

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 48, N^o8 - 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 HDBT: 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

MỤC LỤC

	Trang
1 Bước đầu nghiên cứu đặc điểm một số yếu tố nguy cơ và biến thể gen ở người bệnh huyết khối tĩnh mạch não <i>Nguyễn Minh Tuấn, Nguyễn Văn Hương Võ Hồng Khôi, Nguyễn Thị Trang</i> Initial study on risk factors and genetic variants associated with cerebral venous thrombosis	5
2 Thiết lập quy trình tinh sạch và nuôi cấy tăng sinh khối tế bào giết tự nhiên phân lập từ máu ngoại vi bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt <i>Nguyễn Trọng Phúc, Phùng Thế Hải, Nguyễn Hoàng Phương Nguyễn Ngọc Tuấn, Hoàng Trung Kiên, Lê Việt Đỗ Anh Tuấn, Lê Văn Đông, Đỗ Khắc Đại</i> A protocol for purification and expansion of peripheral blood natural killer cells derived from prostate cancer patients	16
3 Đánh giá giá trị của kỹ thuật điện di huyết sắc tố trong sàng lọc người mang gen Thalassemia <i>Nguyễn Thị Hồng Hạnh, Nguyễn Bá Tùng Trần Danh Cường, Nguyễn Ngọc Sơn Phạm Quang Anh, Nguyễn Thị Trang</i> Assessment of the value of chromophore electrophoresis technique in screening Thalassemia carriers	26
4 Mối liên quan giữa khả năng y tế cơ sở và lâm sàng với thời gian đến viện ở bệnh nhân nhồi máu não <i>Đỗ Đức Thuần, Vũ Mai Quỳnh, Phạm Ngọc Thảo</i> The relationship between basic and clinical medical capacity and hospital admission time in patients with cerebral infarction	37

	Trang
5	45
Ca lâm sàng sốt thần kinh sau chấn thương tuỷ sống	
<i>Nguyễn Thanh Nga, Nguyễn Thành Bắc, Nguyễn Trung Kiên</i>	
<i>Nguyễn Quang Huy, Phạm Văn Công, Lê Đăng Mạnh</i>	
<i>Trần Văn Tùng, Nguyễn Đắc Khôi, Nguyễn Thị Kiều Diễm</i>	
Case study: Neurological fever after spinal cord injury	
6	51
Đánh giá kết quả điều trị ngoại trú bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính - Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ	
<i>Lê Hữu Kiên, Nguyễn Quang Ân, Phạm Kim Liên</i>	
Assessment of the chronic obstructive pulmonary disease outpatient treatment outcome at CMU - Phu Tho Provincial Lung Hospital	
7	62
Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và kết quả điều trị bệnh sốt rét tại Bệnh viện dã chiến cấp 1 Việt Nam tại Phái bộ Unisfa (Abyei)	
<i>Nguyễn Thị Thanh Hải, Nguyễn Thị Hồng Quyên</i>	
<i>Lê Quang Đạo, Lưu Anh Thơ, Phạm Văn Hùng</i>	
<i>Nguyễn Sỹ Tuấn, Bùi Thị Thu Trang</i>	
Epidemiological, clinical characteristics and treatment results of patients with malaria at Vietnam's level 1 Field Hospital at Unisfa Mission (Abyei)	
8	72
Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm tụy cấp ở bệnh nhân tăng triglyceride	
<i>Hồ Chí Thanh, Inkhamphanh Bounthong, Nguyễn Huy Thông</i>	
Clinical and paraclinical characteristics of acute pancreatitis with hypertriglyceridemia	
9	82
Đánh giá khả năng ghi nhớ nội dung tuyên truyền về bệnh đột quỵ não của người chăm sóc chính	
<i>Kiều Văn Khương, Nguyễn Văn Đức, Đặng Phúc Đức</i>	
Evaluation of the primary caregivers' ability to retain information about stroke	

		Trang
10	Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân COVID-19 <i>Phạm Ngọc Thảo, Đỗ Đức Thuận, Cao Hồng Duyên</i> <i>Lê Thị Vân Trang, Trần Thị Phương Loan, Kiều Văn Khương</i> Clinical characteristics and sleep disorder factors in COVID-19 patients	91
11	Đánh giá kết quả vi phẫu điều trị giãn tĩnh mạch tinh tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn giai đoạn 2020 - 2022 <i>Nguyễn Minh An</i> Result of microsurgery of varicocele patients at Saint-Paul General Hospital in the period of 2020 - 2022	99
12	Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng <i>Nguyễn Quang Huy, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Trung Kiên</i> Mortality prognosis value of the serum GFAP concentration in severe traumatic brain injury patients	110
13	Correlation between intrahepatic cccDNA and serum HBV pgRNA in treatment-naïve chronic hepatitis B patients <i>Do Thi Le Quyen, Ho Huu Tho</i> <i>Nguyen Dinh Ung, Hoang Tien Tuyen</i>	120
14	Prediction of functional outcomes in supratentorial intracerebral hemorrhage patients treated with stereotactic computed tomographic-guided aspiration and recombinant tissue plasminogen activator <i>Dang Hoai Lan, Nguyen Trong Yen</i> <i>Vu Van Hoe, Nguyen Thanh Bac</i>	131
15	The post-operative analgesic effectiveness of a nefopam and fentanyl mixture in patients undergoing spinal fusion surgery <i>Nguyen Duy Anh, Tran Hoai Nam, Nguyen Ngoc Thach</i> <i>Truong Van Khuong, Trinh The Nam, Vu Anh Dung</i>	142

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ BIẾN THỂ GEN Ở NGƯỜI BỆNH HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NÃO

*Nguyễn Minh Tuấn¹, Nguyễn Văn Hương¹
Võ Hồng Khôi^{1,2}, Nguyễn Thị Trang^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở người bệnh (NB) huyết khối tĩnh mạch não (HKTMN). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 NB ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ tĩnh mạch não tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 7/2023. Sử dụng kỹ thuật Real-time PCR để xác định một số biến thể gen liên quan đến HKTMN. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $43,76 \pm 12,376$; tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới là 8 tuổi; tỷ lệ nam và nữ là tương đương nhau. Kháng đông lupus, tăng homocystein máu và dùng thuốc tránh thai là các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Chưa ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A; đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C có tỷ lệ lần lượt là 31,5% và 40,7%. **Kết luận:** Nghiên cứu này đóng góp thông tin quan trọng về yếu tố nguy cơ và tỷ lệ xuất hiện của các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở NB HKTMN. Để hiểu rõ hơn về đặc điểm của yếu tố nguy cơ trong quần thể người Việt Nam, cần thực hiện thêm các nghiên cứu mở rộng.

Từ khóa: Yếu tố nguy cơ; Huyết khối tĩnh mạch não; Đông máu; Biến thể gen.

INITIAL STUDY ON RISK FACTORS AND GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS**Abstract**

Objectives: To describe some risk factors and genetic variants related to blood coagulation in patients with cerebral venous thrombosis. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 54 patients whose ages ≥ 18 ,

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang (trangnguyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 22/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.480>

were diagnosed with cerebral venous thrombosis by magnetic resonance venography at Bach Mai Hospital and Hanoi Medical University Hospital from June 2022 to July 2023. The Real-time PCR technique was applied to detect some genetic variants associated with cerebral venous thrombosis. **Results:** The average age was 43.76 ± 12.376 ; the average age of the male group was 8 years older than that of the female group; the male/female ratio was equal. Lupus anticoagulant, hyperhomocysteinaemia, and oral contraceptive drugs were risk factors accounting for the highest percentages of 24.1%, 22.7%, and 20.4%, respectively. Mutations in the factor V Leiden and factor II G20210A genes were unrecorded. while mutations in the MTHFR C677T and A1298C genes were 31.5% and 40.7%, respectively. **Conclusion:** This study provides important information on risk factors and the prevalence of gene variants related to blood coagulation in patients with cerebral venous thrombosis. To better understand the characteristics of risk factors in the Vietnamese population, more extensive studies are required.

Keywords: Risk factors; Cerebral venous thrombosis; Blood coagulation; Genetic variant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch não là thuật ngữ chỉ hiện tượng tắc nghẽn hoặc hạn chế dòng máu trong các tĩnh mạch não, bao gồm cả hệ thống tĩnh mạch sâu và các tĩnh mạch vỏ não. HKTMN có thể gây ra đột quỵ não, đặc biệt ở người trẻ tuổi. Với tỷ lệ từ 0,5 - 1% trong các trường hợp đột quỵ yêu cầu nhập viện, tỷ lệ tử vong xấp xỉ 5%, và nguy cơ mắc tình trạng tàn tật suốt đời lên tới 20% [1], HKTMN có ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của NB. Thêm vào

đó, thống kê cho thấy số lượng ca mắc mới HKTMN gia tăng từng năm [2], đặt ra thách thức rất lớn đối với hệ thống y tế.

Dù đã có nhiều nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ liên quan đến HKTMN, nhưng vẫn còn một tỷ lệ từ 13 - 25% các trường hợp không thể xác định nguyên nhân cụ thể [3]. Đặc biệt, trong những năm gần đây, vai trò quan trọng của yếu tố di truyền đã được nhấn mạnh hơn trong việc hiểu rõ quá trình phát triển của HKTMN. NB mang các đột biến gen gây ra tình trạng tăng

đồng nặng đòi hỏi sử dụng các loại thuốc chống đông đường uống trong thời gian dài.

Vì vậy, để tìm hiểu sâu hơn về vai trò của các đột biến gen trong việc gây ra nguy cơ HKTMN và từ đó xác định phương pháp chẩn đoán và điều trị hiệu quả hơn, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả một số yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu ở NB HKTMN.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 54 NB được chẩn đoán xác định HKTMN điều trị tại Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai và Đơn vị Nội Thần kinh, Khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 7/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB ≥ 18 tuổi; NB được chẩn đoán xác định mắc HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ mạch não 1,5 Tesla; NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB có nhồi máu não, nhồi máu chảy máu não do tắc động mạch não kèm theo; NB có

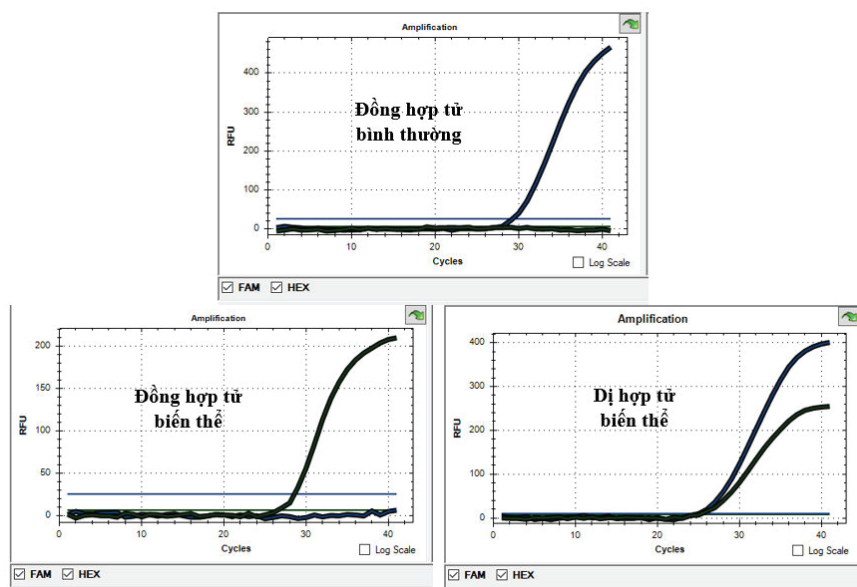
chảy máu não do vỡ dị dạng mạch máu não kèm theo.

2. Phương pháp nghiên cứu

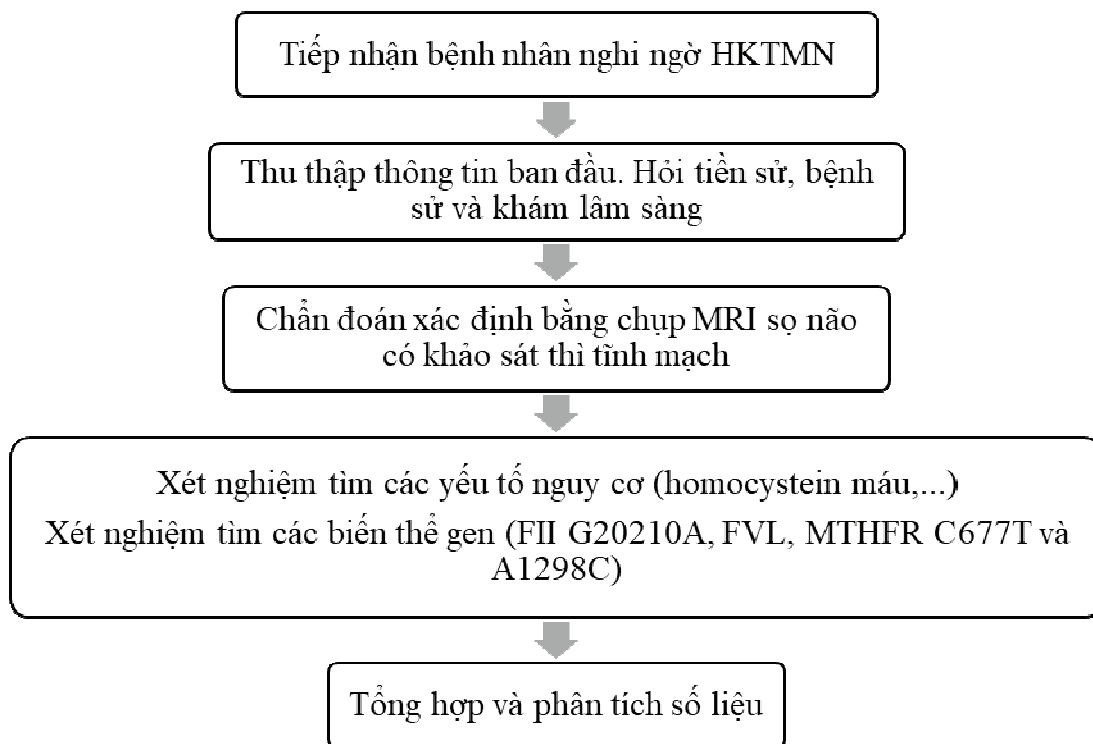
* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 ca bệnh được chẩn đoán HKTMN.

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình nghiên cứu:* NB được thu thập các thông tin chung cũng như các thông tin về tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Sau khi được chẩn đoán xác định mắc HKTMN, NB được chỉ định làm xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân và xét nghiệm tìm biến thể gen liên quan đến HKTMN. Mẫu máu của NB được tách chiết DNA và đánh giá độ tinh sạch, tiếp đó kỹ thuật real-time PCR được thực hiện bằng bộ kit Folyat (gồm Tag polymerase và hỗn hợp phản ứng chứa các môi cần thiết với 2 đầu dò là HEX và FAM) đạt chuẩn IVD của hãng Lytech (Nga), cuối cùng phần mềm trên máy CFX96 (BioRad) sẽ tự động đọc và phiên giải kết quả; kết quả được hiện thị trên máy như sau: 11 (wild type) là đồng hợp tử bình thường, 12 (heterozygote) là dị hợp tử biến thể và 22 (mutant) là đồng hợp tử biến thể.



Phiên giải kết quả trên máy CFX96.



Quy trình nghiên cứu.

* Xử lý và phân tích số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp nhận thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và thông qua Hội đồng tại Trường Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 4027/QĐ-ĐHYHN ngày 29/9/2022).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB, trong đó có 50 NB tại Bệnh viện Bạch Mai và 4 NB tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, thu được kết quả như sau:

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung.

Nhóm tuổi	Số NB n (%)		
	Nam giới n = 26 (48,1)	Nữ giới n = 28 (51,9)	Tổng số n = 54 (100)
18 - 30	3 (5,6)	5 (9,3)	6 (14,8)
31 - 40	5 (9,3)	10 (18,5)	15 (27,8)
41 - 50	8 (14,8)	11 (20,4)	19 (35,2)
51 - 60	5 (9,3)	1 (1,9)	6 (11,1)
≥ 60	5 (9,3)	1 (1,9)	6 (11,1)
Tuổi trung bình	47,88 ± 12,981	39,93 ± 10,632	43,76 ± 12,376
Khoảng tuổi	25 - 73	19 - 74	19 - 74

Trong số 54 NB, tỷ lệ nam và nữ lần lượt là 48,1% và 51,9%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 43,76 ± 12,376; trong đó, tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 74. Tuổi trung bình của nhóm NB nam là 47,88 ± 12,981 và nhóm NB nữ là 39,93 ± 10,632, tuổi trung bình của nhóm NB nam cao hơn NB nữ có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,018 < 0,05$, độ tin cậy 95%.

2. Các yếu tố nguy cơ HKTMN**Bảng 2.** Tương quan yếu tố nguy cơ HKTMN ở cả hai giới.

Yếu tố nguy cơ	Nam n (%)	Nữ n (%)	Tổng n (%)	p
Kháng đông lupus	9 (34,6)	4 (14,3)	13/54 (24,1)	0,081
Tăng homocystein máu	3 (23,1)	2 (22,2)	5/22 (22,7)	0,684
Dùng thuốc tránh thai đường uống	-	11 (39,3)	11/54 (20,4)	-
Tiền sử huyết khối tĩnh mạch	3 (11,5)	4 (14,3)	7/54 (13)	0,543
Vô căn [#]	3 (11,5)	3 (10,7)	6/54 (11,1)	0,629
Thiếu hụt antithrombin III	2 (8,3)	3 (13,)	5/47 (10,6)	0,666
Thiếu hụt protein C	3 (12,)	2 (8,3)	5/49 (10,2)	0,520
Nhiễm trùng thần kinh trung ương	3 (11,5)	2 (7,1)	5/54 (10)	0,663
Thiếu hụt protein S	0 (0)	2 (18,2)	2/22 (9,1)	0,476
Bệnh tuyến giáp	1 (3,8)	3 (10,7)	4/54 (7,4)	0,612
Thiếu máu	2 (7,7)	2 (7,1)	4/54 (7,4)	0,666
Kháng thể kháng cardiodipin	2 (7,7)	2 (7,1)	4/54 (7,4)	0,666
Nhiễm trùng đầu mặt cổ	3 (11,5)	0 (0)	3/54 (6)	0,105
Kháng thể kháng nhân (ANA)	0 (0)	3 (10,7)	3/54 (5,6)	0,237
Tiền sử sảy thai/ nạo hút thai	-	3 (10,7)	3/54 (5,6)	-
Mang thai	-	3 (10,7)	3/54 (5,6)	-
Chấn thương sọ não	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481
Hội chứng thận hư	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481
Thời kỳ hậu sản	-	1 (3,6)	1/54 (1,9)	-
U màng não	1 (3,8)	0 (0)	1/54 (1,9)	0,481

[#]Đã bao gồm các yếu tố nguy cơ: Đột biến V Leiden, đột biến yếu tố II và biến thể gen MTHFR C677T

Trong các yếu tố nguy cơ HKTMN, kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Có 11,1% số NB chưa tìm được yếu tố nguy cơ gây bệnh nào. Không

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ ở cả hai giới (ngoại trừ những yếu tố nguy cơ đặc trưng cho giới gồm: Dùng thuốc tránh thai đường uống, mang thai, thời kỳ hậu sản và tiền sử sảy thai/nạo hút thai).

3. Tỷ lệ một số biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu

Bảng 3. Tỷ lệ các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu.

Biến thể	Có biến thể n (%)			Không có biến thể n (%)	Tổng số
	Dị hợp	Đồng hợp	Chung		
FII G20210A	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (100)	
FVL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	54 (100)	
<i>MTHFR</i> 677T	15 (27,8)	2 (3,7)	17 (31,5)	37 (68,5)	54
<i>MTHFR</i> A1298C	21 (38,8)	1 (1,9)	21 (40,7)	32 (59,3)	

Biến thể gen *MTHFR* C677T và A1298C chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 31,5% và 40,7%; tỷ lệ gặp đồng hợp tử đột biến *MTHFR* C677T và A1298C là tương đương nhau (3,7% và 1,9%). Không gặp trường hợp nào mang đột biến gen của yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A.

Bảng 4. Tần số đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C.

Kiểu gen	677CC (Bình thường) n (%)	677CT (Dị hợp) n (%)	677TT (Đồng hợp) n (%)
1298AA (Bình thường)	19 (35,2)	11 (20,4)	2 (3,7)
1298AC (Dị hợp)	17 (31,5)	4 (7,4)	0 (0)
1298CC (Đồng hợp)	1 (1,9)	0 (0)	0 (0)

Có 35,3% trường hợp không mang đột biến. Tỷ lệ gặp đồng hợp tử đột biến C677T và A1298C không cao lần lượt là 3,7% và 1,9%. Có 7,4% trường hợp mang dị hợp tử kết hợp đột biến gen *MTHFR*. Không có trường hợp đồng hợp tử kép và đồng hợp một đột biến kết hợp với dị hợp tử đột biến còn lại.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB với tuổi trung bình là $43,76 \pm 12,376$, cao hơn so với nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS [4] ($p < 0,001$) và Ferro và CS [3] ($p = 0,008$). Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn đối tượng ≥ 18 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm nam giới cao hơn nhóm nữ giới là 8 tuổi, tương đồng với nghiên cứu Ranjan và CS [5]. Tỷ lệ nam và nữ trong nghiên cứu là tương đương nhau và tương tự nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS [4] ($p = 0,319 > 0,05$); tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nghiên cứu Ferro và CS [3] ($p = 0,000$) và nghiên cứu của Duman và CS [6] ($p = 0,002$).

Trong các yếu tố nguy cơ HKTMN, chưa tính đến các biến thể gen liên quan đến quá trình đông máu thì kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đường uống chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu này. Nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và CS cho biết tỷ lệ các yếu tố nguy cơ như sau: Dùng thuốc tránh thai chiếm 38,1% (trong số 84 NB nữ), thiếu hụt protein S, protein C và antithrombin III lần lượt là 24,2%, 18,3% và 12,4%, viêm màng não chiếm 7,8%, các yếu tố

nguy khác chiếm tỷ lệ thấp [4]. Như vậy, so với các nghiên cứu của các tác giả Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng về tỷ lệ dùng thuốc tránh thai và thấp hơn về tỷ lệ thiếu hụt protein S, protein C và antithrombin III. Tỷ lệ các yếu tố tăng đông di truyền trong nghiên cứu của Ranjan và CS chiếm xấp xỉ 50% ở cả hai giới, có 58,9% số NB nữ dùng thuốc tránh thai và tỷ lệ chấn thương sọ não cao hơn ở nam giới (9% so với 1,9%) [5]. Nghiên cứu của Ferro và CS cho biết có 54,2% dùng thuốc tránh thai và 22,4% liên quan đến tăng đông di truyền [3]. Có thể thấy rằng tỷ lệ dùng thuốc tránh thai ở phụ nữ Việt Nam thấp hơn đáng kể so với các nghiên cứu ở châu Âu và Bắc Mỹ nhưng vẫn là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây HKTMN ở phụ nữ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào về tỷ lệ gặp các yếu tố nguy cơ ở cả hai giới trong nghiên cứu của chúng tôi (ngoại trừ những yếu tố nguy cơ đặc trưng cho giới gồm: Dùng thuốc tránh thai đường uống, mang thai, thời kỳ hậu sản và tiền sử sảy thai/nạo hút thai). Có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ HKTMN ở nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu ở trong nước cũng như ngoài nước. Điều này có thể do cỡ mẫu

nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và chưa mang tính đại diện, sự khác biệt giữa chủng tộc cũng như các hạn chế về mặt xét nghiệm.

Hai phân tích gộp trên cỡ mẫu rất lớn của Green và CS và Marjot và CS đã chỉ ra đột biến yếu tố prothrombin (FII) G20210A và đột biến yếu tố V Leiden làm tăng nguy cơ mắc HKTMN lên gấp 5,5 và 2,5 lần; nguy cơ tương đối có xu hướng cao hơn so với nhóm nhồi máu não động mạch [7]. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A, trong khi theo nghiên cứu của Duman và CS tỷ lệ đồng hợp tử đột biến V Leiden và tỷ lệ đột biến FII lần lượt là 5,1% (37/729) và 2,6% (19/729) [6], thậm chí trong nghiên cứu của Ranjan và CS, tỷ lệ gặp hai đột biến này đều xấp xỉ 50% [5]. Điều này có thể giải thích do sự khác biệt về chủng tộc, hai đột biến này gặp chủ yếu ở chủng tộc da trắng và thấp hơn ở chủng tộc gốc Á và gốc Phi [8, 9], hơn nữa cỡ mẫu của nghiên cứu này chưa đủ lớn.

Hai đột biến C677T và A1298C của gen *MTHFR* làm giảm hoạt tính của enzym Methylentetrahydrofolat reductase (MTHFR) - xúc tác cho phản ứng khử homocystein thành methionin, từ đó gây tăng homocystein máu. Đột biến

C677T đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ gây HKTMN, đồng hợp tử đột biến này làm giảm 75% hoạt tính của enzym MTHFR trong khi dị hợp tử kết hợp đột biến C677T và A1298C gây giảm 52% hoạt tính enzym. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đột biến gen *MTHFR* C677T là 31,5%, tương tự nghiên cứu của Gogu và CS (38,59%, $p = 0,283$) [10]; tỷ lệ đột biến A1298C là 40,7%, cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Gogu và CS (14,03%, $p = 0,000$) [10]. Đồng hợp tử C677T chiếm 3,7% tương tự nghiên cứu của Duman và CS là 6,3% ($p = 0,583 > 0,05$) [6]; dị hợp tử kết hợp hai đột biến chiếm 7,4%. Hiện nay, các nghiên cứu đang tiếp tục được thực hiện để xác định mối liên quan giữa đột biến A1298C với HKTMN.

Nghiên cứu góp phần làm rõ những khía cạnh quan trọng về HKTMN và là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về các yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng cỡ mẫu nghiên cứu và sự đa dạng về địa lý có thể ảnh hưởng đến tính chính xác của kết quả. Tiếp tục nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn và sự quan tâm đến mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và biến thể gen sẽ giúp chúng ta có cái nhìn toàn diện hơn về tình trạng này.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 54 NB, tuổi trung bình là $43,76 \pm 12,376$, tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới 8 tuổi, tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau. Kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai là các yếu tố nguy cơ chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 24,1%, 22,7% và 20,4%. Có 11,1% số NB chưa tìm được yếu tố nguy cơ gây bệnh nào.

Chưa ghi nhận đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố II G20210A trong nghiên cứu. Đột biến gen *MTHFR* C677T và A1298C chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt là 31,5% và 40,7%, tỷ lệ dị hợp tử kép là 7,4%.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu nghiên cứu các yếu tố nguy cơ và biến thể gen liên quan đến HKTMN. Kháng đông lupus, tăng homocystein và dùng thuốc tránh thai đã được xác định là những yếu tố quan trọng. Sự tương quan giữa tuổi tác và sự đa dạng của các đột biến gen thể hiện tầm quan trọng của việc hiểu rõ hơn về bản chất phức tạp của HKTMN. Cần tiếp tục nghiên cứu để khám phá thêm về sự tương quan này và áp dụng kết quả vào thực tế lâm sàng.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban lãnh đạo Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai và

Khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cũng như các đồng nghiệp đã hết lòng hỗ trợ chúng tôi và 54 NB đã đồng ý tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(1):39-44. DOI: 10.1159/000215942.
2. Zhou LW, Yu AXY, Ngo L, Hill MD, Field TS. Incidence of cerebral venous thrombosis: A population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke*. 2023; 54(1):169-177. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.039390.
3. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. ISCVT investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: Results of the international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35(3):664-670. DOI: 10.1161/01.STR.0000117571.76197.26.
4. Trịnh Tiến Lực. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não. *Luận văn Tiến sỹ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội. 2020.

5. Ranjan R, Ken-Dror G, Martinelli I, et al. Age of onset of cerebral venous thrombosis: The BEAST study. *Eur Stroke J*. 2023; 8(1):344-350. DOI: 10.1177/23969873221148267
6. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A multicenter study of 1144 patients with cerebral venous thrombosis: The VENOST Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017; 26(8):1848-1857. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020.
7. Green M, Styles T, Russell T, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2018; 169:15-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.005.
8. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998; 79(4): 706-708.
9. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. 1997; 277(16):1305-1307.
10. Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, et al. MTHFR gene Polymorphisms and cardiovascular risk factors, clinical-imagistic features and outcome in cerebral venous sinus thrombosis. *Brain Sciences*. 2021; 11(1):23. DOI: 10.3390/brainsci11010023.

THIẾT LẬP QUY TRÌNH TINH SẠCH VÀ NUÔI CẤY TĂNG SINH KHỐI TẾ BÀO GIẾT TỰ NHIÊN (NK) PHÂN LẬP TỪ MÁU NGOẠI VI BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Trọng Phúc¹, Phùng Thế Hải¹, Nguyễn Hoàng Phương¹
Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Hoàng Trung Kiên¹, Lê Việt²
Đỗ Anh Tuấn², Lê Văn Đông¹, Đỗ Khắc Đại^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Thiết lập quy trình tinh sạch tế bào giết tự nhiên (natural killer - NK) và quy trình nuôi cấy tăng sinh tạo khối tế bào NK của bệnh nhân (BN) ung thư tuyến tiền liệt (UT TTL) trong phòng thí nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Phân lập 3 mẫu máu ngoại vi từ BN được chẩn đoán UT TTL được thu thập để tách tế bào đơn nhân và sau đó sử dụng công nghệ hạt siêu nhỏ có từ tính Microbead (hãng Miltenyi/Đức) để tạo khối tế bào NK có độ tinh sạch cao (ngày D₀) từ khối tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells - PBMCs) này. Khối tế bào NK sau tinh sạch được chuyển nuôi cấy tăng sinh trong môi trường chuyên biệt KBM (Kohjin-Bio/Nhật Bản) và được thu hoạch ở ngày thứ 14 (D₁₄). **Kết quả:** Tỷ lệ tinh sạch khối tế bào NK đạt 93,4% ở ngày D₀ và 94,9% ở ngày D₁₄; với số lượng tế bào NK đạt 385,3 x 10⁶ tế bào và tăng gấp 192,7 lần so với ngày D₀. **Kết luận:** Chúng tôi đã thiết lập và triển khai thành công quy trình tinh sạch và nuôi cấy tạo khối tế bào NK trên BN UT TTL.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt; Tế bào NK; Quy trình tinh sạch; Quy trình tăng sinh.

A PROTOCOL FOR THE PURIFICATION AND EXPANSION OF PERIPHERAL BLOOD NATURAL KILLER CELLS DERIVED FROM PROSTATE CANCER PATIENTS

Abstract

Objectives: To establish a protocol for the purification and expansion of Natural Killer cells (NK cells) derived from prostate cancer patients *in vitro*.

¹Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y

²Khoa Ngoại Tiết niệu, Bệnh viện K Trung ương

*Tác giả liên hệ: Đỗ Khắc Đại (dokhacdai@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 03/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.446>

Methods: We collected peripheral blood samples from 3 patients diagnosed with prostate cancer for peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) separation and generated high-purity NK cells by using Microbeads (Miltenyi/Germany) from the PBMCs (day 0 - D₀). The NK cells were cultured in a KBM-specific medium (Kohjin-Bio/Japan) for expansion and harvested on day 14 (D₁₄). **Results:** The purification rate of NK cells was 93.4% on day D₀ and 94.9% on day D₁₄. The average number of harvested NK cells at D₁₄ was 385.3×10^6 cells (which increased by 192.7 times than that of day D₀). **Conclusion:** We have successfully established and implemented successfully the process of purifying and culturing NK cells in prostate cancer patients.

Keywords: Prostate cancer; NK cells; purification process; proliferation process.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tế bào giết tự nhiên là những tế bào bạch cầu lympho thuộc hệ miễn dịch tự nhiên, với chức năng sinh học là khả năng nhận diện và gây độc giết tế bào đích trực tiếp. Trong những năm gần đây, nhiều công nghệ nuôi cấy tăng sinh và truyền tế bào NK tự thân hoặc đồng loại trong một số loại bệnh ung thư đã được nghiên cứu, ứng dụng ở nhiều nước có nền y học tiên tiến nhằm điều trị hỗ trợ tăng cường miễn dịch (AIET) cho một số loại ung thư như ung thư phổi, ung thư đường tiêu hóa...[1, 2].

Đối với UTTTL, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra trong vi môi trường khối u, tế bào ung thư giải phóng ra nhiều yếu tố ức chế các hoạt động chế tiết, nhận diện và tiêu diệt của tế bào NK [3]; vì vậy, việc nuôi cấy tăng sinh khối tế bào

phân lập từ người mắc ung thư có thể gặp khó khăn hơn.

Trong quá trình nuôi cấy tăng sinh NK, hoạt chất sinh học chính được sử dụng ở các bộ sinh phẩm là Interleukin 2 (IL-2) [4], hoạt chất này có tác dụng kích thích NK sinh trưởng nhưng đồng thời cũng hoạt hóa tăng sinh các tế bào miễn dịch khác, đặc biệt là tế bào T. Điều này dẫn tới độ tinh sạch của khối sản phẩm NK không cao và tạp nhiễm nhiều loại tế bào khác, làm cho số lượng và chất lượng của quá trình nuôi cấy NK không đạt yêu cầu; đôi khi có thể dẫn tới những tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng.

Vì vậy, cần có những phương pháp xử lý để có khối NK đạt độ tinh sạch cao ngay từ khi bắt đầu nuôi cấy, giúp đảm bảo cho quá trình tăng sinh đạt

hiệu quả tối ưu. Bên cạnh đó, công nghệ tinh sạch cần đảm bảo không có những nguy cơ độc tính có thể xảy ra khi truyền trên người để có thể thực hiện các thử nghiệm lâm sàng. Do đó, chúng tôi lựa chọn tinh sạch bằng công nghệ từ sử dụng các hạt sinh học siêu nhỏ (MicroBead) để loại bỏ các tế bào khác tế bào NK có trong khối tế bào bạch cầu đơn nhân (PBMCs) trong máu ngoại vi; khối tế bào NK sau thu hoạch được nuôi cấy tăng sinh tạo khối bằng bộ sinh phẩm thương mại KBM của Nhật Bản. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm hai mục tiêu: *Thiết lập quy trình tinh sạch khối tế bào NK ở máu ngoại vi; Thiết lập quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào NK ở BN UTTTL.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* Khối tế bào NK máu ngoại vi được phân lập từ 3 BN được chẩn đoán UTTTL tại Khoa Ngoại tiết niệu, Bệnh viện K Trung ương. BN hiện không mắc bệnh lý ung thư khác đi kèm và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:*

Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 10/2022 - 3/2023.

* *Địa điểm nghiên cứu:* Quy trình tinh sạch, nuôi cấy tăng sinh và các kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu được thực hiện tại Labo xét nghiệm miễn dịch và Phòng thí nghiệm nuôi cấy tế bào, Bộ môn Miễn dịch, Học viện Quân y.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu được thiết kế theo hình thức thực nghiệm labo.

* *Các chỉ số - biến số nghiên cứu:* Tổng số PBMCs trước và sau tinh sạch, tỷ lệ % tế bào T, tỷ lệ % và số lượng NK trước và sau tinh sạch, tỷ lệ thu hồi NK D₀, tỷ lệ NK tinh sạch ở ngày D₁₄, tổng số tế bào thu hoạch ngày D₁₄ và số lần tăng sinh. Kết quả được so sánh với các thử nghiệm bằng phương pháp tương tự đã được tiến hành trên người khỏe mạnh để xác định mức độ thành công của thử nghiệm.

* *Quy trình tinh sạch tế bào NK từ máu ngoại vi:*

Khối tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi của BN UTTTL được thu hoạch bằng phương pháp tách gradient tỷ trọng sử dụng Ficoll; sau đó, khối PBMCs được chúng tôi sử dụng bộ kit tách tế bào NK của hãng Miltenyi Biotec (#130-092-657) để thu khối tế bào NK. Tế bào NK sau tinh sạch được

sử dụng để nuôi cấy tăng sinh ở bước tiếp theo và để đánh giá độ tinh sạch trên hệ thống máy đếm tế bào dòng chảy (Flow cytometry) của hãng Agilent Technologies (Novocyte 2060R).

