nhận ho dai dẳng là triệu chứng hậu COVID-19 thường gặp chiếm 43% [7]. Ho sau COVID-19 được giả thiết là do hoạt hóa thần kinh số X dẫn đến tình trạng tăng nhạy cảm ho và hiện tượng viêm thần kinh trong não [7]. Kết quả nghiên cứu này chỉ ra 60,7% các bệnh nhân có từ 3 triệu chứng hậu COVID-19, chỉ có 39,3% bệnh nhân có 1-2 triệu chứng hậu COVID-19 (Bảng 10). Nghiên cứu của Carfi A và cộng sự cho thấy sau 60 ngày kể từ khi mắc COVID-19 thì chỉ có 13% bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng của hậu COVID-19, trong khi đó có 32% có 1-2 triệu chứng, 55% có từ 3 triệu chứng trở lên [3]

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân COVID-19 thể nhẹ chủ yếu là nữ (62,4%), tuổi trung bình $37,3 \pm 10,1$. Hầu hết bệnh nhân không có bệnh lý nền kèm theo; 98,2% đã được tiêm 2-3 mũi vaccin phòng COVID-19. Triệu chứng lâm sàng thể nhẹ được ghi nhận là mệt mỏi (85,5%), đau họng (81,2%), ho (77,8%), sốt (67,5%). Có 10,3% bệnh nhân có cảm giác khó thở. Nồng

độ các chỉ số sinh hóa, huyết học liên quan đến tình trạng viêm, đông máu và X quang tim phổi nằm trong giới hạn bình thường.

Tỉ lệ mắc hậu COVID-19 sau khi mắc COVID-19 nhẹ khá cao chiếm 62,9% kéo dài dai dẳng. Các triệu chứng hậu COVID-19 phổ biến bao gồm mệt mỏi (61,5%), suy giảm trí nhớ (59,8%), ho dai dẳng (49,6%), rối loạn giấc ngủ (39,3%). Chỉ 9,4% bệnh nhân có triệu chứng thở gấp hoặc khó thở. 60,7%. Mỗi bệnh nhân ghi nhận có từ 3 triệu chứng hậu COVID-19 trở lên chiếm đa số.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2022), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid 19. -1
2. **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân hậu COVID-19 tại bệnh viện đa khoa Tâm Trí Sài Gòn: một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang.** Accessed October 27, 2022. <http://pctu.edu.vn/vn/dac-diem-lam-sang-va-can-lam-sang-benh-nhan-hau-covid-19-tai-benh-vien-da-khoa-tam-tri-sai-gon-mot-nghien-cuu-hoi-cuu-cat-ngang.html-2>
3. **Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al.** Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. -9
4. **Nauen D.W., Hooper J.E., Stewart C.M., Solomon I.H.** Assessing Brain Capillaries in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol.* 2021;78:760–762. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0225. -8
5. **Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, et al.** Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021;10(11):1408. doi:10.3390/pathogens10111408 -3
6. **Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y.** Immunogenetic predictors of severe COVID-19. *Vaccines.* 2021;9:211. doi: 10.3390/vaccines9030211. -4
7. **Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JMet al.** Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; 6(4): 00542.-5
8. **Van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM.** Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract.* 2022;39(1):159-167. doi:10.1093/fampra/cmab076 -7

XÁC ĐỊNH ĐẶC TÍNH QUANG PHỔ HUỖNH QUANG CỦA DUNG DỊCH THỦY PHÂN KIỂM MẪU COLLAGEN TYP I

Trịnh Minh Việt¹, Chu Văn Kết¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thu thập dữ liệu phổ huỳnh quang của dung dịch thủy phân kiểm mẫu chế phẩm collagen typ I. **Đối tượng, phương pháp:** Tiến hành trên 6 mẫu collagen tươi, 6 mẫu collagen bảo quản (ỦBQ) 24 tháng và 6 mẫu collagen bảo quản lâu năm (bảo quản theo quy trình nội bộ); thủy phân hạn chế trong NaOH 1N, ở 37°C trong 24h. Quét phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân, xác định đặc tính phổ huỳnh quang thu được và đánh giá khả năng đưa huỳnh quang vào đánh giá trạng thái collagen cố định lâu năm. **Kết quả:** Phổ huỳnh quang của dung dịch thủy phân các mẫu collagen typ I bằng tác nhân kiềm tại bước sóng kích thích tối ưu: 310 nm, có cường độ tín hiệu cực đại thu được tại bước sóng 408 nm ổn định và độ lặp tốt. Cường độ huỳnh quang các dung dịch thủy phân mẫu collagen typ I thu được có độ lặp tốt, cường độ huỳnh quang thu được của dung dịch thủy phân bằng kiềm đối với mẫu collagen typ I tươi dao động từ 25.44 ± 1.01 (a.u) đến 37.74 ± 1.79 (a.u), đối với mẫu ỦBQ 24 tháng từ 19.43 ± 2.56 (a.u) đến 25.92 ± 1.83 (a.u) và đối với mẫu ỦBQ lâu năm từ 20.54 ± 1.65 (a.u) đến 30.51 ± 2.69 (a.u). **Kết luận:** Nghiên

cứu đã đưa ra được một số đặc tính cơ bản của phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân mẫu collagen typ I bằng kiềm, có thể áp dụng phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân hạn chế các mẫu collagen bằng kiềm để đánh giá độ bảo tồn của collagen typ I cố định bảo quản lâu năm.

Từ khóa: Phổ phát xạ huỳnh quang, dung dịch thủy phân, thủy phân hạn chế, thủy phân hoàn toàn, collagen typ

SUMMARY

DETERMINATION OF FLUORESCENT SPECTRUM CHARACTERISTICS OF ALKALINE HYDROLYSIS SOLUTION OF TYPE I COLLAGEN SAMPLE

Objective: Collect fluorescence spectrum data of alkaline hydrolysis solution of type I collagen products. **Subjects and methods:** Conducted on 6 fresh collagen samples, 6 collagen samples stored for 24 months and 6 collagen samples stored long term expiration date (preserved according to internal procedures); limited hydrolysis in 1N NaOH, incubation at 37°C for 24 hours. Scan the fluorescence spectrum of the hydrolyzed solution, determine the characteristics of the obtained fluorescence spectrum and evaluate the possibility of fluorescence incorporation to evaluate the long-term state of immobilized collagen. **Results:**

Fluorescence spectrum of the hydrolysis solution of type I collagen samples with alkaline agents at the optimal excitation wavelength: 310 nm, with maximum signal intensity obtained at 408 nm, stable and good repeatability. The fluorescence intensity of hydrolysis solutions of

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

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Minh Việt

ĐT: 0988663688

Email: dr.minhviet@gmail.com

Ngày nhận bài: 14-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Nguyễn Gia Bình

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

collagen type I samples obtained has good repeatability. The fluorescence intensity obtained of alkaline hydrolysis solutions for fresh collagen type I samples ranges from 25.44 ± 1.01 (a.u) to 37.74 ± 1.79 (a.u), for 24-month UBQ samples from 19.43 ± 2.56 (a.u) to 25.92 ± 1.83 (a.u) and for perennial UBQ samples from 20.54 ± 1.65 (a.u) to 30.51 ± 2.69 (a.u). **Conclusion:** The study has shown some basic characteristics of the fluorescence spectrum of alkaline hydrolysis solution of collagen type I samples. The fluorescence spectrum of limited hydrolysis solution of alkaline collagen samples can be applied to evaluate the results. The preservative value of type I collagen is fixed for long-term preservation.

