

**GIÁ TRỊ CỦA TỶ LỆ AMMONIA HUYẾT TƯƠNG/TIỂU CẦU MÁU
NGOẠI VI TRONG DỰ BÁO GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN
Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN**

Dương Quang Huy^{1}, Lê Trung Việt², Đào Đức Tiến³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của tỷ lệ ammonia huyết tương/tiểu cầu máu ngoại vi (Ammonia to Platelet ratio - APR) trong tiên lượng tình trạng giãn tĩnh mạch thực quản (TMTQ) ở bệnh nhân (BN) xơ gan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả trên 103 BN xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2022 - 12/2023. Xác định số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và định lượng ammonia huyết tương theo phương pháp đo màu động học enzyme. **Kết quả:** APR có giá trị rất tốt trong tiên lượng giãn TMTQ với diện tích dưới đường cong (Area under the ROC - AUC) 0,929; độ nhạy (sensitivity - Se) 80,6% và độ đặc hiệu (specificity - Sp) 100% ở ngưỡng 0,48. Trong tiên lượng giãn TMTQ lớn (độ II/ III), APR có giá trị tốt với AUC 0,876; tại điểm cut-off 0,48 có Se 88,3% và Sp 73,1%. **Kết luận:** APR là chỉ số không xâm lấn có thể ứng dụng trong thực hành lâm sàng để tiên lượng giãn TMTQ ở BN xơ gan.

Từ khóa: Tỷ lệ ammonia/tiểu cầu; Giãn tĩnh mạch thực quản; Xơ gan.

**THE VALUE OF PLASMA AMMONIA TO PLATELET RATIO FOR
PREDICTION OF ESOPHAGEAL VARICES IN CIRRHOTIC PATIENTS**

Abstract

Objectives: To evaluate the value of plasma Ammonia to Platelet ratio (APR) in predicting esophageal varices in patients with cirrhosis. **Methods:** A prospective, descriptive study was conducted on 103 cirrhotic patients treated as inpatients at the Military Hospital 103 from August 2022 to December 2023.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Quân khu 2

³Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Dương Quang Huy (huyduonghvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/11/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/12/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i2.1098>

Determine the platelet count and quantify plasma ammonia using the enzyme kinetic colorimetric method. **Results:** APR had a very good value in predicting esophageal varices with an AUC of 0.929; there was a sensitivity (Se) of 80.6% and a specificity (Sp) of 100% at threshold 0.48. In predicting large varices (grade II/III), APR had a good value with an AUC of 0.876; at the cut-off of 0.48, there was Se of 88.3% and Sp of 73.1%. **Conclusion:** APR is a valuable non-invasive index in predicting esophageal varices in cirrhotic patients.

Keywords: Ammonia to platelet ratio; Esophageal varices; Cirrhosis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch thực quản là một trong các biểu hiện thường gặp trên nội soi ở BN xơ gan, thể hiện tình trạng mở thông vòng nối cửa - chủ trên dẫn lưu máu về tim không qua gan. Đây chính là nguồn gốc của biến chứng chảy máu tiêu hóa (CMTH) do vỡ giãn TMTQ, một trong các biến chứng nguy hiểm nhất với tỷ lệ tử vong còn khá cao (lên đến 20%) trong 6 tuần đầu, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị thuốc giảm áp cửa và can thiệp cầm máu qua nội soi cũng như can thiệp mạch [1, 2]. Do vậy, tầm soát giãn TMTQ là khuyến cáo bắt buộc ở BN xơ gan nhằm xác định mức độ giãn để điều trị dự phòng [2], trong đó, nội soi thực quản dạ dày là tiêu chuẩn vàng, tuy nhiên, thực tế không thể tiến hành nội soi tiêu hóa cho toàn bộ BN vì sẽ tăng gánh nặng cho đơn vị nội soi, tăng chi phí chẩn đoán và nhất là đối với một số BN có chống chỉ định. Trên cơ sở đó, nhiều chỉ số không xâm lấn đã được nghiên cứu ứng dụng tiên lượng giãn TMTQ nhưng đến nay vẫn chưa có chỉ số nào được chính thức khuyến cáo áp dụng do chưa đạt

được độ nhạy và độ đặc hiệu thỏa đáng [3].

