

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 48, N^o6 - 2023

HỌC VIỆN QUÂN Y

MILITARY MEDICAL UNIVERSITY



TẠP CHÍ

Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

HỌC VIỆN QUÂN Y XUẤT BẢN

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP: PGS.TS. Nguyễn Xuân Kiên

PHÓ CHỦ TỊCH HĐBT: PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận

TỔNG BIÊN TẬP: GS.TS. Trần Viết Tiến

ỦY VIÊN:

PGS. TS. Trần Ngọc Tuấn

GS. TS. Nguyễn Như Lâm

PGS. TS. Vũ Nhất Định

PGS. TS. Tạ Bá Thắng

PGS. TS. Nguyễn Văn Nam

PGS. TS. Lương Công Thức

PGS. TS. Vũ Quang Vinh

GS. TS. Nguyễn Duy Bắc

GS. TS. Nguyễn Lĩnh Toàn

PGS. TS. Trịnh Thế Sơn

PGS. TS. Trịnh Nam Trung

TS. Phạm Thế Tài

GS. TS. Nguyễn Văn Ba

PGS. TS. Nguyễn Đình Ngân

PGS. TS. Hoàng Hải

TS. Nguyễn Thị Tuyết Mai

THƯ KÝ KHOA HỌC: PGS. TS. Đỗ Như Bình

THƯ KÝ TÒA SOẠN: TS. Nguyễn Thị Hoài

TRỤ SỞ BAN BIÊN TẬP

Tạp chí Y Dược học Quân Sự- Học viện Quân y, 160 Phùng Hưng, Hà Đông, Hà Nội

Điện thoại: 069. 566. 520

Email: tcydhqs@vmmu.edu.vn

**Giấy phép xuất bản số 594/GP-BTTTT do Bộ Thông tin và Truyền thông
cấp ngày 16 - 12 - 2022**

In tại Xưởng in Học viện Quân y

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 6 - 2023

MỤC LỤC

	Trang
1 Điều trị viêm gan B mạn tính: Hiện tại và tương lai <i>Trần Bảng Đại</i> Treatment of chronic hepatitis B: Present and future	5
2 Tạo dòng và biểu hiện gen mã hóa kháng nguyên tái tổ hợp NS1 chung bốn chủng vi rút <i>Dengue</i> trong vi khuẩn <i>Escherichia coli</i> <i>Hoàng Xuân Cường, Đỗ Như Bình, Vũ Minh Thương</i> <i>Bùi Thùy Linh, Nguyễn Thị Thanh Thảo, Trương Công Định</i> <i>Bùi Minh Trường, Bùi Thế Ngọc</i> <i>Lâm Thảo Nguyên, Võ Thị Bích Thủy</i> Cloning and expression of gene encoding recombinant NS1-DENV1-4 serotype antigen in <i>Escherichia coli</i>	16
3 Đánh giá khả năng ly giải các dòng tế bào ung thư CD19 ⁺ của các tế bào CAR-T <i>Ngô Thu Hằng, Đặng Thùy Linh</i> <i>Nguyễn Thị Hiền Hạnh, Cán Văn Mão</i> Evaluation of the lytic effects of CAR-T cells on CD19 ⁺ cancer cell lines	24
4 Kết quả chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 so với ngày 6 tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội <i>Cao Tuấn Anh, Lê Hoàng</i> Pregnancy outcomes on the 5 th day versus the 6 th day of single frozen-thawed blastocyst transfer at Tam Anh General Hospital	32

	Trang
<p>5 Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ tiền sản giật tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 6/2018 - 02/2023</p> <p><i>Đỗ Tùng Đắc, Nguyễn Duy Ánh, Nguyễn Thanh Thúy</i> <i>Lê Ngọc Anh, Trần Thị Thu Hằng, Ngô Thị Ngọc Dung</i> <i>Nguyễn Thị Minh Thanh, Phạm Thị Tuyết Chinh</i> <i>Hoàng Thị Liên, Phan Mai Hoa, Đỗ Thị Hương</i> <i>Nguyễn Minh Huyền, Trần Ngọc Tiến</i></p> <p>Study on clinical, laboratory characteristics in pre-eclampsia pregnant women at Hanoi Obstetrics & Gynecology Hospital from 6/2018 - 02/2023</p>	40
<p>6 Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và dạng bôi ngoài da lên một số yếu tố đông máu trong quá trình chuyển phôi đông lạnh tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội</p> <p><i>Đinh Trọng Hà, Phạm Thị Nguyệt</i> <i>Trịnh Quốc Thành, Trịnh Thế Sơn</i></p> <p>Assessment of the effects of oral estrogen and transdermal estrogen on several coagulation factors of frozen embryo transfer cycles in the Military Institute of Clinical Embryology and Histology</p>	49
<p>7 Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh ngoại trú tại Bệnh viện Dã chiến Cấp 2 số 4 Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình Liên Hợp Quốc tại phái bộ Nam Sudan</p> <p><i>Lê Việt Anh, Vũ Minh Dương, Nguyễn Sĩ Tuấn</i></p> <p>Assessment of the satisfaction of outpatients of Vietnam's Level 2 Field Hospital rotation 4 in the United Nations mission in South Sudan</p>	58
<p>8 Nhận xét nồng độ đáy của tacrolimus tháng thứ 12 ở người bệnh ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103</p> <p><i>Keovithoun Viboun, Nguyễn Trung Kiên</i> <i>Hà Thiêm Đông, Lê Việt Thắng</i></p> <p>Remark on the tacrolimus trough concentration at the 12th month in kidney transplant patients at Military Hospital 103</p>	70

	Trang
9	78
<p>Tình trạng tổn thương thần kinh trong bệnh giảm áp cấp tính thể thần kinh</p> <p style="text-align: center;"><i>Trần Văn Cường, Lưu Văn Lệ, Cao Hồng Phúc</i></p> <p>Neurologic injuries in neurological decompression sickness</p>	
10	87
<p>Hiệu quả giảm đau đa mô thức sau phẫu thuật nội soi trong và sau phúc mạc lấy thận ghép ở người hiến sống</p> <p style="text-align: center;"><i>Nguyễn Thị Phương, Phạm Văn Đông, Võ Văn Hiến</i></p> <p>Efficacy of multimodal analgesia in living kidney donors after intraperitoneal or retroperitoneal endoscopic nephrectomy</p>	
11	98
<p>Báo cáo điều trị thành công một bệnh nhân sai khớp khuỷu tại Bệnh viện dã chiến cấp 2 số 4 Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình Liên Hợp Quốc tại phái bộ Nam Sudan</p> <p style="text-align: center;"><i>Lê Quang Đạo, Vũ Minh Dương</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Nguyễn Bá Ngọc, Lê Việt Anh</i></p> <p>A case of successful treatment of elbow dislocation at Vietnam's Level 2 Field Hospital rotation 4 in United Nations mission in South Sudan</p>	
12	105
<p>Thông báo lâm sàng: Đặc điểm kỹ thuật và kết quả lấy ruột hiến để ghép qua hai trường hợp</p> <p style="text-align: center;"><i>Vũ Nhất Định, Nguyễn Trọng Hòa, Trần Doanh Hiệu</i></p> <p>Case report: Techniques and results of small bowel harvesting for intestinal transplant with two cases</p>	
13	114
<p>Dibenzocyclooctadiene lignans isolated from the roots of <i>schisandra cauliflora</i> and their nitric oxide inhibition activity on LPS stimulated RAW 264.7 cells</p> <p style="text-align: center;"><i>Truong Thi Thu Hien, Do Thanh Tuan</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Nguyen Thi Thu Hien, Truong Duc Minh, Vu Khanh Linh</i></p>	
14	126
<p>The association between serum soluble ST2 concentration and some clinical and subclinical indices in patients with chronic heart failure</p> <p style="text-align: center;"><i>Duong Hong Nien, Vu Xuan Nghia</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Nguyen Xuan Tien, Nguyen Van Hung, Luong Cong Thuc</i></p>	

ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH: HIỆN TẠI VÀ TƯƠNG LAI

Trần Bảng Đại^{1*}

Tóm tắt

Viêm gan B mạn tính (VGBM) có thể dẫn đến xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) và trở thành gánh nặng cho ngành y tế của nhiều quốc gia. Hiện tại, vẫn còn nhiều trở ngại trong việc loại bỏ hoàn toàn vi rút viêm gan B (HBV) khỏi tế bào nhiễm bệnh. Gần đây, nhờ những thành tựu nghiên cứu sinh học phân tử, vòng đời của HBV và cơ chế bệnh sinh của VGBM ngày càng được hiểu rõ, giúp đưa ra các liệu pháp kháng vi rút tiềm năng nhắm đến các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của vi rút.

Từ khóa: Vi rút viêm gan B (HBV); Viêm gan B mạn tính (VGBM); Vòng khép kín cộng hóa trị DNA (cccDNA); Các chất tương tự Nucleos-(t)ide (NAs); DNA sợi đôi một phần dạng vòng tròn giãn (rcDNA).

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B: PRESENT AND FUTURE

Abstract

Chronic hepatitis B (CHB) can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and become a burden on the health sector in many countries. At present, there are still many obstacles to completely eliminating the hepatitis B virus from infected cells. Recently, thanks to the achievements of molecular biology research, the life cycle of HBV and the pathogenesis of CHB have been increasingly understood, which helps to develop potential antiviral therapies targeting different stages in the life cycle of the vi rút.

Keywords: Hepatitis B virus (HBV); Chronic hepatitis B (CHB); Covalently closed circular DNA (cccDNA); Nucleoside or nucleotide analogs (NAs); Relaxed-circular partially double-stranded DNA (rcDNA).

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc Ánh, Thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: Trần Bảng Đại (daitrandr@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.370>

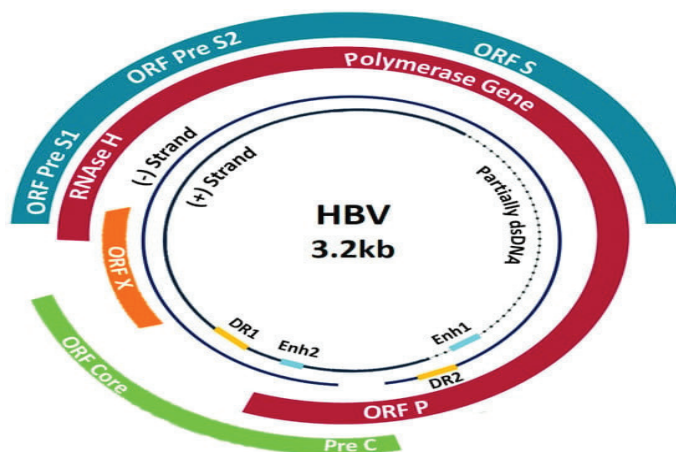
ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù việc sử dụng rộng rãi vắc xin phòng ngừa đã làm giảm đáng kể các ca nhiễm mới nhưng nhiễm HBV vẫn là một vấn đề sức khỏe toàn cầu. Trái ngược với nhiễm HBV cấp tính thường gây viêm gan tự giới hạn và thoáng qua, nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn đến xơ gan và UTBMTBG.

Các thuốc điều trị hiện có vẫn còn nhiều hạn chế do thiếu tác động vào chu trình sao chép và đặc biệt là DNA vòng khép kín cộng hóa trị (cccDNA) của HBV [1]. Tuy vậy, vòng đời phức tạp của HBV cũng giúp đưa ra nhiều mục tiêu khác nhau để phát triển các tác nhân kháng vi rút.

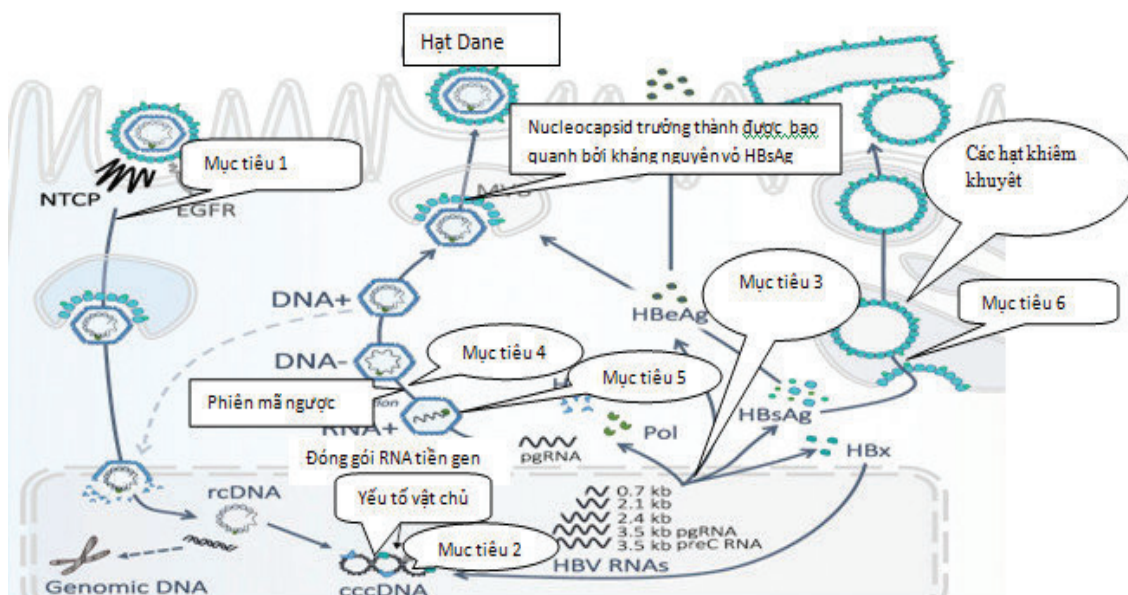
NHỮNG TIỀN BỘ GẦN ĐÂY TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN B MẠN TÍNH

1. Bộ gen và vòng đời của HBV



Hình 1. Bộ gen HBV [1].

Bộ gen của HBV là một ADN sợi đôi một phần hình tròn giãn 3,2 kb (rcDNA). Bao gồm ADN chuỗi âm hoàn chỉnh và bổ sung cho các bản phiên mã ARN thông tin (mARN), chứa bốn khung đọc mở chồng lên nhau (ORF)-C, P, S và X, trong khi ADN chuỗi dương không hoàn chỉnh có đầu 5' cố định và đầu 3' có kích thước thay đổi [1]. Kháng nguyên lõi (HBcAg) được tạo ra từ ORF-C. Kháng nguyên e(HBeAg) được tạo ra từ ORF preC + C. ADN polymerase từ ORF P. Protein X (HBx) từ ORF X. Kháng nguyên bề mặt lớn (L-HBs), trung bình (M-HBs) và nhỏ (S-HBs) được tạo ra từ ORF S [1].



Hình 2. Vòng đời của HBV [1] và các mục tiêu điều trị tiềm năng (đánh số).

HBV (hay còn gọi là hạt Dane) liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào Heparansulfate proteoglycans (HSPGs) có ái lực thấp và không đặc hiệu. Sau đó, polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP) với chức năng như một thụ thể có ái lực cao để nhận biết và gắn vùng chức năng tiền S1 của L-HBsAg. Sau khi xâm nhập, nucleocapsid được giải phóng vào tế bào chất, tiếp theo là lột vỏ, và sau đó rcDNA được vận chuyển đến nhân thông qua các phức hợp lỗ nhân [1].

Nhiều yếu tố tế bào đã tham gia để sửa chữa rcDNA để tạo thành cccDNA [1]. Sử dụng cccDNA làm khuôn mẫu, enzyme RNA polymerase II của vật

chủ phiên mã tạo ra các RNA có độ dài khác nhau: Ba mARN bộ gen con 0,7, 2,1 và 2,4 kb và hai mARN bộ gen dài hơn 3,5 kb (Hình 2). Các mARN này sau đó được phiên mã để tạo nên chuỗi âm DNA (3,5 kb), Kháng nguyên e của vi rút - Hbe (3,5 kb pre-C mRNA). mRNA 2,4 kb mã hóa L-HBs, mRNA 2,1 kb mã hóa cả M-HBs và S-HBs. Bản phiên mã ngắn nhất mã hóa protein HBx [1].

DNA chuỗi âm là khuôn mẫu cho quá trình tổng hợp chuỗi dương DNA, để tạo thành rcDNA chuỗi kép và nucleocapsid DNA trưởng thành. Một số nucleocapsid trưởng thành mới hình thành được bao quanh bởi HBsAg và

được tiết ra dưới dạng virion có thể lây nhiễm tế bào gan mới hoặc chúng có thể xâm nhập lại vào nhân để duy trì bề chứa cccDNA. Vi rút cũng tiết ra một loạt các hạt khiếm khuyết (những hạt thiếu một vài thành phần cấu trúc trong quá trình sao chép để tạo thành vi rút hoàn chỉnh, ví dụ như chứa bộ gen chưa trưởng thành, thiếu kháng nguyên lõi HbcAg,...), đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn đáp ứng kháng thể [1].

2. Hiệu quả và những mặt hạn chế của các phương pháp điều trị hiện có

Hiện tại, hai loại thuốc đang được sử dụng trong điều trị VGBM là Interferons (IFNs) và Nucleosides/Nucleotide Analogs (NAs). So với Interferons Alfa (IFN- α), Interferons pegylated (Peg-IFN) có liệu trình dùng thuốc thuận tiện hơn (một lần so với ba lần mỗi tuần) và hiệu quả được cải thiện. Trong số các NAs, Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) và Tenofovir alafenamide (TAF) được ưa chuộng hơn vì hoạt tính kháng vi rút mạnh và có rào cản cao đối với kháng thuốc [2].

*Nucleosides/Nucleotide Analogs (NAs):

- Ưu điểm: Tương đối an toàn, dễ sử dụng (NAs được dùng mỗi ngày một lần) và chi phí thấp [2].

- Nhược điểm: Tỷ lệ mất HBsAg thấp và kháng thuốc cao. Các NA thế hệ đầu đối với VGBM có tỷ lệ kháng thuốc rất cao, lên tới 70% sau 5 năm điều trị bằng lamivudine. Nguy cơ kháng thuốc ở những bệnh nhân (BN) chưa từng điều trị với NAs là $\leq 1\%$ sau 5 năm tiếp tục điều trị với ETV và 8 năm với TDF, nhưng nguy cơ kháng ETV cao tới 50% ở những BN nhiễm HBV kháng lamivudine [2].

* Interferons (IFNs):

- Ưu điểm: Đáp ứng với IFNs lâu bền hơn, tỷ lệ mất HBeAg và HBsAg sau khi ngừng điều trị của IFNs cao hơn so với NAs [3].

- Nhược điểm: Gây ra các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng giống cúm, ức chế tủy xương, mệt mỏi và trầm cảm, chống chỉ định cho BN bị suy gan hoặc xơ gan. Sự tuân thủ của BN cũng thấp do tiêm dưới da [3].

* Phối hợp NAs và Interferons pegylated - α (Peg-IFN- α):

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng sự kết hợp của NAs với Peg-IFN- α có thể làm tăng đáng kể tỷ lệ mất HBsAg, nhưng lợi ích chủ yếu chỉ giới hạn ở một tỷ lệ nhỏ BN và phụ thuộc vào kiểu gen của HBV và sự phân bố địa lý của BN. Thực tiễn cho thấy rằng

điều trị NAs và Peg-IFN- α đạt tỷ lệ mất HBsAg thấp, điều này được giải thích là do thiếu tác dụng trực tiếp đối với cccDNA, dẫn đến nguy cơ tái hoạt động của HBV và tái phát bệnh là rất cao [3].

3. Thuốc tác động lên vòng đời HBV

* *Ức chế sự xâm nhập của vi rút (Tương ứng mục tiêu đầu tiên trong Hình 2):* Đại diện: Hoạt chất Bulevertide. Cơ chế: Khi Bulevertide liên kết với thụ thể Polypeptide đồng vận chuyển natri taurocholate (NTCP), nó sẽ ngăn chặn hiệu quả sự lây lan của HBV giữa các tế bào trong gan và cản trở hoạt động của cccDNA trong tế bào gan bị nhiễm bệnh [4]. Thuốc đã được thử nghiệm giai đoạn IIb. Nghiên cứu do Wedemeyer và CS tiến hành năm 2018 [4] nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Bulevertide tiêm dưới da kết hợp với PEG IFN- α . Kết quả cho thấy thuốc an toàn và dung nạp tốt ở BN VGBM, nó có tác dụng kháng HBV, nhưng tác dụng mất HBsAg còn hạn chế.

* *Gây rối loạn cccDNA (Tương ứng mục tiêu số 2 trong Hình 2):*

Cơ chế: Phá vỡ cccDNA của vi rút.

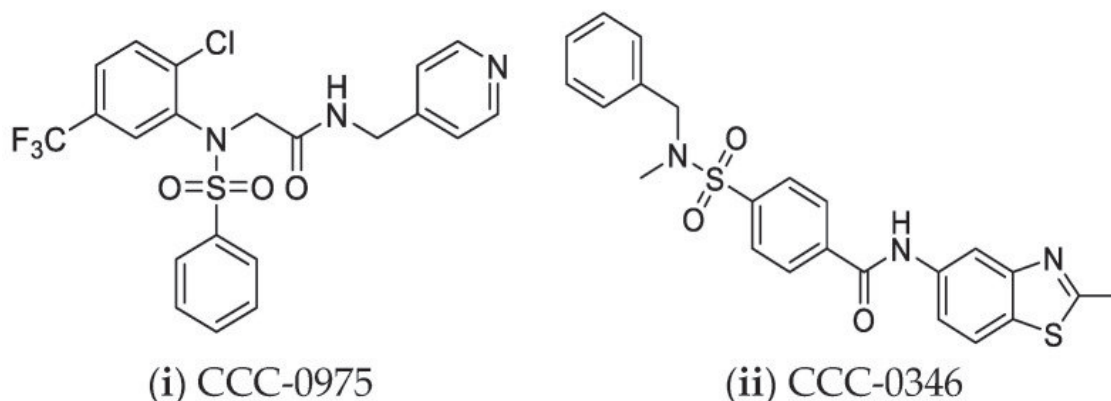
- Endonuclease CRISPR-Cas9: Vào năm 2022, Maria và CS [5] tiến hành

nghiên cứu tác động của CRISPR/Cas9 trên tế bào HepG2-NTCP nuôi cấy bị nhiễm HBV cho thấy cccDNA đã bị chỉnh sửa bằng CRISPR-Cas9 và hiệu ứng là bền vững.

- Nucleases ngón tay kềm (ZFNs): Năm 2010, Cradick và CS [6] đã chứng minh khả năng phân cắt hiệu quả các mục tiêu DNA của vi rút bằng các ZFNs trong các tế bào nuôi cấy. Hơn nữa, các mảnh bị cắt đã bị sửa chữa sai, điều này có khả năng làm bất hoạt HBV.

- Nucleases gây hiệu ứng giống kích hoạt phiên mã (TALENs): Năm 2013, Kristie B và CS [7] đã dùng TALENs trong môi trường nuôi cấy nhắm vào bốn vị trí đặc hiệu trong bộ gen của HBV, các tác giả nhận thấy rằng TALENs đã phá vỡ trình tự một cách hiệu quả tại các vị trí dự định và ngăn chặn các dấu hiệu sao chép của vi rút.

- Các phương pháp khác: Các sulfonamid thay thế mà đại diện là CCC-0975 và CCC-0346. Cơ chế: Gây cản trở quá trình chuyển đổi rcDNA thành cccDNA [8] (Hình 3). Thuốc trong giai đoạn thử nghiệm *in vitro*, kết quả cho thấy CCC-0975 và CCC-0346 làm giảm nồng độ cccDNA của HBV [8].



Hình 3. Các sulfonamides thay thế [8].

* Các chất ức chế phiên mã của HBV (Tương ứng mục tiêu số 3 trong Hình 2):

- RNA interference (RNAi): Đại diện: Hoạt chất ARC-520. Cơ chế: Gây ra sự suy thoái các bản phiên mã của HBV nhằm tạo ra gen câm. Giai đoạn thử nghiệm: Kết quả bước đầu giai đoạn I cho thấy ARC-520 tiêm tĩnh mạch được dung nạp tương đối tốt, có hiệu quả cao trong việc giảm nồng độ HBV DNA lưu hành cũng như HBeAg và HBsAg huyết thanh. Hiện nay, ARC-520 đã chuyển sang giai đoạn thử nghiệm II. Tuy nhiên, những thử nghiệm này gần đây đã bị chấm dứt do độc tính của hoạt chất [9].

- Antisense oligonucleotides (ASO): Đại diện: Hoạt chất GSK3228836. Cơ chế: Ức chế sự trình diện gen bằng cách kết hợp trình tự cụ thể của chúng với DNA hoặc mRNA của gen mục tiêu. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn

II, kết quả cho thấy GSK3228836 đường tiêm dưới da an toàn và dung nạp tốt. Sau 4 tuần điều trị, thuốc ức chế đáng kể HBsAg và HBV DNA ở những BN VGBM chưa được điều trị trước đó [10].

* Thuốc ức chế men phiên mã ngược-HBV polymerase và Ribonuclease H (RNaseH) (Tương ứng mục tiêu số 4 trong Hình 2): Thuốc ức chế HBV polymerase (NAs) đang là một phần của phương pháp điều trị hiện tại.

- Chất ức chế RNaseH: Chủ yếu thuộc hai loại hóa chất:

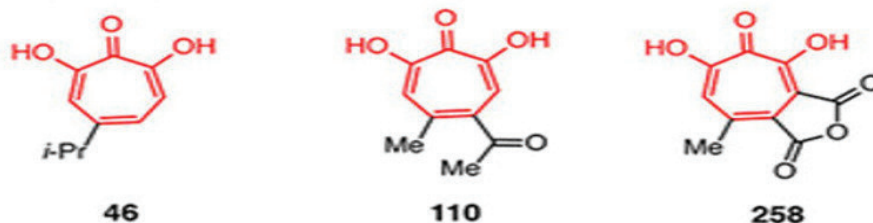
+ α -hydroxytropolones (α -HTs): Hợp chất 46, hợp chất 110, hợp chất 258.

+ N-hydroxyimides: N-hydroxyisoquinolinediones (HID), N-hydroxynaphthyridinones (HNO), N-hydroxypyridindiones (HPyD), và N-hydroxypyrimidinedione [11] (Hình 4).

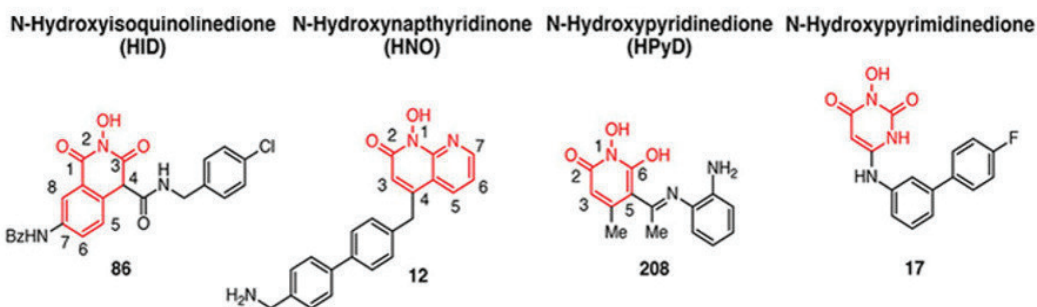
- Cơ chế: Việc ức chế RNaseH gây ra sự cắt ngắn sớm DNA chuỗi âm, tích tụ các dị hợp tử RNA/DNA trong các capsid của vi rút và gây không tổng hợp được DNA chuỗi dương của vi rút.

- Thuốc đã được thử nghiệm *in vivo*. Kết quả bước đầu cho thấy hai chất ức chế RNaseH, một HPyD (208) và một α HT (110) có thể ngăn chặn đáng kể sự sao chép của HBV ở chuột mang gan nhân tạo [11].

A. Các đại diện α -hydroxytropolones:



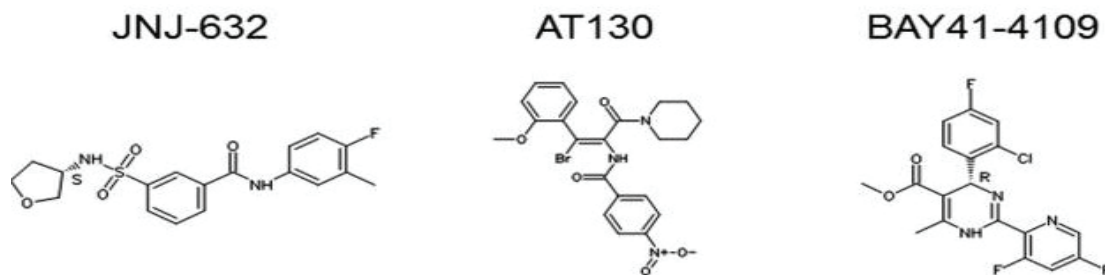
B. Các đại diện N-hydroxyimides:



Hình 4. Chất ức chế Ribonuclease của HBV [11].

* *Chất điều biến lắp ráp capsid (CAM) (Tương ứng mục tiêu số 5 trong Hình 2):* Có hai loại đã được phát triển: CAM I (GLS4, Bay41-4109) và CAM II (JNJ56136379, AT-130, JNJ-632, JNJ56136379). Cơ chế: Can thiệp vào quá trình lắp ráp vỏ capsid của HBV dẫn đến sự hình thành các capsid bất thường [12]. Giai đoạn nghiên cứu: Giai đoạn II.

Trong một nghiên cứu được tiến hành năm 2022 bởi Janssen và CS để đánh giá hiệu quả của JNJ-56136379 trên BN VGBM không xơ gan cho thấy JNJ-56136379 đường uống được dung nạp tốt, làm giảm đáng kể HBV DNA và HBV RNA của vi rút nhưng chỉ làm giảm hạn chế HBsAg hoặc HBeAg ở những BN HBeAg dương tính [12].



Hình 5. Các chất điều biến lắp ráp capsid [13].

* Các chất ức chế giải phóng HBsAg (Tuong ứng mục tiêu số 6 trong Hình 2): Đại diện: REP 2139 và REP 2165. Cơ chế: Ức chế giải phóng HBsAg từ các tế bào gan nhiễm trùng, từ đó ức chế phản ứng miễn dịch do HBsAg gây ra và hoạt động như một tác nhân kháng vi rút [14]. Giai đoạn nghiên cứu: Giai đoạn II. Trong nghiên cứu được báo cáo năm 2020 để đánh giá hiệu quả của REP 2139 truyền tĩnh mạch kết hợp với liệu pháp TDF và PEG IFN- α -2a trong thời gian 48 tuần cho thấy REP 2139 an toàn và dung nạp tốt, tỷ lệ thanh thải HBsAg, chuyển đổi huyết thanh, kiểm soát vi rút cao, cũng như duy trì chức năng gan bình thường trong quá trình theo dõi lâu dài [14].

4. Điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ

Trong quá trình nhiễm HBV tự nhiên, do vi rút có khả năng trốn tránh sự nhận biết của hệ thống miễn dịch.

Hơn nữa, nhiễm HBV kéo dài dẫn đến rối loạn chức năng tế bào T (kiệt sức). Do đó, sau khi ngừng điều trị, cần tạo ra phản ứng miễn dịch chống vi rút hiệu quả [14].

Chất chủ vận thụ thể Toll-like (TLR): Đại diện: Chất chủ vận TLR-8. Cơ chế: Chất chủ vận TLR tham gia vào quá trình sản xuất IFN nội sinh, kích hoạt các tầng tín hiệu khác dẫn đến ức chế sự nhân lên của HBV. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn II. Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của sự kết hợp chất chủ vận TLR-8 đường uống với NAs trên 24 BN VGBM có HBeAg dương tính và 24 BN có HBeAg âm tính. Sau liệu pháp đơn trị liệu với NAs trong 24 tuần cho thấy mất HBsAg ở hai BN và mất HBeAg ở ba BN vào tuần 48. Tuy nhiên, liệu việc kích hoạt hệ thống miễn dịch có gây ra các đợt bùng phát viêm gan hoặc tự miễn dịch sau đó hay không là một điều đáng lo ngại [14].

Kháng thể đơn dòng (Monoclonal antibodies): Đại diện: GC1102 và VIR-3434. Cơ chế: Giúp trung hòa, ngăn chặn sự lây lan của vi rút và loại bỏ vi rút lưu hành. Hiện đã được thử nghiệm giai đoạn Ib: Trong một nghiên cứu tiến hành năm 2021 do EASL công bố, cho thấy việc điều trị liệu VIR-3434 lên đến 3000mg được dung nạp tốt ở những người tham gia khỏe mạnh. Ngoài ra, dữ liệu cũng cho thấy VIR-3434 an toàn và giảm HBsAg ở những BN VGBM [14].

Liệu pháp vắc xin: Đại diện: GS-4774 là vắc xin tái tổ hợp. Cơ chế: Kích hoạt hệ thống miễn dịch của BN. Giai đoạn thử nghiệm: Giai đoạn II. Nghiên cứu Cho thấy GS-4774 kết hợp với TDF giúp tăng khả năng chống lại HBV [14].

KẾT LUẬN

Phương pháp điều trị VGBM hiện nay thiếu đáp ứng trong điều trị lâu dài, đặc biệt là sự mất kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg), đòi hỏi phải điều trị kéo dài ở hầu hết BN do sự tồn tại dai dẳng của DNA vòng khép kín cộng hóa trị của HBV (cccDNA). Các loại thuốc mới nhắm vào các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của HBV đã và đang được nghiên cứu, bao gồm điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ, các chất ức

chế sự xâm nhập của vi rút, gây rối loạn cccDNA, các chất ức chế phiên mã của HBV, chất điều biến lắp ráp capsid, chất ức chế men phiên mã ngược RNaseH hay các chất ức chế giải phóng HBsAg. Hy vọng với sự xuất hiện của các liệu pháp điều hòa miễn dịch và kháng vi rút mới, mục tiêu loại bỏ hoàn toàn HBV khỏi tế bào nhiễm bệnh sớm có thể đạt được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fenglin Z, Xiaoyu X, Xu T, Hongli Y, Miaomiao T, Huanran L, Chengyong Q, Jianni Q, Qiang Z. The Functions of Hepatitis B Vi rút Encoding Proteins: Viral Persistence and Liver Pathogenesis. *Front Immunol, Sec. Viral Immunology*. 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691766>.
2. Suk-Fong Lok A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched. *Hepatol Commun*. 2018; 15;3(1): 8-19. DOI: 10.1002/hep4.1281. PMID: 30619990; PMCID: PMC6312657.
3. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: Our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12:16-26.

12. Janssen HLA, Hou J, Asselah T, Henry L, Fabien Z, Yasuhito T, Ewa J, Ronald G, Stefan N Shukla U. Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection. *Gut*. 2023; DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328041.
13. Berke JM, Dehertogh P, Vergauwen K, Van Damme E, Mostmans W, Vandyck K, Pauwels F. Capsid Assembly Modulators Have a Dual Mechanism of Action in Primary Human Hepatocytes Infected with Hepatitis B Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61:e00560-17. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Tang Y, Liang H, Zeng G, Shen S, Sun J. Advances in new antivirals for chronic hepatitis B. *Chin Med J (Engl)*. 2022; 135(5):571-583. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001994. PMID: 35120358; PMCID: PMC8920451.

**TẠO DÒNG VÀ BIỂU HIỆN GEN MÃ HÓA KHÁNG NGUYÊN
TÁI TỔ HỢP NS1 CHUNG BỐN CHỦNG VI RÚT *DENGUE*
TRONG VI KHUẨN *ESCHERICHIA COLI***

*Hoàng Xuân Cường^{1,3}, Đỗ Như Bình¹, Vũ Minh Thương²
Bùi Thùy Linh², Nguyễn Thị Thanh Thảo¹, Trương Công Định¹
Bùi Minh Trường¹, Bùi Thế Ngọc¹, Lâm Thảo Nguyên¹, Võ Thị Bích Thủy^{2*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tách dòng, biểu hiện và tinh sạch kháng nguyên tái tổ hợp NS1 chung có các điểm epitope nhận biết được kháng thể kháng bốn chủng vi rút *Dengue* (DENV). **Phương pháp nghiên cứu:** Đoạn gen mã hóa cho kháng nguyên NS1 chung bốn chủng được gắn chèn vào vector pET22b+ sau đó được biến nạp vào chủng tế bào *E.coli* BL21. Sản phẩm tái tổ hợp được kiểm tra bằng các phương pháp PCR, enzyme cắt giới hạn, giải trình tự và SDS-PAGE. **Kết quả:** Đoạn gen mã hóa kháng nguyên tái tổ hợp NS1 có kích thước 417 bp, mã hóa tạo chuỗi polypeptide dài 139 amino acid, và tương đồng 100% với trình tự chuỗi polypeptide của kháng nguyên NS1 chung cho bốn chủng DENV đã được công bố trên GenBank. Kết quả điện di trên SDS-PAGE cho thấy protein tái tổ hợp 6xHis-rNS1 có khối lượng phân tử khoảng 18 kDa. **Kết luận:** Biểu hiện thành công kháng nguyên tái tổ hợp NS1 chung bốn chủng DENV trong tế bào *E.coli*. Đây là kết quả nghiên cứu bước đầu định hướng tạo kháng thể đơn dòng chẩn đoán phát hiện bốn chủng DENV tại Việt Nam.

Từ khóa: Vi rút *Dengue*; *E.coli*; NS1; Kháng nguyên tái tổ hợp.

¹Học viện Quân y

²Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Viện Sốt rét ký sinh trùng Trung ương, Bộ Y tế

*Tác giả liên hệ: Võ Thị Bích Thủy (thuytbvo.igr@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/6/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.388>

CLONING AND EXPRESSION OF GENE ENCODING RECOMBINANT NS1-DENV1-4 SEROTYPE ANTIGEN IN *ESCHERICHIA COLI*

Abstract

Objectives: To study the cloning, expression, and purification of the general NS1 antigen with epitope-detectable antibodies against four Dengue virus (*DENV*) serotypes. **Methods:** The gene coding for NS1 antigen generally four serotypes was inserted into pET22b+ vector then transformed into *E.coli* BL21. Recombinant products were examined by PCR, restriction enzyme, sequencing, and SDS-PAGE methods. **Results:** The gene encoding the recombinant NS1 antigen with a size of 417 bp, 139 amino acids, and 100% homology with the polypeptide sequence of the NS1 antigen was published on GenBank. SDS-PAGE electrophoresis results showed that the recombinant protein 6xHis-rNS1 has a molecular weight of approximately 18 kDa. **Conclusion:** Successful expressed the recombinant NS1 antigen in *E.coli*. It was the initial result of research aimed at creating monoclonal antibodies to detect four serotype *DENVs* in Vietnam.

Keywords: Dengue virus; *E.coli*; NS1; Recombinant antigen.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi rút Dengue là một vi rút RNA sợi dương được phân lập lần đầu tiên vào năm 1943 ở Peru bởi một nhóm các nhà khoa học do tiến sĩ Albert Sabin đứng đầu nghiên cứu [1]. Các nhà khoa học đã phân lập vi rút từ máu của bệnh nhân và sau đó xác định đây là một kiểu vi rút thuộc họ *Flaviviridae*, chi *Flavivirus* [2]. Chi này bao gồm vi rút West Nile, vi rút *Dengue*, vi rút *Zika*, vi rút Yellow fever,... Cho đến nay, người ta xác

định bốn tít vi rút sốt xuất huyết là vi rút DENV-1, DENV-2, DENV-3 và DENV-4 [3]. Các biến thể này của vi rút *Dengue* có tính kháng nguyên và di truyền tương đối khác nhau. Nếu nhiễm một loại DENV nào đó thường sẽ tạo miễn dịch với loại DENV đó, nhưng chỉ tạo miễn dịch một phần và tạm thời đối với những loại DENV khác. Tác nhiễm sau đó với một loại DENV khác làm tăng nguy cơ mắc bệnh nghiêm trọng hơn và có thể đe dọa đến tính mạng [4].