Keywords: Fluorescence spectrum, hydrolysis solution, limited hydrolysis, complete hydrolysis, type I collagen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Collagen type I là collagen chủ yếu và được nghiên cứu nhiều nhất. Nó chiếm hơn 90% khối lượng chất hữu cơ của xương và là collagen chủ yếu của gân, da, dây chằng, giác mạc, và nhiều mô kẽ liên kết ngoại trừ một số ít mô như sụn trắng, não, và thủy tinh thể. Việc bảo tồn collagen typ I có ý nghĩa quan trọng đối việc bảo tồn cấu trúc các bộ phận cơ thể, điều đó có ý nghĩa đặc biệt đối với lĩnh vực UBQ. Viện 69 đã triển khai một số nghiên cứu về trạng thái bảo tồn collagen typ I UBQ (UBQ). Đã có những đánh giá ban đầu về độ bền của collagen bảo quản lâu năm, thông qua các tác nhân khác nhau như axit, kiềm, enzyme. Tuy nhiên, để đánh giá độ bảo tồn collagen typ I cần xây dựng một hệ thống cơ sở dữ liệu đầy đủ từ các phương pháp phân tích khác nhau, nhằm đánh giá một cách toàn diện. Trung tâm nghiên cứu Y

sinh Matxcova (TTYs) đã sử dụng phương pháp quang phổ huỳnh quang[3] nghiên cứu sự thay đổi tính chất hóa học của collagen và cấu trúc collagen, kết quả đã đưa ra được những dữ liệu ban đầu và cho thấy khả năng nghiên cứu bằng phương pháp huỳnh quang, làm cơ sở dữ liệu cho các nghiên cứu sâu hơn. Tryptophan là một trong những amino axit thiết yếu của cơ thể nói chung và của collagen typ I nói riêng, đồng thời cũng là sản phẩm cuối cùng của quá trình thủy phân collagen bằng tác nhân kiềm. Định lượng tryptophan trong dịch thủy phân giúp chúng ta đánh giá độ bảo tồn của collagen sau cố định, bảo quản, đồng thời giúp theo dõi độ bền của collagen typ I trong mô trước tác động thủy phân hạn chế trong môi trường kiềm. Trong bài viết này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu thu thập dữ liệu phổ huỳnh quang của dung dịch thủy phân kiềm một số mẫu collagen cố định, bảo quản thực nghiệm đánh giá khả năng đưa huỳnh quang vào đánh giá trạng thái collagen bảo quản lâu năm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

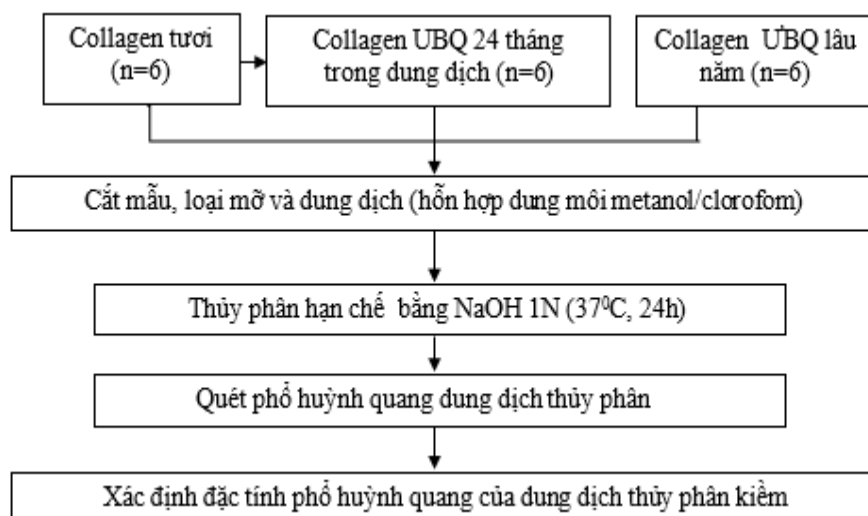
2.1. Đối tượng nghiên cứu

Collagen typ I tươi (6 mẫu); collagen typ I sau UBQ 24 tháng (6 mẫu); collagen typ I UBQ lâu năm (6 mẫu) tại Viện 69.

2.2. Vật liệu

Các dung môi gồm: chloroform, methanol, ethanol (tinh khiết phân tích). Chất chuẩn tinh khiết sắc ký: Collagen typ I thương phẩm, L-Tryptophan for Biochemistry, Sigma. Các hóa chất khác gồm: Natri hydroxit, acid clohydric 37% từ Merck.

2.3. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm mô tả

**Hình 1: Sơ đồ nghiên cứu**

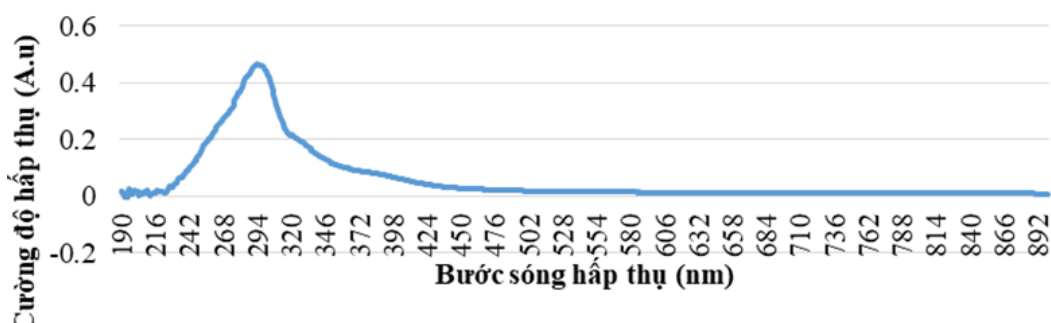
- Chuẩn bị mẫu dung dịch thủy phân hạn chế collagen typ I bằng NaOH 1N: Lấy 5mg mẫu khô. Thêm vào mỗi phần 3ml NaOH 1N, vặn chặt nắp và ủ ở 37°C trong 24h. Sau ủ, lọc dung dịch qua đầu lọc 0,45µm. Khảo sát đặc tính phổ huỳnh quang của dung dịch thủy phân kiềm tại các bước sóng kích thích 280nm, 290nm, 300nm, 310nm, 320nm và 330nm; khoảng bước sóng phát xạ nghiên cứu từ 290-600nm.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Quét phổ hấp thụ dung dịch thủy phân hạn chế mẫu collagen typ I tươi bằng kiềm

Quét phổ hấp thụ dung dịch thủy phân được nghiên cứu trên hệ thống máy Quang phổ hấp thụ phân tử UV-VIS. Mẫu dung dịch thủy phân kiềm collagen typ I tươi hấp thụ tại vùng bước sóng 220 – 480nm, đạt cực đại tại bước sóng 300nm (hình 2).