Gần đây, một số nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa tăng nồng độ ammonia huyết tương (sản phẩm của chuyển hóa protein) với mức độ tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTMC) và giãn TMTQ ở BN xơ gan, do TALTMC tạo điều kiện hình thành thông nối cửa - chủ, từ đó, ammonia hấp thu từ ruột sẽ không qua gan để chuyển hóa thành ure mà vào thẳng tuần hoàn [4, 5]. Đồng thời, TALTMC còn gây lách to ứ máu, lâu ngày dẫn đến cường lách, giảm số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và giảm tiểu cầu cũng được chứng minh có mối liên quan với giãn TMTQ [6]. Như vậy, tăng ammonia huyết tương và giảm tiểu cầu máu ngoại vi là hai thông số liên quan đến tình trạng TALTMC và có thể giúp dự báo giãn TMTQ ở BN xơ gan. Chúng tôi nhận thấy nếu tính toán APR sẽ có giá trị tốt hơn trong dự báo, tuy nhiên, hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá về chỉ số này. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Đánh giá giá trị của APR trong dự báo giãn TMTQ ở BN xơ gan.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

103 BN xơ gan điều trị nội trú tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8/2022 - 12/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có đủ hai hội chứng (TALTCM, suy tế bào gan) trên lâm sàng kết hợp xét nghiệm sinh hóa máu và đông máu; siêu âm Fibroscan cho kết quả độ xơ hóa gan F4 và chỉ số APRI > 2 với một số trường hợp hai hội chứng không điển hình.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN đang CMTH cấp hoặc đã thất TMTQ, đang dùng thuốc giảm áp cửa (chẹn β giao cảm), không có kết quả nội soi khẳng định giãn TMTQ, có bệnh lý đi kèm ảnh hưởng đến nồng độ ammonia và số lượng tiểu cầu...

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, chọn mẫu toàn bộ với cỡ mẫu thuận tiện.

* *Nội dung nghiên cứu*: BN trong nghiên cứu được đánh giá hai hội chứng TALTCM và suy tế bào gan, đồng thời, khảo sát hình thái gan bằng siêu âm và đánh giá xơ hóa gan bằng Fibroscan. Phân loại mức độ suy chức năng gan theo thang điểm Child - Pugh (1973).

Tổng phân tích tế bào máu để xác định số lượng tiểu cầu tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Bệnh viện Quân y 103.

Xác định nồng độ ammonia huyết tương: Theo phương pháp đo màu động học enzym trên máy Architect *ci16200*. Đo ở bước sóng 340nm tốc độ giảm mật độ quang NADPH và dựa vào đường chuẩn để tính nồng độ ammonia huyết tương.

Nội soi đánh giá tình trạng giãn TMTQ (thực hiện bởi bác sỹ có kinh nghiệm nội soi tiêu hóa > 5 năm). Hai bác sỹ chuyên ngành cùng quan sát và thống nhất mức độ giãn TMTQ theo tiêu chuẩn của Hội Nội soi Nhật Bản (2010) [7].

Tính APR = Nồng độ ammonia huyết tương/số lượng tiểu cầu máu ngoại vi.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0. AUC được dùng để đánh giá độ chính xác của phương pháp chẩn đoán (AUC \geq 0,7: Độ chính xác khá; AUC \geq 0,8: Độ chính xác tốt; AUC \geq 0,9: Độ chính xác rất tốt). Giá trị ngưỡng được chọn tại điểm có chỉ số Youden (J) cao nhất (J = độ nhạy + độ đặc hiệu - 1), từ đó, tính ra Se, Sp, giá trị dự báo dương tính (PPV) và giá trị dự báo âm tính (NPV).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y (Quyết định số 5525/QĐ-HVQY ngày 29/12/2022). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Giá trị
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		56,5 ± 10,1
Giới tính (n, %)	Nam	94 (91,3)
	Nữ	9 (8,7)
Mức độ xơ gan (n, %)	Child-Pugh A	21 (20,4)
	Child-Pugh B	40 (38,8)
	Child-Pugh C	42 (40,8)
Mức độ giãn TMTQ (n, %)	Không giãn	10 (9,7)
	Giãn độ 1	16 (15,6)
	Giãn độ 2	33 (32,0)
	Giãn độ 3	44 (42,7)

91,3% BN trong nghiên cứu là nam giới với tuổi trung bình là 56,5 ± 10,1. Mức độ suy gan Child-Pugh B là 38,8% và Child-Pugh C là 40,8%. 90,3% BN có giãn TMTQ, trong đó giãn lớn (độ II, III) chiếm 74,7%.

Bảng 2. So sánh nồng độ ammonia huyết tương, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và APR ở nhóm xơ gan có và không giãn TMTQ.