Thực hiện quy trình: PBMCs sau tách ficoll được nhuộm thuốc nhuộm xanh trypan (trypan blue) để đánh giá tỷ lệ sống/chết và xác định số lượng bằng buồng đếm; tiếp theo, hoàn nguyên tế bào với 40 μ L Running buffer cho mỗi 10⁷ tế bào trong ống 15mL. Bổ sung 10 μ L Cocktail Biotin-Antibody cho 10⁷ tế bào. Trộn đều và ủ trong 5 phút ở nhiệt độ 2 - 8°C (khay lạnh). Bổ sung 30 μ L dung dịch đệm cho 10⁷ tế bào. Bổ sung 20 μ L Cocktail MicroBead NK cho 10⁷ tế bào, ủ 10 phút ở nhiệt độ 2 - 8°C; gắn cột từ vô trùng vào thiết bị tách; rửa cột từ bằng 3mL dung dịch đệm PBS; dùng pipet 1mL hút toàn bộ sản phẩm đã ủ nhỏ vào buồng tách trên cột, thu sản phẩm vào 1 ống vô trùng loại 15mL; rửa (tráng) cột bằng 3mL dung dịch đệm, sản phẩm là khối NK tinh sạch. Lấy cột ra khỏi vị trí gắn (cột sử dụng 1 lần); kết thúc tinh sạch, lấy mẫu kiểm tra tế bào, chia thể tích tương ứng với số lượng tế bào cần để nuôi cấy hoặc cho các thử nghiệm khác. Với phần tế bào chuyển nuôi cấy, bổ sung dung dịch đệm tới 10mL vào ống sản phẩm,

ly tâm rửa với tốc độ 1500 vòng/phút trong 5 phút (2 lần). Loại bỏ dung dịch rửa, bổ sung môi trường nuôi cấy tế bào theo quy trình nuôi cấy NK.

** Quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào NK máu ngoại vi:*

Chúng tôi sử dụng khối tế bào NK sau tinh sạch ở bước kể trên để nuôi cấy tăng sinh, sử dụng bộ kit KBM hãng Kohjin Bio (#16030210) trong 14 ngày.

Thực hiện quy trình: Gieo tế bào (ngày đầu nuôi cấy/D₀); khối tế bào (tế bào) NK được bổ sung môi trường nuôi cấy NKCC1 + 10% huyết thanh tự thân, chỉnh mật độ nuôi cấy đạt 0,5 - 1,0 x 10⁶ tế bào/mL, hút toàn bộ hỗn hợp nuôi cấy sang chai T25, chuyển tủ ấm 37°C (Mettler, ICO105MED) với 5% CO₂, độ ẩm 96%; Kiểm tra tế bào: Sau 48 giờ, kiểm tra chai nuôi cấy, kiểm tra màu sắc môi trường bằng mắt thường, chụp hình, lấy mẫu đếm tế bào, bổ sung môi trường NKCC1 + 10% huyết thanh tự thân để đạt mật độ 0,5 - 1,0 x 10⁶ tế bào/mL; thay môi trường; đến ngày thứ 4 (D₄), hút môi trường nuôi cấy chuyển sang ống corning 15mL và ly tâm tốc độ 1.200 vòng/phút trong 5 phút, loại bỏ môi trường NKCC1, bổ sung môi trường NKCC2 với 5% huyết thanh tự thân để tế bào đạt mật độ 0,5 - 1,0 x 10⁶ tế

bào/mL; kiểm tra chai nuôi cấy sau mỗi 2 - 3 ngày, lặp lại các bước bổ sung NKCC2; chuyển chai nuôi cấy diện tích lớn hơn (T75) hoặc túi nuôi khi thể tích môi trường lớn hơn; thu hoạch tế bào (D_{14}): Kiểm tra tế bào, chụp hình, trộn đều chai (túi) nuôi cấy, lấy mẫu kiểm tra tế bào, lấy mẫu thực hiện các xét nghiệm định danh tế bào bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy. Tính toán tổng thể tích sản phẩm, tổng lượng tế bào thu hoạch, số lần tăng sinh và độ tinh sạch khối tế bào NK (là quần thể có định danh: CD45+CD56+CD3- trên máy flow cytometry).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu là một phần nội dung đề tài “Nghiên cứu kiểu hình miễn dịch và hiệu quả tăng sinh tế bào NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt có hoạt tính NK thấp” đã được Hội đồng Đạo đức. Học viện Quân y chấp thuận ngày 04/10/2022; số: 02/2022/CNChT-HĐĐĐ.

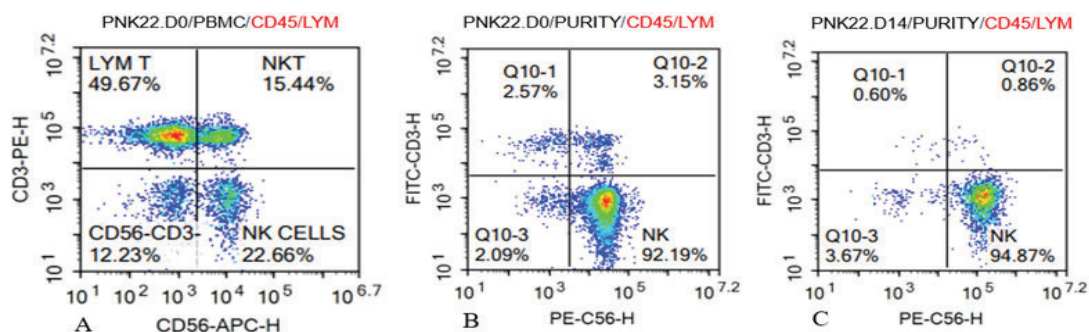
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Quy trình tinh sạch tế bào NK từ máu ngoại vi BN UTTL

Để chuẩn bị mẫu cho hai quy trình tinh sạch và nuôi cấy, chúng tôi sử dụng phương pháp tách PBMCs từ

12mL máu ngoại vi bằng dung dịch Ficoll với tỷ lệ 1:1 cho phép thu được số lượng bạch cầu đơn nhân đủ dùng cho nghiên cứu. Về đặc điểm, cả 3 mẫu đều được thu thập từ BN ung thư giai đoạn 4 với độ tuổi trung bình là 57,7. Bảng 1 cho thấy lượng PBMCs trung bình đạt $17,8 \pm 6,7 \times 10^6$ tế bào đơn nhân, trong đó quần thể lympho T chiếm $54,1 \pm 5,0\%$. Với tỷ lệ tế bào NK của 3 mẫu này trung bình $22,9 \pm 1,6\%$ (dao động từ 21,5 - 24,6%), số lượng tế bào NK trước tinh sạch là $4,2 \times 10^6$ tế bào (dao động từ 2,71 - 6,2 x 10^6); đây là số lượng tế bào đầu vào đáp ứng tốt nhu cầu nuôi cấy ở quy mô nhỏ cho mục đích nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng.

Về mặt kỹ thuật, với số lượng PBMCs đầu vào, theo hướng dẫn của nhà sản xuất, chúng tôi sử dụng 1 cột từ loại LS (cho phép tách tối đa 10^8 tế bào được đánh dấu) cho mỗi BN. Lượng kháng thể gắn biotin và Microbead theo quy trình với mỗi 10 μ L biotin và 20 μ L Microbead cho 10^7 tế bào. Ví dụ: Trường hợp mẫu BN thứ 1 (BN1) có số lượng PBMCs là $25,3 \times 10^6$ chúng tôi sử dụng tới 25 μ L biotin và 50 μ L Microbead. Theo đó, sau tinh sạch thực hiện kiểm định bằng kỹ thuật tế bào dòng chảy, chúng tôi thu được kết quả như sau:



Hình 1. Kết quả phân tích tỷ lệ % NK ở các thời điểm của mẫu BN thứ 3 (BN3-mã hóa PNK22) trên máy tế bào dòng chảy.

- A. Tỷ lệ NK trong PBMCs sau tách Ficoll;
 B. Tỷ lệ NK sau tinh sạch tại thời điểm trước khi nuôi tăng sinh (D_0);
 C. Tỷ lệ NK trong môi trường nuôi cấy ngày 14 (D_{14}).

Cách thức phân tích trên máy đếm tế bào dòng chảy NK tại D_{14} (thước đo, “gating”...) được điều chỉnh do kiểu hình NK thay đổi sau quá trình nuôi cấy tăng sinh và hoạt hóa.

Bảng 1. Một số đặc điểm miễn dịch và kết quả tinh sạch, tăng sinh.

Đặc điểm	BN 1	BN 2	BN 3	$\bar{X} \pm SD$
Độ tuổi	60	50	63	$57,7 \pm 6,8$
PBMCs (10^6)	25,3	12,6	15,5	$17,8 \pm 6,7$
T (%)	53,1	59,5	49,7	$54,1 \pm 5,0$
NK (%)	24,6	21,5	22,7	$22,9 \pm 1,6$
Số lượng NK trước tinh sạch (10^6)	6,2	2,71	3,52	$4,2 \pm 1,8$
Số lượng PBMCs sau tinh sạch (10^6)	4,3	2,7	3,1	$3,4 \pm 0,8$
NK tinh sạch D_0 (%)	95,1	92,9	92,2	$93,4 \pm 1,5$
Số lượng NK sau tinh sạch (10^6)	4,09	2,51	2,86	$3,2 \pm 0,8$
Tỷ lệ thu hồi NK D_0 (%)	65,70	92,59	81,23	$79,8 \pm 13,5$
NK tinh sạch D_{14} (%)	97,8	92,0	94,9	$94,9 \pm 2,9$
Tổng số tế bào (10^6)	480	216	460	$385,3 \pm 147,0$
Số lần tăng sinh (lần)	240	108	230	$192,7 \pm 73,5$

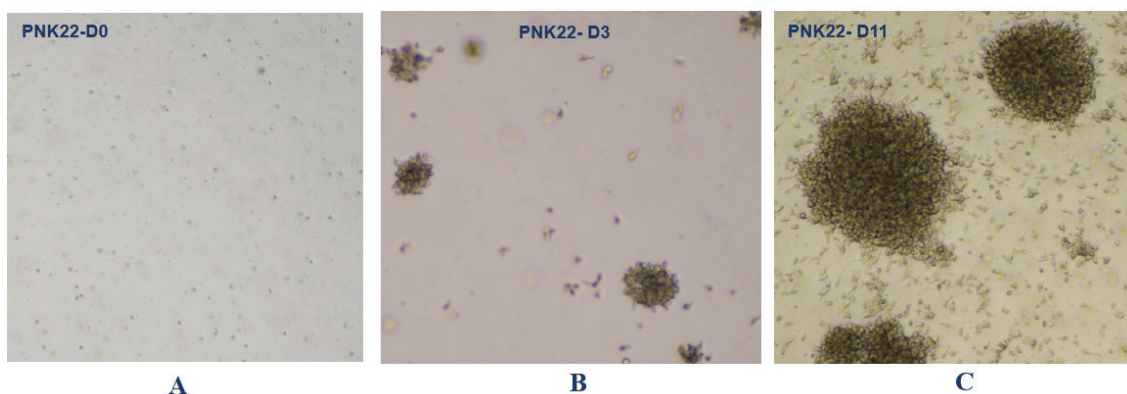
Kết quả tinh sạch cho thấy sử dụng cột từ cho phép thu được sản phẩm có tỷ lệ NK cao lên tới $93,4 \pm 1,5\%$ (dao động từ 92,2 - 95,1%) với số lượng tế bào thu được trung bình đạt $3,4 \pm 0,8 \times 10^6$ tế bào, đạt hiệu suất thu hồi trung bình 79,8% lượng tế bào NK trong khối PBMCs đầu vào. Quan trọng hơn, trong ứng dụng liệu pháp truyền tế bào miễn dịch, đặc biệt trong ghép đồng loài là độ tinh sạch của quần thể NK ở ngày thu hoạch (D_{14}). Berg 2010 [5] đã có phân tích về tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm tăng sinh và truyền trên người cần đạt độ tinh sạch là từ 90% tế bào NK trong khối tế bào trở lên. Kết quả của chúng tôi cho thấy nhiều triển vọng khi tỷ lệ tế bào NK ở ngày thu hoạch (D_{14}) trung bình đạt 94,9% với dao động từ 92,0 - 97,8%.

Như vậy, kết quả cho thấy khi sử dụng phương pháp tinh sạch tế bào NK bằng cột từ cho phép thu được tỷ lệ tế bào NK đầu vào cao cho nuôi cấy (93,4%); từ đó, đạt được độ tinh sạch ở khối sản phẩm sau nuôi cấy cao (94,9%). Kết quả này tương tự như một số tác giả đã sử dụng phương pháp này trước đó [6], và cao hơn một số

phương pháp dùng kháng thể kháng CD3, CD52 đơn thuần [7, 8]. Bên cạnh đó, phương pháp còn cho thấy có nhiều ưu việt khác như: Sử dụng hạt từ tính (Bead) sinh học siêu nhỏ (Microbead) không ảnh hưởng tới đặc tính và đời sống của tế bào; thời gian thực hiện nhanh (30 - 45 phút), giúp tế bào nhanh chóng được xử lý để đưa vào môi trường nuôi cấy chuyên dụng.

2. Quy trình nuôi cấy tăng sinh tế bào NK ở BN UT TTL

Kết quả nuôi cấy cho thấy số lần tăng sinh trung bình của 3 BN đạt $192,7 \pm 73,5$ với số lượng tế bào trung bình là $385,3 \pm 147,0 \times 10^6$ tế bào. Mặc dù số lần tăng sinh này chưa phải là cao nhưng điều này phần nào cũng đã được lý giải bởi nghiên cứu của Pasero và CS [3] đã chứng minh rằng TGF- β 1 được tiết nhiều ở môi trường UT TTL và làm trung gian cho các tác động tăng cường ức chế miễn dịch lên tế bào NK. Như vậy, những tác động từ vi môi trường khối u trong một thời gian dài có thể là nguyên nhân ảnh hưởng đến sự tăng sinh của tế bào này trong phòng thí nghiệm.



Hình 2. Hình ảnh quá trình tăng sinh của mẫu BN3 (PNK22) ở một số thời điểm được chụp dưới kính hiển vi đảo ngược.

A. Ngày D_0 , tế bào phân bố đều trên bề mặt chai nuôi cấy; B. Ngày D_3 , tế bào tạo thành các cụm nhỏ, số lượng bắt đầu tăng sinh; C. Ngày D_{11} , giai đoạn tăng sinh mạnh, tế bào tạo những cụm lớn trong môi trường nuôi, môi trường có màu vàng chanh cũng là dấu hiệu cần bổ sung môi trường hoặc thu hoạch tế bào.

Tuy nhiên, quy trình nuôi cấy tăng sinh được chúng tôi áp dụng là sử dụng bộ sinh phẩm KBM (Kohjin-Bio, Nhật Bản) vẫn cho thấy tỷ lệ tăng sinh đáng kể của tế bào NK với trung bình lên tới gần 200 lần so với lượng NK đầu vào, kết quả này có thể so sánh với nhóm tác giả Fangming Wang [7] tế bào NK tăng trên 100 lần ở người khỏe mạnh và nhóm tác giả Kazuhiro Nagai [6] tế bào NK tăng trên 200 lần ở một số loại ung thư tạng đặc. Đến nay, trên thế giới đã có nhiều thử nghiệm truyền bổ

trợ tế bào NK trong nhiều mặt bệnh ung thư khác nhau, liều tế bào NK trên một lần truyền luôn có sự biến động (từ 10^8 tế bào/lần truyền [6] cho tới 2×10^9 tế bào/ lần truyền [9]) với trung bình được nuôi cấy từ 20 - 40mL máu ngoại vi. Một thử nghiệm lâm sàng khác vào năm 2014 [10] trên 4 BN ung thư đường tiêu hóa di căn cũng cho thấy lượng tế bào truyền dao động từ $5,0 - 9,0 \times 10^8$ với độ tinh sạch chỉ từ 39,7 - 78% NK. Như vậy, với thể tích máu ngoại vi 12mL chúng tôi nuôi cấy đạt số lượng tế bào trung bình $3,85 \times 10^8$ tế bào với độ tinh sạch cao $> 90\%$. Đây là lượng tế bào có thể đáp ứng được yêu cầu về liều cho những thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tính an toàn của sản phẩm, với những nghiên cứu đánh giá tính hiệu quả và có quy mô lớn hơn; chúng tôi khuyến cáo sử dụng gấp đôi thể tích máu ban đầu là

24mL và 2 cột từ để thu được lượng tế bào nhiều hơn với độ tinh sạch cao hơn, từ đó có thể tối ưu hiệu quả của các nghiên cứu thử nghiệm.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả quy trình tinh sạch và nuôi cấy tăng sinh tế bào NK máu ngoại vi từ BN UTTL được thực hiện trên cỡ mẫu rất nhỏ ($n = 3$); vì vậy, kết quả độ tinh sạch và mức độ tăng sinh tế bào NK thông qua quy trình này cần được xác định rõ trong nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn.

KẾT LUẬN

Thiết lập thành công quy trình tinh sạch và nuôi tăng sinh khối tế bào NK phục vụ cho nghiên cứu và thử nghiệm về tế bào NK ở BN được chẩn đoán UTTL.

Thông qua quy trình đã thiết lập và bước đầu thử nghiệm trên mẫu máu ngoại vi của 3 BN UTTL cho thấy: Tỷ lệ tinh sạch sau nuôi cấy đạt 94,9%; tỷ lệ tăng sinh đạt $3,85 \times 10^8$ tế bào với số lần tăng sinh gấp 192,7 lần sau 14 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K. Nagai, Y. Harada, H. Harada, K. Yanagihara, Y. Yonemitsu, Y. Miyazaki. Highly activated ex vivo-expanded natural killer cells in patients with solid tumors in a phase I/IIa

clinical study. *Anticancer Res.* 2020 Oct; 40(10):5687-5700.

2. V. Dedeepiya, H. Terunuma, S. Manjunath, R. Senthilkumar, P. Thamaraikannan, T. Srinivasan, C. HelenReena, S. Preethy, S. Abraham. Autologous immune enhancement therapy for cancer using NK cells and CTLs without feeder layers; our six year experience in India. *J Stem Cells Regen Med.* 2011 Oct 30; 7(2):95.

3. C. Pasero, G. Gravis, M. Guerin, S. Granjeaud, J. Thomassin-Piana, P. Rocchi, M. Paciencia-Gros, F. Poizat, M. Bentobji, F. Azario-Cheillan, J. Walz, N. Salem, S. Brunelle, A. Moretta, D. Olive. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. *Cancer Res.* 2016 Apr 15; 76(8):2153-2165.

4. S. Paul, G. Lal. The Molecular mechanism of natural killer cells function and its importance in cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2017 Sep 13; 8:1124.

5. M. Berg, et al. Ex-vivo expansion of NK cells: What is the priority - high yield or high purity? *Cytotherapy.* 2010; 12:969-970.

6. K. Nagai, et al. Highly activated ex vivo-expanded natural killer cells in patients with solid tumors in a phase I/IIa clinical study. *ANTICANCER RESEARCH.* 2020; 40:5687-5700.

7. F. Wang,. et al. Allogeneic expanded human peripheral NK cells control prostate cancer growth in a preclinical mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Hindawi Journal of Immunology Research*. 2022. Article ID 1786395.

8. R. Somayeh,. et al. Autologous natural killer cell-enrichment for immune cell therapy: Preclinical setting phase, shiraz experience. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021. 20(2):233-243.

9. N. Sakamoto, T. Ishikawa, S. Kokura, *et al*. Phase I clinical trial of autologous NK cell therapy using novel expansion method in patients with advanced digestive cancer. *J Transl Med*. 2015; 13:277.

10. B. Subramani, CR. Pullai, K. Krishnan, SD. Sugadan, X. Deng, T Hiroshi, K. Ratnavelu. Efficacy of *ex vivo* activated and expanded natural killer cells and T lymphocytes for colorectal cancer patients. *Biomed Rep*. 2014 Jul; 2(4):505-508.

ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ CỦA KỸ THUẬT ĐIỆN DI HUYẾT SẮC TỎ TRONG SÀNG LỌC NGƯỜI MANG GEN THALASSEMIA

*Nguyễn Thị Hồng Hạnh^{1,2}, Nguyễn Bá Tùng³, Trần Danh Cường^{1,4}
Nguyễn Ngọc Sơn¹, Phạm Quang Anh⁶, Nguyễn Thị Trang^{1,5*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ xuất hiện thể α và β -Thalassemia bằng kỹ thuật điện di huyết sắc tố mao quản và so sánh kết quả xác định thể bệnh Thalassemia giữa kỹ thuật điện di huyết sắc tố mao quản và kỹ thuật xét nghiệm lai phân tử ngược Globin Strip Assay. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên mẫu máu của 383 thai phụ đến sàng lọc bệnh Thalassemia tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01/2012 - 02/2023. Thu thập tất cả các kết quả xét nghiệm: Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sắt và ferritin huyết thanh, điện di huyết sắc tố, xét nghiệm lai phân tử ngược. **Kết quả:** Sử dụng kỹ thuật điện di xác định thể Thalassemia thu được: Thể α -Thalassemia (2,3%), thể β -Thalassemia (14,4%), thể α và β -Thalassemia (0), thể Thalassemia phối hợp với HbE (3,4%) và HbE (6,8%). Giá trị của kỹ thuật điện di trong sàng lọc Thalassemia: Độ nhạy = 36,2%, độ đặc hiệu = 71,4%, giá trị tiên đoán dương = 92,6%, giá trị tiên đoán âm = 10,1% và độ chính xác = 39,4%. **Kết luận:** Kỹ thuật điện di có khả năng định hướng các thể β -Thalassemia cao; tuy nhiên, có thể bỏ sót nhiều trường hợp α -Thalassemia. Kỹ thuật Globin Strip Assay có giá trị chẩn đoán cao trong trường hợp α -Thalassemia mà điện di bỏ sót.

Từ khoá: Thalassemia; Điện di huyết sắc tố mao quản; Globin Strip Assay.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện E

³Học viện Quân y

⁴Bệnh viện Phụ sản Trung ương

⁵Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁶Trường Đại học Y Dược Thái Bình

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Trang (trangnguyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 18/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 25/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.472>

ASSESSMENT OF THE VALUE OF CHROMOPHORE ELECTROPHORESIS TECHNIQUE IN SCREENING THALASSEMIA CARRIERS

Abstract

Objectives: To describe the prevalence of α and β -Thalassemia by the capillary hemoglobin electrophoresis technique and compare the results of Thalassemia identification between the capillary hemoglobin electrophoresis techniques and the Globin Strip Assay reverse molecular hybrid assay. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study on 383 pregnant women, who came for Thalassemia screening at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2012 to February 2023. Gather all test results: Peripheral blood cytology, iron, ferritin, hemoglobin electrophoresis, and reverse molecular hybrid test (Globin Strip Assay). **Results:** Using capillary hemoglobin electrophoresis technique to determine Thalassemia types, the following results were obtained: α -Thalassemia (2.3%), β -Thalassemia (14.4%), α and β -Thalassemia (0), Thalassemia in combination with HbE (3.4%), and HbE (6.8%). Value of HST electrophoresis technique in Thalassemia screening: Sensitivity = 36.2%, specificity = 71.4%, positive predictive value = 92.6%, negative predictive value = 10.1%, and accuracy = 39.4%. **Conclusion:** Capillary hemoglobin electrophoresis technique demonstrates a high ability to identify various β -Thalassemia types; however, it may miss several cases of α -Thalassemia. The Globin Strip Assay reverse molecular hybrid assay holds significant diagnostic value, particularly in cases of α -Thalassemia that may be missed by Capillary hemoglobin electrophoresis technique.

Keywords: Thalassemia; Capillary hemoglobin electrophoresis technique; Globin Strip Assay.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh lý rối loạn huyết sắc tố (HST) gây ra do bất thường gen, dẫn đến sự giảm hoặc mất khả năng tổng hợp một loại chuỗi globin của cơ thể. Ở Việt Nam, Thalassemia là một trong những bệnh di truyền phổ biến nhất với khoảng 2000 trẻ em sinh ra

mắc bệnh mỗi năm, khoảng 5,3 triệu người mang gen trong cộng đồng [1]. Thalassemia có hai thể bệnh thường gặp là α -Thalassemia và β -Thalassemia. Theo Suthat Fucharoen (2011), vùng biên giới giữa các nước Thái Lan, Lào và Campuchia có số người mang gen bệnh α -Thalassemia lên tới 30 - 40% và

số người mang gen bệnh β -Thalassemia là 1 - 9%; 50 - 60% mang gen bệnh HbE [2].

Hiện nay, các kỹ thuật sinh học phân tử luôn được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh Thalassemia. Tuy nhiên, ở Việt Nam, nhiều bệnh viện tuyến cơ sở hiện nay gặp nhiều khó khăn trong chẩn đoán bệnh Thalassemia do thiếu hóa chất, trang thiết bị phù hợp và giá thành của xét nghiệm... Vì vậy, kỹ thuật điện di HST với nhiều ưu điểm (dễ thực hiện, giá thành rẻ...) có thể thực hiện được ở rất nhiều tuyến cơ sở sẽ giúp phân tách được các thành phần Hemoglobin có trong máu của người bệnh, từ các bất thường đó nhằm giúp xác định được các thể bệnh thalassemia. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Mô tả tỷ lệ xuất hiện thể α và β -Thalassemia bằng kỹ thuật điện di HST mao quản và lai phân tử ngược; đồng thời xác định giá trị chẩn đoán thể bệnh α và β -Thalassemia của kỹ thuật điện di HST mao quản.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* Mẫu máu của các thai phụ đến khám sàng lọc Thalassemia tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01/2012 - 02/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Thai phụ được lấy máu làm xét nghiệm và có kết

quả điện di HST; thai phụ có kết quả xác định đột biến Thalassemia bằng kỹ thuật Globin Strip Assay; hồ sơ ghi chép đầy đủ thông tin.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin cần nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Kiểu đột biến gen gây bệnh Thalassemia trên gen *HBA*, *HBB*: Dương tính (có mang đột biến gen)/âm tính (không có đột biến gen).

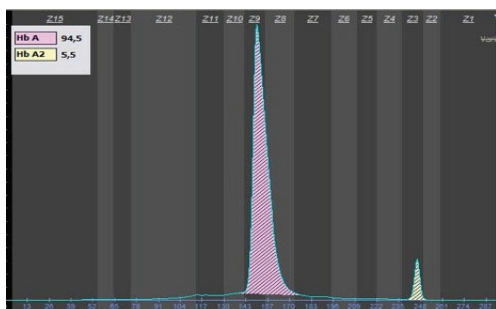
- Thành phần HST: HbA (96,5% - 98,5%), HbA2 (2% - 3,5%), HbF (0 - 2%), HbE và Hb khác.

- Chỉ số hồng cầu máu ngoại vi: RBC (4 - 5,2 T/L), HGB (120 - 160 g/L), MCV (80 - 100fL), MCH (28 - 32pg) và RDW-CV (11 - 15%).

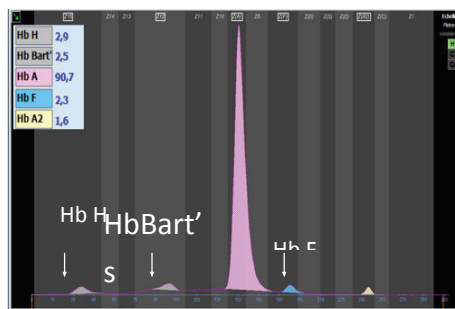
- Chỉ số xét nghiệm hóa sinh: Sắt (9 - 30,4 $\mu\text{mol/L}$), ferritin (13 - 150 $\mu\text{g/L}$).

* *Quy trình nghiên cứu:*

- Điện di HST: 2mL mẫu máu được chống đông bằng EDTA của mỗi thai phụ được tiến hành điện di phân tách thành phần HST trên máy Minicap Flex Piercing, hãng Sebia - Pháp tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Dải bình thường của kỹ thuật này sử dụng theo dải bình thường áp dụng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

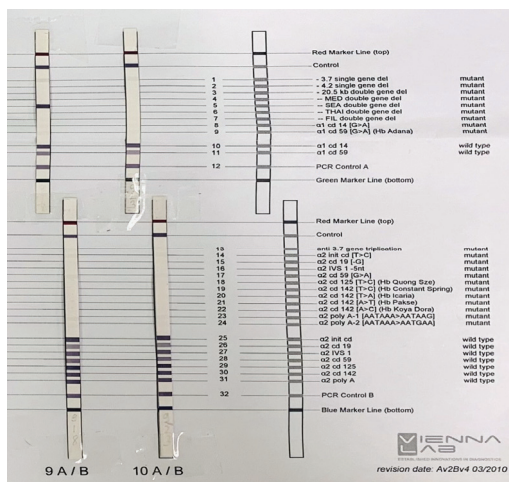


Hình 1. Hình ảnh kết quả điện di HST của 1 trường hợp HbH và Hb Bart's.

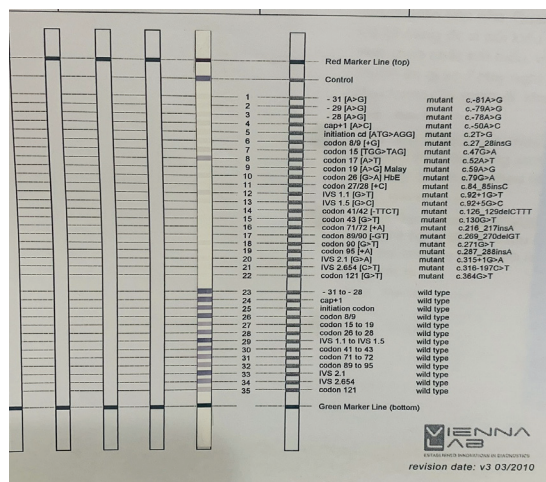


Hình 2. Hình ảnh kết quả điện di HST của người mắc β -Thalassemia thể nhẹ.

- Kỹ thuật lai phân tử ngược Globin Strip Assay: Sử dụng kit Globin Strip Assay do hãng ViennaLab Diagnostics GmbH của Áo phát triển, dựa trên kỹ thuật Reverse Hybridization. Kỹ thuật này phát hiện được 22 đột biến trên gen β -globin và 21 đột biến trên gen α -globin. Là kỹ thuật phối hợp multiplex-PCR và lai DNA để phát hiện cùng một lúc nhiều đột biến khác nhau, kết quả lai DNA sẽ được đối chiếu với thang chuẩn để xác định loại đột biến và tình trạng đồng/dị hợp tử ở các mẫu phân tích dựa trên sản phẩm ADN được tách chiết và khuếch đại DNA bằng PCR.



Hình 3. Hình ảnh cặp số 9 mang đột biến dị hợp tử SEA, cặp số 10 không phát hiện đột biến gen α -globin.



Hình 4. Hình ảnh kết quả strip - test mang đột biến dị hợp tử ở đơn vị mã hoá số 17.

* *Xử lý số liệu:* Thu thập bằng Excel 2019, phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là sản phẩm thuộc Đề tài Khoa học cấp Nhà nước: “Nghiên cứu xây dựng hệ thống trí tuệ nhân tạo hỗ trợ tầm soát trước sinh cho một số bất thường hay gặp tại Việt Nam”, mã số KC-4.0-08/19-25. Số liệu và tiêu chuẩn lựa chọn đã được thông qua Hội đồng Y đức của Bệnh viện Phụ sản Trung ương số 1042/CN-PSTW ngày 29/12/2020.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

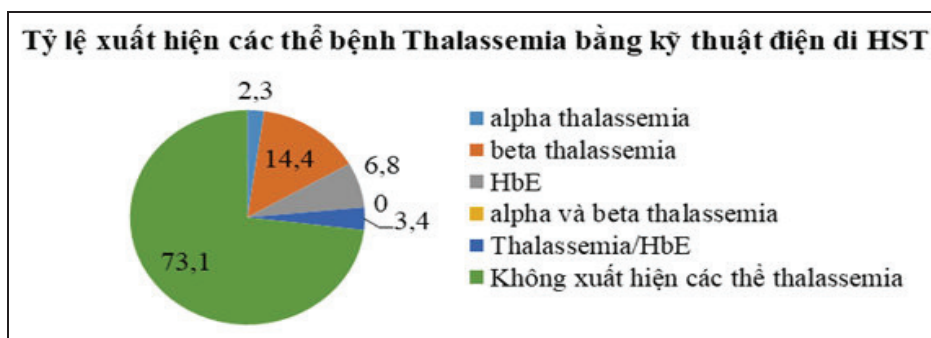
1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học sinh hóa của thai phụ

Bảng 1. Đặc điểm một số xét nghiệm sàng lọc Thalassemia của thai phụ.

Chỉ số (n = 383)	$\bar{X} \pm 2SD$	Min - max
RBC	4,89 $\pm$ 0,53	2,75 - 6,64
HGB	105,64 $\pm$ 10,42	54 - 137
MCV	68,33 $\pm$ 5,67	46,6 - 87,4
MCH	21,71 $\pm$ 2,07	14,9 - 29,5
RDW-CV	16,31 $\pm$ 4,24	10,2 - 40,8
Sắt huyết thanh	16,21 $\pm$ 5,99	1,6 - 34,25
Ferritin	73,9 $\pm$ 61,32	2,32 - 334,7

2. Kết quả xác định thể Thalassemia bằng điện di HST và Globin Strip Assay

Số lượng hồng cầu (RBC) trung bình bình thường. Lượng HST (HGB) trung bình giảm. Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) nhỏ rõ rệt, Hemoglobin trung bình hồng cầu (MCH) giảm rõ, hồng cầu có hình dạng không đồng đều, to nhỏ khác nhau, sắt huyết thanh và ferritin huyết thanh bình thường.



Biểu đồ 1: Kết quả sàng lọc Thalassemia bằng kỹ thuật điện di HST mao quản.

Dựa theo kết quả điện di HST: Tỷ lệ thai phụ phát hiện thể β -Thalassemia là cao nhất với 55 trường hợp (14,4%), thể α -Thalassemia là thấp nhất với 9 trường hợp (2,3%). Có 280 trường hợp không phát hiện các thể Thalassemia.

Bảng 2. Tỷ lệ phát hiện thể α -Thalassemia và α -Thalassemia/HbE bằng kỹ thuật điện di HST mao quản.

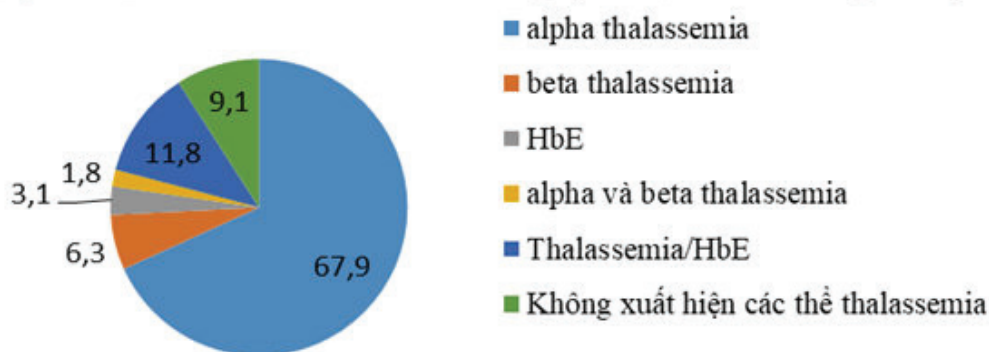
Loại Hb	Không có HbE (HbE = 0); n = 344		HbE tăng (> 0) n = 39	
	Số lượng (n)	Min - max	Số lượng (n)	Min - max
Chỉ có Hb Bart's	0		0	
Chỉ có HbH	5	7,3 - 17	0	
Có ít nhất 1 loại Hb khác: HbCs, HbQs, Agrinio....	1	0,8	1	1,7
Có cả Hb Bart và HbH	1		0	
Có cả Hb Bart và Hb khác	0		0	
Có cả HbH và Hb khác	1		0	
Có cả HbH, Hb Bart và Hb khác	1		0	
Tổng	9		1	

Tỷ lệ thai phụ xuất hiện thể bệnh α -Thalassemia bằng kỹ thuật điện di HST là 9 trường hợp (2,3%). Tỷ lệ thai phụ xuất hiện thể bệnh α -Thalassemia phối hợp với HbE bằng điện di HST là 1 (0,003%), với kết quả điện di HbCs = 1,7.

Bảng 3. Tỷ lệ phát hiện thể β -thalassemia, HbE đơn thuần và β -Thalassemia thể phối hợp với HbE bằng kỹ thuật điện di HST mao quản (n = 383).

Các trường hợp xác định	HbE tăng (> 0), không có Hb khác (n)	Không có HbE, không có các loại Hb khác (n)
HbA2 không tăng ($\leq 3,5\%$) HbF bình thường ($\leq 2\%$)	26 (1)	280 (2)
HbA2 không tăng ($\leq 3,5\%$) HbF tăng (> 2%)	0 (3)	6 (4)
HbA2 tăng (> 3,5%) HbF bình thường ($\leq 2\%$)	11 (5)	42 (6)
HbA2 tăng (> 3,5%) HbF tăng (> 2%)	1 (7)	7 (8)

Tỷ lệ thai phụ mắc bệnh HST bất thường HbE xác định bằng kỹ thuật điện di HST là 26 trường hợp (1) chiếm 6,8%. Tỷ lệ thai phụ nghi ngờ xuất hiện thể β -Thalassemia bằng kỹ thuật điện di HST chiếm tỷ lệ cao nhất (14,4%) với 55 trường hợp [(4) + (6) + (8)]. Tỷ lệ thai phụ nghi ngờ xuất hiện thể β -Thalassemia phối hợp với HbE bằng kỹ thuật điện di HST là 12 trường hợp [(3) + (5) + (7)] chiếm 3,1%.

Tỷ lệ phát hiện các thể Thalassemia bằng kỹ thuật Globin Strip Assay**Biểu đồ 2.** Tỷ lệ phát hiện các thể Thalassemia bằng kỹ thuật Globin Strip Assay.

Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen gây bệnh α -Thalassemia cao nhất với 260 trường hợp (67,9%), mang đột biến gen gây bệnh α phối hợp β -Thalassemia thấp nhất với 7 trường hợp (1,8%). Tỷ lệ thai phụ không mang đột biến gen gây bệnh Thalassemia là 35 trường hợp (9,1%).

3. Giá trị kỹ thuật điện di HST trong sàng lọc Thalassemia

Bảng 4. Giá trị của kỹ thuật điện di HST trong sàng lọc Thalassemia.

Kết quả điện di HST	Kết quả Globin Strip Assay		Độ nhảy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Độ chính xác
	Âm tính (n = 348)	Dương tính (n = 35)					
Dương tính (n = 136)	126	10					
Âm tính (n = 247)	222	25	36,2%	71,4%	92,6%	10,1%	39,4%

Kết quả của kỹ thuật điện di HST trong sàng lọc bệnh Thalassemia có độ nhạy và độ đặc hiệu chênh lệch nhau với độ nhạy là 36,2% và độ đặc hiệu là 71,4%. Giá trị tiên đoán dương cao, là 92,6% khác biệt với giá trị tiên đoán âm là 10,1%. Độ chính xác của kỹ thuật điện di HST mao quản trong sàng lọc Thalassemia là 39,4%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm một số chỉ số huyết học và sinh hóa trong sàng lọc Thalassemia

Trung bình RBC = $4,89 \pm 0,53$ T/L, nằm trong giới hạn bình thường. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thủy (2018) nghiên cứu trên các bệnh nhân đến khám sàng lọc Thalassemia lần đầu tại Bệnh viện 19-8 Bộ Công an, với RBC = $5,79 \pm 0,996$ T/L do có sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu [3].

Chỉ số Hgb trung bình giảm nhẹ là $105,64 \pm 10,42$ g/L. Kết quả này tương đương với kết quả của tác giả Đinh Hiếu Nhân với giá trị trung bình Hgb ở

thai phụ Thalassemia là $117 \pm 16,48$ g/L [4]. Lượng HST giảm có khả năng do bởi chưa loại trừ Thalassemia vì thai phụ là nhóm đối tượng có khả năng cao bị thiếu máu. MCV và MCH đều giảm thể hiện phần đa các đối tượng nghiên cứu đều có hồng cầu kích thước nhỏ, nhược sắc. Kết quả nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Ngọc Lan (2019) trên nhóm phụ nữ mang thai có mang đột biến gen gây bệnh Thalassemia, giá trị MCV trung bình là $67,56 \pm 5,16$ fL [5], tương đương với kết quả của chúng tôi. Lượng sắt và ferritin huyết thanh đều nằm trong giới hạn bình thường.

2. Xác định thể bệnh *Thalassemia* bằng kỹ thuật điện di HST và *Globin Strip Assay*

** Xác định thể bệnh *Thalassemia* bằng kỹ thuật điện di HST:*

Thể bệnh α -*Thalassemia*: Thu được kết quả là có 9 thai phụ xuất hiện thể α -*Thalassemia* (2,3%).

Thể bệnh α -*Thalassemia* phối hợp với HbE: Thu được kết quả là 1 thai phụ (0,003%) với kết quả điện di là: HbA = 84,1%, HbA2 = 2,0%, HbE = 12,2% và HbCs = 1,7.

Thể bệnh β -*thalassemia*: Thu được 55 trường hợp (14,4%), chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong đó, trường hợp HbA2 tăng đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 42/55 trường hợp (76,4%), 6/42 trường hợp HbF tăng đơn thuần (10,9%), 7/42 trường hợp tăng đồng thời HbA2 và HbF (12,7%). Kết quả này tương đương với kết quả của Đặng Thị Vân Hồng (2022), trong các trường hợp β -*Thalassemia* có 751/860 trường hợp có HbA2 tăng đơn thuần (87,2%), có 1/860 trường hợp HbF tăng đơn thuần (0,1%) và có 107/860 trường hợp tăng đồng thời HbA2 và HbF (12,4%) [6].

Thể β -*Thalassemia* phối hợp với HbE: Thu được 12 trường hợp (3,1%). Khi tính trên những thai phụ mang bệnh *Thalassemia* trong nghiên cứu, tỷ lệ thai phụ mang thể β -*Thalassemia* phối hợp với HbE là 12/102 trường

hợp (11,8%). Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Hồng Thiện (2017) trên 354 thai phụ được làm điện di HST cho thấy: Tỷ lệ thai phụ mang thể β -*Thalassemia* phối hợp với HbE là 29/110 trường hợp (26,4%). Sự khác nhau giữa hai nghiên cứu có thể do khác biệt về vùng miền, yếu tố tác động từ môi trường,... của các đối tượng nghiên cứu tại hai thời điểm khác nhau tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương [1].

Thể bệnh HST bất thường HbE: Thu được 26 thai phụ mắc thể HbE (6,8%). Khi tính trên những thai phụ mang bệnh *Thalassemia* trong nghiên cứu, tỷ lệ thai phụ mang thể HST bất thường HbE là 26/102 trường hợp (25,5%). Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Hồng Thiện (2017) với 22/110 trường hợp (20%) thai phụ mang thể HST bất thường HbE cho thấy tương đồng giữa hai nghiên cứu [1].

Thể α -*Thalassemia* và β -*Thalassemia*: Không có thai phụ nào xuất hiện thể này.

** Xác định thể *Thalassemia* bằng kỹ thuật *Globin Strip Assay*:*

383 thai phụ được chỉ định xét nghiệm tìm đột biến gen gây bệnh *Thalassemia* cho ra kết quả thể α -*Thalassemia* là cao nhất với 261 trường hợp (68,2%), β -*Thalassemia* là 23 trường hợp (6%), thể α phối hợp β -*Thalassemia* là 7 trường hợp (1,8%).

Tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, tác giả Đoàn Hữu Thiên (2022) sử dụng kỹ thuật Globin Strip Assay đưa ra kết quả lần lượt về các thể α -Thalassemia, β -Thalassemia, α phối hợp β -Thalassemia lần lượt là 55,6%, 41,8% và 2,6% [7]. Tỷ lệ thể β -Thalassemia của chúng tôi thấp hơn tác giả có thể do bởi sự khác nhau về dân tộc, địa lý, thời điểm của đối tượng giữa hai nghiên cứu.

3. Độ nhạy, độ đặc hiệu của kỹ thuật điện di HST trong sàng lọc Thalassemia

Độ chính xác của kỹ thuật điện di HST là 39,4%. Khi tiến hành đánh giá giá trị của kỹ thuật điện di HST chúng tôi thu được các kết quả: Độ đặc hiệu = 71,4%, giá trị tiên đoán dương = 92,6%; tuy nhiên, độ nhạy và giá trị dự đoán âm tương đối thấp, lần lượt là: 36,2% và 10,1%. Jie Zou và CS (2022) tiến hành nghiên cứu việc sàng lọc Thalassemia cho 2258 trẻ sơ sinh tại Trung Quốc bằng kỹ thuật điện di HST đã đưa ra kết quả độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính và âm tính của kỹ thuật điện di HST mao quản đối với bệnh α -Thalassemia và β -Thalassemia lần lượt là: 84,83%, 99,14%, 95,98%, 96,41% và 88,75%, 98,73%, 76,34% và 99,48%. Tác giả cũng đưa ra kết luận điện di HST mao quản với mô hình giải thích được tối ưu hóa cho

hiệu quả đáng tin cậy trong sàng lọc Thalassemia sơ sinh, được áp dụng để sàng lọc dân số quy mô lớn [8]. Kết quả về độ nhạy và giá trị tiên đoán âm của chúng tôi thấp hơn tác giả có thể do bởi đối tượng nghiên cứu là khác nhau do bởi trẻ sơ sinh và người trưởng thành có khác nhau về thành phần cũng như tỷ lệ của các loại HST. Bên cạnh đó, một phần việc áp dụng giới hạn bình thường của các loại HST nên được cụ thể hơn và bám sát vào khuyến cáo ngưỡng giá trị bình thường của các dòng máy khác nhau.

KẾT LUẬN

Kết quả phát hiện các thể Thalassemia bằng kỹ thuật điện di HST mao quản: α -Thalassemia (2,3%), β -Thalassemia (14,4%), α và β -Thalassemia (0), Thalassemia phối hợp với HbE (3,1%) và thể HST bất thường HbE (6,8%). Giá trị của kỹ thuật điện di HST trong sàng lọc Thalassemia: Độ nhạy = 36,2%, độ đặc hiệu = 71,4%, giá trị tiên đoán dương = 92,6%, giá trị tiên đoán âm = 10,1% và độ chính xác = 39,4%.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ tháng 01/2012 - 02/2023, với sự hỗ trợ của các đồng nghiệp tại Khoa Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Nghiên cứu là kết quả thực hiện đề tài

cấp Nhà nước "Nghiên cứu ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong sàng lọc một số bất thường hay gặp tại Việt Nam" thuộc chương trình KC4.0/2016-2020.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Thị Hồng Thiện, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thành Luân và CS. Nghiên cứu một số chỉ số hồng cầu ở thai phụ Thalassemia tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Phụ sản*. 2017; 15(2):80-84.

2. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. *The Indian Journal of Medical Research*. 2011; 134(4):498.

3. Nguyễn Thị Thủy, Ngô Thị Thảo, Trần Thị Thanh Tâm và CS. Phân tích đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân thalassemia tại Bệnh viện 19-8. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2018; 1:144-148.

4. Đinh Hiếu Nhân, Sunzanne Monivong Cheanh Beupha. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng người bị thalassemia thể ẩn đã hiện thân sống. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2021; 6(25):341-345.

5. Hoàng Thị Ngọc Lan, Phạm Tuấn Dương Nguyễn Văn Anh và CS. Giá trị của MCV, MCH trong sàng lọc bệnh α -Thalassemia của các thai phụ tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản trung ương. *Tạp chí Phụ sản*. 2019; 16(3):28-34. DOI: 10.46755/vjog.2019.3.1068.

6. Đặng Thị Vân Hồng, Nguyễn Thị Thu Hà, Dương Quốc Chính và CS. Nghiên cứu đặc điểm huyết học và đột biến gen beta globin của người mang gen Beta Thalassemia tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương từ năm 2015 đến 2022. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; Số Đặc biệt:162-171.

7. Phạm Văn Hùng, Đoàn Hữu Thiển, Nguyễn Thị Kiều. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân Thalassemia đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 515(1).

8. Zou J, Huang S, Xi H, et al. Application of an optimized interpretation model in capillary hemoglobin electrophoresis for newborn thalassemia screening. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022; 44(1):223-228.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA KHẢ NĂNG Y TẾ CƠ SỞ VÀ LÂM SÀNG VỚI THỜI GIAN ĐẾN VIỆN Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO

Đỗ Đức Thuần^{1*}, Vũ Mai Quỳnh², Phạm Ngọc Thảo¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mối liên quan giữa khả năng y tế cơ sở và lâm sàng với thời gian đến viện ở bệnh nhân (BN) nhồi máu não. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang trên 86 BN đến viện trước 4,5 giờ và 170 BN đến viện sau 4,5 giờ khởi phát bệnh, điều trị nội trú tại Khoa Đột quỵ, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2022 - 3/2023. **Kết quả:** BN có tiền sử đột quỵ đến viện trước 4,5 giờ là 32,6%, đến viện sau 4,5 giờ là 22,9%, $p = 0,031$. BN có bệnh nền đến viện sau 4,5 giờ là 81,8%, đến viện trước 4,5 giờ 69,8%, $p = 0,043$. Chẩn đoán sai ở nhóm vào viện sau 4,5 giờ là 38,8%, nhóm vào viện trước 4,5 giờ là 22,1%, $p = 0,011$. Các triệu chứng liệt nửa người, liệt dây thần kinh sọ não số VII, rối loạn ngôn ngữ gặp tỷ lệ cao ở nhóm đến viện trước 4,5 giờ so với nhóm đến viện sau 4,5 giờ, với $p < 0,05$. Phân tích hồi quy logistic thấy chẩn đoán sai (OR, 0,297; 95%CI = 0,104 - 0,85; $p = 0,024$) và tiền sử đột quỵ (OR = 1,294; 95%CI = 1,296 - 3,897; $p = 0,032$) là hai yếu tố độc lập liên quan với thời gian đến viện. **Kết luận:** Tiền sử đột quỵ, có bệnh nền, các triệu chứng liệt nửa người, liệt dây VII, rối loạn ngôn ngữ có liên quan đến thời gian đến viện trước 4,5 giờ, trong đó hai yếu tố liên quan độc lập: Chẩn đoán sai về đột quỵ làm giảm tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ, tiền sử đột quỵ làm tăng tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ.

Từ khoá: Nhồi máu não; Đặc điểm lâm sàng; Thời gian vàng.

THE RELATIONSHIP BETWEEN BASIC AND CLINICAL MEDICAL CAPACITY AND HOSPITAL ADMISSION TIME IN PATIENTS WITH CEREBRAL INFARCTION

Abstract

Objectives: To investigate the relationship between basic and clinical medical capacity and hospital admission time in patients with cerebral infarction.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Đỗ Đức Thuần (dothuanvien103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/7/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/8/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.424>

Methods: A prospective cross-sectional descriptive study on 86 patients who came to the hospital before 4.5 hours and 170 patients who came to the hospital after 4.5 hours of disease onset, having inpatient treatment at the Stroke Department, Military Hospital 103, from June 2022 to March 2023. **Results:** Patients with a medical history of stroke, who came to the hospital before 4.5 hours were 32.6%, and after 4.5 hours was 22.9%, $p = 0.031$. Patients with other diseases who came to the hospital after 4.5 hours were 81.8%, and after 4.5 hours were 69.8%, $p = 0.043$. Misdiagnosis in the group hospitalized before 4.5 hours was 38.8%, and after 4.5 hours was 22.1%, $p = 0.011$. Symptoms of hemiplegia, facial nerve palsy, and language disorders were high in the group who went to the hospital before 4.5 hours compared to the group who went to the hospital after 4.5 hours, with $p < 0.05$. Logistic regression analysis showed that misdiagnosis (OR = 0.297; 95%CI = 0.104 - 0.85; $p = 0.024$) and past medical history of stroke (OR = 1.294; 95%CI = 1.296 - 3.897; $p = 0.032$) were independent factors associated with hospital admission time. **Conclusion:** Medical history of stroke, other diseases, symptoms of hemiplegia, facial nerve paralysis, and language disorder were related to hospitalization before 4.5, in which misdiagnosed and past medical history of stroke were independent related factors.

Keywords: Cerebral infarction; Clinical characteristics; Golden time.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ là một bệnh có tỷ lệ tử vong và tàn phế cao; trong đó, nhồi máu não chiếm tỷ lệ 85% tổng số BN bị đột quỵ [1]. Ở Việt Nam, theo Trịnh Viết Thắng (2011), tỷ lệ hiện mắc đột quỵ não là 294,7/100.000 dân. Thời gian cửa sổ vàng cho điều trị nhồi máu não được xác định là trong thời gian 4,5 giờ tính từ khi khởi phát bệnh [2]. Tuy nhiên, số lượng BN nhồi máu não đến viện trong 4,5 giờ đầu của bệnh còn thấp [3]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy một số nguyên nhân BN nhồi

máu não khó tiếp cận điều trị trong cửa sổ điều trị 4,5 là do: Hiểu biết của người dân về đột quỵ; hệ thống y tế còn hạn chế; cửa sổ điều trị tái thông mạch cấp hẹp; quy trình điều trị cần nhiều bước; quyết định chẩn đoán và điều trị có sự tham gia của nhiều lĩnh vực như cấp cứu, hình ảnh, sinh hóa, huyết học. Tuy nhiên, ở Việt Nam nghiên cứu về vấn đề này còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát mối liên quan giữa khả năng y tế cơ sở và lâm sàng với thời gian đến viện ở BN nhồi máu não.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 256 BN đột quy nhồi máu não được điều trị tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 6/2022 - 3/2023. BN được chia thành 2 nhóm, nhóm đến viện trước 4,5 giờ và nhóm đến viện sau 4,5 giờ.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

BN nhồi máu não được chẩn đoán theo định nghĩa đột quy não của WHO (1980) [9] và sự đồng thuận của Tổ chức Y tế Thế giới (2002), được chẩn đoán xác định trên hình ảnh CLVT sọ não hoặc MRI sọ não [10].

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

BN có hình ảnh chảy máu não trên CT hoặc MRI sọ não; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu; BN không rõ giờ khởi phát bệnh; BN không cung cấp được các điều kiện để khẳng định thông tin cung cấp cho nhà nghiên cứu là chính xác; BN không hiểu và giao tiếp được tiếng Việt.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, có nhóm chứng.

** Cỡ mẫu nghiên cứu:* Cỡ mẫu thuận tiện.

** Tiêu chí sử dụng trong nghiên cứu:*

Thời gian đến viện trước 4,5 giờ là thời gian được tính từ khi khởi phát bệnh đến khi BN được nhập tên trên hồ sơ điện tử của phần mềm quản lý Bệnh viện, Bệnh viện Quân y 103.

Liên kết tuyến là BN đến cơ sở y tế tuyến dưới, được liên hệ để thông báo trước cho Bệnh viện Quân y 103 sẵn sàng tiếp nhận sớm BN.

Trợ giúp y tế là BN được lực lượng y tế hỗ trợ để phát hiện, chẩn đoán, xử trí bước đầu trước khi đưa đến bệnh viện.

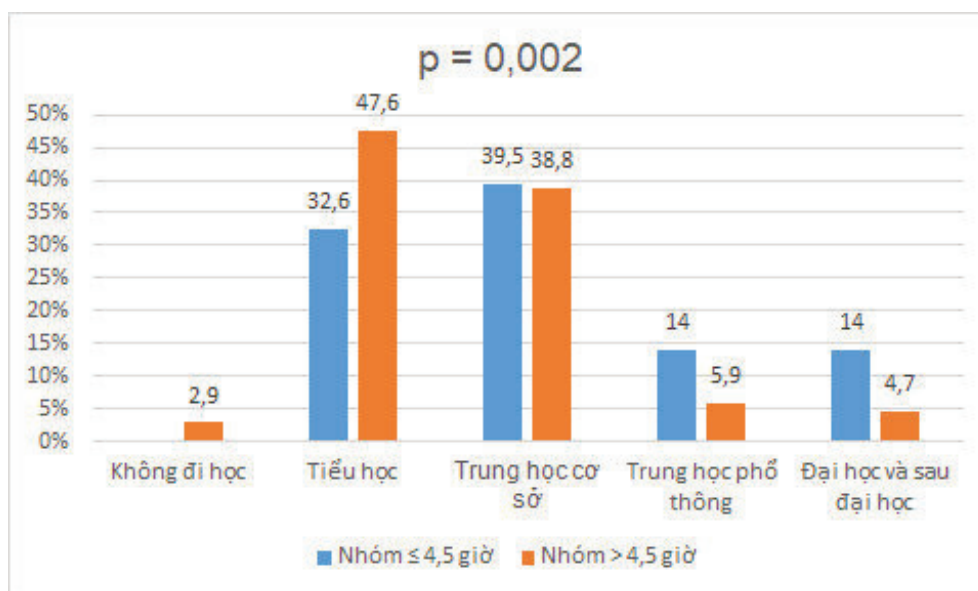
Chẩn đoán sai: Chẩn đoán do nhân viên y tế chẩn đoán ở BN và khác với chẩn đoán đột quy, tai biến mạch máu não, nhồi máu não.

** Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình ở nhóm nghiên cứu là $67,16 \pm 11,71$, lứa tuổi mắc bệnh nhiều nhất là 60 - 80 (61,3%); trong đó, nam giới chiếm tỷ lệ cao (67,3%).



Biểu đồ 1. Mối liên quan trình độ văn hóa với thời gian vào viện.

BN có trình độ học vấn cao có tỷ lệ đến viện trước 4,5 giờ cao hơn so với tỷ lệ đến viện sau 4,5 giờ, với $p < 0,05$.

2. Các yếu tố liên quan đến thời gian vào viện

Bảng 1. Liên quan giữa bệnh nền và đến viện trước 4,5 giờ.

Các lý do	Nhóm $\leq 4,5$ giờ	Nhóm $> 4,5$ giờ	p
	n = 86 % (n)	n = 170 % (n)	
Tăng huyết áp	61,5 (53)	66,5 (113)	0,53
Tiền sử đột quy	32,6 (28)	22,9 (39)	0,031
Đái tháo đường	19,8 (17)	25,3 (43)	0,407
Rối loạn lipid máu	16,3 (14)	15,3 (26)	0,707
Rung nhĩ	5,8 (5)	7,6 (13)	0,545
Gout	2,3(2)	1,2 (2)	0,868

Tỷ lệ BN có tiền sử đột quy đến viện trước 4.5 giờ là 32,6%, cao hơn so với nhóm đến viện sau 4,5 giờ, với tỷ lệ đã bị đột quy là 22,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 2. Sự kết nối và chẩn đoán ở các tuyến.

Các lý do	Nhóm $\leq 4,5$ giờ	Nhóm $> 4,5$ giờ	p
	n = 86 % (n)	n = 170 % (n)	
Có liên kết tuyến	38,4 (33)	40,6 (69)	0,836
Chẩn đoán sai	22,1 (19)	38,8 (66)	0,011
Trợ giúp y tế	12,8 (11)	5,9 (10)	0,057
Có BHYT	93,0% (80)	92,9% (158)	0,98

Tỷ lệ chẩn đoán sai ở nhóm vào viện sau 4,5 giờ là 38,8% cao hơn nhóm vào viện trước 4,5 với tỷ lệ chẩn đoán sai là 22,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,011$.

Bảng 3. Liên quan đặc điểm lâm sàng và thời gian đến viện.

Lâm sàng	Nhóm $\leq 4,5$ giờ	Nhóm $> 4,5$ giờ	p
	n = 86 % (n)	n = 170 % (n)	
Liệt nửa người	90,7 (78)	80,0 (136)	0,029
Liệt dây VII	82,6(71)	59,7 (105)	0,001
Rối loạn ngôn ngữ	68,6 (59)	44,1 (75)	0,000
Nôn	7,0 (6)	13,5(23)	0,176
Rối loạn thăng bằng	1,2 (1)	2,4 (4)	0,516
Chóng mặt	10,5 (9)	20,0 (34)	0,08
Rối loạn phối hợp vận động	15,1 (13)	6,5(11)	0,44
NIHSS ($\bar{X} \pm SD$)	9,67 $\pm$ 5,439	6,14 $\pm$ 6,24	< 0,001

Nhóm đến viện trước 4,5 giờ có tỷ lệ triệu chứng liệt nửa người, liệt dây thần kinh sọ não số VII, rối loạn ngôn ngữ và điểm NIHSS cao hơn so với nhóm đến viện sau 4,5 giờ, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic yếu tố liên quan với thời gian vào viện trước 4,5 giờ.

Yếu tố ảnh hưởng	OR	95% CI	p
Liệt nửa người	1,628	0,31 - 8,545	0,564
Liệt dây VII	2,733	0,75 - 9,96	0,127
Rối loạn ngôn ngữ	1,774	0,656 - 4,798	0,259
Tiền sử đột quy	1,294	1,296 - 3,897	0,032
Chẩn đoán sai	0,297	0,104 - 0,85	0,024

Phân tích hồi quy logistic thấy rằng tiền sử bị đột quy, chẩn đoán sai về đột quy là những yếu tố liên quan độc lập, trong đó chẩn đoán sai về đột quy làm giảm tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ và tiền sử bị đột quy làm tăng tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ đầu.

BÀN LUẬN

Biểu đồ 1 cho thấy BN có trình độ học vấn cao có tỷ lệ đến viện trước 4,5 giờ cao hơn so với tỷ lệ đến sau 4,5 giờ, với $p < 0,05$. Những người bệnh có trình độ học vấn cao có khả năng hiểu biết, có điều kiện tiếp cận các thông tin mới trên phương tiện truyền thông. Kunisawa S. và CS nghiên cứu 10.615 BN nhồi máu não ở 89 bệnh viện Nhật bản thấy rằng BN có trình độ văn hoá cao có thời gian đến viện sớm hơn [4]. Theo bảng 1, tỷ lệ BN có tiền sử đột quy đến viện trước 4,5 giờ là 32,6%, cao hơn so với nhóm đến viện sau 4,5 giờ với tỷ lệ tiền sử đã bị đột quy là 22,9%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Hiện tại, Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103 có

chương trình giáo dục định kỳ vào chiều thứ tư hàng tuần cho người nhà BN về cách nhận biết và tầm quan trọng của tiếp cận điều trị sớm mặt bệnh đột quy, cũng như đột quy là mặt bệnh có tỷ lệ tử vong, tàn phế cao nên khi có người thân bị đột quy thường để lại một bài học sâu sắc cho người nhà về cách phòng chống đột quy.

Bảng 2 cho thấy tỷ lệ chẩn đoán sai ở nhóm vào viện sau 4,5 giờ là 38,8%, cao hơn nhóm vào viện trước 4,5 giờ (22,1%), với $p = 0,011$. Trong nghiên cứu của Eriksson M. (2010), BN vào các đơn vị điều trị đột quy bởi bác sĩ thần kinh, đột quy có tỷ lệ điều trị thuốc tiêu sợi huyết cao hơn những đơn vị điều trị tổng quát [5] So với nghiên cứu Arch, A.E. và CS, tỷ lệ

chẩn đoán sai ban đầu BN đột quỵ nhồi máu não là 22% [6]. Tính tổng cả hai nhóm nghiên cứu tỷ lệ chẩn đoán sai của chúng tôi là 33,2% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Arch, A.E. Do tác giả Arch, A.E. nghiên cứu ở đơn vị cấp cứu thần kinh, chúng tôi thu thập thông tin chẩn đoán sai từ các tuyến cơ sở cấp cứu chung. Tuy nhiên, chúng ta cần nâng cao năng lực chẩn đoán, tư vấn điều trị đột quỵ cho các nhân viên y tế địa phương, đào tạo các chuyên gia đột quỵ.

Bảng 3 cho thấy các triệu chứng liệt nửa người, liệt dây thần kinh sọ não số VII, rối loạn ngôn ngữ là những triệu chứng gặp tỷ lệ cao và là các triệu chứng có giá trị giúp BN đến viện sớm, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng dấu hiệu FAST (face, arms, speech, time) bao gồm các dấu hiệu lâm sàng ở mặt, tay, ngôn ngữ và thời gian để nhận biết đột quỵ sớm [7]. Bảng 3 cho thấy BN đến viện trước 4,5 giờ có mức độ lâm sàng theo thang điểm NIHSS nặng hơn so với BN đến viện sau 4,5 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chúng tôi cho rằng mức độ nặng trên lâm sàng giúp người bệnh dễ nhận biết sự bất thường của bản thân để thông báo cho nhân viên y tế, người thân để đưa đến viện sớm.

Bảng 4 phân tích hồi quy logistic cho thấy rằng tiền sử bị đột quỵ, chẩn đoán sai về đột quỵ là những yếu tố độc lập liên quan đến thời gian vào viện sau 4,5 giờ hay trước 4,5 giờ của người bệnh. Trong đó, tiền sử bị đột quỵ làm tăng tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ là 1,294 lần. BN được chẩn đoán ban đầu không phải là đột quỵ làm giảm tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ là 0,297 lần. Như vậy, việc nâng cao nhận thức về đột quỵ như tác giả Kunisawa S. và CS [4] nâng cao trình độ y tế địa phương như tác giả Arch, A.E và CS [6] có vai trò quyết định nâng cao tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ. Trong nghiên cứu của Ekundayo, O.J. và CS trên 204.591 BN đột quỵ thấy rằng vai trò hệ thống cấp cứu ngoại viện là yếu tố độc lập liên quan đến tăng tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ [8]. Chúng tôi cho rằng sự khác nhau này do sự khác biệt về trình độ văn hoá, y tế, cơ sở hạ tầng của nơi nghiên cứu.

KẾT LUẬN

BN trình độ văn hoá cao, có tiền sử đột quỵ, khởi phát bệnh điển hình với các triệu chứng liệt nửa người, nói khó, méo miệng, và có mức độ lâm sàng theo thang điểm NIHSS nặng có tỷ lệ đến viện trước 4,5 giờ cao hơn so với đến viện sau 4,5 giờ. BN có chẩn đoán ban đầu sai có tỷ lệ đến viện sau 4,5 giờ

cao hơn so với đến viện trước 4,5 giờ. Trong đó tiền sử bị đột quỵ và chẩn đoán sai về đột quỵ là hai yếu tố độc lập liên quan đến thời gian vào viện, với tiền sử đột quỵ làm tăng tỷ lệ BN đến viện trước 4,5 giờ lên 1,294 lần và chẩn đoán sai làm giảm BN đến viện trước 4,5 giờ xuống 0,297 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wade SS, DE Joey, and SC Johnston. Cerebrovascular diseases, in harrison's neurology in clinical medicine, s.l. hauser, Editor. *McGraw-Hill Education*. 2013; 256-294.
2. Powers WJ, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/American stroke association. *Stroke*. 2018; 49(3):e46-e99.
3. Paul CL, et al. How can we improve stroke thrombolysis rates? A review of health system factors and approaches associated with thrombolysis administration rates in acute stroke care. *Implementation science*. 2016; 11:51-51.
4. Kunisawa S, et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23(4):724-731.
5. Eriksson M, et al. Dissemination of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Across a Nation. 2010; 41(6): 1115-1122.
6. Arch AE, et al. Missed Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Department by Emergency Medicine and Neurology Services. *Stroke*. 2016; 47(3):668-673.
7. Powers WJ, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2019; 50(12): e344-e418.
8. Ekundayo OJ, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013; 6(3):262-269.
9. World Health Organization. Cerebrovascular disorders. Geneva, Switzerland. 1978.
10. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. TIA Working Group. Transient ischemic attack: Proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347:1713-1716.

CA LÂM SÀNG SỐT THẦN KINH SAU CHẤN THƯƠNG TỦY SỐNG

Nguyễn Thanh Nga^{1}, Nguyễn Thành Bắc¹, Nguyễn Trung Kiên¹
 Nguyễn Quang Huy¹, Phạm Văn Công¹, Lê Đăng Mạnh¹
 Trần Văn Tùng¹, Nguyễn Đức Khôi¹, Nguyễn Thị Kiều Diễm¹*

Tóm tắt

Sốt thần kinh là tình trạng hiếm gặp và có thể gây tử vong ở bệnh nhân (BN) chấn thương tủy sống. BN thường không đáp ứng với thuốc hạ sốt thông thường và được chẩn đoán sốt thần kinh sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây sốt khác. Tình trạng này được hiểu là do rối loạn chức năng thần kinh tự động dẫn đến suy giảm chức năng điều nhiệt. Chúng tôi báo cáo ca lâm sàng: BN nam 42 tuổi bị sốt 41°C trong 4 ngày sau chấn thương tủy sống liên quan đến các phân đoạn C5-C6. Sốt không đáp ứng với paracetamol. Sau khi loại trừ cả nguyên nhân gây sốt nhiễm trùng và không nhiễm trùng, tăng thân nhiệt được cho là do sốt thần kinh. BN tiếp tục sốt cao, tiến triển tiêu cơ vân, suy chức năng đa tạng và tử vong sau 3 tuần. Thông qua trường hợp này, chúng tôi nhấn mạnh sự cần thiết phải nhận thức được sự khác biệt của sốt thần kinh với các trường hợp sốt cao khác sau chấn thương tủy sống, để chẩn đoán và có thái độ xử trí sốt phù hợp, giúp cải thiện tiên lượng BN.

Từ khoá: Sốt thần kinh; Chấn thương tủy sống.

CASE STUDY: NEUROLOGICAL FEVER AFTER SPINAL CORD INJURY

Abstract

Neurological fever was a rare and potentially fatal condition in spinal cord injury patients. Patients usually do not respond to conventional antipyretics and are diagnosed with neurological fever after excluding other causes of fever. This condition is understood to be caused by autonomic neurological dysfunction

¹Bệnh viện Quân y 103

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Nga (Hvan17021993@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 06/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.486>

leading to impaired thermoregulatory function. We reported a clinical case: A 42-year-old male patient with a fever of 41°C for 4 days following a spinal cord injury involving C5-C6 segments. Fever did not respond to paracetamol. After excluding both infectious and non-infectious causes of fever, hyperthermia was said to be due to neurological fever. The patient continued to have a high fever, developed rhabdomyolysis and multiple organ failure, and died after 3 weeks. Through this case, we emphasize the need to be aware of the difference between neurogenic fever and other cases of severe fever after spinal cord injury to diagnose and have an appropriate febrile management attitude, which improves the patient's prognosis.

Keywords: Neurological fever; Spinal cord injury.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương tủy sống cấp tính có thể tạo ra phản ứng sốt nghiêm trọng do cả căn nguyên nhiễm trùng và không nhiễm trùng, với tỷ lệ từ 47 - 85%. Sốt thần kinh là một tình trạng hiếm gặp và có thể gây tử vong ở BN chấn thương tủy sống. BN thường không đáp ứng với thuốc hạ sốt thông thường và được chẩn đoán sốt thần kinh sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây sốt khác.

Ở Việt Nam, chưa có báo cáo về tình trạng sốt thần kinh sau chấn thương tủy sống. Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày: *Ca bệnh sốt thần kinh sau chấn thương tủy sống, đồng thời bàn luận về một số vấn đề về chẩn đoán và điều trị tình trạng này.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

BN nam 42 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện vì liệt tứ chi sau ngã cao,

nhập viện trong tình trạng: Ý thức tỉnh, tiếp xúc được, đồng tử 2 bên đều, mạch 67 chu kỳ/phút; huyết áp 113/64mmHg. Về hô hấp: BN tự thở, oxy 5l/p, rì rào phế nang nghe được, không có tràn khí dưới da, SpO₂ 98%; nhiệt độ 37°C. Thăm khám thần kinh: BN mất cảm giác từ vùng dưới nền cổ trở xuống, sức cơ tay 0/5, chân 0/5. Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa máu lúc vào viện trong giới hạn bình thường. Siêu âm: Chức năng tâm thu thất trái bình thường, không có tràn dịch màng phổi, màng bụng. Hình ảnh cắt lớp vi tính cột sống cổ: Gãy trật C5-C6, chèn ép tủy cổ ngang mức C6. Hình ảnh chụp X-quang ngực thẳng: Hai trường phổi sáng. Các xét nghiệm miễn dịch, tự miễn: Rất tiếc chúng tôi không thực hiện được xét nghiệm này vì một số yếu tố khách quan.

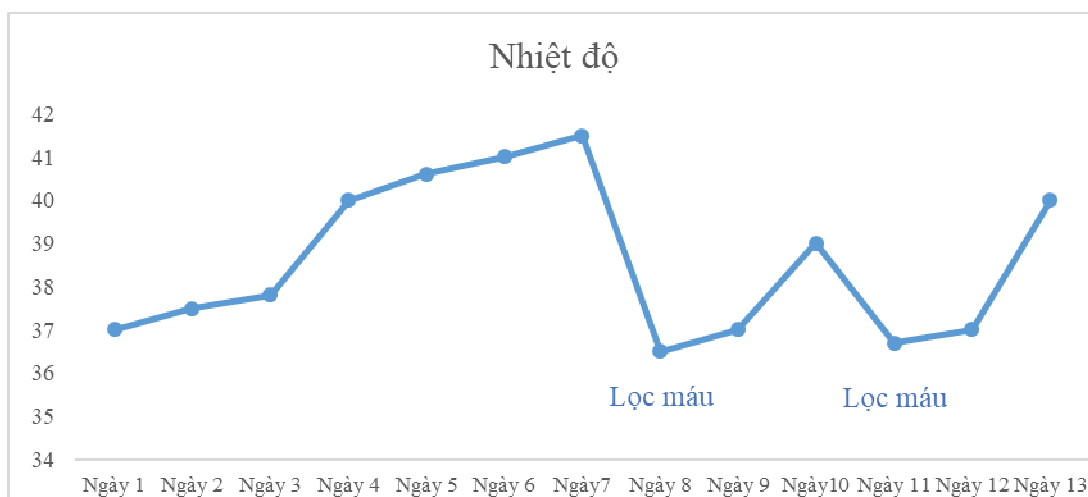


Hình 1. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính cột sống cổ.

Sau khi vào viện 2 giờ, BN suy hô hấp do liệt cơ hô hấp, được đặt ống nội khí quản. Sau 4 ngày nhập viện, BN sốt cao liên tục từ 40 - 41°C, mạch chậm, kèm theo huyết áp tâm trương tụt dần; được sử dụng thuốc vận mạch noradrenalin để đảm bảo huyết áp trung bình > 65 mmHg; được cấy máu nhiều lần khi sốt cao tại thời điểm chưa dùng kháng sinh; cấy nước tiểu, cấy dịch phế quản, xét nghiệm các marker nhiễm trùng như PCT, BC. Kết quả cấy các bệnh phẩm đều âm tính, các marker nhiễm trùng trong giới hạn bình thường, các xét nghiệm Dengue, cúm A, B đều âm tính. Khảo sát căn nguyên nội tiết, xét nghiệm hormon tuyến giáp trong giới hạn bình thường. BN cũng được tầm soát để loại trừ huyết khối tĩnh mạch sâu. Sau khi loại

trừ các căn nguyên khác gây sốt, chúng tôi hướng đến chẩn đoán: Sốt thần kinh sau chấn thương cột sống tuỷ sống. BN được hạ sốt bằng truyền paracetamol 1g mỗi 6 giờ, chườm lạnh, chống phù tuỷ bằng NaCl 3%; được sử dụng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm (meropenem, amikacin) để điều trị. Tuy nhiên, BN không đáp ứng với các biện pháp trên.