Phổ hấp thụ

**Hình 2. Phổ hấp thụ dung dịch thủy phân hạn chế mẫu collagen typ I tươi bằng kiềm (ở 37°C, 24h)**

Vùng hấp thụ của dung dịch thủy phân tương tự với vùng phổ hấp thụ của protein đã được công bố[1], chứng minh có một lượng protein trong collagen typ I đã được thủy phân và chúng tôi tiến hành khảo sát phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân mẫu

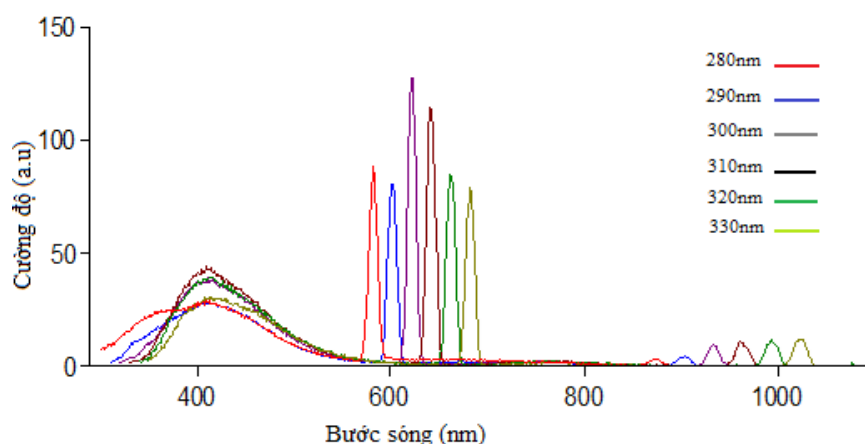
nghiên cứu với dải bước sóng kích thích xung quanh vùng bước sóng hấp thụ vừa thu được.

Khảo sát phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân hạn chế mẫu collagen typ I bằng kiềm

Một số thông số được sử dụng theo mặc định trên máy: độ rộng khe kích thích 5mm, độ rộng khe phát xạ 5mm.

Dựa trên vùng phổ hấp thụ phân tử của dung dịch thủy phân, tiến hành khảo sát bước sóng kích thích tối ưu của mẫu dung dịch

thủy phân kiềm collagen typ I tươi, tại các bước sóng kích thích: 280nm, 290nm, 300nm, 310nm, 320nm, 330nm, dải phổ phát xạ: 290-1100nm, thu được một dải phổ và có sự xuất hiện của 3 pic chất huỳnh quang tại 3 bước sóng phát xạ khác nhau (hình 3).



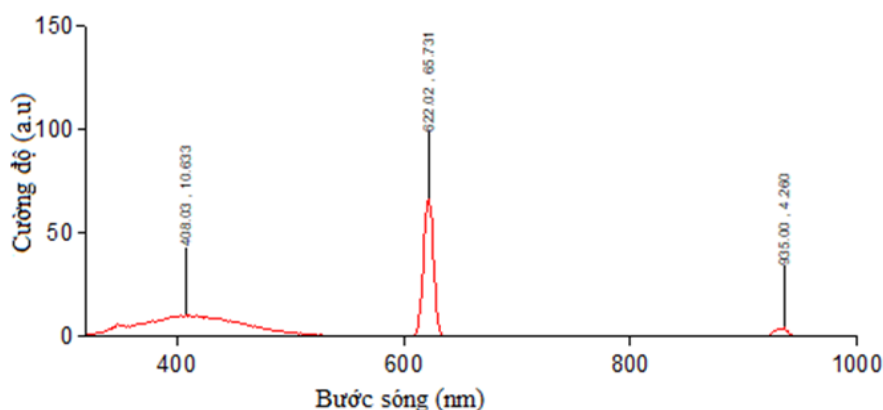
Hình 3. Phổ phát xạ huỳnh quang dung dịch thủy phân hạn chế mẫu collagen typ I tươi bằng kiềm (ở 37°C, 24h) tại các bước sóng kích thích khác nhau

Phổ huỳnh quang của protein bắt nguồn từ tryptophan, tyrosine và phenylalanine. Tuy nhiên, phenylalanine không đóng góp vài trò lớn tới phổ phát xạ huỳnh quang của hầu hết protein và trong những protein không biến tính và phổ phát xạ của tyrosine thường không quan sát được, huỳnh quang của những hỗn hợp protein có nguồn gốc chính từ tryptophan[2]. Do đó, chúng tôi tiến hành

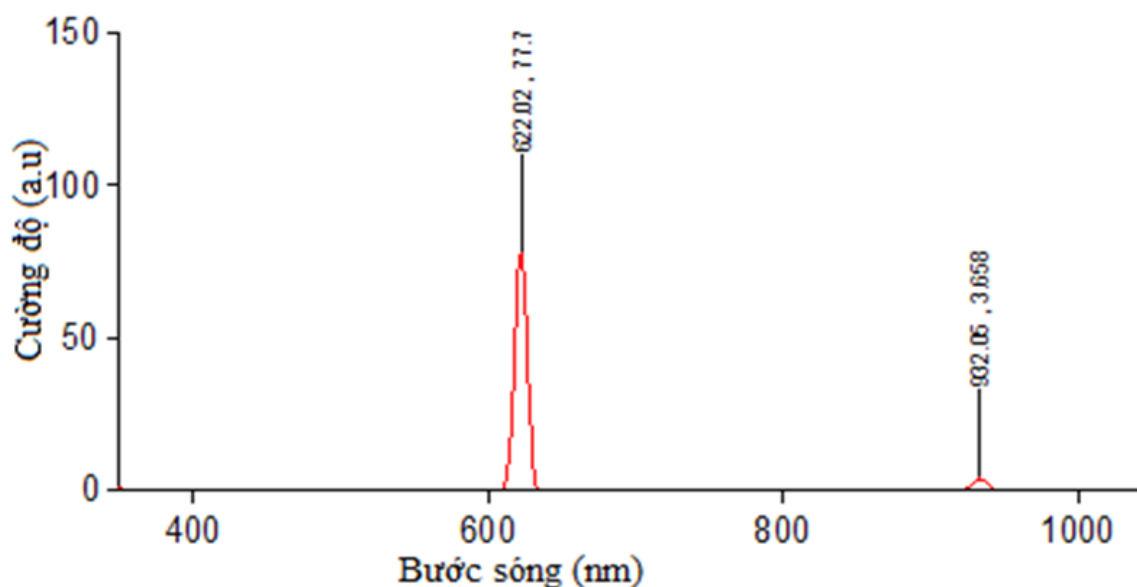
định tính tryptophan làm căn cứ xác định cụ thể đặc tính phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân kiềm mẫu collagen typ I.

Định tính tryptophan

Quét phổ đồng thời dung dịch chuẩn tryptophan 50ppm, được pha trong dung dịch NaOH 1N và dung dịch trắng NaOH 1N tại bước sóng 310nm:



Hình 4. Phổ phát xạ huỳnh quang dung dịch chuẩn Tryptophan 50ppm, pha trong NaOH 1N, bước sóng kích thích 310nm



Hình 5. Phổ phát xạ huỳnh quang dung dịch NaOH 1N, bước sóng kích thích 310nm

Phổ dung dịch chuẩn tryptophan chứa 3 pic chất tại các vị trí phát xạ tương tự như phổ phát xạ huỳnh quang của dung dịch thủy phân hạn chế bằng kiểm trên mẫu collagen typ I tươi. Chứng tỏ, trong dung dịch thủy phân mẫu collagen typ I bằng kiểm chứa tryptophan và là 1 trong 3 pic thu được trên phổ đồ.