Bộ gen của DENV có chiều dài xấp xỉ 11 kilobase, với một khung đọc mở duy nhất gồm 3400 amino acids. Polyprotein này được phân cắt bởi các protease của vi rút và tế bào để thành ba protein cấu trúc (C, prM và E) và bảy protein phi cấu trúc (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5) [6]. Trong đó NS1 là vùng có khả năng sinh miễn dịch và có tính ứng dụng cao nhất để trở thành chỉ thị phân tử (biomarker) phát hiện và phòng chống sốt xuất huyết Dengue [4]. Trong giai đoạn đầu của quá trình lây nhiễm vi rút, protein NS1 giúp RNA của virus xâm nhập vào hệ thống miễn dịch của vật chủ, đồng thời nó cũng hỗ trợ hình thành phức hợp sao chép vi rút. NS1 được tiết ra từ các tế bào nhiễm bệnh và lưu thông trong máu của bệnh nhân [5]. Có thể phát hiện NS1 bằng các xét nghiệm chẩn đoán khác nhau như test nhanh, ELISA PCR.... Những kháng thể được sinh ra trong hệ thống miễn dịch bệnh nhân có vai trò chống lại NS1 và loại bỏ vi rút ra khỏi cơ thể nếu chẳng may người bệnh bị nhiễm lại lần tiếp theo. Vì thế, một nghiên cứu tạo ra kháng nguyên tái tổ hợp NS1 với các điểm epitope có thể nhận biết cùng lúc các kháng thể kháng các serotype của vi rút Dengue trong huyết thanh bệnh

nhân là cần thiết để xây dựng một biomarker phát hiện các chủng DENV ở Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Vật liệu nghiên cứu

Chủng vi khuẩn *E. coli* BL21 (Thermo Fisher Scientific) được sử dụng làm chủng tạo dòng và biểu hiện protein đích dưới sự cảm ứng của IPTG (Isopropyl β -D-thiogalactopyranoside). Plasmid pET1.2 được tổng hợp nhân tạo bởi Genscript Biotech (Piscataway, New Jersey, Hoa Kỳ) có mang đoạn oligonucleotide NS1 mã hóa cho protein NS1 theo thiết kế với 2 vị trí cắt enzyme giới hạn *NdeI* và *XhoI*. Plasmid pET22b+ (Novagen) dùng để thiết kế vector biểu hiện NS1 dưới sự kiểm soát của promoter T7 và có mang gen kháng kháng sinh ampicillin để sàng lọc thể biến nạp. Các kit tách chiết và tinh sạch plasmid tái tổ hợp, môi T7 promotor, hóa chất tách chiết ADN, PCR và một số môi trường, vật liệu thường dùng trong phòng thí nghiệm được cung cấp bởi Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế plasmid mang gen NS1 và biến nạp vào E.coli BL21:*

Cắt đoạn gen *NS1* ra khỏi đoạn oligonucleotide tổng hợp nhân tạo và cắt mở vòng vector pET22b+ bằng 2 enzym *NdeI* và *XhoI*, sản phẩm cắt được tinh sạch bằng GeneJET PCR Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, Mỹ). Sau đó gắn đoạn gen *NS1* vào vector pET22b+ đã được cắt mở vòng bằng enzym T4 ligase ở 22°C trong 3 giờ. Plasmid pET22b+_ NS1 được biến nạp vào tế bào khả biến *E.coli* BL21 bằng phương pháp sốc nhiệt. Huyền phù tế bào ngay sau đó được cấy trải trên đĩa thạch Luria Bertani (LB agar) (1% peptone; 0,5% cao nấm; 0,5% NaCl; 2% agar) có bổ sung 100 µg/mL ampicillin.

* *Sàng lọc các khuẩn lạc mang gen NS1:*

Sau một đêm nuôi cấy, chọn các khuẩn lạc đã mọc trên đĩa LB agar tiến hành nuôi lỏng ở 37°C trong 18 giờ và sau đó tách ADN plasmid. Các ADN plasmid này sẽ được kiểm tra bằng phản ứng PCR với mỗi đặc hiệu NS1_Cl_F (mũi xuôi): 5'–CATATGAAGTATTCATGGAAAACA TGGGG–3' và NS1_Cl_R (mũi ngược): 5'–CTCGAGGTAACCCGGAGG–3'. Sản phẩm PCR đúng kích thước (khoảng 417bp) sẽ được đem đi giải

trình tự Sanger tại Công ty 1st BASE (Singapore) bằng cặp môi thương mại T7 promoter.

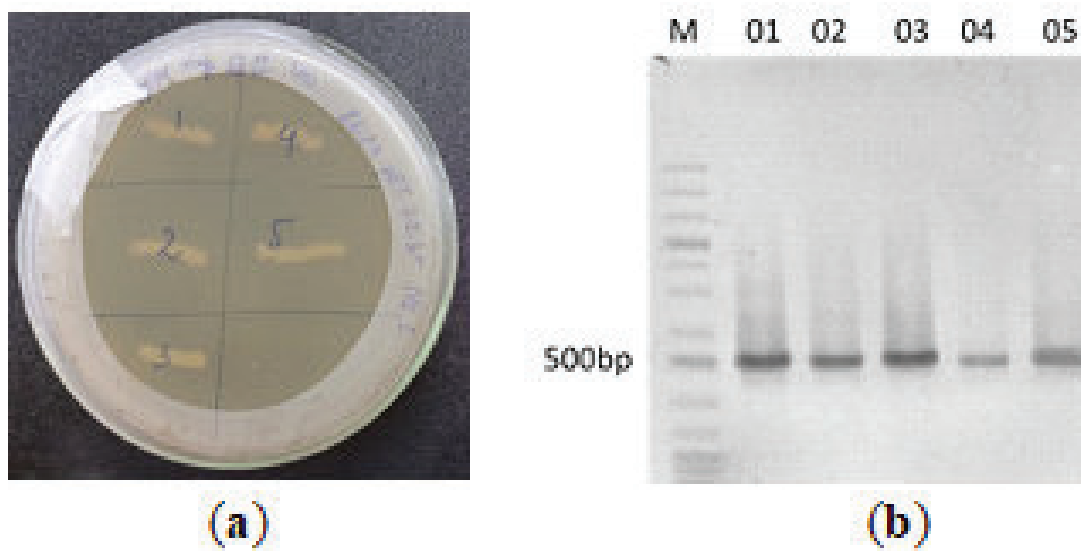
* *Cảm ứng biểu hiện và tinh sạch NS1:*

Chúng biểu hiện protein NS1 được nuôi cấy trong 400mL môi trường LB lỏng (chứa 100 µg/mL ampicillin) ở nhiệt độ 30°C với tốc độ lắc 200 vòng/phút, khi mật độ nuôi cấy vi khuẩn OD₆₀₀ nm đạt 0,4 - 0,8, chất IPTG được bổ sung vào ống dịch vi khuẩn sao cho nồng độ cuối đạt 0,1mM. Sau 16 giờ cảm ứng biểu hiện, thu sinh khối tế bào bằng ly tâm với tốc độ 3.000rpm trong 5 phút ở 4°C. Hòa cặn vi khuẩn sau biểu hiện với dung dịch đệm PBS (pH 7,4; 137mM NaCl; 2,7mM KCl; 10mM Na₂HPO₄; 1,8mM KH₂PO₄). Phá màng tế bào bằng sóng siêu âm được giữ trong đá lạnh 2 phút. Dịch phá tế bào được ly tâm với tốc độ 13.000rpm trong 5 phút ở 4°C, sau đó được cho lên cột tinh sạch HisPur™ Ni-NTA Spin Columns (Thermo Fisher Scientific, Mỹ). Rửa các protein tạp bằng Wash Buffer (pH 7,4; 20mM Na₃PO₄; 300mM NaCl; 25mM imidazole), thu protein đích NS1 bằng Elution Buffer (pH 7,4; 20mM Na₃PO₄; 300mM NaCl; 250mM imidazole). Đánh giá mức độ biểu hiện và quy trình tinh sạch protein tái tổ hợp NS1 bằng kỹ thuật điện di biến tính SDS-PAGE.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Sàng lọc các khuẩn lạc mang gen NS1

Sản phẩm pET22b+_ NS1 được biến nạp vào tế bào *E.coli* BL21, sau nuôi cấy qua đêm chỉ những thể biến nạp nào nhận plasmid pET22b+_ NS1 mới có khả năng kháng ampicilin và hình thành khuẩn lạc trên môi trường có chứa kháng sinh này (Hình 1a). Các thể biến nạp này sẽ được kiểm tra bằng phương pháp PCR khuẩn lạc để sàng lọc những dòng mang plasmid mục tiêu. Trong quá trình sàng lọc bằng phương pháp PCR với cặp mồi T7 promoter và T7 terminator, chúng tôi thu được năm dòng tế bào *E.coli* xuất hiện một băng vạch có kích thước giữa 400bp và 500bp, phù hợp với kích thước gen NS1 đã thiết kế là 471bp (Hình 1b).

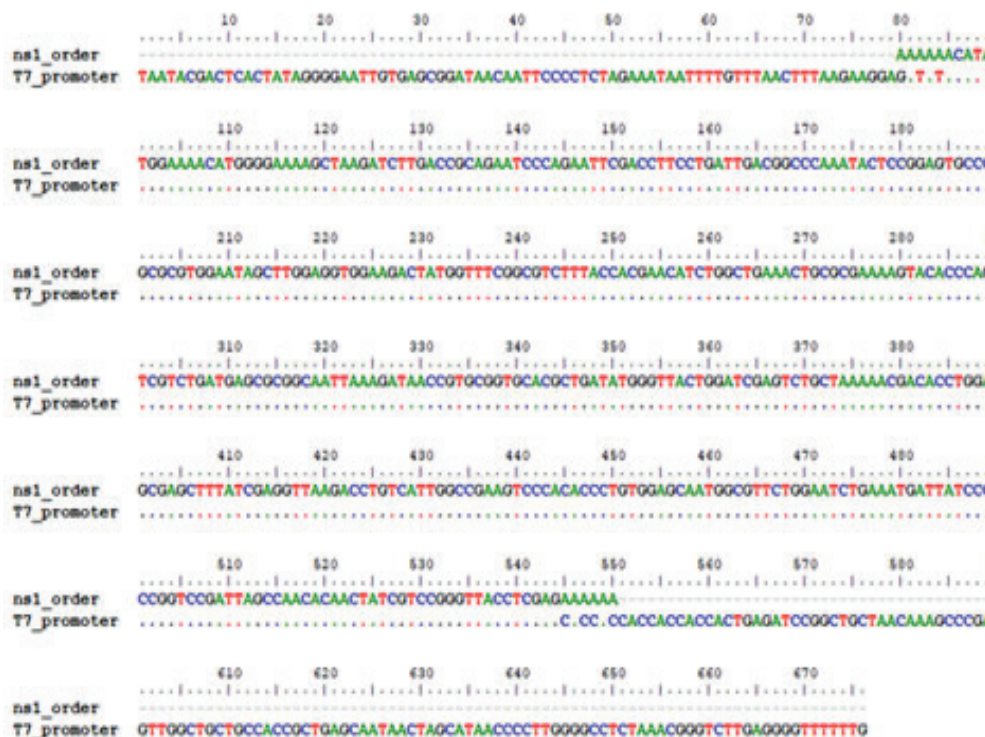


Hình 1. (a) Các dòng NS1 được sàng lọc sau biến nạp.

(b) Kiểm tra ADN plasmid với mồi đặc hiệu. **M:** Thang ADN 1kb plus.

Tiếp tục giải trình tự Sanger các mẫu ADN plasmid cho thấy có sự tương đồng 100% với trình tự gen NS1 theo thiết kế ban đầu (Hình 2). Gen NS1 được gắn

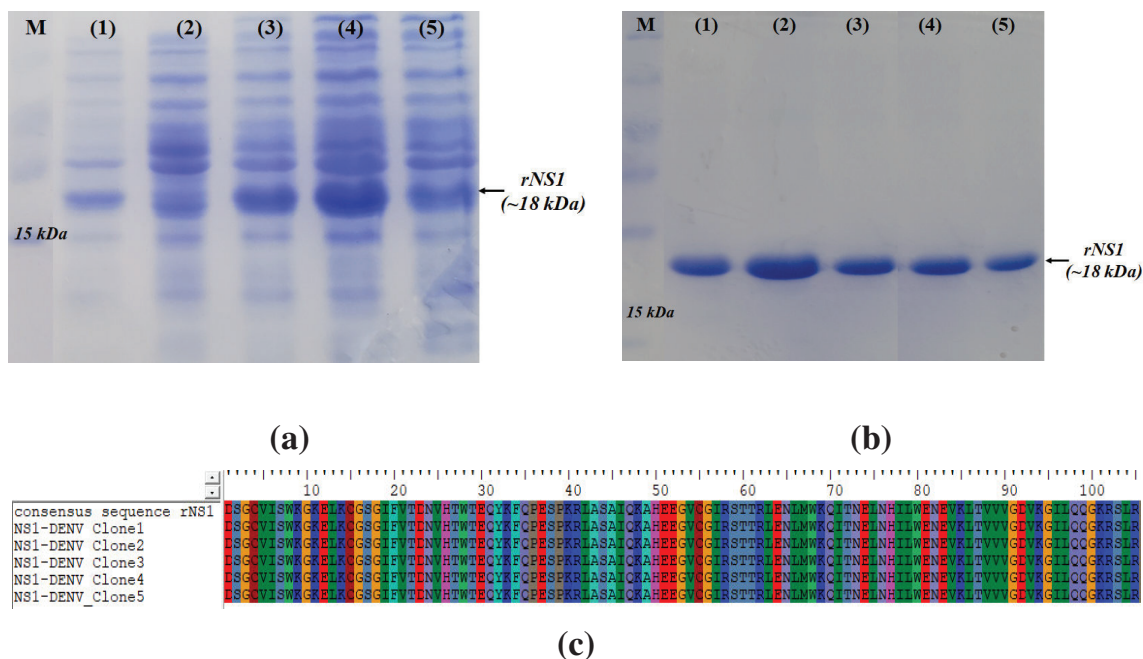
chèn vào đúng vị trí của enzym *NdeI* và tương đồng khung dịch mã. Như vậy, *vector* pET22b+ mang gen NS1 tái tổ hợp đã được biến nạp thành công vào tế bào *E.coli* BL21.



Hình 2. Giải trình tự plasmid tái tổ hợp pET22b+_ NS1 với mỗi T7 promoter và T7 terminator.

2. Biểu hiện và tinh sạch protein tái tổ hợp NS1

Khuẩn lạc cho kết quả đúng kích thước sản phẩm với phản ứng PCR được chọn để biểu hiện protein NS1. Kết quả phân tích SDS-PAGE (Hình 3a) cho thấy, các mẫu protein tổng số của chủng *E.coli* BL21 mang plasmid pET22b+_NS1 được cảm ứng biểu hiện trong điều kiện tối ưu về nồng độ IPTG (0,1 mM), thời gian (16 giờ), nhiệt độ (37°C) có xuất hiện một vạch protein đậm nằm trên vạch 15 kDa của thang chuẩn, tương ứng với kích thước theo tính toán của kháng nguyên tái tổ hợp NS1 (khoảng 18 kDa).



Hình 3. (a) Protein tổng số *E.coli* BL21 mang gen NS1.

(b) Protein NS1 đã được tinh sạch. **(c)** Một phần kết quả giải trình tự acid amin của năm protein NS1 tái tổ hợp so sánh với trình tự acid amin của protein chung của bốn serotype Dengue M: Thang protein.

Điện di SDS-PAGE kiểm tra sản phẩm sau tinh sạch cho thấy có duy nhất một băng protein có kích thước khoảng 18 kDa (Hình 3b), đây là sản phẩm có gắn đuôi histidine 6X thu được sau khi đi qua cột tinh sạch, giải trình tự cũng cho kết quả trình tự acid amin của năm khuôn lạp là tương đồng với trình tự acid amin của protein NS1 chung cho cả 4 serotype (Hình 3c), như vậy xác định chính xác là protein NS1 tái tổ hợp.

KẾT LUẬN

Đã tạo dòng và biểu hiện thành công năm dòng tế bào *E.coli* mang vector tái tổ hợp pET22b+_NS1. Các dòng tế bào này biểu hiện protein tái tổ hợp NS1 chung cho bốn chủng vi rút *Dengue*. Kết quả của nghiên cứu sẽ là cơ sở cho

những nghiên cứu tiếp theo nhằm tạo ra kháng thể đơn dòng phát hiện được cùng lúc bốn chủng *DENV* tại Việt Nam.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Sở Khoa học Công nghệ Hà Nội trong đề tài mã số 01C-08/01-2020-3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Snow, G. E., Haaland, B., Ooi, E. E., & Gubler, D. J. Review article: Research on dengue during World War II revisited. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014; 91(6):1203-1217. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0132>.
2. Muller, D. A., & Young, P. R. The flavivirus NS1 protein: molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Research*. 2013; 98(2): 192-208. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.03.008>.
3. Tuiskunen Back, A., & Ake, L. *Dengue viruses-an overview*. 2013. <https://doi.org/10.3402/iee.v3i0.19839>.
4. Reyes-Sandoval, A., & Ludert, J. E. The Dual Role of the Antibody Response Against the Flavivirus Non-structural Protein 1 (NS1) in Protection and Immuno-Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. www.Frontiersin.Org. 2019; 1:1651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01651>.
5. Fisher, R., Lustig, Y., Sklan, E. H., & Schwartz, E. The Role of NS1 Protein in the Diagnosis of Flavivirus Infections. 2023; 15(2). In *Viruses*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/v15020572>.
6. Rastogi, M., Sharma, N., & Singh, S. K. *Flavivirus NS1: A multifaceted enigmatic viral protein*. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0590-7>

ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG LI GIẢI CÁC DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ CD19⁺ CỦA CÁC TẾ BÀO CAR-T

Ngô Thu Hằng¹, Đặng Thùy Linh¹
Nguyễn Thị Hiền Hạnh², Cấn Văn Mão^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá khả năng li giải các dòng tế bào ung thư CD19⁺ của các tế bào CAR-T. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng. Các dòng tế bào ung thư Daudi, 1D2 (CD19⁺) và K562 (CD19⁻) được đánh dấu bằng CFSE. Tế bào CAR-T hoặc PBMC (effector) được bổ sung vào các giếng nuôi chứa tế bào ung thư CD19⁺ hoặc K562 (target) theo tỷ lệ target:effector (T:E) 1:2, 1:5, 1:10. Hỗn hợp tế bào được nuôi trong tủ ấm 37°C, 5% CO₂ trong 6 giờ, sau đó phân tích bằng flow cytometry. **Kết quả:** Tế bào CAR-T có khả năng li giải tế bào ung thư CD19⁺ và khả năng li giải tăng tỷ lệ thuận với tỷ lệ CAR-T nuôi cấy đồng thời với tế bào CD19⁺, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng PBMC và CD19⁻ ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tế bào CAR-T có khả năng li giải các dòng tế bào ung thư CD19⁺.

Từ khóa: CAR-T, CD19⁺.

EVALUATION OF THE LYTIC EFFECTS OF CAR-T CELLS ON CD19⁺ CANCER CELL LINES

Abstract

Objectives: To evaluate lytic effects of CAR-T on CD19⁺ cancer cell lines. **Methods:** Experimental, descriptive, cross-sectional study with control groups. Daudi, 1D2 (CD19⁺) and K562 (CD19⁻) cancer cell lines were labelled with CFSE. CAR-T or PBMC cells (effector) were added to the culture wells containing CD19⁺ or K562 cancer cells (target) with the target:effector ratio (T:E) of 1:2, 1:5, 1:10.

¹Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y

²Bộ môn, Trung tâm Huyết học - Truyền máu, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Cấn Văn Mão (canvanmao@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 19/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 30/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.376>

The cells were incubated at 37°C, 5% CO₂ for 6 hours, then analyzed by flow cytometry. **Results:** CAR-T had the ability to lyse CD19⁺ cancer cells, and the lysis ability increased according to the ratio of CAR-T co-cultured with CD19⁺ cells. The difference was statistically significant when compared to control groups (PBMC and CD19⁻) ($p < 0.05$). **Conclusion:** CAR-T cells exhibit the ability to lyse CD19⁺ cancer cell lines.

Keywords: CAR-T, CD19⁺.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới, mỗi năm trên toàn thế giới có khoảng trên 18 triệu trường hợp mới mắc và 9,5 triệu người chết vì bệnh ung thư [1]. Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia) hoặc bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, Lơ-xê-mi cấp dòng lympho là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất ở trẻ em trên thế giới, chiếm khoảng 75% tất cả các loại ung thư máu [2, 3].

Liệu pháp điều trị chủ yếu hiện được sử dụng cho ALL là hóa trị liệu, tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp điều trị này chỉ đạt tối đa 20% ở người trưởng thành [4]. Liệu pháp miễn dịch sử dụng tế bào T mang thụ thể nhân tạo CAR (Chimeric antigen receptors) có khả năng nhận biết các kháng nguyên đặc hiệu trên bề mặt tế bào ung

thư, từ đó kích hoạt khả năng phân giải tế bào ung thư đang là vấn đề được nhiều nhà khoa học quan tâm [5, 6]. Sử dụng thụ thể CAR-T đang ngày càng phổ biến trong nghiên cứu và điều trị ung thư do khả năng tăng sinh và khả năng giết của tế bào T gây độc (T_c), đồng thời có tính đặc hiệu liên kết thông qua thụ thể kháng nguyên CAR [6, 7].

Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa ứng dụng liệu pháp tế bào CAR-T để điều trị ung thư nói chung và ALL nói riêng. Trước khi áp dụng trong điều trị lâm sàng thì cần đánh giá hiệu quả khả năng li giải các tế bào ung thư của khối tế bào CAR-T *in vitro* và tác dụng điều trị trên mô hình động vật mang khối ung thư ở người. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá khả năng li giải của CAR-T khi nuôi cấy cùng với các dòng tế bào ung thư có và không có CD19⁺.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Tế bào Daudi (ATCC CCL-213) dòng tế bào ung thư hạch lympho CD19⁺ Burkitt (ATCC, Hoa Kỳ).

- Tế bào K562 (ATCC CCL-243) dòng tế bào ung thư bạch cầu mạn tính dòng tủy CD19(-).

- Tế bào CAR-T CD19RCD137/pSB (CAR-T2) là sản phẩm của đề tài nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ cấp quốc gia. Mã số KC 10.39/16-20.

- Tế bào CAR-T CD19RCD137-iCasp9-IL15/pSB (CAR-T4) là sản phẩm của đề tài nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ cấp quốc gia. Mã số KC 10.39/16-20.

- Tế bào PBMC làm nhóm chứng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng.

* *Phương pháp, kỹ thuật, tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:*

- Kỹ thuật nuôi cấy tế bào:

Lấy tủy tế bào ung thư bạch cầu Daudi, 1D2 (tế bào K562 được chuyển nạp có CD19⁺) và chứng âm K562 CD19 (-) (mật độ tế bào 10⁶

tế bào/1 mL/týp) đang bảo quản ở -80°C trong FBS (10% DMSO) được làm ấm nhanh ở 37°C trong khoảng 1 phút. Sau đó, 20 mL môi trường RPMI 1640 (10% FBS) được bổ sung từ từ vào ống tế bào trước khi ly tâm ở 200 vòng trong 10 phút. Sau khi loại bỏ toàn bộ dịch nổi, cấy tế bào được hòa tan bằng môi trường nuôi cấy RPMI 1640 (10% FBS, 37°C) nhằm đưa mật độ tế bào về 10⁵ tế bào/mL. Tế bào được nuôi trong chai T25 ở 37°C, 5% CO₂, độ ẩm > 90%, không lắc đến khi mật độ đạt 10⁶ tế bào/mL thì tiến hành cấy chuyển về 5×10⁵ tế bào/mL. Thay môi trường nuôi cấy 2 ngày/lần. Khi số lượng tế bào đủ lớn, thu hoạch tế bào và đếm số lượng tế bào thu được, điều chỉnh mật độ tế bào đạt các mật độ 10⁷ tế bào/mL.

- Phương pháp tách PBMC:

Máu tươi (đã xử lý chống đông) được pha loãng với PBS 1X (pH 7,2). Sau đó, máu được pha loãng 2 lần bằng PBS 1X trước khi được đặt lên trên Ficoll-Paque PREMIUM (ρ = 1,077g/mL) trong các ống falcon 50 mL (tránh trộn lẫn Ficoll với hỗn hợp máu - PBS). Mỗi ống falcon chứa 15 mL Ficoll và 30 - 33 mL máu đã pha loãng. Các ống falcon được ly tâm

tại 400g trong 35 phút (không sử dụng chế độ phanh). Sau khi ly tâm, lớp PBMC (nằm giữa plasma và Ficoll) được hút ra và hòa vào 40 mL PBS 1X (0,5% BSA; pH 7,2). Hỗn hợp trên được ly tâm lạnh và loại bỏ dịch 3 lần tại các chương trình ly tâm 350g, 10 phút; 160g, 15 phút và 300g, 10 phút. Dịch nổi được loại bỏ hoàn toàn và sinh khối tế bào được hòa tan bằng 4 mL môi trường nuôi cấy RPMI, 10% FBS.

- Đánh dấu CFSE và đồng nuôi cấy CAR-T với các tế bào CD19⁺:

Một ngày trước khi thực hiện thí nghiệm, tế bào CAR-T được rẽ đông nhanh trong bể ổn định nhiệt 37°C, hòa tan trong 10 mL RPMI đã được làm ấm và ly tâm thu tế bào (300 vòng/phút trong 10 phút). Sau khi rửa hai lần với PBS 1X (ly tâm 300g trong 10 phút và loại bỏ dịch nổi), tế bào được hòa tan trong RPMI, 10% FBS về mật độ 10⁶/mL và được nuôi qua đêm trong tủ ấm 37°C, 5% CO₂, độ ẩm > 90%.

Các dòng tế bào ung thư Daudi, 1D2 (CD19⁺) và K562 (chứng âm CD19⁻) được đánh dấu bằng CFSE thông qua sử dụng bộ kit Cayman 7-AAD CFSE cytotoxicity assay. Chuyển 10⁵ tế bào/mL vào giếng của đĩa 24-well.

Sau 30 phút bổ sung tế bào CAR-T hoặc PBMC (effector) được thu bằng

ly tâm và được bổ sung vào các giếng nuôi chứa tế bào ung thư CD19⁺ hoặc K562 (target) theo tỷ lệ target:effector (T:E) 1:2, 1:5, 1:10 với cỡ mẫu mỗi tỷ lệ n = 6. Hỗn hợp tế bào được nuôi trong tủ ấm 37°C, 5% CO₂, độ ẩm > 90% trước khi được phân tích bằng flow cytometry.

- Đánh giá khả năng li giải *in vitro* tế bào CD19⁺ của CAR-T:

Sau 6 giờ đồng nuôi cấy, thu tế bào và rửa 2 lần bằng PBS 1X, sau đó được nhuộm với 7-AAD 1X trong 100 μL PBS 1X, 0,1% BSA trong 30 phút ở 4°C. Sau khi ủ, tế bào được rửa bằng PBS 1X và hòa tan bằng 300 μL FACS Buffer và phân tích bằng máy BDFacsLyric. Quần thể CFSE⁺ được chọn để đếm tỷ lệ tế bào sống chết, từ đó đánh giá khả năng li giải tế bào CD19⁺ của khối tế bào CAR-T ở các liều khác nhau.

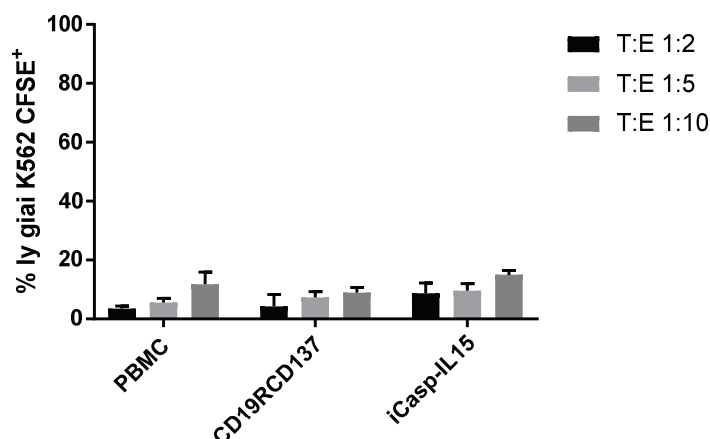
* *Xử lý số liệu*: So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của 3 nhóm bằng phân tích phương sai ANOVA. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và GraphPad Prism 6. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Quân y 103 số 180/2021/CNChT-HĐĐĐ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đánh giá khả năng li giải tế bào K562 của tế bào CAR-T bằng đánh dấu CFSE



Hình 1. Tỷ lệ tế bào K562 CFSE⁺ bị li giải sau 6 giờ đồng nuôi cấy với PBMC hoặc CAR-T tại các tỷ lệ khác nhau.

Kết quả hình 1 cho thấy, tỷ lệ điều trị CAR-T/PBMC tăng thì tỷ lệ tế bào K562 chết cũng tăng lên. Ở tỷ lệ K562:CAR-T cao nhất là 1:10 thì tỷ lệ tế bào K562 CFSE⁺ chết sau 6 giờ đồng nuôi cấy nằm trong khoảng 8 - 15%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm đồng nuôi cấy PBMC là chết 6 - 12%. Hiệu quả li giải giữa nhóm đồng nuôi cấy CAR-T và PBMC với tế bào K562 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, CAR-T CD19RCD137 và iCasp9-IL15 không có khả năng li giải dòng tế bào K562 nguyên bản, không biểu hiện CD19 khác biệt so với nhóm chứng PBMC.

2. Đánh giá khả năng li giải tế bào CD19⁺ của tế bào CAR-T bằng đánh dấu CFSE

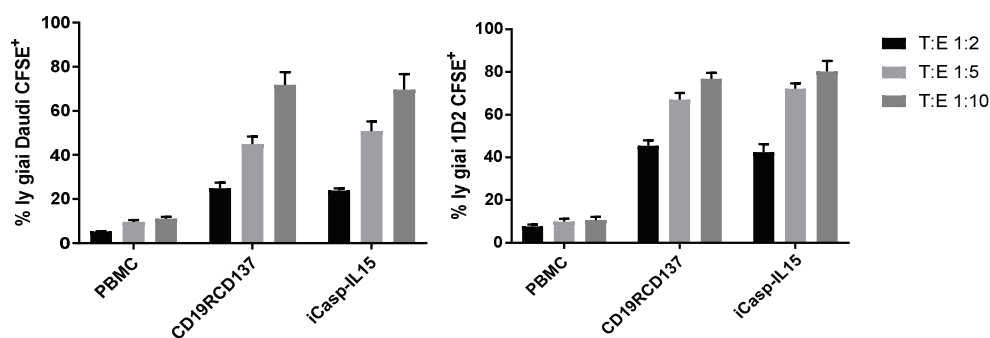
Hai dòng tế bào Daudi (CD19⁺) và 1D2 (CD19⁺) được sử dụng cho đánh giá khả năng li giải của tế bào CAR-T với tế bào ung thư CD19⁺.

Kết quả cho thấy: Ở cả 2 nhóm nuôi cấy đồng thời hai thể hệ CAR-T CD19RCD137/iCasp9-IL15 với tế bào Daudi/1D2 đều có tỷ lệ tế bào Daudi/1D2 chết (bị li giải) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nuôi đồng thời PBMC và các tế bào trên ($p < 0,05$) (Hình 2, Hình 3).

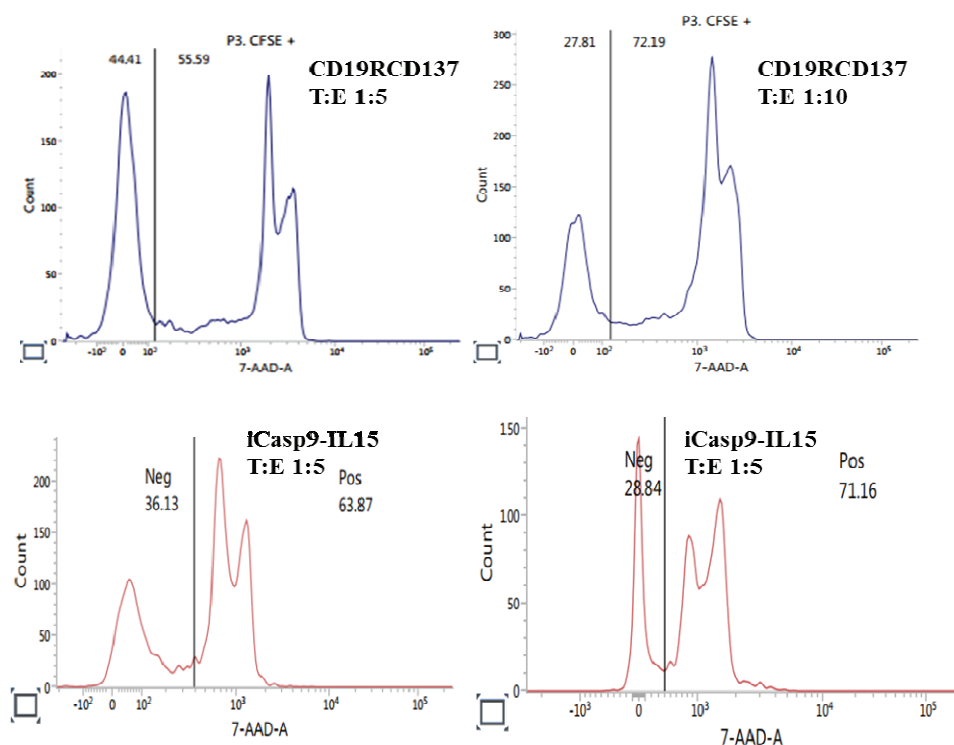
Mặt khác, tỷ lệ tế bào ung thư bị li giải tăng lên tương ứng với tỷ lệ đồng nuôi cấy CAR-T và tế bào CD19⁺ ($p < 0,05$).

Kết quả cũng cho thấy khả năng li giải tế bào CD19⁺ tương đương nhau giữa hai thể hệ tế bào CAR-T ($p > 0,05$).

Như vậy, hai thể hệ CAR-T CD19RCD137 và iCasp9-IL15 đều có khả năng li giải tế bào ung thư CD19⁺ và khả năng li giải tăng theo sự tăng của tỷ lệ CAR-T được đồng nuôi cấy với tế bào CD19⁺.



Hình 2. Tỷ lệ tế bào Daudi, 1D2 CFSE⁺ bị li giải sau 6 giờ đồng nuôi cấy với PBMC kích hoạt hoặc CAR-T tại các tỷ lệ khác nhau.



Hình 3. Hình ảnh đại diện khả năng li giải tế bào CD19⁺ (Daudi) của CAR-T.

BÀN LUẬN

Liệu pháp miễn dịch sử dụng tế bào T được biến đổi với thụ thể kháng nguyên khảm (CAR) đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị bệnh bạch cầu và u lympho kháng với hóa trị liệu. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã cho thấy phản ứng tuyệt vời của tế bào CAR-T trong nhiều loại khối u tế bào B⁸⁻¹⁰.

Ung thư tế bào B đại diện cho một nhóm bệnh huyết học không đồng nhất, hầu hết đều đáp ứng với hóa trị liệu. Tuy nhiên, có rất nhiều bệnh nhân đã bị tái phát bệnh. Do đó, trước những khó khăn gặp phải trong điều trị bệnh nhân ung thư ác tính tế bào B tái phát, cần có những nỗ lực để phát triển các liệu pháp điều trị đặc hiệu hơn và ít độc hơn [11].

Sự biểu hiện CD19 bị hạn chế trong tất cả các giai đoạn phát triển của tế bào B và nó không được biểu hiện trong tế bào gốc tạo máu. CD19 là kháng nguyên lý tưởng do nó biểu hiện mạnh trên bề mặt tất cả các tế bào B nhưng lại không biểu hiện trong tế bào gốc tạo máu [12]. Hơn nữa, việc các tế bào B khỏe mạnh bị tiêu diệt do hiện tượng “nhắm đích ngoài khối u” có thể được xử lý bằng cách tiêm bổ sung kháng thể cho người bệnh. Đến nay, hầu hết các thử nghiệm lâm sàng tế

bào CAR-T điều trị ALL đều tập trung nhắm đích là thụ thể CD19.

Tế bào CAR-T trong nghiên cứu của chúng tôi có khả năng nhắm đích kháng nguyên CD19, liên kết với tế bào thông qua thụ thể này và gây li giải tế bào ung thư có biểu hiện CD19⁺.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi rất phù hợp với cơ chế này: Cả hai thể hệ CAR-T CD19RC137 và iCasp9-IL15 đều ít gây li giải tế bào CD19- nhưng đều có khả năng li giải rõ rệt tế bào ung thư CD19⁺. Mặt khác, khả năng li giải tăng theo sự tăng của tỷ lệ CAR-T được đồng nuôi cấy với tế bào CD19⁺.

Kết quả này là tiền đề quan trọng để tiếp tục thực hiện những nghiên cứu tiếp theo *in vitro* và *in vivo* để khẳng định tác dụng li giải và gây chết tế bào ung thư của khối tế bào CAR-T.

KẾT LUẬN

Tế bào CAR-T có khả năng li giải các dòng tế bào ung thư có CD19⁺ như tế bào Daudi và 1D2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: *GLOBOCAN sources and methods*. Oct 23 2018.

2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* Sep-Oct 2010;60(5):277-300.
3. Judith F, Steuber C, Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. *Principle and Practice of Pediatric Oncology.* 2005.
4. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal.* Jun 30 2017;7(6):e577. DOI:10.1038/bcj.2017.53
5. Vormittag P, Gunn R, Ghorashian S, Veraitch FS. A guide to manufacturing CAR T cell therapies. *Curr Opin Biotechnol.* Oct 2018;53:164-181.
6. Mock U, Nickolay L, Philip B, et al. Automated manufacturing of chimeric antigen receptor T cells for adoptive immunotherapy using CliniMACS prodigy. *Cytotherapy.* Aug 2016;18(8):1002-1011. DOI:10.1016/j.jcyt.2016.05.009
7. Poorebrahim M, Sadeghi S, Fakhr E, et al. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* Sep 2019;56(6):393-419. DOI:10.1080/10408363.2019.1633512
8. Casati A, Varghaei-Nahvi A, Feldman SA, et al. Clinical-scale selection and viral transduction of human naïve and central memory CD8+ T cells for adoptive cell therapy of cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* Oct 2013;62(10):1563-73. DOI:10.1007/s00262-013-1459-x
9. Kebriaei P, Singh H, Huls MH, et al. Phase I trials using Sleeping Beauty to generate CD19-specific CAR T cells. *J Clin Invest.* Sep 1 2016;126(9):3363-76. DOI:10.1172/jci86721
10. Wang L, Gong W, Wang S, et al. Improvement of in vitro potency assays by a resting step for clinical-grade chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cytotherapy.* May 2019;21(5):566-578. DOI:10.1016/j.jcyt.2019.02.013
11. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* Oct 16 2014;371(16):1507-17. DOI:10.1056/NEJMoa1407222
12. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* Apr 18 2013;368(16):1509-1518.