1 tuần sau khi nhập viện, BN tiến triển tiêu cơ vân (CKTP > 30000 U/L), suy đa tạng, được lọc máu liên tục, điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm. Trong quá trình lọc máu, tình trạng sốt giảm nhưng ngay sau khi dừng lọc, nhiệt độ BN cao trở lại 40°C. Tình trạng diễn biến xấu hơn, suy đa tạng không hồi phục, đáp ứng kém với thuốc vận mạch, BN tử vong sau 3 tuần.



Biểu đồ 1. Biểu đồ nhiệt độ của BN qua thời gian.

BÀN LUẬN

Chấn thương tủy sống cấp tính có thể tạo ra phản ứng sốt nghiêm trọng do cả căn nguyên nhiễm trùng và không nhiễm trùng, với tỷ lệ 47 - 85% [1]. Sốt thần kinh là sốt không do nhiễm trùng, chiếm 2,6 - 27,8% BN bị chấn thương sọ não [2] hoặc chấn thương tủy cổ, và là một biểu hiện của rối loạn thần kinh tự động [3]. Các đặc trưng của rối loạn thần kinh tự động bao gồm: Tăng thân nhiệt, thường $> 38,9^{\circ}\text{C}$ và đáp ứng kém với các thuốc hạ sốt, sốc, nhịp tim chậm, vã mồ hôi [4]. Sốt thần kinh ở BN chấn thương cột sống tủy sống là một yếu tố tiên lượng nặng, tỷ lệ tử vong cao nếu như không được cấp cứu và điều trị kịp thời. Trong nghiên cứu của Fatma Ülger cho thấy 25 trong số 52 BN (48,1%) chấn thương cột sống tủy sống cấp tính được chẩn đoán bị sốt thần

kinh trong quá trình theo dõi chăm sóc đặc biệt do rối loạn điều hòa nhiệt, không đáp ứng với điều trị. Trong đó, có 22/25 (88%) BN tử vong với nhiệt độ trung bình là $40,2^{\circ}\text{C}$. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng ở BN chấn thương tủy sống cấp tính, sốt thần kinh có tỷ lệ tử vong cao hơn so với sốt do căn nguyên nhiễm trùng [5].

Cơ chế bệnh sinh của sốt thần kinh sau chấn thương tủy sống còn chưa rõ ràng. Có nhiều giả thiết như cắt đứt đường liên hệ với trung khu điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi-trung tâm chính của não liên quan đến điều chỉnh nhiệt, có thể gây ra rối loạn điều hòa nhiệt và đặc biệt là tăng thân nhiệt.

Để chẩn đoán sốt thần kinh, cần đánh giá một cách hệ thống và loại trừ căn nguyên nhiễm khuẩn tại chỗ (nhiễm khuẩn vết mổ, áp xe, viêm

xương tuỷ xương) cũng như toàn thân (xét nghiệm máu, nước tiểu). Ngoài ra, các nguyên nhân gây sốt không nhiễm trùng như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi phải được loại bỏ. Vì vậy, chẩn đoán sốt thần kinh là một chẩn đoán loại trừ [3]. Ở BN của chúng tôi, sau khi loại trừ căn nguyên nhiễm trùng, do vi rút, do căn nguyên nội tiết, và cũng loại trừ căn nguyên tắc mạch và việc BN đáp ứng kém với thuốc hạ sốt, chúng tôi hướng tới chẩn đoán: Sốt thần kinh sau chấn thương cột sống, tuỷ sống.

Nhiệt độ não thường cao hơn nhiệt độ đo được ở trung tâm (trục tràng hoặc thực quản) và tăng thân nhiệt kéo dài $\geq 40^{\circ}\text{C}$ có thể làm thay đổi cấu trúc và chức năng não, do đó cần phải điều trị kịp thời. Về điều trị, về cơ bản là đưa thân nhiệt BN về bình thường bằng nhiều biện pháp. Có một số nghiên cứu chỉ ra có thể dùng thuốc chẹn kênh Beta, clopromazin [6], hệ thống hạ thân nhiệt bề mặt [7]. Việc kiểm soát thân nhiệt tích cực ở BN giúp cải thiện tiên lượng trong điều trị [8]. Bởi vì thuốc chẹn kênh Beta là một loại thuốc ức chế tình trạng tăng động giao cảm kích phát như tăng thân nhiệt, nhịp tim nhanh, thở nhanh, giãn mạch và tăng tiết mồ hôi. Betaloc là một thuốc chẹn Beta không chọn lọc nhóm lipophilic nên dễ dàng vượt qua hàng rào máu não và có thể được dùng

để điều trị chứng cường giao cảm kích phát. BN của chúng tôi ban đầu được dùng các biện pháp hạ nhiệt như paracetamol 1g mỗi 6 giờ, chườm lạnh, truyền dung dịch lạnh 4°C , điều trị chống phù tuỷ bằng dung dịch NaCl 3%. Tuy nhiên, BN không đáp ứng với các điều trị ở trên. Chúng tôi không dùng thuốc chẹn kênh Beta cho BN vì mạch có xu hướng chậm. Sau 3 ngày sốt cao liên tục, BN có biểu hiện tiêu cơ vân, suy chức năng đa tạng tiến triển; được tiến hành lọc máu liên tục để kiểm soát thân nhiệt và điều chỉnh rối loạn chức năng đa tạng. Tuy nhiên, sau đó tình trạng tiến triển xấu hơn dẫn đến tử vong.

Tăng thân nhiệt có thể dẫn đến tăng chuyển hóa cơ, tiêu cơ vân, nhiễm toan chuyển hoá, giảm thể tích tuần hoàn, giảm nhịp tim, rối loạn đông máu, hoại tử ống thận cấp, tăng enzyme gan, tiến triển suy chức năng đa tạng. Ngoài ra, tăng thân nhiệt cũng kích hoạt tăng tiết cytokin góp phần làm suy chức năng đa tạng tiến triển. Ở BN của chúng tôi, sau 4 ngày sốt cao liên tục có biểu hiện tiêu cơ vân (CKTP $> 30.000\text{ U/L}$), suy thận, suy tuần hoàn và tử vong sau 3 tuần.

Vì vậy, nhận định đúng tình trạng BN và có thái độ xử trí sốt phù hợp ở BN chấn thương cột sống tuỷ sống là cần thiết để giúp tránh các biến chứng của tăng thân nhiệt.

KẾT LUẬN

BN có biểu hiện sốt cao không ngừng sau chấn thương tuỷ sống có thể được coi là sốt thần kinh sau khi các nguyên nhân nhiễm trùng và không nhiễm trùng khác đã được loại trừ. Điều này có thể giúp ích trong tiên lượng cũng như tránh việc sử dụng kháng sinh không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sibel Unsal-Delialioglu, Kurtulus Kaya, Sule Sahin-Onat. fever during rehabilitation in patients with traum. 2009.
2. Agrawal A, Timothy J, Thapa A. Neurogenic fever. *Singapore Med J*. 2007.
3. Katherine E Savage, Christina V Oleson, Gregory D Schroeder. Neurogenic fever after acute traumatic spinal cord injury. *A Qualitative Systematic Review*. 2016.
4. Andrei V Krassioukov, Ann-Katrin Karlsson, Jill M. Wecht. Assessment of autonomic dysfunction following spinal cord injury: Rationale for additions to International Standards for Neurological Assessment. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2007.
5. Fatma Ülger, Mehtap Pehlivanlar Küçük, Çağatay Erman Öztürk. Non-infectious fever after acute spinal cord injury in the intensive care unit. 2019.
6. Sheena Ali, Duraisamy Ganesan, Varun Sundaramoorthy. Quad fever in a case of cervical cord injury: A rare case report. 2022.
7. Watson CCL, Shaikh D, DiGiacomo JC. Unraveling quad fever: Severe hyperthermia after traumatic cervical spinal cord injury. 2022.
8. Jonas P DeMuro. Extreme hyperpyrexia with cervical spinal cord injury: Survival using an external pad based hypothermia protocol. 2013.

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ BỆNH NHÂN
MẮC BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TẠI ĐƠN VỊ QUẢN LÝ
BỆNH PHỔI MẠN TÍNH BỆNH VIỆN PHỔI TỈNH PHÚ THỌ**

Lê Hữu Kiên^{1}, Nguyễn Quang Ân², Phạm Kim Liên³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ngoại trú và một số yếu tố liên quan tới tuân thủ dùng thuốc ở bệnh nhân (BN) mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc, có can thiệp điều trị trên 200 BN COPD điều trị ngoại trú tại Đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính (CMU), Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ. Đánh giá cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng sau 3 tháng so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu (BĐNC). **Kết quả:** Tuổi trung bình là 66 ± 9 . Tỷ lệ nam/nữ = 5,89/1. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ hay gặp nhất với 74%. Sau 3 tháng điều trị: Nhóm GOLD 2 đã giảm từ 43% xuống 39% và GOLD 3 giảm từ 30% xuống 28,5% ($p > 0,05$); mMRC 2-4 giảm từ 73,5% xuống còn 64% ($p < 0,05$); CAT ≥ 10 giảm từ 49% xuống còn 45% ($p > 0,05$); BODE 7-10 giảm từ 13% xuống còn 10,5% ($p > 0,05$). Các yếu tố liên quan đến không tuân thủ điều trị với thuốc dạng hít là trình độ học vấn thấp hơn, chỉ số BMI thấp hơn, điểm mMRC cao hơn, điểm CAT cao hơn, điểm BODE cao hơn, chỉ số FEV1 thấp hơn và FEV1/FVC thấp hơn tại thời điểm BĐNC. **Kết luận:** Sau 3 tháng điều trị ngoại trú, BN COPD đã giảm được đáng kể mức độ khó thở; tuy nhiên, sự cải thiện mức độ tắc nghẽn đường thở, điểm CAT và điểm BODE là chưa có ý nghĩa.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; CMU; Điều trị ngoại trú.

¹Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ

²Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

*Tác giả liên hệ: Lê Hữu Kiên (kienbv1@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/7/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 22/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.441>

**ASSESSMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
OUTPATIENT TREATMENT OUTCOME
AT CMU PHU THO PROVINCIAL LUNG HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To evaluate some results of outpatient treatment and factors related to medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** A prospective, descriptive, longitudinal, and interventional study on 200 outpatients with COPD at the chronic lung disease management unit (CMU), Phu Tho Provincial Lung Hospital. The improvement of clinical and sub-clinical symptoms was assessed at 3 months compared with the initial time. **Results:** The mean age was 66 ± 9 years old. The male/female ratio was 5.89/1. Smoking was the most common risk factor, with 74%. After 3 months: GOLD 2 group reduced from 43% to 39%, and GOLD 3 reduced from 30% to 28.5% ($p > 0.05$); mMRC 2-4 reduced from 73.5% to 64% ($p < 0.05$); CAT ≥ 10 reduced from 49% to 45% ($p > 0.05$); BODE 7-10 points reduced from 13% to 10.5% ($p > 0.05$). Some factors associated with non-adherence to inhaled medication were lower education, lower BMI, higher mMRC score, higher CAT score, higher BODE score, lower FEV1, and lower FEV1/FVC at the initial time of study. **Conclusion:** After 3-month treatment, patients with COPD significantly reduced the severity of dyspnea; however, airway obstruction, CAT, and BODE scores were not significantly improved.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; CMU; Outpatient treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

COPD là bệnh lý phổ biến trên thế giới, đặc trưng bởi hạn chế lưu lượng khí thở ra tiến triển và tổn thương gây phá hủy nhu mô phổi. Bệnh thường biểu hiện bởi các triệu chứng ho, khó thở và tăng tiết đờm, tiến triển từ không triệu chứng đến các biến chứng.

Mặc dù có thể phòng ngừa và điều trị có hiệu quả, tuy nhiên tỷ lệ tử vong còn cao. Theo báo cáo về gánh nặng bệnh tật toàn cầu giai đoạn 1900 - 2015, đã có hơn 3 triệu người tử vong trên toàn thế giới vì căn bệnh này, tăng 12% so với năm 1990 và khoảng 90% xảy ra ở các nước có thu nhập thấp và trung bình [1].

Tại Việt Nam, gần đây có nhiều chương trình quốc gia giúp nâng cao nhận thức trong quản lý ngoại trú COPD đã được xây dựng, đặc biệt là hướng dẫn của Bộ Y tế ban hành tiêu chí cho “Đơn vị quản lý hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính - CMU giai đoạn 2017 - 2020” [2]; đây là mô hình hết sức thiết thực giúp kết nối giữa điều trị nội trú và ngoại trú, giữ được mối liên hệ giữa BN và cơ sở y tế. Từ đó, đã có nhiều đơn vị CMU ra đời tại các tỉnh thành. CMU - Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ được thành lập vào năm 2013 và hiện đang khám, chẩn đoán, điều trị, quản lý rất nhiều BN COPD mỗi năm. Tuy nhiên, vẫn có những BN không tuân thủ điều trị như dùng thuốc không đúng phác đồ, vẫn tiếp xúc yếu tố nguy cơ, tự mua thêm thuốc... dẫn đến số BN nhập viện vì đợt cấp vẫn còn khá nhiều. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị ngoại trú và một số yếu tố liên quan tới việc tuân thủ dùng thuốc ở BN COPD tại CMU, Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 200 BN ngoại trú được chẩn đoán xác định

COPD lần đầu hoặc đã được chẩn đoán trước đó và đang được theo dõi, điều trị tại CMU, Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ, từ tháng 10/2022 - 7/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN được chẩn đoán COPD theo GOLD (2021) dựa vào tiền sử (hút thuốc lá, phơi nhiễm với các yếu tố môi trường), triệu chứng lâm sàng chính (khó thở, ho, khạc đờm, khò khè) và đo thông khí phổi có $FEV_1/FVC < 70\%$ (sau kiểm tra hồi phục phế quản) [3].

- BN được quản lý, điều trị ngoại trú tại CMU trong thời gian ít nhất 3 tháng kể từ thời điểm BDNC.

- Tuổi ≥ 40 , BN và người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Mắc bệnh lý tâm thần, không hợp tác, không trả lời được câu hỏi.

- Mắc các bệnh gây ảnh hưởng việc đo và kết quả đo chức năng thông khí phổi.

- Mắc các bệnh lý hô hấp kèm theo: Lao phổi, hen phế quản, chong lóp hen COPD,...

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc, có can thiệp điều trị.

- Các biện pháp quản lý, điều trị tại CMU thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế về chức năng, nhiệm vụ của đơn vị CMU [2]: Thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm, cấp thuốc, tư vấn theo dõi điều trị (về nguyên nhân, biểu hiện và biện pháp dự phòng COPD, tác hại của hút thuốc và biện pháp cai thuốc, chế độ ăn, hoạt động thể lực và phục hồi chức năng hô hấp, cách dùng thuốc uống, kỹ thuật sử dụng bình xịt định liều với thuốc dạng hít; phát hiện và xử trí đợt cấp...) và hẹn tái khám định kỳ hàng tháng.

- Phác đồ điều trị dựa trên phân nhóm BN, theo hướng dẫn của GOLD 2021 [3]: Nhóm A - một thuốc giãn phế quản, nhóm B - một thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài (LAMA hoặc LABA), nhóm C - LAMA và nhóm D - LAMA hoặc LABA+LAMA (ở BN có nhiều triệu chứng) hoặc LABA+ICS (ở những BN có tăng bạch cầu ái toan) [3].

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Thời điểm BDNC: Đặc điểm chung (tuổi, giới tính, học vấn, yếu tố nguy cơ của COPD); triệu chứng lâm sàng (khó thở, ho, khạc đờm); thang điểm khó thở mMRC, chất lượng cuộc sống CAT, mức độ bệnh BODE, mức

độ tắc nghẽn FEV1 và giai đoạn bệnh COPD (A, B, C, D) [3, 4].

- Sau 3 tháng: Đánh giá hiệu quả điều trị ngoại trú bằng cách so sánh sự cải thiện về các thang điểm lâm sàng mMRC, CAT, BODE và mức độ tắc nghẽn so với thời điểm BDNC; một số yếu tố liên quan đến tuân thủ dùng thuốc hít theo thang điểm TAI-10 [5].

** Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0: Tính tần số, tỷ lệ phần trăm (%) (biến định tính); số trung bình cộng, độ lệch chuẩn (biến định lượng). So sánh 2 tỷ lệ bằng Chi-square test, so sánh 2 giá trị trung bình bằng Student's T-test. Có ý nghĩa thống kê được công nhận với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên và Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao sức khỏe cho BN, không nhằm mục đích nào khác. Đối tượng tham gia nghiên cứu được giải thích rõ mục đích nghiên cứu và tự nguyện tham gia. Tất cả các thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật. BN có quyền rút khỏi nghiên cứu bất kỳ khi nào.

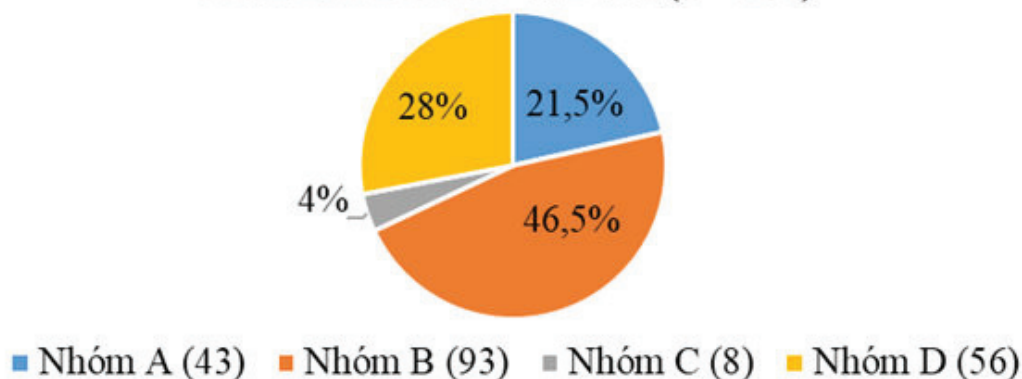
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

	Đặc điểm	Số BN (n = 200)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	40 - 49	9	4,5
	50 - 59	31	15,5
	60 - 69	88	44
	≥ 70	72	36
	$\bar{X} \pm SD$	66 $\pm$ 9 (40 - 86)	
Giới tính	Nam	171	85,5
	Nữ	29	14,5
Học vấn	Mù chữ	23	11,5
	Tiểu học	71	35,5
	THCS	55	27,5
	THPT trở lên	51	25,5
Yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá	148	74
	Bụi nghề nghiệp	10	5
	Khói bếp	15	7,5
Triệu chứng hô hấp	Khó thở	147	73,5
	Ho	133	66,5
	Khạc đờm	129	64,5

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 66 $\pm$ 9. Tỷ lệ nam/nữ = 5,89/1. Trình độ học vấn ở mức tiểu học là 35,5% và mù chữ là 11,5%. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ hay gặp nhất với 74,0%. Tỷ lệ triệu chứng khó thở là 73,5%; ho là 66,5% và khạc đờm là 64,5%.

Phân nhóm COPD ban đầu (n = 200)**Biểu đồ 1.** Phân nhóm COPD theo GOLD thời điểm BDNC.

Tại thời điểm BDNC, theo phân loại COPD của GOLD 2021, nhóm B chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%, tiếp theo là nhóm D 28%, nhóm A 21,5% và nhóm C là thấp nhất 4%.

2. Kết quả điều trị sau 3 tháng

Bảng 2. Biến đổi mức độ tắc nghẽn đường thở.

Mức độ tắc nghẽn		BDNC (n = 200)		Sau 3 tháng (n = 200)	
GOLD	FEV1	n	%	n	%
1	$\geq 80\%$	39	19,5	49	24,5
2	$50 - < 80\%$	86	43	78	39
3	$30 - < 50\%$	60	30	57	28,5
4	$< 30\%$	15	7,5	16	8
p		0,194			

Đánh giá cải thiện mức độ tắc nghẽn theo thang điểm GOLD, chúng tôi thấy sau 3 tháng nhóm tắc nghẽn mức độ trung bình và nặng (GOLD 2 - 3) đã giảm

lần lượt từ 43% xuống 39% và từ 30% xuống 28,5%; nhóm GOLD 4 tăng nhẹ (7,5% lên 8%); tuy nhiên, khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3. Biến đổi các thang điểm lâm sàng.

Thang điểm (n = 200)		BDNC n (%)	Sau 3 tháng n (%)
mMRC	0 - 1	53 (26,5)	72 (36)
	2 - 4	147 (73,5)	128 (64)
	p	0,001	
CAT	< 10	102 (51)	110 (55)
	≥ 10	98 (49)	90 (45)
	p	0,152	
BODE	0 - 2	82 (41)	86 (43)
	3 - 4	57 (28,5)	57 (28,5)
	5 - 6	35 (17,5)	36 (18)
	7 - 10	26 (13)	21 (10,5)
	p	0,448	

Sau 3 tháng, tỷ lệ BN khó thở mức độ nặng (mMRC 2 - 4 điểm) giảm từ 73,5% xuống còn 64%; khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Tỷ lệ ảnh hưởng chất lượng cuộc sống nhiều (CAT ≥ 10) giảm từ 49% xuống còn 45% và nhóm điểm BODE cao (7 - 10 điểm) giảm từ 13% xuống còn 10,5% nhưng khác biệt đều không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Bảng 4. Các yếu tố ảnh hưởng đến tuân thủ dùng thuốc hít.

Các yếu tố ảnh hưởng		TAI-10 (n = 200)		p
		Có tuân thủ (128)	Không tuân thủ (72)	
Tuổi (SD)		65,7 (9)	66,8 (9)	0,405
Giới tính (n, %)	Nam	106 (62)	65 (38)	0,150
	Nữ	22 (75,9)	7 (24,1)	
Học vấn (n, %)	Mù chữ	6 (26,1)	17 (73,9)	< 0,001
	Tiểu học	39 (54,9)	32 (45,1)	
	THCS	42 (76,4)	13 (23,6)	
	THPT	41 (80,4)	10 (19,6)	
Tiền sử hút thuốc	Có (n, %)	91 (61,5)	57 (38,5)	0,212
	Không (n, %)	37 (71,2)	15 (28,8)	
BMI (SD)		20,5 (2)	19,9 (1,4)	0,018
Số năm bị COPD (SD)		2,9 (3,2)	3,1 (1,5)	0,685
Số đợt cấp/năm (SD)		1,3 (0,5)	1,4 (0,4)	0,148
mMRC (SD)		1,9 (0,8)	2,2 (0,8)	0,004
CAT (SD)		9,3 (4)	10,7 (3,9)	0,019
BODE (SD)		3,3 (2)	3,9 (2,1)	0,047
FEV1 (SD)		62,3 (23,3)	55,0 (24,6)	0,038
FEV1/FVC (SD)		57,7 (9,7)	53,6 (9,4)	0,005

Khi đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến việc tuân thủ dùng thuốc hít theo thang điểm TAI-10, chúng tôi nhận thấy trình độ học vấn thấp hơn, chỉ số BMI thấp hơn, điểm mMRC cao hơn, điểm CAT cao hơn, điểm BODE cao hơn, chỉ số FEV1 thấp hơn và FEV1/FVC thấp hơn tại thời điểm BĐNC liên quan có ý nghĩa với không tuân thủ điều trị với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 66 ± 9 , khá tương đồng với nghiên cứu của Phan Thanh Thủy [6] là $66,16 \pm 8,1$ tuổi. Đặc điểm này phù hợp cơ chế bệnh sinh của COPD, khởi phát muộn, thường khởi phát ở lứa tuổi trung niên. Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 85,5%, của Phan Thanh Thủy [6] là 85,8%. Trước đây, hầu hết các nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ hiện mắc và tỷ lệ tử vong do COPD ở nam giới nhiều hơn nữ giới, chủ yếu liên quan tới tình trạng hút thuốc lá cao hơn ở nam giới. Tuy nhiên, ngày nay phụ nữ hút thuốc lá đang gia tăng, đặc biệt ở các nước phát triển và các khu vực thành thị; do đó, trong thời gian tới tỷ lệ COPD ở nữ giới của các nước phát triển có thể tiếp tục tăng lên [3, 7]. Ngoài ra, tỷ lệ nam giới mắc bệnh COPD cao hơn cũng liên quan đến yếu tố di truyền do thiếu hụt men α_1 -antitrypsin, là yếu tố nguy cơ gây bệnh khí phế thũng.

Hút thuốc lá được biết đến là yếu tố nguy cơ chính của COPD, gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với 74,0%. Tỷ lệ này theo Phan Thanh Thủy cũng rất cao (82,7%) [6]. Người hút thuốc lá mắc các triệu chứng hô hấp có tỷ lệ cao hơn, tốc độ giảm FEV1 hằng năm cao hơn và tỷ lệ tử

vong cao hơn so với không hút thuốc. Ngoài ra, phơi nhiễm với khói thuốc lá (hút thuốc lá thụ động) cũng có thể dẫn tới COPD [3]. Ba triệu chứng cơ năng đặc trưng nhất của COPD là khó thở, ho và khạc đờm. Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ các triệu chứng này lần lượt là 73,5%; 66,5%; 64,5% và tương tự với Molen T. là 72,5%; 58,7%; 63,6% [10]. Các triệu chứng này thường thay đổi theo thời gian phụ thuộc vào mức độ bệnh. Trong khi khó thở được coi là triệu chứng đặc trưng, ho thường là triệu chứng đầu tiên của bệnh COPD. Lúc đầu có thể chỉ có ho ngắt quãng, sau đó ho dai dẳng, ho khan hoặc ho có đờm, thường khạc đờm về buổi sáng.

2. Kết quả điều trị sau 3 tháng

Sau 3 tháng, nhóm tắc nghẽn đường thở mức độ trung bình và nặng (GOLD 2 - 3) đều giảm nhưng GOLD 4 lại tăng nhẹ, mặc dù khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê. Theo Tottenborg S.S ở Đan Mạch giai đoạn 2008 - 2011, tỷ lệ tắc nghẽn đường thở mức độ nặng (GOLD 3) và rất nặng (GOLD 4) có xu hướng giảm dần qua các năm, trong khi tỷ lệ tắc nghẽn mức độ nhẹ và trung bình lại tăng dần: GOLD 3 năm 2008 (24%), 2009 (23,4%), 2010 (22,6%), 2011 (22,7%); GOLD 4 năm 2008 (42,7%), 2009 (41,6%), 2010 (39,8%), 2011 (38,3%) [8]. Giải thích về sự khác biệt này có 2 lý do. Thứ nhất, thực tế theo dõi tại

CMU, chúng tôi nhận thấy những BN có tắc nghẽn nhiều ngay tại thời điểm BDNC (GOLD 4) thường là những BN tuổi cao, thời gian mắc COPD kéo dài, có bệnh đồng mắc và thể lực kém, do đó khả năng dung nạp thuốc kém dẫn tới khó đạt được sự cải thiện về mức độ tắc nghẽn. Thứ hai, thời gian theo dõi của chúng tôi khá ngắn (3 tháng), sự tuân thủ điều trị của BN có thể chưa cao và cỡ mẫu còn nhỏ trong khi nghiên cứu của tác giả người Đan Mạch đánh giá trên cỡ mẫu lớn 32.018 BN và thời gian đánh giá dài hơn.

Các BN của chúng tôi đã cải thiện đáng kể về mức độ khó thở (mMRC); tuy nhiên cải thiện điểm CAT và điểm BODE là chưa có ý nghĩa. Nghiên cứu của Nguyễn Trung Anh sử dụng tin nhắn nhắc BN tuân thủ dùng thuốc cũng thấy hiệu quả cải thiện đáng kể sau 6 tháng, với điểm mMRC giảm từ $1,7 \pm 1,1$ điểm xuống $1,5 \pm 0,9$ điểm; $p = 0,002$ và điểm CAT giảm từ $17,8 \pm 7,9$ điểm xuống còn $14,8 \pm 5,4$ điểm; $p < 0,001$. Trong khi nhóm không được nhắc bằng tin nhắn với điểm mMRC ban đầu là $1,9 \pm 1,1$, sau 6 tháng là $1,9 \pm 1,1$; $p = 0,45$ và điểm CAT trước can thiệp là $18,1 \pm 7,0$, sau 6 tháng là $18,6 \pm 6,1$; $p = 0,21$ [9]. Điều này cho thấy nhân viên y tế có vai trò rất quan trọng trong vấn đề tuân thủ điều trị của BN. Khi có nhân viên y tế đồng hành thường xuyên, BN sẽ biết dùng thuốc

đúng cách, đều đặn theo đơn, có niềm tin, do đó nâng cao hiệu quả điều trị.

Về việc tuân thủ điều trị, nghiên cứu của Montes de Oca M. [5] cho kết quả khá tương đồng với chúng tôi: Các yếu tố ảnh hưởng đến kém tuân thủ dùng thuốc hít theo thang điểm TAI-10 ở khu vực Mỹ La-tinh, đó là trình độ học vấn thấp ($p < 0,001$) và tiền sử hút thuốc lá (số bao năm) ($p = 0,018$), đồng thời chính việc tuân thủ điều trị kém dẫn tới chất lượng cuộc sống kém - điểm CAT cao hơn ($p < 0,001$), tắc nghẽn đường thở nặng theo FEV1 ($p = 0,002$) và FEV1/FVC ($p < 0,001$). Tuân thủ điều trị kém hay gặp ở các đối tượng có lối sống không lành mạnh; ngoài ra có liên quan đến một số yếu tố khác như loại thuốc được kê đơn (số lượng thuốc cần dùng nhiều, đường dùng, tuân thủ phức tạp, tác dụng phụ, chi phí ...) hoặc do các nguyên nhân khác (tuổi già, suy giảm thể chất và nhận thức, không được hướng dẫn sử dụng rõ ràng, kém tin tưởng vào các điều trị và/hoặc bác sỹ, ý chí không quyết tâm và đánh giá thấp mức độ nghiêm trọng của bệnh)... [10]. Trình độ học vấn ảnh hưởng đáng kể đến tuân thủ dùng thuốc; do vậy, cần không ngừng nâng cao trình độ cho người dân, tích cực giáo dục để góp phần cải thiện kết quả điều trị.

KẾT LUẬN

Sau 3 tháng quản lý, điều trị ngoại trú tại CMU, Bệnh viện Phổi tỉnh Phú Thọ, các BN COPD đã giảm được đáng kể về mức độ khó thở; tuy nhiên, sự cải thiện mức độ tắc nghẽn đường thở, điểm CAT và điểm BODE là chưa có ý nghĩa. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến không tuân thủ điều trị với thuốc dạng hít là trình độ học vấn thấp hơn, chỉ số BMI thấp hơn, điểm mMRC cao hơn, điểm CAT cao hơn, điểm BODE cao hơn, chỉ số FEV1 thấp hơn và FEV1/FVC thấp hơn tại thời điểm BĐNC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ruvuna L. and Sood A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2020; 41(3):315-327.
2. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành tiêu chí “Đơn vị quản lý hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính” áp dụng thí điểm trong Chương trình “Vì Lá Phổi Khỏe tại Việt Nam giai đoạn 2017 - 2020”. 2018.
3. Agustí A., Richard B., Bartolome R., et al. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention - A Guide for Health Care Professionals. *Goldcopd*. 2021.
4. Ko F.W., Tam W., Tung A.H., et al. A longitudinal study of serial BODE indices in predicting mortality and readmissions for COPD. *Respiratory Medicine*. 2011; 105(2):266-273.
5. Montes de Oca M., Menezes A., Wehrmeister F.C., et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PloS one*. 2017; 12(11):e0186777.
6. Phan Thanh Thuỷ, Vũ Văn Giáp, Lê Thị Tuyết Lan và CS. Đặc điểm lâm sàng và tỷ lệ đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính của người bệnh tại một số đơn vị quản lý ngoại trú. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022; 160(12V1):228-236.
7. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P., et al. COPD: Adherence to therapy. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2014; 9:1-9.
8. Tøttenborg S.S., Thomsen R.W., Nielsen H., et al. Improving quality of care among COPD outpatients in Denmark 2008 - 2011. *The Clinical Respiratory Journal*. 2013; 7(4):319-327.
9. Nguyễn Trung Anh, Nguyễn Ngọc Tâm, Tạ Hữu Ánh và CS. Bước đầu đánh giá hiệu quả sử dụng tin nhắn điện thoại trong hỗ trợ tuân thủ và cải thiện hiệu quả điều trị ở BN bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022; 153(5):121-126.
10. van der Molen T., Marc M., and Janwillem K. COPD management: Role of symptom assessment in routine clinical practice. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013:461-471.

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH SỐT RÉT TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN CẤP 1 VIỆT NAM TẠI PHÁI BỘ UNISFA (ABYEI)

Nguyễn Thị Thanh Hải^{1}, Nguyễn Thị Hồng Quyên², Lê Quang Đạo¹
Luu Anh Thor¹, Phạm Văn Hùng¹, Nguyễn Sỹ Tuấn¹, Bùi Thị Thu Trang¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và kết quả điều trị bệnh sốt rét tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam thuộc phái bộ UNISFA (Abyei), đề xuất một số biện pháp nâng cao hiệu quả dự phòng, chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét tại Abyei. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 66 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán sốt rét điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam từ tháng 5/2022 - 6/2023. **Kết quả:** BN là nam giới chiếm đa số (90,9%), nhóm 20 - 35 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (53,0%). Có 56 BN (84,8%) không uống thuốc dự phòng sốt rét. Quân nhân chuyên nghiệp (QNCN) không phải nhân viên y tế có tỷ lệ mắc sốt rét cao nhất với 45 BN (68,2%). Mùa dịch sốt rét diễn ra vào từ tháng 4 - 10 trong năm, đỉnh dịch vào tháng 6 với 28 BN (42,4%). Cơ sở sốt rét điển hình gặp ở 34 BN (51,5%). Xét nghiệm nhanh phát hiện ký sinh trùng sốt rét: 52 BN (78,8%) dương tính với *Plasmodium falciparum*, 14 BN (21,2%) dương tính với *Plasmodium vivax*. Kết quả điều trị: có 59 BN ổn định, 07 ca chuyển tuyến trên. **Kết luận:** Chẩn đoán sốt rét tại Abyei dựa vào tiền sử, dịch tễ, lâm sàng và xét nghiệm nhanh. Phần lớn các ca bệnh đáp ứng tốt với điều trị. Cần thực hiện tốt các biện pháp dự phòng sốt rét tại đơn vị, đồng thời trang bị đầy đủ, kịp thời thuốc điều trị sốt rét và dự phòng sốt rét đối với Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam.

Từ khoá: Sốt rét; Abyei; Đội Công binh số 1 Việt Nam; Bệnh viện Dã chiến cấp 1.

¹Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 4, Nam Sudan

²Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam, Abyei

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Hải (thanhhaibv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 25/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.448>

**EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL CHARACTERISTICS
AND TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH MALARIA
AT VIETNAM'S LEVEL 1 FIELD HOSPITAL
AT UNISFA MISSION (ABYEI)**

Abstract

Objectives: To study the epidemiological, clinical characteristics, and treatment results of malaria at Vietnam's Level 1 Field Hospital, proposing measures to improve the effectiveness of prevention, diagnosis, and treatment of malaria in Abyei. **Methods:** A cross-sectional descriptive study on 66 patients diagnosed with malaria treated at Vietnam's Level 1 Field Hospital from May 2022 to June 2023. **Results:** Most patients were male (90.9%), the age group of 20 - 35 years old accounted for the highest rate (53.0%). 56 patients (84.8%) did not take malaria prophylaxis drugs. Professional servicemen had the highest rate of malaria, with 45 patients (68.2%). Malaria epidemic season took place from April to October, with the peak in June with 28 patients (42.4%). Malaria fever was seen in 34 patients (51.5%). A rapid diagnostic test to detect malaria parasites: 52 patients (78.8%) were positive for *Plasmodium falciparum*, 14 patients (21.2%) were positive for *Plasmodium vivax*. Treatment result: 59 patients were stable, 07 cases were referred to higher hospitals. **Conclusion:** The diagnosis of malaria in Abyei was based on epidemiological, clinical characteristics, and rapid diagnostic tests. Most cases responded well to treatment. It is necessary to implement measures to prevent malaria at the unit, and at the same time, fully and promptly equip malaria prophylaxis drugs and anti-malaria drugs for Vietnam's Level 1 Field Hospitals.