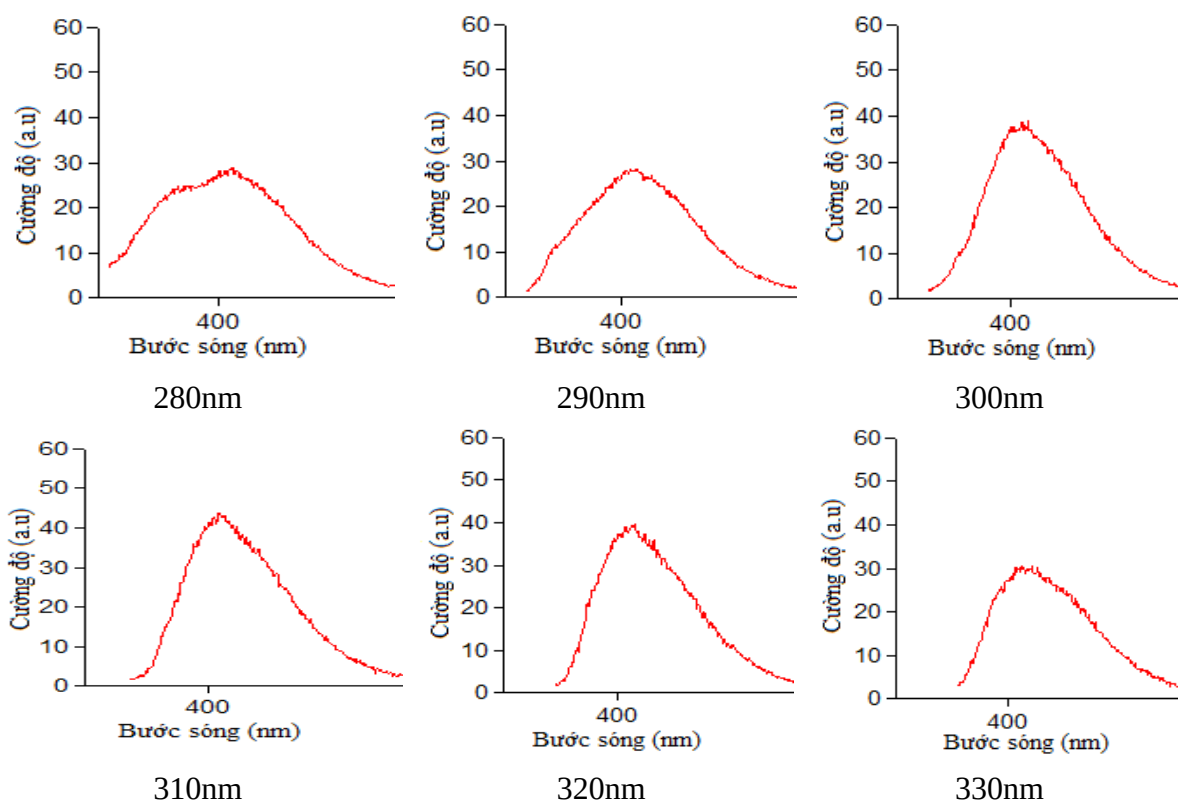
Trong khi đó, phổ phát xạ huỳnh quang dung dịch NaOH 1N, thu được chứa 2 pic chất ở vị trí bước sóng phát xạ lần lượt là 622nm và 932nm, tương tự như trên phổ huỳnh quang của dung dịch chuẩn tryptophan 50ppm. Do đó, có thể kết luận rằng pic chất thu được tại bước sóng phát xạ 408nm trên phổ dung dịch chuẩn là tryptophan.

Theo bản hướng dẫn sử dụng thiết bị Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer, Agilent Technologies, trong quá trình quét phổ huỳnh quang các dung dịch có sự xuất hiện của tán xạ bậc 2 và

bậc 3, với vị trí đỉnh pic tại bước sóng lần lượt gấp 2 và 3 lần bước sóng kích thích. Hai pic chất thu được tại bước sóng phát xạ 622nm và 932nm khi được kích thích tại bước sóng 310nm phù hợp với khuyến cáo của nhà sản xuất. Hai pic phổ này không đặc trưng phổ huỳnh quang của dung dịch thủy phân và trong vùng bước sóng 600-1000 không chứa pic chất huỳnh quang, do đó, đặc tính phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân được tiến hành nghiên cứu trong dải phát xạ từ 290-600nm.

Xác định bước sóng kích thích tối ưu

Quét mẫu dung dịch thủy phân hạn chế collagen typ I bằng tác nhân kiểm tại các bước sóng kích thích được khảo sát: 280nm, 290nm, 300nm, 310nm, 320nm và 330nm; khoảng bước sóng phát xạ nghiên cứu từ 290-600nm, với độ rộng khe kích thích 5mm, độ rộng khe phát xạ 5mm, thu được phổ phát xạ huỳnh quang (hình 6) dưới đây.



Hình 6: Phổ phát xạ huỳnh quang của mẫu dung dịch thủy phân hạn chế collagen typ I bằng kiềm tại các bước sóng kích thích khảo sát

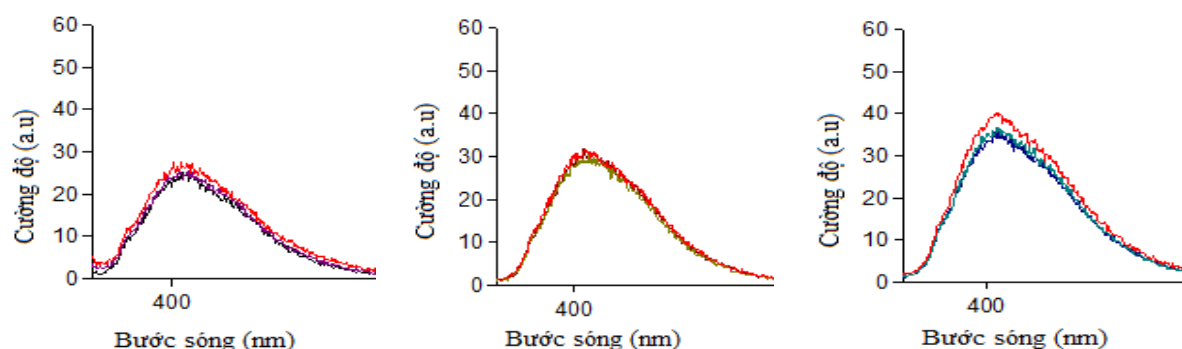
Tại bước sóng kích thích 310 nm, phổ thu được có độ lặp tốt, cường độ tín hiệu ổn định, cường độ huỳnh quang thu được lớn nhất (43,3a.u). Vì vậy, bước sóng kích thích 310 nm được lựa chọn là bước sóng kích thích tối ưu, tiếp tục được sử dụng trong nghiên cứu.

Đặc tính phổ huỳnh quang dung dịch thủy phân hạn chế collagen typ I bằng kiềm

Thông số: độ rộng khe kích thích 5mm, độ rộng khe phát xạ 5mm, bước sóng kích

thích tối ưu: 310nm, quét phổ phát xạ huỳnh quang từ 320-600nm, trên 3 đối tượng dung dịch thủy phân hạn chế bằng kiềm: mẫu collagen typ I tươi, collagen typ I sau UBQ 24 tháng và collagen typ I UBQ lâu năm. Mỗi đối tượng mẫu được quét phổ lặp 3 lần, chuẩn bị 3 ống thủy phân mẫu độc lập. Kết quả thu được:

- Phổ phát xạ huỳnh quang của dung dịch mẫu nghiên cứu thu được trong dải bước sóng từ 320nm - 600nm, đỉnh pic tại bước sóng phát xạ: 408nm (hình 7).