Thông số	Có giãn TMTQ (n = 10)	Không giãn TMTQ (n = 93)	p
Tiểu cầu (G/L)	87,1 ± 37,3	180,9 ± 63,9	< 0,001
Ammonia (μmol/L)	79,5 ± 36,0	44,4 ± 17,2	0,001
APR	1,16 ± 0,84	0,27 ± 0,12	< 0,001

Số lượng tiểu cầu giảm, nồng độ ammonia huyết tương tăng và APR cao hơn rõ ở nhóm BN xơ gan có giãn TMTQ so với nhóm không giãn TMTQ (p < 0,001).

Bảng 3. Mối tương quan giữa nồng độ ammonia huyết tương, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và APR với mức độ giãn TMTQ.

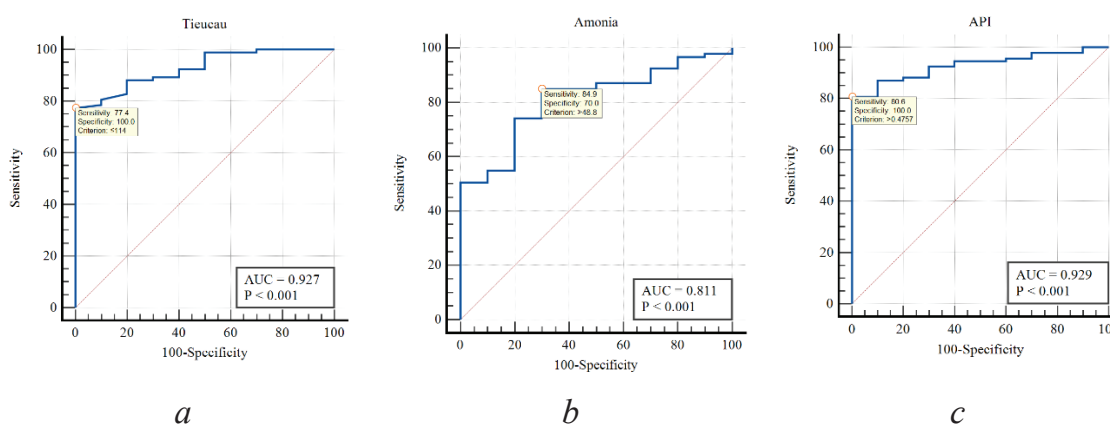
	Thông số	Hệ số tương quan (r)	p
Mức độ giãn TMTQ	Tiểu cầu (G/L)	-0,341	< 0,001
	Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)	0,391	< 0,001
	APR	0,420	< 0,001

Mức độ giãn TMTQ tương quan nghịch với số lượng tiểu cầu máu ngoại vi (hệ số tương quan -0,341), tương quan thuận với nồng độ ammonia huyết tương và APR (hệ số tương quan lần lượt là 0,391 và 0,420), $p < 0,001$.

Bảng 4. Giá trị dự đoán giãn TMTQ của nồng độ ammonia huyết tương, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và APR.

Chỉ số	Điểm cut-off	AUC	95%CI	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	p
Tiểu cầu (G/L)	114	0,927	0,868 - 0,987	77,4	100	100	32,2	< 0,001
Ammonia ($\mu\text{mol/L}$)	48,8	0,811	0,699 - 0,923	84,9	70,0	96,3	33,3	< 0,001
APR	0,48	0,929	0,876 - 0,982	80,6	100	98,7	33,3	< 0,001

APR có giá trị rất tốt trong dự báo xuất hiện giãn TMTQ với AUC 0,929, tại điểm cut-off 0,48 có Se 80,6%, Sp 100%, $p < 0,001$.