Keywords: Malaria; Abyei; Vietnam 1 Engineering Unit; Level 1 Field Hospital.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt rét là bệnh lý đe dọa tính mạng và gây ra các vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe cộng đồng tại Nam Sudan [1]. Sốt rét là bệnh truyền nhiễm do ký sinh trùng *Plasmodium* sp. gây nên thông qua vật chủ trung gian truyền bệnh là muỗi Anopheles. Có bốn loài

ký sinh trùng sốt rét chính gây bệnh sốt rét ở người: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*; trong đó, nguyên nhân do *P. falciparum* chiếm tới 90% các ca bệnh tại Nam Sudan. Dịch sốt rét tại Nam Sudan diễn ra cao điểm vào mùa mưa, từ tháng 4 - 10 hàng năm [2].

Abyei là khu tự trị ở phía bắc Nam Sudan, là vùng đất tranh chấp giữa quốc gia Sudan và Nam Sudan.

Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam nằm trong đội hình của đội Công binh số 1 Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hoà bình ở phái bộ UNISFA tại Abyei được triển khai từ tháng 5/2022 có nhiệm vụ bảo đảm quân y cho cán bộ, nhân viên của đội Công binh số 1 Việt Nam. Trong thời gian thực hiện nhiệm vụ, bệnh viện đã khám và điều trị cho nhiều BN sốt rét. Tuy nhiên, chưa có báo cáo cụ thể về tình hình sốt rét tại đội Công binh số 1 Việt Nam tham gia lực lượng gìn giữ hòa bình Liên Hợp Quốc. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và kết quả điều trị bệnh sốt rét tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam, từ đó đề xuất một số biện pháp nhằm nâng cao hiệu quả dự phòng, chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét tại Abyei.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

66 BN là các quân nhân thuộc đội Công binh số 1 Việt Nam được chẩn

đoán sốt rét, điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam (Abyei, phái bộ UNISFA), từ tháng 5/2022 - 6/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

* *Quy trình chẩn đoán, điều trị BN sốt rét:*

- Chẩn đoán: Các BN được khai thác tiền sử, dịch tễ và việc dự phòng sốt rét, thăm khám lâm sàng và làm xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện ký sinh trùng sốt rét (Rapid diagnostic test - RDTs). Chẩn đoán bệnh dựa trên Tiêu chuẩn chẩn đoán trường hợp nghi ngờ và xác định bệnh sốt rét theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2020 [3]:

+ Chẩn đoán nghi ngờ: Những trường hợp có sốt hoặc tiền sử sốt trong 3 ngày trước khám bệnh (con sốt rét điển hình hoặc không điển hình); đồng thời, có yếu tố dịch tễ liên quan (đang ở hoặc đã đến vùng sốt rét lưu hành trong thời gian ít nhất 7 ngày hoặc có tiền sử mắc sốt rét).

+ Chẩn đoán xác định: Những trường hợp có ký sinh trùng sốt rét

trong máu, được xác định bằng xét nghiệm lam máu nhuộm Giemsa hoặc xét nghiệm chẩn đoán nhanh phát hiện kháng nguyên ký sinh trùng sốt rét (Rapid diagnostic test - RDTs) hoặc kỹ thuật sinh học phân tử.

Thực tế xét nghiệm nhanh tại Bệnh viện dã chiến cấp 1 Việt Nam là xét nghiệm nhanh Malaria Ag P.f/ P.v sản xuất tại công ty Alere, Hàn Quốc. Đặc điểm chung của hai loại xét nghiệm là xác định kháng nguyên 2 loài ký sinh trùng sốt rét *P. falciparum* hoặc *P. vivax* (Xét nghiệm phát hiện kháng nguyên một trong hai loài ký sinh trùng sốt rét trong một xét nghiệm).

- Điều trị: Điều trị theo hướng dẫn của cơ quan y tế Liên Hợp Quốc [4] và hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [3]:

+ Đối với thể *P. falciparum*: Điều trị bằng Artemisinin (thành phần: Dihydro artemisinin 40mg và piperaquin phosphat 320mg với liều 3 viên uống một lần/ngày trong 03 ngày đối với BN cân nặng từ 36 -< 60 kg, liều 4 viên uống 01 lần/ngày trong 3 ngày đối với BN cân nặng từ 60 -< 80 kg, liều 5 viên uống 01 lần/ngày trong 3 ngày đối với BN cân nặng > 80 kg.

+ Đối với thể *P. vivax*: Điều trị 03 ngày đầu theo phác đồ như điều trị thể

P. falciparum, 14 ngày tiếp theo điều trị bằng primaquin liều 0,25 - 0,5 mg/kg cân nặng uống 01 lần/ngày.

* Các chỉ tiêu nghiên cứu:

Đặc điểm chung BN nghiên cứu: Tuổi; giới tính; nghề nghiệp, dự phòng sốt rét; phân bố ca mắc theo tháng, theo mùa trong năm (Mùa mưa: tháng 4 - 10, mùa khô: Tháng 11 - 3 hằng năm)

Đặc điểm lâm sàng: Con sốt rét, biểu hiện thiếu máu, vàng da, các triệu chứng khác (gan to, lách to...).

Đặc điểm cận lâm sàng: Xét nghiệm nhanh chẩn đoán sốt rét.

Kết quả điều trị: Ổn định, chuyển lên tuyến trên, trong đó:

- Ổn định: BN hết sốt, các triệu chứng lâm sàng được cải thiện

- BN chuyển tuyến: Có các dấu hiệu dự báo ác tính như sốt cao kéo dài, rối loạn ý thức, rối loạn tiêu hóa, đau đầu dữ dội, thiếu máu nặng.

* Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu: Được cơ quan Y tế Liên Hợp Quốc, chỉ huy Bệnh viện đồng ý. Các thông tin cá nhân được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích khoa học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

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

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu (n = 66).

Đặc điểm chung			Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	22 - 35		35	53
	> 35 - 50		31	47
	> 50		0	0
Giới tính	Nam		60	90,9
	Nữ		6	9,1
Nghề nghiệp	Nhân viên y tế		1	1,5
	Không phải nhân viên y tế	Sỹ quan	20	30,3
		QNCN	45	68,2

Trong số BN nghiên cứu, BN nam chiếm 90,9% và BN nữ 9,1%, tỷ lệ nam/nữ là 10/1. Tuổi trung bình các BN là $29 \pm 3,2$ tuổi (thấp nhất 24 tuổi, cao nhất 47 tuổi). Nhóm tuổi 20 - 35 bị nhiễm sốt rét chiếm tỷ lệ cao nhất với 35 BN (53%). Theo nghiên cứu của Hoàng Việt Phương và CS, đa số BN sốt rét từ 36 - 46 tuổi (47,2%), nam giới mắc bệnh chiếm 93,5% [5]. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc

thù công việc và tỷ lệ nữ giới tham gia lực lượng gìn giữ hoà bình tại đơn vị còn thấp (10 - 12% trong đội hình của các đơn vị),

Nhóm BN là QNCN mắc nhiều nhất với 45 ca (68,2%), QNCN là lực lượng chính, chiếm đa số trong đội hình triển khai của đội Công binh Việt Nam, phần lớn thời gian họ làm việc ở ngoài trời, hơn nữa có tới 43 QNCN không uống thuốc dự phòng sốt rét.

Bảng 2. Thực trạng áp dụng các biện pháp dự phòng sốt rét (n = 66).

Các biện pháp dự phòng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Sử dụng màn tẩm hóa chất khi ngủ nghỉ	60	90,9
Mặc quần áo dài tay (Trang phục che kín da hở)	55	83,3
Sử dụng kem xua muỗi, nhang muỗi	36	54,5
Sử dụng thuốc dự phòng sốt rét	10	15,2

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 10/66 BN uống thuốc dự phòng sốt rét và 60 BN (90,9%) sử dụng màn khi ngủ nghỉ. Theo nghiên cứu của Pasqualae H. A. (2020), ngăn chặn vec tơ truyền bệnh là chìa khóa phòng chống bệnh sốt rét tại Nam Sudan, việc sử dụng màn tẩm hóa chất khi ngủ nghỉ để chống muỗi đốt là biện pháp phổ biến để phòng ngừa bệnh sốt rét tại cộng đồng [6]. Chúng tôi cho rằng việc thực hiện các biện pháp dự phòng sốt rét là rất cần thiết, trong đó uống thuốc dự phòng sốt rét thường xuyên, đầy đủ đóng vai trò quan trọng nhất phòng bệnh sốt rét cho đội Công binh số 1 Việt Nam tại khu vực Abyei.

Bảng 3. Phân bố ca mắc sốt rét theo tháng trong năm (n = 66).

Tháng	Năm 2022								Năm 2023					
	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
Số BN (n)	6	21	8	5	3	3	1	1	0	0	1	6	4	7
Tỷ lệ (%)	5,1	31,9	12,1	7,6	4,5	4,5	1,5	1,5	0	0	1,5	9,1	6,1	10,6

Tháng 6 hàng năm có số BN cao nhất. Trong đó, tháng 6/2022 có 21 BN (31,9%), tháng 6/2023 có 7 BN (10,6%).

Bảng 4. Phân bố ca mắc sốt rét theo mùa trong năm (n = 66).

Mùa	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mùa khô (Tháng 11 - 3)	21	31,8
Mùa mưa (Tháng 4 - 10)	45	68,2

Số ca mắc sốt rét tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam tập trung chủ yếu vào mùa mưa, từ tháng 4 - 10 hằng năm với 45 BN (68,2%), đỉnh dịch vào tháng 6 hàng năm với 21 BN (31,9%) vào tháng 6/2022 và 07 BN (10,6%) vào tháng 6/2023. Theo Hoàng Việt Phương và CS (2022), mùa dịch sốt rét tại khu vực Bentiu thường diễn ra từ tháng 7 - 11, đỉnh dịch vào tháng 8 [5]. Nghiên cứu của Mukkhtar và CS (2019) cho thấy thời tiết và lượng mưa ảnh hưởng mạnh tới sự phát triển dịch

bệnh sốt rét [7]. Nghiên cứu của Beck-Jonhson và CS (2013) cũng cho thấy sự gia tăng nhiệt độ và các thay đổi khí hậu khác ảnh hưởng tới các giai đoạn phát triển của ký sinh trùng sốt rét và muỗi trưởng thành, dẫn tới gia tăng bệnh lý sốt rét [8]. Tháng 6 tại Abyei, khí hậu nóng ẩm, mưa nhiều ngày trong tháng, lượng mưa lớn là nguyên nhân gia tăng muỗi trưởng thành mang mầm bệnh, việc không thực hiện các biện pháp dự phòng sẽ có nguy cơ mắc bệnh rất cao.

2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu và kết quả điều trị

Bảng 5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n = 66).

Chỉ số nghiên cứu		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Cơn sốt điển hình (n = 66)	Có	34	51,5
	Không	32	49,5
Vàng da (n = 66)	Có	11	16,7
	Không	55	83,3
Các triệu chứng khác (n = 66)	Mệt mỏi	66	100
	Nhức mỏi cơ khớp	21	31,8
	Đau đầu	15	22,7
	Đau bụng	5	7,6
	Tiêu chảy	5	7,6
	Nôn	5	7,6
	Ho	3	4,5
	Gan to	0	0
	Lách to	0	0
Xét nghiệm nhanh chẩn đoán ký sinh trùng sốt rét	<i>P. falciparum</i>	52	78,8
	<i>P. vivax</i>	14	21,2

Cơn sốt rét điển hình chỉ gặp ở 34 BN (51,5%); 16,7% BN có triệu chứng vàng da, hầu hết các BN đều có triệu chứng mệt mỏi, đau đầu và đau mỗi cơ khớp, tuy nhiên chúng tôi không gặp BN nào có các triệu chứng của sốt rét ác tính. Tỷ lệ BN có cơn sốt rét điển hình và triệu chứng vàng da trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với số liệu của Hoàng Việt Phương và CS với 47,8% BN có cơn sốt rét điển hình và 2,2% có vàng da [5]. Điều này có thể là do các yếu tố liên quan đến thể chất người Việt Nam, trong khi nghiên cứu của tác giả này tiến hành trên các BN đến từ nhiều châu lục khác nhau.

Xét nghiệm nhanh phát hiện ký sinh trùng sốt rét dương tính ở cả 66 BN, trong đó 52 BN (78,8%) dương tính với *P. falciparum* và 14 BN (21,2%) dương tính với *P. vivax*. Theo Nguyễn Hoàng Phương và CS, xét nghiệm nhanh dương tính với 86/92 BN [5].

Đối với những trường hợp có tiền sử, dịch tễ và lâm sàng có sốt, nghi ngờ sốt rét chúng tôi tiến hành làm xét nghiệm nhanh chẩn đoán sốt rét để kịp thời phát hiện các trường hợp sốt rét trong đơn vị, đưa BN tới khu cách ly điều trị, phòng dịch bệnh lây lan trong đơn vị. Nếu lần đầu xét nghiệm nhanh

âm tính thì tiến hành làm lại sau mỗi 8 giờ theo hướng dẫn của cơ quan y tế Liên Hợp Quốc, nếu 3 lần xét nghiệm nhanh âm tính thì nghĩ tới sốt do nguyên nhân khác [4].

Trong 66 BN sốt rét có 59 BN (89,4%) được điều trị khỏi và ổn định tại đơn vị, 07 BN (10,6%) cần phải chuyển tuyến trên.

Toàn bộ BN sau điều trị đều hết sốt, các triệu chứng cải thiện nhiều, tuy nhiên biểu hiện đau đầu còn kéo dài nhiều ngày và xuất hiện tình trạng giảm sút thể lực sau khi khỏi bệnh, điều này ảnh hưởng tới chất lượng công việc của các nhân viên trong đơn vị.

07 BN được chuyển lên Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Ghana (cách Bệnh viện cấp 1 Việt Nam 3km) đã được điều trị theo đúng hướng dẫn của cơ quan y tế Liên Hợp Quốc, tuy nhiên những BN này đều có sốt trên 4 ngày và có biểu hiện thiếu máu, rối loạn tiêu hóa.

3. Đề xuất 1 số biện pháp nâng cao hiệu quả phòng bệnh, chẩn đoán và điều trị sốt rét tại Abyei

Từ những kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đề xuất một số biện pháp nhằm nâng cao hiệu quả phòng bệnh,

chẩn đoán và điều trị sốt rét tại Abyei như sau:

** Công tác dự phòng:*

Đẩy mạnh tuyên truyền, giáo dục cho cán bộ nhân viên đội Công binh Việt Nam những kiến thức cơ bản về bệnh sốt rét: Các yếu tố nguy cơ mắc bệnh, ảnh hưởng của sốt rét tới sức khỏe và công việc, mức độ nghiêm trọng của dịch sốt rét trong đơn vị, tầm quan trọng của các biện pháp dự phòng.

Duy trì nghiêm việc thực hiện các biện pháp dự phòng: Uống đầy đủ thuốc dự phòng: Mefloquin, Doxycyclin...; Sử dụng màn có tẩm hóa chất khi ngủ nghỉ, mặc quần áo che kín vùng da hở, bôi thuốc xua muỗi khi làm việc ngoài trời, đặc biệt ở thời điểm giữa lúc trời sáng và trời tối, khi muỗi Anophel đang hoạt động. Thường xuyên sử dụng một số biện pháp: Phát quang bụi rậm, khơi thông cống rãnh, mương nước... nhằm hạn chế chỗ trú ẩn của muỗi, kết hợp phun thuốc diệt muỗi, bọ gậy theo định kỳ.

** Công tác dự trừ thuốc và xét nghiệm chẩn đoán:*

Cần trang bị thuốc dự phòng sốt rét (Mefloquine, Doxycycline...) và thuốc điều trị sốt rét (Arterakine,...) kịp thời, đầy đủ trước khi các Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam triển khai địa bàn Abyei.

Cần dự trừ bổ sung các xét nghiệm nhanh tương ứng với các loại ký sinh

trùng gây bệnh, bên cạnh đó Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam nên có thêm kính hiển vi và kỹ thuật viên có khả năng soi và tìm loại ký sinh trùng sốt rét trong máu người bệnh, giúp cho quá trình chẩn đoán và theo dõi điều trị đạt hiệu quả cao.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 66 BN sốt rét điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam, chúng tôi nhận thấy:

Mùa dịch sốt rét tại khu vực Abyei diễn ra cao điểm từ tháng 4 đến tháng 10 hằng năm, đỉnh dịch vào tháng 6. Tỷ lệ mắc sốt rét do chủng *P. falciparum* chiếm đa số. Nguyên nhân sốt rét chủ yếu do các quân nhân không uống thuốc dự phòng sốt rét. Chẩn đoán sốt rét dựa vào tiền sử, dịch tễ, lâm sàng và xét nghiệm nhanh. Về lâm sàng: 32 BN (49,5%) có cơn sốt rét điển hình. Kết quả xét nghiệm nhanh sốt rét: 52 BN (78,8%) dương tính với *P. falciparum* và 14 BN (21,2%) dương tính với *P. vivax*. Kết quả điều trị: 59 BN (89,4%) đáp ứng tốt với điều trị, chỉ có 07 BN (10,6%) cần phải chuyển lên tuyến trên.

Cần thực hiện tốt các biện pháp dự phòng sốt rét tại đơn vị, đồng thời trang bị đầy đủ, kịp thời thuốc điều trị sốt rét và dự phòng sốt rét đối với Bệnh viện Dã chiến cấp 1 Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eyobo M. B., Awur A. C., Wani G. và CS. Malaria indicator survey 2009, South Sudan: Baseline results at household level. *Malaria Journal*. 2014;13:45.
2. Cornelio C. O., Seriano O. F. Malaria in South Sudan 1: Introduction and pathophysiology. *Southern Sudan Medical Journal*. 2011; 4(1):7-9.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh sốt rét. 2020.
4. DHMOSH - Clinical governance unit. Malaria clinical pathway for UN medical clinics. 2022.
5. Nguyễn Hoàng Phương, Mai Đình Thanh, Hoàng Thanh Toàn và CS. Đặc điểm lâm sàng và dịch tễ 92 BN sốt rét điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam Bentiou, Nam Sudan 2022. *Tạp chí Y học Quân sự*. 2022; 357:32-26.
6. Pasqualae H. A. Malaria prevention strategies in South Sudan. *South Sudan Medical Journal*. 2020; 13(5):187-190.
7. Mukhtar A.Y.A., Munyakazi J. B., Ouifki R. Assessing the role of climate factor on malaria transmission dynamics in South Sudan. *Math Biosci*. 2019; 310:13-23.
8. Bech-Johnson L. M., Nelson W. A., Paaijmans K. P. và CS. The effect of temperature on Anopheles mosquito population dynamics and the potential for malaria transmission. *PloS ONE*. 2013; 8(11):79276.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM TỤY CẤP Ở BỆNH NHÂN TĂNG TRIGLYCERIDE

Hồ Chí Thanh^{1}, Inkhamphanh Bounthong^{2,3}, Nguyễn Huy Thông¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân (BN) viêm tụy cấp (VTC) có tăng triglyceride (TG). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang trên 72 BN viêm tụy cấp có tăng TG tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 5/2023. Quy trình khám, chẩn đoán và điều trị được thực hiện thống nhất theo hướng dẫn của Hội phẫu thuật cấp cứu thế giới (WSES) năm 2019. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $42,8 \pm 10,84$, tỷ lệ nam giới là chủ yếu (80,6%), nghề nghiệp công chức là 47,2%; đau bụng chiếm 97,2%, buồn nôn chiếm 76,4%, lạm dụng rượu là 62,5%. Amylase máu trung bình là $675,1 \pm 191,72$ U/L, TG máu trung bình là $19,54 \pm 16,54$ mmol/L. VTC mức độ nặng là 22,2%, nồng độ TG máu không liên quan đến mức độ bệnh với $p > 0,05$. **Kết luận:** VTC tăng TG thường gặp ở nam giới, tiền sử lạm dụng rượu. Triệu chứng lâm sàng hầu hết gặp đau bụng, nôn, bụng trướng, khó thở. Nồng độ TG không liên quan đến mức độ bệnh.

Từ khóa: Viêm tụy cấp; Tăng triglyceride.

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE PANCREATITIS WITH HYPERTRIGLYCERIDEMIA

Abstract

Objectives: To describe clinical and paraclinical characteristics of acute pancreatitis with hypertriglyceridemia and related factors. **Methods:** A prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 72 acute pancreatitis patients with hypertriglyceridemia at Military Hospital 103 from January 2021 to May 2023.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Cao học khóa 30 Ngoại tiêu hóa, Học viện Quân y

³Bệnh xá Sư đoàn 3, Quân đội Nhân dân Lào

*Tác giả liên hệ: Hồ Chí Thanh (hochithanhbv103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.454>

The examination, diagnosis, and treatment procedures were performed consistently according to the guidelines of the World Society of Emergency Surgery (WSES) 2019. **Results:** The average age was 42.8 ± 10.84 , the percentage of men accounted for the highest figure (80.6%), and the occupation of civil servants was 47.2%. The abdominal pain was 97.2%, nausea was 76.4%, and excessive use of alcohol was 62.5%. The mean blood amylase was 675.1 ± 191.72 U/L, and the mean blood triglyceride was 19.54 ± 16.54 mmol/L. Severe acute pancreatitis was 22.2%, and blood triglyceride levels were unrelated to disease severity with $p > 0.05$. **Conclusion:** Acute pancreatitis with hypertriglyceridemia was more common in men with a history of alcohol abuse. Clinical symptoms were mainly abdominal pain, vomiting, abdominal distension, and dyspnea. Triglyceride levels were not related to disease severity.

Keywords: Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp là một quá trình tổn thương cấp tính của tụy, bệnh thường xảy ra đột ngột với những triệu chứng lâm sàng đa dạng, phức tạp từ VTC nhẹ thể phù đến thể hoại tử với các biến chứng suy đa tạng dai dẳng, tỷ lệ tử vong cao. Ở Mỹ, theo Peery A.F thống kê năm 2021, có 381.741 trường hợp nhập viện vì VTC [1]. Tại Việt Nam trong những năm gần đây, qua một số nghiên cứu và thống kê cho thấy VTC ngày càng gia tăng [2].

Ngày nay, đời sống kinh tế phát triển, VTC có chiều hướng tăng cả về số lượng và mức độ nặng. Có nhiều nguyên nhân gây VTC, trong đó tăng TG trong máu là một nguyên nhân thường gặp [3]. Theo nghiên cứu của

Fortson M.R và CS, VTC do tăng TG chiếm tỷ lệ từ 1,3 - 14,3% trong tất cả các nguyên nhân gây bệnh [4]. Tăng TG có thể tiên phát hoặc thứ phát do đái tháo đường [3], thuốc bổ sung nội tiết tố estrogen, thai kỳ và lạm dụng rượu [4].

TG là thành phần chủ yếu của các lipoprotein trọng lượng phân tử thấp và các chylomicron, VTC do tăng TG được giải thích theo hai cơ chế chính: Thứ nhất do tăng nồng độ chylomicron trong máu và do phân hủy TG thành acid béo tự do ở tụy [5, 6]. Chylomicron được tạo thành sau khi ăn và tăng cao nhất sau 4 - 5 giờ. Khi nồng độ TG tăng cao, chylomicron hầu như hiện diện thường xuyên trong các mao mạch. Các phân tử tỷ trọng thấp

này có kích thước lớn làm tắc nghẽn các mao mạch tụy dẫn đến thiếu máu gây hoại tử tụy và toan chuyển hóa. Trong môi trường axit, các axit béo tự do gây hoạt hóa trypsinogen gây nên tình trạng VTC. Thứ hai, khi nồng độ chylomicron tăng cao làm cho TG tiếp xúc với men lipase ở xung quanh tụy tạo thành axit béo tự do với nồng độ cao dẫn đến tổn thương nhiễm độc tế bào tuyến tụy, làm tăng các chất trung gian của phản ứng viêm và các gốc tự do, dẫn đến VTC.

VTC có tăng TG có đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác so với VTC do nguyên nhân khác. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BN VTC có tăng TG máu.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 72 BN VTC có tăng TG điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 5/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán VTC theo tiêu chuẩn Atlanta, 2012 [7]; xét nghiệm sinh hóa máu ngoại vi, TG $\geq 5,7$ mmol/L (500 mg/dL); BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* VTC do các nguyên nhân khác như sỏi đường mật, sau chấn thương, sau mổ; VTC ở BN đang mang thai.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang loạt ca bệnh.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu:*

Các chỉ tiêu nghiên cứu lâm sàng (khai thác tại thời điểm nhập viện): Đặc điểm BN như tuổi, giới tính, BMI (kg/m^2), thời gian mắc bệnh, tiền sử mắc bệnh. Triệu chứng cơ năng: Đau bụng, sốt, khó thở, khát nước, buồn nôn, bí trung đại tiện. Triệu chứng thực thể: Tình trạng bụng, ấn điểm sườn lưng, cảm ứng phúc mạc, tình trạng xuất huyết dưới da, niêm mạc, tình trạng khó thở.

Các chỉ tiêu nghiên cứu cận lâm sàng (lấy tại thời điểm nhập viện): Xét nghiệm công thức máu, đông máu prothrombin. Xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận, amylase, lipase, TG, cholesteroles, CRP, glucose, calci.

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) đánh giá theo Balthazar [8].

Phân loại mức độ bệnh VTC theo WSES, 2019:

Mức độ nhẹ: Không có biến chứng tại chỗ và không suy cơ quan.

Mức độ trung bình: Có biến chứng tại chỗ hoặc suy cơ quan thoáng qua ≤ 48 giờ.

Mức độ nặng: Suy một hoặc nhiều cơ quan dai dẳng > 48 giờ [8].

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua số 182/CNChT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 11 năm 2022.

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ

Lạm dụng rượu là 45 BN (62,5%), rối loạn chuyển hóa lipid là 15 BN (20,8%), tiểu đường là 16 BN (22,2%); sỏi túi mật là 8 BN (11,1%) và VTC trước đây 27 BN (37,5%)

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình (TB) là $42,8 \pm 10,84$, thấp nhất 21 tuổi, cao nhất 69 tuổi. Nam giới 58 BN (80,6%), nữ giới là 14 BN (19,4%), tỷ lệ nam/nữ là 4,14. Thể trạng BN theo BMI trung bình là $24,4 \pm 1,51 \text{ kg/m}^2$ (17,3 - 29,7 kg/m^2). Thời gian từ khi bị bệnh đến khi nhập viện TB là $20,83 \pm 11,96$ (6 - 72 giờ), nhóm từ 12 - 24 giờ có 45 BN (62,4%).

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng.

Triệu chứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đau bụng thượng vị	70	97,2
Trướng bụng	67	93,1
Khó thở	16	22,2
Buồn nôn và nôn	55	76,4
Điểm sườn lưng đau	52	72,2
Bí trung, đại tiện	36	50,0
Sốt	20	27,8
Cảm ứng phúc mạc	21	29,2
Da, niêm mạc khô	31	43,1
Xuất huyết dưới da	10	13,9
Mạch > 90 chu kỳ/phút	46	63,9

Triệu chứng đau bụng phổ biến nhất là 97,2%

Bảng 2. Một số xét nghiệm sinh hóa máu.

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Glucose (mmol/L)	$9,9 \pm 7,23$	1,15 - 49,36
Ure (mmol/L)	$4,9 \pm 2,56$	1,17 - 16,18
Creatinin (umol/L)	$102,4 \pm 44,9$	43,9 - 250,3
Calci (mmol/L)	$2,1 \pm 0,33$	1,04 - 2,66
Amylase máu (U/L)	$675,9 \pm 1626,4$	20,3- 11942
Lipase máu (U/L)	$2839,8 \pm 8958$	38,6 - 65736
Triglycerid (mmol/L)	$17,8 \pm 6,40$	5,73 - 30,82
Cholesterol (mmol/L)	$14,09 \pm 7,75$	3,91 - 34,85
CRP (mg/L)	$157,3 \pm 129,3$	2,48 - 444,13

Triglyceride cao nhất là 30,82 mmol/L; có 58 ca (80,6%) $TG \geq 11,3$ mmol/L.

Bảng 3. Xét nghiệm huyết học.

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Hồng cầu (T/L)	$4,7 \pm 0,64$	3,47 - 6,60
Hb (g/L)	$160,3 \pm 20,91$	118 - 224
Hematocrit (L/L)	$0,43 \pm 0,049$	0,34 - 0,56
Bạch cầu (G/L)	$13,5 \pm 4,51$	6,17 - 24,17
Tiểu cầu (G/L)	$241,1 \pm 77,26$	120 - 495
Prothrombin(%)	$82,3 \pm 16,69$	41 - 127

53 ca (73,6%) có bạch cầu ≥ 10 G/L, có 31,9% chỉ số hematocrit $> 0,45$.

Kết quả chụp CLVT ổ bụng: Balthazar B là 20,8%, C là 26,4%, D là 18,1% và E là 34,7%, không có Balthazar A.

Phân loại mức độ bệnh: Nhẹ 18 BN (25%); vừa 38 BN (52,8%); nặng 16 BN (22,2%) gồm suy hô hấp kéo dài 13 ca (18,1%), sốc tụt huyết áp và suy thận 3 ca (4,1%).

Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến mức độ bệnh.

Yếu tố	Mức độ	Nhẹ ($\bar{X} \pm SD$)	Vừa ($\bar{X} \pm SD$)	Nặng ($\bar{X} \pm SD$)	P
Tuổi		42,4 ± 13,38	43,3 ± 9,98	42,3 ± 10,33	0,933
BMI (Kg/m ²)		24,4 ± 2,21	24,0 ± 2,76	25,3 ± 2,04	0,222
Sốt (°C)		36,6 ± 0,49	36,8 ± 0,46	37,2 ± 0,64	0,011
Mạch (chu kỳ/phút)		87,7 ± 15,34	92,2 ± 16,81	106,5 ± 21,67	0,007
Hồng cầu (T/L)		4,7 ± 0,65	4,7 ± 0,63	4,7 ± 0,68	0,994
Hematocrit (L/L)		0,423 ± 0,03	0,425 ± 0,04	0,446 ± 0,06	0,306
Bạch cầu (G/L)		13,2 ± 3,90	13,3 ± 4,06	14,3 ± 6,11	0,737
Glucose (mmol/L)		9,2 ± 4,82	8,4 ± 4,39	14,5 ± 11,44	0,012
Ure (mmol/L)		3,9 ± 1,38	4,5 ± 4,56	6,7 ± 2,23	0,002
Creatinine (μmol/L)		81,5 ± 15,31	93,2 ± 34,17	146,0 ± 60,45	0,000
Calci (mmol/L)		2,2 ± 0,150	2,1 ± 0,241	1,87 ± 0,466	0,000
Amylase máu (U/L)		227,6 ± 164	436,4 ± 440	1749,5 ± 3224	0,008
Lipase máu (U/L)		494,5 ± 308	1463 ± 2249	8747 ± 17851	0,009
Triglyceride (mmol/L)		18,1 ± 6,69	18,4 ± 6,09	16,0 ± 6,86	0,445
CRP (mg/L)		45,9 ± 67,5	179,8 ± 128	187,2 ± 130,1	0,036
CLVT (B/C/D/E)		6/7/4/1	9/9/6/14	0/3/3/10	0,023
Tổng		18	38	16	

Triglyceride không liên quan đến mức độ nặng của bệnh với p = 0,445.



Hình 1. Mẫu máu BN VTC có tăng TG (BA số 12).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Tuổi TB trong nghiên cứu là $42,8 \pm 10,84$ (21 - 69 tuổi), nam giới chiếm 80,6%, nữ giới là 19,4%, thể trạng theo BMI, TB là $24,4 \pm 1,508 \text{ kg/m}^2$ (từ $17,3 - 29,7 \text{ kg/m}^2$). Điều này cho thấy VTC có tăng TG chủ yếu gặp ở nam giới, trong độ tuổi lao động. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Gia Bình với tỷ lệ nam/nữ là 2,95, tuổi TB là 40,4 tuổi, BMI TB $22,2 \pm 2,65 \text{ kg/m}^2$ [6]. Thời gian đến viện TB là $20,8 \pm 11,96$ giờ, nhóm mắc bệnh từ 12 - 24 giờ (62,4%), thời gian là một yếu tố đánh giá mức độ bệnh, theo James T.W, trong vòng 72 giờ phải đánh giá được mức độ bệnh để có biện pháp điều trị phù hợp [9].

2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng cơ năng điển hình là đau bụng cấp tính vùng thượng vị gặp 97,2%, trướng bụng là 93,1%, buồn nôn và nôn gặp 76,4%, và bí trung tiện

gặp 50% (Bảng 1). Khám thực thể ấn điểm sườn lưng đau là 72,2%, cảm ứng phúc mạc gặp 29,2%, sốt 27,8%, xuất huyết dưới da là 13,9%. Theo Nguyễn Gia Bình, đau bụng thượng vị gặp 98,7%, buồn nôn và nôn là 92%, bí trung tiện 86,7%, 100% bụng trướng và có dấu hiệu cảm ứng phúc mạc là 61,3% [6]. Chúng tôi gặp triệu chứng khó thở là 22,2%, đây thường là dấu hiệu sớm của tình trạng suy hô hấp, một biến chứng nặng của bệnh. Fortson M.R và CS nghiên cứu 272 ca VTC do tăng TG thấy 100% đau bụng, buồn nôn và nôn kéo dài cả ngày [4]. Triệu chứng sốt gặp 27,8%, mạch nhanh trên 90 chu kỳ/phút gặp 63,9%. Theo Lee S.H và CS nghiên cứu VTC do tăng TG thấy sốt tăng cao hơn ở những BN tăng TG cao [10]. Yang A.L thấy triệu chứng lâm sàng và đau bụng ở VTC do tăng TG tương tự như VTC thông thường, tuy nhiên diễn biến thường nặng hơn và suy đa tạng kéo dài [11].

3. Các yếu tố nguy cơ

Đánh giá các yếu tố nguy cơ, chúng tôi thấy tiền sử lạm dụng rượu chiếm 62,5%, tiểu đường là 22,2%, rối loạn lipid máu là 20,8% và đã từng VTC trước đây là 37,5%, sỏi túi mật là 11,1%. Theo Nguyễn Gia Bình, tiền sử lạm dụng rượu gặp 65,3%, rối loạn lipid máu là 25,3%, đã từng VTC trước đây là 37,5% [6]. Sun Y nghiên cứu

năm 2022, nguyên nhân phổ biến nhất gây VTC tái phát là tăng TG chiếm 38,3%, hút thuốc và cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp là hai yếu tố nguy cơ độc lập [12].

4. Các xét nghiệm sinh hóa máu

Triệu chứng cận lâm sàng chẩn đoán VTC là amylase và/hoặc lipase máu tăng gấp 3 lần bình thường, hình ảnh siêu âm hoặc chụp CLVT ổ bụng điển hình [7]. Tại bảng 2, nồng độ amylase máu TB là $675,9 \pm 1626,4$ (U/L), lipase máu TB là $2.839,8 \pm 8.958$ (U/L), 9 BN (12,5%) có chỉ số amylase máu và 2 BN có nồng độ lipase máu ở mức bình thường; tuy nhiên, triệu chứng lâm sàng và hình ảnh CLVT điển hình theo Atlanta, 2012 [7]. Nguyễn Gia Bình thấy amylase máu không tăng là 20% [6], Yadav D. thấy amylase không tăng trong VTC tăng TG là 25% [5]. Các tác giả đều thấy tỷ lệ VTC do tăng TG mà amylase và lipase không tăng, lâm sàng điển hình, xét nghiệm máu nồng độ TG tăng cao, lấy máu có màu trắng đục như sữa là dấu hiệu rõ nhất [5] (Hình 1).

Nồng độ TG trong nghiên cứu TB là $17,8 \pm 6,40$ mmol/L cao nhất là 30,82 mmol/L, kèm theo cholesterol cũng tăng, TB là $14,09 \pm 7,75$ mmol/L, số ca có TG từ 11,3 mmol/L trở lên là 58 ca (80,6%). Theo tuyên bố đồng thuận của WSES, khi loại bỏ các yếu tố khác, nếu chỉ số TG > 11,3 mmol/L được

xem là nguyên nhân gây VTC [8]. Kết quả này phù hợp với Nguyễn Gia Bình, nồng độ TG là $19,88 \pm 17,38$ mmol/L, cholesterol là $13,36 \pm 6,68$ mmol/L. Theo Yadav D., tăng TG bất kỳ, > 200 mg/dL, > 500 mg/dL và > 1.000 mg/dL nguy cơ mắc VTC tương ứng là 0,05%, 4%, 10% và 25% [5].

Nồng độ glucose máu là $9,9 \pm 7,23$ mmol/L, cao nhất là 49,3 mmol/L, có 22,2% BN đang điều trị bệnh tiểu đường, Nguyễn Gia Bình thấy có 74,7% BN có glucose máu tăng > 6,4 mmol/L, trong đó 18,7% có tiền sử tiểu đường [6]. Theo Yadav D., so sánh thấy nhóm VTC có TG tăng thì glucose máu tăng hơn so với nhóm VTC không tăng TG [5].