Mẫu collagen tươi 1 Mẫu collagen UBQ 24 tháng Mẫu collagen UBQ lâu năm

Hình 7: Phổ phát xạ huỳnh quang của các mẫu dung dịch thủy phân hạn chế collagen typ I bằng kiềm tại các bước sóng kích thích tối ưu

Bước sóng kích thích tối ưu có sự chênh lệch nhỏ so với tài liệu tham khảo[5], thông thường phổ huỳnh quang của protein thường được kích thích với bước sóng trong khoảng 295nm đến 305nm, bắt nguồn chủ yếu từ tryptophan và phát xạ trong khoảng 300nm-400nm, đỉnh phát xạ tại quanh vị trí 350nm[4]. Nguyên nhân có thể do sự khác nhau về môi trường mẫu trong dung dịch thủy phân. Phổ huỳnh quang của tryptophan

rất nhạy cảm đối với độ phân cực của môi trường, cấu trúc của protein hoặc biến tính đều có thể ảnh hưởng đến môi trường cục bộ quanh vòng indol của tryptophan[5]. Tuy nhiên, sự khác biệt về vị trí bước sóng phát xạ không ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu, kết quả thu được đã cung cấp thêm dữ liệu huỳnh quang của dung dịch thủy phân mẫu collagen typ I bằng kiềm làm cơ sở cho những nghiên cứu về sau

Bảng 1. Cường độ huỳnh quang tại bước sóng kích thích 310 nm của các dung dịch thủy phân hạn chế bằng NaOH 1N

Mẫu	Cường độ huỳnh quang (a.u)		
	Collagen type I Ban đầu	Collagen type I Sau 24 tháng	Collagen type I UBQ lâu năm
	X $\pm$ SD, (n=6)	X $\pm$ SD, (n=6)	X $\pm$ SD, (n=6)
1	25.44 $\pm$ 1.01	19.43 $\pm$ 2.56	30.51 $\pm$ 2.69
2	30.80 $\pm$ 0.67	22.48 $\pm$ 1.91	20.54 $\pm$ 1.65
3	26.44 $\pm$ 1.51	21.45 $\pm$ 1.25	22.45 $\pm$ 1.61
4	37.74 $\pm$ 1.79	25.92 $\pm$ 1.83	26.56 $\pm$ 2.09
5	28.44 $\pm$ 0.52	22.62 $\pm$ 1.29	22.05 $\pm$ 0,91
6	27.44 $\pm$ 1.01	24.22 $\pm$ 1.02	23.53 $\pm$ 1,53

Cường độ huỳnh quang các dung dịch thủy phân mẫu collagen typ I thu được có độ lặp tốt, cường độ huỳnh quang thu được của dung dịch thủy phân bằng kiềm đối với mẫu collagen typ I tươi dao động từ 25.44 ± 1.01 (a.u) đến 37.74 ± 1.79 (a.u), đối với mẫu ỦBQ 24 tháng từ 19.43 ± 2.56 (a.u) đến 25.92 ± 1.83 (a.u) và đối với mẫu ỦBQ lâu năm từ 20.54 ± 1.65 (a.u) đến 30.51 ± 2.69 (a.u).

IV. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy phổ huỳnh quang các dung dịch thủy phân hạn chế mẫu collagen typ I bằng kiềm tại bước sóng kích thích tối ưu: 310nm, chứa pic phổ huỳnh quang nằm trong vùng 320-600nm, đỉnh pic tại bước sóng 408nm, có cường độ tín hiệu ổn định, lặp lại tốt.

Cường độ huỳnh quang thu được của dung dịch thủy phân bằng kiềm đối với mẫu collagen typ I tươi dao động từ 25.44 ± 1.01 (a.u) đến 37.74 ± 1.79 (a.u), đối với mẫu ỦBQ 24 tháng từ 19.43 ± 2.56 (a.u) đến 25.92 ± 1.83 (a.u) và đối với mẫu ỦBQ lâu năm từ 20.54 ± 1.65 (a.u) đến 30.51 ± 2.69 (a.u).

Kết quả nghiên cứu đã cung cấp thêm những dữ liệu liên quan đến phổ huỳnh

quang của mẫu dung dịch thủy phân kiềm collagen typ I, góp phần hoàn thiện bộ cơ sở dữ liệu đánh giá trạng thái độ bảo tồn collagen typ I trong ỦBQ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **F. Schmid, (2001),** “Biological macromolecules: UV-visible spectrophotometry,” e LS.
2. **H. Yang, X. Xiao, X. Zhao, and Y. Wu, (2015),** “Intrinsic Fluorescence Spectra of Tryptophan, Tyrosine and Phenylalanine, pp. 224–233.
3. **L. B. Revbop, (2006)** “Nghiên cứu thay đổi tính chất hóa học của collagen và cấu trúc collagen của da trong quá trình glycozila hóa không do men trong điều kiện ướp,” Bài giảng chuyên gia tháng 11/2006.
4. **M. Mö and A. Denicola, (2002),** “Laboratory Exercises Protein Tryptophan Accessibility Studied by Fluorescence Quenching,” Biochem. Mol. Biol. Educ. Print. U.S.A, vol. 30, no. 3, pp. 175–178.
5. **P. Garidel, M. Hegyi, S. Bassarab, and M. Weichel, (2008),** “A rapid, sensitive and economical assessment of monoclonal antibody conformational stability by intrinsic tryptophan fluorescence spectroscopy,” Biotechnol. J. Healthc. Nutr. Technol., vol. 3, no. 9-10, pp. 1201–1211, 2008.

KHẢO SÁT SỰ BIẾN ĐỔI LACTAT TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Đỗ Thị Thanh Đông¹, Nguyễn Anh Vũ², Nguyễn Thị Ngọc Sương¹,
Nguyễn Thị Thanh Phương¹, Nguyễn Đức Công³,
Cao Thị Vân¹, Lê Đình Thanh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sự biến đổi lactat trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (NKH) - Khảo sát giá trị tiên lượng tử vong, sốc nhiễm khuẩn của lactat trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng và phương pháp: 193 bệnh nhân nhập viện được hồi cứu tại khoa Nội Nhiễm và Hồi sức tích cực – BV Thống Nhất từ tháng 01 - 08/2023 được chẩn đoán NKH theo đồng thuận SEPSIS-3 (2016) được thu thập các thông tin theo hồ sơ nghiên cứu. Xét nghiệm được chuẩn hoá tại khoa Hoá Sinh – BV Thống Nhất.

Kết quả: Lactat nhóm NKH có SNK là 8,25 mmol/L cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NKH không có SNK với $p < 0,001$. Có mối liên quan giữa lactat tăng với tình trạng tử vong trên bệnh nhân NKH với $p < 0,001$. Ở điểm cắt lactat 3,7 mmol/L có giá trị tiên lượng SNK ở bệnh nhân NKH độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 71%. Ở điểm cắt lactat 3,9 mmol/L có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH độ nhạy 81%, độ đặc

hiệu 75%

Kết luận: Nồng độ lactat tăng cao rõ rệt ở nhóm NKH có SNK, và NKH tử vong. Giá trị lactat tiên lượng NHK có SNK là 3,7 mmol/L, độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 71%. Giá trị lactat tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH là 3,9 mmol/L với độ nhạy 81,6% và độ đặc hiệu 75,2%.

Từ khoá: Nhiễm khuẩn huyết, lactat, sốc nhiễm khuẩn

SUMMARY

SURVEY OF LACTATE CHANGES IN SEPSIS PATIENTS AT THONG NHAT HOSPITAL

Objective: Survey on lactate changes in sepsis patients, survey on the prognostic value of lactate in mortality and septic shock in patients with sepsis at Thong Nhat Hospital.