KẾT QUẢ CHUYỂN ĐƠN PHÔI ĐÔNG LẠNH NGÀY 5 SO VỚI NGÀY 6 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH HÀ NỘI

Cao Tuấn Anh^{1*}, Lê Hoàng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Nhận xét kết quả chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 so với ngày 6 tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Tâm Anh Hà Nội. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 872 bệnh nhân (BN) < 35 tuổi, chuyển đơn phôi đông lạnh rất tốt hoặc tốt ngày 5 hoặc ngày 6, không làm sàng lọc phôi từ tháng 01/2019 - 01/2023. **Kết quả:** 830 BN chuyển phôi ngày 5 và 42 BN chuyển phôi ngày 6. Tỷ lệ có thai, thai lâm sàng, thai diễn tiến cao hơn ở nhóm chuyển phôi ngày 5 so với ngày 6 (74,3% so với 64,3%, 60,3% so với 54,8%, 53,3% so với 40%); tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đồng thời, tỷ lệ hỏng thai của nhóm chuyển phôi ngày 5 thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với ngày 6 (7,1% so với 12,1%), $p = 0,292$. Ngoài ra, tỷ lệ thai sinh hoá của nhóm chuyển phôi ngày 5 cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với ngày 6 (14% so với 9,5%), $p = 0,413$. **Kết luận:** Tỷ lệ có thai, thai lâm sàng, thai diễn tiến của chuyển đơn phôi ngày 5 cao hơn ngày 6; tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Do đó, chuyển phôi ngày 6 vẫn là lựa chọn tốt, đảm bảo kết quả có thai cao nếu BN không có phôi ngày 5.

Từ khoá: Chuyển đơn phôi; Phôi đông lạnh; Phôi ngày 5 so với ngày 6.

PREGNANCY OUTCOMES ON THE 5th DAY VERSUS THE 6th DAY OF SINGLE FROZEN - THAWED BLASTOCYST TRANSFER AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL HANOI

Abstract

Objectives: To compare the outcomes on the 5th day of single frozen blastocyst-stage embryo transfer with those on the 6th day at assisted reproductive technology center, Tam Anh General Hospital Hanoi. **Methods:** A retrospective descriptive study on 872 patients < 35 years of age, with the transfer of very good or good single frozen embryos on the 5th or 6th day, without embryo biopsy from January 2019 to January 2023. **Results:** 830 patients were in the 5th-day embryo transfer group,

¹Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Cao Tuấn Anh (anhct@tamanhhospital.vn)

Ngày nhận bài: 09/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.394>

and 42 patients were in the 6th-day embryo transfer group. Pregnancy rate (PR), clinical pregnancy rate (CPR), and ongoing pregnancy rate were higher in the 5th-day group (74.3% vs. 64.3%, 60.3% vs. 54.8%, and 53.3% vs. 40%, respectively); however, the differences were not statistically significant ($p > 0.05$). Meanwhile, the miscarriage rate of embryo transfer on the 5th day was lower than that on the 6th day, which was not statistically significant (7.1% vs 12.1%; $p = 0.292$). Furthermore, the biochemical pregnancy rate on the 5th day of embryo transfer was higher than that on the 6th day (14% vs. 9.5%; $p = 0.413$), which was also not statistically significant. **Conclusion:** Although the pregnancy, clinical pregnancy, and ongoing pregnancy rates were higher in the 5th-day group, the differences were not statistically significant. Therefore, if the patient does not have embryos on the 5th day, a 6th-day embryo transfer is still a good option ensuring high pregnancy rates.

Keywords: Single frozen blastocyst transfer; Frozen embryo; Day 5 versus day 6 embryo.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chuyển phôi là một giai đoạn quan trọng trong quá trình thực hiện kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm. Hiện nay, với kỹ thuật đông phôi thủy tinh hoá và nuôi cấy phôi phát triển, chuyển phôi đông lạnh ở giai đoạn phôi nang ngày càng phổ biến và được khuyến khích rộng rãi ở các trung tâm hỗ trợ sinh sản do tránh được nguy cơ quá kích buồng trứng và cải thiện tỷ lệ làm tổ. Chiến lược này thúc đẩy quá trình chuyển đơn phôi ở các trung tâm hỗ trợ sinh sản. Do đó, chuyển phôi đông lạnh không chỉ duy trì kết quả có thai tốt hơn mà còn giảm thiểu nguy cơ đa thai và các biến chứng liên quan đến bà mẹ và trẻ sơ sinh cũng như chi phí chăm sóc sức khỏe.

Phôi được nuôi cấy trong ống nghiệm thường phát triển đến giai đoạn phôi nang 5 ngày sau khi thụ tinh, nhưng những phôi chậm hơn có thể đạt được giai đoạn phôi nang vào ngày thứ 6 hoặc thậm chí muộn hơn. Các nghiên cứu hiện nay đã chỉ ra rằng trong các chu kỳ chuyển phôi tươi, chuyển phôi nang ngày 5 có tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn so với chuyển phôi nang ngày 6 [1]. Hầu hết các nghiên cứu cho rằng hiện tượng này có thể là do sự giảm khả năng thụ cảm của nội mạc tử cung trong quá trình chuyển phôi ngày 6 [2]. Mặc dù vậy, tỷ lệ có thai của chuyển phôi đông lạnh ngày 5 và ngày 6 trong các nghiên cứu là trái ngược nhau. Các nghiên cứu của Marek và Kovalevsky cho thấy tỷ lệ

làm tổ và tỷ lệ thai lâm sàng sau chuyển phôi đông lạnh ngày 5 đều cao hơn so với ngày 6 [3]. Trong khi đó, nghiên cứu của Behr và Kenichiro không quan sát thấy sự khác biệt này [4]. Theo nghiên cứu của Levens và CS, tỷ lệ làm tổ sau chuyển phôi đông lạnh ngày 5 cao hơn đáng kể so với phôi ngày 6 nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng giữa các nhóm này [5].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu tương tự còn hạn chế; do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Nhận xét kết quả chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 so với ngày 6, nhằm cung cấp thêm thông tin hữu ích cho các bác sĩ lâm sàng trong tư vấn và điều trị BN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

872 BN vô sinh chuyển đơn phôi đông lạnh tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội từ tháng 01/2019 - 01/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN < 35 tuổi, không làm sàng lọc phôi; Buồng tử cung bình thường trên phim chụp tử cung vòi trứng hoặc soi buồng tử cung; Không có ứ dịch vòi tử cung trên phim chụp tử cung vòi trứng hoặc siêu âm; Nội mạc tử cung ngày có chỉ định

chuyển phôi 8 - 13mm ; Chuyển 1 phôi rất tốt hoặc tốt ngày 5 hoặc ngày 6 được hỗ trợ hoàng thể với progesteron vi hạt (đặt âm đạo) 600 mg/ngày và dydrogesteron (uống) 30 mg/ngày.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN xin hoãn, xin phôi; Adenomyosis; Tử cung dị dạng, u xơ tử cung L0, L1, L2 theo FIGO; Chuyển phôi khó: Có máu ở catheter hoặc nòng ngoài, nong hoặc kẹp cổ tử cung.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

* *Cỡ mẫu và cách chọn mẫu*:

- Cỡ mẫu: Tất cả BN chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 hoặc ngày 6 rất tốt hoặc tốt thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 01/2019 - 01/2023 tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội.

- Cách chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, không xác suất.

- Dữ liệu thu thập từ BN bao gồm: Số chu kỳ chuyển phôi trước đó; tuổi (năm); thời gian vô sinh (năm); BMI (kg/m^2); FSH (D2/D3) (mIU/mL); AMH (ng/mL); nội mạc tử cung ngày có chỉ định chuyển phôi (mm); tỷ lệ có thai (%); tỷ lệ thai lâm sàng (%); tỷ lệ thai sinh hoá (%); tỷ lệ hỏng thai (%); tỷ lệ thai diễn tiến (%).

* *Bộ công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu:*

Số liệu được khai thác từ hồ sơ bệnh án, sau đó nhập vào phiếu thu thập số liệu BN. Số liệu được nhập và làm sạch bằng phần mềm Excel 2019 bởi một nghiên cứu viên, kiểm tra lại dữ liệu ngẫu nhiên định kỳ 01 lần/tháng bởi một nghiên cứu viên khác.

* *Phân tích và xử lý số liệu:*

Các biến được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS (version 22); kết quả trình bày dưới dạng mean + SD và tỷ lệ %.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả lấy dữ liệu hồi cứu không can thiệp vào điều trị, không làm thay đổi kết quả điều trị của BN.

Nghiên cứu chỉ phục vụ cho quyền lợi của BN, ngoài ra không có mục đích nào khác.

Các thông tin của BN được đảm bảo tính bí mật tuyệt đối bằng cách mỗi đối tượng được cấp 1 mã PID duy nhất, thông tin của đối tượng được tách biệt với số liệu nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 01/2019 - 01/2023, có 872 BN (830 BN chuyển đơn phôi ngày 5 và 42 BN chuyển đơn phôi ngày 6) thỏa mãn điều kiện được đưa vào nghiên cứu.

1. Một số đặc điểm của BN chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 và ngày 6

Bảng 1. Đặc điểm nền của BN chuyển phôi ngày 5 và ngày 6.

Đặc điểm	Ngày 5 (n = 830)	Ngày 6 (n = 42)	p
Số chu kỳ chuyển phôi trước đó	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,4	0,668
Tuổi (năm)	28,7 ± 3,1	30,0 ± 2,4	0,007
Thời gian vô sinh (năm)	3,5 ± 2,2	3,6 ± 2,3	0,869
BMI (kg/m ²)	21,0 ± 2,7	20,0 ± 2,0	0,016
FSH (D2/D3) (mIU/ml)	6,0 ± 1,4	6,2 ± 1,3	0,304
AMH (ng/ml)	5,9 ± 3,7	4,5 ± 2,7	0,032
Nội mạc tử cung ngày có chỉ định chuyển phôi (mm)	9,6 ± 1,1	9,3 ± 1,1	0,063

Sự khác biệt về số chu kỳ chuyển phôi trước đó, thời gian vô sinh, nồng độ FSH ngày 2 hoặc ngày 3 chu kỳ, nội mạc tử cung ngày có chỉ định chuyển phôi

của chuyển phôi ngày 5 và ngày 6 là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuổi BN chuyển phôi ngày 5 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chuyển phôi ngày 6 ($p < 0,05$). Trong khi đó, BMI và AMH cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm chuyển phôi ngày 5 so với chuyển phôi ngày 6 ($p < 0,05$).

2. Nhận xét kết quả của các BN chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 và ngày 6

Bảng 2. Kết quả chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 và ngày 6.

Đặc điểm	Ngày 5 (n = 830)	Ngày 6 (n = 42)	p
Tỷ lệ có thai (%)	617/830 74,3%	27/42 64,3%	0,148
Tỷ lệ thai sinh hóa (%)	114/815 14,0%	4/42 9,5%	0,413
Tỷ lệ hỏng thai (%)	51/722 7,1%	4/33 12,1%	0,292
Tỷ lệ thai lâm sàng (%)	491/815 60,2%	23/42 54,8%	0,479
Tỷ lệ thai diễn tiến (%)	383/720 53,2%	12/30 40,0%	0,156

Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai sinh hoá, thai lâm sàng, thai diễn tiến của chuyển phôi ngày 5 cao hơn chuyển phôi ngày 6; tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, tỷ lệ hỏng thai của chuyển phôi ngày 5 thấp hơn chuyển phôi ngày 6; tuy nhiên, sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận xét kết quả chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 và ngày 6. Các BN được nhận vào nghiên cứu là những BN < 35 tuổi, chuyển đơn phôi đông lạnh ngày 5 hoặc ngày 6 với chất lượng phôi rất tốt hoặc tốt (theo bảng phụ lục), không làm sàng lọc phôi, chuyển phôi lần đầu tiên hoặc lần thứ 2 để loại trừ những trường hợp thất bại do tuổi cao hoặc thất bại làm tổ liên tiếp nhiều lần. Đồng thời, chúng tôi loại trừ các BN có ứ dịch vòi tử cung (trên siêu âm hoặc chụp tử cung - vòi tử cung), u xơ tử cung dưới niêm mạc (L0, L1, L2 theo FIGO), adenomyosis, chuyển phôi khó, là những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chuyển phôi của BN.

Chúng tôi nhận thấy số lượng BN chuyển phôi ngày 5 nhiều hơn chuyển phôi ngày 6 (830 BN so với 42 BN), điều này tương tự như nghiên cứu của Jiang và CS (2022) [6]. 42 BN chuyển phôi ngày 6 được đưa vào nghiên cứu là những BN không có hoặc chỉ có 1 phôi rất tốt hoặc tốt ngày 5 đã chuyển thất bại trước đó. Điều đó cũng lý giải tại sao AMH ở nhóm chuyển phôi ngày 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ngày 6 ($5,9 \pm 3,7$ ng/mL và $4,5 \pm 2,7$ ng/mL, $p = 0.032$), tuổi của BN chuyển phôi ngày 5 thấp hơn có ý

nghĩa thống kê so với ngày 6 ($28,7 \pm 3,1$ và $30,0 \pm 2,4$, $p = 0,007$). Các BN chuyển phôi ngày 5 thường gặp ở những BN có nhiều phôi chuyển, đặc biệt với BN có hội chứng buồng trứng đa nang (tỷ lệ mắc là 7,9% theo nghiên cứu của Zhuang và CS (2022) [7]. Trong đó, tỷ lệ thừa cân, béo phì gặp trong hội chứng buồng trứng đa nang là 38 - 88% theo nghiên cứu của Barber và CS (2019) [8]. Vì vậy, có thể lý giải tại sao chỉ số BMI của các BN chuyển phôi ngày 5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN chuyển phôi ngày 6 ($21,0 \pm 2,7$ và $20,0 \pm 2,0$, $p = 0,016$).

Các BN có đồng thời phôi rất tốt hoặc tốt ngày 5 và ngày 6 thường lựa chọn chuyển phôi ngày 5. Bởi vì các nghiên cứu hiện tại chỉ ra rằng chuyển phôi ngày 5 có kết quả tốt hơn hoặc tương đương với chuyển phôi ngày 6, như trong nghiên cứu phân tích tổng hợp của Bourdon và CS (2019) cho thấy tỷ lệ thai lâm sàng ở bệnh nhân chuyển phôi ngày 5 cao hơn ngày 6 với $RR = 1.27$ (95%CI: 1,16 -1,39, $p < 0,001$) [9]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Jiang và CS (2022) có nhiều điểm tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi như tuổi BN < 35 tuổi, chuyển phôi lần đầu. Với phôi chuyển là chất lượng tốt, các tác giả chỉ ra rằng tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ làm tổ của

chuyển phôi ngày 5 khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với chuyển phôi ngày 6 (60% so với 54,5%, 62% so với 56,3%; $p > 0,05$) [6]. Kết quả tương tự ghi nhận trong nghiên cứu của Stankewicz và CS (2022), với BN chuyển đơn phôi đông lạnh, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa chuyển phôi ngày 5 và ngày 6 về tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai diễn tiến [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến cao hơn ở chuyển phôi ngày 5 so với ngày 6 (74,3% so với 64,3%, 60,3% so với 54,8%, 53,3% so với 40%), nhưng sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đồng thời, tỷ lệ hỏng thai của chuyển phôi ngày 5 thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với ngày 6 (7,1% so với 12,1%), với $p = 0,292$. Ngoài ra, tỷ lệ thai sinh hoá của chuyển phôi ngày 5 cao hơn so với ngày 6 (14% so với 9,5%), nhưng sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,413$.

KẾT LUẬN

Với những BN < 35 tuổi, chuyển đơn phôi đông lạnh chất lượng rất tốt hoặc tốt và không làm sàng lọc phôi, tỷ lệ có thai, thai lâm sàng và thai diễn tiến của chuyển phôi ngày 5 cao hơn ngày 6; tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Bởi vậy,

kết quả chuyển phôi ngày 6 vẫn là khả quan và là lựa chọn tốt nếu BN không có phôi ngày 5. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu, đồng thời số lượng BN chuyển phôi ngày 6 còn ít. Do đó, cần có những nghiên cứu với số lượng BN chuyển phôi ngày 6 lớn hơn, đặc biệt là các nghiên cứu RCT để khẳng định vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barrenetxea G, López de Larruzea A, Ganzabal T, et al. Blastocyst culture after repeated failure of cleavage-stage embryo transfers: A comparison of day 5 and day 6 transfers. *Fertil Steril*. 2005; 83(1):49-53.
2. Van Voorhis BJ, Dokras A. Delayed blastocyst transfer: Is the window shutting?. *Fertil Steril*. 2008; 89(1):31-32.
3. Kovalevsky G, Carney SM, Morrison LS, et al. Should embryos developing to blastocysts on day 7 be cryopreserved and transferred: An analysis of pregnancy and implantation rates. *Fertil Steril*. 2013; 100(4):1008-1012.
4. Hiraoka K, Hiraoka K, Miyazaki M. Perinatal outcomes following transfer of human blastocysts vitrified at day 5, 6 and 7. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2009; 6:4.

5. Levens ED, Whitcomb BW, Hennessy S, et al. Blastocyst development rate impacts outcome in cryopreserved blastocyst transfer cycles. *Fertil Steril*. 2008; 90(6):2138-2143.
6. Jiang Y, Song G, Zhang X-H, et al. Frozen blastocysts: Assessing the importance of day 5/day 6 blastocysts or blastocyst quality. *Exp Ther Med*. 2022; 23(5):333.
7. Zhuang S, Jing C, Yu L, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and infertility: A bibliometric analysis. *Ann Transl Med*. 2022; 10(6):318.
8. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019; 13:1179558119874042.
9. Bourdon M, Pocate-Cheriet K, Finet de Bantel A, et al. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Hum Reprod*. 2019; 34(10):1948-1964.
10. Stankewicz T, Ruiz-Alonso M, Soler-Ibañez M, et al. Do clinical outcomes differ for day-5 versus day-6 single embryo transfers controlled for endometrial factor?. *Reprod Biomed Online*. 2022; 44(3):478-485.

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA THAI PHỤ
TIỀN SẢN GIẬT TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI
TỪ THÁNG 6/2018 - 02/2023

Đỗ Tùng Đắc^{1,}, Nguyễn Duy Ánh², Nguyễn Thanh Thúy¹, Lê Ngọc Anh³
Trần Thị Thu Hằng⁴, Ngô Thị Ngọc Dung¹, Nguyễn Thị Minh Thanh²
Phạm Thị Tuyết Chinh², Hoàng Thị Liên², Phan Mai Hoa¹
Đỗ Thị Hương¹, Nguyễn Minh Huyền¹, Trần Ngọc Tiến³*

Tóm tắt:

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của thai phụ tiền sản giật (TSG) so với thai phụ bình thường tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 6/2018 - 02/2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên hai nhóm thai phụ là nhóm thai phụ TSG (202 thai phụ) và nhóm đối chứng (197 thai phụ bình thường). Các biểu hiện lâm sàng và chỉ số cận lâm sàng của các thai phụ được thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của thai phụ, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, protein niệu, nồng độ creatinine, ure, acid uric huyết thanh, AST, ALT huyết thanh trung bình của thai phụ TSG cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$). Tuổi thai, cân nặng sơ sinh và nồng độ albumin huyết thanh của nhóm thai phụ TSG thấp hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ phù, đau đầu, nhìn mờ của nhóm TSG cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Tỷ lệ thai phụ TSG bị giảm tiểu cầu cao hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. **Kết luận:** Có sự khác biệt về một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng giữa nhóm thai phụ TSG và nhóm thai phụ bình thường.

Từ khóa: Tiền sản giật; Tăng huyết áp; Protein niệu.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

⁴Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

*Tác giả liên hệ: Đỗ Tùng Đắc (tungdachy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 26/4/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 30/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.361>

STUDY ON CLINICAL, LABORATORY CHARACTERISTICS IN PRE-ECLAMPSIA PREGNANT WOMEN AT HANOI OBSTETRICS & GYNECOLOGY HOSPITAL FROM 6/2018 - 02/2023

Abstract

Objectives: To review several clinical and laboratory characteristics of pre-eclamptic pregnant women compared with healthy ones at Hanoi Obstetrics & Gynecology Hospital from 6/2018 - 02/2023. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was carried out on two groups of pregnant women: The group of pre-eclamptic women (202 pregnant women) and the control group (197 normal pregnant women). Clinical features and laboratory parameters of pregnant women were collected from clinical records into research records. **Results:** The mean maternal age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, proteinuria, serum creatinine, urea, and uric acid levels, AST enzyme, and ALT enzyme of pre-eclamptic women were significantly higher than those of the control group ($p < 0.001$). The gestational age, birth weight, and albumin concentration in the serum of the pre-eclampsia group were significantly lower than those of the control group ($p < 0.001$). The edema, headache, and blurred vision rates of the pre-eclampsia group were considerably higher than those of the control group. The proportion of pre-eclamptic women with thrombocytopenia was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant with $p < 0.001$. **Conclusion:** There are differences in some clinical and laboratory indicators between the group of pregnant women with pre-eclampsia and the group of normal pregnant women.

Keywords: Pre-eclampsia; Hypertension; Proteinuria.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiền sản giật là bệnh lý thai nghén nghiêm trọng, nằm trong nhóm rối loạn tăng huyết áp thai kỳ, với tỷ lệ mắc từ 2 - 8% tổng số các trường hợp mang thai trên thế giới, là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong mẹ và chu sinh [1].

Tăng huyết áp và protein niệu là hai triệu chứng chính của bệnh, xuất hiện sau tuần thứ 20 của thai kỳ; tuy nhiên,

những rối loạn chức năng các hệ cơ quan có thể xảy ra ngay sau đó gây ra nhiều biến chứng đe dọa lên tính mạng người mẹ như: Suy gan, suy thận, hội chứng HELLP (tan máu, tăng men gan và giảm số lượng tiểu cầu), sản giật, rau bong non, chảy máu sau đẻ,... Cùng với đó là nguy cơ mắc bệnh tim mạch, bệnh chuyển hóa trong tương lai. Đối với thai nhi, bệnh thường gây ra tình trạng thai chậm phát triển trong

tử cung, tăng tỷ lệ đẻ non, nhẹ cân, tử vong sơ sinh [2].

Do vậy, dự phòng, chẩn đoán, xử trí và tiên lượng TSG có ý nghĩa quan trọng. Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu sâu về cơ chế bệnh sinh của TSG đến mức phân tử để tìm ra những dấu ấn sinh học giúp chẩn đoán sớm TSG, từ đó giảm gánh nặng bệnh tật cho bệnh nhân (BN), gia đình và hệ thống chăm sóc sức khỏe. Tuy nhiên, những xét nghiệm này vẫn chưa được áp dụng cũng như triển khai diện rộng trên lâm sàng. Vì vậy, các xét nghiệm sinh hóa cơ bản như protein niệu, albumin, creatinine huyết thanh, acid uric huyết thanh và xét nghiệm huyết học như tiểu cầu vẫn đóng vai trò chủ yếu giúp các bác sĩ lâm sàng chẩn đoán kịp thời, xác định mức độ tổn thương cơ quan, kiểm soát hiệu quả bệnh và các biến chứng. Để có thể tiếp tục nghiên cứu về đặc điểm các triệu chứng của TSG trong thời gian gần đây, đặc biệt là ở các thai phụ trên địa bàn thành phố Hà Nội, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở thai phụ TSG so với thai phụ bình thường tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 6/2018 - 02/2023.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* Các thai phụ được theo dõi, quản lý thai nghén

và sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội trong thời gian từ tháng 6/2018 - 02/2023, được lựa chọn vào 2 nhóm: Nhóm TSG (n = 202) và nhóm đối chứng (n = 197).

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Nhóm thai phụ TSG: Thai phụ mang thai sau 20 tuần, được chẩn đoán TSG theo “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” của Bộ Y Tế năm 2016.

- Nhóm thai phụ bình thường (nhóm đối chứng): Thai phụ bình thường, không có các triệu chứng TSG (huyết áp bình thường, không có protein niệu) hay các bệnh lý khác trong suốt quá trình mang thai.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Thai phụ có tiền sử thai chết lưu, sảy thai liên tiếp, đa thai, đa ối, thai dị dạng, thai phụ có các bệnh lý mạn tính khác.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 6/2018 - 02/2023 tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện với 202 thai phụ nhóm TSG và 197 thai phụ nhóm bình thường.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu:* Thông tin BN được

thu thập từ bệnh án lâm sàng vào bệnh án nghiên cứu. Biến số nghiên cứu: Tuổi mẹ, lần mang thai, tuổi thai, cân nặng sơ sinh, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, phù, đau đầu, nhìn mờ, protein niệu, albumin, creatinine, ure, acid uric, AST, ALT, hemoglobin, tiểu cầu.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng các phép kiểm định, thống kê so sánh có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đây là một nhánh của đề tài cấp Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzyme tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với TSG ở các thai phụ tại Hà Nội”. Đề tài đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội chấp thuận thông qua (số 734 CN/BVPS - TT ĐT CĐT).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng thai phụ TSG.

Đặc điểm lâm sàng	Nhóm TSG (n = 202)		Nhóm đối chứng (n = 197)		p	
	n	%	n	%		
Tuổi mẹ	≤ 19	6	3	8	4,1	< 0,001
	20 - 34	135	66,8	162	82,2	
	≥ 35	61	30,2	27	13,7	
	$\bar{X} \pm SD$	30,75 ± 6,126		28,11 ± 5,239		
Lần thai	1	83	41,1	86	43,7	0,614
	2	65	32,2	69	35	
	≥3	54	26,7	42	21,3	
Tuổi thai	$\bar{X} \pm SD$	35,22 ± 3,749		36,37 ± 5,198		< 0,001
Cân nặng sơ sinh (gram)	$\bar{X} \pm SD$	2293,68 ± 728,79		3159,74 ± 449,40		< 0,001
Phù	Có	181	89,6	9	4,6	< 0,001
	Không	21	10,4	188	95,4	
Đau đầu	Có	92	45,5	3	3,2	< 0,001
	Không	110	54,5	194	98,5	
Nhìn mờ	Có	22	10,9	0	0	< 0,001
	Không	180	89,1	197	100	
Huyết áp tối đa (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	154,27 ± 16,618		110,05 ± 5,121		< 0,001	
Huyết áp tối thiểu (mmHg) ($\bar{X} \pm SD$)	97,85 ± 11,33		69,17 ± 5,167		< 0,001	

Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của thai phụ TSG là $30,75 \pm 6,126$, cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng là $28,11 \pm 5,239$, với $p < 0,001$; trong đó, nhóm thai phụ từ 20 - 34 tuổi chiếm phần lớn cả 2 nhóm, tỷ lệ tuổi mẹ ≥ 35 tuổi mắc TSG cao hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt số lần mang thai giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Cân nặng sơ sinh trung bình ở trẻ có mẹ mắc TSG thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$). Tỷ lệ thai phụ có triệu chứng phù, đau đầu, nhìn mờ ở nhóm TSG cao hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa với $p < 0,001$. Tuổi thai, huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu trung bình của nhóm thai phụ TSG cao hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 2. So sánh một số chỉ số sinh hóa của 2 nhóm thai phụ.

Chỉ số sinh hóa	Nhóm TSG (n = 202) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm đối chứng (n = 197) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Protein niệu (g/L)	$5,11 \pm 7,182$	$0,26 \pm 0,076$	$< 0,001$
Albumin (g/L)	$32,26 \pm 6,324$	$36,60 \pm 2,384$	$< 0,001$
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	$72,27 \pm 19,161$	$58,15 \pm 10,748$	$< 0,001$
Ure (mmol/L)	$5,16 \pm 2,337$	$3,08 \pm 0,815$	$< 0,001$
Acid uric ($\mu\text{mol/L}$)	$436,87 \pm 110,004$	$293,64 \pm 64,562$	$< 0,001$
AST (U/L)	$33,36 \pm 39,795$	$20,25 \pm 15,957$	$< 0,001$
ALT (U/L)	$28,36 \pm 44,735$	$14,60 \pm 23,415$	$< 0,001$

Nồng độ protein niệu, creatinine, ure, acid uric, AST, ALT trung bình của nhóm thai phụ TSG cao hơn so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ albumin huyết tương trung bình của nhóm TSG thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$).

Bảng 3. So sánh một số chỉ số huyết học ở 2 nhóm thai phụ.

Chỉ số huyết học	Nhóm TSG (n = 202)		Nhóm đối chứng (n = 197)		p	
	n	%	n	%		
Hemoglobin (g/L)	< 110	30	14,9	23	11,7	0,35
	≥ 110	172	85,1	174	88,3	
	$\bar{X} \pm SD$	127,29 ± 17,111		122,11 ± 10,363		< 0,001
Tiểu cầu (g/L)	< 150	23	11,4	2	1	< 0,001
	≥ 150	179	88,6	195	99	
	$\bar{X} \pm SD$	212,32 ± 63,185		232,51 ± 57,399		< 0,001

Tỷ lệ thiếu máu ở thai phụ không có sự khác biệt giữa nhóm TSG và nhóm đối chứng với $p = 0,35$. Tỷ lệ thai phụ có tiểu cầu giảm (tiểu cầu < 150 g/L) ở nhóm TSG cao hơn nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mẹ mắc TSG trung bình ($30,75 \pm 6,126$ tuổi) cao hơn nhóm đối chứng ($28,11 \pm 5,239$ tuổi), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê và tương đồng với nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ BN TSG ≥ 35 tuổi (chiếm 30,2%) cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà (15,2%) thực hiện năm 2016 cho thấy xu hướng có con muộn hiện nay làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh [3]. Theo tác giả Conde, thai phụ mang thai con so khi đã trên 35 tuổi thì nguy cơ bị TSG tăng lên có ý nghĩa thống kê [4]. Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi, không có khác biệt về tỷ lệ

con so và con rạ giữa 2 nhóm TSG và nhóm thai phụ bình thường, tuy nhiên tỷ lệ thai phụ mắc TSG trong lần sinh con đầu vẫn chiếm phần lớn (41,1%). Phù là triệu chứng phổ biến trong TSG với tỷ lệ 89,6% BN có triệu chứng phù trong nghiên cứu này. Theo tác giả Nguyễn Thanh Hà (2016), tỷ lệ này là 91% [3]. Hiện nay, phù không còn nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán của TSG nhưng đây là triệu chứng dễ phát hiện và là nguyên nhân khiến thai phụ đi khám. Trong thực hành lâm sàng, phù còn được sử dụng làm dấu hiệu theo dõi sự đáp ứng của TSG với các phương pháp điều trị và tiên lượng mức độ trầm trọng của bệnh. Tỷ lệ thai

phụ có triệu đau đầu, nhìn mờ ở nhóm TSG cao hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Đây là các triệu chứng quan trọng giúp phân loại mức độ TSG. Cân nặng sơ sinh ở trẻ có mẹ mắc TSG thấp hơn đáng kể so với trẻ có mẹ mang thai bình thường, điều này chứng tỏ sự kém nuôi dưỡng thai nhi trong TSG do mạch máu nhau thai không được tái cấu trúc đầy đủ dẫn đến thiếu máu và oxy tới nuôi thai.

Huyết áp tâm thu trung bình ($154,27 \pm 16,618$ mmHg) và huyết áp tâm trương trung bình ($97,85 \pm 11,33$ mmHg) của nhóm thai phụ TSG cao hơn nhóm đối chứng có ý nghĩa thống kê, tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hương năm 2022 (huyết áp tâm thu: $158,52 \pm 13,43$ mmHg; huyết áp tâm trương: $100,48 \pm 11,73$ mmHg) [5]. Tăng huyết áp là triệu chứng chính trong TSG. Chỉ số huyết áp còn được sử dụng để phân loại bệnh và tiên lượng các nguy cơ đối với thai phụ. Huyết áp càng tăng thì biến chứng thai nhi và thai phụ càng tăng. Trong nghiên cứu của tác giả Pauli.V.H và CS (2021) đã chỉ ra: Ở thai phụ TSG, sự gia tăng huyết áp tâm trương có thể là yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng sản giật và chỉ số huyết áp tâm thu càng cao góp phần dẫn đến biến chứng phù phổi [6].

Cùng với tăng huyết áp, protein niệu là triệu chứng chính thứ hai của TSG. Nồng độ protein niệu và albumin huyết tương trung bình quan sát ở nghiên cứu này lần lượt cao hơn và thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,001$) ở nhóm TSG khi so sánh với nhóm đối chứng. Điều này có thể thấy rằng, tổn thương mạch máu đa cơ quan ở TSG, trong đó có thận, dẫn đến việc xuất hiện protein trong nước tiểu, kèm theo đó là sự giảm protein trong huyết tương mà chủ yếu là albumin. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây.

Các thay đổi về sinh lý bệnh của thận đã được mô tả trong bệnh lý TSG, kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ ure, creatinine, acid uric huyết thanh tăng lên đáng kể so với nhóm thai phụ khỏe mạnh ($p < 0,001$), đó là biểu hiện của sự suy giảm chức năng thận. Sự tổn thương chức năng thận được phát hiện ở BN TSG ngay cả trước khi phát hiện protein niệu (nghĩa là có sự tổn thương thực thể). Ngoài ra, nồng độ acid uric huyết thanh đặc biệt tăng cao tỷ lệ thuận với mức độ tăng huyết áp, chỉ điểm cho tiến triển bệnh và sự xuất hiện của các biến chứng ở cả thai phụ và thai nhi. Theo nghiên cứu của tác giả Asgharnia năm 2017, có mối liên quan đáng kể giữa sự gia tăng nồng độ acid uric huyết thanh với tình trạng suy giảm chức năng gan và tỷ lệ sinh non ở thai phụ TSG [7].

Trong cơ chế bệnh sinh của TSG, gan cũng là một cơ quan đích bị tổn thương gây ly giải các tế bào gan và suy giảm chức năng gan, biểu hiện qua chỉ số AST, ALT và LDH, tình trạng bệnh càng nặng thì các chỉ số càng tăng cao, gợi ý đến hội chứng HELLP. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của enzyme gan ở thai phụ TSG cao hơn so với nhóm đối chứng, và nồng độ trung bình AST ($33,36 \pm 39,795$ UI/L) lớn hơn ALT ($28,36 \pm 44,735$ UI/L). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về TSG trước đó.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng tiểu cầu trung bình giữa hai nhóm TSG và nhóm đối chứng (lần lượt là $212,32 \pm 63,185$ g/L so với $232,51 \pm 57,399$ g/L), kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Dogan K. và CS năm 2015 ($209,42 \pm 90,26$ g/L so với $238,91 \pm 70,79$ g/L). Tỷ lệ thai phụ có số lượng tiểu cầu giảm là 11,4%, so với 9,3% theo Trần Thị Khảm (2008) [9]. Tiểu cầu giảm là do tăng hoạt hóa tiểu cầu, tăng tiêu thụ do tăng hoạt hóa đông máu và hình thành các huyết khối nhỏ trong lòng mạch. Tiểu cầu giảm cùng với những thay đổi chỉ số sinh hóa khác gồm ALT ≥ 70 UI/L, AST ≥ 70 UI/L, LDH ≥ 600 UI/L và creatinine $\geq 106\mu\text{mol/L}$ đã được chứng minh là các dấu hiệu tiên lượng nặng của TSG. Chỉ số LDH tăng

cao là biểu hiện cho sự tan máu, đây cũng là nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng thiếu máu ở thai phụ TSG. Tuy nhiên, tỷ lệ thiếu máu giữa hai nhóm lại tương đồng với nhau. Có thể lý giải do nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội - Bệnh viện tuyến đầu nên tình trạng bệnh được kiểm soát sớm, giảm tỷ lệ tiến triển nặng dẫn đến hội chứng HELLP. Bên cạnh đó, trong một thai kỳ bình thường, thai phụ cũng có thể gặp tình trạng thiếu máu do khối lượng tuần hoàn tăng kết hợp với thiếu sắt và các yếu tố vi lượng khác.

KẾT LUẬN

Tuổi trung bình của thai phụ TSG và tỷ lệ sản phụ TSG lớn tuổi (≥ 35 tuổi) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng. Cân nặng sơ sinh con ở nhóm TSG thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$). Huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu, tỷ lệ phù, đau đầu, nhìn mờ, các chỉ số sinh hóa như protein niệu, creatinine, ure, acid uric, AST, ALT cao hơn ở nhóm TSG so với nhóm đối chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ albumin ở nhóm TSG thấp hơn so với nhóm thai phụ bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ thai phụ có tiểu cầu giảm ở nhóm thai phụ TSG cao hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí của đề tài cấp thành phố Hà Nội “Đánh giá biểu hiện gen của các enzyme tiêu protein gian bào (MMP) và một số yếu tố liên quan với TSG ở các thai phụ tại Hà Nội” do PGS.TS. Nguyễn Thanh Thúy làm chủ nhiệm đề tài. Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn sự tham gia của BS. Phạm Thị Tâm, BS. Nguyễn Thị Ngọc Thảo, CN. Đoàn Sơn Hải - Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; 135(6):1492. DOI:10.1097/AOG.0000000000003892.

2. Cheng SB, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: An immunological link. *Semin Immunopathol*. 2016; 38(6):699-708. DOI:10.1007/s00281-016-0579-8.

3. Nguyễn Thanh Hà. “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xử trí TSG tại bệnh viện phụ sản trung ương”. *Luận văn bác sĩ chuyên khoa II*. 2016. Đại học Y Hà Nội.

4. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000; 107(1):75-83.

DOI:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11582.x.

5. Nguyễn Thị Thanh Hương “Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số sinh hóa- huyết học ở thai phụ TSG”. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/issue/view/159>.

6. Van Heerden P, Cluver CA, Bergman K, Bergman L. Blood pressure as a risk factor for eclampsia and pulmonary oedema in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2021; 26:2-7. DOI:10.1016/j.preghy.2021.07.241.

7. Asgharnia M, Mirblouk F, Kazemi S, Pourmarzi D, Mahdipour Keivani M, Dalil Heirati SF. Maternal serum uric acid level and maternal and neonatal complications in preeclamptic women: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(9):583-588.

8. Doğan K, Guraslan H, Senturk MB, Helvacioğlu C, İdil S, Ekin M. Can Platelet Count and Platelet Indices Predict the Risk and the Prognosis of Preeclampsia? *Hypertension in Pregnancy*. 2015; 34(4):434-442. DOI:10.3109/10641955.2015.1060244.

9. Trần Thị Khâm. “Nghiên cứu một số chỉ số hóa sinh và huyết học ở sản phụ TSG ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 7/2006 đến 6/2008”. *Luận văn bác sĩ chuyên khoa II*. 2008. Đại học Y Hà Nội.

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA ESTROGEN DẠNG UỐNG
VÀ DẠNG BÔI NGOÀI DA LÊN MỘT SỐ YẾU TỐ ĐÔNG MÁU
TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH
TẠI VIỆN MÔ PHÔI LÂM SÀNG QUÂN ĐỘI**

Đinh Trọng Hà^{1}, Phạm Thị Nguyệt²
Trịnh Quốc Thành¹, Trịnh Thế Sơn¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và bôi ngoài da lên một số yếu tố đông máu trong chuẩn bị niêm mạc tử cung (CBNMTC) cho chuyển phôi đông lạnh. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiền cứu trên 49 cặp vợ chồng có chỉ định chuyển phôi đông lạnh tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội từ tháng 10/2021 - 7/2022. Đối tượng được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm 1 sử dụng phác đồ estradiol đường uống, nhóm 2 sử dụng estradiol đường bôi ngoài da. Đánh giá chỉ số PT(s), APTT (giây), AT III (%) trước và sau CBNMTC ở 2 nhóm. **Kết quả:** Trước khi CBNMTC, PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$); Nhóm 1, APTT sau quá trình CBNMTC ($29,35 \pm 1,72$) thấp hơn so với trước quá trình CBNMTC ($30,63 \pm 1,52$) với $p < 0,05$, các chỉ số PT, AT III không có sự khác biệt ($p > 0,05$); Nhóm 2, APTT sau CBNMTC ($30,24 \pm 1,72$) thấp hơn so với trước CBNMTC ($31,03 \pm 2,26$) với $p < 0,05$, PT, AT III không có sự khác biệt ($p > 0,05$); Trong giai đoạn CBNMTC, PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$). **Kết luận:** APTT sau CBNMTC thấp hơn so với trước CBNMTC có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm. Các chỉ số PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Từ khóa: Estrogen; Estradiol; 17β -Estradiol; Chuyển phôi đông lạnh; Yếu tố đông máu.