Chỉ số ure máu TB là $4,9 \pm 2,56$ mmol/L, creatinine máu TB là $102,4 \pm 44,9$ μ mol/L; có 14 BN (19,4%) chẩn đoán suy thận cấp với creatinine > 130 μ mol/L. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Gia Bình là 36% [6]. Theo WSES, chỉ số ure > 20 mmol/L là một yếu tố dự báo độc lập về nguy cơ tử vong [8]. Nồng độ calci máu TB là $2,1 \pm 0,33$ mmol/L, thấp nhất là 1,04 mmol/L, theo phân loại của Ranson, calci < 2mmol/L là yếu tố tiên lượng nặng [2]. Xét nghiệm CRP $157,3 \pm 129,3$ mg/L, cao nhất là 444,13 mg/L, cao hơn nghiên cứu của Lee S.H., chỉ số CRP là 41 ± 81 mg/L và có liên quan đến tình trạng sốt [10].

5. Các xét nghiệm huyết học

Kết quả xét nghiệm huyết học tại bảng 3, chúng tôi quan tâm tới chỉ số hematocrit, kết quả là $0,43 \pm 0,49$ L/L, có 31,9% BN có kết quả $> 0,45$. Hematocrit của chúng tôi không cao, phản ánh tình trạng thiếu dịch ít, có thể do BN đến sớm ngay ngày đầu của bệnh nên chỉ số hematocrit chưa biến đổi rõ. Xét nghiệm bạch cầu TB là $13,5 \pm 4,51$ G/L, cao nhất là 24,17 G/L. Các thành phần hồng cầu, Hb, tiểu cầu và prothrombin trong VTC ngày đầu gần như chưa ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Nghiên cứu của Lee S.H., có kết quả Hct là $0,424 \pm 0,52$ và không liên quan đến tình trạng sốt, chỉ số bạch cầu của tác giả là $12,0 \pm 3,55$ G/L và liên quan chặt chẽ tới tình trạng sốt [10].

6. Kết quả chụp cắt lớp vi tính ổ bụng

Tất cả BN trong nghiên cứu đều được chụp CLVT có thuốc cản quang, kết quả 20,8% Balthazar B., 26,4% Balthazar C., Balthazar D. và E. là 18,1% và 34,7%. Theo WSES khuyến cáo, nên chụp CLVT sau 72 giờ mắc bệnh sẽ cho kết quả chính xác hơn [8]. Kết quả Balthazar E của chúng tôi thấp hơn Nguyễn Gia Bình là 48%, tuy nhiên, tác giả cho chụp CLVT sau 72 giờ nên tổn thương tụy nặng hơn [6].

7. Phân loại mức độ VTC

Phân loại mức độ: Bệnh nhẹ là 25%, vừa là 52,8% và nặng là 22,2%. 16 BN

mức độ nặng gồm suy hô hấp là 13 ca (18,7%); 3 ca (4,17%) sốc mạch nhanh > 130 chu kỳ/phút, huyết áp tâm thu < 90 mmHg, sau khi bù đủ dịch không cải thiện phải dùng thuốc vận mạch. Theo Atlanta 2012, những trường hợp suy tạng dai dẳng trên 48 giờ được xếp vào mức độ nặng [7]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Gia Bình, mức độ nhẹ và vừa chiếm 72%, số BN nặng là 28%, có 16% trong tình trạng sốc [6].

8. Các yếu tố liên quan đến mức độ bệnh

Kết quả tại bảng 4, tình trạng sốt, mạch và các chỉ số glucose, ure, creatinine, amylase, calci, CRP, chụp CLVT ổ bụng lúc nhập viện đều liên quan tới mức độ nặng của bệnh với $p < 0,05$. Chỉ số ure và creatinine phản ánh mức độ tổn thương thận cấp; vì vậy, khi có tổn thương thận chứng tỏ tình trạng bệnh nặng hơn không có tổn thương. Theo WSES, mức độ tổn thương tụy trên CLVT là một tiêu chí quan trọng để đánh giá độ nặng của bệnh [8]. Các chỉ số tuổi, BMI, hồng cầu, hematocrit, bạch cầu và TG không liên quan tới mức độ bệnh với $p > 0,05$.

KẾT LUẬN

VTC có tăng TG thường gặp ở nhóm tuổi lao động, nam giới là chủ yếu và tiền sử có lạm dụng rượu. Triệu chứng lâm sàng hầu hết gặp đau bụng,

buồn nôn và nôn, bụng trướng, khó thở. Tỷ lệ suy hô hấp là 18,1%, sốc suy tuần hoàn là 4,2%, kết quả VTC mức độ nhẹ là 25%, vừa là 52,8% và nặng là 22,2%.

Kết quả xét nghiệm glucose, ure, creatinine, amylase, calci, CRP và chụp CLVT lúc nhập viện liên quan đến mức độ nặng của bệnh có ý nghĩa với $p < 0,05$, chỉ số TG, thể trạng BN không liên quan đến mức độ bệnh với $p > 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. 2022; 162(2): 621-644.
2. Nguyễn Khánh Trạch và Trần Ngọc Ân. Viêm tụy cấp, Bệnh học nội khoa - Dành cho đối tượng sau đại học. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2004.
3. Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A Study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in jiangxi china over an 8-year period. *Pancreas*. 2017, 46(4):504-509.
4. Fortson MR, Freedman SN and Webster PD 3rd. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(12):2134-9.
5. Yadav D, and Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2003, 36(1):54-62.
6. Nguyễn Gia Bình. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị viêm tụy cấp tăng triglyceride. Bệnh viện Bạch Mai. Bộ Y tế. 2013.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013, 62(1):102-111.
8. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019:14-27.
9. James TW, and Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018; 34(5):330-335.
10. Lee SH, and Park JM. Hypertriglyceridemia is a risk factor for fever in early acute non-biliary pancreatitis. 2021; 78(6):337-343.
11. Yang AL, and McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2020; 20(5):795-800.
12. Sun Y, and Jin J. Risk factors for recurrent pancreatitis after first episode of acute pancreatitis. 2022; 15:1319-1328.

ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG GHI NHỚ NỘI DUNG TUYÊN TRUYỀN VỀ BỆNH ĐỘT QUY NÃO CỦA NGƯỜI CHĂM SÓC CHÍNH

Kiều Văn Khương^{1}, Nguyễn Văn Đức², Đặng Phúc Đức²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá khả năng ghi nhớ của người chăm sóc chính (NCSC) về bệnh đột quy não sau 3 tháng tuyên truyền. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc, so sánh trên 369 NCSC tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4/2021 - 12/2021. **Kết quả:** Nhận thức đúng về thời gian vàng (4,5 giờ) cấp cứu bệnh nhân đột quy tăng từ 25,7% lên 73,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ NCSC nhận biết cần đi khám sau các cơn thiếu máu não thoáng qua để ngăn ngừa nguy cơ đột quy tăng từ 23% lên 69,6%. Số NCSC nhận thức được cần điều trị đột quy não (ĐQN) càng sớm càng tốt tăng từ 53,1% lên 84,6%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Kết quả đánh giá sau 3 tháng có cải thiện rõ rệt ở các nội dung phải biết, cần biết và nên biết so với trước tuyên truyền về bệnh ĐQN.

Từ khóa: Người chăm sóc chính; Nhận thức về đột quy; Đột quy não.

EVALUATION OF THE PRIMARY CAREGIVERS' ABILITY TO RETAIN INFORMATION ABOUT STROKE

Abstract

Objectives: To evaluate the primary caregiver's ability to retain information about stroke disease after three months. **Methods:** An interventional, longitudinal, and comparative study on 369 primary caregivers at the Stroke Department of Military Hospital 103 from April to December 2021. **Results:** Correct awareness about the golden time of 4.5 hours for emergency stroke patient treatment increased from 25.7% to 73.7%, with a statistically significant difference, $p < 0.05$.

¹Trung tâm Hồi sức Cấp cứu Chống độc, Bệnh viện Quân y 103

²Bộ môn Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103

*Tác giả liên hệ: Kiều Văn Khương (tunglamhoiconnho@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.452>

The percentage of caregivers who knew the need for follow-up medical examination after transient ischemic attacks to prevent the risk of stroke increased from 23% to 69.6%. The proportion of caregivers who recognized the importance of early stroke treatment increased from 53.1% to 84.6%, with a statistically significant difference, $p < 0.05$. **Conclusion:** The test results after three months showed a significant improvement in the ability to retain information that must be known, should be known, and need to be known.

Keywords: Primary caregivers; Knowledge of stroke; Stroke.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não là một bệnh có tỷ lệ tử vong và tàn phế cao. Theo thống kê vào năm 2016, trên toàn thế giới có khoảng 6,5 triệu trường hợp tử vong và 113 triệu trường hợp tàn tật do đột quỵ. Người bệnh tử vong do đột quỵ tại Việt Nam chiếm tới 32% (95% UI, khoảng tin cậy từ 28 - 35) trường hợp tử vong do các nguyên nhân [4].

Thực trạng hiểu biết hạn chế dẫn tới nhiều người bệnh được phát hiện và nhập viện quá cửa sổ thời gian điều trị tối ưu. Nhiều người không nhận thức được hoặc hiểu biết không đầy đủ về yếu tố nguy cơ đột quỵ khiến các biện pháp dự phòng cấp I và cấp II ĐQN không hiệu quả. Thực trạng đó tác động tiêu cực đến công tác điều trị, dự phòng bệnh ĐQN.

Trên thế giới, chưa có bất kỳ loại thuốc nào có thể ngăn ngừa đột quỵ

hoàn toàn. Tuy nhiên thực tế lại cho thấy, công tác tư vấn giáo dục sức khỏe chỉ cần rèn luyện cho mình một thói quen tốt, lối sống khoa học đã có thể phòng ngừa giảm thiểu đáng kể nguy cơ mắc căn bệnh này [2].

Tại Việt Nam, hiện chưa có nhiều nghiên cứu về nhận thức của NCSC cho người bệnh ĐQN; đánh giá vai trò hiệu quả của công tác tư vấn giúp phòng ngừa ĐQN. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá khả năng ghi nhớ của NCSC về bệnh đột quỵ não sau 3 tháng tuyên truyền.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 369 NCSC tại Khoa Đột quỵ, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4 - 12/2021. Đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn khảo sát

nhận thức về bệnh ĐQN, sau đó tiến hành tuyên truyền; 3 tháng sau tuyên truyền tiến hành khảo sát lại nhận thức về bệnh ĐQN và so sánh với trước tuyên truyền.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: NCSC bệnh nhân ĐQN; tuổi ≥ 18 ; đồng ý tham gia nghiên cứu. NCSC là thân nhân ở cùng bệnh nhân và chăm sóc liên tục tại bệnh viện trong giai đoạn bệnh nhân điều trị nội trú.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Người hạn chế về nhận thức, khả năng đọc viết. Những người đã được đào tạo về nội dung nghiên cứu này gồm nhân viên khoa thần kinh, sinh viên, chuyên gia...

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc, so sánh trước và sau khi tuyên truyền về bệnh ĐQN.

* *Công cụ và tiêu chí nghiên cứu*: Xây dựng bộ câu hỏi dạng bảng kiểm gồm hai phần:

Phần 1: Thông tin chung của bệnh nhân và NCSC gồm tuổi, giới tính, nghề nghiệp, nơi cư trú, học vấn cao nhất, tổng thu nhập của gia đình, tiền sử bệnh.

Phần 2: Thông tin liên quan đến nhận thức về bệnh đột quy gồm hoàn

cảnh xảy ra, nguyên nhân ĐQN, thời gian vàng, triệu chứng, yếu tố nguy cơ, xử trí và dự phòng ĐQN. Các nội dung nhận thức được phân chia thành ba nhóm tùy theo mức độ quan trọng là phải biết, cần biết và nên biết.

Xây dựng bài tuyên truyền các nội dung nhận thức về bệnh ĐQN dành cho cộng đồng.

Xây dựng mẫu thu thập dạng Biểu mẫu Goole (Google form) dành cho khảo sát sau 1 tháng với đối tượng không thể gặp trực tiếp.

* *Cách thức tiến hành*: Nghiên cứu viên phỏng vấn và thu thập kết quả trong vòng 2 giờ kể từ khi bệnh nhân nhập viện. Để đối tượng nghiên cứu tự đọc nội dung và điền thông tin.

Tư vấn tập trung tại hội trường Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103. Thời gian mỗi buổi tư vấn 45 ± 5 phút. Tổ chức một buổi tư vấn theo trình tự: Ổn định chỗ ngồi; giới thiệu mục đích, yêu cầu, phương pháp tiến hành; tuyên truyền viên trình bày nội dung tư vấn; thảo luận và hỏi đáp.

Phụ trách nội dung tuyên truyền: Bác sĩ Khoa Đột quy có thâm niên công tác chuyên ngành trên 3 năm.

Nội dung tuyên truyền: Dựa trên tài liệu hướng dẫn của Bộ Y tế, tài liệu

đào tạo và tuyên truyền của Khoa Đột quy xây dựng.

* *Xử lý số liệu:* Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS. Mức ý nghĩa thống kê được xác định với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các đối tượng tự nguyện tham gia nghiên cứu và các thông tin được bảo mật. Người tham gia không phải chi trả bất kỳ khoản phí nào.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 369 NCSC tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 4 - 9/2021, kết quả như sau:

1. Đặc điểm chung về NCSC

Bảng 1. Đặc điểm chung của người chăm sóc chính.

	Đặc điểm	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 40	161	43,6
	40 - 60	173	46,9
	> 60	35	9,5
Giới tính	Nam	160	43,4
	Nữ	209	56,6
Trình độ học vấn	Học phổ thông	189	51,2
	Cao đẳng/trung cấp	82	22,2
	Đại học	69	18,7
	Sau đại học	29	7,9

NCSC có tuổi ≤ 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (90,5%), nhóm > 60 tuổi (9,5%). Người chăm bệnh nhân ĐQN là nữ cao hơn nam (56,6% so với 43,4%). Tỷ lệ có trình độ học vấn phổ thông chiếm 51,2%.

2. Nhận thức và kết quả tư vấn cho NCSC về bệnh ĐQN**Bảng 2.** Nhận thức và kết quả tư vấn cho NCSC về nhóm kiến thức phải biết về bệnh ĐQN.

Nội dung	Trước tư vấn		Sau 3 tháng		P
	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	
Hiểu đúng về vị trí xảy ra ĐQN (tổn thương ở não)	212	57,5	284	77,0	< 0,05
Nhận thức đúng về yếu tố nguy cơ ĐQN	264	71,5	291	78,9	< 0,05
Nhận thức đúng về triệu chứng nghi ĐQN cần đi khám ngay:					
Đột ngột yếu tay chân 1 bên	192	52,0	301	81,6	< 0,05
Đột ngột méo miệng	167	45,3	264	71,5	< 0,05
Đột ngột nói khó	162	43,9	186	50,4	< 0,05
Nhận thức đúng về thời gian vàng điều trị ĐQN: 4,5 giờ	95	25,7	272	73,7	< 0,05

Đánh giá sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí về nhận thức phải biết đều có cải thiện đáng kể, đặc biệt nhận thức đúng về thời gian vàng tăng từ 25,7% lên 73,7%. Tất cả nội dung cải thiện đều có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3. Nhận thức và kết quả tư vấn cho NCSC về nhóm kiến thức cần biết về bệnh ĐQN.

Nội dung	Trước tư vấn		Sau 3 tháng		p
	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	
Nhận thức đúng về tử vong do ĐQN là nguyên nhân tử vong đứng thứ 2	84	22,8	284	77,0	< 0,05
Nhận thức đúng về tàn phế do ĐQN là nguyên nhân đứng thứ 2 gây tàn phế	59	16,0	185	50,1	< 0,05
Nhận thức đúng về cơn thiếu máu não thoáng qua cần đi khám để ngăn ngừa nguy cơ đột quỵ	85	23,0	258	69,9	< 0,05

Sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí về nhận thức cần biết đều có cải thiện đáng kể. Đặc biệt đối tỷ lệ người biết sau khi hồi phục sau cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) cũng cần phải đi khám để ngăn ngừa nguy cơ đột quỵ tăng từ 23% lên 69,6%. Tất cả nội dung cải thiện đều có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Nhận thức và kết quả tư vấn cho NCSC về nhóm kiến thức nên biết về bệnh ĐQN.

Nội dung	Trước tư vấn		Sau 3 tháng		p
	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n = 369)	Tỷ lệ (%)	
Nhận thức đúng về điều trị ĐQN cần tiến hành càng sớm càng tốt	196	53,1	312	84,6	< 0,05
Nhận thức đúng về các triệu chứng không liên quan đến ĐQN:					
Đau khớp tay chân	146	39,6	210	56,9	< 0,05
Đau ngực	133	36,0	197	53,4	< 0,05
Chảy máu mũi	180	48,8	188	50,9	< 0,05

Sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí về nhận thức cần biết đều có cải thiện đáng kể. Số NCSC nhận thức được cần điều trị ĐQN càng sớm càng tốt tăng từ 53,1% lên 84,6%. Tất cả nội dung cải thiện đều có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm NCSC

Đa số NCSC thuộc nhóm ≤ 60 tuổi (90,5%), tỷ lệ NCSC > 60 tuổi chỉ chiếm 9,5%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Lê [3] và Võ Ngọc Dũng [7]. Khoảng 50% NCSC thuộc nhóm tuổi < 60 đều nằm trong độ tuổi < 40 . Lứa tuổi này có khả năng tiếp thu thông tin mới nên khá thuận lợi khi tiến hành tuyên truyền.

Tỷ lệ NCSC có trình độ học vấn phổ thông chiếm 51,2%, cao đẳng/trung cấp chiếm 22,2%. Theo kết quả của tác giả Võ Ngọc Dũng (2010) [7], trình độ học vấn trung học cơ sở gặp nhiều nhất với 61,9%. Nguyên nhân khác biệt này có thể do địa bàn nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên quận Hà Đông, trình độ học vấn của đối tượng nghiên cứu có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác. Với đối tượng có trình độ học vấn từ cấp trung học trở lên thường có khả năng tiếp thu thông tin tương đối tốt.

2. Thay đổi nhận thức của NCSC người bệnh ĐQN sau tư vấn 3 tháng

Hiểu biết về bệnh ĐQN, đặc biệt việc nhận biết đúng dấu hiệu nghi ngờ đột quy có ý nghĩa quan trọng giúp người dân phát hiện bệnh kịp thời.

Nghiên cứu cho thấy sự gia tăng rõ rệt tỷ lệ NCSC sau tư vấn 3 tháng nhận biết được dấu hiệu bệnh đột quy. Nghiên cứu của Carroll C. và CS (2004) tại Anh cho thấy tỷ lệ người dân biết ít nhất một triệu chứng cảnh báo đột quy là 40%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Stroebele N và CS (2011) tại Úc là 50%. Số người nhớ được “thời gian vàng” điều trị ĐQN sau 4,5 giờ tăng từ 25,7% lên 73,7% [5].

Tỷ lệ mắc các yếu tố nguy cơ của ĐQN như bệnh lý tim mạch, đái tháo đường, tăng huyết áp... tăng theo lứa tuổi. Kiểm soát tốt các bệnh nền này sẽ giúp giảm thiểu nguy cơ đột quy. Sau tư vấn 3 tháng, có 78,9% NCSC đã nhận thức đúng các yếu tố nguy cơ của ĐQN. Theo tác giả Nguyễn Văn Thắng và CS (2010), sau tuyên truyền đã nâng tỷ lệ nhận thức về yếu tố nguy cơ đái tháo đường từ 1,9% lên 15,9%, béo phì tăng 17% từ 4,2% lên 21,2%. Khác biệt trước và sau tư vấn 3 tháng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở tất cả các yếu tố nguy cơ ĐQN [6].

Sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí về nhận thức cần biết đều có cải thiện đáng kể. Đặc biệt đối tỷ lệ người biết sau khi hỏi phục sau cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) cũng cần phải đi khám để

ngăn ngừa nguy cơ đột quỵ tăng từ 23% lên 69,6%. Tất cả nội dung cải thiện đều có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Khuyến cáo của Hội Đột quỵ Mỹ năm 2021 cũng tiếp tục nhấn mạnh nguy cơ đột quỵ thực thụ xảy ra sau các cơn TIA. Các bệnh nhân có cơn TIA đều cần được thăm khám, xét nghiệm tầm soát các yếu tố nguy cơ và điều trị dự phòng thích hợp.

Sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí về nhận thức cần biết đều có cải thiện đáng kể. Số NCSC nhận thức được cần điều trị ĐQN càng sớm càng tốt tăng từ 53,1% lên 84,6%. Tất cả nội dung cải thiện đều có sự khác biệt với ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Hội Đột quỵ Thế giới đã đưa ra thông điệp "Thời gian là não", nghĩa là việc cấp cứu, điều trị bệnh nhân đột quỵ cần được tiến hành càng sớm càng tốt. Do vậy, việc tuyên truyền cho NCSC hiểu rằng bệnh nhân ĐQN cần được điều trị càng sớm càng tốt có ý nghĩa rất quan trọng.

KẾT LUẬN

Đánh giá sau khi tiến hành tư vấn 3 tháng cho NCSC, tất cả các tiêu chí thuộc kiến thức phải biết, cần biết và nên biết đều có cải thiện đáng kể. Đặc biệt, nhận thức đúng về thời gian vàng 4,5 giờ cấp cứu bệnh nhân đột quỵ tăng từ 25,7% lên 73,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Tỷ lệ NCSC biết rằng cần đi khám sau các cơn thiếu máu não thoáng qua để ngăn ngừa nguy cơ đột quỵ tăng từ 23% lên 69,6%.

Số NCSC nhận thức được cần điều trị ĐQN càng sớm càng tốt tăng từ 53,1% lên 84,6%, khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carroll, C., Hobart, J., Fox, C., Teare, L., & Gibson, J.. Stroke in Devon: Knowledge was good, but action was poor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75(4):567-571.
2. Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., . . . Leira, E. C.. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American stroke association. *Stroke*. 2021; 52(7):e364-e467.
3. Nguyễn Văn Lệ. Thực trạng và các yếu tố liên quan đến công tác chăm sóc phục hồi chức năng tại nhà cho người bệnh tai biến mạch máu não đã điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Hà Đông năm 2014. *Đại học Y tế Công cộng Hà Nội*. 2012.

4. Liu, X., Weng, Y., Liu, R., & Zhao, J.. Significant stroke knowledge deficiencies in community physician improved with stroke 120. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019; 28(12):104323.

5. Stroebele, N., Mueller-Riemenschneider, F., Nolte, C. H., Mueller-Nordhorn, J., Bockelbrink, A., & Willich, S. N. J. I. J. o. S.. Knowledge of risk factors, and warning signs of stroke: A systematic review from a gender perspective. 2011; 6(1):60-66.

6. Nguyễn Văn Thắng, Lê Thị Tài, Nguyễn Thị Bình Vương. Thay đổi hiểu biết và thực hành về dự phòng đột quỵ não của người cao tuổi tại xã Trường Yên và Lam Điền huyện Chương Mỹ, Hà Nội. *Y học Thực Hành*. 09/2010:54-58.

7. Võ Ngọc Dũng. Nhu cầu và thực trạng phục hồi chức năng cho người khuyết tật tại nhà trên địa bàn xã Trung Nghĩa, huyện Yên Phong, tỉnh Bắc Ninh năm 2010. Trường Đại học Y tế Công cộng. 2010.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN RỐI LOẠN GIẤC NGỦ Ở BỆNH NHÂN COVID-19

*Phạm Ngọc Thảo¹, Đỗ Đức Thuần¹, Cao Hồng Duyên¹
Lê Thị Vân Trang¹, Trần Thị Phương Loan¹, Kiều Văn Khương^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu về rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân (BN) COVID-19.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên 250 BN mắc COVID-19 mức độ nhẹ và trung bình tại Khoa Nhẹ và vừa, Bệnh viện Dã chiến số 5G, Thành phố Hồ Chí Minh từ ngày 28/8/2021 - 31/10/2021. **Kết quả:** BN có tổng điểm PSQI > 5 là 41,6%, đi vào giấc ngủ > 15 phút và trên 1 lần/tuần là 78,4%, hiệu quả giấc ngủ ≤ 85% là 44,8%. Tuổi, khó thở, tiêu chảy, mức độ nặng của BN COVID-19 ảnh hưởng đến giấc ngủ trong đó tuổi ($p = 0,024$; OR = 1,021; 95%CI = 1,003 - 1,039) và tiêu chảy ($p = 0,003$; OR = 6,6; 95%CI = 1,87 - 23,42) là hai yếu tố độc lập ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ BN COVID-19. **Kết luận:** 41,6% BN COVID-19 có giấc ngủ xấu, tuổi và tiêu chảy là hai yếu tố độc lập liên quan đến rối loạn giấc ngủ BN COVID-19.

Từ khóa: Rối loạn giấc ngủ; COVID-19.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND SLEEP DISORDER FACTORS IN COVID-19 PATIENTS

Abstracts

Objectives: To study sleep disorders in COVID-19 patients. **Methods:** A cross-sectional study on 250 mild and moderate COVID-19 patients at the Mild and moderate Department, the Field Hospital No.5G, Ho Chi Minh City, from August 28th to October 31st 2021. **Results:** Patient with a total PSQI score > 5 accounted for 41.6%, felt asleep > 15 minutes and more than once a week made up

¹Bệnh viện Quân y 103

*Tác giả liên hệ: Kiều Văn Khương (icudoctor103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.453>

78.4%, and the sleep efficiency $\leq 85\%$ was 44.8%. Age, dyspnea, diarrhea, the severity of COVID-19 disease affected sleep quality. In which, age ($p = 0.024$, OR = 1.021, 95%CI = 1.003 - 1.039) and diarrhea ($p = 0.003$, OR = 6.6, 95%CI = 1.87 - 23.42) were the two independent factors related to sleep disorders in COVID-19 patients. **Conclusion:** 51.6% of COVID-19 patients had bad sleep, age and diarrhea were the two independent factors related to sleep disorders in COVID-19 patients.

Keywords: Insomnia; COVID-19.

ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 (bệnh do vi rút Corona 2019), phát hiện lần đầu ở thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc, ngày 11 tháng 3 năm 2020. WHO đã công nhận COVID-19 là đại dịch trên toàn cầu. Từ tính chất bệnh, tỷ lệ mắc cao, tỷ lệ lây nhiễm nhanh, tỷ lệ tử vong của đại dịch COVID-19 cũng như những chính sách nhằm ngăn chặn dự phòng COVID-19 như: Cách ly, phong tỏa và nguy cơ mất việc, suy giảm về kinh tế đều ảnh hưởng đến BN mắc COVID-19, hay lo sợ ảnh hưởng của tiêm vắc xin tới sức khỏe [1] làm gia tăng các rối loạn tâm lý và bệnh tâm thần như trầm cảm, rối loạn lo âu và mất ngủ ở BN COVID-19. Theo nghiên cứu tổng quan của Deng J. và CS (2021), BN mắc COVID-19 có tỷ lệ rối loạn giấc ngủ là 34% [2]. Rối loạn giấc ngủ gây nhiều hậu quả tiêu cực đến sức khỏe, tâm lý, khả năng làm việc của BN... làm giảm chất

lượng cuộc sống, gây ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả điều trị bệnh chính [3]. Hiện tại, nghiên cứu về rối loạn giấc ngủ ở BN COVID-19 tại Việt Nam còn ít; vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá đặc điểm rối loạn rối loạn giấc ngủ và các yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn giấc ngủ ở BN mắc COVID-19 tại Việt Nam.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 250 BN COVID-19 điều trị tại Khoa Nhẹ và Vừa, Bệnh viện Dã chiến số 5G, Thành phố Hồ Chí Minh từ ngày 28/8/2021 - 31/10/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán COVID-19 với xét nghiệm PCR (Polymerase-Chain-Reaction) COVID-19 dương tính.

Mức độ bệnh COVID-19 được phân chia theo Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 số 4698/QĐ-BYT ngày 06/10/2021.

Mức độ nhẹ: BN có các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu do COVID-19, ý thức tỉnh táo, tự phục vụ bản thân, nhịp thở < 20 lần/phút, $SpO_2 > 96\%$ khi thở khí trời. Hình ảnh X-quang phổi bình thường hoặc ít tổn thương.

Mức độ trung bình: BN có các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu do COVID-19, ý thức tỉnh, có khó thở khi gắng sức (lên cầu thang), thở nhanh 20 - 25 lần/phút, phổi có ran nổ $SpO_2 94 - 96\%$ khi thở khí phòng, khí máu $PaO_2/FiO_2 > 300$. Tuần hoàn: mạch nhanh hoặc chậm, da khô, nhịp tim nhanh, huyết áp bình thường. Hình ảnh X-quang ngực và CLVT ngực: có tổn thương < 50%.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu; BN không thể hoàn thành bảng câu hỏi PSQI do ngôn ngữ, sức khỏe; BN có rối loạn giấc ngủ trước đó.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Công cụ nghiên cứu*:

Bộ câu hỏi phỏng vấn nghiên cứu chất lượng giấc ngủ được xây dựng trên bộ câu hỏi chỉ số chất lượng giấc ngủ PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) [4]. Do các Bác sỹ điều trị ở Khoa Nhẹ và vừa trực tiếp phỏng vấn thu thập số liệu.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh viện Dã chiến số 5G bắt đầu hoạt động từ 28/8/2021 và dừng hoạt động ngày 31/10/2021. Khoa BN nhẹ và vừa của Bệnh viện Dã chiến 5G thu nhận 351 BN; trong đó, 250 BN đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, gồm 225 BN COVID-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình và 25 BN nhẹ và trung bình sau đó chuyển nặng. Tuổi trung bình $50,05 \pm 18,16$, nhỏ nhất 9 tuổi, lớn nhất là 85 tuổi. Nữ giới chiếm 52,4%, người chưa tiêm vắc xin chiếm tỷ lệ thấp (16,8%), tiêm một mũi 46,4%. Ngày nằm điều trị trung bình $10,85 \pm 5,31$, ít nhất 7 ngày, dài nhất 38 ngày.

Bảng 1. Đặc điểm giấc ngủ theo thang điểm PSQI.

Lâm sàng giấc ngủ (n = 250)	0 điểm % (n)	1 điểm % (n)	2 điểm % (n)	3 điểm % (n)
Chất lượng giấc ngủ	40,4 (101)	46,8 (117)	12,8 (32)	0
Thời gian đi vào giấc ngủ	21,6 (54)	40,4 (101)	28 (70)	10 (25)
Thời gian ngủ	43,6 (109)	10,4 (26)	30,8 (77)	15,2 (38)
Hiệu quả giấc ngủ	55,2 (138)	16,4 (41)	16,8 (42)	11,6 (29)
Rối loạn giấc ngủ	37,2 (93)	60,4 (151)	2 (5)	0,4 (5)
Sử dụng thuốc ngủ	91,6 (229)	3,2 (8)	2,8 (7)	2,4 (6)
Rối loạn chức năng ban ngày	83,6 (209)	12 (30)	2,8 (7)	1,2 (3)
Tổng điểm PSQI	≤ 5: 58,4%		> 5: 41,6%	
	5,40 ± 7,04, giá trị thấp nhất: 0; cao nhất: 100			

Tỷ lệ BN có giấc ngủ xấu (tổng điểm PSQI > 5) là 41,6%, với thời gian đi vào giấc ngủ < 15 phút chỉ 21,6%, thời gian đi vào giấc ngủ > 15 phút và nhiều hơn 1 lần trong tuần là 78,4%. Chất lượng giấc ngủ chủ quan 40,4% là rất tốt (59,6% là tốt và tệ). 91,6% BN không dùng thuốc ngủ và 83,6% không có rối loạn chức năng ban ngày, hiệu quả giấc ngủ $\leq 85\%$ là 44,8% (100 - 55,2%).

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến chất lượng giấc ngủ.

Yếu tố nguy cơ n = 250	Giấc ngủ xấu % (n); n = 104	Giấc ngủ tốt % (n); n = 146	p
Giới nữ	54,81 (57)	50,68 (74)	0,607
Tuổi ($\bar{x} \pm SD$)	53,70 $\pm$ 16,94	47,45 $\pm$ 18,58	0,016
Ngày điều trị	10,27 $\pm$ 5,18	11,22 $\pm$ 5,37	0,193
BMI	23,19 $\pm$ 3,63	23,99 $\pm$ 4,29	0,41
Mức độ nặng	16,3 (17/104)	5,5 (8)	0,009
Khó thở	16,3 (17)	3,4 (5)	0,003
Ngạt mũi	0,9 (1)	3,4 (5)	0,647
Tiêu chảy	12,5 (13)	2,7 (4)	0,03
Mất vị giác	21,1 (22)	24,7 (36)	0,637
Mất khứu giác	31,7 (33)	33,6 (49)	0,896
Đau rát họng	41,3 (43)	41,1 (60)	1,0
Ho	82,7 (86)	80,1 (117)	0,730
Sốt	45,2 (47)	38,3 (56)	0,427
Đau tức ngực	4,8 (5)	8,9 (13)	0,403
Tiền sử tăng huyết áp	33,6 (35)	23,9 (35)	0,144
Đái tháo đường	18,3 (19)	10,9 (16)	0,186
Bệnh tim mạch	2,9 (3)	1,3 (2)	0,895
D-Dimer ($\bar{x} \pm SD$) ($\mu\text{g/L}$)	547,37 $\pm$ 977,89	488,68 $\pm$ 601,18	0,609
INR ($\bar{x} \pm SD$)	1,19 $\pm$ 0,59	1,05 $\pm$ 0,22	0,015
aPTT (giây)	37,99 $\pm$ 9,41	37,42 $\pm$ 6,74	0,638
CRP (mg/L)	10,85 $\pm$ 12,85	12,67 $\pm$ 21,78	0,509

Về tuổi, ở nhóm BN COVID-19 có giấc ngủ kém thấy tuổi trung bình là 53,70 $\pm$ 16,94, cao hơn so với tuổi trung bình ở nhóm BN COVID-19 có giấc ngủ tốt (47,45 $\pm$ 18,58), khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,016. Tỷ lệ triệu chứng

khó thở ở nhóm BN có giấc ngủ kém là 16,3%, ở nhóm BN có giấc ngủ tốt là 3,4%, $p = 0,003$. Tỷ lệ BN tiêu chảy ở nhóm giấc ngủ kém là 12,5%, ở nhóm BN có giấc ngủ tốt là 2,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03$. INR ở nhóm giấc ngủ kém là $1,19 \pm 0,59$ cao hơn ở nhóm giấc ngủ tốt (INR: $1,05 \pm 0,22$), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,015$. Mức độ nặng với khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm giấc ngủ kém và tốt (16,3% và 5,5% với $p = 0,009$).

Bảng 3. Phân tích hồi quy logistic yếu tố liên quan đến chất lượng giấc ngủ kém.

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Tuổi	1,021	1,003 - 1,039	0,024
Khó thở	2,164	0,423 - 11,058	0,126
Tiêu chảy	6,617	1,87 - 23,42	0,003
Mức độ nặng	2,464	0,754 - 8,05	0,209
INR	2,213	0,931 - 5,263	0,072

Phân tích hồi quy logistic thấy tuổi ($p = 0,024$; OR = 1,021; 95%CI = 1,003 - 1,039) và tiêu chảy ($p = 0,003$; OR = 6,6; 95%CI = 1,87 - 23,42) là hai yếu tố độc lập liên quan đến giấc ngủ kém như mức độ nặng của COVID-19 làm cho BN có chất lượng giấc ngủ kém.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 250 BN COVID-19 tại Khoa Nhẹ và vừa - Bệnh viện Dã chiến số 5G từ ngày 28/8/2021 - 31/10/2022, chúng tôi nhận thấy BN thường có thời gian đi vào giấc ngủ dài, rối loạn giấc ngủ, thời gian ngủ ít và hiệu quả giấc ngủ giảm do thay đổi môi trường sống từ nhà vào bệnh viện. Trong bệnh viện, BN phải chia sẻ không gian phòng điều trị với các BN khác hay tác động của các triệu chứng của bệnh COVID-19 như ho, khó thở,

tiêu chảy làm BN khó đi vào giấc ngủ, hay thức giấc, ngủ ít. Ngoài ảnh hưởng từ đại dịch COVID-19 đến kinh tế, công việc, cuộc sống các thành viên trong gia đình BN và COVID-19 là nguy cơ gây stress, rối loạn lo âu từ đó ảnh hưởng tới giấc ngủ [5]. Trong nghiên cứu BN có giấc ngủ xấu (tổng điểm PSQI > 5) là 41,6%, điểm trung bình PSQI là $5,40 \pm 7,04$. Nghiên cứu của Dai L.-L và CS ở BN COVID-19 (2020), kết quả có 84,7% BN COVID-19 có giấc ngủ xấu (giấc ngủ xấu cũng

được xác nhận khi tổng điểm PSQI > 5) [6], tỷ lệ BN có giấc ngủ xấu trong nghiên cứu của Dai L.-L. cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này do nghiên cứu của Dai L.-L và CS là những giai đoạn đầu của dịch COVID-19, thông tin về dịch bệnh chưa đầy đủ, cũng những tổn thất về kinh tế con người, các biện pháp phong tỏa ngăn chặn lây lan dịch bệnh ảnh hưởng nhiều đến BN, mặt khác trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện ở những BN COVID-19 mức độ nhẹ và trung bình, trong nghiên cứu của Dai L.-L và CS có các mức độ lâm sàng khác nhau bao gồm cả BN nặng.