Materials and methods: Retrospective study of 193 patients at the Internal Infection and Intensive Care Unit - Thong Nhat Hospital from 01/2023 to 08/2023 and diagnosed with sepsis according to the SEPSIS-3 (2016) Information was collected according to research records. Tests were standardized at the Department of Biochemistry - Thong Nhat Hospital

Results: The lactate concentration of the sepsis group with septic shock was 8.25 mmol/L, statistically significantly higher than the sepsis group without septic shock with $p < 0.001$. There was an association between increased lactate concentration and mortality in patients with sepsis with $p < 0.001$. At a lactate cut-off point of

¹Bệnh viện Thống Nhất

²Đại học Y Dược Hồ Chí Minh

³Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Thanh Đông
ĐT: 0987086280

Email: thanhdong761986@gmail.com

Ngày nhận bài: 15-10-2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng văn Sơn

Ngày duyệt bài: 20-10-2023

3.7 mmol/L, sensitivity was 93%, specificity was 71% for predicting septic shock in patients with sepsis. At a lactate cut off point of 3.9 mmol/L, the sensitivity was 81% and the specificity was 75% for predicting mortality in sepsis patients.

Conclusion: Plasma lactate concentrations were significantly elevated in the group of sepsis patients and septic shock, and death. The lactate value predicting patients with septic shock is 3.7 mmol/L with a sensitivity of 93% and specificity of 71%. The lactate value predicting mortality in septic patients is 3.9 mmol/L with a sensitivity of 81.6% and specificity of 75.2%.

Keywords: Sepsis, lactate, septic shock

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là một biến chứng nhiễm trùng đe dọa tính mạng và được đặc trưng bởi các bất thường về sinh lý, bệnh lý và sinh hóa. Đây là nguyên nhân gây tử vong phổ biến thứ mười trên toàn cầu [5], NKH có nguy cơ tử vong cao do SNK và rối loạn chức năng nhiều cơ quan đặc biệt khi NKH không được xác định, điều trị kịp thời. Điều trị, tiên lượng sớm NKH giúp cải thiện tỷ lệ tử vong và kết cục của bệnh nhân. Lactat huyết tương là một chỉ số sinh học giúp xác định tình trạng tưới máu và oxy hoá mô. Là sản phẩm của quá trình glycolysis kỵ khí, lactat tăng lên trong tình trạng thiếu oxy hoặc ty thể không hoạt động hiệu quả, các tế bào phải tạo năng lượng bằng chuyển hoá yếm khí [6]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy mối liên hệ tích cực giữa mức độ lactat cao với tỷ lệ tử vong tăng lên [4], [8]. Việc xác định nồng độ lactat tăng cao có thể dự báo sớm nguy cơ diễn tiến nặng hoặc SNK của những bệnh nhân NKH để có hướng điều trị kịp thời. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu như sau:

1. Khảo sát sự biến đổi lactat trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

2. Khảo sát giá trị tiên lượng tử vong, sốc nhiễm khuẩn của lactat trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Thống Nhất.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, cắt ngang mô tả

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Thống Nhất – Tp Hồ Chí Minh từ tháng 01/2023 đến tháng 08/2023.

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân nhập viện và điều trị tại 2 khoa Nội Nhiễm và Hồi sức tích cực chống độc được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết lần đầu, bệnh nhân có kết quả nuôi cấy lần đầu tiên sau khi nhập viện

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết:** Theo đồng thuận SEPSIS-3 (2016): Bệnh nhân được chẩn đoán NKH khi có điểm SOFA ≥ 2 và có kết quả cấy máu dương tính hoặc có ổ nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định [7].

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân không đủ các thông tin thu thập cơ bản.

2.4. Cỡ mẫu: Chọn tất cả bệnh án phù hợp nghiên cứu trong khoảng thời gian từ tháng 01/2023 đến tháng 08/2023

2.5. Biến số nghiên cứu

- **Biến số định tính:** Giới tính, sốc nhiễm khuẩn, tiêu điểm nhiễm trùng, suy đa tạng, kết quả nuôi cấy

- **Biến số định lượng:** Tuổi, nồng độ lactat, CRP, procalcitonin (PCT), bạch cầu (WBC), ure, creatinin, GOT, GPT.

2.6. Kỹ thuật, công cụ, thu thập số liệu

- **Thu thập số liệu:** Ghi nhận thông tin bệnh nhân được lưu trữ tại khoa Nội Nhiễm và khoa HSTC.

- **Kỹ thuật:** Các xét nghiệm sinh hoá: lactat, CRP, ure, creatinin, GOT, GPT được phân tích trên hệ thống máy AU5800 (Beckman Coulter) và Procalcitonin được phân tích trên hệ thống Cobas8000 (Roche).

- **Xử lý và phân tích số liệu:** Số liệu được nhập bằng Excel, phân tích bằng Stata 14.0. Biến định tính được mô tả bằng tần số

và tỷ lệ %, so sánh bằng phép kiểm χ^2 hoặc Fisher nếu 1 ô trong bảng có giá trị <5 . Biến số định lượng có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn, kiểm bằng phép kiểm t – test, phân phối không chuẩn dùng Man Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Đây là nghiên cứu hồi cứu nên không ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân và thông tin bệnh nhân được mã hoá.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Nhóm nghiên cứu (n=193)
Tuổi trung bình (năm)	65,6 ± 19,3^b
< 40 tuổi, n (%)	23 (11,9) ^a
40 - 60 tuổi, n (%)	37 (19,2) ^a
≥ 60 tuổi, n (%)	133 (68,9) ^a
Giới tính	
Nam, n (%)	100 (51,8) ^a
Nữ, n (%)	93 (48,2) ^a
Sốc nhiễm khuẩn lúc nhập viện, n (%)	
Có, n (%)	31 (16,1) ^a
Không, n (%)	162 (83,9) ^a
Kết quả nuôi cấy	
<i>Vi khuẩn mọc, n (%)</i>	128 (66,3)^a
Ecoli sp, n (%)	36 (18,7) ^a
Klebsiella sp, n (%)	21 (10,9) ^a
Candida sp, n (%)	13 (6,7) ^a
Staphylococcus sp, n (%)	10 (5,2) ^a
Proteus sp, n (n%)	6 (3,1) ^a
Pseudomonas sp, n (%)	6 (3,1) ^a
Ancinetobacter sp, n (%)	6 (3,1) ^a
Khác, n (%)	30 (15,5) ^a
<i>Không mọc, n (%)</i>	65 (33,7)^a
Tiêu điểm nhiễm trùng	
Tiêu hoá, n (%)	33 (17,1) ^a
Hô hấp, n (%)	58 (30,1) ^a
Da và mô mềm, n (%)	17 (8,8) ^a
Tiết niệu, n (%)	47 (24,3) ^a

Không xác định, n (%)	38 (19,7) ^a
Chẩn đoán lúc nhập viện	
Nhiễm khuẩn huyết không SNK, n (%):	162 (83,9) ^a
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	31 (16,1) ^a

^a Phép kiểm χ^2 , biểu diễn bằng tần số (tỷ lệ phần trăm)^b Phép kiểm t-test, biểu diễn bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn

Nhận xét: Tuổi trung bình khá cao 65,6 tuổi. Tỷ lệ nuôi cấy dương tính 66,3% nhiều nhất là Ecoli sp 18,7%. Nhiễm trùng từ đường hô hấp chiếm 30,1% sau đó là đường tiết niệu với 24,3%. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có sốc nhiễm khuẩn tại thời điểm nhập viện là 16,1%.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Nhóm nghiên cứu Trung vị (Khoảng tứ phân vị)
Procalcitonin (ng/mL)	3,65 (0,69 – 17,17) ^c
Bình thường, n (%)	19 (15)
Tăng, n (%)	99 (51,3)
CRP (mg/L)	107 (50,7 - 173,5) ^c
Bình thường, n (%)	2 (1,0)
Tăng, n (%)	165 (85,5)
Lactat (mmol/L)	3,00 (2,02 - 5,20) ^c
Bình thường, n (%)	58 (30,1)
Tăng, n (%)	135 (69,9)
Bạch cầu (k/uL)	12,66 (8,26 - 18,60) ^c
Giảm, n (%)	16 (8,3)
Bình thường, n (%)	62 (32,1)
Tăng, n (%)	115 (59,6)
Ure (mmol/L)	7,70 (4,30 - 14,10) ^c
Bình thường, n (%)	84 (43,5)
Tăng, n (%)	97 (50,3)
Creatinin (mmol/L)	103,0 (80,0 - 170,5) ^c
Bình thường, n (%)	105 (54,4)
Tăng, n (%)	82 (42,5)
AST (U/L)	40,5 (26,0 - 81,25) ^c
Bình thường, n (%)	94 (50,3)
Tăng, n (%)	93 (49,7)
ALT (U/L)	32,0 (19,0 - 72,0) ^c
Bình thường, n (%)	113 (60,1)
Tăng, n (%)	75 (39,9)

^c Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị $\pm$ khoảng tứ phân vị

Nhận xét: Các chỉ số procalcitonin tăng với trung vị 3,65 ng/mL, CRP tăng với trung vị

107 mg/L, lactat tăng với trung vị 3,0 mmol/L, bạch cầu tăng với trung vị 12,66 k/uL.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ lactat, CRP, procalcitonin và sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Biến số	Không sốc nhiễm khuẩn	Sốc nhiễm khuẩn	p
Lactat (mmol/L)	3,28 ± 2,56	8,25 ± 5,53	<0,001 ^b
Bình thường, n (%)	58 (100)	0 (0)	<0,001 ^d
Tăng, n (%)	104 (77)	31 (16)	
CRP (ng/L)	122,2 ± 84,5	108,1 ± 100,8	0,301 ^b
Bình thường, n (%)	2 (100)	0 (0)	1,00 ^d
Tăng, n (%)	144 (87,3)	21 (12,7)	
Procalcitonin (ng/mL)	3,77 (0,45 - 21,03)	3,59 (0,91 - 14,94)	0,020 ^c
Bình thường, n (%)	27 (93,1)	2 (6,9)	0,030 ^d
Tăng, n (%)	72 (74,2)	25 (25,8)	

^bPhép kiểm t-test, biểu diễn bằng trung bình ± độ lệch chuẩn

^cKiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

^dKiểm định Fisher chính xác

Nhận xét: Nồng độ lactat nhóm NKH có sốc nhiễm khuẩn cao hơn nhóm NKH không có sốc nhiễm khuẩn có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ CRP giữa hai nhóm. Nồng độ PCT nhóm NKH không sốc nhiễm khuẩn cao hơn nhóm có sốc nhiễm khuẩn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,020$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ Lactat với tử vong trên bệnh nhân NKH

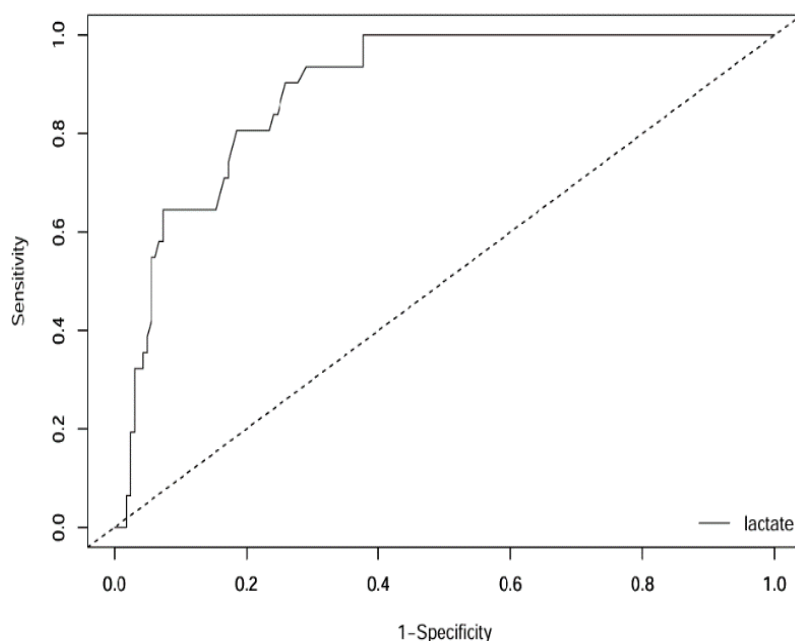
Biến số	Nồng độ Lactat (mmol/L)		
	Chung	Bình thường	Tăng
Sống còn	n = 183	n = 57	n = 126
Tử vong, n = 38 (19,7)	6,7 (4,17 - 9,69) n (%) = 38 (19,7)	2,0 (1,95 - 2,05) n (%) = 2 (5,3)	7,20 (4,85 - 9,76) n (%) = 36 (94,7)
Ra viện, n = 145 (75,1)	2,6 (1,8 - 3,8) n (%) = 145 (75,1)	1,6 (1,3-1,8) n (%) = 55 (37,9)	3,45 (2,70-5,08) n (%) = 90 (62,1)
p	<0,001^c	0,094 ^c	<0,001^c

^c Kiểm định Mann-Whitney, biểu diễn bằng trung vị ± khoảng tứ phân vị

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nồng độ lactat tăng với tình trạng tử vong ở bệnh nhân NKH với $p < 0,001$

Bảng 5. Giá trị tiên lượng của nồng độ lactat trong tiên lượng sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Thông số	Điểm cắt	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	KTC 95%	p
Lactat	3,7	0,88	93%	71%	0,83 - 0,93	<0,0001

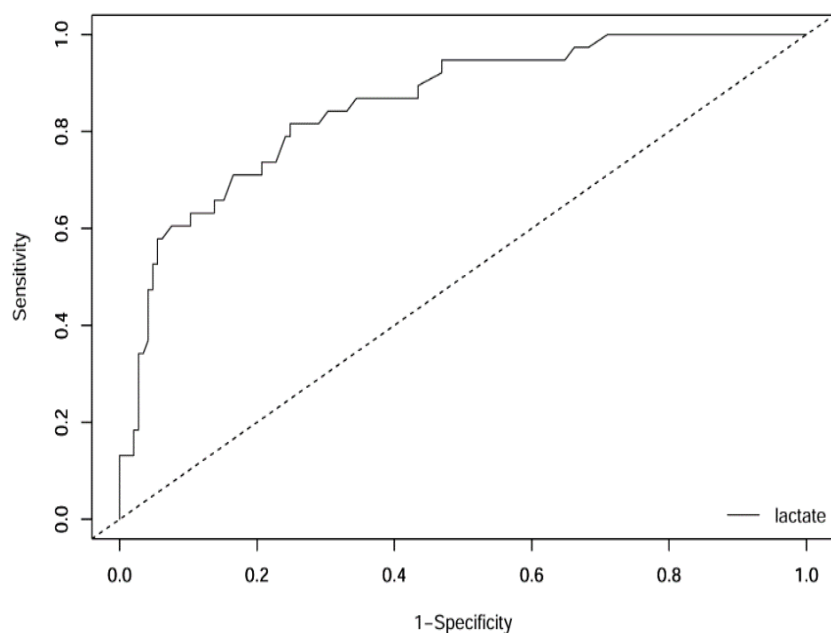


Hình 1. Đường cong ROC tiên lượng sốc nhiễm khuẩn theo lactat

Nhận xét: Ở nồng độ lactat 3,7 có giá trị tiên lượng SNK ở bệnh nhân NKH với độ nhạy là 93% và độ đặc hiệu là 71%