¹Học viện Quân y

²Viện Pháp y Quân đội

*Tác giả liên hệ: Đinh Trọng Hà (hadtqx@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 23/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.377>

**ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ORAL ESTROGEN
AND TRANSDERMAL ESTROGEN ON SEVERAL COAGULATION
FACTORS OF FROZEN EMBRYO TRANSFER CYCLES
IN THE MILITARY INSTITUTE OF CLINICAL EMBRYOLOGY
AND HISTOLOGY**

Abstract

Objectives: To assess the effects of oral estrogen and transdermal estrogen on several coagulation factors in endometrial preparation (EP) of frozen embryo transfer cycles. **Methods:** A prospective descriptive study on 49 couples with indications for frozen embryo transfer at the Military Institute of Clinical Embryology and Histology from October 2021 to July 2022. Subjects were randomly divided into two groups. Group one used oral estradiol, and group two used transdermal estradiol. PT(s), aPTT(s), and Antithrombin III(%) index were assessed before and after EP with exogenous estradiol in 2 groups. **Results:** Before EP, the PT, APTT, and AT III were not different between the two groups ($p > 0.05$); in group one, APTT after EP (29.35 ± 1.72) was lower than before EP (30.63 ± 1.52) with statistical significance ($p < 0.05$), while PT, AT III, has no difference ($p > 0.05$); in group two, APTT post-EP (30.24 ± 1.72) was lower than pre-EP (31.03 ± 2.26) with statistical significance ($p < 0.05$), while PT, AT III has no difference ($p > 0.05$); in the uterine EP stage, PT, APTT, AT III had no difference between two groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** APTT after EP was significantly lower than before EP, which was statistically significant in the two groups. There was no difference between the two groups in coagulation indices such as PT, APTT, and AT III.

Keywords: Estrogen; Estradiol; 17β -Estradiol; Frozen embryo transfer; Coagulation factors.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Estrogen đã được sử dụng cho phụ nữ với nhiều mục đích khác nhau, nhiều nhất là dùng trong biện pháp tránh thai, có khoảng hơn 100 triệu phụ nữ trên toàn thế giới sử dụng thuốc tránh thai có thành phần estrogen [1].

Trong những năm gần đây, có nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng estrogen làm tăng nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch [2, 3]. Sử dụng estrogen cũng làm thay đổi trong con đường đông máu ngoại sinh, cụ thể là liên quan đến tăng mức độ của các yếu

tổ đông máu trong huyết tương như yếu tố I (fibrinogen), yếu tố II (prothrombin), yếu tố VII, VIII và X cũng như giảm nhẹ yếu tố đông máu V (FV) làm tăng nguy cơ huyết khối [4]. Việc khảo sát con đường đông máu ngoại sinh có thể được thực hiện bằng xét nghiệm đánh giá thời gian prothrombin (Prothrombin time - PT) và thời gian thromboplastin từng phần (Activated Partial Thromboplastin time - APTT) thông qua xét nghiệm này chúng ta có thể sơ bộ đánh giá được hoạt tính đông máu của các yếu tố tham gia trong con đường đông máu ngoại sinh (II, V, VII, X, fibrinogen...). Mặt khác, antithrombin III (ATIII), protein C và protein S chính là 3 protein ức chế sinh lý tự nhiên đối với quá trình đông máu. Anti thrombin III là một globulin miễn dịch có chức năng ức chế làm ngừng hoạt động của các yếu tố đông máu như thrombin hay các yếu tố khác. Do đó, anti thrombin III ức chế quá trình đông máu, giúp duy trì quá trình này diễn ra bình thường. Theo nghiên cứu của Beller và CS (1985), những phụ nữ sử dụng estrogen bị ảnh hưởng đến mức ATIII [5]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, việc thay thế estradiol valerate bằng oestrogel dạng bôi da được tiến hành, qua đó đưa ra kết luận: Oestrogel cho kết quả tốt hơn

estradiol valerate, nhất là ở những BN chống chỉ định estradiol valerate như nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng lipid máu và rối loạn đông máu [6]. Hiện nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu so sánh sự khác nhau của dạng estrogen uống và dạng gel bôi thẩm thấu qua da lên một số yếu tố đông máu trong quá trình chuyển phôi đông lạnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và bôi ngoài da lên một số yếu tố đông máu trong chuẩn bị niêm mạc tử cung cho chuyển phôi đông lạnh.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 49 cặp vợ chồng có chỉ định chuyển phôi đông lạnh tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, từ tháng 10/2021 - 7/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN được chỉ định chuẩn bị NMTC bằng phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh, có ít nhất 1 phôi chất lượng tốt. NMTC vào ngày “mở cửa sổ” ≥ 7 mm.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN dị dạng tử cung. Bệnh lý thực thể tử cung: Nhân sơ dưới niêm mạc, polyp buồng tử cung, dính buồng tử cung, lạc NMTC...

- BN có dịch trong buồng tử cung; tiền sử rối loạn đông, cầm máu; huyết khối động - tĩnh mạch tiến triển (như nhồi máu cơ tim, đột quy);

- BN hiện tại hoặc có tiền sử bị u gan (lành hoặc ác tính), các bệnh gan nặng; tăng triglyceride máu nặng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

* *Các bước tiến hành:*

- Thu thập thông tin bệnh sử, đặc điểm lâm sàng và kết quả cận lâm sàng theo một mẫu bệnh án.

- Nếu không phát hiện bất thường trên siêu âm ngày 2 chu kỳ kinh, bắt đầu chuẩn bị niêm mạc bằng estrogen ngoại sinh phác đồ liều linh động:

+ Nhóm uống (nhóm 1, n = 24): Viên nén Progynova 2mg khởi đầu bằng liều 3 viên/ngày. Mỗi viên nén Progynova 2mg chứa 2mg estradiol valerate.

+ Nhóm bôi ngoài da (nhóm 2, n = 25): Oestrogel 0,06% khởi đầu bằng liều 3 thanh/ngày. Mỗi thanh 2,5g gel Oestrogel chứa 1,5mg 17 β -Estradiol.

- Theo dõi sự phát triển của độ dày NMTC, sau 10 - 12 ngày khi độ dày NMTC > 7mm tiến hành “mở cửa sổ” bằng progesterone.

- Xét nghiệm chức năng đông máu lần 1: Định lượng các yếu tố đông máu ngoại sinh: PT (giây), APTT (giây), AT III (%) tại thời điểm ngày 2 chu kỳ kinh trước khi sử dụng E2 để chuẩn bị NMTC.

- Xét nghiệm chức năng đông máu lần 2: Định lượng các yếu tố đông máu ngoại sinh: PT (giây), APTT (giây), AT III (%) vào “ngày mở cửa sổ” trước khi sử dụng progesterone.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Các chỉ số PT, APPT, AT III trước và sau chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng estradiol ngoại sinh.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu thu thập vào bệnh án nghiên cứu và được nhập vào phần mềm Excel, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Các test thống kê thích hợp được sử dụng để kiểm định sự khác biệt giữa hai nhóm. Giá trị p < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức trong nghiên cứu Y Sinh học - Học viện Quân y. Đối tượng nghiên cứu được cung cấp đầy đủ chi tiết về những nội dung cần biết về nghiên cứu trước khi tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các nguyên tắc về y đức được đảm bảo thực hiện nghiêm túc.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm các yếu tố đông máu trước khi chuẩn bị niêm mạc bằng estradiol ngoại sinh

Bảng 1. Các yếu tố đông máu ngay trước khi sử dụng estradiol.

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,72 ± 0,67	12,96 ± 0,63	> 0,05
APTT (giây)	30,63 ± 1,52	31,08 ± 2,23	> 0,05
AT III (%)	101,16 ± 18,83	99,88 ± 21,32	> 0,05

Các chỉ số đánh giá chức năng đông máu được đánh giá gồm PT, APTT, AT III vào ngày 2 chỵ kỳ kinh nguyệt, ngay trước khi bổ sung estradiol ngoại sinh. Kết quả cho thấy trước khi bước vào giai đoạn chuẩn bị NMTC, sự khác biệt các chỉ số này giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

2. Đặc điểm các yếu tố đông máu sau so với trước khi chuẩn bị niêm mạc bằng estradiol ngoại sinh

Bảng 2. Biến đổi các chỉ số đánh giá yếu tố đông máu trước và sau bổ sung estradiol đường uống.

Chỉ số xét nghiệm	Trước quá trình chuẩn bị NMTC (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	Sau quá trình chuẩn bị NMTC (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,72 ± 0,67	12,67 ± 0,81	> 0,05
APTT (giây)	30,63 ± 1,52	29,35 ± 1,72	< 0,05
AT III (%)	101,16 ± 18,83	94,54 ± 15,75	> 0,05

Chỉ số PT, APTT, AT III sau quá trình chuẩn bị NMTC lần lượt là 12,67 giây, 29,35 giây và 94,54% thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC với giá trị lần lượt là 12,72 giây, 30,63 giây và 101,11%. Sự khác biệt ở chỉ số APTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số đánh giá chức năng đông máu ở nhóm đối tượng sử dụng estradiol đường bôi ngoài da.

Chỉ số xét nghiệm	Trước quá trình chuẩn bị NMTC (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	Sau quá trình chuẩn bị NMTC (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,96 ± 0,63	12,80 ± 0,75	> 0,05
APTT (giây)	31,03 ± 2,26	30,24 ± 1,72	< 0,05
AT III (%)	100,83 ± 21,23	98,20 ± 20,50	> 0,05

Chỉ số PT, APTT, AT III sau quá trình chuẩn bị NMTC lần lượt là 12,80 giây, 30,24 giây và 98,20% thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC với giá trị lần lượt là 12,96 giây, 31,03 giây và 100,83%. Sự khác biệt ở chỉ số APTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Đặc điểm chỉ số đánh giá chức năng đông máu giữa hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC.

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm 1 (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,67 ± 0,81	12,80 ± 0,75	> 0,05
APTT (giây)	29,35 ± 1,72	30,24 ± 1,72	> 0,05
AT III (%)	94,54 ± 15,75	98,20 ± 20,50	> 0,05

Sau quá trình chuẩn bị NMTC, các chỉ số đánh giá chức năng đông máu bao gồm PT, APTT, AT III ở đối tượng thuộc nhóm 1 lần lượt là 12,67 giây, 29,35 giây và 94,54% thấp hơn ở nhóm 2 với chỉ số PT, APTT, AT III lần lượt là 12,80 giây, 30,24 giây và 98,20%. Các chỉ số đánh giá đông máu ngoại sinh ở cả 2 nhóm đều nằm trong giới hạn bình thường và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chỉ số thời gian prothrombin-PT (giây), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa-APTT (giây) và chỉ số anti thrombin III-AT III (%) để đánh giá chức năng đông máu của đối tượng nghiên cứu.

Thời gian prothrombin-PT là chỉ số khảo sát con đường đông máu ngoại sinh, PT biểu hiện hoạt tính đông máu của các yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh như II, V, VII, X. PT tính theo thời gian đông bình thường từ 12 - 14 giây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, PT của cả hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC là $12,74 \pm 0,78$ (giây), giảm so với trước quá trình dùng estradiol $12,84 \pm 0,66$ (giây), tuy nhiên, chỉ số này vẫn trong giới hạn bình thường, sự khác biệt so với thời điểm trước sử dụng estradiol không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi so sánh chỉ số PT giữa hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC, cho thấy nhóm sử dụng estradiol đường uống có PT là $12,67 \pm 0,81$ (giây) thấp hơn so với nhóm bôi ngoài da là $12,80 \pm 0,75$ (giây). Điều này cho thấy, mặc dù sau khi chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi đông lạnh bằng phác đồ sử dụng estrogen, PT có xu hướng ngắn lại, thể hiện tình trạng tăng đông máu, tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi,

sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự như vậy, mặc dù chỉ số PT ở nhóm estradiol đường uống thấp hơn nhóm estradiol gel bôi ngoài da không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa-APTT là chỉ số nhằm khảo sát thời gian hồi phục calci của huyết tương citrat hóa sau khi ủ với lượng vừa kaolin (hoạt hóa yếu tố tiếp xúc) và cephalin (thay thế yếu tố 3 tiểu cầu) giúp đánh giá chính xác các yếu tố tham gia con đường đông máu nội sinh như yếu tố VIII, IX, XI, XII, II, IX có giá trị bình thường là 30 - 40 giây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC bằng estradiol ở cả hai nhóm có giá trị trung bình là $29,80 \pm 1,76$ (giây), thấp hơn có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc là $30,83 \pm 1,92$ (giây) ($p < 0,05$). Ở nhóm sử dụng estradiol đường uống, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn có ý nghĩa ở thời điểm trước dùng thuốc (là $29,35 \pm 1,72$ (giây) so với sau khi dùng thuốc là $30,63 \pm 1,52$ (giây); $p < 0,05$). Tương tự như vậy, ở nhóm sử dụng estradiol dạng bôi ngoài da, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn có ý nghĩa ở thời điểm trước khi dùng thuốc ($30,24 \pm 1,72$ (giây) so với sau dùng thuốc $31,03 \pm 2,26$ (giây); $p < 0,05$). Chỉ số APTT giảm ở cả hai nhóm sau quá

trình sử dụng estradiol thể hiện tình trạng tăng đông, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cho thấy tác dụng đáng kể của estradiol trong phác đồ chuẩn bị NMTC đối với APTT, sự tăng đông cũng có sự thay đổi ở nhóm sử dụng estradiol đường uống với chỉ số APTT thấp hơn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này sự khác biệt chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê.

Anti thrombin III-AT III, III là một protein có vai trò ức chế quá trình đông máu tự nhiên, bảo đảm quá trình đông máu diễn ra bình thường, ngăn ngừa hình thành cục máu đông trong lòng mạch. Giá trị AT III bình thường 80 - 120%. Trong nghiên cứu của chúng tôi AT III có xu hướng giảm sau quá trình sử dụng estrogen bao gồm cả dạng uống và dạng bôi ngoài da nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($96,37 \pm 18,18$ so với $101,00 \pm 19,95$, $p > 0,05$), ở nhóm sử dụng estradiol dạng uống AT III giảm đáng kể ($94,54 \pm 15,75$ so với $101,16 \pm 18,83$; $p > 0,05$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau quá trình chuẩn bị NMTC, AT III ở nhóm 2 có xu hướng cao hơn nhóm 1 ($98,20 \pm 20,50$ so với $94,54 \pm 15,75$; $p > 0,05$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sự giảm AT III cho thấy tình trạng tăng đông máu sau quá trình dùng thuốc, nồng độ AT III thấp hơn ở nhóm dùng estrogen đường uống gợi ý

rằng tình trạng tăng đông cũng có sự thay đổi so với nhóm dùng estradiol dạng bôi ngoài da. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa đạt được mức khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Mặc dù chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê, kết quả của chúng tôi cũng cho thấy, sự biến đổi của các chỉ số đông máu toàn phần có xu hướng rõ hơn ở nhóm sử dụng estrogen đường uống ở cả ba chỉ số PT, APTT và AT III. Nghiên cứu của tác giả Catherine Bagot (2010) chỉ ra rằng các chỉ số xét nghiệm đông máu liên quan thrombin ở nhóm phụ nữ dùng estrogen đường uống thay đổi đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$ cho tất cả các so sánh). Trong khi đó, sự khác biệt có ý nghĩa không được tìm thấy ở nhóm dùng estrogen qua da, điều này được giải thích bởi chuyển hóa của estrone, chất chuyển hóa chính của estrogen đường uống nhưng lại không có khi dùng estrogen qua da [7]. Tác giả Vesna Antovska (2004), khi nghiên cứu tác động của estrogen qua da đối với các chỉ số đông máu, PT, APTT cũng cho thấy PT và APTT không có sự thay đổi đáng kể so với trước điều trị [8]. Từ các kết quả trên thấy rằng, có thể dùng ba chỉ số: PT, APTT và AT III để đánh giá biến đổi của chức năng đông máu đối với các đối tượng sử dụng liệu pháp thay thế hormone.

KẾT LUẬN

Không có sự khác biệt về tác động của estradiol giữa dạng uống và dạng bôi ngoài da trong phác đồ chuẩn bị NMTC trên các chỉ số đông máu như PT (giây), APTT (giây) AT III (%) trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, chỉ số APTT (giây) sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Scientific group meeting on cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997; 72(48):361-363.
2. Todd J., Lawrenson R., Farmer R.D., et al. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: A re-analysis of the MediPlus database. *Hum Reprod.* 1999; 14(6):1500-1505.
3. Jick H., Jick S.S., Gurewich V., et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet.* 1995; 346(8990):1589-1593.
4. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: A cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):4-8.
5. Beller F.K. và Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1985; 40(7):425-436.
6. Shahrokh Tehraninejad E., Kabodmehri R., Hosein Rashidi B., et al. Trans dermal estrogen (oestrogen) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2018; 16(1):51-56.
7. Bagot C.N., Marsh M.S., Whitehead M., et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(8):1736-1744.
8. Antovska V., Dimitrov G., Jovanovska V., et al. The influence on coagulation of transdermal estrogen hormone replacement therapy as a preoperative preparation of the tissue before vaginal hysterectomy. *Prilozi.* 2004; 25(1-2):95-102.

**ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HÀI LÒNG CỦA NGƯỜI BỆNH NGOẠI TRÚ
TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN CẤP 2 SỐ 4 VIỆT NAM THAM GIA
LỰC LƯỢNG GÌN GIỮ HÒA BÌNH LIÊN HỢP QUỐC
TẠI PHÁI BỘ NAM SUDAN**

Lê Việt Anh^{1,2}, Vũ Minh Dương^{1,3}, Nguyễn Sĩ Tuấn^{1,4}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mức độ hài lòng của người bệnh (NB) ngoại trú tại Bệnh viện dã chiến Cấp 2 số 4 Việt Nam tại Nam Sudan (BVDC2.4). **Phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang trên 126 NB là nhân viên Liên Hợp Quốc (LHQ), khám và điều trị ngoại trú tại BVDC2.4, tháng 4/2023. **Kết quả:** 97,61% NB dưới 40 tuổi, tỷ lệ nữ: 10,32%. Tỷ lệ hài lòng về khả năng tiếp cận: 85,56%; sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị: 86,51%; cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB: 80,56%; thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế: 92,59%; kết quả cung cấp dịch vụ: 87,50%. **Kết luận:** Tỷ lệ hài lòng của NB ngoại trú là 86,54% và đáp ứng được 86,75% so với mong đợi của NB.

Từ khóa: Dịch vụ bệnh viện; Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4; Mức độ hài lòng.

**ASSESSMENT OF THE SATISFACTION OF OUTPATIENTS
OF VIETNAM'S LEVEL 2 FIELD HOSPITAL ROTATION 4
IN THE UNITED NATIONS MISSION IN SOUTH SUDAN**

Abstract

Objectives: To evaluate the level of satisfaction of outpatients of Vietnam's Level 2 Field Hospital rotation 4 in the United Nations mission in South Sudan.

¹Bệnh viện Dã chiến Cấp 2 số 4 - Học viện Quân y

²Bộ môn - Khoa Phẫu thuật Lồng ngực - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

³Khoa Hồi sức tích cực - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

⁴Khoa Chỉ huy tham mưu Quân y - Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Việt Anh (dr.levietanh@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 30/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.368>

Methods: A cross-sectional was used with 126 UN staff patients, examined and treated as outpatients at Vietnam's Level 2 Field Hospital rotation 4, South Sudan, in April 2023. **Results:** 97.61% of patients are under 40 years old, the female rate is 10.32%. The satisfaction rate about accessibility is 85.56%; the transparency of information and procedures for medical examination and treatment is 86.51%; facilities and equipment to serve patients is 80.56%; the attitude and professional capacity of medical staff is 92.59%; the service delivery result is 87.50%. **Conclusion:** The overall satisfaction rate of outpatients is 86.54% and meets 86.75% of the patient's expectations.

Keywords: Hospital services; Level 2 Field Hospital No.4; Level of satisfaction.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất lượng hoạt động của một bệnh viện được đánh giá bởi nhiều yếu tố, trong đó có sự hài lòng, tin tưởng của NB. Gần đây, các bệnh viện cũng đã quan tâm nhiều đến việc nâng cao chất lượng khám chữa bệnh, đặc biệt là sự hài lòng của NB về chất lượng phục vụ. Các bệnh viện cũng căn cứ trên hướng dẫn của Bộ Y tế để định kỳ khảo sát sự hài lòng của NB [1]. Một bệnh viện thường xuyên quan tâm, xác định mức độ hài lòng của NB thì sẽ luôn có nhiều biện pháp, phương thức cải thiện chất lượng, qua đó sẽ phục vụ NB được tốt hơn. Khi đáp ứng được sự mong đợi, hài lòng của NB thì Bệnh viện đó sẽ luôn là một địa chỉ tin cậy.

Bệnh viện dã chiến cấp 2 số 4 Việt Nam tại Nam Sudan là bệnh viện cấp 2 trong hệ thống 4 cấp các bệnh viện dã chiến của Liên Hợp Quốc, với sứ mệnh chăm sóc sức khỏe cho nhân viên LHQ

trong phạm vi 1 phân khu (tương đương 1 Bang hành chính). Được sự quan tâm, chỉ đạo của Bộ Quốc Phòng Việt Nam, Bệnh viện dã chiến cấp 2 Việt Nam luôn được chú trọng đầu tư trang thiết bị y tế, ngoài ra Ban Giám đốc BVDC2.4 cũng hết sức quan tâm đến thái độ và chất lượng phục vụ NB.

Từ tháng 10/2018 đến nay, cả 4 thế đội Bệnh viện Dã chiến được Việt Nam triển khai tại phái bộ Nam Sudan, đều được đánh giá cao về trình độ chuyên môn, sự chuyên nghiệp, sự tận tụy và nhiệt tình. Công tác tìm hiểu, đánh giá sự hài lòng của NB luôn được Ban Giám đốc BVDC2.4 quan tâm thường xuyên; và cũng là để có cơ sở đề ra các giải pháp, cải tiến chất lượng nhằm đáp ứng ngày một tốt hơn nhu cầu của NB và khẳng định thương hiệu Bệnh viện Dã chiến Việt Nam tại phái bộ. Chính vì những lí do trên, chúng tôi tiến hành

nghiên cứu nhằm: *Đánh giá mức độ hài lòng của NB ngoại trú tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4 Việt Nam tại Nam Sudan.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

126 NB là nhân viên LHQ, khám và điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4 Việt Nam - Nam Sudan, tháng 4/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Thuận tiện.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- NB ngoại trú đến khám và điều trị tại BVDC2.4.

- NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB không đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Người thực hiện:* Nhân viên phòng tác chiến BVDC2.4.

* *Phiếu khảo sát bao gồm:*

- Thông tin chung: Tuổi, giới tính, nghề nghiệp, đơn vị, khoa tới khám...

- Nội dung phỏng vấn: Theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2019 (trong đó chúng tôi đã lược bớt một câu hỏi không phù hợp với đặc điểm, điều kiện hoạt động thực tế của BVDC2.4) [1].
Gồm 05 nội dung sau:

- + Khả năng tiếp cận.
- + Sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị.
- + Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB.
- + Thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế.
- + Kết quả cung cấp dịch vụ.
- Mức hài lòng theo thang độ Likert: Tính theo thang số 5 điểm, theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2019 [1]. Cụ thể:
 - + Rất không hài lòng: 1 điểm.
 - + Không hài lòng: 2 điểm.
 - + Bình thường: 3 điểm.
 - + Hài lòng: 4 điểm.
 - + Rất hài lòng: 5 điểm.
- * *Phương pháp thu thập số liệu:*
 - + Mỗi NB tương ứng với một phiếu nghiên cứu.
 - + Giải thích mục tiêu nghiên cứu.
 - + Phát phiếu khảo sát (đã được dịch sang tiếng Anh).
 - + Hướng dẫn cách trả lời các câu hỏi trong phiếu nghiên cứu.
 - + Thu lại phiếu nghiên cứu.
 - + Phân tích, tổng hợp.
 - + Tính điểm hài lòng, tỷ lệ hài lòng, tỷ lệ đáp ứng so với mong đợi... theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2019 [1].
- * *Xử lý số liệu:* Phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu này được sự cho phép của Chỉ huy y tế phái bộ (Chief medical officer - CMO), Ban Giám đốc BVDC2.4.
- NB được bảo mật thông tin.
- Nghiên cứu chỉ được tiến hành trên những người đồng ý tham gia.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≤ 30	56	44,44
	31 - 40	67	53,17
	> 40	3	2,39
Giới tính	Nam	113	89,68
	Nữ	13	10,32
Nghề nghiệp	Lực lượng vũ trang	107	84,92
	Dân sự	19	15,08

Đa số NB đến khám, điều trị ngoại trú > 40 tuổi, chiếm 97,61%, tỷ lệ nữ là 10,32%.

Bảng 2. Kết quả đánh giá sự hài lòng chung của NB.

Nội dung	Không hài lòng (%)	Bình thường (%)	Hài lòng (%)	Điểm
Khả năng tiếp cận	6,19	8,25	85,56	4,37
Sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị	6,51	6,98	86,51	4,36
Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB	10,62	8,83	80,56	4,17
Thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế	3,18	4,23	92,59	4,49
Kết quả cung cấp dịch vụ	3,77	8,73	87,50	4,41
Mức độ hài lòng chung đối với bệnh viện	6,05	7,40	86,54	4,36

Sự hài lòng về thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế BVDC2.4 chiếm tỷ lệ cao nhất (92,59%). Thấp nhất là sự hài lòng về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB: 80,56%. Đánh giá mức độ hài lòng chung với bệnh viện cho thấy: Tỷ lệ NB hài lòng chiếm 96,54% (tương đương 4,36 điểm).

Bảng 3. Sự hài lòng của NB về khả năng tiếp cận.

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Khả năng tiếp cận	85,56	4,37
Các biển báo, chỉ dẫn đường đến bệnh viện rõ ràng, dễ nhìn, dễ tìm	87,30	4,30
Các sơ đồ, biển báo chỉ dẫn đường đến các khoa, phòng trong bệnh viện rõ ràng, dễ hiểu, dễ tìm	75,40	4,18
Các khối nhà, cầu thang được đánh số rõ ràng, dễ tìm	70,64	3,94
Các lối đi trong bệnh viện, hành lang bằng phẳng, dễ đi	96,03	4,71
Khoảng cách từ các đơn vị đến Bệnh viện thuận tiện	98,41	4,71

Việc đánh số, thiếu các bảng chỉ dẫn khiến tỷ lệ hài lòng của NB với nội dung khả năng tiếp cận còn thấp (70,64% và 75,40%). Đánh giá chung về khả năng tiếp cận, tỷ lệ hài lòng đạt 85,56% (tương đương 4,37 điểm).

Bảng 4. Sự hài lòng của NB về sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị.

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị	86,51	4,36
Quy trình khám bệnh được niêm yết rõ ràng, công khai, dễ hiểu	74,60	3,98
Các quy trình, thủ tục khám bệnh được cải cách đơn giản, thuận tiện	83,33	4,26
Giá dịch vụ y tế niêm yết rõ ràng, công khai	86,51	4,25
Nhân viên y tế tiếp đón, hướng dẫn NB làm các thủ tục niêm nở, tận tình	94,44	4,68

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Được xếp hàng theo thứ tự trước sau khi làm các thủ tục đăng ký, nộp tiền, khám bệnh, xét nghiệm, chiếu chụp	96,03	4,63
Đánh giá thời gian chờ đợi làm thủ tục đăng ký khám	86,51	4,28
Đánh giá thời gian chờ tới lượt bác sỹ khám	84,13	4,35
Đánh giá thời gian được bác sỹ khám và tư vấn	87,30	4,26
Đánh giá thời gian chờ làm xét nghiệm, chiếu chụp	84,13	4,43
Đánh giá thời gian chờ nhận kết quả xét nghiệm, chiếu chụp	88,10	4,49

Ngoại trừ mức độ hài lòng với việc niêm yết quy trình khám còn thấp (74,60%), còn lại các chỉ số khác đều đạt trên 80%. Đánh giá chung về sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị, tỷ lệ hài lòng đạt 86,51% (tương đương 4,36 điểm).

Bảng 5. Sự hài lòng của NB về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB.

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB	80,56	4,17
Có phòng/sảnh chờ khám sạch sẽ, thoáng mát vào mùa hè; kín gió và ấm áp vào mùa đông	74,60	4,06
Phòng chờ có đủ ghế ngồi cho NB và sử dụng tốt	82,54	4,24
Phòng chờ có quạt (điều hòa) đầy đủ, hoạt động thường xuyên	90,48	4,34
Phòng chờ có các phương tiện giúp NB có tâm lý thoải mái như ti-vi, tranh ảnh, tờ rơi, nước uống...	73,81	4,02
Được bảo đảm sự riêng tư khi khám bệnh, chiếu chụp, làm thủ thuật	96,03	4,63
Nhà vệ sinh thuận tiện, sử dụng tốt, sạch sẽ	72,22	3,87
Môi trường trong khuôn viên bệnh viện xanh, sạch, đẹp	74,60	4,03
Khu khám bệnh bảo đảm an ninh, trật tự	80,16	4,12

Sự hài lòng của NB về tính riêng tư là cao nhất (96,03%), trong khi đó các yếu tố khác chỉ đạt mức khá. Đánh giá chung về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB, tỷ lệ hài lòng đạt 80,56% (tương đương 4,17 điểm).

Bảng 6. Sự hài lòng của NB về thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế.

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế	92,59	4,49
Nhân viên y tế có lời nói, thái độ, giao tiếp đúng mực	90,48	4,48
Nhân viên phục vụ có lời nói, thái độ, giao tiếp đúng mực	94,44	4,43
Được nhân viên y tế tôn trọng, đối xử công bằng, quan tâm, giúp đỡ	92,86	4,56

Đa số NB đều rất hài lòng về năng lực chuyên môn, cũng như thái độ của nhân viên BVDC2.4, với mức hài lòng đều > 90%.

Bảng 7. Sự hài lòng của NB về kết quả cung cấp dịch vụ.

Nội dung	Hài lòng (%)	Điểm
Kết quả cung cấp dịch vụ	87,50	4,41
Kết quả khám bệnh đã đáp ứng được nguyện vọng của Ông/Bà	86,51	4,42
Các hóa đơn, phiếu thu, đơn thuốc và kết quả khám bệnh được cung cấp đầy đủ, rõ ràng, minh bạch và được giải thích nếu có thắc mắc	89,68	4,36
Đánh giá mức độ tin tưởng về chất lượng, dịch vụ y tế	84,92	4,40
Đánh giá mức độ hài lòng về giá cả dịch vụ y tế	88,89	4,48

Đánh giá chung về kết quả cung cấp dịch vụ, tỷ lệ hài lòng đạt 87,50% (tương đương 4,41 điểm).

Bảng 8. Sự đáp ứng của Bệnh viện so với mong đợi của NB.

Đáp ứng so với mong đợi	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)	Tỷ lệ trung bình đáp ứng so với mong đợi (%)
< 40%	1	0,80	86,75
41 - 60%	3	2,38	
61 - 80%	12	9,52	
81 - 100%	110	87,30	
Tổng	126	100	

Tỷ lệ NB cho rằng Bệnh viện đã đáp ứng được 80% so với mong đợi trở lên chiếm 87,3% (110/126 NB). Tính trung bình mức mong đợi đã được đáp ứng là 86,75%.

Bảng 9. Một số yếu tố liên quan đến sự hài lòng của NB.

Yếu tố	Số NB (n)	Điểm	p
Tuổi	≤ 30	56	4,35
	31 - 40	67	4,37
	> 40	3	4,38
Giới tính	Nam	113	4,36
	Nữ	13	4,39
Nghề nghiệp	Lực lượng vũ trang	107	4,36
	Dân sự	19	4,42

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa sự hài lòng của NB với các yếu tố tuổi, giới tính và nghề nghiệp ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

** Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:*

Với đặc thù nhiệm vụ và địa bàn công tác tại phái bộ Nam Sudan, đối tượng khám chữa bệnh của BVDC2.4 là lực lượng quân đội, cảnh sát và các nhân viên LHQ khác nên độ tuổi thường trẻ và tỷ lệ nữ tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình của các đơn vị, nước cử quân theo quy định của LHQ là khoảng 10 - 12%. Điều đó giải thích cho đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trong khảo sát này là đa số NB < 40 tuổi, chiếm 97,61%, tỷ lệ nữ là 10,32%. Có 84,92% thuộc lực lượng vũ trang.

** Sự hài lòng chung của NB:*

Kết quả ở bảng 2 cho thấy sự hài lòng của NB về tất cả các mặt của BVDC2.4 là 86,54%, điểm trung bình là 4,36. Tỷ lệ hài lòng chung của chúng tôi cao hơn so với tác giả Cao Lập Đức, Tô Gia Kiên năm 2018 (86,54% so với 41,2%) [2].

Trong đó, được NB đánh giá cao nhất là thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế BVDC2.4 (92,59%). Đây chính là sự phản hồi rất tích cực, thể hiện được trình độ chuyên môn cao, tính chuyên nghiệp của bệnh viện Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình LHQ tại Nam Sudan.

** Mức độ hài lòng của NB theo các nội dung:*

Sự hài lòng chung của NB với bệnh viện đều đạt kết quả tốt, đa số trên 85%. Với 80,56% hài lòng về nội dung về cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ người bệnh, bệnh viện cần tiếp tục phải cải thiện hơn nữa. Một phần do điều kiện chiến sự, tình hình chính trị bất ổn và điều kiện dã chiến tại phái bộ; thời tiết khắc nghiệt, khó khăn trong di chuyển và thiếu thôn về nguồn bổ sung đã ảnh hưởng phần nào đến chất lượng phục vụ của bệnh viện. Cụ thể:

- Khả năng tiếp cận: Nghiên cứu năm 2006 tại Hòa Bình đã cho kết quả điểm trung bình là 3,84 và 3,95 [3]. Kết quả của chúng tôi đạt mức 85,56% (điểm trung bình là 4,37).

BVDC2.4 tiếp đón, hướng dẫn NB rất cụ thể, tỉ mỉ nhằm giúp NB cảm thấy thoải mái nhất, rõ ràng nhất và luôn tìm cách khắc phục khó khăn để NB đến khám được tiếp cận với các dịch vụ một cách tốt nhất. Bệnh viện được đặt tại vị trí trung tâm, khoảng cách và vị trí cổng vào rất thuận tiện cho việc di chuyển từ các đơn vị. Các lối đi trong bệnh viện được bảo trì thường xuyên, bằng phẳng và dễ đi lại cho NB. Tuy nhiên với yếu tố như: Việc thiếu các sơ đồ, thiếu các bảng chỉ dẫn là một tồn tại, và điều đó cũng

khuyến tỷ lệ hài lòng của NB trong nội dung khả năng tiếp cận còn thấp (70,64% và 75,40%).

- Sự minh bạch thông tin và thủ tục khám bệnh, điều trị: Đạt mức cao với việc BVDC2.4 luôn công khai, có quy trình rõ ràng từ lúc phân loại, đón tiếp, hướng dẫn, khám và làm các xét nghiệm. Bệnh viện luôn duy trì tốt quy chế hoạt động chuyên môn, duy trì tốt kíp trực và các đội y tế chuyên biệt. Đặc biệt tác phong làm việc khẩn trương, không để NB phải chờ đợi lâu; trong đó việc phân loại, phân luồng NB được làm rất bài bản, có hiệu quả nhằm có sự ưu tiên cao nhất với các NB nặng, cấp cứu hay mắc các bệnh truyền nhiễm.

Việc sắp xếp thứ tự ưu tiên khi khám và làm xét nghiệm cũng như sự đón tiếp niềm nở, nhiệt tình của nhân viên y tế là 2 yếu tố được NB đánh giá cao nhất (96,03% và 94,44%). Nghiên cứu của Trần Văn Dân, Trương Việt Dũng (2020) cho thấy NB ít hài lòng về thời gian chờ, chỉ 55,7% [4]. Chúng tôi đang tiếp tục khắc phục việc làm cho quy trình khám bệnh được dễ hiểu hơn nữa trong thời gian tới.

- Cơ sở vật chất và phương tiện phục vụ NB: BVDC2.4 hoạt động tại Nam Sudan trong điều kiện dã chiến, tình hình chính trị bất ổn, nguy cơ xung đột cao; thời tiết khắc nghiệt tại

địa bàn đóng quân gây khó khăn rất lớn đến việc bảo đảm cơ sở vật chất cho hoạt động y tế, đặc biệt là rất nhiều khu nhà, khu vệ sinh bị xuống cấp theo thời gian. Cũng vì vậy mà việc duy tu, bảo dưỡng trang bị, máy móc y tế cũng gặp rất nhiều khó khăn. Khuôn viên bệnh viện luôn sạch sẽ, ngăn nắp nhưng còn thiếu nhiều cây xanh; sàn bệnh viện luôn được lau thường xuyên nhưng không thể tránh khỏi bẩn, bụi (do thời tiết nắng nóng, bụi vào mùa khô và bẩn, lầy lội vào mùa mưa). Chính vì vậy đây là nội dung làm NB không hài lòng nhất, chỉ đạt 80,56%, trong đó nhà vệ sinh thuận tiện, sạch sẽ chỉ đạt ở mức 72,22%. Đây cũng là nội dung được đánh giá thấp nhất mà Trần Văn Dân đã công bố [4].

Trong nhiệm kỳ, chúng tôi đã linh hoạt, tận dụng các vật liệu để tạo mới được 01 phòng khám sản khoa riêng và 2 phòng tư vấn chuyên biệt. Thực hiện đúng quy định của Bộ Y Tế Việt Nam và LHQ khi khám cho NB, nhất là khi NB là nữ giới. Vì vậy luôn bảo đảm được sự riêng tư khi khám, chụp và làm thủ thuật (96,03%).

- Thái độ ứng xử, năng lực chuyên môn của nhân viên y tế: với 92,59% và điểm trung bình đạt 4,49, thì đây là nội dung mà bệnh viện được các nhân viên LHQ đánh giá cao nhất. So sánh với các tác giả Trần Văn Dân,

Trương Việt Dũng thì nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (92,59% so với 57.6%) [4]. Trên thực tế, chúng tôi nhận được rất nhiều lời khen ngợi, thư cảm ơn, đánh giá cao từ các đơn vị, từ chỉ huy phân khu cũng như chỉ huy phái bộ về thái độ, sự niềm nở trong giao tiếp, mức độ nhiệt tình và thân thiện của các y bác sỹ Việt Nam khi tham gia lực lượng gìn giữ Hòa bình LHQ. Đó cũng là một trong nhiều yếu tố tạo nên thương hiệu Bệnh viện Dã chiến Việt Nam tại Nam Sudan.

- Kết quả cung cấp dịch vụ: Được đánh giá rất cao, khi BVDC2.4 luôn làm chuẩn công tác hóa đơn, công tác hành chính, nhanh gọn và thuận lợi cho NB. Đồng thời, NB luôn nhận được sự hướng dẫn tận tình về phiếu thuốc, cách sử dụng thuốc và chế độ tái khám. So với tác giả Trần Văn Dân [6] với tỷ lệ hài lòng về chất lượng dịch vụ là: 42% và He X (2018) [5] với điểm trung bình là 3,71 thì kết quả của chúng tôi là cao hơn. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Jena S và Gupta M. (2018) khi có 87,28% NB hài lòng với dịch vụ y tế được cung cấp [6].