Các BN tuổi cao thường có chất lượng giấc ngủ kém, nghiên cứu của Scullin và CS (2015) cho thấy tuổi cao ở BN COVID-19 có liên quan đến rối loạn giấc ngủ [7]. Các triệu chứng như khó thở, tiêu chảy, mức độ nặng của bệnh COVID-19 gặp nhiều ở nhóm giấc ngủ kém so với nhóm giấc ngủ tốt, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$; $0,03$ và $0,009$. Khó thở, tiêu chảy, mức độ nặng của bệnh làm BN khó vào giấc ngủ, dễ thức giấc và cũng làm BN lo lắng, căng thẳng về tâm lý hơn, chính những điều đó làm ảnh hưởng đến giấc ngủ của BN. Vì rút Corona làm tăng nguy cơ đông máu và INR là yếu tố được chứng minh là có ý nghĩa tiên lượng BN COVID nặng [8],

những BN mắc COVID-19 có biến đổi INR biểu thị cho tiên lượng bệnh nặng, có sự rối loạn đông máu, nguy cơ huyết khối, thiếu oxy não rối loạn giấc ngủ. Mặt khác ở BN rối loạn giấc ngủ như ngừng thở khi ngủ cũng làm tăng nguy cơ đông máu [9].

Phân tích hồi quy logistic cho thấy tuổi ($p = 0,024$; OR = 1,021; 95%CI = 1,003 - 1,039) và tiêu chảy ($p = 0,003$; OR = 6,6; 95%CI = 1,87 - 23,42) là hai yếu tố độc lập liên quan đến giấc ngủ xấu. Tuổi đã được nhiều nghiên cứu xác định là yếu tố độc lập liên quan đến mất ngủ mà không phụ thuộc các nguyên nhân hoặc nguy cơ nào. Tiêu chảy là một trong những triệu chứng phổ biến và sớm ở BN mắc COVID-19, do vi rút nhân lên trong các tế bào biểu mô ruột, sự tăng tiết cytokin và các phản ứng miễn dịch gây rối loạn chức năng ruột gây tiêu chảy [10]. Tiêu chảy làm tăng số lần thức giấc của BN, cũng như mức độ nặng của COVID-19 làm cho BN có chất lượng giấc ngủ kém.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 250 BN COVID-19 mức độ nhẹ và trung bình cho thấy có 41,6% BN có giấc ngủ kém (tổng điểm PSQI > 5); trong đó, gặp nhiều là thời gian đi vào giấc ngủ > 15 phút là 78,4%, hiệu quả giấc ngủ $\leq 85\%$ là 44,8%. Các yếu tố như: Tuổi, khó thở,

tiêu chảy, mức độ nặng bệnh COVID-19 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm có giấc ngủ kém. Tuổi và tiêu chảy là hai yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến giấc ngủ kém ở BN COVID-19.

Lời cảm ơn: Cảm ơn các đồng nghiệp tại Bệnh viện Dã chiến số 5G đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu. Cảm ơn các BN và người thân đã tham gia nghiên cứu. Cảm ơn Nhân dân và Chính quyền Thành phố Hồ Chí Minh giúp chúng tôi vượt qua khó khăn, hoàn thành nhiệm vụ chống dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taylor S. COVID stress syndrome: Clinical and nosological considerations. *Current psychiatry reports*. 2021; 23(4):19-19.
2. Deng J., Zhou F. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: A meta-analysis. 2021; 1486(1):90-111.
3. Dennis M., Kadri A., Coffey J. Depression in older people in the general hospital: A systematic review of screening instruments. *Age Ageing*. 2012; 41(2):148-154.
4. Buysse D.J., Reynolds C.F., 3rd, Monk T.H. et al. The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2):193-213.
5. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277:55-64.
6. Dai L.-L., Wang X., Jiang T.-C. et al. Anxiety and depressive symptoms among COVID-19 patients in Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *PLOS ONE*. 2020; 15(8):e0238416.
7. Scullin M.K., Bliwise D.L. Sleep, cognition, and normal aging: Integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci*. 2015; 10(1):97-137.
8. Zinellu A., Paliogiannis P., Carru C. et al. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci*. 2021; 66(2):372-380.
9. Xie J., Wei Y.-X., Liu S. et al . Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome as a reason for active management of pulmonary embolism. *Chinese Medical Journal*. 2015; 128(16):2147-2153.
10. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z.I.I. et al. COVID-19-associated diarrhea. *World Journal of Gastroenterology*. 2021; 27(23): 3208-3222.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ VI PHẪU ĐIỀU TRỊ GIÃN TĨNH MẠCH TÍNH TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN GIAI ĐOẠN 2020 - 2022

Nguyễn Minh An^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh vi phẫu tại Bệnh viện Đa khoa Xanh pôn. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 58 bệnh nhân (BN) có giãn tĩnh mạch tinh được điều trị vi phẫu tại Bệnh viện Đa khoa Xanh pôn. **Kết quả:** Thời gian phẫu thuật trung bình là $60,6 \pm 12,3$ phút; Không có tai biến trong phẫu thuật; Biến chứng sau phẫu thuật chiếm 1,7%; Đau sau phẫu thuật mức độ 1 là 8,6%, mức độ 2 là 82,8%, mức độ 3 là 8,6%. Thời gian nằm viện trung bình là $2,8 \pm 0,7$ ngày. Kết quả tốt khi ra viện chiếm 98,3%, không có trường hợp tái phát. Đường kính tĩnh mạch tinh trung bình sau phẫu thuật: $2,3 \pm 0,4$ mm. **Kết luận:** Phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh bằng vi phẫu là phương pháp an toàn, hiệu quả với kết quả đánh giá sau mổ tốt là 98,3%.

Từ khóa: Giãn tĩnh mạch tinh; Vi phẫu thuật.

RESULTS OF MICROSURGERY IN VARICOCELE PATIENTS AT SAINT PAUL GENERAL HOSPITAL IN THE PERIOD OF 2020 - 2022

Abstract

Objective: To evaluate the results of microsurgery in varicocele patients at Saint Paul General Hospital. **Methods:** A cross-sectional descriptive study on 58 patients with varicocele treated with microsurgery at Saint Paul General Hospital. **Results:** The mean surgery time was 60.6 ± 12.3 minutes; No complications during surgery; Complications after surgery was 1.7%; Postoperative pain level 1 was 8.6%, level 2 was 82.8%, and level 3 was 8.6%; The mean hospital stay was 2.8 ± 0.7 days; Good results at hospital discharge was 98.3%, there were no case of recurrence; The mean static diameter after surgery was 2.3 ± 0.4 mm. **Conclusion:** Microsurgery to treat varicocele patient is a safe and effective method with a good postoperative evaluation of 98.3%.

Keywords: Varicocele; Microsurgery.

¹Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Minh An (Dr_minhan413@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 06/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.451>

ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch tinh là tình trạng giãn bất thường của đám rối tĩnh mạch tinh nằm trong bìu do sự trào ngược máu từ tĩnh mạch thận ở bên trái và tĩnh mạch chủ ở bên phải về tĩnh mạch tinh trong. Giãn tĩnh mạch tinh có thể gây ra các triệu chứng khó chịu như đau tức vùng bẹn bìu hoặc các biến chứng dẫn đến hiếm muộn con cái [1, 2, 3].

Điều trị giãn tĩnh mạch tinh có nhiều phương pháp khác nhau như phẫu thuật thắt tĩnh mạch tinh bằng phẫu thuật mở kinh điển, qua phẫu thuật nội soi... Ngày nay phẫu thuật vi phẫu được coi là tiêu chuẩn vàng trong điều trị bệnh lý giãn tĩnh mạch tinh với nhiều ưu điểm như: Tĩnh mạch tinh và các bộ phận liên quan được phóng to lên nhiều lần thuận lợi cho việc phẫu thuật, vết phẫu thuật nhỏ, ít đau sau phẫu thuật và hậu phẫu nhẹ nhàng... [2, 4].

Tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn vi phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch đã được áp dụng nhiều năm trở lại đây. Tuy nhiên đến nay chưa có nghiên cứu nào được tiến hành tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn; vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị giãn tĩnh mạch tinh*

bằng vi phẫu thuật tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn năm 2020 - 2022.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 58 BN giãn tĩnh mạch tinh được điều trị vi phẫu tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- BN được chẩn đoán giãn tĩnh mạch tinh 1 hoặc 2 bên; Được điều trị bằng phương pháp vi phẫu thuật tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn; Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin, hợp lệ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN có bệnh lý ở bụng: U thận, u sau phúc mạc,...; BN không đến tái khám đầy đủ, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Thời gian nghiên cứu:* Hồi cứu: từ 2020 - 2021; Tiến cứu: từ 2021 - 2022.

* *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:*

Cỡ mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp thuận tiện, bao gồm toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

* Dụng cụ phục vụ nghiên cứu:



Hình 1. Kính phẫu thuật Zeiss.

- Bộ phẫu thuật vi phẫu.
- Kính phẫu thuật Zeiss (Hệ số phóng đại 1:6; Tiêu cự điều chỉnh từ ≤ 200 đến $\geq 415\text{mm}$; Độ phóng đại điều chỉnh từ 1.9x đến 18.2x).

- Bộ dụng cụ mổ mở truyền thống.

* Tóm tắt quy trình phẫu thuật:

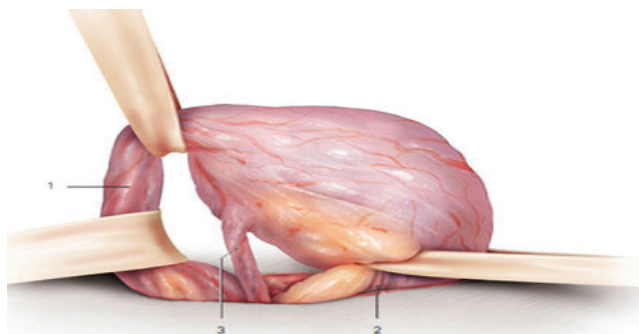
- Vô cảm: Gây tê tủy sống.

- Tư thế BN: BN nằm ngửa hai chân duỗi thẳng và đầu kê.

- Các bước tiến hành phẫu thuật:

- + Bước 1: Bộc lộ bao thớ thờng tinh: Rạch da ngang qua lỗ bẹn ngoài dài khoảng 2 - 3cm, đi qua lớp cân nông bụng tới bao thớ thờng tinh.

- + Bước 2: Bộc lộ tĩnh mạch tinh ngoài và tĩnh mạch dây treo tinh hoàn.



Hình 2. Tĩnh mạch tinh ngoài và tĩnh mạch dây chằng bìu.

(1. Bó mạch tinh trong; 2. Tĩnh mạch dây chằng bìu 3. Tĩnh mạch tinh ngoài.)

+ Bước 3: Phẫu tích các thành phần nằm trong thờng tinh. Lần lượt mở lá ngoài và lá trong của bao thờng tinh. Dùng kính phóng đại Zeiss và dụng cụ vi phẫu để tránh tổn thương đến động mạch của ống dẫn tinh và ống dẫn tinh, tách riêng các thành phần được bao bọc bởi lá trong và các thành phần nằm giữa lá trong và lá ngoài.

Các tĩnh mạch tinh được bao bọc bởi lá trong sẽ được thắt 2 nút bằng chỉ prolene 4/0 - 5/0 và vicryl 4/0 - 5/0 sau đó cắt đoạn giữa khoảng tối thiểu 2cm gửi giải phẫu bệnh.

+ Bước 4: Đóng vết mổ. Tiến hành đặt lại thờng tinh trong ống bẹn, khâu đóng bao thờng tinh. Khâu đóng cân nông, mở dưới da bằng chỉ vicryl 4/0. Đóng da bằng chỉ safil quick.

** Chỉ tiêu nghiên cứu chính:*

- Mức độ đau sau mổ do BN tự đánh giá theo thang điểm đo độ đau VAS (Visual Analogue Scale).

- BN được dùng thuốc giảm đau sau phẫu thuật: Paracetamol 2g/ngày, đánh giá thời gian dùng thuốc giảm đau (tính theo ngày).

- Biến chứng sau phẫu thuật: Tụ máu bìu, tràn dịch tinh mạc, đau tức bìu hay nhiễm trùng vết phẫu thuật.

- Thời gian nằm viện sau phẫu thuật: Là khoảng thời gian tính từ ngày

phẫu thuật đến ngày cho BN xuất viện.
Đơn vị tính: Ngày.

- Siêu âm Doppler bẹn bìu 2 bên đánh giá tĩnh mạch tinh, tinh hoàn, tràn dịch màng tinh hoàn... sau phẫu thuật và so sánh với trước phẫu thuật.

- Xét nghiệm nội tiết tố sau phẫu thuật gồm: Testosterone, FSH và LH vào buổi sáng.

- Đánh giá kết quả phẫu thuật sau khi BN ra viện, theo tiêu chuẩn của tác giả Đỗ Trường Thành [3], dựa theo các chỉ tiêu: Sự tiến triển của vết phẫu thuật; Tình trạng đau tinh hoàn và bìu bên phẫu thuật; Biến chứng sau phẫu thuật, và được chia ra các mức sau:

+ Mức độ tốt: Vết phẫu thuật khô, liền tốt; Không đau tinh hoàn hay bìu sau phẫu thuật; Không có biến chứng sau phẫu thuật.

+ Mức độ trung bình: Nhiễm trùng vết phẫu thuật nhưng chỉ cần điều trị kháng sinh; Khi BN ra viện vẫn đau tức nhẹ vùng bìu hay tinh hoàn (VAS mức độ II); Có biến chứng (tụ máu bìu, phù nề hay tràn dịch tinh mạc...) nhưng ở mức độ nhẹ không phải can thiệp ngoại khoa.

+ Mức độ xấu: Phải phẫu thuật lại do chảy máu, tụ máu bìu; Tràn dịch tinh mạc nhiều phải mổ lại dẫn lưu dịch.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả BN trong nghiên cứu được giải thích về mục đích, nội dung nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu không ảnh hưởng đến sức khỏe của BN. Các thông tin trong nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và khách quan. Mọi thông tin của BN trong nghiên cứu được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $28,8 \pm 6,2$, nhỏ nhất là 18 tuổi và cao nhất là 45 tuổi.

- Vị trí giãn tĩnh mạch tinh: Bên trái chiếm 94,8%, cả hai bên là 5,2%.

- Mức độ giãn tĩnh mạch tinh: Giãn độ 1 chiếm 1,7%, độ 2 chiếm 29,3%, độ 3 chiếm 69,0%.

- Đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật khi không làm nghiệm pháp Valsalva trung bình là $2,7 \pm 0,6\text{mm}$.

- Đường kính tĩnh mạch trước mổ khi làm nghiệm pháp Valsalva trung bình $3,8 \pm 0,6\text{mm}$.

2. Kết quả vi phẫu điều trị tĩnh mạch tinh giãn

- Tai biến trong phẫu thuật: Không có tai biến trong phẫu thuật.

- Thời gian phẫu thuật trung bình là $60,6 \pm 12,3$ phút, ngắn nhất là 30 phút và dài nhất 110 phút.

- Biến chứng trong phẫu thuật: có 98,3% không có biến chứng, có 01 BN (1,7%) có biểu hiện nhiễm khuẩn vết phẫu thuật.

- Thời gian dùng thuốc giảm đau sau phẫu thuật: 1 ngày 46 BN (79,3%), 2 ngày chiếm 12,1% và > 2 ngày chiếm 8,6%.

Bảng 1. Mức độ đau sau mổ theo phân loại VAS.

Mức độ đau	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Mức độ I	5	8,6
Mức độ II	48	82,8
Mức độ III	5	8,6
Tổng	58	100

Bảng 2. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật.

Thời gian (ngày)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
< 2	12	20,7
2 - 3	40	69
> 3	6	10,3
Tổng	58	100

Thời gian nằm viện trung bình là: $2,8 \pm 0,7$ ngày, ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 6 ngày.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm nội tiết tố trước và sau phẫu thuật.

Các yếu tố nội tiết	Giá trị trung bình trước mổ $\bar{X} \pm SD$	Giá trị trung bình sau mổ $\bar{X} \pm SD$	p
Testosterone (nmol/L)	$17,5 \pm 5,4$	$18,6 \pm 4,8$	0,062
FSH (mUI/mL)	$6,7 \pm 5,6$	$6,04 \pm 4,5$	0,055
LH (mUI/mL)	$5,7 \pm 3,4$	$5,0 \pm 2,1$	0,023

Nồng độ trung bình Testosterone sau phẫu thuật có tăng so với trước phẫu thuật, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình FSH sau phẫu thuật giảm so với trước phẫu thuật, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Nồng độ trung bình LH sau phẫu thuật giảm so trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,023$.

Bảng 4. Đường kính tĩnh mạch tinh trên siêu âm trước và sau phẫu thuật khi làm nghiệm pháp Valsalva.

Đường kính trung bình (mm)	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	p
$\bar{X} \pm SD$	$3,8 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,4$	0,022

Đường kính tĩnh mạch tinh sau mổ đã giảm rõ rệt so với đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật khi làm nghiệm pháp Valsalva, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,022$.

Bảng 5. Kết quả phẫu thuật sau khi BN ra viện.

Kết quả	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	57	98,3
Trung bình	1	1,7
Xấu	0	0,00
Tổng	58	100

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Về độ tuổi: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $28,8 \pm 6,2$, nhóm tuổi 21 - 30 chiếm tỷ lệ cao nhất (58,6%), trong khi đó nhóm tuổi 31- 40 chiếm 27,6% và nhóm ≥ 41 tuổi gặp rất ít (6,9%). Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], Lê Huy Ngọc [1], tuổi trung bình trong nghiên cứu là $26,57 \pm 6,44$ tuổi.

Về vị trí giãn tĩnh mạch tinh: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ BN giãn tĩnh mạch tinh bên trái chiếm 94,8%, cả hai bên là 5,2% và không có BN nào giãn đơn thuần tĩnh mạch tinh bên phải. Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], tỷ lệ giãn tĩnh mạch tinh bên trái là 95,8% và hai bên là 4,2%. Theo Lê Huy Ngọc [1], giãn tĩnh mạch tinh bên trái chiếm 95,2%, còn lại là cả hai bên chiếm 4,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với

kết quả nghiên cứu của các tác giả khác về vị trí giãn tĩnh mạch tinh.

Về độ giãn tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật: Trong nghiên cứu của chúng tôi, giãn tĩnh mạch tinh độ 3 chiếm tỷ lệ cao nhất với 40/58 BN (69,0%), độ 2 có 17/58 BN chiếm 29,3% và giãn độ 1 có 1 BN chiếm 1,7%. Theo Nguyễn Hữu Thảo [4], trong nghiên cứu 72 BN giãn tĩnh mạch tinh được điều trị tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN giãn độ 1 là 2,8%, giãn độ 2 là 40,3% và giãn độ 3 là 56,9%.

Về đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, đường kính tĩnh mạch tinh trung bình khi không làm nghiệm pháp Valsalva là $2,8 \pm 0,5$ mm. Đường kính lớn nhất là 5,8mm và đường kính nhỏ nhất là 1,5mm. Trong đó, nhóm có đường kính ≤ 3 mm chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 77,6%. Đường

kính tĩnh mạch tĩnh trung bình khi làm nghiệm pháp Valsalva là $3,8 \pm 0,5\text{mm}$. Đường kính lớn nhất là $5,8\text{mm}$ và đường kính nhỏ nhất là $2,6\text{mm}$. Theo Đỗ Trường Thành và CS [3], đường kính trung bình tĩnh mạch tĩnh khi không làm nghiệm pháp Valsalva là $2,61 \pm 0,45\text{mm}$, đường kính tĩnh mạch tĩnh sau khi làm nghiệm pháp Valsalva là $3,58 \pm 0,55\text{mm}$, và tất cả đều có dòng trào ngược.

2. Kết quả phẫu thuật

** Các tai biến trong phẫu thuật:*

Phương pháp vi phẫu thuật thắt tĩnh mạch tĩnh có thể có các tai biến như chảy máu, thắt động mạch tĩnh hay bạch mạch.

Kết quả nghiên cứu 58 BN có tĩnh mạch tĩnh giãn được thực hiện phẫu thuật bằng vi phẫu không có tai biến nào xảy ra trong phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước về tai biến trong phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tĩnh vi phẫu [1, 2, 3].

** Thời gian phẫu thuật:*

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả BN đều được gây tê tủy sống. Đây là một phương pháp vô cảm hiệu quả cho quá trình thực hiện phẫu thuật và mang lại sự thoải mái cho BN. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy,

thời gian phẫu thuật trung bình là $60,6 \pm 12,3$ phút, ngắn nhất 30 phút và dài nhất 110 phút.

Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], thời gian phẫu thuật trung bình là $60,64 \pm 22,54$ phút, nhanh nhất 24 phút, lâu nhất 135 phút. Trong đó nhóm 30 - 60 phút chiếm nhiều nhất 62,7%. Tác giả Kandari AM [7], đã so sánh thời gian phẫu thuật của nhóm vi phẫu thuật dài hơn so với nhóm phẫu thuật nội soi: $60,9 \pm 9$ phút với 34 ± 5 phút.

** Mức độ đau và thời gian sử dụng thuốc giảm đau sau phẫu thuật:*

Kết quả nghiên cứu đánh giá mức độ đau sau phẫu thuật theo VAS cho thấy có 48/58 BN (82,8%) đau sau phẫu thuật mức độ II, 5 BN đau mức độ I và 5 BN đau sau phẫu thuật mức độ III chiếm 8,6%. Về thời gian sử dụng thuốc giảm đau, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số BN sử dụng thuốc giảm đau ≤ 2 ngày chiếm 91,4%.

Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], sau phẫu thuật BN đau ở mức độ II là nhiều nhất có 48 BN chiếm 66,7%, đau ở mức độ III có 24 BN (33,3%). Số BN dùng thuốc giảm đau trong ngày đầu sau phẫu thuật là 57 BN (79,17%). Có 13 BN dùng 2 ngày (18,06%) và có 2 BN dùng giảm đau đến ngày thứ 3 (2,77%).

** Thời gian nằm viện sau phẫu thuật:*

Thời gian nằm viện trung bình của nhóm nghiên cứu là $2,8 \pm 0,7$ ngày, ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 6 ngày. Trong đó thời gian nằm viện từ 2 - 3 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất (69,0%). Theo Nguyễn Quang [5], báo cáo thời gian nằm viện trung bình sau vi phẫu thuật là $3,1 \pm 0,6$ ngày (2 - 4 ngày). Theo Lê Huy Ngọc [1], thời gian nằm viện trung bình $2,32 \pm 0,66$ ngày (1 - 4 ngày). Và theo Nguyễn Hữu Thảo [2], thời gian nằm viện trung bình là $3,81 \pm 1,08$ ngày (2 - 7 ngày).

** Kết quả siêu âm tĩnh mạch tinh sau phẫu thuật:*

Siêu âm Doppler tinh hoàn là phương thức chẩn đoán và theo dõi rất có giá trị trong bệnh lý giãn tĩnh mạch tinh. Tất cả BN đến khám lại đều được siêu âm. Qua đó đánh giá được đường kính tĩnh mạch tinh, dòng trào ngược, thể tích tinh hoàn và các bất thường kèm theo.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật là $3,8 \pm 0,6$ mm và sau phẫu thuật là $2,3 \pm 0,4$ mm. Kết quả trên cho thấy đường kính tĩnh mạch tinh sau mổ đã giảm rõ rệt so với đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật khi làm nghiệm pháp Valsalva, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,022$.

Theo Thái Xuân Thùy [4], kết quả siêu âm đánh giá BN khi khám lại cho thấy sự cải thiện đường kính trung bình tĩnh mạch tinh khi không làm nghiệm pháp Valsalva trước phẫu thuật là $2,88 \pm 0,56$ mm (bé nhất là 2,2mm, lớn nhất là 4,9mm) so với sau phẫu thuật 1 tháng là $2,06 \pm 0,45$ mm (bé nhất là 1mm, lớn nhất là 3,3mm) và sau phẫu thuật ≥ 3 tháng là $1,54 \pm 0,37$ mm (bé nhất 1,0, lớn nhất là 2,9mm), sự giảm kích thước tĩnh mạch tinh này khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000 < 0,01$. Tác giả Nguyễn Hữu Thảo [2], nhận thấy có sự giảm đường kính tĩnh mạch tinh trung bình sau phẫu thuật $2,16 \pm 0,45$ mm so với trước phẫu thuật $2,97 \pm 0,66$ mm.

** Nồng độ hormone sau phẫu thuật:*

Kết quả xét nghiệm hormone sau phẫu thuật của chúng tôi cho thấy: Nồng độ testosterone là $18,6 \pm 4,8$ nmol/L, nồng độ FSH là $6,04 \pm 4,5$ mUI/mL và nồng độ LH là $5,0 \pm 2,1$ mUI/mL. Khi so sánh với kết quả xét nghiệm trước phẫu thuật cho thấy nồng độ trung bình testosterone sau phẫu thuật có tăng so với trước phẫu thuật tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nồng độ trung bình FSH sau phẫu thuật giảm so với trước phẫu thuật, với $p > 0,05$. Nồng độ trung bình LH sau phẫu thuật giảm so trước phẫu thuật và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,023$.

Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], nồng độ testosterone của các BN trong nghiên cứu có sự tăng lên sau quá trình phẫu thuật ($18,36 \pm 4,84$ nmol/L) so với trước mổ ($16,18 \pm 5,88$ nmol/L) có ý nghĩa với $p < 0,05$. Theo Tanriccut C [8], nhận thấy nồng độ testosterone ở 271 nam giới bị giãn tĩnh mạch tinh thấp hơn so với 314 người không bị giãn tĩnh mạch tinh.

Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], Nồng độ FSH sau mổ giảm ($5,04 \pm 4,25$ mUI/mL) so với trước mổ ($6,09 \pm 5,58$ mUI/mL) với độ tin cậy 95%.

** Kết quả phẫu thuật đến khi ra viện:*

Việc đánh giá kết quả phẫu thuật khi BN ra viện của chúng tôi dựa vào các tiêu chí là: Đau tinh hoàn và bìu bên phẫu thuật, sự tiến triển của vết phẫu thuật, vết phẫu thuật có khô, liền tốt không hay sưng nề và nhiễm trùng vết phẫu thuật. Theo dõi và đánh giá các biến chứng có thể xảy ra: Tụ máu bìu, sau phẫu thuật bìu có bị tụ máu không, nếu bị có phải phẫu thuật lại hay chỉ cần điều trị nội khoa, phù nề tràn dịch tinh mạc chỉ dừng lại ở mức sưng nề hay có dịch trong bao phúc tinh mạc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kết quả tốt có 57/58 BN (98,3%) và kết quả trung bình có 01/58 BN (1,7%). BN kết quả trung bình là BN có biểu hiện nhiễm khuẩn vết phẫu thuật, BN được điều trị kháng sinh đến khi ra viện vết phẫu thuật liền tốt.

Theo Nguyễn Hữu Thảo [2], nghiên cứu cho thấy số BN đạt kết quả tốt chiếm 98,6%, kết quả trung bình chiếm 1,4% và không có BN nào có kết quả xấu phải mổ lại do chảy máu, tụ máu bìu hay tràn dịch tinh mạc sớm do thất phải bạch huyết.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 58 BN giãn tĩnh mạch tinh được điều trị bằng phương pháp vi phẫu tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn cho thấy: Thời gian nằm viện trung bình sau phẫu thuật là $2,81 \pm 0,7$ ngày. Đường kính tĩnh mạch tinh sau phẫu thuật là $2,3 \pm 0,4$ mm giảm rõ rệt so với đường kính tĩnh mạch tinh trước phẫu thuật khi làm nghiệm pháp Valsalva là $3,8 \pm 0,6$ mm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,022$. Kết quả ra viện đánh giá mức độ tốt chiếm 98,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Huy Ngọc. Đánh giá kết quả điều trị giãn tĩnh mạch tinh bằng phẫu thuật nội soi sau phúc mạc tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Hà Nội. *Luận văn Thạc sỹ Y khoa*. Trường Đại học Y Hà Nội. 2012.
2. Nguyễn Hữu Thảo. Đánh giá kết quả vi phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Hà Nội. *Luận văn Bác sỹ nội trú*. Đại học Y Hà Nội. 2016.

3. Đỗ Trường Thành, Lê Huy Ngọc, Trịnh Hoàng Giang. Đánh giá kết quả điều trị giãn tĩnh mạch tinh bằng phẫu thuật nội soi sau phúc mạc. *Y học Việt Nam số đặc biệt*. 2013; 403:556-560.

4. Thái Xuân Thủy. Kết quả vi phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh tại Trung tâm Nam học Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp 2*. Đại học Y Hà Nội. 2020.

5. Nguyễn Quang. Điều trị bệnh giãn tĩnh mạch tinh bằng vi phẫu thuật. *Y học Việt Nam*. 2011; 363(1):36-40.

6. Mohamed EE, Gawish M, Mohamed A. Semen parameters and pregnancy rates after microsurgical varicocelectomy in primary versus secondary infertile men. *Human Fertility*. Dec 2017; 20(4):293-296.

7. Kandari AM. Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: Open inguinal laparoscopic and subinguinal microcopic varicocelectomy. *Urology*. 2007; 69(3):417-420.

8. Tanrikut C. Varicocele repair for treatment of androgen deficiency. *Curr Opin Urol*. 2010; 20(6):500-502.

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG TỬ VONG CỦA NỒNG ĐỘ GFAP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG

Nguyễn Quang Huy^{1*}, Đỗ Ngọc Sơn², Nguyễn Trung Kiên¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở bệnh nhân (BN) chấn thương sọ não (CTSN) nặng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập, tiến cứu 56 BN chẩn đoán CTSN nặng. Các BN được điều trị theo phác đồ chung, lấy bệnh phẩm máu tại các thời điểm nhập viện, giờ thứ 6, 12, 24, 48, 72 giờ sau nhập viện và đánh giá kết cục sau 28 ngày nhập viện. Mẫu được bảo quản lạnh sâu (-80°C) tới khi sử dụng và xác định nồng độ GFAP huyết thanh bằng bộ kit ELISA hãng MyBiosource. Số liệu theo bệnh án nghiên cứu được mã hóa và xử lý theo các phương pháp thống kê. **Kết quả:** Nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm BN tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống ở tất cả các thời điểm. Nồng độ GFAP huyết thanh tại các thời điểm T₁, T₂, T₃, T₄, T₅ đều có giá trị AUC tốt trong tiên lượng tử vong, thời điểm T₃ có AUC (0,832) lớn nhất, điểm cắt 76,724 pg/mL với độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%. **Kết luận:** Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ ở các BN CTSN nặng có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong với AUC ở mức tốt. Thời điểm sau vào viện 24 giờ, nồng độ GFAP huyết thanh có AUC lớn nhất (0,832) trong tiên lượng tử vong với điểm cắt 76,724 pg/mL, độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%.

Từ khoá: Chấn thương sọ não nặng; Dấu ấn sinh học; GFAP.

MORTALITY PROGNOSIS VALUE OF THE SERUM GFAP CONCENTRATION IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS

Abstract

Objectives: To determine the mortality prognosis of serum GFAP concentration in severe traumatic brain injury (TBI) patients. **Methods:** A prospective, cohort study on 56 patients diagnosed with severe traumatic brain injury. Patients were

¹Khoa Hồi sức ngoại, Bộ môn - Trung tâm Hồi sức Cấp cứu Chống độc, Bệnh Viện Quân y 103

²Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Quang Huy (nguyenquanghuy910@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.457>

treated by a hospital's protocol, blood samples were taken at 6, 12, 24, 48, and 72 hours after admission, respectively and assessed the outcome after 28 days of admission. Blood samples were stored cryopreserved (-80°C) until used, and analysis of GFAP concentrations was performed by using the MyBiosource ELISA KIT. Data according to research medical records, were coded and processed according to statistical methods. **Results:** Serum GFAP concentrations in the death group were significantly statistically higher than the survival group's results at all times. Serum GFAP concentrations in T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , and T_5 times had good AUC value in mortality prognosis. In T_3 time, it had the biggest AUC (0.832), cutoff point 76.724 pg/mL with Se 63.6% và Sp 88.5%. **Conclusion:** Serum GFAP concentrations in the 6, 12, 24, 48, and 72 hours after hospital admission in severe traumatic brain injury patients had significant statistics in mortality prognosis with good AUC. 24 hours after admission, serum GFAP concentration had the biggest AUC (0.832) in mortality prognosis with cutoff 76.724 pg/mL, Se 76.9% and Sp 87.9%.

Keywords: Severe traumatic brain injury; Biomarker; GFAP.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não là tổn thương xương sọ và hoặc nhu mô não do chấn thương. CTSN nặng thường để lại di chứng nặng, tỷ lệ tử vong cao. Vì vậy, đánh giá chính xác mức độ tổn thương não rất quan trọng để tiên lượng thần kinh cũng như cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích trong điều trị. Tiên lượng kết cục vẫn còn khó khăn do đánh giá thần kinh thường bị ảnh hưởng bởi sử dụng thuốc an thần, giảm đau, giãn cơ. Chẩn đoán hình ảnh thần kinh không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố trên. Marshall đưa ra một cách phân loại dựa vào tổn thương trên cắt lớp vi tính sọ não

(có hay không tổn thương dạng khối và các tổn thương lan toả khác với các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ) [1]. Tuy nhiên, phân loại của Marshall có nhiều hạn chế như không chính xác với các BN có tổn thương sợi trục lan toả, tăng áp lực nội sọ khi có tổn thương khối, không sử dụng đầy đủ nội dung các thông tin tiên lượng. Hơn nữa, sử dụng hình ảnh cắt lớp vi tính không thực sự dự đoán được kết cục. Các dấu ấn sinh học có thể phản ánh mức độ rộng của tổn thương não và các quá trình sinh lý bệnh vi thể, dễ dàng tính toán. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) là một protein monomer, dưới đơn vị của

sợi trung gian trong bộ khung tế bào hình sao. Nhiều loại tế bào có thể tổng hợp GFAP nhưng số lượng hạn chế và protein này là một dấu ấn sinh học đặc hiệu đối với tế bào hình sao [2]. Tuy nhiên, ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về GFAP ở BN CTSN nặng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Xác định giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở BN CTSN nặng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 56 BN được chẩn đoán CTSN nặng điều trị tại khoa Hồi sức ngoại, Trung tâm hồi sức cấp cứu - Chống độc, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 3/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN từ 18 tuổi trở lên; BN bị CTSN nặng (điểm Glasgow nhập viện ≤ 8); vào viện trong vòng 6 giờ sau chấn thương; gia đình hoặc người đại diện hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN được chẩn đoán thiếu máu hoặc chảy máu dưới nhện hoặc CTSN, phẫu thuật sọ não trước đó 1 tháng; mắc bệnh lý thoái hóa thần kinh như Alzheimer, Parkinson, rối loạn tâm thần, teo não tuổi già trước đó...; mắc các bệnh đột

biến gen gây tổn thương hệ thần kinh trung ương; CTSN trong bệnh cảnh đa chấn thương.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:*

Nghiên cứu mô tả, thuần tập, tiến cứu và hồi cứu không đối chứng.

Cỡ mẫu thuận tiện.

* *Các mốc thời gian nghiên cứu:*

T₀: Thời điểm nhập Khoa Hồi sức ngoại.

T₁: Giờ thứ 6 sau vào viện.

T₂: Giờ thứ 12 sau vào viện.

T₃: Giờ thứ 24 sau vào viện.

T₄: Giờ thứ 48 sau vào viện.

T₅: Giờ thứ 72 sau vào viện.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

Tuổi: Chia thành 3 nhóm: $18 \leq \text{tuổi} \leq 39$, $40 \leq \text{tuổi} \leq 60$, $\text{tuổi} > 60$.

Giới tính: Khảo sát tỷ lệ nam, nữ.

Nguyên nhân CTSN: Tai nạn giao thông, ngã, các nguyên nhân khác.

Tử vong trong 28 ngày sau nhập viện.

Xét nghiệm GFAP các thời điểm T₀, T₁, T₂, T₃, T₄, T₅:

- Định lượng GFAP huyết thanh bằng phương pháp ELISA Sandwich.

- Mỗi thời điểm lấy 2mL máu tĩnh mạch.

- Mẫu máu được ly tâm trong ống nghiệm 1.000 vòng/phút trong 15 phút ở nhiệt độ 4°C, sau đó tách lấy huyết thanh.

- Huyết thanh nếu chưa được sử dụng làm xét nghiệm ngay thì bảo quản ở -80°C .

- Mẫu huyết thanh dùng để xét nghiệm sử dụng phương pháp ELISA với bộ kit GFAP của hãng MyBioSource, sau đó sử dụng quang phổ kế chuẩn độ vi thể để đọc kết quả [3].

- Máy đọc kết quả ELISA DAW50 tự động - Hãng Cortez Diagnostic Lnc, Mỹ, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y. Nồng độ GFAP người khỏe mạnh là 0 - 12 pg/mL.