Bảng 6. Giá trị tiên lượng của nồng độ lactat trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Thông số	Điểm cắt	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	KTC 95%	p
Lactat	3,9	0,85	81%	75%	0,78 – 0,92	<0,0001



Hình 2: Đường cong ROC tiên lượng tử vong theo lactat

Nhận xét: Ở nồng độ lactat 3,9 mmol/L có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH với độ nhạy là 81% và độ đặc hiệu là 75%, là yếu tố dự báo đối với biến cố tử vong (OR = 11, 95%CI = 2,55-47,50, $p < 0,001$)

IV. BÀN LUẬN VÀ KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 193 bệnh nhân NKH. Độ tuổi trung bình cao 65,6 tuổi có thể do đặc thù bệnh viện Thống Nhất là bệnh viện Lão khoa với nhóm tuổi ≥ 60 chiếm 68,9% tương tự nghiên cứu [3] các đặc điểm về tuổi cũng là một trong những yếu tố nguy cơ khiến người cao tuổi dễ mắc các bệnh lý hoặc làm cho tình trạng bệnh lý trầm trọng hơn. Phân bố về giới tương tự nhau ở 2 giới, tỉ lệ bệnh nhân NKH lúc nhập viện có SNK trong nghiên cứu này là 16,1%. Nhiễm trùng qua đường hô hấp và tiết niệu chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 30,1% và 24,3%. Kết quả nuôi cấy dương tính với nhóm vi khuẩn Ecoli chiếm tỷ lệ cao nhất với 18,7%, tiếp đến là Klebsiella với 10,9%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Cao Minh Nga (2009) [2] và Nguyễn Thị Phương Thảo (2023) [4].

Ở nhóm các xét nghiệm chỉ điểm yếu tố viêm nồng độ PCT và CRP, lactat trong nghiên cứu này tăng lần lượt là 51,3% và 85,5%, 69,9%. Trong khi đó chỉ số bạch cầu có tăng, có giảm với tỷ lệ tăng bạch cầu là 59,6% và giảm bạch cầu là 8,3%. Các chỉ số sinh hoá khác có trung vị bình thường hoặc tăng không đáng kể. Kết quả này tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước khác [4], [6].

Khi phân tích nồng độ lactat trên cùng nhóm bệnh nhân NKH nhưng nhóm bệnh nhân NKH có chẩn đoán SNK có nồng độ lactat cao hơn rõ rệt với giá trị trung bình là

8,25 mmol/L so với nhóm NKH không có SNK với giá trị trung bình 3,28 mmol/L kết quả này tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước trước đó [4], [8]. Nồng độ lactat máu là chỉ dấu hữu ích phản ánh gián tiếp tình trạng tưới máu, cung cấp và tiêu thụ oxy mô, điều này rất hữu ích khi bệnh nhân nhập viện và được đánh giá chỉ số lactat sớm từ đó có hướng điều trị và xử trí có can thiệp lâm sàng kịp thời. Tương tự nồng độ procalcitonin tăng cao ở bệnh nhân NKH nhưng không rõ rệt ở 2 nhóm có SNK và không SNK, PCT được sản sinh chuyên biệt bởi nhiễm trùng không do virus, không bị ảnh hưởng bởi nhiễm virus hoặc các đáp ứng tự miễn khác, nồng độ PCT trong máu độc lập với chức năng thận. Nồng độ PCT thấp có giá trị tiên lượng âm tính cao để loại trừ nhiễm khuẩn huyết và ngược lại, nồng độ PCT cao khẳng định chẩn đoán nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn nhất là khi có rối loạn chức năng các cơ quan, hậu quả của quá trình viêm toàn thân, suy đa tạng. Nồng độ CRP cũng tăng cao ở cả 2 nhóm NKH có SNK và không SNK nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,301$.

Nồng độ lactat nhóm tử vong cao hơn nhóm ra viện có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ với nồng độ nhóm tử vong là 7,2 mmol/L. Trong nghiên cứu này điểm cắt nồng độ lactat tiên lượng SNK ở bệnh nhân NKH là 3,7 mmol/L với độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 71%. Kết quả nghiên cứu này tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thị Phương Thảo (2023) [4] với điểm cắt nồng độ lactat là 3,9 mmol/L với độ nhạy là 54,8% và độ đặc hiệu là 73,2%. Với độ nhạy và độ đặc hiệu như trên khi bệnh nhân NKH nhập viện với nồng độ $> 3,7$ mmol/L có thể gợi ý cho lâm sàng nguy cơ bệnh nhân NKH diễn tiến

SNK hoặc SNK khi kết hợp với thang điểm SOFA hay qSOFA để xử trí kịp thời. Điểm cắt tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH trong nghiên cứu này là 3,9 mmol/L với độ nhạy 81,6% và độ đặc hiệu là 75,2%. Các nghiên cứu trước đó đều cho thấy nguy cơ tử vong của bệnh nhân NKH càng cao khi có sự gia tăng nồng độ lactat huyết tương, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền (2023) giá trị cut-off của lactat trong phân tích giữa nhóm sống và nhóm tử vong là 3,95 mmol/l ($J = 0,367$), với độ nhạy là 65,6% và độ đặc hiệu là 71,1% [1].

V. KẾT LUẬN

Nồng độ lactat huyết tương tăng cao rõ rệt ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có sốc nhiễm khuẩn, và tử vong. Giá trị lactat tiên lượng NHK có sốc nhiễm khuẩn là 3,7 mmol/L với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu là 71%. Giá trị lactat tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH là 3,9 mmol/L với độ nhạy 81,6% và độ đặc hiệu là 75,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Huyền và cộng sự (2023), "Giá trị tiên lượng tử vong của lactat máu ở người bệnh sốc nhiễm khuẩn điều trị tại bệnh viện bệnh nhiệt đới trung ương giai đoạn 2018-2022", Tạp chí Y học Việt Nam, 522 (2), pp.
2. Nga Cao Minh và cộng sự (2009), "Các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết và sự đề kháng kháng sinh", Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, 13 pp. 256-261.
3. Lê Thị Xuân Thảo và cộng sự (2018), "Mối liên quan giữa nồng độ Lactat máu, Procalcitonin, CRP ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn huyết có sốc ở bệnh viện đa khoa Đồng Tháp.pdf", Tạp Chí Y học, Tp Hồ Chí Minh, Tập 22, số 2 pp. 229 - 235.
4. Nguyễn Thị Phương Thảo, Trần Xuân Chương (2023), "Nghiên cứu khả năng tiên lượng của lactate huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết người lớn", Truyền Nhiễm Việt Nam - Số đặc biệt 02(42), 2 (42), pp. 33-40.
5. Bengmark S J N, (2012), "Pro-and synbiotics to prevent sepsis in major surgery and severe emergencies", 4 (2), pp. 91-111.
6. Gomez H, Kellum J A J J, (2015), "Lactate in sepsis", 313 (2), pp. 194-195.
7. Marik P E, Taeb A M J J o t d, (2017), "SIRS, qSOFA and new sepsis definition", 9 (4), pp. 943.
8. Singer A J, Taylor M, Domingo A, Ghazipura S, et al, (2014), "Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis", 21 (8), pp. 853-857.