- Đáp ứng được bao nhiêu % so với mong đợi: Tương tự tác giả Cao Lập Đức với tỷ lệ là 83,5% so với mong đợi của NB [2], BVDC2.4 Việt Nam tại Nam Sudan đã đáp ứng được

86,75% so với mong đợi của NB trước khi điều trị.

** Tìm hiểu yếu tố liên quan đến sự hài lòng của NB:*

Theo một số nghiên cứu trước đây thì một số yếu tố có thể được xem xét có ảnh hưởng đến sự hài lòng của NB, từ đó đưa ra các biện pháp cụ thể hơn. Để phù hợp với hoạt động thực tế của BVDC2.4, chúng tôi đưa ra ba yếu tố là tuổi, giới tính và nghề nghiệp để điều tra. Kết quả cho thấy những yếu tố này không có sự liên quan đến sự hài lòng của NB.

Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Cao Lập Đức, Tô Gia Kiên (2018) khi tác giả nhận thấy mối liên quan giữa sự hài lòng chung với số lần khám, tên phòng khám [2] và của tác giả Trần Văn Dân thì các yếu tố liên quan đến hài lòng không giống nhau tùy theo tuổi, giới tính, tình trạng được BHYT thanh toán và có khả năng chi trả viện phí hay phải vay nợ của NB [4].

Tuy có nghiên cứu công bố rằng vấn đề giao tiếp có liên quan tới mức độ hài lòng [6]. Nhưng chúng tôi không gặp khó khăn trong vấn đề giao tiếp này. Toàn bộ nhân viên BVDC2.4 đều đã được huấn luyện tốt về Tiếng Anh, về văn hóa giao tiếp trong môi trường đa văn hóa của LHQ. Điều này đã giúp chúng tôi tạo sự thân thiện, tạo được

những ấn tượng tốt đẹp về những người lính cụ Hồ, những người lính mũ nồi xanh Việt Nam trong mắt bạn bè quốc tế, giúp chúng tôi hoàn thành tốt hơn trong công việc chuyên môn y tế.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ hài lòng của NB ngoại trú là 86,54% và đáp ứng được 86,75% so với mong đợi của NB.

Chưa thấy mối liên quan giữa tuổi, giới tính, nghề nghiệp đến sự hài lòng của NB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Ban hành các mẫu phiếu và hướng dẫn khảo sát hài lòng người bệnh và nhân viên y tế. Quyết định số: 3869/QĐ-BYT ngày 28 tháng 8 năm 2019.

2. Cao Lập Đức, Tô Gia Kiên. Đánh giá sự hài lòng của người bệnh ngoại trú tại trung tâm y tế thành phố Tây Ninh năm 2018. Chuyên đề Y tế Công cộng 44, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2019; 23(2).

3. Nguyễn Đức Thành. Nghiên cứu sự hài lòng của người bệnh ngoại trú về chất lượng dịch vụ chăm sóc sức khỏe tại các bệnh viện tỉnh Hòa Bình. *Báo cáo kết quả đề tài cấp cơ sở*. Trường Đại học Y tế Công cộng, Hà Nội. 2006.

4. Trần Văn Dân, Trương Việt Dũng. Sự hài lòng của người bệnh ngoại trú tại khoa vật lý trị liệu phục hồi chức năng. Bệnh viện Đa khoa Hồng Phát năm 2020, *Tạp chí Viện Sức khỏe Cộng đồng*:158-161.

5. He X, Li L, Bian Y. Satisfaction survey among primary health care outpatients in the backward region: An empirical study from rural Western China. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:1989-1996.

6. Jena S., & Gupta M. A survey of patient satisfaction of patients attending a psychiatry outpatient clinic at a tertiary care centre. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2018; 5(5):2026-2030.

**NHẬN XÉT NỒNG ĐỘ ĐÁY CỦA TACROLIMUS THÁNG THỨ 12
Ở NGƯỜI BỆNH GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103**

Keovithoun Viboun^{1}, Nguyễn Trung Kiên^{1,2}
Hà Thiêm Đông³, Lê Việt Thắng^{1,2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ đáy Tacrolimus (TAC) tại tháng thứ 12 ở người bệnh ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu quan sát, tiến cứu trên 87 bệnh nhân (BN) ghép thận từ người hiến sống, được theo dõi 12 tháng sau ghép tại Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 02 - 12/2022. **Kết quả:** 55,2% BN sử dụng liều TAC từ 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, không có BN nào dùng quá 0,2 mg/kg/ngày. Tỷ lệ BN có nồng độ đáy TAC (C_0) đạt mức khuyến cáo là 62,1%; tỷ lệ BN có C_0 dưới và trên mức khuyến cáo chiếm lần lượt 20,7% và 17,2%. Giá trị trung vị của TAC C_0 là 6,5 ng/mL. Không có sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn nồng độ khuyến cáo. **Kết luận:** Đa số các BN ghép thận tại thời điểm 12 tháng sau ghép sử dụng liều TAC từ 0,1 - 0,2 mg/kg/ngày, tỷ lệ đạt nồng độ TAC C_0 theo khuyến cáo là 62,1%.

Từ khóa: Tacrolimus, C_0 , ghép thận.

**REMARK ON THE TACROLIMUS TROUGH CONCENTRATION
AT THE 12th MONTH IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS
AT MILITARY HOSPITAL 103**

Abstract

Objectives: To investigate the Tacrolimus trough concentration at the 12th month in kidney transplant patients at Military Hospital 103. **Methods:** An observational, prospective study was conducted on 87 kidney transplant patients from living donors, followed up for 12 months post-transplant at Nephrology and

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 103

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Kạn

*Tác giả liên hệ: Keovithoun Vibounmy

Ngày nhận bài: 25/4/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 12/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.359>

Hemodialysis Department, Military Hospital 103, from February 2022 to December 2022. **Results:** 55.2% of patients used a TAC dose from 0.1 - 0.2 mg/kg/day, and no patient used more than 0.2 mg/kg/day. The proportion of patients with TAC trough concentration (C_0) reaching the recommended level was 62.1%; those with C_0 below and above the recommended level accounted for 20.7% and 17.2%, respectively. The median value of TAC C_0 was 6.5 ng/mL. There was no difference in mean glomerular filtration rate between the three groups with TAC C_0 levels lower, within and higher than recommendations. **Conclusion:** Most kidney transplant patients at 12 months post-transplant used a TAC dose from 0.1 - 0.2 mg/kg/day. The rate of reaching the recommended TAC C_0 concentration was 62.1%.

Keywords: Tacrolimus, C_0 , kidney transplants.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu cho BN bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối [1, 2, 3]. Người bệnh sau ghép thận phải sử dụng thuốc chống thải ghép suốt đời để tránh hiện tượng thải ghép thận. Phác đồ điều trị chống thải ghép được dùng phổ biến theo khuyến cáo của Hội Ghép tạng Thế giới gồm 3 loại thuốc phối hợp: Thuốc ức chế calcineurin, thuốc kháng chuyển hóa và corticosteroid, trong đó thuốc ức chế calcineurin cần được định kỳ định lượng để xác định nồng độ đáy (C_0) [4, 5].

Ở BN sau ghép thận có thể có một số biến cố liên quan đến sử dụng thuốc chống thải ghép như giảm chức năng thận ghép, tổn thương thận ghép, đái tháo đường mới mắc sau ghép, tăng huyết áp... Vì vậy, dựa theo khuyến

cáo, mỗi BN sẽ được duy trì nồng độ thuốc hợp lý nhằm hạn chế tình trạng thải ghép cũng như ngộ độc thuốc [6]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá nồng độ thuốc Tacrolimus, tương tác thuốc và các biến cố xuất hiện sau ghép [7, 8]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Khảo sát nồng độ Tacrolimus tại thời điểm 12 tháng sau ghép ở BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 87 BN đã ghép thận, được theo dõi và điều trị chống thải ghép tại Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 02 - 12/2022.

** Tiêu chuẩn lựa chọn*

- BN đã được ghép với thời gian ít nhất 12 tháng

- Đang sử dụng phác đồ thuốc chống thải ghép gồm: Tacrolimus, mycophenolate mofetil và Corticosteroid.

- Không đổi phác đồ điều trị trong suốt thời gian nghiên cứu.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN mắc một số bệnh lý: Bệnh đái tháo đường; Lupus ban đỏ hệ thống; viêm gan mạn tính hoặc tổn thương gan (tăng enzyme gan GOT, GPT).

- BN viêm nhiễm nặng như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết... tại thời điểm nghiên cứu.

- BN không đồng ý cho sử dụng/tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, quan sát.

** Thời gian, địa điểm nghiên cứu:*

- Thời gian thực hiện nghiên cứu: Từ tháng 02 - 12/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103.

** Nội dung và chỉ số nghiên cứu*

Tất cả BN đến thời điểm 12 tháng sau ghép được đánh giá.

- Tuổi/giới tính.

- Liều Tacrolimus.

- Nồng độ C₀ của Tacrolimus.

- Xác định nồng độ C₀ của Tacrolimus.

- Phân tích mối liên quan C₀ của Tacrolimus với mức lọc cầu thận .

** Phương pháp, kỹ thuật, tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu:*

- Định lượng nồng độ C₀ của TAC:

+ BN uống TAC vào 8 giờ và 20 giờ ngày hôm trước.

+ BN nhịn ăn vào buổi sáng ngày đi khám.

+ Lấy máu tĩnh mạch lúc đói (8 giờ sáng) để làm xét nghiệm.

. Định lượng nồng độ TAC trên máy ARCHTECT *ci16200* tại Khoa Sinh hoá, Bệnh viện Quân y 103 theo quy trình và hướng dẫn của nhà sản xuất.

. Đơn vị tính: ng/mL.

. Nồng độ đạt khuyến cáo theo Hội Ghép tạng Thế giới: 5 - 8 ng/mL (tại thời điểm 12 tháng sau ghép).

. Mức lọc cầu thận được tính theo công thức EPI-CKD Creatinine 2021.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0 của IBM. So sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng student T-test và của nhiều hơn 2 nhóm độc lập bằng ANOVA test (đối với biến số tuân theo

phân phối chuẩn). So sánh trung bình của nhiều hơn 2 nhóm độc lập bằng Kruskal-Wallis test (đối với biến số không tuân theo phân phối chuẩn). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

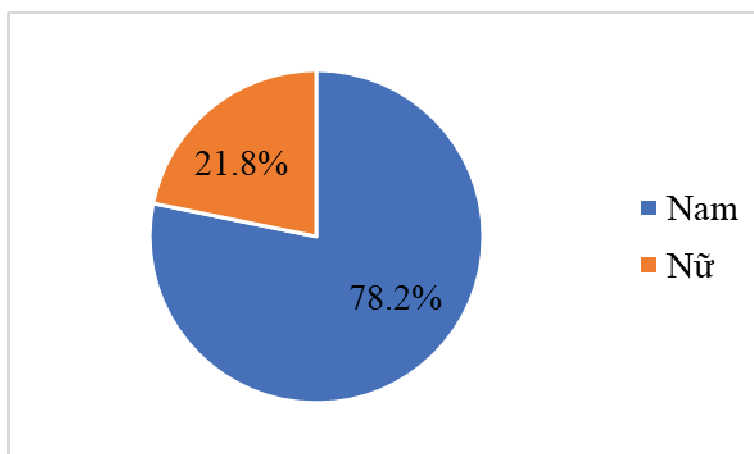
3. Đạo đức nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp. Nghiên cứu không vi phạm các vấn đề về đạo đức. Tất cả đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sau khi được tư vấn đầy đủ.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của BN nghiên cứu.

Nhóm tuổi	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 30	19	21,8
≥ 40 - < 40	41	47,1
≥ 40 - < 50	17	19,5
≥ 50 - < 60	8	9,2
≥ 60	2	2,3
Tuổi trung bình (năm)	37,02 ± 9,97	

BN ghép thận có tuổi trung bình là 37. Phân bố chủ yếu ở tuổi trung niên, với 66,6% BN có tuổi từ 30 - 50 tuổi, chỉ có 2,3% BN có tuổi từ 60 trở lên.



Hình 1. Đặc điểm giới tính BN nghiên cứu.

Nam giới chiếm chủ yếu trong nhóm BN ghép thận, tỷ lệ nam/nữ là 3,6.

Bảng 2. Đặc điểm liều thuốc Tacrolimus ở nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm liều thuốc Tacrolimus	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 0,1 mg/kg/24 giờ	39	44,8
0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ	48	55,2
Trung bình (mg/kg/24 giờ)	0,1 (0,05 - 0,12)	
Thấp nhất - cao nhất (mg/kg/24 giờ)	0,03 - 0,18	

Liều TAC 0,1 - 0,2 mg/kg cân nặng/ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (55,2%).

Không có BN nào sử dụng liều cao hơn 0,3 mg/kg/ngày.

Bảng 3. Đặc điểm nồng độ C₀ thuốc Tacrolimus.

Đặc điểm nồng độ C ₀ của Tacrolimus	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp hơn liều khuyến cáo (< 5 ng/mL)	18	20,7
Đạt liều khuyến cáo (5 - 8 ng/mL)	54	62,1
Cao hơn liều khuyến cáo (> 8 ng/mL)	15	17,2
Trung vị liều (ng/mL)	6,5 (5,3 - 7,7)	
Thấp nhất - Cao nhất (ng/mL)	3,2 - 12,2	

Giá trị trung vị nồng độ C₀ của TAC là 6,5 ng/mL. Tỷ lệ BN có nồng độ C₀ của TAC đạt theo khuyến cáo từ 5 - 8 ng/mL chiếm 62,1%. Tỷ lệ BN có nồng độ C₀ của TAC dưới mức khuyến cáo là 20,7%. 17,2% số BN có nồng độ C₀ của TAC cao hơn khuyến cáo.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ C₀ của Tacrolimus với mức lọc cầu thận tại thời điểm 12 tháng.

Đặc điểm nồng độ C ₀ của Tacrolimus	n	Mức lọc cầu thận (mL/phút)	p
< 5 ng/mL (1)	18	80,7 ± 15,23	> 0,05
5 - 8 ng/mL (2)	54	80,49 ± 14,71	
> 8 ng/mL (3)	15	83,26 ± 21,22	

Không có sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C₀ của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn khuyến cáo (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $37,02 \pm 9,97$ (Bảng 1), phân bố các lứa tuổi không đồng đều, chủ yếu gặp BN ở độ tuổi lao động từ 30 - 40 tuổi, chiếm 47,1%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tường năm 2018 (tuổi trung bình là $42,41 \pm 11,18$) [9] nhưng thấp hơn nghiên cứu của Gaynor JJ và cs (tuổi trung bình là $49,3 \pm 13,3$) [10]. Sự khác biệt này là do tuổi của BN ghép thận phụ thuộc vào nguyên nhân gây suy thận, tại Việt Nam, nguyên nhân gây suy thận chủ yếu do bệnh cầu thận nguyên phát thường xuất hiện sớm, còn ở nước ngoài tỷ lệ tăng huyết áp (THA) và đái tháo đường (ĐTĐ) gây suy thận nhiều hơn. Các BN ĐTĐ và THA có thời gian mắc bệnh thường ở tuổi trung niên, diễn biến bệnh sẽ gây tổn thương thận và suy thận trung bình khoảng 5 năm, dẫn đến suy thận giai đoạn cuối trung bình là 10 năm.

Kết quả của biểu đồ 1 cho thấy có 78,2% BN là nam giới. Tỷ lệ giới tính của các nghiên cứu khá tương đương nhau với số lượng BN nam lớn hơn, gấp từ 1,5 - 2 lần số lượng BN nữ, như trong nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tường [9] tỷ lệ BN nam là 68,11%; của Gaynor JJ và CS [10] tỷ lệ BN nam là 69,7%. Như vậy, có sự tương đồng về tỷ lệ nam/nữ ở BN ghép thận giữa các nghiên cứu và phù hợp với

đặc điểm tỷ lệ BN nam mắc bệnh thận nhiều hơn BN nữ.

Theo bảng 2, chỉ có 55,2% BN sử dụng liều từ 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ, còn lại 44,8% BN sử dụng liều thấp hơn 0,1 mg/kg/24 giờ và không ghi nhận trường hợp nào sử dụng liều cao hơn 0,1 mg/kg/24 giờ. Với mức liều tại 12 tháng sau ghép như vậy là hợp lý vì khả năng thải ghép cấp tính xảy ra sau khoảng 1 năm sau ghép là thấp. Nếu sử dụng liều cao hơn 0,2 mg/kg/24 giờ ở thời điểm này dễ gây ngộ độc cho thận ghép, làm ảnh hưởng đến chức năng thận ghép.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 62,1% BN có nồng độ đáy của TAC đạt theo khuyến cáo là từ 5,0 - 8,0 ng/mL, còn lại 20,7% BN có nồng độ đáy của TAC thấp hơn và 17,2% BN có nồng độ đáy cao hơn khuyến cáo (Bảng 3). Như vậy, tỷ lệ BN có nồng độ không đạt liều khuyến cáo còn khá cao (37,9%), đặc biệt nhóm BN có nồng độ cao hơn khuyến cáo dễ có nguy cơ độc thận mạn tính dẫn đến giảm chức thận ở giai đoạn tiếp theo. Điều này gợi ý các thầy thuốc lâm sàng cần phải chỉnh lại liều phù hợp hơn cho BN, đặc biệt tránh xu hướng để duy trì nồng độ cao gây ngộ độc thận ghép. Theo Hội Ghép tạng Thế giới [5], liều thuốc TAC được khuyến cáo như sau: Trước ghép, liều dẫn nhập TAC từ 0,1 - 0,15 mg/kg/24 giờ,

sau ghép, trong 3 tháng đầu cũng như các tháng sau, dùng liều 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ tùy từng BN để duy trì nồng độ đáy như sau: Từ 0 - 3 tháng đầu sau ghép: 10,0 - 12,0 ng/mL, từ 3 - 12 tháng sau ghép: 8,0 - 10,0 ng/mL và từ 12 tháng trở lên: 5,0 - 8,0 ng/mL. Lý giải cho việc duy trì liều này bởi mỗi BN có chuyển hoá thuốc khác nhau và việc duy trì nồng độ đáy C_0 như trên đảm bảo thận không bị thải loại và cũng không bị độc thận, cũng như ít tác dụng phụ nhất. Hiện nay, việc điều trị các thuốc ức chế miễn dịch được cá thể hóa liều điều trị theo đáp ứng của từng BN. Vì vậy, đối với các BN sử dụng liều của TAC thấp hơn khuyến cáo cần phải được theo dõi sát nồng độ đáy C_0 của TAC để kịp thời điều chỉnh liều TAC cho phù hợp.

Hiện nay đã có nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa nồng độ TAC và mức lọc cầu thận, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa nồng độ TAC và mức lọc cầu thận của thận ghép [8, 10]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu trong bảng 4 của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC thấp hơn khuyến cáo, đạt theo khuyến cáo và cao hơn khuyến cáo ($p > 0,05$). Sở dĩ như vậy, có thể do số lượng BN nghiên cứu của chúng tôi không nhiều nên chưa có đủ

độ mạnh về mức độ thống kê. Nhiều nghiên cứu tiến hành trên BN ghép thận đã cho thấy, tại thời điểm < 12 tháng sau ghép, BN thường có nguy cơ thải ghép cao hơn giai đoạn muộn; trong khi đó, tại thời điểm ≥ 12 tháng sau ghép, tỷ lệ thải ghép thường thấp hơn nhưng tỷ lệ nhiễm độc với thuốc ức chế calcineurin lại cao hơn do tác động tích lũy độc của thuốc này. Do vậy, các nhà lâm sàng cần theo dõi sát sự biến đổi chức năng thận (thông qua mức lọc cầu thận) để chỉnh liều cho phù hợp, giúp hạn chế các nguy cơ không mong muốn xảy ra.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về nồng độ Tacrolimus tại thời điểm 12 tháng sau ghép ở BN ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi thấy:

- Liều TAC thường dùng là 0,1 - 0,2 mg/kg/24 giờ (52,2%), không có BN nào sử dụng liều $> 0,2$ mg/kg/24 giờ.

- Tỷ lệ BN có nồng độ C_0 của TAC đạt mức khuyến cáo là 62,1%, có 37,9% không trong mức nồng độ khuyến cáo, trong đó 17,2% BN có nồng độ C_0 cao hơn khuyến cáo. Trung vị nồng độ C_0 của TAC là 6,5ng/mL.

- Chưa thấy sự khác biệt về mức lọc cầu thận trung bình giữa 3 nhóm có nồng độ C_0 của TAC khác nhau ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hà Hoàng Kiệt. Suy thận mạn tính. *Bệnh học nội khoa*. Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội. 2008: 316-320.
2. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve Clin J Med*. 2018; 85(2):138-144.
3. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.
4. Nevins T.E., Nickerson P.W., and Dew M.A. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(8):2290-2301.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
6. Bùi Văn Mạnh. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và một số chỉ số miễn dịch ở bệnh nhân sau ghép thận. *Luận án tiến sĩ y học*. Học viện Quân y, Hà Nội. 2009.
7. Banas B., Krämer B.K., Krüger B., et al. Long-Term Kidney Transplant Outcomes: Role of Prolonged-Release Tacrolimus. *Transplant Proc*. 2020; 52(1):102-110.
8. Nguyen T. Van Anh, Le Viet Thang, and Bui Van Manh. Tacrolimus Therapeutic Drug Monitoring in Vietnamese Renal Transplant Recipients. *Pharmacogn J*. 2020; 12(5):984-992.
9. Nguyễn Mạnh Tường. Nghiên cứu nồng độ glucose máu lúc đói và đặc điểm đái tháo đường ở bệnh nhân ghép thận. *Luận văn chuyên khoa cấp II*. Học viện Quân y, Hà Nội. 2018.
10. Gaynor J.J., Ciancio G., Guerra G., et al. Lower tacrolimus trough levels are associated with subsequently higher acute rejection risk during the first 12 months after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016 ; 29(2):216-226.

TÌNH TRẠNG TỔN THƯƠNG THẦN KINH TRONG BỆNH GIẢM ÁP CẤP TÍNH THỂ THẦN KINH

Trần Văn Cường^{1}, Lưu Văn Lệ¹, Cao Hồng Phúc²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và tổn thương thần kinh của bệnh giảm áp cấp tính thể thần kinh. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 31 bệnh nhân (BN) giảm áp cấp tính thể thần kinh, các chỉ số nghiên cứu gồm: Tình trạng khởi phát, triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh, rối loạn ý thức, tiền đình, vận động, cảm giác, cơ vòng. **Kết quả:** Đa số BN khởi phát bệnh trong vòng 10 - 59 phút sau khi kết thúc cuộc lặn (77,42%). Thời gian khởi phát trung bình là $20,77 \pm 16,22$ phút. Triệu chứng đầu tiên là tê bì (58,06%), yếu chi (74,19%), bí tiểu (35,48%). Các triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh gồm rối loạn huyết áp (25,81%), rối loạn nhịp tim (32,26%), chướng bụng (19,35%). Các tổn thương thần kinh gồm: 12,91% BN có rối loạn ý thức (3,23% hôn mê, 9,68% lơ mơ); 6,45% BN rối loạn tiền đình; 83,87% BN liệt ở chân, tỷ lệ sức cơ 0 - 1/5 dao động từ 16,13 - 22,58%; tỷ lệ rối loạn cảm giác là 77,42%; có 70,97% bị rối loạn cơ vòng. **Kết luận:** Thời gian khởi phát bệnh từ 10 - 59 phút với triệu chứng là tê bì, yếu chi và bí tiểu. Tổn thương thần kinh chủ yếu là hội chứng hạ liệt.

Từ khóa: Bệnh giảm áp cấp tính; Tổn thương thần kinh.

NEUROLOGIC INJURIES IN NEUROLOGICAL DECOMPRESSION SICKNESS

Abstract

Objectives: To describe the clinical characteristics and neurologic injuries in neurological decompression sickness. **Methods:** A retrospective cross-sectional description of 31 patients with neurological decompression sickness, research indexes: Onset status, general clinical symptoms; conscious, vestibular, movement,

¹Bệnh viện Quân y 87, Tổng cục Hậu cần

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Văn Cường (tranvancuong10@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/6/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 25/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.403>

sensory disorders, and perineum sphincter dysfunctions. **Results:** The majority of patients had onset within 10 - 59 minutes after diving (77.42%). The mean onset time was 20.77 ± 16.22 minutes. The first symptom was paresthesia (58.06%), limb weakness/paralysis (74.19%), and perineum sphincter spasm (35.48%). General clinical symptoms included blood pressure disorder (25.81%), arrhythmia (32.26%), and abdominal distension (19.35%). The neurological damage was: 12.91% conscious disorder (3.23% coma, 9.68% confusion); 6.45% vestibular disorder; 83.87% leg2 paralysis, muscle strength score 0-1/5 ranged from 16.13% - 22.58%; 77.42% sensory disturbances; 70.97% perineum sphincter spasm. **Conclusion:** The onset time of the neurological decompression sickness was 10 - 59 minutes, with symptoms of paresthesia, limb weakness/paralysis, and perineum sphincter spasm. Neurological damage was mainly paraplegia.

Keywords: Decompression sickness; Neurological damage.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh giảm áp là một rối loạn bệnh lý liên quan tới sự xuất hiện của các bóng khí trong máu, dịch thể và mô. Các bóng khí gây rối loạn thần kinh, tim mạch, hô hấp, vận động... làm xuất hiện các triệu chứng trên lâm sàng [1]. Bệnh giảm áp được phân chia thành 2 tít bệnh: Tít I và tít II. Trong đó, tít II là thể bệnh khó điều trị, có nguy cơ tử vong và/hoặc để lại di chứng suốt đời. Bệnh giảm áp thể thần kinh là một trong các thể bệnh của tít II. Tình trạng di chứng của thể thần kinh có thể là mất sức lao động vĩnh viễn và/hoặc phụ thuộc sinh hoạt nhờ vào người khác. Do đó, chẩn đoán sớm, kịp thời có ý nghĩa quan trọng giúp giảm tỷ lệ di chứng cho BN [2].

Cho đến nay, chỉ có bảng lâm sàng phổ biến của bệnh giảm áp nói chung và một số lượng hạn chế nghiên cứu mô tả triệu chứng của bệnh giảm áp thể thần kinh nói riêng. Dankner R. cho biết triệu chứng thần kinh thường xuất hiện sau 10 phút kể từ khi kết thúc cuộc lặn [3]. Blatteau (2011) nhận thấy các triệu chứng nghiêm trọng gồm rối loạn cảm giác, vận động và rối loạn cơ vòng liên quan tới kết quả hồi phục kém ở BN giảm áp thể thần kinh [4]. Tại Việt Nam, tác giả Ngô Văn Hậu (2014), Cao Hồng Phúc (2019) nghiên cứu chi tiết bệnh giảm áp chung [5, 6], chưa có tác giả nào nghiên cứu chi tiết về bệnh giảm áp thể thần kinh và các triệu chứng của nó. Vì vậy, việc chẩn đoán sớm tại Việt Nam còn gặp nhiều khó khăn. Xuất phát từ thực tế đó, chúng

tôi thực hiện đề tài này nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng của bệnh giảm áp cấp tính thể thần kinh.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 31 BN giảm áp cấp tính thể thần kinh được điều trị tại Bệnh viện Quân y 87/Tổng cục Hậu cần, từ tháng 01/2020 - 12/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Chẩn đoán xác định bệnh giảm áp cấp tính (theo [1]).

+ Tiền sử lặn $\geq 12,5$ mét;

+ Thời gian lặn > 30 phút;

+ Thở bằng không khí nén hoặc các hỗn hợp khí có khí trơ.

- Có ít nhất một trong các triệu chứng sau: Rối loạn ý thức, rối loạn vận động, rối loạn cảm giác, rối loạn cơ vòng và hội chứng tiền đình.

- Thời gian mắc bệnh < 1 tuần.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN bị bệnh giảm áp tấp I.

- Có triệu chứng vỡ phổi.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu:* Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, cỡ mẫu toàn bộ.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin:*

- Thời gian khởi phát: Từ khi lên bờ đến khi có triệu chứng (phút).

- Triệu chứng khởi phát: Triệu chứng BN cảm thấy rõ ở thời điểm phát bệnh gồm các nhóm triệu chứng sau: Ngất, mệt, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn, khó thở, tức ngực, đau khớp, tê bì, yếu chi thể và bí tiểu.

- Triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh gồm: Rối loạn huyết áp (tăng hoặc giảm huyết áp), rối loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh hoặc chậm hoặc các rối loạn nhịp khác), rối loạn hô hấp, ban da, đau khớp, chướng bụng, phản ứng thành bụng.

- Triệu chứng lâm sàng thần kinh gồm: Các triệu chứng tiền đình, rối loạn ý thức, sức cơ tứ chi được phân loại thành 5 mức, theo MRC [7], rối loạn cảm giác tứ chi, rối loạn cơ vòng.

Phương pháp thu thập thông tin: Được xác định thông qua thu thập thông tin từ bệnh án điều trị.

* *Xử lý số liệu:*

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Kết quả được thể hiện dưới dạng: Giá trị trung bình (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD), tỷ lệ phần trăm (%). So sánh tỷ lệ dùng kiểm định khi bình phương (Chi Square Test). Giá trị khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm khởi phát

Bảng 1. Thời gian và triệu chứng khởi phát.

Chỉ tiêu	Số lượng (n = 31)	Tỷ lệ (%)
Thời gian khởi phát (phút)		
< 10	5	16,13
10 - 59	24	77,42
≥ 60	2	6,45
Trung bình (phút)	20,77 ± 16,22	
Triệu chứng khởi phát		
Ngát	3	9,68
Mệt	4	12,90
Đau đầu	2	6,45
Chóng mặt	5	16,13
Buồn nôn, nôn	1	3,23
Khó thở	1	3,23
Đau tức ngực	2	6,45
Đau lưng	7	22,58
Tê bì	18	58,06
Yếu chi	23	74,19
Bí tiểu	11	35,48

Đa số BN có thời gian khởi phát trong nhóm 10 - 59 phút (77,42%). Thời gian khởi phát trung bình là 20,77 ± 16,22 phút. Triệu chứng khởi phát chủ yếu là tê bì (58,06%), yếu chi (74,19%), bí tiểu (35,48%).

2. Triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh.

Triệu chứng	Số lượng (n = 31)	Tỷ lệ (%)
Rối loạn huyết áp	8	25,81
Rối loạn nhịp tim	10	32,26
Rối loạn hô hấp	2	6,45
Ban da	1	3,23
Đau khớp	0	0
Chướng bụng	6	19,35
Phản ứng thành bụng	1	3,23

Các triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh xuất hiện nhiều nhất gồm rối loạn huyết áp (25,81%), rối loạn nhịp tim (32,26%), chướng bụng (19,35%).

3. Triệu chứng lâm sàng thần kinh

Bảng 3. Một số triệu chứng thần kinh - cơ vòng.

Triệu chứng	Số lượng (n = 31)	Tỷ lệ (%)
Rối loạn tiền đình		
Có	2	6,45
Không	29	93,55
Rối loạn ý thức		
Tỉnh	27	87,09
Lơ mơ	3	9,68
Hôn mê	1	3,23
Rối loạn cơ vòng		
Không	9	29,03
Có	22	70,97

Có 6,45% BN xuất hiện hội chứng tiền đình, 3,23% BN hôn mê; 9,68% có ý thức lơ mơ khi vào viện. Đa số BN có rối loạn cơ vòng (70,97%).

Bảng 4. Đặc điểm vận động - cảm giác tại thời điểm nhập viện.

Triệu chứng	Tay T n (%)	Tay P n (%)	Chân T n (%)	Chân P n (%)
Sức cơ				
0/5	0 (0)	0 (0)	7 (22,58)	5 (16,13)
1/5	2 (6,45)	2 (6,45)	6 (19,35)	6 (19,35)
2/5	0 (0)	0 (0)	3 (9,68)	3 (9,68)
3/5	3 (9,68)	3 (9,68)	5 (16,13)	8 (25,81)
4/5	1 (3,23)	3 (3,23)	4 (12,90)	4 (12,90)
5/5	25 (80,65)	23 (74,19)	6 (19,35)	5 (16,13)
Tổng	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)
Rối loạn cảm giác				
Bình thường	30 (96,77)	29 (93,55)	7 (22,58)	8 (25,81)
Giảm	1 (3,23)	2 (6,45)	21 (67,74)	20 (64,51)
Mất	0 (0)	0 (0)	3 (9,68)	3 (9,68)
Tổng	31 (100)	31 (100)	31 (100)	31 (100)

Đa phần BN bị liệt ở chân, sức cơ chân trái ở mức 0/5 (22,58%), 1/5 (19,35%); sức cơ chân phải ở mức 0/5 (16,13%), 1/5 (19,35%). Phần lớn các BN bị rối loạn cảm giác ở chân, chủ yếu là giảm cảm giác chân trái (67,74%), chân phải (64,51%); 3,23% BN bị mất cảm giác 2 chân.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm khởi phát

Thời gian và triệu chứng khởi phát được mô tả trong bảng 1 cho thấy thời gian khởi phát chủ yếu từ 10 - 59 phút (77,42%); các triệu chứng khởi phát chính gồm yếu chi (74,19%), tê bì (58,06%), bí tiểu (35,48%), đau lưng (22,58%).

Thời gian khởi phát của nghiên cứu này ngắn hơn nhưng tỷ lệ các triệu chứng khởi phát lại cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của Blatteau (2011) [8]. Nguyên nhân của sự khác biệt có thể là do khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Đối tượng của nghiên cứu này là các ngư dân, vốn là những người tự thực hành nghề lặn, không lặn theo quy trình chuẩn mà lặn theo kinh nghiệm dẫn tới triệu chứng khởi phát nặng nề hơn. Kết quả này phù hợp với đặc điểm lâm sàng bệnh giảm áp cấp tính thể thần kinh [2].

2. Triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh

Các triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh chung xuất hiện nhiều nhất gồm rối loạn huyết áp (25,81%), rối loạn nhịp tim (32,26%), chướng bụng (19,35%) (Bảng 2). Kết quả của chúng tôi thấp hơn của nghiên cứu Cha (2019). Nghiên cứu của Cha (2019)

thấy rằng tỷ lệ BN bị ngứa da - ban da, đau khớp lần lượt là 67,9% và 49%, trong khi nghiên cứu của chúng tôi không có tình trạng ngứa da, đau khớp [9]. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể là do đối tượng nghiên cứu khác nhau. Cha (2019) nghiên cứu trên đối tượng bị bệnh giảm áp chung còn chúng tôi nghiên cứu trên nhóm đối tượng bệnh giảm áp thể thần kinh.

Từ kết quả này chúng tôi thấy thời gian tốt nhất để theo dõi và chẩn đoán bệnh giảm áp thể thần kinh trong khoảng từ 10 - 60 phút sau khi lên mặt nước và các triệu chứng gợi ý chủ yếu gồm tê bì, yếu chi, bí tiểu và đau lưng.

3. Triệu chứng lâm sàng thần kinh

Bảng 3 cho thấy có 6,45% BN xuất hiện rối loạn tiền đình, 3,23% hôn mê, 9,68% ý thức lơ mơ, 70,97% rối loạn cơ vòng. Tỷ lệ BN nặng hoặc rất nặng khi nhập viện thấp. Điều này có thể được lý giải là do các trường hợp rối loạn ý thức nặng có thể tử vong trước khi vào viện. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu thêm. Tỷ lệ rối loạn ý thức trong nghiên cứu này thấp hơn trong nghiên cứu của Blatteau (2020) [10]. Số BN bị rối loạn cơ vòng của chúng tôi tương đương với kết quả của Quách Hoàng Kiên và CS (2022) nhưng lại cao hơn so với kết quả của Cha (2019) [9].

Bảng 4 mô tả đặc điểm liệt chi và rối loạn cảm giác, cho thấy đa phần BN bị liệt nặng ở chân: Sức cơ chân trái ở mức 0/5 (22,58%), 1/5 (19,35%); sức cơ chân phải ở mức 0/5 (16,13%), 1/5 (19,35%); rối loạn cảm giác xuất hiện ở 2 chân với tỷ lệ 77,42%. Đây là tình trạng rối loạn thần kinh nặng nề. Điều này có thể được giải thích là do khi bóng khí hình thành ở tủy sống thì đa phần gây tổn thương toàn bộ khoanh đoạn tủy. Từ đó gây ra tình trạng rối loạn thần kinh nghiêm trọng. Tuy nhiên do số lượng mẫu nhỏ nên cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để kết quả có tính khẳng định hơn.

So với kết quả của một số tác giả khác, kết quả của nghiên cứu này có một số khác biệt. Tỷ lệ liệt 2 chi dưới trong nghiên cứu này cao hơn tỷ lệ liệt trong nghiên cứu của Quách Hoàng Kiên và CS (2022) (83,87% so với 71%) [11]. Tỷ lệ rối loạn cảm giác chỉ thể ở nhóm BN nghiên cứu thấp hơn so với kết quả của Quách Hoàng Kiên và CS (2022) [11] (77,42% so với 100%).

Như vậy, triệu chứng chủ yếu có giá trị chẩn đoán của bệnh giảm áp thể thần kinh là rối loạn cảm giác, vận động và cơ vòng. Triệu chứng ít có giá trị là rối loạn tiền đình.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Thời gian khởi phát từ 10 - 59 phút (77,42%), triệu chứng khởi phát chủ yếu: tê bì (58,06%), yếu chi (74,19%), bí tiểu (35,48%). Tại thời điểm nhập viện, các triệu chứng lâm sàng ngoài thần kinh xuất hiện nhiều nhất gồm rối loạn huyết áp (25,81%), rối loạn nhịp tim (32,26%), chướng bụng (19,35%); đa phần tổn thương thần kinh xuất hiện với hội chứng hạ liệt biểu hiện bằng liệt 2 chi dưới (sức cơ 0 - 4/5), rối loạn cảm giác (77,42%) và rối loạn cơ vòng (70,97%).

Lời cảm ơn: Chúng tôi trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Quân y 87, Ban Giám đốc Học viện Quân y; các anh chị em đồng nghiệp Khoa Y học Hải quân (Bệnh viện Quân y 87), Ban Kế hoạch Tổng hợp (Bệnh viện Quân y 87), các đồng nghiệp tại Khoa Y học Quân Binh chủng (Học viện Quân y) đã giúp đỡ chúng tôi về mặt hồ sơ, thủ tục và kỹ thuật thu thập số liệu để hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Y học dưới nước (Giáo trình giảng dạy Sau đại học)*. Học viện Quân y. NXB Quân đội Nhân dân. Hà Nội, 2005:175- 208.
2. Carl E., Michael B., John L., Simon M. *Diving and subaquatic medicine*. CRC Press. 2015.
3. Pollock N.W., Buteau D. Updates in decompression illness. *Emer med clin*. 2017; 35(2):301-319.
4. Blatteau J.E., Gempp E., Constantin P., Louge P. Risk factors and clinical outcome in military divers with neurological decompression sickness: Influence of time to recompression. *J Diving Hyperb Med*. 2011; 41(3):129-134.
5. Ngô Văn Hậu, Nguyễn Đăng Vân. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh giảm áp cấp tính bằng phương pháp tái tăng áp suất kết hợp với oxy cao áp tại Viện Y học Hải quân năm 2011 - 2013. *TC YHVN*. 2014; 423:39-46.
6. Cao Hồng Phúc. Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số sinh lý, hoá sinh trong bệnh giảm áp cấp tính. *Luận án Tiến sỹ Y học*. Học viện Quân y. 2019.
7. Medical Research Council. *Aids to examination of the peripheral nervous system*. Her Majesty's Stationary Office. London. 1976; 1.
8. Blatteau J.E., Gempp E., Simon O., Constantin P., Barthelemy A. Prognostic factors of spinal cord decompression sickness in recreational diving: Retrospective and multicentric analysis of 279 cases. *Neurocrit Care*. 2011; 15(1):120-127.
9. Cha S.G., Byun Y.S., Jeon M.J., Sakong J. Diving patterns and decompression sickness among South Korean fishery divers. *J Occup Health*. 2019; 61(1):143-153.
10. Blatteau J.E., Lambrechts K., Ruffez J. Factors influencing the severity of long-term sequelae in fishermen-divers with neurological decompression sickness. *Div Hyperb Med*. 2020; 50(1):9-16.
11. Quách Hoàng Kiên, Trần Xuân Toại, Bùi Mạnh Hùng, Lê Bá Thành, Trịnh Đức Trung. Một số yếu tố tiên lượng bệnh giảm áp tủy sống của ngư dân lặn tại Bệnh viện Quân y 87. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;1:275- 279.

HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU ĐA MÔ THỨC SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI TRONG VÀ SAU PHỨC MẠC LẤY THẬN GHÉP Ở NGƯỜI HIẾN SỐNG*Nguyễn Thị Phượng¹, Phạm Văn Đông², Võ Văn Hiến^{3,*}***Tóm tắt**

Mục tiêu: Nghiên cứu hiệu quả giảm đau đa mô thức trên người tình nguyện khỏe mạnh sau phẫu thuật lấy thận ghép bằng phương pháp phẫu thuật nội soi (PTNS) trong hoặc sau phúc mạc. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 52 người tình nguyện hiến thận (TNHT) sau phẫu thuật được sử dụng phương pháp giảm đau đa mô thức theo phác đồ chung bao gồm các thuốc paracetamol, nefopam và fentanyl đường tĩnh mạch bệnh nhân (BN) tự điều khiển (patient-controlled analgesia - PCA). Hiệu quả giảm đau được đánh giá thông qua thang điểm nhìn hình đồng dạng (visual analog scale - VAS); tổng lượng fentanyl tiêu thụ qua PCA. **Kết quả:** Tại thời điểm sau rút nội khí quản (NKQ), số người TNHT có điểm đau VAS < 4 (VAS = 2 hoặc 3) là 45 (80,36%) và VAS ≥ 4 (VAS = 4 hoặc 5) là 11(19,64%); tại các thời điểm sau mổ từ H₀ - H₂₄: 100% người TNHT có VAS < 4; điểm đau VAS cao nhất tại thời điểm H₀ và H₁; không có sự khác biệt về điểm đau VAS giữa nhóm PTNS trong và ngoài phúc mạc (p > 0,05). Lượng fentanyl trung bình tiêu thụ qua PCA và tổng lượng fentanyl tiêu thụ trung bình để giảm đau trong 24 giờ là 60,2mcg và 288,9mcg. Người TNHT nhóm PTNS trong phúc mạc cần giảm đau bổ sung nhiều hơn so với nhóm sau phúc mạc đặc biệt tại thời điểm H₁ (10,3mcg so với 21,8mcg) và H₂ (23,9mcg so với 35mcg) (p > 0,05). **Kết luận:** Phương pháp giảm đau đa mô thức sử dụng paracetamol, nefopam và fentanyl PCA đường tĩnh mạch BN tự điều khiển có hiệu quả giảm đau tốt, là một lựa chọn ưu việt trong thực hành lâm sàng, giúp kiểm soát cơn đau ở người TNHT sau PTNS lấy thận ghép một cách hiệu quả.

Từ khóa: Giảm đau đa mô thức; Giảm đau bệnh nhân tự điều khiển (PCA); Phẫu thuật nội soi lấy thận ghép.

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Nam Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh

³Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Võ Văn Hiến (vanhien103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.384>

EFFICACY OF MULTIMODAL ANALGESIA IN LIVING KIDNEY DONORS AFTER INTRAPERITONEAL OR RETROPERITONEAL ENDOSCOPIC NEPHRECTOMY

Abstract

Objectives: To study the analgesic effect on living donors undergoing intra- or retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. **Methods:** A descriptive cross-sectional study on 52 donors who were given multimodal analgesia postoperatively following the same process, including paracetamol, nefopam, and fentanyl PCA (patient-controlled analgesia), and were evaluated for pain level through the VAS (Visual Analog Scale); the amount of fentanyl consumed via PCA. **Results:** At the time of extubation, 45 (80.36%) kidney donors had VAS < 4; 11 donors (19.64%) had VAS \geq 4. 100% of donors had VAS < 4 at the postoperative time points ($H_0 - H_{24}$). There was no difference between the two groups' VAS scores at the moment of extubation and at the postoperative time points ($p > 0.05$); the average amount of consumed fentanyl for postoperative pain relief within 24 hours via PCA and total were 60.2 and 228.9mcg, respectively. Donors operated on by the intraperitoneal laparoscopic nephrectomy needed more fentanyl than the remaining donors, especially at H_1 (10.3mcg vs. 21.8mcg) and H_2 (23.9mcg vs. 35mcg) ($p > 0.05$). **Conclusion:** The multimodal analgesia method, including intravenous paracetamol, nefopam, and fentanyl PCA has good efficacy and is a superior choice in clinical practice, assisting donors in controlling the pain after intraperitoneal or retroperitoneal laparoscopic nephrectomy effectively, safely, and with few complications.

Keywords: Multimodal analgesia; Patient-controlled analgesia (PCA); Endoscopic nephrectomy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật nội soi lấy thận ghép từ người cho sống và ghép cho các BN suy thận giai đoạn cuối đã được chứng minh là an toàn và có hiệu quả vượt trội do mức độ xâm lấn tối thiểu, giảm thời gian nằm viện và thời gian phục hồi hoàn toàn sau phẫu thuật [1]. Mặc

dù PTNS đã được chứng minh gây đau ít hơn so với mổ mở nhưng thực tế cho thấy người TNHT được phẫu thuật nội soi cắt thận vẫn phải chịu những cơn đau đáng kể sau phẫu thuật, đặc biệt trong 24 giờ đầu sau phẫu thuật và cần phải điều trị bằng opioid. Có nhiều phương pháp để giảm đau sau PTNS

lấy thận ghép được áp dụng như sử dụng các thuốc giảm đau non-steroid, opioid đường tĩnh mạch, gây tê ngoài màng cứng truyền liên tục hoặc có kết hợp BN tự điều khiển. Hiện nay, các bác sỹ có xu hướng phối hợp nhiều biện pháp để tăng cường hiệu quả giảm đau đồng thời giảm thiểu các tác dụng phụ của mỗi phương pháp nói trên. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp giảm đau đa mô thức, là phương pháp sử dụng nhiều loại thuốc giảm đau có tính chất dược lý khác nhau tác động vào các thụ thể khác nhau dọc theo con đường giảm đau với mục tiêu cải thiện khả năng giảm đau đồng thời giảm các tác dụng phụ liên quan đến từng loại thuốc đó [2]. Hiện nay, ở Việt Nam có rất ít nghiên cứu đề cập đến nội dung này; vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá hiệu quả giảm đau đa mô thức sau PTNS lấy thận ghép ở người TNHT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

52 người TNHT được PTNS lấy thận hiến tại Khoa Gây mê Hồi sức, Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 02/2021 - 7/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Người TNHT đáp ứng đủ các tiêu chuẩn

người cho thận được quy định tại Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người cho sống (Ban hành kèm theo Quyết định số 43/2006/QĐ-BYT ngày 29/12/2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế) [3].

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Người TNHT có chống chỉ định về phương pháp vô cảm và giảm đau được sử dụng trong phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Các bước tiến hành:*

- Bước 1: Chọn người TNHT vào nhóm nghiên cứu: Người TNHT trước phẫu thuật được nghiên cứu viên tư vấn phương pháp giảm đau định liều tự sử dụng, lợi ích và các tác dụng phụ không mong muốn có thể xảy ra. Người TNHT đồng ý và ký vào bản cam kết tham gia nghiên cứu.

Để so sánh và phân tích sâu hơn về tính chất, mức độ đau sau mổ của 2 phương pháp mổ đang áp dụng cho PTNS lấy thận ghép, sau khi PTV chỉ định phương pháp phẫu thuật, nhóm nghiên cứu phân nhóm người TNHT thành 2 nhóm: Nhóm PTNS lấy thận trong phúc mạc (n = 28) và nhóm PTNS lấy thận ngoài phúc mạc (n = 28). Việc chọn mẫu của 2 nhóm nghiên cứu thực hiện theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện (lấy đủ 28 người TNHT cho mỗi nhóm thì dừng lại).

- Bước 2: Gây mê, phẫu thuật lấy thận tại phòng mổ.

Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại biên, lắp monitor theo dõi các thông số chức năng sống cơ bản. Tất cả người TNHT được gây mê nội khí quản theo phác đồ thống nhất: Khởi mê: propofol 1,5 - 2,5 mg/kg; fentanyl 2 - 5 mg/kg; rocuronium 1 mg/kg, đặt nội khí quản và thông khí cơ học tần số 12 lần/phút, Vt: 6 - 8 mL/kg. Duy trì mê cân bằng với sevoflurane, fentanyl, rocuronium. Trước khi đóng da 30 phút, truyền tĩnh mạch chậm paracetamol 1 g/100mL, nefopam 20mg pha trong 100mL natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch chậm. Hóa giải dẫn cơ bằng sugammedex 2 mg/kg khi TOF = 2. Người TNHT được chuyển đến theo dõi tại phòng hồi tỉnh, rút nội khí quản khi đủ tiêu chuẩn.

- Bước 3: Tại phòng hồi tỉnh: Tất cả người TNHT sau mổ được sử dụng thống nhất phác đồ giảm đau đa mô thức đường tĩnh mạch bao gồm các thuốc paracetamol, nefopam và PCA fentanyl theo phác đồ như sau:

Paracetamol 1g/100mL, truyền tĩnh mạch trong 20 phút, cách nhau mỗi 8 giờ, bắt đầu 8 giờ sau liều đầu trong phòng mổ.

Nefopam 20mg pha trong 100mL natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 20 phút, cách mỗi 8 giờ, bắt đầu 8 giờ sau liều đầu trong phòng mổ.

Khi đã rút ống nội khí quản và thức tỉnh, thực hiện được y lệnh:

Sử dụng bơm tiêm PCA AutoMed - 3400: Dung dịch giảm đau gồm: 500 mcg fentanyl với dung dịch natriclorua 0,9% vừa đủ 100mL (nồng độ Fentanyl 5 mcg/mL). Cài đặt máy PCA với liều nền 1 mL/giờ (5 mcg/giờ), liều bolus 10 mcg (2mL), thời gian khóa 10 phút. Nếu thang điểm VAS ≥ 4 , người TNHT được chuẩn độ fentanyl: tiêm tĩnh mạch 25 mcg fentanyl sau mỗi 5 phút cho đến khi đạt VAS < 4 . Nếu thang điểm VAS < 4 thì không tiến hành chuẩn độ, khởi động hệ thống PCA fentanyl tĩnh mạch.

Thu thập và phân tích dữ liệu: Người TNHT được theo dõi tại hậu phẫu và ghi vào phiếu thu thập các số liệu về chức năng sống, mức độ đau khi nghỉ ngơi theo thang điểm VAS, tổng lượng fentanyl tiêu thụ trong 24 giờ đầu sau mổ. Các thời điểm đánh giá được xác định cụ thể như sau: Sau khi rút ống NKQ (chưa khởi động PCA); H₀ (Thời điểm bắt đầu khởi động PCA); H₁ (Sau khi khởi động PCA 1 giờ); H₂ (Sau khi khởi động PCA 2 giờ); H₆ (Sau khi khởi động PCA 6 giờ); H₁₂ (Sau khi khởi

động PCA 12 giờ); H₁₈ (Sau khi khởi động PCA 18 giờ); H₂₄ (Sau khi khởi động PCA 24 giờ).

Thang điểm VAS và cách đánh giá: Thang điểm VAS là thang điểm “Nhìn” dùng để đo mức độ đau của cơ thể bằng cách đo phản ứng tâm lý thông qua thị giác. Thang có điểm từ 1 (không đau) - 10 (đau dữ dội). Trong đánh giá đau, điểm VAS < 4 được gọi là giảm đau có hiệu quả; VAS ≥ 4 được coi là giảm đau chưa hiệu quả, BN cần được dùng thêm thuốc điều trị đau [4, 5].

* *Xử lý số liệu:* Các số liệu được xử lý thống kê và phân tích bằng phần

mềm SPSS 20. Các biến định lượng được thống kê dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$); các biến định tính dưới dạng tần số và tỷ lệ %. Phép kiểm T-student khi so sánh sự khác biệt trung bình của hai biến định lượng; phép kiểm Chi bình phương để so sánh sự khác biệt của các biến định tính.

3. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y Sinh học và được chấp thuận nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy, Thành phố Hồ Chí Minh (Quyết định số 48/PHPN-HĐ ngày 12/4/2021).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm người TNHT trong nghiên cứu.

Đặc điểm chung	Nhóm chung (n = 56)	Sau PM (n = 28)	Trong PM (n = 28)	p
Tuổi trung bình (năm)	45,5 ± 9,2 (28 - 67)	41,8 ± 8 (28 - 58)	49,2 ± 10 (30 - 67)	> 0,05
Cân nặng trung bình (kg)	59,05 ± 7,3 (45 - 80)	59,2 ± 7 (49 - 76)	58,9 ± 8 (45 - 80)	> 0,05
Không hút thuốc lá	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	> 0,05
Không say tàu xe	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	> 0,05

Bảng 2. Các đặc điểm liên quan đến gây mê.

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 56)	Sau PM (n = 28)	Trong PM (n = 28)	p	
ASA	I	33 (59,9%)	16 (57,1%)	17 (60,7%)	> 0,05
	II	23 (41,1%)	12 (42,9%)	11 (39,3%)	> 0,05
TG phẫu thuật trung bình (phút) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	200 \pm 39,15 (120 - 280)	200 \pm 39,56 (120 - 260)	200 \pm 38,75 (140 - 280)	> 0,05	
Lượng thuốc tiêu thụ trong quá trình gây mê					
Propofol (mg) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	127 \pm 26,13 (70 - 200)	130 \pm 25,76 (100 - 200)	124 \pm 28,54 (70 - 200)	> 0,05	
Fentanyl (mcg) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	232,5 \pm 36,23 (150 - 300)	228 \pm 37,14 (150 - 300)	237 \pm 35,12 (200 - 300)	> 0,05	
Rocuronium (mg) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	92,34 \pm 23,54 (60 - 150)	94,12 \pm 24,34 (60 - 170)	90,56 \pm 23,12 (60 - 150)	> 0,05	
Sugamedex (mg) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	100 \pm 0	100 \pm 0	100 \pm 0	> 0,05	
Thời gian rút NKQ (phút) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	21,75 \pm 6,1 (10 - 35)	21,4 \pm 6,2 (10 - 30)	22,1 \pm 6,1 (10 - 35)	> 0,05	

Bảng 3. Điểm VAS sau rút NKQ.

Điểm VAS	Nhóm chung	Sau PM	Trong PM	p
	(n = 56) n (%)	(n = 28) n (%)	(n = 28) n (%)	
2	1 (1,79%)	1 (3,57%)	0 (0%)	> 0,05
3	44 (78,57%)	24 (85,71%)	20 (71,43%)	
4	7 (12,50%)	1 (3,57%)	6 (21,43%)	
5	4 (7,14%)	2(7,14%)	2 (7,14%)	
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
$\bar{X} \pm SD$	3,37 \pm 0,6	3,14 \pm 0,6	3,36 \pm 0,6	

Sau rút NKQ, số người TNHT có điểm VAS < 4 là 45 (80,36%); số người có điểm VAS \geq 4 là 11 (19,64%). Hai nhóm PTNS trong và sau phúc mạc không có sự khác biệt về điểm đau VAS tại thời điểm này (p > 0,05).

Bảng 4. Điểm VAS tại các thời điểm sau mổ.

Thời điểm	Điểm VAS	Nhóm chung (n = 56)		Sau PM (n = 28)		Trong PM (n = 28)		p
		n	%	n	%	n	%	
H ₀	2	3	5,4%	1	3,6%	2	7,1%	> 0,05
	3	53	94,6%	27	96,4%	26	92,9%	
H ₁	2	10	17,9%	4	14,3%	6	21,4%	> 0,05
	3	46	82,1%	24	85,7%	22	78,6%	
H ₂	2	13	23,2%	4	14%	9	32%	> 0,05
	3	43	76,8%	24	86%	19	68%	
H ₆	2	13	23,2%	4	14%	9	32%	> 0,05
	3	43	76,8%	24	86%	19	68%	
H ₁₂	2	39	69,6%	16	57%	23	82%	> 0,05
	3	17	30,4%	12	48%	5	18%	
H ₁₈	2	33	58,9%	13	46%	20	71%	> 0,05
	3	23	41,1%	15	54%	8	29%	
H ₂₄	2	25	44,6%	10	39%	15	54%	> 0,05
	3	31	55,4%	18	61%	13	46%	

Điểm VAS của tất cả các BN sau phẫu thuật đều < 4; sự khác biệt về điểm VAS giữa 2 nhóm trong và ngoài phúc mạc không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 5. Lượng fentanyl tiêu thụ thêm qua sử dụng PCA và tổng lượng fentanyl sử dụng (mcg).

Thời điểm	Thuốc giảm đau	Nhóm chung (n = 56)	Sau PM (n = 28)	Trong PM (n = 28)	p
H ₀	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	0	0	0	
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	12,9 ± 3,0	9,8 ± 3,0	16 ± 3,0	> 0,05
H ₁	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	16,1 ± 1,4	10,3 ± 1,4	21,8 ± 1,5	< 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	29,2 ± 4,2	20,8 ± 4,3	37,6 ± 4,2	< 0,05
H ₂	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	29,5 ± 12	23,9 ± 12	35 ± 13	< 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	58,7 ± 29,8	44,5 ± 29,6	72,9 ± 30	< 0,05
H ₆	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	48,9 ± 14,5	45,4 ± 13,1	52,3 ± 18,2	> 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	107,3 ± 42,5	89,2 ± 41,3	125,3 ± 44,2	< 0,05
H ₁₂	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	58,9 ± 19,2	57,3 ± 20,2	60,5 ± 18,4	> 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	168 ± 59,4	147,5 ± 56,6	188,4 ± 61,4	< 0,05
H ₁₈	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	61,1 ± 20,2	58,14 ± 24,12	64,0 ± 18,5	> 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	229,0 ± 77,3	205,4 ± 76,2	252,6 ± 78,1	< 0,05
H ₂₄	Fentanyl tiêu thụ thêm (mcg)	60,2 ± 20,2	58,13 ± 23,23	62,2 ± 18,2	> 0,05
	Tổng tiêu thụ fentanyl (mcg)	288,9 ± 97,0	263,3 ± 97,1	314,5 ± 96,2	> 0,05

Tất cả các BN sau phẫu thuật đều phải dùng thêm fentanyl để giảm đau. Tổng lượng thuốc fentanyl phải dùng thêm có sự khác biệt giữa hai nhóm trong và ngoài phúc mạc tại các thời điểm H1, H2, H6, H12 và H18 (p > 0,05).

BÀN LUẬN

Tương tự như các nghiên cứu về chống đau khác trong phẫu thuật, chúng tôi đánh giá hiệu quả giảm đau đa mô thức được áp dụng trên người TNHT sau phẫu thuật lấy thận ghép dựa trên hai tiêu chí là điểm đau theo

thang điểm VAS (từ 0 - 10) và lượng fentanyl tiêu thụ thêm qua PCA [4, 5]. Theo kết quả tại bảng 3, điểm VAS trung bình của tất cả người TNHT ngay sau rút NKQ (thời điểm chưa khởi động PCA) là 3,25 ± 0,6; trong đó số người TNHT có điểm đau VAS < 4

(VAS = 2 hoặc 3) là 80,36% và $VAS \geq 4$ (VAS = 4 hoặc 5) là 19,64%. Điều này chứng tỏ mặc dù được tiến hành dưới PTNS với mức độ can thiệp tối thiểu, được dùng các thuốc giảm đau trong mổ và 30 phút trước khi kết thúc cuộc mổ (paracetamol và nefopam) nhưng đã có một tỷ lệ người TNHT xuất hiện đau ngay sau khi rút ống NKQ và cần phải sử dụng thêm thuốc giảm đau opioid. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng tại thời điểm này, giữa hai nhóm PTNS trong và sau phúc mạc không có sự khác biệt về mức độ đau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về hiệu quả và mức độ đau sau mổ của người TNHT tại các thời điểm sau mổ từ $H_0 - H_{24}$ được đánh giá thông qua điểm đau VAS (Bảng 4) cho thấy 100% các trường hợp người TNHT có điểm đau VAS = 2 hoặc 3. Điều này chứng tỏ hiệu quả giảm đau rất tốt của phương pháp giảm đau đa mô thức cho người TNHT sau PTNS. Nghiên cứu của Ewan Mc Nicol xem xét các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về giảm đau tĩnh mạch liên tục có kiểm soát của BN so với giảm đau opioid thông thường để điều trị đau sau phẫu thuật. Các phân tích tổng hợp được thực hiện về các kết quả bao gồm hiệu quả giảm đau được đánh giá bằng thang điểm VAS, mức tiêu thụ thuốc giảm đau, sự hài lòng của BN, thời gian nằm viện và các tác dụng phụ. Kết quả

ghi nhận 55 nghiên cứu với 2023 BN sử dụng PCA và 1838 BN thuộc nhóm đối chứng. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng PCA cung cấp khả năng kiểm soát cơn đau tốt hơn và sự hài lòng của BN hơn so với giảm đau thông thường theo đường tiêm 'khi cần thiết' [6].

Nghiên cứu của Savran-Karadeniz M đánh giá hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật của 40 BN cắt thận nội soi qua phúc mạc và sau phúc mạc. BN được truyền liên tục hỗn hợp dung dịch 0,1% bupivacain và 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ fentanyl tốc độ 5 mL/h qua đường ngoài màng cứng. Kết quả ghi nhận điểm số VAS khi nằm yên sau mổ 30 phút, 2 giờ, 6 giờ, 12 giờ, 18 giờ và 24 giờ không khác biệt giữa hai nhóm. Cả hai nhóm, điểm VAS cao nhất được ghi nhận vào thời điểm 0 và 1 giờ sau khi phẫu thuật, sau đó mức độ đau giảm dần và có cảm giác dễ chịu hơn từ giờ thứ 18 ở cả hai nhóm [7].

Như trong phần trình bày ở trên, nghiên cứu của chúng tôi so sánh điểm đau VAS tại các thời điểm sau mổ giữa hai nhóm PTNS sau và trong phúc mạc, ghi nhận hiệu quả giảm đau rất tốt trong nhóm nghiên cứu chung và không có sự khác biệt về mức độ điểm đau VAS giữa hai nhóm nghiên cứu. Để so sánh và đánh giá sâu hơn hơn giữa hai nhóm, chúng tôi theo dõi thêm lượng fentanyl được tiêu thụ thêm và

tổng liều fentanyl được sử dụng tại các thời điểm sau mổ. Ngoài lượng paracetamol và nefopam được sử dụng như nhau ở tất cả người TNHT, theo kết quả tại bảng 5 thì lượng fentanyl phải bổ sung trung bình trong 24 giờ cho người TNHT sau mổ nội soi lấy thận là 288,9mcg. Tại thời điểm H_0 , không có trường hợp nào sử dụng thêm liều fentanyl giảm đau, do đây là thời điểm sớm ngay sau giai đoạn chuẩn độ, các trường hợp có đau đã được bổ sung liều fentanyl cấp cứu trước đó. Tại các thời điểm H_1, H_2 có sự khác biệt rõ rệt về lượng fentanyl sử dụng qua PCA, trong nhóm PTNS sau phúc mạc sử dụng ít hơn đáng kể so với trong phúc mạc ($p < 0,05$). Tại thời điểm H_6, H_{12}, H_{18} lượng fentanyl qua PCA tiêu thụ trong nhóm PT sau phúc mạc ít hơn so với nhóm PT trong phúc mạc; tuy nhiên, sự khác biệt này không có nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên do lượng fentanyl bổ sung thêm tại thời điểm H_1, H_2 giữa hai nhóm có sự khác biệt nên tổng lượng fentanyl qua PCA tính từ khi bắt đầu trong nhóm PTNS sau phúc mạc vẫn thấp hơn PTNS trong phúc mạc ($p < 0,05$). Có thể là do PTNS trong phúc mạc lấy thận ghép có mức độ xâm lấn nhiều hơn, ảnh hưởng đến nhiều tạng trong ổ bụng nên sau mổ người TNHT thường có mức độ đau cao hơn so với PTNS sau phúc mạc [1,7].

Tác giả Chauhan (2018) thực hiện một nghiên cứu hồi cứu ngẫu nhiên có đối chứng ở 50 người TNHT cũng ghi nhận kết quả tương tự với nhóm PTNS sau PM có nhu cầu giảm đau ít hơn (186 - 51,07mcg so với 254 - 62,7mcg, $p = 0,000$) và thời gian hậu phẫu ngắn hơn (7 - 3 ngày so với 10,7 - 3,3 ngày, $p = 0,00$). Từ đó cho thấy rằng cách tiếp cận sau PM làm giảm đáng kể cơn đau sau phẫu thuật và nhanh chóng phục hồi khi so sánh với cách tiếp cận trong PM những người hiến thận được phẫu thuật nội soi cắt thận [8].

KẾT LUẬN

Phương pháp giảm đau đa mô thức sử dụng các thuốc giảm đau bao gồm paracetamol, nefopam và fentanyl đường tĩnh mạch BN tự điều khiển có hiệu quả giảm đau tốt, là một lựa chọn ưu việt trong thực hành lâm sàng, giúp bác sĩ gây mê kiểm soát đau ở người TNHT sau PTNS trong hoặc sau phúc mạc lấy thận ghép một cách hiệu quả, ít biến chứng.

Lời cảm ơn: Xin trân trọng cảm ơn Đảng uỷ, Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp, phòng Nghiên cứu khoa học, Khoa Dược - Bệnh viện Chợ Rẫy; PGS.TS. Thái Minh Sâm cùng tập thể anh, chị, em nhân viên Khoa Gây mê Hồi sức và khoa Ngoại tiết niệu, Bệnh viện Chợ Rẫy đã giúp đỡ chúng tôi tận tình trong quá trình thực

hiện đề tài. Chúng tôi xin cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu. Xin cảm ơn đối tượng nghiên cứu là những người tình nguyện hiến thận đã tham gia đầy đủ quy trình nghiên cứu, gián tiếp đóng góp thành công của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Châu Quý Thuận. Phẫu thuật nội soi sau phúc mạc cắt thận để ghép trên người cho sống tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Luận án Tiến sĩ y học*. 2012. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
2. Hinther A, Nakoneshny SC, Chandarana SP, Matthews TW, Hart R, Schrag C, Matthews J, McKenzie CD, Fick GH, Dort JC. Efficacy of Multimodal Analgesia for Postoperative Pain Management in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(6): 1266. DOI:10.3390/cancers13061266. PMID: 33809273; PMCID: PMC7999688.
3. Bộ y tế. Quy trình kỹ thuật ghép thận từ người cho sống (Ban hành kèm theo Quyết định số 43 /2006/QĐ-BYT ngày 29 tháng 12 năm 2006 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
4. Nguyễn Toàn Thắng. Đánh giá hiệu quả giảm đau sau phẫu thuật bụng và tác dụng không mong muốn của Fentanyl, Morphin, Morphin-Ketamin tĩnh mạch theo phương pháp BN tự kiểm soát. *Luận án Tiến sĩ y học*. 2016. Đại học Y Hà Nội.
5. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998; 86(1): 102-106. DOI:10.1097/0000539-199801000-00020. PMID: 9428860.
6. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 6: CD003348. DOI: 10.1002/14651858.CD003348.pub3.
7. Savran-Karadeniz M, Kisa I, Salviz EA, et al. Can surgical approach affect postoperative analgesic requirements following laparoscopic nephrectomy: Transperitoneal versus retroperitoneal? A prospective clinical study. *Arch Esp Urol*. 2017; 70(6): 603-611.
8. Neelam Chauhan, Deepesh Benjamin Kenwar, Navdeep Singh, Sarbpreet Singh, Ashish Sharma, Kunal Kapoor, and Sandeep Kumar. Retroperitoneal Single Port Versus Transperitoneal Multiport Donor Nephrectomy: A Prospective Randomized Control Trial. *Journal of Endourology*. 2018; 32(6): 496-501. <http://doi.org/10.1089/end.2017.0829>.

**BÁO CÁO ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG MỘT BỆNH NHÂN
SAI KHỚP KHUYỬ TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN CẤP 2 SỐ 4
VIỆT NAM THAM GIA LỰC LƯỢNG GÌN GIỮ HÒA BÌNH
LIÊN HỢP QUỐC TẠI PHÁI BỘ NAM SUDAN**

*Lê Quang Đạo^{1,2}, Vũ Minh Dương^{1,3}
Nguyễn Bá Ngọc², Lê Việt Anh^{1,4*}*

Tóm tắt

Sai khớp khuỷu gặp phổ biến hàng thứ hai trong các loại sai khớp. Tuy nhiên kể từ khi triển khai (tháng 10/2018), Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình Liên Hợp Quốc tại phái bộ Nam Sudan rất hiếm gặp bệnh nhân (BN) sai khớp khuỷu tới điều trị. Tháng 8/2022, tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4 (BVDC2.4), chúng tôi điều trị BN nam 32 tuổi bị ngã chống bàn tay trái xuống đất trong tư thế khuỷu tay duỗi, vào viện với biểu hiện đau, sưng nề, biến dạng và bất lực vận động khuỷu tay trái. BN không có biến chứng tổn thương mạch máu thần kinh, hình ảnh chụp X-quang không có gãy xương vùng khuỷu. BN được nắn chỉnh và bất động khớp khuỷu 3 tuần, sau đó được tập vận động phục hồi chức năng khớp khuỷu trái. Sau 6 tuần điều trị biên độ vận động khớp khuỷu trái đạt như tay phải.

Từ khóa: Sai khớp; Khớp khuỷu; Sai khớp khuỷu; Bệnh viện Dã chiến cấp 2.

**A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF ELBOW DISLOCATION
AT VIETNAM'S LEVEL 2 FIELD HOSPITAL ROTATION 4
IN UNITED NATIONS MISSION IN SOUTH SUDAN**

Abstract

The elbow joint is the second most dislocated joint. However, since its deployment (October 2018), Vietnam's Level 2 Hospital in South Sudan mission has rarely seen patients with elbow dislocation for treatment. In August 2022,

¹Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4 - Học viện Quân y

²Khoa Chấn thương chung và Vi phẫu - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

³Khoa Hồi sức nội - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

⁴Bộ môn - Khoa Phẫu thuật Lồng ngực - Bệnh viện Quân y 103 - Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Việt Anh (dr.levietanh@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 04/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.378>

in Vietnam's level 2 Field Hospital rotation 4, we treated a 32-year-old male patient who sustained a fall on an outstretched hand and presented with pain, swelling, deformity, and inability to move his left elbow. The patient had no complications of neurovascular damage, and the radiograph showed no fracture of the elbow. The patient was performed closed reduction and immobilized the elbow joint for 3 weeks, then was exercised to restore the function of the left elbow joint. After 6 weeks of treatment, the range of motion of the left elbow joint reached the same as the right side.

Keywords: Joint dislocation; Elbow joint; Elbow dislocation; Level 2 Field Hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sai khớp khuỷu ở người lớn gặp phổ biến hàng thứ hai sau sai khớp vai. Tỷ lệ hàng năm của các ca sai khớp khuỷu đơn giản và phức tạp là 6,1/100.000 [1]. Sai khớp khuỷu được phân loại gồm sai khớp khuỷu đơn giản hoặc phức tạp [2]. Sai khớp khuỷu đơn giản đặc trưng bởi không có gãy xương, trong khi sai khớp khuỷu phức tạp có liên quan đến gãy xương phạm khớp: Gãy chỏm xương quay, gãy mỏm vẹt. Sai khớp khuỷu xảy ra khi BN bị ngã chống bàn tay xuống đất trong tư thế khuỷu tay duỗi. Sai khớp khuỷu hay gặp thể ra sau, đầu trên hai xương cẳng tay bị kéo lên trên ở mặt sau đầu dưới xương cánh tay. Sai khớp khuỷu thể ra trước ít gặp hơn, với lực chấn thương lớn hơn thường kèm theo gãy mỏm khuỷu. Có thể gặp biến chứng tổn thương mạch máu thần kinh đi kèm

sai khớp khuỷu. Sai khớp khuỷu cần được nắn chỉnh sớm để hạn chế các biến chứng. Từ tháng 10/2018, Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam được triển khai tại phái bộ Nam Sudan, rất hiếm gặp các BN sai khớp khuỷu tới điều trị. Tháng 8/2022, tại BVDC2.4, chúng tôi có điều trị một BN. Chính vì vậy chúng tôi báo cáo: *Điều trị thành công một bệnh nhân sai khớp khuỷu tại Bệnh viện Dã chiến 2.4 Việt Nam ở phái bộ Nam Sudan.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

Lâm sàng: BN nam 32 tuổi, quốc tịch Ghana, chơi đá bóng bị ngã chống bàn tay trái xuống đất trong tư thế khuỷu tay duỗi đến khám tại BVDC2.4 sau tai nạn 01 giờ ngày 14/8/2022 với biểu hiện đau dữ dội, sưng nề và bất lực vận động khuỷu trái. BN đã được sơ cứu: Cố định tạm thời khớp khuỷu

trái ở tư thế của khớp hiện tại bằng nẹp Crame cánh - bàn tay và chườm mát quanh khớp khuỷu trái tại Bệnh viện dã chiến cấp 1 Ghana. Khám thực thể: Sưng nề, biến dạng khuỷu trái và bất lực vận động gấp duỗi khuỷu trái, đỉnh (mỏm khuỷu trái) của tam giác Hueter đảo ngược, đường Hueter thay đổi.

Chụp X-quang khớp khuỷu trái: Hình ảnh sai khớp khuỷu trái thể ra sau.

Chẩn đoán: Sai khớp khuỷu trái đơn giản thể ra sau.

Điều trị: BN được vô cảm bằng gây tê tại chỗ, nắn chỉnh kín, chụp X-quang khớp khuỷu kiểm tra kết quả nắn chỉnh. BN được cố định máng bột sâu mặt sau cánh - bàn tay trái, tư thế khuỷu trái gấp 90°, cẳng tay trái giữa hoàn toàn trong 3 tuần. Trong thời gian

cố định bột BN được hướng dẫn tập vận động thụ động. Sau khi bỏ bột BN được tập vận động phục hồi chức năng trong 2 tuần tiếp theo. Sau 6 tuần điều trị khớp khuỷu trái của BN vững, biên độ vận động đạt như tay phải: Gấp/duỗi khớp khuỷu đạt 150°/0°/0°, sấp/ngửa cẳng tay trái đạt 90°/0°/90°. X-quang khớp khuỷu trái: Không có bất thường.

Tái khám sau 3 tháng: BN không đau, quay trở lại công việc trước đây bình thường, có thể lao động nặng như mang vác, xách nặng bằng tay trái, chơi thể thao (bóng chày, cầu lông). Khớp khuỷu trái vững, biên độ vận động khớp: Gấp/duỗi đạt 150°/0°/0°, sấp/ngửa cẳng tay trái đạt 90°/0°/90°. X-quang khớp khuỷu trái: Không có bất thường.



Hình 1. Hình ảnh lâm sàng và X-quang khớp khuỷu trái sau chấn thương.

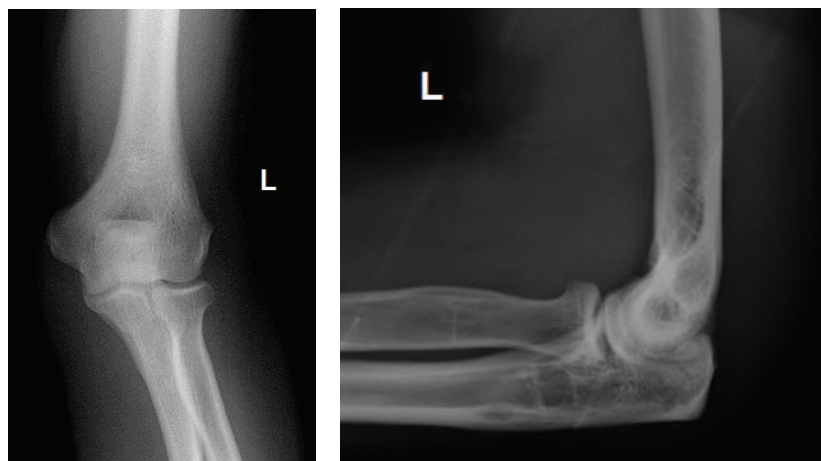
(Nguồn: BVDC2.4 Việt Nam)



X-quang thẳng X-quang nghiêng

Hình 2. Hình ảnh lâm sàng, X-quang sau nắn chỉnh, cố định bột.

(Nguồn: BVDC2.4 Việt Nam)



X-quang thẳng

X-quang nghiêng

Hình 3. Hình ảnh X-quang sau điều trị 03 tháng.

(Nguồn: BVDC2.4 Việt Nam)

BÀN LUẬN

1. Nguyên nhân và cơ chế chấn thương

Sai khớp khuỷu ra sau thường xảy ra khi BN bị ngã chống bàn tay xuống đất trong tư thế khuỷu tay duỗi. Lực chấn thương làm duỗi căng tay quá mức, làm đứt dây chằng trước và bên của khớp, mỏm vẹt bị trật xuống dưới và ra phía sau rỗng rọc [3].

BN chúng tôi điều trị là Quân nhân thuộc lực lượng Bộ binh Ghana, chơi đá bóng bị ngã chống bàn tay trái xuống đất trong tư thế khuỷu tay duỗi, có cơ chế chấn thương điển hình theo y văn mô tả. Bóng đá, bóng chuyền là các môn thể thao phổ biến sau giờ làm việc của các Quân nhân tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình Liên Hợp Quốc tại phái bộ UNMISS Nam Sudan, sân bóng là các sân đất nện không bằng phẳng, các quân nhân có nguy cơ gặp các tai nạn thể thao trong đó có sai khớp khuỷu.

2. Chẩn đoán

Trong phạm vi điều trị, trang thiết bị hiện có của BVDC2.4 Việt Nam, quá trình khai thác bệnh sử, khám khớp khuỷu cần tỉ mỉ và chụp X-quang khớp khuỷu đủ các tư thế để chẩn đoán xác định và tránh bỏ sót tổn thương.

Bệnh sử: Bệnh sử bao gồm các chi tiết về cơ chế chấn thương. Đã gặp chấn thương khuỷu tay trước đây chưa? Cần hỏi BN về các triệu chứng gợi ý tổn thương thần kinh: Cảm giác tê bì ở bàn tay, ngón tay.

Khám lâm sàng: Cần kiểm tra khớp khuỷu xem có bị sưng nề, biến dạng hoặc bầm tím không. Có thay đổi tương quan 3 mốc xương (mỏm khuỷu, mỏm trên lồi cầu và mỏm trên rỗng rọc) không. Kiểm tra khả năng gấp duỗi của khuỷu tay. Kiểm tra mạch quay, mạch trụ, khám chức năng vận động cảm giác vùng bàn tay, ngón tay để đánh giá có tổn thương mạch máu, thần kinh kết hợp không.