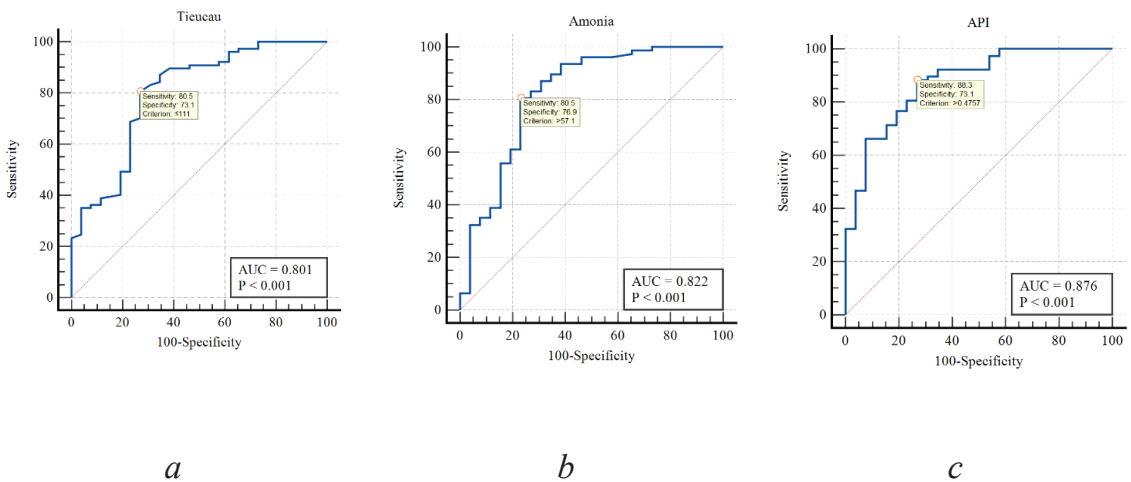


Biểu đồ 1. AUC xác định giá trị dự báo giãn TMTQ của số lượng tiểu cầu (a), nồng độ ammonia huyết tương (b) và APR (c).

Bảng 5. Giá trị của nồng độ ammonia huyết tương, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và APR trong dự đoán giãn lớn TMTQ (giãn độ II, III).

Chỉ số	Điểm cut-off	AUC	95%CI	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	P
Tiểu cầu (G/L)	111	0,801	0,697 - 0,905	80,5	73,1	89,9	55,9	< 0,001
Ammonia (µmol/L)	57,1	0,822	0,716 - 0,928	80,5	76,9	91,2	57,1	< 0,001
APR	0,48	0,876	0,799 - 0,952	88,3	73,1	89,5	66,7	< 0,001

APR có giá trị tốt trong tiên lượng giãn TMTQ lớn (giãn độ II, III) với AUC 0,876, tại điểm cut-off 0,48 có Se 88,3%, Sp 73,1%, $p < 0,001$.



Biểu đồ 2. AUC xác định giá trị dự báo giãn TMTQ lớn của tiểu cầu máu (a), nồng độ ammonia huyết tương (b) và APR (c).

BÀN LUẬN

1. Mối liên quan giữa nồng độ ammonia huyết tương, số lượng tiểu cầu máu ngoại vi và APR với tình trạng giãn TMTQ

Thực hiện nội soi thực quản dạ dày cho 103 BN xơ gan ghi nhận 10 BN không giãn TMTQ (9,7%) và 93 BN có

giãn TMTQ ở các mức độ khác nhau, trong đó, giãn lớn (độ II/III) chiếm tỷ lệ cao (74,7%). Nồng độ ammonia huyết tương ở nhóm giãn TMTQ là $79,5 \pm 36,0 \mu\text{mol/L}$, cao hơn rõ so với thông số tương ứng ở nhóm không giãn TMTQ là $44,4 \pm 17,2 \mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$). Đồng thời, nồng độ ammonia huyết tương có

tương quan thuận với mức độ giãn TMTQ ($r = 0,391$, $p < 0,001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Elzeftawy A và CS (2019) trên 359 BN xơ gan cũng cho thấy nồng độ ammonia trung bình ở nhóm giãn TMTQ cao hơn đáng kể so với nhóm không giãn ($157,587 \mu\text{mol/L}$ so với $103,232 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) [5] hay nghiên cứu của Tarantino G và CS (2009) ghi nhận mối tương quan thuận giữa hai chỉ số này ($r = 0,43$, $p < 0,001$) [8]. Ngược lại, khi so sánh số lượng tiểu cầu, chúng tôi lại nhận thấy ở nhóm giãn TMTQ có số lượng tiểu cầu thấp hơn ($87,1 \pm 37,3$ so với $180,9 \pm 63,9\text{G/L}$, $p < 0,001$) và có mối tương quan nghịch giữa số lượng tiểu cầu máu ngoại vi với mức độ giãn ($r = -0,341$, $p < 0,001$). Tổng quan hệ thống gần đây của Baihaqi FA và CS (2022) trên 1.008 BN xơ gan cũng cho kết quả số lượng tiểu cầu tương quan nghịch với mức độ giãn TMTQ ($r = -0,42$, $p = 0,005$) [6].

Như vậy, ở BN xơ gan có mức độ giãn TMTQ tương quan thuận với nồng độ ammonia huyết tương và tương quan nghịch với số lượng tiểu cầu. Đây là cơ sở để chúng tôi tính chỉ số APR và kết quả cho thấy ở BN xơ gan có giãn TMTQ, APR cao hơn ($1,16 \pm 0,84$ so với $0,27 \pm 0,12$, $p < 0,001$) và tương quan thuận với mức độ giãn ($r = 0,420$, $p < 0,001$). Như vậy, APR sẽ có giá trị trong tiên lượng tình trạng giãn TMTQ ở BN xơ gan.

2. Giá trị của APR dự báo giãn TMTQ ở BN xơ gan

Sử dụng đường cong ROC đánh giá giá trị của số lượng tiểu cầu, nồng độ ammonia huyết tương và APR trong tiên lượng giãn TMTQ, kết quả cho thấy nồng độ ammonia huyết tương có giá trị dự báo giãn TMTQ tốt với AUC 0,811 cũng như giãn TMTQ lớn với AUC 0,822. Nghiên cứu của Tarantino G và CS (2009) trên 201 BN ghi nhận nồng độ ammonia có giá trị tiên lượng giãn TMTQ với AUC 0,75, tại điểm cut-off $42 \mu\text{mol/L}$ có Se 97% và Sp 43% và nồng độ ammonia $> 67 \mu\text{mol/L}$ có Se 46,2%, Sp 97,7% trong phát hiện giãn lớn TMTQ độ II, III [9]. Nghiên cứu của Elzeftawy A và CS (2019) cho thấy kết quả giá trị ngưỡng ammonia máu tốt nhất trong chẩn đoán giãn TMTQ là $87,8 \mu\text{mol/L}$ với Se 70% và Sp 92% và giá trị cut-off của ammonia trong dự đoán giãn lớn TMTQ là $113,6 \mu\text{mol/L}$ với Se và Sp lần lượt là 52,38% và 75,68% [5].

Với chỉ số APR, chúng tôi ghi nhận một kết quả rất khả quan với giá trị tiên lượng rất tốt giãn TMTQ (AUC 0,926); tại điểm cut-off 0,48 có Se và Sp tương ứng là 80,6% và 100%; là giá trị tốt trong dự báo giãn TMTQ độ II/III cần điều trị dự phòng với AUC 0,876; tại điểm cut-off 0,48 có Se và Sp tương ứng là 88,3% và 73,1%. Cả hai chỉ số đều có ý nghĩa tiên lượng xuất hiện giãn và

mức độ giãn TMTQ tốt hơn so với nồng độ ammonia và số lượng tiểu cầu. Do vậy, chúng tôi cho rằng APR có thể là một chỉ số tiềm năng có khả năng ứng dụng cao trong thực hành lâm sàng tiên lượng giãn TMTQ, tuy nhiên, cần thực hiện thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và so sánh với những chỉ số tiên lượng khác.

KẾT LUẬN

Đánh giá giá trị của APR trong dự báo giãn TMTQ ở 103 BN xơ gan điều trị tại Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi rút ra kết luận sau:

Trong tiên lượng giãn TMTQ, APR có giá trị rất tốt với AUC 0,926; Se và Sp tương ứng là 80,6% và 100% tại điểm cut-off 0,48.

APR có giá trị tốt trong tiên lượng giãn TMTQ lớn (giãn độ II, III) với AUC 0,876; Se và Sp tương ứng là 88,3% và 73,1% tại điểm cut-off 0,48.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Xu X, Tang C, Linghu E, et al. Guidelines for the management of esophagogastric variceal bleeding in cirrhotic portal hypertension. *J Clin Transl Hepatol*. 2023; 11(7):1565-1579.

2. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022; 76:959-974.

3. Glisic T, Lalosevic MS, Milovanovic T, et al. Diagnostic value of non-invasive scoring systems in the prediction of esophageal varices in patients with liver cirrhosis - Single center experience. *Medicina*. 2022; 58:158.

4. Kumar V, Kansal D, Chaudhary SC, et al. Serum ammonia levels as a non-invasive predictor of the presence and severity of esophageal varices in chronic liver disease patients. *Cureus*. 2023; 15(5):e39792.

5. Elzeftawy A, Mansour L, Kobtan A, et al. Evaluation of the blood ammonia level as a non-invasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding. *Turk J Gastroenterol*. 2019; 30(1):59-65.

6. Baihaqi FA, Delarosa DO. Correlation between platelet count and grading of esophageal varices in liver cirrhosis patients: A meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022; 10(F):513-521.

7. Tajiri T, Yoshida H, Obara K et al. General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). *Dig Endosc*. 2010; 22(1):1-9.

8. Tarantino G, Citro V, Esposito P, et al. Blood ammonia levels in liver cirrhosis: A clue for the presence of portosystemic collateral veins. *BMC Gastroenterology*. 2009; 9:21.