X-quang khớp khuỷu: Cần chụp các tư thế thẳng, tư thế nghiêng để xác định tổn thương sai khớp và có gãy xương kèm theo hay không.

Theo chúng tôi, việc chẩn đoán sai khớp khuỷu đơn thuần không khó. Chỉ cần dựa vào lâm sàng và X-quang quy ước: Chấn thương vùng khuỷu (trực tiếp hoặc gián tiếp), đau và sưng nề vùng khuỷu, bất lực vận động khớp khuỷu, mỏm khuỷu lên cao so với mỏm trên lồi cầu và mỏm trên rỗng rọc. Chẩn đoán xác định bằng chụp X-quang quy ước khớp khuỷu ở 2 tư thế thẳng và nghiêng. Bởi vậy với trang bị máy chụp X-quang quy ước đủ để chẩn đoán xác định sai khớp khuỷu.

3. Vấn đề sơ cứu

Khi có chấn thương nghi ngờ sai khớp khuỷu, không nắn chỉnh hoặc cố gắng cử động khớp, điều này có thể gây thêm các tổn thương cơ, dây chằng, mạch máu, thần kinh, thậm chí gãy xương vùng khuỷu. Người sơ cứu cần cố định tạm thời khớp khuỷu ở tư thế hiện tại của khớp bằng cách băng cố định cánh tay căng tay áp sát thân người, nếu có điều kiện thì cố định tạm thời khớp khuỷu bằng nẹp Crame cánh bàn tay uốn theo ý muốn hoặc nẹp tùy ứng tự tạo; chườm mát quanh khớp để giảm đau và giảm sưng nề; nhanh chóng đưa BN tới bệnh viện để khám và điều trị.

BN chúng tôi điều trị đã được sơ cứu tại Bệnh viện cấp 1 Ghana đúng theo nguyên tắc do đó chúng tôi không gặp các tổn thương xảy ra trong quá trình sơ cấp cứu.

4. Điều trị

Sai khớp khuỷu đơn thuần thể ra sau được thống nhất điều trị bằng nắn chỉnh và cố định bột cánh tay - bàn tay, tập phục hồi chức năng sau tháo bột [4].

* *Kỹ thuật nắn chỉnh (kỹ thuật Stimson)* [3]:

BN nằm ngửa, gây tê tại chỗ hoặc gây mê; luồn một băng vải vòng qua giữa cánh tay giao cho một người kéo lại, hoặc buộc vào 1 móc ở tường.

- Bước 1: Người phụ, tay phải nắm lấy ngón tay cái và tay trái nắm lấy các tay còn kéo thẳng theo trục cánh tay. Lực kéo tăng dần đủ để thắng lực của cơ nhị đầu, cơ cánh tay trước và cơ tam đầu.

- Bước 2: Người nắn dùng các ngón cái đẩy móm khuỷu và chỏm xương quay ra trước đồng thời các ngón tay giữa kéo đầu dưới xương cánh tay ra sau.

Sau khi nắn chỉnh cần kiểm tra mạch quay; khám thần kinh quay, trụ, giữa vùng bàn ngón tay để xác định sự cải thiện trong trường hợp có bất kỳ triệu chứng tổn thương mạch máu thần kinh kết hợp trước đó hoặc triệu chứng tổn thương có thể xuất hiện sau khi nắn chỉnh. Sau đó cố định máng bột sâu (bột rạch dọc) cánh - bàn tay, tư thế khuỷu gấp 90° , căng tay ngửa hoàn toàn, thời gian giữ bột thường là 3 tuần. Chụp X-quang khớp khuỷu tư thế thẳng, tư thế nghiêng để kiểm tra kết quả. Sau khi tháo bột cho BN tập phục hồi chức năng.

* *Phục hồi chức năng*: Theo Robinson P. M. và CS (2017), các bài tập được thực hiện ở tư thế nằm ngửa với vai gấp 90° , khép và xoay trung tính. Tư thế này giảm thiểu tác động của trọng lực, giảm lực hướng ra sau và cho phép cơ tam đầu hoạt động như một bộ phận ổn định của khuỷu tay. Hai bài tập được thực hiện: Sấp, ngửa căng tay chủ động có hỗ trợ và gấp,

duỗi khuỷu tay chủ động có hỗ trợ. Các giới hạn của chuyển động được xác định bởi khả năng chịu đựng của BN [5].

Nhiều tác giả báo cáo rằng bất động lâu hơn 3 tuần dẫn tới kết quả kém hơn về biên độ vận động của khuỷu tay [6, 7].

BN chúng tôi điều trị được nắn chỉnh kín khớp khuỷu trái, cố định bột 3 tuần và sau tháo bột được tập các bài tập phục hồi chức năng theo Robinson P.M. và CS, kết quả sau 6 tuần khớp khuỷu trái vững, gấp duỗi khớp khuỷu trái, sấp ngửa cẳng tay trái đạt biên độ như tay phải. Kết quả sau 3 tháng điều trị: Tái khám sau 3 tháng: BN không đau, quay trở lại công việc trước đây bình thường, có thể lao động nặng như mang vác, xách nặng bằng tay trái, chơi thể thao (bóng chuyền, cầu lông). Khớp khuỷu trái vững, biên độ vận động khớp: Gấp/duỗi đạt 150°/0°/0°, sấp/ngửa cẳng tay trái đạt 90°/0°/90°. X-quang khớp khuỷu trái: Không có bất thường.

KẾT LUẬN

Sai khớp khuỷu hiếm gặp tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam, Nam Sudan. Chẩn đoán sớm sai khớp khuỷu dựa vào lâm sàng và X-quang quy ước, điều trị bằng nắn chỉnh, cố định bột và tập vận động phục hồi chức năng mang lại kết quả tốt, hạn chế các biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Josefsson PO, Nilsson BE. Incidence of elbow dislocation. *Acta Orthop Scand*. 1986; 57(6):537-538.
2. Hildebrand K. A., Patterson S. D., King G. J. Acute elbow dislocations: Simple and complex. *Orthop Clin North Am*. 1999; 30(1):63-79.
3. Trần Đình Chiến, Nguyễn Thanh Dân. Một số sai khớp thường gặp. *Bệnh học Chấn thương chỉnh hình*. NXB Quân đội Nhân dân. 2006: 169-178.
4. Cho C. H., Kim B. S., Rhyou I. H. và cộng sự. Posteromedial elbow dislocations without relevant osseous lesions: Clinical characteristics, soft-tissue injury patterns, treatments, and outcomes. *J Bone Joint Surg Am*. 2018; 100(23):2066-2067.
5. Robinson P. M., Griffiths E., Watts A. C. Simple elbow dislocation. *Shoulder Elbow*. 2017; 9(3):195-204.
6. Mehlhoff T. L., Noble P. C., Bennett J. B. và cộng sự. Simple dislocation of the elbow in the adult. Results after closed treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 1988; 70:244-249.
7. Panteli M., Pountos I., Kanakaris N. K. và cộng sự. Cost analysis and outcomes of simple elbow dislocations. *World J Orthop*. 2015; 6:513-520.

**THÔNG BÁO LÂM SÀNG: ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT
VÀ KẾT QUẢ LẤY RUỘT HIỂN ĐỂ GHÉP QUA HAI TRƯỜNG HỢP**

Vũ Nhất Định¹, Nguyễn Trọng Hòe¹, Trần Doanh Hiệu^{1}*

Tóm tắt

Hội chứng suy ruột là tình trạng suy giảm chức năng của ruột một cách nghiêm trọng của đoạn dưới mức tối thiểu cần thiết cho sự tiêu hóa và hấp thu để đảm bảo nhu cầu dinh dưỡng và thể dịch của cơ thể. Khi suy ruột không hồi phục và không còn khả năng nuôi dưỡng ngoài thì biện pháp duy nhất để điều trị đó là ghép ruột. Ở Việt Nam chưa thực hiện ghép ruột, tuy nhiên các tiến bộ trong lĩnh vực ghép tạng gần đây cho thấy có thể triển khai ghép ruột tại Việt Nam nhằm đáp ứng nhu cầu điều trị trong nước. Xuất phát từ tình hình thực tiễn trên, Học viện Quân y đã được Bộ Khoa học và Công nghệ giao cho đề tài nghiên cứu cấp Nhà nước mã số ĐTĐL.CN-22/20 “*Nghiên cứu triển khai ghép ruột đơn thuần từ người cho sống*”. Trong khuôn khổ đề tài cấp nhà nước nói trên, chúng tôi tiến hành đề tài nhánh “*Nghiên cứu xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản ruột ghép từ người cho sống*”. Chúng tôi xin thông báo về quy trình kỹ thuật và kết quả lấy ruột ghép của hai trường hợp đã hiến ruột ghép trong đề tài cấp Nhà nước này.

Từ khóa: Kỹ thuật lấy ruột ghép; Người sống hiến ruột; Ghép ruột non.

**CASE REPORT: TECHNIQUES AND RESULTS OF SMALL BOWEL
HARVESTING FOR INTESTINAL TRANSPLANT WITH TWO CASES**

Abstract

Intestinal failure syndrome is a condition in which the bowel function is severely impaired below the minimal amount necessary for adequate digestion and absorption to satisfy body nutrient and fluid requirements. Intestinal transplantation is indicated for patients with irreversible intestinal failure and

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Doanh Hiệu (drtranhieu103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 04/4/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 05/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.341>

total parenteral nutrition (TPN) complications. In Vietnam, bowel transplantation has not been performed, but recent advances in organ transplantation show that it is possible to implement intestinal transplantation in the near future to meet the needs of treatment in the country. Therefore, Military Medical University was assigned a national-level research project by the Ministry of Science and Technology according to the decision code ĐTL.CN-22/20 "Research the isolated intestinal transplantation from living donors". Within this framework, we conducted the branch project "*Research on constructing surgical procedures for harvesting, washing and preserving small bowel graft from living donors*". This article will present the technical procedure and results of small bowel harvesting for intestinal transplant of two cases who had donated intestines in this national project.

Keywords: Technique; Small bowel harvesting; Living donor; Small intestinal transplant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng suy ruột là tình trạng suy giảm chức năng của ruột một cách nghiêm trọng của đoạn dưới mức tối thiểu cần thiết cho sự tiêu hóa, hấp thụ để đảm bảo nhu cầu dinh dưỡng và thể dịch của cơ thể. Hội chứng suy ruột có thể do mất đoạn ruột, rối loạn vận động ruột hoặc bệnh bẩm sinh của lớp biểu mô niêm mạc đường ruột [1, 2]. Trên thế giới, tỷ lệ mắc hội chứng ruột ngắn ở bệnh nhân (BN) nhi là 24,5 trường hợp trên 100 000 trẻ sinh ra [3]. Ở Việt Nam, tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 và 2 trong vòng hai năm có 51 BN nhi mắc hội chứng ruột ngắn [4] gây ra các biến chứng tử vong (56,9%), nhiễm khuẩn huyết (72,4%), có 33,3% tử vong trong giai đoạn hồi sức sau phẫu thuật. Vấn đề loại bỏ thời gian chờ ghép có tầm

quan trọng đặc biệt đối với các BN có hội chứng suy ruột. Đến tháng 7/2003, 173 BN đã được ghi vào danh sách ghép ruột ở Hoa Kỳ, trong đó có 131/173 (76%) là BN nhi và khoảng 65% có nhu cầu ghép gan/ruột kết hợp. Tỷ lệ tử vong trong danh sách chờ ghép đặc biệt cao ở trẻ em chờ ghép gan/ruột kết hợp (25 - 30%). Khi suy ruột không hồi phục và không còn khả năng nuôi dưỡng ngoài thì biện pháp duy nhất để điều trị đó là ghép ruột [1, 2, 5-7]. Trong 3 thập kỷ gần đây, nhờ những tiến bộ trong kỹ thuật ngoại khoa, điều trị chống thải ghép, ghép ruột đã có những phát triển vượt bậc. Mặc dù Việt Nam chưa thực hiện ghép ruột, các tiến bộ trong lĩnh vực ghép tạng gần đây cho thấy có thể triển khai ghép ruột tại Việt Nam nhằm đáp ứng

nhu cầu điều trị trong nước. So với nguồn cho chết não, ghép ruột từ nguồn cho sống có nhiều ưu điểm như rút ngắn thời gian chờ, phù hợp tối đa HLA, thời gian thiếu máu lạnh ngắn, mảnh ghép ruột tương thích tốt, vô khuẩn và phẫu thuật phiên [8]. Căn cứ vào tình hình thực tiễn trên, Bộ Khoa học và Công nghệ giao cho Học viện Quân y đề tài nghiên cứu cấp Nhà nước theo quyết định số ĐTĐL.CN-22/20 “Nghiên cứu triển khai ghép ruột đơn thuần từ người cho sống”. Từ đó, chúng tôi tiến hành đề tài nhánh “Nghiên cứu xây dựng quy trình phẫu thuật lấy, rửa và bảo quản ruột ghép từ người cho sống”. Chúng tôi xin thông báo diễn biến quy trình kỹ thuật và kết quả của hai ca lấy ruột non đơn thuần từ nguồn cho sống.

MÔ TẢ CA LÂM SÀNG

1. Mô tả lâm sàng

* *Trường hợp hiến ruột thứ nhất:*

L. T. E., 47 tuổi, tiền sử mổ mở cắt ruột thừa viêm đường MacBurney trước vào viện 05 năm, là mẹ đẻ của ca nhận ruột thứ nhất L. V. T, 26 tuổi (trước khi được phẫu thuật ghép ruột 1 tháng, BN bị hoại tử gần toàn bộ ruột non do tắc mạch, đã được phẫu thuật cắt đoạn ruột hoại tử dưới góc Treit 5cm, cách góc hồi manh tràng 15cm, nổi tận - bên; sau phẫu thuật, BN

thường xuyên đại tiện phân lỏng nên phải duy trì dinh dưỡng đường tĩnh mạch, tuy nhiên vẫn gây sút cân nhanh và có chỉ định ghép ruột). Người hiến thứ nhất được phẫu thuật lấy ruột ghép có thể trạng trung bình (cao 150cm; nặng 53kg; BMI 23,56); xét nghiệm máu có glucose: 4,48 mmol/L; protein: 84 g/L; albumin: 36 g/L; điện giải (natri 133 mmol/L; kali: 3,36 mmol/L). Các chỉ số chức năng tim, phổi, gan, thận, công thức máu, đông máu, vi sinh vật trong giới hạn bình thường. HLA có 3/6 locus hòa hợp gồm locus A, B, DR. Phản ứng chéo âm tính, nhóm máu ABO hòa hợp. Hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy ổ bụng: Không thấy bất thường.

* *Trường hợp hiến ruột thứ hai:*

N. M. S., tiền sử khỏe mạnh, hiến ruột cho anh trai ruột là N. M. D. 42 tuổi, có tiền sử từ năm 2007 BN trải qua các cuộc phẫu thuật: Cắt đoạn đại tràng do viêm loét, thủng đại tràng; cắt gần hoàn toàn ruột non do hoại tử tắc ruột chiều dài ruột non còn lại 80 cm; vì BN có hội chứng giả tắc ruột mạn tính, dẫn tới suy ruột không hồi phục. Người hiến thứ hai được phẫu thuật lấy ruột non với thể trạng cao 162cm, nặng 55kg, BMI 20,96; xét nghiệm máu có glucose: 5,13 mmol/L; protein: 77 g/L; albumin: 43 g/L; điện giải (natri 131 mmol/L; kali 3,72 mmol/L). Các

chỉ số chức năng tim, phổi, gan, thận, công thức máu, đông máu, vi sinh vật trong giới hạn bình thường. HLA có 3/6 locus hòa hợp gồm locus A, B, DR.

2. Đánh giá tình trạng mạch máu ruột ghép trước mổ

Hình ảnh cắt lớp đa dãy ổ bụng dựng hình mạch máu trước mổ cho thấy: Kích thước động mạch hồi manh kết tràng tràng (ICA) với đường kính và chiều dài lần lượt là 4,6 và 1,25mm; 3,5 và 9,4mm. Do đó, chúng tôi dự kiến lấy mảnh ghép từ động mạch chậu trong bên phải (RIIA) cho trường hợp thứ nhất vì đoạn mạch ghép bị bao phủ bởi mạc treo ruột do đó khi nối mạch sẽ gặp khó khăn, đặc biệt là khi xử lý các tai biến biến chứng liên quan đến quá trình nối mạch [9]. Đối với trường hợp nhận thứ hai vì ruột còn có hội chứng giả tắc ruột mạn tính và ruột mất chức năng không hồi phục, chúng tôi dự kiến cắt bỏ hoàn toàn ruột còn lại của bệnh nhân và dùng đoạn mạch SMA (Động mạch mạc treo tràng trên), SMV (Tĩnh mạch mạc treo tràng trên) của người nhận để nối, không phải nối dài thêm mảnh ghép mạch. Cả hai trường hợp hiến ruột đều có nhánh mạch đại tràng phải (*Hình 1*).

3. Quy trình phẫu thuật

Cả hai trường hợp được gây mê theo quy trình chung: BN nằm ngửa trên bàn mổ, gây mê nội khí quản, monitor

theo dõi gồm: ECG, SpO₂ (có hiển thị độ đau SPI), huyết áp không xâm nhập (NIBP), điện cực theo dõi độ mê Entropy trên trán, sensor theo dõi độ giãn cơ TOF ở tay phải, đặt đường truyền ngoại vi bằng kim 18G. Thân nhiệt được theo dõi ở thực quản và ở da vùng nách. Giữ ấm cơ thể bằng chăn hơi với máy thổi hơi ấm và đệm nước điều chỉnh nhiệt độ bằng máy điều nhiệt (duy trì nhiệt độ nước trong mổ từ 36 - 37°C). Chăn hơi được phủ lên ngực và các chi thể. Các điểm tỳ đè được đệm lót bằng các miếng silicon mềm. Hai chân được quấn tất với máy bơm áp lực ngắt quãng dự phòng huyết khối do nằm lâu.

- Thì 1: Bộc lộ ổ bụng

Mở bụng đường trắng giữa trên dưới rốn, từ mũi ức đến xương mu, đi qua các lớp cân cơ, mở mạc ngang, phúc mạc vào ổ bụng. Đánh giá tình trạng chung của các tạng trong ổ bụng, tình hình ruột non, đại tràng, gan mật tụy lách. Kéo đại tràng ngang lên trên bộc lộ góc trietz.

- Thì 2: Đánh giá tình trạng chung ổ bụng và ruột hiến

Đo chiều dài của ruột non từ góc trietz tới góc hồi manh tràng, xác định vị trí lấy ruột non là đoạn ruột cách góc hồi manh tràng 20cm lấy lên trên, dài ít nhất 200cm; và sau đó cắt mạc treo

ruột non hình chữ V, đỉnh hướng về mạch mạc treo tràng trên nuôi ruột, dưới chỗ chia ra nhánh đại tràng phải (RCA).

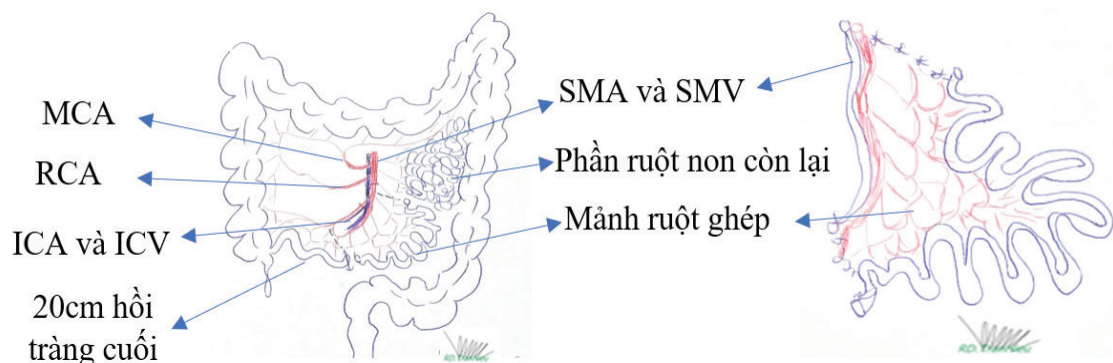
- Thi 3: Phẫu tích lấy ruột hiến

Phẫu tích cắt ruột ghép: Phẫu tích bóc lộ bó mạch hồi manh kết tràng (ICA), SMA, SMV, và RCA, di động toàn bộ mạc treo mảnh ghép ruột dự kiến lấy (Hình 2). Khi mảnh ghép đã sẵn sàng, và bên nhận đã chuẩn bị xong không gian ổ bụng để ghép mạch. Kẹp Bulldog động mạch ICA, đánh giá đoạn hồi tràng để lại không thiếu máu. Tiêm Heparin 70 mg/kg tĩnh mạch trước khi cắt mạch 5 phút. Xét nghiệm

đánh giá APTT, và tiến hành cắt mạch, các mạch nhỏ nuôi hồng hồi tràng dưới mức cắt SMA và SMV được buộc thắt lại trước khi cắt. Đặt mảnh ghép gồm ruột non và mạc treo, đầu tự do SMA, SMV vào khay nước lạnh 4°C và vận chuyển sang bàn rửa ruột ngay bên cạnh.

Ở ca hiến thứ nhất, do yêu cầu cần nối mạch nên sau khi đánh dấu vị trí lấy ruột, phẫu tích bóc lộ và lấy mảnh ghép động mạch chậu trong bên phải, chuyển cho bộ phận rửa và chuẩn bị mảnh ghép.

Phục hồi lưu thông tiêu hóa bằng nối hồng tràng - hồi tràng tận - tận hai lớp, đóng lỗ mạc treo bằng chỉ safil 3.0.



Hình 1. Hình vẽ sơ đồ phẫu tích lấy mảnh ruột non để ghép.

Hình 2. Hình vẽ mảnh ghép ruột non cùng mạch nuôi.

* MCA: Động mạch đại tràng giữa, RCA: Động mạch đại tràng phải, ICA và ICV: Động, tĩnh mạch hồi - đại tràng, SMA và SMV: Động tĩnh mạch mạc treo tràng trên.

- Thi 4: Kết thúc

Kiểm tra cầm máu, lau sạch ổ bụng, đặt dẫn lưu Douglas và đóng bụng 2 lớp.

4. Kết quả

* *Kết quả sớm hai trường hợp hiển ruột:*

Bảng 1. Đặc điểm mảnh ruột ghép.

Chỉ số	Người hiến 1	Người hiến 2
Vị trí lấy ruột	Ruột non cách góc hồi manh tràng 20 cm	
Chiều dài ruột ghép (cm)	200	200
Tổng chiều dài ruột non (cm)	650	550
Kích thước SMA (dài x rộng) (cm)	1,8 x 0,5	2,2 x 0,5
Kích thước SMV (dài x rộng) (cm)	Nhánh 1: 1,0 x 0,5 Nhánh 2: 1,0 x 0,4	2,1 x 0,5
Mảnh ghép tự thân (cm)	Mảnh ghép tự thân từ động mạch chậu trong bên phải 2,5 x 0,5	Không

Cả hai trường hợp đều lấy mảnh ghép ruột non có chiều dài 200cm; để lại 20cm hồi tràng cuối.

* *Kết quả theo dõi BN sau hai năm:*

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm máu của hai trường hợp hiển ruột sau hai năm.

Chỉ số	Người hiến 1	Người hiến 2
Hồng cầu (T/L)	5,91	5,02
Huyết sắc tố (g/L)	105	147
Huyết cầu tố (L/L)	0,33	0,43
Sắt huyết thanh (micromol/L)	6,4	18,60
Vitamin D (nmol/L)	85,09	45,05
Vitamin B12 (nmol/L)	334	159
Folate (ng/mL)	17,15	24,12
Ferritin (ng/mL)	18,9	356,80

Kết quả sau hai năm theo dõi, cả hai trường hợp hiển ruột đều có nồng độ vitamin B12 và ferritin cũng như folate trong giới hạn bình thường.

BÀN LUẬN

Đối với đặc điểm mảnh ruột ghép, chiều dài tự do của mạch ghép ngắn cũng là một trở ngại lớn khi ghép mạch, đặc biệt khi mạc treo dày, gây cản trở quá trình khâu nối, từ đó phải lấy thêm mảnh ghép mạch, làm tăng nguy cơ biến chứng cho cả bên hiến ruột và bên nhận, đặc biệt là tai biến, biến chứng liên quan tới mảnh ghép mạch. Trong ghép tạng, chiều dài cuống mạch của mảnh ghép đóng vai trò rất quan trọng không những ảnh hưởng đến thời gian ghép, còn ảnh hưởng đến tư thế của mảnh ghép mà có thể dẫn tới gập, xoắn, căng mạch gây thiếu máu mảnh ghép. Trong ghép ruột, chiều dài cuống mạch ghép di động là đoạn mạch tự do không có các mạch phụ và là nơi các cung mạch nhỏ đi ra (động mạch) và đi vào (tĩnh mạch). Ở ca nhận thứ nhất, dự kiến nối mạch SMA, SMV vào hệ thống mạch chủ dưới thận, do đó cần thiết phải làm dài mạch ghép với lý do ở trên chúng tôi đã đề cập. Ca nhận thứ hai, chúng tôi nối trực tiếp vào hệ thống mạch máu mạc treo tràng trên của ca nhận sau khi cắt bỏ hết ruột mất chức năng của BN.

Tình trạng chăm sóc BN ngay sau mổ và 1 năm sau mổ: Sau mổ 3 ngày cả hai BN được rút dẫn lưu ổ bụng, ăn cháo, tập vận động sớm, ăn cơm sau mổ 10 ngày, đại tiện phân lỏng 3 - 4 lần/ngày/6 tháng đầu, sau đó 1 - 2 lần/ngày và phân khuôn dần. Đại tiện trở lại bình thường sau mổ một năm.

Đánh giá kết quả của người hiến ruột sau hai năm, trường hợp hiến ruột là nữ bị thiếu máu nhược sắc, BN có bệnh kết hợp là rong kinh do u xơ tử cung, điều trị kéo dài 3 tháng, phải nút mạch. Sau mổ 2 năm, BN không còn rối loạn đại tiện, không còn các rối loạn tiêu hóa, và không có biểu hiện thiếu máu do thiếu vitamin B12. Việc lựa chọn vị trí ruột lấy hay đoạn ruột nào để lại có vai trò vô cùng quan trọng không chỉ ảnh hưởng tới kết quả ghép ở bên nhận mà còn cả ở bên cho. Về mặt sinh lý, hầu hết carbonhydrate và protein được hấp thu ở tá tràng và hồi tràng, còn hồi tràng hấp thu chất béo tan trong mật, các vitamin tan trong dầu và vitamin B12 (gắn với yếu tố nội sinh được tiết ra bởi dạ dày). Hầu hết dịch và điện giải được hấp thu ở hồi tràng và kết tràng. Bình thường, 2 - 3 lít dịch tiêu hóa và thức ăn và 7 - 9 lít dịch tiết được hấp thu hàng ngày ở

đoạn dưới của đường ống tiêu hóa [9, 10, 11]. Như vậy, để lại ít nhất 20cm đoạn cuối hồi tràng đảm bảo giữ lại được van Bohin, chức năng hấp thu vitamin B12 và các vitamin ở bên nhận, bên cạnh đó không được lấy quá 40% tổng chiều dài của ruột để tránh gây hội chứng ruột ngắn cho người hiến ruột. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Testa và CS [12], ở đây các ca hiến của chúng tôi có nồng độ vitamin B12 lần lượt là 334 và 159 nmol/L sau hiến tạng 2 năm; cũng phù hợp với giá trị 371 nmol/L của Testa.

KẾT LUẬN

Ghép ruột non là phương pháp mang lại sự sống cho những BN có hội chứng ruột ngắn. Kỹ thuật lấy ruột non để ghép theo mô hình ghép ruột non đơn thuần là một kỹ thuật an toàn và khả thi cho người hiến ruột khi thực hiện ở điều kiện y tế của Việt Nam. Điểm quan trọng của kỹ thuật là để lại ít nhất 20cm hồi tràng cuối và lấy không quá 40% chiều dài ruột để đảm bảo chức năng tiêu hóa của người hiến ruột.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Khoa học và Công nghệ trong đề tài độc lập cấp Quốc gia mã số: ĐTĐL.CN-22/20.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. DeLegge M. et al. Short bowel syndrome: Parenteral nutrition versus intestinal transplantation. Where Are We Today?. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007; 52(4):876-892.
2. Goulet O. et al. Intestinal transplantation. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2003; 70(9):737-742.
3. Muto M. et al. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients. *Surgery Today*. 2022; 52(1):12-21.
4. Nguyễn Thị Thu Hậu T. T. T. Đặc điểm hội chứng ruột ngắn sau phẫu thuật cắt ruột non ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi đồng 1 và 2 từ 01/01/2005 - 31/12/2007. *Y học TP. Hồ Chí Minh*. 2009; 13(1):134-141.
5. Jonathan Paul F. The role of intestinal transplantation in the management of intestinal failure. *Current Gastroenterology Reports*. 2001; 3(4):334-342.
6. Kaufman S. S. et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: A position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2001; 5(2):80-87.
7. Todo S. et al. Current status of intestinal transplantation. *Advances in Surgery*. 1994; 27:295-316.

8. Enrico Benedetti F. P. a. G. T. Living donor intestinal transplantation. *Intestinal Failure Diagnosis, Management and Transplantation*. Blackwell. 2008:262-267.
9. Jeejeebhoy K. N. Short bowel syndrome: A nutritional and medical approach, *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*. 2002; 166(10):1297-1302.
10. Kiela P. R. et al. Physiology of intestinal absorption and secretion. Best practice & research. *Clinical Gastroenterology*. 2016; 30(2):145-159.
11. Kim E. Barrett et al. Digestion, absorption, & nutritional principles. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 25, McGraw-Hill Education. 2016:475-492.
12. Testa G. et al. Living related small bowel transplantation: Donor surgical technique. *Annals of Surgery*. 2004; 240(5):779-784.

DIBENZOCYCLOOCTADIENE LIGNANS ISOLATED FROM THE ROOTS OF *SCHISANDRA CAULIFLORA* AND THEIR NITRIC OXIDE INHIBITION ACTIVITY ON LPS STIMULATED RAW 264.7 CELLS

Truong Thi Thu Hien^{1*}, *Do Thanh Tuan*², *Nguyen Thi Thu Hien*³
*Truong Duc Minh*⁴, *Vu Khanh Linh*⁴

Abstract

Objectives: To isolate and determine the chemical structure of some compounds from the roots of *Schisandra Cauliflora* and their inhibitory activity on nitric oxide production. **Methods:** The roots of *Schisandra cauliflora*, which were collected in Vinh Phuc in April 2022, were processed before being extracted and isolated to obtain compounds. Compounds structures were elucidated based on extensive spectroscopic analyses, including 1D- and 2D-nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), mass spectrometry (HR-ESI-MS), and CD spectra. The obtained compounds were evaluated for inhibitory activity on nitric oxide production on LPS stimulated RAW 264.7 cells. **Results and conclusion:** From the methanol extract of the roots of *Schisandra cauliflora*, three dibenzocyclooctadiene lignans were isolated, including *ananonin J*, *ananolignan F*, and *ananolignan C*. Their structures were elucidated. All the compounds inhibited nitric oxide productions on LPS stimulated RAW 264.7 cells with IC₅₀ values of 45.24 ± 1.46, 41.32 ± 1.45, and 48.71 ± 1.34 μM, respectively, compared to that of the positive control of dexamethasone (IC₅₀ 14.20 ± 0.54 μM). This is the first time these lignan compounds have been isolated from the roots of *Schisandra cauliflora*.

Keywords: *Schisandra cauliflora*; Nitric oxide inhibition activity.

¹Vietnam Military Medical University

²Thai Binh University of Medicine and Pharmacy

³Hanoi University of Mining and Geology

⁴Phenikaa University

*Corresponding author: Truong Thi Thu Hien (truonghientruong@gmail.com)

Date received: 25/5/2023

Date accepted: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.383>

INTRODUCTION

Plants of the genus *Schisandra* are often used in folk remedies where they are endemic. Different parts of the plant, such as roots, leaves, stems, and fruits, have been shown to have different effects and uses but are mainly used for liver protection, anti-inflammation, and strengthening the circulatory and digestive systems, etc. [1, 2].

Many studies of the genus *Schisandra* have published the isolation of many lignans and triterpenoids containing unique skeletons, such as the dibenzocyclooctadiene lignan and the schinortriterpenoid skeletons [3, 4, 5]. Due to its structural diversity and wide therapeutic application in traditional medicine, the genus *Schisandra* has received national and international research attention [5, 6].

In 2019, Vietnamese botanists announced that *Schisandra cauliflora* was a new species of the genus *Schisandra*, which was endemic to some northern provinces of Vietnam and rarely found outside those areas [7]. Therefore, the study of this new object will have new results on: *The chemical composition and biological activity leading to new research results, which is the basis for further studies.*

MATERIALS AND METHODS

1. Materials

The roots of *Schisandra cauliflora* were collected in Vinh Phuc in April 2022. Taxonomical authentication was done by a taxonomist, Dr. Bui Van Thanh, Institute of Ecology and Biological Resources, Vietnam Academy of Science and Technology (VAST). The voucher specimen was kept at the Institute of Ecology and Biological Resources, VAST, and Vietnam Military Medical University.

* *Chemicals and equipment:*

Lipopolysaccharides (LPS) from *Escherichia coli* of Sigma Chemical Co. (USA); Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM); fetal bovine serum (FBS) of Life Technologies, Inc. (USA); Sodium nitrite, sulfanilamide, N-1-naphthylethylene-diamine dihydrochloride, and dimethyl sulphoxide (DMSO) of Sigma Chemical Co. (USA); chemicals and solvents for chromatography of Sigma, GIBCO, Invitrogen, and Promega, etc. The cell line: RAW 264.7 was produced by Dr. Domenico Delfino, University of Perugia (Italy), and Prof. Dr. Chi-Huang, National Yang-Ming University (Taiwan).

Thin layer chromatography (TLC) performed on Aluminum TLC plate coated normal phase (DC-Alufolien 60 F254, Merck); reversed phase C-18 (150 μ m, Fujisilica Chemical Ltd). The spots were detected by spraying with an aqueous solution of H₂SO₄ 5%, followed by heating with a heat gun.

Column chromatography is conducted with the adsorbent normal phase and reversed phase. The particle size of the normal phase silica gel is 0.040 - 0.063mm (240 - 430 mesh, Merck), and reversed phase of YMC (30 - 50 μ m, Fujisilica Chemical Ltd).

Preparative high-performance liquid chromatography (HPLC) was run on an Agilent 1100 system, including a binary pump, autosampler, DAD detector, and semi-preparative HPLC column YMC sphere ODS H80 (4 μ m, 20 \times 250mm). The flow rate of the isocratic mobile phase was 3 mL/min. The compound was monitored at wavelengths 205, 230, 254, and 280nm. Ambient pressure chromatographic column (open column) was performed using silica gel, reversed-phase C-18, and diaion HP-20 resins as stationary phase.

Nuclear magnetic resonance (NMR): Measured on the Bruker AM500 of the Institute of Chemistry, VAST.

The high-resolution electrospray ionization mass spectrometry (HR-ESI-MS) was acquired on an Agilent 6530 Accurate Mass Q-TOF LC/MS of the Institute of Marine Biochemistry, VAST.

2. Methods

* *Extraction and isolation:*

The roots of *Schisandra cauliflora* were dried and pulverized to obtain 1.2kg dried powder, which was sonicated with methanol three times (10L and 2h each time) after removal of solvent to give methanolic residues.

The obtained residues (87g) were suspended with 1.0L of distilled water and then partitioned with dichloromethane. The dichloromethane extract obtained was removed from the solvent by distillation under reduced pressure to obtain a dichloromethane residue (21.2g) and an aqueous layer, respectively.

The dichloromethane fraction impregnated with silica gel and column chromatography with *n*-hexane/acetone gradient solvent system (20/1, 10/1, 5/1, 1/1) obtained four fractions denoted SL1- SL4. The SL4 fraction (2.3g) was isolated by reverse phase chromatography

column R-18 with the solvent system MeOH/H₂O (1/1) to obtain three fractions: SL4A, SL4B, and SL4C. The SL4A fraction was further isolated on a normal phase silica gel column with the solvent system *n*-hexane/EtOAc (10/1.2) to obtain compound 1 (5.6mg). The SL4B fraction was also further isolated by the normal phase chromatography column with solvent system *n*-hexane/EtOAc (10/1.3) to obtain compound 2 (6.8mg). The SL4C fraction was also further isolated by the normal phase chromatography column with *n*-hexane/EtOAc (10/1.25) solvent system, yielding compound 3 (7.2mg). The structures of the compounds were determined based on the methods of nuclear magnetic resonance (NMR) and high-resolution mass spectrometry (HR-ESI-MS).

** Method to determine the ability to inhibit NO production of macrophage RAW 264.7 cells:*

RAW 264.7 cells were cultured in DMEM medium with 2mM L-glutamine, 10mM HEPES, 1.0mM sodium pyruvate, and 10% fetal bovine serum (GIBCO) supplement. Cells were cultured after 3 - 5 days with the ratio (1:3) and cultured in a CO₂ incubator at 37°C, 5% CO₂.

RAW 274.7 cells were placed in a 96-well plate at a concentration of 2 x 10⁵ cells/well and incubated in an incubator at 37°C and 5% CO₂ for 24h. Next, the culture medium was removed and replaced with FBS-free DMEM for 3h. Cells were then incubated at different concentrations for 2h before being stimulated to produce NO factor by LPS (10 µg/mL) for 24h.

Negative controls were wells with no sample. The positive control was Dexamethasone (Sigma) at concentrations of 100, 20, 4, and 0.8 µg/mL.

Nitrite (NO₂⁻), which was considered as an indicator for NO generation, was determined using the Griess Reagent System (Promega Cooperation, WI, USA). The nitrite content was measured with a microplate reader at 540nm. The nitrite content of the sample was determined using a NaNO₂ standard curve and compared with a negative control (LPS), determined by the formula:

$$\% \text{ NO inhibition} = 100\% - \frac{C_{\text{NO sample}} \times 100}{C_{\text{NO LPS}}}$$

The test was repeated 3 times. The IC₅₀ value was determined using TableCurve 2Dv4 computer software.

RESULTS AND DISCUSSION

1. Structural identification of isolated compounds

Table 1. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral data for ananonin J (1).

No.	$\delta_C^{[8]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)	No.	$\delta_C^{[8]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)
1	151.0	150.8	-	17	15.4	16.2	1.02 (d, 7.5)
2	141.9	141.7	-	18	15.4	16.2	0.97 (d, 7.0)
3	152.9	152.7	-	1-OMe	61.1	60.9	3.59 (s)
4	111.0	111.9	6.82 (s)	2-OMe	61.2	60.8	3.90 (s)
5	133.7	133.5	-	3-OMe	56.3	56.1	3.92 (s)
6	81.1	80.8	5.75 (d, 8.5)	OCH ₂ O	102.0	101.5	6.00 (d, 1.5) 5.98 (d, 1.5)
7	38.7	38.4	2.10 (m)	1'	176.2	175.9	-
8	39.1	40.3	2.25 (m)	2'	40.5	40.3	1.74 (m)
9	80.6	80.0	5.80 (d, 4.0)	3'	26.8	26.6	1.23 (m); 1.39 (m)
10	133.9	132.8	-	4'	11.4	11.2	0.75 (t, 7.5)
11	101.7	101.7	6.40 (s)	5'	15.3	15.1	0.86 (d, 7.5)
12	148.7	148.4	-	1''	167.1	166.9	-
13	134.7	134.6	-	2''	127.7	127.6	-
14	138.0	137.8	-	3''	139.3	138.8	5.96 (m)
15	118.0	117.8	-	4''	16.0	15.7	1.84 (dd, 3.0, 7.5)
16	120.5	120.0	-	5''	20.4	20.1	1.57 (s)

^a)CDCl₃, ^b)125 MHz, ^c)500 MHz. *The NMR data of ananonin J [8].

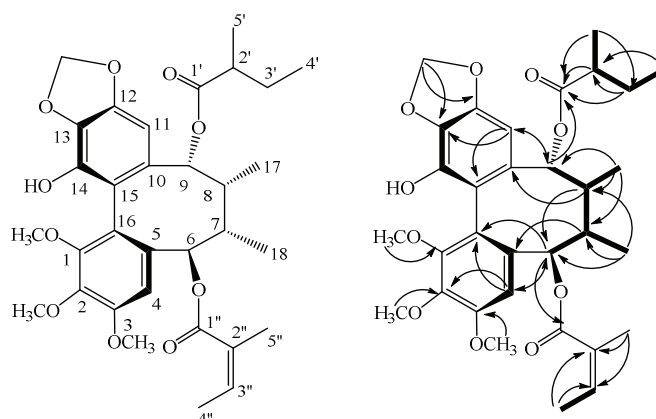


Figure 1. Structures and key HMBC and COSY correlations of compound 1.

Compound 1 was obtained as white powder, $n_D^{20} = +72.0$ (c 0.1, MeOH); ECD (0.3 mg/mL in MeOH) $\theta(\lambda)$: +3.56(216), -2.34(251) mdeg. Its molecular formula as C₃₂H₄₀O₁₀ was determined by the HR-ESI-MS ion peak at m/z 541.2057 [M+Na]⁺ (theoretical calculation for [C₃₂H₄₀O₁₀Na]⁺: 541.2049).

The 1D and 2D NMR spectra of compound 1 exhibited the presence of two CH groups connected to the oxygen atom [δ_C/δ_H : 80.8 (C-6)/5.75 (d, $J = 8.5$ Hz, H-6) and 80.0 (C-9)/5.80 (d, $J = 4.0$ Hz, H-9) and two CH groups other at [δ_C/δ_H : 38.4 (C-7)/2.10 (m, H-7) and 40.3 (C-8)/2.25 (m, H-8)]; with two methyl groups appearing as doublets at δ_C/δ_H 16.2/0.97 (d, $J = 7.0$ Hz) and 16.2/1.02 (d, $J = 7.5$ Hz); three methoxy groups (δ_C/δ_H 56.4/3.92, 60.8/3.90, 60.8/3.59); a hydroxy group; a dioxymethylene group (δ_C/δ_H 101.5/6.00

(d, $J = 1.5$ Hz) and 5.98 (d, $J = 1.5$ Hz); an Angeoyl group [δ 166.9 (C-1')/127.6 (C-2'')/138.8 (CH, C-3''), 5.96 (m, H-3'')/ 15.7 (C-4''), 1.83 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz), H-4'')/ 20.1 (C-5''), 1.57 (s, H-5''); and an isovaleryl group [δ_C/δ_H 175.9 (C-1')/40.3 (C-2'), 1.74 (H-2')/26.6 (C-3'), 1.23 and 1.39 (m, 2 H-3')/ 11.2 (C-4'), 0.75 (t, $J = 7.5$ Hz, H-4') and 15.1 (H-5'), 0.86 (d, $J = 7.5$ Hz, H-5'). The abovementioned data showed that compound 1 presented in the dibenzocyclooctadiene skeleton, which was the basic skeleton of compounds from the genus *Schisandra* [3, 4, 5, 6].

In the HMBC spectrum, H-11 interacted with C-9/C-12/C-13, H-9 with C-1', H-4' with C-2'/C-3', and H-5' with C-1'/C-2'/C-3', while dioxymethylene methylene protons at 5.98/6.00 correlated with C-12/C-13 indicating one 2-methylbutyryl group at C-9, and

the dioxygenated methylene group attached to C-12 and C-13. In addition, the HMBC correlations from H-4 to C-2/C-3/C-6/C-16, from H-6 to C-1'', from H-4'' to C-2''/C-3'', from H-5'' to C-1''/C-2''/C-3'', from methoxy group at 3.59 to C-1, from methoxy group at 3.90 to C-2, and from methoxy group at 3.92 to C-3, confirmed the location of one angeloyloxy group at C-6 and three methoxy groups at C-1, C-2, and C-3. Detailed analysis of the NMR data showed that compound 1 was quite similar to ananolin J [8].

The COSY spectrum also confirmed the interactions of H-6/H-7/H-8/H-9, H-7/H-18, H-8/H-17 as the structure of ananonin J. The NOESY interactions between H-9 and H-11, and H-6 and H-4 showed that H-9 had β configuration and H-6 had α configuration. The appearance of NOESY interactions between H-9 and H-7, H-18 and H-6, and H-17 and H-18 showed that two protons H-7 and H-8 both occupied the β position. Based on the above data, compound 1 was determined as ananonin J [8].

Table 2. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral data for ananolignan F (2).

No.	$\delta_C^{[9]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)	No.	$\delta_C^{[9]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)
1	151.9	151.9	-	15	121.4	121.5	-
2	141.3	141.5	-	16	123.3	123.3	-
3	151.5	151.6	-	17	16.7	16.7	0.96 (d, 7.0)
4	110.6	110.6	6.69 (s)	18	16.8	16.8	0.91 (d, 7.0)
5	131.3	131.3	-	1-OMe	60.1	60.1	3.58 (s)
6	80.9	81.0	5.70 (d, 8.5)	2-OMe	60.6	60.6	3.89 (s)
7	38.0	38.1	2.02 (m)	3-OMe	56.0	56.1	3.89 (s)
8	39.8	39.5	2.12 (m)	14-OMe	59.5	59.5	3.85 (s)
9	79.6	79.6	5.74 (d, 4.5)	OCH ₂ O	101.2	101.2	5.97 (d, 1.5) /5.99 (d, 1.5)
10	132.9	132.9	-				
11	102.3	102.4	6.44 (s)	1'	170.0	170.1	-
12	148.6	148.6	-	2'	20.6	20.6	1.57 (s)
13	136.2	136.2	-	1''	170.1	170.1	-
14	141.8	141.8	-	2''	20.9	21.0	1.79 (s)

^{a)}CDCl₃, ^{b)}125 MHz, ^{c)}500 MHz. *The NMR data of ananolignan F [9].

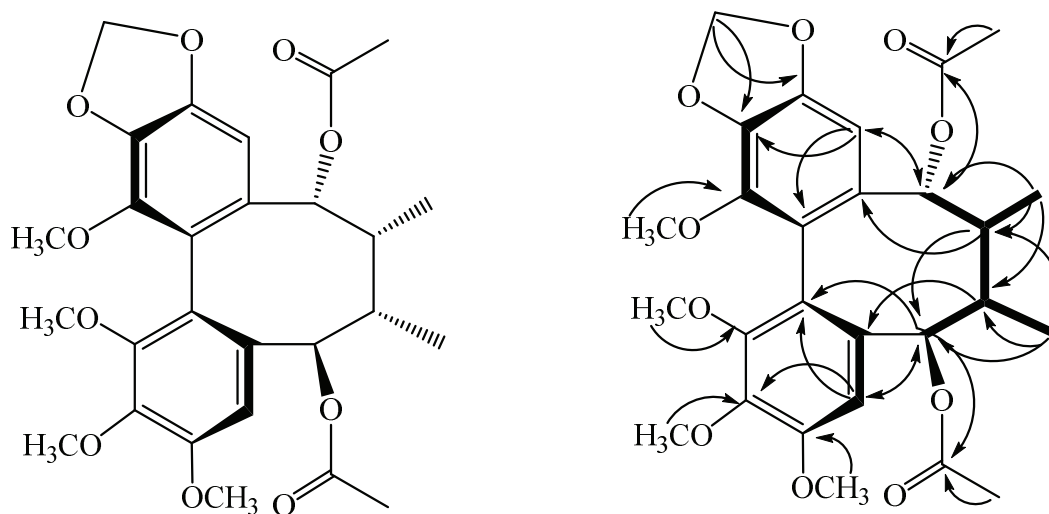


Figure 2. Structures and key HMBC and COSY correlations of compound 2.

Compound 2 was obtained as white powder, $n_D^{20} = +75.2$ (c 0.1, MeOH); ECD (0.3 mg/mL in MeOH) $\theta(\lambda)$: +3.45(216), -2.17(251). Its molecular formula as $C_{27}H_{32}O_{10}$ was determined by the HR-ESI-MS ion peak at m/z 539.1889 $[M+Na]^+$ (theoretical calculation for $[C_{27}H_{32}O_{10}Na]^+$: 539.1893).

The NMR spectra of compound 2 were similar to those of 1, except the 2-methylbutyryl group and angeloyloxy group, which were replaced by acetyl groups and additional signals due to one methoxy group. The location of acetyl groups at C-6 and C-9 was elucidated by the HMBC correlation from H-9 to C-1', H-2' to C-1', H-6 to C-1'', and H-2'' to C-1''. The location

of the methoxy group at C-14 was elucidated by the HMBC correlation from the methoxy group at 3.85 to C-14. The dioxymethylene group remained attached to C-12 and C-13, and the two acetoxy groups attached to C-6 and C-9. These positions were re-examined by HSQC and HMBC spectra.

Similar to compound 1, the interactions on the NOESY spectrum of H-17/H-18, H-11/H-9, between H-6/H-4, between H-18/H-6 showed H-6 along with two groups 7-CH₃ and 8-CH₃ all had α configuration, and H-7, H-8, H-9 all had β configuration.

The NMR spectral data of compound 2 was quite similar to ananolignan F. Thus, compound 2 was determined as ananolignan F.

Table 3. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral data for ananolignan C (3).

No.	$\delta_C^{[9]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)	No.	$\delta_C^{[9]}$	$\delta_C^{a,b}$	$\delta_H^{a,c}$ (J, Hz)
1	151.1	151.1	-	13	135.3	135.4	-
2	140.8	140.9	-	14	141.0	141.0	-
3	153.0	153.0	-	15	117.5	117.6	-
4	106.4	106.5	7.02 (s)	16	119.7	119.8	-
5	135.4	135.5	-	17	9.8	9.8	0.91 (d, 7.5)
6	72.6	72.6	4.71 (d, 2.0)	18	20.3	20.3	1.19 (d, 7.5)
7	43.6	43.7	2.16 (m)	1-OMe	60.6	60.6	3.66 (s)
8	41.6	41.7	2.04 (m)	2-OMe	61.0	61.0	3.90 (s)
9	83.8	83.5	4.58 (d, 10.5)	3-OMe	55.9	56.0	3.91 (s)
10	138.6	138.7	-	14-OMe	59.7	59.7	3.85 (s)
11	102.2	102.2	6.30 (s)	OCH ₂ O	101.2	101.2	5.97 (d, 1.5)
12	149.0	149.0	-				5.96 (d, 1.5)

^{a)}CDCl₃, ^{b)}125 MHz, ^{c)}500 MHz. *The NMR data of ananolignan C [9].

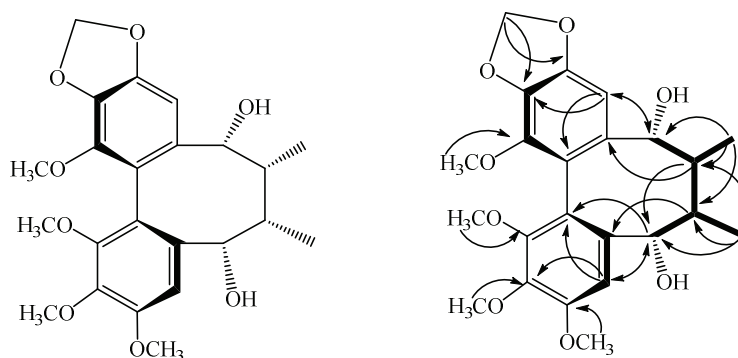


Figure 3. Structures and key HMBC and COSY correlations of compound 3.

Compound 3 was obtained as white powder, $n_D^{20} = -27.4$ (c 0.1, MeOH); ECD (0.3 mg/mL in MeOH) $\theta(\lambda)$: +3.78(216), -2.18(251); Its molecular formula as C₂₃H₂₈O₈ was determined by the HR-ESI-MS ion peak at m/z

455.1687 [M+Na]⁺ (theoretical calculation for [C₂₃H₂₈O₈Na]⁺: 541.2049).

Compound 3 also had spectra similar to those of 1 and 2, which indicated that compound 3 was the dibenzocyclooctadiene lignan compound.

Compared with compound 2, compound 3 has lost the signals of two acetoxyl groups at C-6 and C-9, and had all four methoxy groups and two methyl groups presented as doublets, indicating that four methoxy groups must bind to C-1, C-2, C-3, and C-14. Similar to compound 2, C-6 and C-9 were the only two hydroxy groups remaining with proton signals at δ 4.71 (d, $J = 2.0\text{Hz}$) and 4.58 (d, $J = 10.5\text{Hz}$), where these two protons had HSQC interactions with two carbons at δ 72.6

and 83.5, respectively. The configuration of protons H-6, H-7, H-8, and H-9 was determined by NOESY spectroscopy showed that they had the β configuration. The NMR spectral data of compound 3 was consistent with the published spectral data of ananolignan C [9].

Thus, compound 3 was determined to be ananolignan C. In addition, the HMBC interactions also further confirmed the structure of this compound [10].

2. Results of Inhibitory activity on the NO production in LPS activated RAW264.7 cells of compounds

Many dibenzocyclooctadiene lignans have been reported to exhibit anti-inflammatory activity [3, 4, 5, 6].

Table 4. Inhibitory activity on the NO production in LPS activated RAW264.7 cells.

Concentration (μM)	Compound 1		Compound 2		Compound 3		Dexamethasone (positive control)									
	% NO inhibition		% of cells survived		% NO inhibition		% of cells survived		% NO inhibition		% of cells survived					
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD				
100	98.14	5.13	98.21	1.65	96.54	4.35	98.12	0.22	97.54	4.74	96.00	6.52	89.54	1.96	86.51	2.15
20	23.18	1.34	100.00	2.45	25.43	0.78	99.78	2.32	21.23	0.51	99.98	0.21	52.50	1.65	93.71	1.87
4	13.54	0.99			8.08	0.19			9.04	0.17			39.59	1.56		
0.8	4.67	0.29			4.62	0.27			6.62	0.22			28.24	0.75		
IC ₅₀	45.24 \pm 1.46		-		41.32 \pm 1.45		-		48.71 \pm 1.34		-		14.20 \pm 0.54		-	

Therefore, compound 1 - 3 were evaluated for anti-inflammatory activity by their ability to inhibit NO production in LPS stimulated RAW 264.7 cells. The results showed that compound 1 - 3 were able to inhibit NO production with IC₅₀ values of 45.24 ± 1.46, 41.32 ± 1.45, and 48.71 ± 1.34 μM, respectively.

This result was consistent with published reports on inhibitory activity on nitric oxide production on LPS stimulated RAW 264.7 cells of lignans isolated from the genus *Schisandra* [3, 4, 5, 6].

CONCLUSION

From the methanol extract of *Schisandra cauliflora* roots, three dicycoactadiene lignan compounds were isolated, including ananonin J (1), ananolignan F (2), and ananolignan C (3). Their chemical structures were determined by 1D- and 2D- nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), mass spectrometry (HR-ESI-MS), and CD spectra.

All three compounds showed the potential of NO inhibition activity production, with IC₅₀ values of 45.24 ± 1.46, 41.32 ± 1.45, and 48.71 ± 1.34 μM, respectively, compared to that of the positive control of dexamethasone (IC₅₀ 14.20 ± 0.54 μM).

Acknowledgment: This research is funded by Vietnam National Foundation for Science and Technology Development (NAFOSTED), under grant number 104.01-2020.22.

REFERENCES

1. Võ Văn Chi. *Từ điển Cây thuốc Việt Nam*. Nhà Xuất bản Y học 2012. Tập 1.
2. Phạm Hoàng Hộ. *Cây cỏ Việt nam*. Nhà Xuất bản trẻ 1999. Tập 2.
3. Szopa A, Barnas M, Ekiert H, Phytochemical studies and biological activity of three Chinese Schisandra species (*Schisandra sphenanthera*, *Schisandra henryi* and *Schisandra rubriflora*): Current findings and future applications. *Phytochemistry Reviews*. 2019; 18: 109-128.
4. Yang S, Yuan C. Schisandra chinensis: A comprehensive review on its phytochemicals and biological activities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021; 14(9): 103310.
5. Opletal L, Sovova H, Bártlova M. Dibenzo[a,c]cyclooctadiene lignans of the genus Schisandra: importance, isolation and determination. *Journal of Chromatography B*. 2004; 812(1-2): 357-371.

6. Mai N T, Doan V V, Lan H T T, Anh B T M, Hoang N H, Tai B H, Nhiem N X, Yen P H, Park S J, Seo Y, Namkung W, Kim S H, Kiem P V. Chemical constituents from *Schisandra sphenanthera* and their cytotoxic activity. *Natural Products Research*. 2021; 35(20): 3360-3369.
7. Cuong N T, Hai D V, Hung N Q, Dat M H. *Schisandra cauliflora* (Schisandraceae), a new species from Vietnam. *Blumea - Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants*. 2019; 64(2): 183-185.
8. Yang J H, Zhang H Y, Du X, Wang W, Xiao W L, Wen J, Pu J X, Tang X C, Sun H D. New dibenzocyclooctadiene lignans from the *Kadsura ananosma*. *Tetrahedron*. 2011; 67(25): 4498-4504.
9. Yang J H, Zhang H Y, Wen J, Du X, Chen J H, Zhang H B, Xiao W L, Pu J X, Tang X C, Sun H D. Dibenzocyclooctadiene lignans with antineurodegenerative potential from *Kadsura ananosma*. *Journal of Natural Products*. 2011; 74(5): 1028-1035.
10. Su Yeon Oh, Young Hoon Kim, Deok Sung Bae, Byung Hun Um, Cheol Ho Pan, Chul Young Kim, Hee Ju Lee, Jae Kwon Lee. Anti-Inflammatory Effects of Gomisin N, Gomisin J, and Schisandrin C Isolated from the Fruit of *Schisandra chinensis*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2010; 74(2): 285-291.

**THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM SOLUBLE ST2
CONCENTRATION AND SOME CLINICAL AND SUBCLINICAL
INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

*Duong Hong Nien¹, Vu Xuan Nghia², Nguyen Xuan Tien³
Nguyen Van Hung⁴, Luong Cong Thuc^{4*}*

Abstract

Objectives: To investigate the level of serum soluble ST2 (sST2) and its association with some clinical and subclinical indices in patients with chronic heart failure (HF). **Methods:** A prospective cohort study was performed on 116 patients diagnosed with chronic HF at the Cardiology Department, Military Hospital 103, Hanoi and Cardiology Department, 19-8 Hospital - Ministry of Public Security, Hanoi, Vietnam, and 40 control patients at General Health Examination Department, Military Hospital 103, Hanoi from November 1, 2019 to September 30, 2022. Serum sST2 was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** The mean age (\pm standard deviation) of patients with chronic HF was 68.3 (\pm 15.9) years, with 57.8% of the total patients who showed their age was $>$ 65 years. The median serum sST2 level in the group of patients with chronic HF (median: 5.89 ng/mL) was significantly higher than those in the control group (median: 2.39 ng/ml) ($p < 0.05$). Serum sST2 level increased as LVEF decreased, with the highest level in HF with reduced EF patient group, followed by HF with mildly reduced EF, and HF with preserved EF groups. Serum sST2 level had a significant, positive correlation with heart rate in chronic HF patients. The serum sST2 level in the group of NYHA class IV was significantly higher than those in the group of NYHA class III and II ($p < 0.05$).

¹19-8 Hospital - Ministry of Public Security

²Military Central Hospital 108

³Military Institute of Preventive Medicine

⁴Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University

*Corresponding author: Luong Cong Thuc (lcthuc@gmail.com)

Date received: 13/6/2023

Date accepted: 28/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.402>

Conclusion: The level of serum sST2 increased in chronic HF patients. Serum sST2 level associated with left ventricular ejection fraction, and NYHA classification in chronic HF patients.

Keywords: Soluble suppression of tumorigenicity 2; Heart failure; NYHA classification.

INTRODUCTION

Heart failure is a complex clinical syndrome that results from either a structural or functional cardiac disorder that impairs the ability of the ventricle to fill or eject blood [1]. The American Heart Association (AHA) reported that the rate of HF in the United States was more than 6 million people, accounting for nearly 1.8% of the total population in 2021 [2]. In Vietnam, research on the prevalence of HF in the total population has been limited. However, based on both the total Vietnamese population and the prevalence of HF in Europe, an estimation of 360,000 to 1,8 million people with HF require treatment [3]. In addition, it was reported that the rate of HF is expected to increase significantly due to the availability of better diagnostic tools ensuring proper diagnosis [2]. Although HF treatment and prognosis have

improved with the current medical treatments, patients with HF are frequently hospitalized, and the survival rate is low. Therefore, new strategies to manage patients with HF are priority warranted.

In previous studies, biomarkers have been proven to be helpful in HF management, particularly soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2), which was suggested as a strong predictor of cardiovascular outcomes in both chronic and acute HF [4, 5]. Suppression of tumorigenicity 2 (ST2) is a member of the interleukin-1 receptor family biomarker and circulating sST2 concentrations, which are hypothesized to reflect cardiovascular stress and fibrosis. A study by Ky et al. (2011) found a robust, independent association between a single baseline measure of sST2 and adverse outcomes in chronic

HF [5]. Pascual-Figal et al. (2009) reported that the elevation of ST2 was associated with a high rate of sudden death [4]. However, in Vietnam, research on sST2 level was carried out in the general population, hypertension disease, and acute HF; however, there are not many studies on plasma ST2 in patients with chronic HF except a study by Le Khac Hiep et al. in 2020 [6]. The authors found that the sST2 level increased in a group of chronic HF with a higher NYHA grade, but only 58 cases were recruited in this study. Therefore, we conducted this study with a larger sample size to: Investigate serum sST2 concentration and its association with clinical and subclinical features in patients with chronic HF.

MATERIALS AND METHODS

1. Subjects

116 patients diagnosed with chronic HF were recruited at the Cardiology Department, Military Hospital 103, Hanoi, Vietnam, and Cardiology Department, 19-8 Hospital-Ministry of Public Security, Hanoi, Vietnam from

November 1st 2019 to September 30th 2022.

* *Inclusion criteria:* Patients aged \geq 18 years; patients diagnosed with chronic HF following the European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF 2012 [7]; patients agreed to join this study. The patient consent was obtained from individual participants included in this study.

* *Exclusion criteria:* Patients had comorbidity with other diseases affecting serum sST2 level, such as respiratory failure, acute HF, liver failure, bronchial asthma, autoimmune disease, electrolyte disorders, severe infection, etc. at the time of the study; patients did not agree to participate in the study.

A total of 40 healthy people who were examined at the general health examination, Military Hospital 103 were recruited at the same time as a control group. The criteria for the control group are as follows: Age \geq 18 years; participants were not

previously diagnosed with chronic or acute disease; participants agreed to join this study.

2. Methods

* *Study design:* A prospective cohort study.

* *Sample collection:* Convenient sampling method.

* *Study procedure:* The study was conducted according to the following steps:

- Collecting data: Data regarding patients, including age, sex, body mass index (BMI), heart rate, blood pressure, medical history, some biochemical indices (glucose, estimated glomerular filtration rate (eGFR), Na⁺, K⁺, Cl⁻, creatinine, NT-proBNP), hematological indices (hemoglobin (HGB), leukocytes, neutrophil), X-ray indices (cardiothoracic index, pulmonary congestion, pleural effusion) and heart ultrasound indices (ejection fraction, left ventricular end-diastolic volume, left atrial diameter).

- Quantification of serum ST2: An amount of 3mL of venous blood was collected to quantify the level of serum

sST2 according to ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Measurement of serum sST2 level was performed in the molecular physiology laboratories of the Department of Pathophysiology, Vietnam Military Medical University

- Data analysis: SPSS 22.0 statistical software was used for data analysis. Continuous variables are represented by the mean and standard deviation (\pm SD) and percentages (%). The level of serum sST2 was log transformation (base e) to improve normality. Comparison of quantitative variables with normal distribution using the independent sample T-test and the Pearson rank correlation coefficient was used for analyzing relationships between serum sST2 level (continuous variable) and some clinical and subclinical indices (continuous variables).

3. Ethics

Written informed consent was obtained from all patients participating in this study.

RESULTS

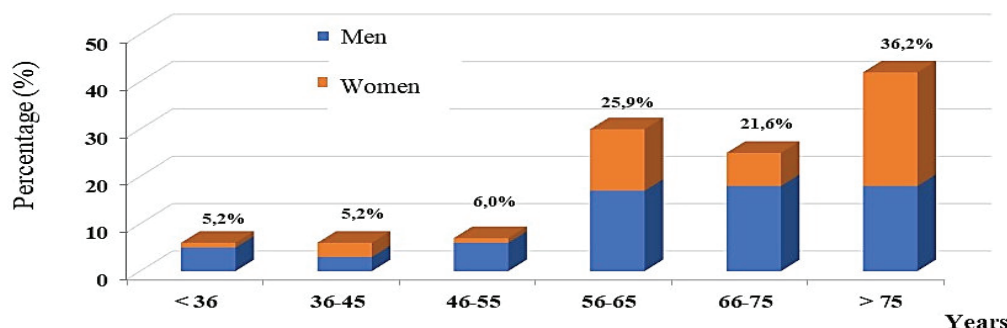


Figure 1. Distribution of age in patients with chronic heart failure (n = 116).

The mean age (\pm SD) of the chronic HF patients was 68.3 (\pm 15.9) years, with 57.8% of the total patients who showed their age was $>$ 65 years. There were 67 male patients out of 116 patients, accounting for 57.8%. The proportion of male patients was higher than those of female patients, but the difference did not reach statistically significant ($p = 0.071$). The mean age of male patients was 65.3 \pm 15.8 years, which was significantly lower as compared with the mean age of women, which was 72.3 \pm 15.3 years ($p < 0.05$) (Figure 1).

Table 1. The concentration of serum sST2 in the study subject.

	Patients with chronic HR			Control group		
	n	Median	[IQR1; IQR3]	n	Median	[IQR1; IQR3]
Total	116	5.89	[3.97; 11.47]	40	2.39	[1.96; 3.79]
Male patients	67	5.83	[3.31; 12.6]	23	3.05	[1.94; 4.45]
Female patients	49	5.9	[4.25; 10.90]	17	2.36	[1.96; 3.36]

n: Number of patients, IQR: Interquartile Range.

Table 1 displays the median serum sST2 in chronic HF patients. The median [IQR1; IQR3] of serum sST2 level in the total chronic HF patients was 5.89 [3.97; 11.47] ng/mL, which was significantly higher than those in the control group (median [IQR1; IQR3]: 2.39 [1.96; 3.79] ng/mL). The median serum sST2 level for the male and female chronic HF patients was 5.83 and 5.9 ng/mL, respectively. No significant difference was observed in the median serum sST2 level between male and female chronic HF patients (Table 1).

Table 2. Correlations between Log (sST2) level and some clinical and subclinical indices using Pearson rank correlation coefficient.

Clinical and subclinical indices	r	p
Age	0.104	0.266
BMI	-0.030	0.747
Heart rate	0.189	0.042
Systolic pressure blood	-0.027	0.771
Diastolic pressure blood	-0.001	0.992
Hematological indices		
HGB	-0.022	0.814
Leukocytes	-0.038	0.683
Neutrophil	-0.082	0.383
Biochemical blood indices		
Glucose	0.009	0.925
eGFR	0.025	0.788
Na ⁺	-0.035	0.708
Creatinine	-0.128	0.170
Cholesterol	0.010	0.912
Heart ultrasound indices		
Left ventricular ejection fraction	-0.179	0.054
Left ventricular end-diastolic volume	0.141	0.134
Left atrial diameter	0.004	0.996

r: pearson's rank correlation coefficient, HGB: hemoglobin, BMI: body mass index, eGFR: estimated glomerular filtration rate

The level of serum sST2 was positively and significantly correlated with the heart rate ($r = 0.189$, $p < 0.05$). There were no significant correlations between

the serum sST2 level and hematological, biochemical, and heart ultrasound indices found in the present study (*Table 2*).

Table 3. Comparison of serum sST2 level between different groups of related factors in chronic heart failure patients using independent sample T-test.

Factors		n	Log(sST2)	p	
Causes of heart failure	Coronary artery disease	Yes	49	1.77 ± 0.82	0.712
		No	67	1.82 ± 0.76	
	Hypertension	Yes	84	1.98 ± 0.76	< 0.001
		No	32	1.32 ± 0.62	
	Cardiomyopathy	Yes	6	1.92 ± 0.91	0.688
		No	110	1.79 ± 0.78	
	Valvular Heart Disease	Yes	32	1.91 ± 0.66	0.339
		No	84	1.75 ± 0.82	
	Cardiac arrhythmias	Yes	58	1.81 ± 0.69	0.827
		No	58	1.78 ± 0.87	
	Diabetes	Yes	24	1.90 ± 0.60	0.480
		No	92	1.77 ± 0.82	
	Dyslipidemia	Yes	13	1.64 ± 0.89	0.430
		No	103	1.82 ± 0.77	
NYHA	II	20	1.19 ± 0.74		
	III	63	1.73 ± 0.68	0.004*	
	IV	33	2.30 ± 0.68	< 0.000*	
Left ventricular ejection fraction	≤ 40%	43	2.05 ± 0.76		
	41 - 49%	46	1.69 ± 0.82	0.034**	
	≥ 50%	27	1.57 ± 0.65	0.008***	

NYHA: New York Heart Association classification; BMI: body mass index.

*: as compared with NYHA class II

** : as compared with LVEF ≤ 40%

***: as compared with LVEF 41 - 49%

Table 3 shows the results of comparisons of serum sST2 level among different groups of related factors using an independent sample T-test. The serum sST2 level in the group of NYHA class III and IV were significantly lower than those in the group of NYHA II ($p < 0.05$). There was no significant difference among different groups of causes of HF and comorbidity disease in the present study ($p > 0.05$) (Table 3). Since the significant correlation between the serum sST2 level and LVEF, we compared the serum sST2 level among different groups of LVEF and found that a significant decrease of the serum sST2 was observed in groups with $LVEF \leq 40\%$ when compared with those in group with $LVEF 41 - 49\%$, and in groups with $LVEF \geq 50\%$ when compared with those in group with $LVEF 41 - 49\%$ ($p < 0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

In this study, we found that the mean age of participants was 68.3 (± 15.9) years. The result was consistent with a previous report by Lichtenauer et al. (2017) [8], but it was inconsistent with previous reports by

Ky et al. (2011) or Le Khac Hiep et al. (2020) [4, 6]. Ky et al. (2011) reported that the mean age of chronic HF patients was 56.3 ± 14 years [4], which was lower than that in our study. This may be explained by the fact that the study by Ky et al. performed in a developed country is suggested to have better management of HF in the population. In contrast, a higher age (74.95 ± 13.86 years) was observed in a report by Le Khac Hiep et al. on Vietnamese chronic HF patients in 2019 [6]. These suggest that the health management to decrease the rate of HF in elderly people may be improved in Vietnam. In addition, in this study, the rate for female HF patients was higher than that for male HF patients. It was reported that the increased rate of HF was associated with increasing age [2]. Since women showed higher average life expectancy than men, an increased risk of HF was found in older women, which might lead to the imbalance of gender rate in this study.

The median serum sST2 level was recorded as 5.89 ng/mL in the chronic HF patients and 2.39 ng/mL in healthy people in this study. In an investigation of 891 HF patients, Bayes-Genis et al.

(2013) reported the mean serum sST2 level was 38.1 ng/mL [9]. Le Khac Hiep et al. (2020) reported that the level of serum sST2 in healthy people was 2.3 ng/mL [6], which was much lower than those in HF patients in the present study and the report by Bayes-Genis et al. (2013) [9]. Since increased serum sST2 level and IL33 are associated with fibrosis, remodeling, and myocardial inflammation, increased IL33 has cardioprotective effects, such as reducing myocardial fibrosis and hypertrophy, preserving ejection fraction, and improving survival. The sST2 is a receptor that inhibits beneficial cardioprotective effects of IL-33. The source of sST2 is derived mainly from cardiomyocytes and fibroblasts in the myocardium. Under the effect of stretching, fibrosis, inflammation, and remodeling of the myocardium, the production of sST2 increases, which might lead to an increase in the serum sST2 concentration in HF patients.

In this study, our results also showed that the serum sST2 level was inversely and significantly correlated with LVEF in chronic HF patients. Although the assessment of left

ventricular function does not provide all regional movement in the heart, it shows the ability of the left ventricle to contract. In the case of the contractility of the left ventricular muscle decreases, which might partly reflect severe damage in the structure, such as dilation or fibrosis in the heart. Moreover, the right ventricular ejection fraction has been reported to be associated with serum sST2 in the previous study [6]. So, we will have a plan to analyze the right ventricular indices and serum sST2 level in chronic HF patients in the future. Moreover, we did not find any significant association between serum sST2 level and some biochemical and hematological indices, particularly eGFR. Consistent results were observed in the previous studies in Vietnam [6] and another country [9]. These support the hypothesis that serum sST2 is eliminated by various pathways other than the kidney. However, the number of subjects in the present study is small. Therefore, another study with a larger number of HF patients should be performed to investigate relationships between serum sST2 level and other hematological and biochemical indices.

In addition, we found that increased serum sST2 level in chronic HF patients caused by hypertension, which was a consistent result with a previous report by Ky et al. (2011) [4]; however, it was inconsistent with the previous report by Le Khac Hiep et al. (2020) [6]. The author reported that there was no significant difference in serum sST2 level in different groups of hypertension, type 2 diabetes disease, and valvular heart disease in HF patients [6]. It may be due to different times under high blood pressure and different classification of hypertension in chronic HF patients between our study and previous study. Because prolonged high blood pressure will lead to hypertrophy, fibrosis, and gradually leading to heart failure and is associated with an increase in serum sST2 level. In our study, there were no patients in the group of NYHA class I, and a significant increase in serum sST2 level was observed in the NYHA class IV and class III groups compared to the NYHA II group. In a study by Silvio Quick et al. (2015), they also reported a positive correlation between serum sST2 level and NYHA class ($r = 0.22$; $p = 0.002$) [10]. These

results indicate that increased serum sST2 level relate to increasing NYHA class.

CONCLUSION

The median serum sST2 level in patients with chronic HF was 5.89 ng/mL with IQR [1 - 3] from 3.97 to 11.47 ng/mL. The level of serum sST2 was positively and significantly correlated with heart rate. Increased serum sST2 level related to increasing NYHA class in chronic HF patients. Increased serum sST2 level related to reduced LVEF class in chronic HF patients.

Acknowledgements: The author would like to thank all patients who participated in this study and the medical staff in Cardiology Department, Military Hospital 103, Hanoi, for their enthusiastic collaboration.

REFERENCES

1. McDonagh TA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2021; 42(36):3599-3726.
2. Bozkurt B, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical data standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Heart Failure). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2021; 14(4):e000102.
3. Nguyễn Lâm Việt, et al. Khuyến cáo của Hội Tim Mạch Quốc Gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim: Cập nhật 2015.
4. Pascual-Figal DA, et al. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(23):2174-2179.
5. Ky B, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011; 4(2):180-187.
6. Lê Khắc Hiệp. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nồng độ ST2 huyết thanh hòa tan ở bệnh nhân suy tim mạn tính. Luận văn bác sĩ chuyên khoa II. 2020. Học viện Quân y.
7. Members ATF, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012; 33(14):1787-1847.
8. Lichtenauer M, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *European Journal of Internal Medicine*. 2017; 44:31-38.
9. Bayes-Genis A, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2013; 19(11):768-775.
10. Quick S, et al. Soluble ST2 and myocardial fibrosis in 3T cardiac magnetic resonance. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2015; 49(6):361-366.

THẺ LỆ GỬI BÀI ĐĂNG TRONG TẠP CHÍ Y - DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Tạp chí Y - Dược học quân sự xuất bản 9 số/năm, đăng tải các công trình nghiên cứu, các bài tổng quan về y dược học quân sự, y sinh học và y xã hội học, những thông tin Y - Dược học trong nước và quốc tế, thông tin về nghiên cứu và đào tạo.

I. Một số yêu cầu về bài đăng công trình nghiên cứu khoa học.

1. Bài gửi đăng công trình nghiên cứu khoa học chưa đăng ở bất kỳ tạp chí quốc gia nào.

2. Các thuật ngữ thống nhất theo từ điển Bách khoa Việt Nam.

3. Bài gửi đăng đánh máy bằng tiếng Việt, rõ ràng, cách dòng, một bài không dài quá 7 trang khổ A4, kể cả bảng biểu và tài liệu tham khảo. Các danh từ tiếng Việt nếu dịch từ tiếng nước ngoài viết kèm theo tiếng nước ngoài. Các chữ viết tắt phải có chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt.

4. Trình tự các mục trong bài:

a) Đầu đề.

b) Họ và tên tác giả: Không ghi học hàm, học vị, chức danh. Có ghi chú đơn vị công tác của từng tác giả ở cuối trang thứ nhất bài báo.

c) Nội dung:

Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh, bao gồm mục tiêu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu, kết quả và kết luận (khoảng 250 từ). Ghi từ khóa tiếng Việt và tiếng Anh.

Đặt vấn đề: bao gồm cả phần mục tiêu nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu và bàn luận.

Kết luận.

Tài liệu tham khảo.

Chỉ sử dụng những bảng, biểu, hình ảnh cần thiết và phải có chú thích rõ. Mỗi bài viết không quá 5 hình. Cuối bài phải nêu rõ xuất xứ của công trình, làm tại đâu, thời gian.

Tài liệu tham khảo (không quá 10 tài liệu và phải mang tính cập nhật) sắp xếp theo thứ tự xuất hiện trong bài báo. Tài liệu tham khảo ghi theo thứ tự sau: Họ tên tác giả, tên cuốn sách (bài báo), tên tạp chí, năm xuất bản, tập, số và trang tài liệu tham khảo

Dùng font Unicode.

5. Mỗi tác giả đứng tên đầu của bài báo chỉ được đăng tối đa một bài trong một số.

6. Bài gửi đăng không trả lại bản thảo.

7. Cuối mỗi bài báo, tác giả ghi số điện thoại cá nhân và địa chỉ email của người chịu trách nhiệm chính.

II. Đối với các bài tổng quan, thông tin, bài dịch.

- Đối với các bài tổng quan cần có đầy đủ các tài liệu tham khảo và nguồn số liệu đã được trích dẫn trong bài. Tác giả bài tổng quan ghi rõ chức danh, học hàm, học vị, chuyên ngành, cơ quan và hội chuyên khoa ở phần ghi chú cuối trang đầu tiên của bài tổng quan. Bài tổng quan cũng được đánh máy trên khổ A4 và không dài quá 7 trang kể cả biểu bảng và tài liệu tham khảo.

- Các thông tin, bài dịch cần ghi rõ xuất xứ của nguồn dữ liệu. Đối với bài dịch cần chụp toàn văn bài báo tiếng nước ngoài gửi kèm theo bản dịch.

*** BÀI VIẾT XIN GỬI VỀ TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ - HỌC VIỆN QUÂN Y**

SỐ 160 ĐƯỜNG PHÙNG HƯNG, HÀ ĐÔNG - HÀ NỘI

ĐIỆN THOẠI: 069. 566. 520 HẶC GỬI THEO ĐỊA CHỈ EMAIL: tcydhqs@vmmu.edu.vn