** Các bước nghiên cứu:*

BN CTSN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

BN được điều trị theo phác đồ hồi sức tích cực CTSN nặng của Khoa Hồi sức ngoại, Bệnh viện Quân y 103.

Xác định tuổi, giới tính, nguyên nhân CTSN theo bệnh án.

Xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh các thời điểm T_0 , T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_5 xác định giá trị tiên lượng tử vong bằng AUC.

Xác định tử vong trong 28 ngày.

** Phương pháp thống kê:*

Số liệu thu thập vào bệnh án nghiên cứu, xử lý bằng phần mềm SPSS 26.

Nồng độ GFAP huyết thanh trình bày dưới dạng trung vị, Q1, Q3 (các điểm 25% và 75% của tứ phân vị).

So sánh khác biệt giữa hai nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Xác định tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh bằng đường cong ROC (AUC), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các giá trị của AUC: $> 0,9$ rất tốt; $0,8 - 0,9$ tốt; $0,7 - 0,8$ trung bình, $< 0,7$ không có ý nghĩa.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Khoa học của Học viện Quân y thông qua. Quy trình nghiên cứu không làm gián đoạn hoặc cản trở quá trình chăm sóc cho BN. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức - Bệnh viện Quân y 103 chấp thuận, chứng nhận số 58/CNChT-HĐĐĐ ngày 23 tháng 9 năm 2022.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu trên 56 bệnh nhân CTSN nặng thấy độ tuổi 18 - 39 và > 60 chiếm tỷ lệ cao nhất (cùng 34%), tuổi 40 - 60 chiếm 32%. Nam giới chiếm tỷ lệ cao (85,7%) trong các BN nghiên cứu, nữ giới có 8 BN (14,3%).

Bảng 1. Các nguyên nhân CTSN.

Nguyên nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tai nạn giao thông	35	62,5
Ngã	18	32,1
Nguyên nhân khác	3	5,4
Tổng	56	100

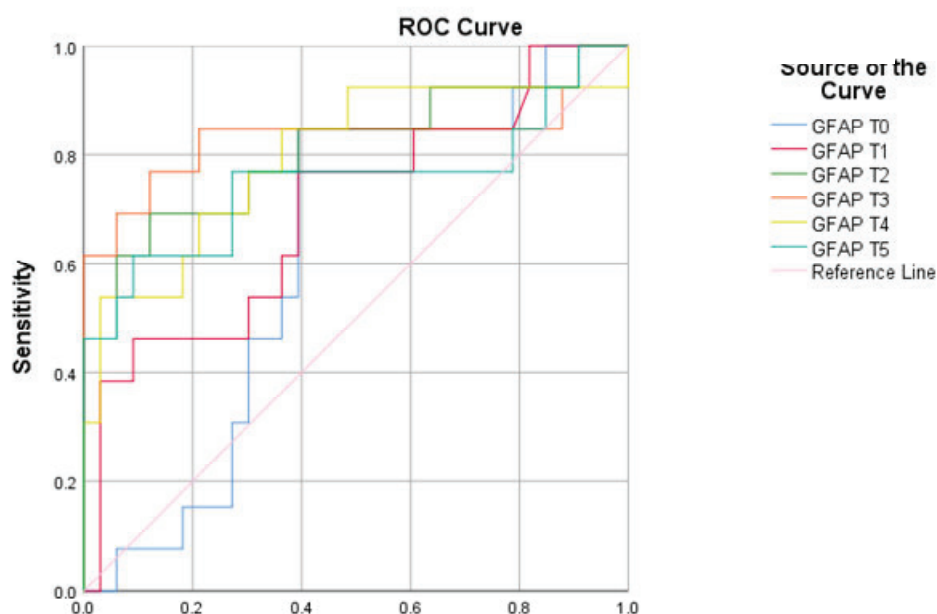
Tai nạn giao thông chiếm tỷ lệ cao nhất (62,5%) tiếp đến là ngã (32,1%).
Xác định tỷ lệ tử vong của BN CTSN nặng sau nhập viện 28 ngày 37,5%.

2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh

Bảng 2. Nồng độ GFAP huyết thanh giữa nhóm tử vong và sống sót.

Các thời điểm nghiên cứu (n1, n2)	Nồng độ GFAP huyết thanh (pg/mL)		p
	Trung vị (Q1 - Q3)		
	Nhóm tử vong (n1)	Nhóm sống sót (n2)	
T ₀ (21, 35)	75,58 (47,03 - 156,20)	37,29 (27,81 - 100,63)	< 0,05
T ₁ (21, 35)	99,10 (40,52 - 320,34)	30,45 (22,65 - 54,86)	< 0,05
T ₂ (21, 35)	187,65 (52,17 - 473,70)	33,22 (21,41 - 68,47)	< 0,05
T ₃ (19, 35)	346,95 (78,40 - 686,80)	40,77 (34,37 - 69,44)	< 0,05
T ₄ (15, 35)	296,40 (63,51 - 635,73)	45,79 (29,05 - 90,94)	< 0,05
T ₅ (14, 33)	206,20 (50,00 - 731,83)	42,61 (31,81 - 69,33)	< 0,05
Kiểm định Mann-Whitney U.			

Trung vị nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống sót tại tất cả các thời điểm, khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$.



Biểu đồ 1. ROC tiên lượng tử vong tại các thời điểm của GFAP.

AUC của nồng độ GFAP huyết thanh các thời điểm đều $> 0,5$ trong đó, thời điểm T_3 có giá trị cao nhất trong tiên lượng tử vong.

Bảng 3. Giá trị AUC tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP.

Thời điểm	AUC	p	Điểm cắt (pg/mL)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
T_0 (n = 56)	0,618	$> 0,05$			
T_1 (n = 56)	0,698	$< 0,05$	36,456	76,9	60,6
T_2 (n = 56)	0,809	$< 0,05$	73,474	69,2	87,9
T_3 (n = 54)	0,832	$< 0,05$	76,724	76,9	87,9
T_4 (n = 50)	0,797	$< 0,05$	55,228	84,6	63,6
T_5 (n = 47)	0,751	$< 0,05$	157,418	61,5	90,9

Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_5 có ý nghĩa tiên lượng tử vong với $p < 0,05$ và AUC ở mức trung bình, đặc biệt AUC tại T_3 ở mức tốt.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Các BN CTSN nặng trong nghiên cứu chủ yếu ở hai nhóm tuổi 18 - 39 và > 60 tuổi (cùng chiếm 34%) trong khi đó, nhóm tuổi 40 - 60 có 18 BN (32%). Kết quả trên tương đồng với Ioana A. M, phân tích thử nghiệm lâm sàng CAPTAIN II trên 125 BN CTSN, tác giả thấy phần lớn các BN tuổi 18 - 39 (48,8%), tuổi 40 - 60 (29,6%), còn lại các BN > 60 tuổi (21,6%) [4]. Tolu O. O thực hiện nghiên cứu đa trung tâm 231.555 BN CTSN từ năm 2008 - 2014 cũng thấy các BN từ 16 - 44 chiếm đa số (102.832 BN, chiếm 44,4%), BN > 65 chiếm 28,6% [5]. Tuy nhiên, cách phân loại của Tolu O. O nhỏ hơn nên kết quả có khác biệt.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam giới chiếm đa số (85,7%), nữ giới chiếm 14,3%. Kết quả trên tương đồng với Amirmohammad B, nghiên cứu 70 BN CTSN nặng cũng thấy đa phần là nam giới (85,7%), nữ giới chỉ chiếm 14,3% [6].

Nguyên nhân CTSN chủ yếu là tai nạn giao thông (62,5%), tiếp theo là ngã (32,1%) (Bảng 1). Kết quả trên tương đồng với các tác giả khác như Gopal K (2021) nghiên cứu trên 50 BN CTSN đơn thuần, thấy nguyên nhân

chủ yếu là tai nạn giao thông (72%) sau đó là bị đánh (12%) và ngã cao (12%), trong đó, 4% các BN bị CTSN vào viện không rõ nguyên nhân và cơ chế [7].

Amirmohammad B nghiên cứu trên 70 BN CTSN nặng cũng thấy nguyên nhân chủ yếu là tai nạn giao thông (84,3%), 8 BN bị ngã cao (11,4%) và 3 BN bị đánh (4,3%) [6].

Mặc dù, các BN đều được hồi sức tích cực nhưng tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu còn cao (37,5%). Cũng nghiên cứu các BN CTSN nặng, Jose D. C thấy tỷ lệ tử vong ở 127 BN CTSN nặng là 29,13%, thấp hơn kết quả ở biểu đồ 3. Khác biệt có thể do tuổi trung bình các BN trong nghiên cứu này là $48,18 \pm 18,08$, cao hơn so với trong nghiên cứu của Jose D. C (độ tuổi trung bình là 33) bởi vì tuổi cũng là một yếu tố tiên lượng tử vong ở các BN CTSN nặng [8]. Tỷ lệ tử vong của nghiên cứu tương tự với Stefania M (2011) nghiên cứu trên 81 BN CTSN nặng (điểm Glasgow thời điểm nhập viện 3 - 8) tại Đại học Florida thấy tỷ lệ tử vong là 34,57% [9].

2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh

So sánh nồng độ GFAP huyết thanh nhóm sống và nhóm tử vong, kết quả cho thấy tại tất cả các thời điểm, nồng

độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm sống (Bảng 2). Kết quả trên tương đồng với tác giả Stefania M nghiên cứu nồng độ GFAP huyết thanh trên 81 BN CTSN nặng, xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm nhập viện và sau đó mỗi 6 giờ, kết quả cho thấy nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong ($3,3 \pm 0,57$ ng/mL) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống ($0,36 \pm 0,14$ ng/mL) với $p < 0,001$ [9].

Jussi P. P cũng cho kết quả tương tự khi so sánh nồng độ GFAP huyết thanh ở 324 BN CTSN giữa nhóm sống và nhóm tử vong tại các thời điểm nhập viện, ngày 1, 2, 3, 7. Tác giả nhận thấy nồng độ GFAP thời điểm nhập viện, ngày 1, 2, 3 ở nhóm tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm sống [3]. Florian E nghiên cứu giá trị tiên lượng thần kinh của nồng độ GFAP huyết thanh thấy rằng GFAP là một chuỗi monome 50kDa, thành phần của tế bào hình sao, đại diện cho hệ thần kinh trung ương với nửa đời sống trong huyết thanh từ 24 - 48 giờ và nồng độ GFAP huyết thanh tăng khi có tổn thương não [10]. Qua các kết quả trên có thể thấy nồng độ GFAP huyết thanh ở nhóm tử vong đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm sống ở các BN CTSN.

Nghiên cứu giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh bằng cách tính diện tích dưới đường cong tiên lượng tử vong tại các thời điểm. Biểu đồ 4 và bảng 3 cho thấy giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh tại các thời điểm. Tại các thời điểm, AUC đều có giá trị trung bình - tốt; tuy nhiên, tại thời điểm T_1, T_2, T_3, T_4, T_5 , nồng độ GFAP huyết thanh có ý nghĩa tiên lượng tử vong với $p < 0,05$. Đặc biệt, nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm T_2, T_3 có AUC đạt giá trị tốt ($\geq 0,8$) với điểm cắt lần lượt 73,474 và 76,724 pg/mL tương ứng với độ nhạy 69,2% và 76,9%, độ đặc hiệu 87,9% và 87,9%. Các kết quả trên tương đồng với tác giả Stefania M, nghiên cứu nồng độ GFAP huyết thanh trên 81 BN CTSN nặng, xét nghiệm nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm nhập viện và sau đó mỗi 6 giờ, xác định AUC trong tiên lượng tử vong, kết quả cho thấy nồng độ GFAP huyết thanh có ý nghĩa tiên lượng tử vong với AUC 0,76; $p < 0,01$; điểm cắt 1,44 ng/mL với độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 86% [9]. Tuy nhiên, Modello không đề cập cụ thể nồng độ GFAP huyết thanh ở thời điểm nào nên khó hình dung sự biến đổi cũng như giá trị tiên lượng ở các thời điểm khác nhau. Jussi P. P xác định giá trị tiên lượng tử vong của

nồng độ GFAP thời điểm nhập viện của 324 BN CTSN. Tác giả thấy nồng độ GFAP huyết thanh có giá trị tiên lượng tử vong với AUC 0,716 có ý nghĩa thống kê. Kết quả của hai nghiên cứu tương đồng với nhau nhưng Jussi P. P chỉ xác định nồng độ GFAP thời điểm nhập viện nên không so sánh được với các thời điểm khác [3]. Như vậy, các nghiên cứu đều cho thấy giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ GFAP huyết thanh ở các BN CTSN.

KẾT LUẬN

Nồng độ GFAP huyết thanh nhóm tử vong cao hơn nhóm sống ở các BN CTSN nặng thời điểm nhập viện, sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nồng độ GFAP huyết thanh thời điểm sau vào viện 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ ở các BN CTSN nặng có ý nghĩa thống kê trong tiên lượng tử vong với AUC ở mức tốt. Thời điểm sau vào viện 24 giờ, nồng độ GFAP huyết thanh có AUC lớn nhất (0,832) trong tiên lượng tử vong với điểm cắt 76,724 pg/mL có độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 87,9%.

Lời cảm ơn: Tôi xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Trung tâm Hồi sức cấp cứu, chống độc, Bệnh viện Quân y 103

và lãnh đạo Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, những người thầy đã hướng dẫn, tạo điều kiện và nhiệt tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và chuẩn bị bài báo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ganne U. R. Biomarkers and prognostication in traumatic brain injury. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*. 2018; 04(04):S2-S5.
2. Leonardo L. Biomarkers Associated with the outcome of traumatic brain injury patients. *Brain Sci*. 2017; 7(11).
3. Jussi P. P, Riikka S. T. GFAP and UCHL1 as outcome predictors in traumatic brain injury. *World Neurosurgery*. 2016; 87:30.
4. Ioana A. M. The effect of cerebrolysin on anxiety, depression and cognition in moderate and severe traumatic brain injury patients: A CAPTAIN II Retrospective trial analysis. *Medicina*. 2022; 58(648):11.
5. Tolu O. O, Whitney C. G, Mirinda G. Pre- and in-hospital mortality for moderate to severe traumatic brain injuries: An analysis of the national trauma data bank. *Brain Injury*. 2021; 35(3):265-274.

6. Amirmohammad B. Correlation between arterial blood gas analysis and outcome in patients with severe head trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014; 20(4):236-240.
7. Gopal K. (2021). Prospective analysis of coagulopathy associated with isolated traumatic brain injury and clinical outcome. *Neurological Surgeons' Society of India.* 2021; 00:1-7.
8. Jose D. C, Jesus D. F, Juan D. O, et al. External validation of the rotterdam computed tomography score in the prediction of mortality in severe traumatic brain injury. *J Neurosci Rural Pract.* 2017; 8 (Suppl 1):S23-S26.
9. Stefania M, Linda P, Andras B, et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: A case control study. *Crit Care.* 2011; 15(3):R156.
10. Marion M. K, Florian E, Niklas M. C. Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *European Resuscitation Council.* 2020; (154):61-68.

**CORRELATION BETWEEN INTRAHEPATIC cccDNA
AND SERUM HBV pgRNA IN TREATMENT-NAÏVE CHRONIC
HEPATITIS B PATIENTS**

Do Thi Le Quyen^{1}, Ho Huu Tho², Nguyen Dinh Ung², Hoang Tien Tuyen¹*

Abstract

Objectives: To evaluate the correlation between intrahepatic covalently closed circular DNA (cccDNA) and serum HBV pregenomic Ribo nucleic acid (pgRNA) in treatment-naïve chronic hepatitis B (CHB) patients. **Methods:** A total of 105 treatment-naïve CHB patients from the Department of Infectious Diseases, Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University, were enrolled from 2017 to 2020. Real-time RT-PCR methods were used to quantify serum HBV pgRNA and intrahepatic cccDNA. Clinical and histopathological assessments were also performed. The patients were categorized into two groups: HBeAg-positive CHB (n = 59) and HBeAg-negative CHB (n = 46). Statistical analyses were conducted using Medcalc 20.019. **Results:** In treatment-naïve patients, the average concentration of cccDNA and HBV RNA were 1.61 ± 0.40 log₁₀ copies/cell and 4.88 ± 1.65 log₁₀ copies/mL, respectively. A positive linear correlation was observed between HBV pgRNA and cccDNA, especially in the overall group and the HBeAg-negative subgroup, as well as in patients with HAI score ≥ 9 and Fibrosis score ≥ 3 ($r = 0.49$, $r = 0.56$, and $r = 0.57$; $p < 0.01$, respectively). **Conclusion:** The study findings indicate a positive linear correlation between intrahepatic cccDNA and serum HBV pgRNA in CHB patients. HBV pgRNA can serve as a reliable marker in the management of CHB patients.

Keywords: Chronic Hepatitis B (CHB); HBV pregenomic RNA; cccDNA.

INTRODUCTION

WHO (2023) estimates that 296 million people were living with CHB infection in 2019, with 1.5 million new infections each year. Hepatitis B resulted in an estimated 820,000 deaths,

¹Military Hospital 103, Vietnam Military Medical University

²Institute of Biomedicine and Pharmacy, Vietnam Military Medical University

*Corresponding author: Do Thi Le Quyen (dolequyen103@gmail.com)

Date received: 01/8/2023

Date accepted: 28/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.445>

mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma (primary liver cancer) [1]. In the life cycle of HBV, HBV cccDNA within liver cells serves as the crucial template for HBV RNA coding, playing a pivotal role in virus replication, persistent infection, and recurrence. While first-line antiviral agents like nucleos(t)ide analogues (NAs) efficiently inhibit HBV replication and control disease progression in most patients, they rarely lead to the complete elimination of chronic HBV infection due to their limited effect on cccDNA, the primary cause of viral persistence [2]. Intrahepatic cccDNA monitoring, which is essential for assessing treatment efficacy, is challenging in clinical practice due to the need for liver biopsy, inter-observer variability, and potential complications. Traditional serum markers like quantitative HBsAg and HBV DNA have been proposed to reflect the intrahepatic cccDNA profile; however, their correlations are insufficient for widespread clinical application.

Therefore, there is a need for surrogate markers to assess intrahepatic cccDNA transcriptional activity. HBV pgRNA, derived solely from intrahepatic cccDNA, offers a promising alternative as its quantification remains unaffected by viral antigens or antibody complexes. Consequently, serum HBV pgRNA levels can more accurately reflect

intrahepatic cccDNA transcriptional activity. While serum HBV pgRNA quantification has been proven useful in managing chronic HBV infection, especially in predicting antiviral efficacy, viral rebound after drug withdrawal, and predicting viral resistance, there is currently a lack of corresponding data on baseline serum HBV pgRNA levels before treatment, particularly in Vietnam.

Hence, in this cross-sectional study, we aimed to: *Determine the correlation between intrahepatic cccDNA and serum HBV pgRNA in treatment-naïve CHB patients.* The results of this research could contribute valuable insights into the potential clinical significance of serum HBV pgRNA as a marker for monitoring CHB patients.

MATERIALS AND METHODS

1. Subjects

A total of 105 treatment-naïve CHB patients were enrolled in this study. These patients received treatment at the Department of Infectious Diseases, Military Hospital 103, Military Medical University, from 2017 to 2020.

* *Inclusion criteria:* Based on the Guidelines for the diagnosis and treatment of CHB issued by the Ministry of Health in 2014, including patients diagnosed with CHB who had not received nucleos(t)ide analogues (NAs) treatment.

* *Exclusion criteria:* Encompassed pregnant and lactating women; individuals < 18 or > 70 years of age; patients with co-infection of human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis C virus (HCV); patients who refused liver biopsy or did not comply with treatment.

2. Methods

* *Study design:* A cross-sectional study was conducted. Liver tissues and blood samples were collected from the patients. Liver biopsy, serum alanine aminotransferase (ALT), and hepatitis B e antigen (HBeAg) were routinely measured or detected at Military Hospital 103. Histopathological results were performed at the Pathology Department, Military Hospital 103, using the histological activity index (HAI) score scale, with subgroups categorized as < 9 points and ≥ 9 points. The classification of liver fibrosis based on histopathology examination was as follows: Mild and moderate cirrhosis for scores of $F < 3$ and severe cirrhosis for scores of $F \geq 3$.

* *Quantification of serum HBV pgRNA levels:*

The quantification of HBV pgRNA was performed by a one-step RT-qPCR that carried out 190 in 40 μ L reaction mix, which contains 8 μ L of 5x HTOne Ultra RT-qPCR Probe master mix (HT

Biotech, Vietnam), 2 μ L HBV common forward primer (HBV-F primer: 10 μ M), 2 μ L HBV RNA reverse primer (HBV-RT primer: 10 μ M), 0.8 μ L HBV common probe (HBV probe: 10 μ M), 15.2 μ L DEPC water, and 12 μ L template. The amplifications were performed in the Rotor-Gen Q (QIAGEN, Germany), and the thermal cycling program included 10 min at 50°C for reverse transcription, 15 min at 95°C for initial denaturation, 45 cycles of 15s at 94°C for denaturation, 30s at 63°C for annealing, and 30s at 72°C for extension. A positive control, a no-RT control, and a non-template control (NTC) were included in each PCR assay tested. Primers and probes for quantification of HBV pgRNA were designed on the conserved region of the S gene. The reverse primer for quantification of HBV pgRNA contained a 10-nucleotides sequence at the 3' end that was specific for the HBV genome and further contained a 5' tail of unrelated sequence (underlined). The primers and probe used were specific to the conserved region of the S gene (forward primer: 5'- GCCAAAATTCGCAGTCCC-3'; reverse primer: GCCACTCATCAGT-CAGCAGGATG; probe: FAMCGC-TGGATGTGTCTGCGGCGT-BHQ1). The limit of quantification of this assay was 100 copies/mL [3]. For statistical

analysis, 100 copies/mL (2 log copies/mL) was recorded as the value for serum samples with HBV pgRNA was below LOD or not detected [4].

** Quantification of intrahepatic cccDNA levels:*

Intrahepatic HBV DNA was extracted from FFPE liver biopsy tissue using the QIAamp FFPE DNA Mini Kit (QIAGEN, GmbH, Hilden, Germany). The amplification contained two steps as follows: (1) 10 µL of PSAD digested DNA was mixed with primers at a concentration of 0.5 µmol/L each and 1 µL reaction buffer; the DNA mixture was denatured at 95°C for 3 min and then cooled to room temperature in stepwise by 50°C for 15s, 30°C for 15s, and 20°C for 10 min before it was denatured at 95°C for 3 min and then cooled to room temperature in stepwise by 50°C for 15s, 30°C for 15s, and 20°C for 10 min before it was placed on ice. (2) The first-step solution was added with 8.5 µL of reaction mixture containing primers at a concentration of 0.5 µmol/L each, 0.4 mg/mL bovine serum albumin, 2 mmol/L of dNTP, 10U of the Phi29 DNA polymerase, and 1 µL reaction buffer. The reaction was carried out at 30°C for 16h and terminated at 65°C for 10 min. Using the RCA products as template, HBV cccDNA was further amplified and quantified with TaqMan real-time PCR

mediated by a pair of cccDNA-selective primers and a probe that targets the gap region between the two direct repeat regions (DR1 and DR2) of the HBV genome. Our cccDNA quantification technique is based on Yanwei Zhong's procedure published in 2011 [5].

All plasma and liver tissue samples were collected at the Military Hospital 103 and the Institute of Biomedicine and Pharmacology, Vietnam Military Medical University, Vietnam.

** Statistical analysis:* HBV pgRNA and cccDNA levels were measured in log₁₀ copies/mL and log₁₀ copies/cell, respectively, for data analysis. Statistical analyses were performed using MedCalc version 20.019 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

3. Ethics

The data for this article is based on a portion of the data from a research project titled "Development of a Quantitative Procedure and Assessment of the Fluctuation of Plasma HBV-RNA Load in Response to Treatment in Chronic Hepatitis B Patients in Hanoi"; project number 01C-0808-2017-3, funded by the Hanoi Department of Science and Technology. The project was evaluated as "PASS" by the Ethics Committee for Biomedical Research of the Vietnam Military

Medical University (according to evaluated as "Excellent" at the city Decision No. 780/QD-VMMU dated level according to Decision No. March 28, 2018). The project was 349/QD SKHCN, dated June 23, 2020.

RESULTS

Table 1. Characteristics of participants.

Characteristics	Total (n = 105)	HBeAg (-) (n = 46)	HBeAg (+) (n = 59)	p
Age, years	38.48 ± 12.65	44.74 ± 13.13	33.61 ± 9.89	< 0.001 [*]
Gender (M/F)	95/10	39/7	56/3	0.08 ^{**}
ALT(IU/L) ≥ 200 (n,%)	59 (56.2)	22 (47.8)	37 (62.7)	0.13 [*]
HAI score ≥ 9 (n,%)	57 (54.3)	29 (50.9)	28 (49.1)	0.11 ^{**}
Fibro ≥ 3 (n,%)	52 (49.5)	16 (30.8)	36 (69.2)	0,007 ^{**}

^{*} *Studen T-test*, ^{**} *Chi-square test*

The distribution of gender, ALT level, and HAI score did not show significant differences between the HBeAg-positive and HBeAg-negative groups (all $p > 0.05$). However, there were significant differences observed in age and fibrosis level ($p < 0.05$) between the two groups. The male proportion was higher than that of females in both groups.

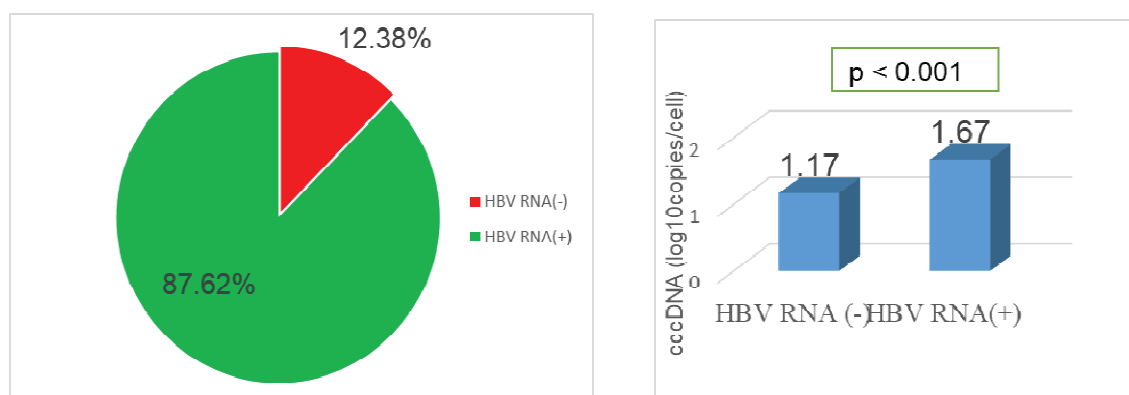


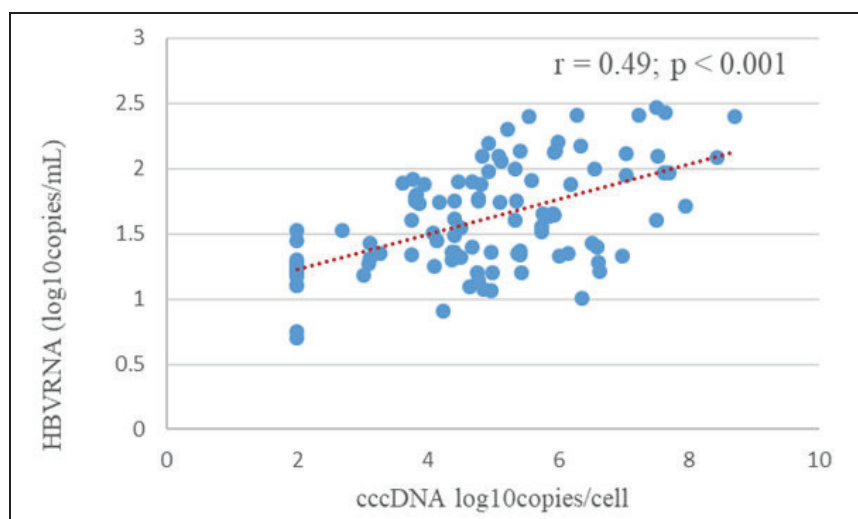
Figure 1. Characteristics of serum HBV RNA and intrahepatic cccDNA levels according to serum HBV RNA levels in the participants.

Regarding serum HBV pgRNA quantification, 87.6% of patients tested positive for HBV pgRNA, while 12.38% tested negative, indicating the prevalence of detectable HBV pgRNA in the study cohort. cccDNA intrahepatic in the group of HBV RNA positive patients group was higher than the negative group; the difference was statistically significant with $p < 0.001$.

Table 2. Intrahepatic cccDNA and serum HBV RNA in participants.

	Total (n = 105)	HBeAg (-) (n = 46)	HBeAg (+) (n = 59)	p
cccDNA (log10copies/cell)	1.61 ± 0.40	1.54 ± 0.35	1.67 ± 0.43	0.1
HBV RNA (log10copies/mL)	4.88 ± 1.65	4.19 ± 1.45	5.42 ± 1.56	< 0.001

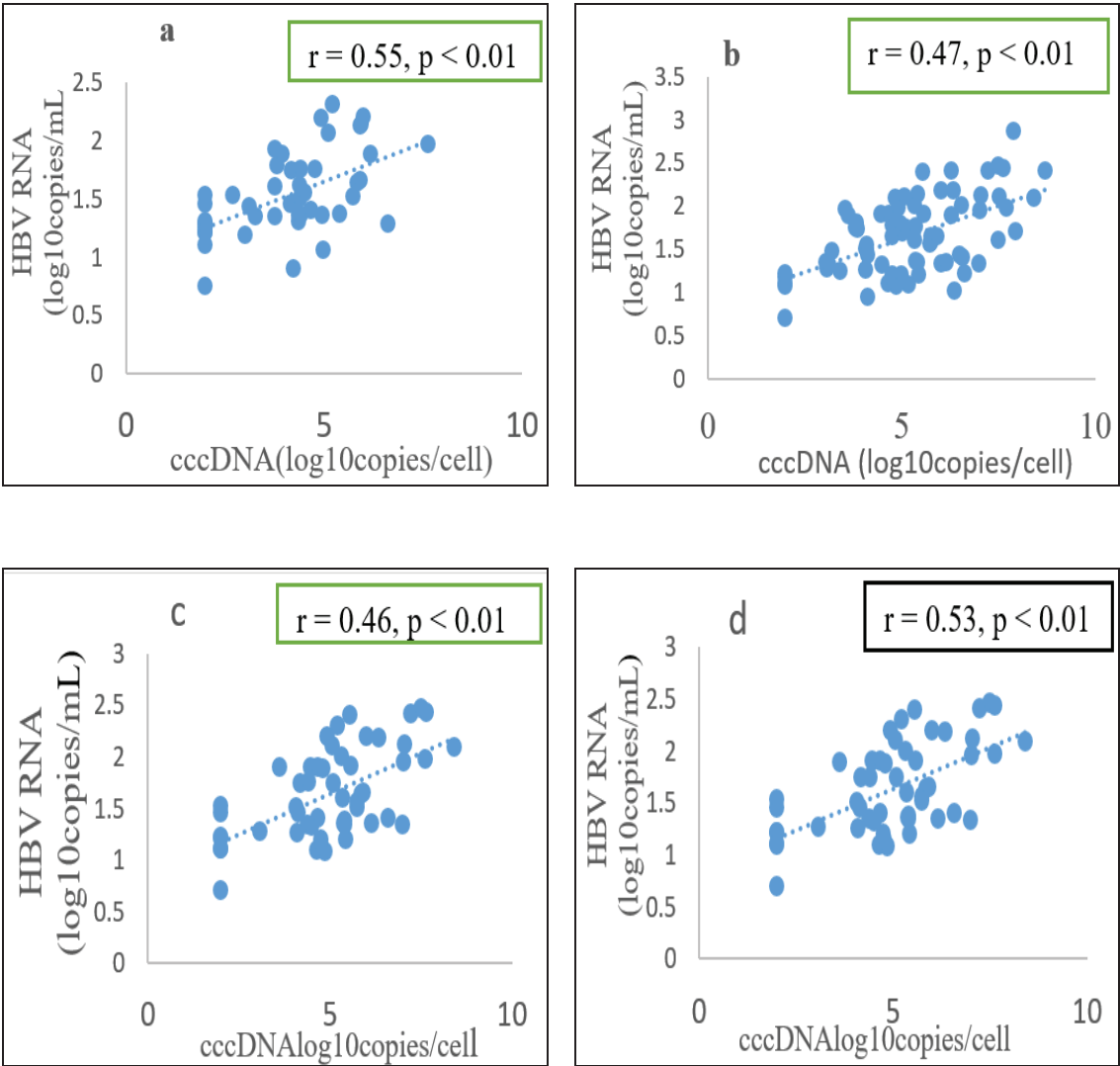
The mean level of HBV pgRNA was measured at 4.88 ± 1.65 log10 copies/mL. The mean level of cccDNA was 1.61 ± 0.4 log10 copies/cell in the total group. cccDNA intrahepatic in the group of HBeAg positive and negative was similar, HBV RNA was higher than HBeAg positive group than the negative group; the difference was statistically significant with $p < 0.001$.



Solid line: The linear growth trend; r: The correlation coefficient.

Figure 2. Correlation between intrahepatic cccDNA and plasma HBV pgRNA in CHB patients.

When assessing the relationship between hepatocyte cccDNA and plasma HBV pgRNA, we found a moderate correlation with a correlation coefficient of $r = 0.49$ ($p < 0.001$).

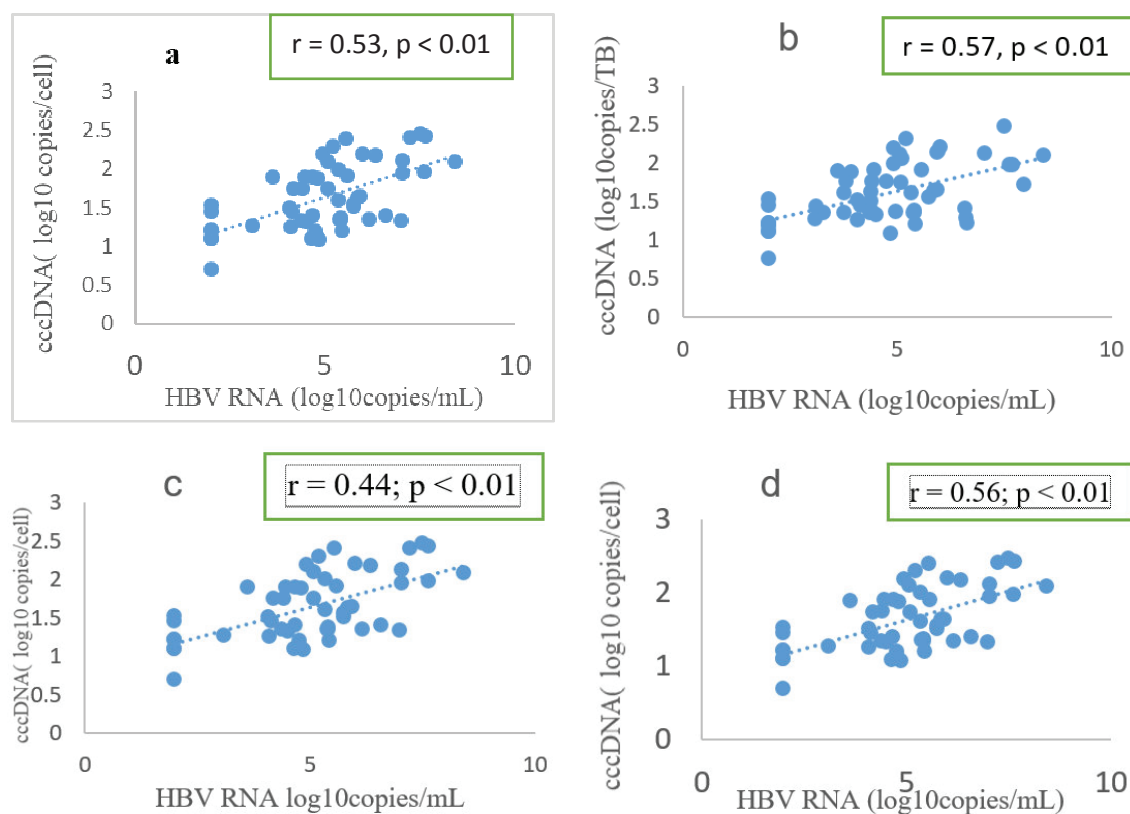


Spearman

(a): *HBeAg-negative group* ($n = 46$); (b): *HBeAg-positive group* ($n = 59$);
(c): *ALT < 200 U/L*(46); (d): *ALT $\geq$ 200 U/L*($n = 59$).

Solid line: The linear growth trend; r: the correlation coefficient.

Figure 3. Subgroup analysis of the correlation between cccDNA and HBV pgRNA in CHB patients.



(a): HAI score < 9 ($n = 48$); (b): HAI score ≥ 9 ($n = 57$);

(c): Fibro < 3 ($n = 53$); (d): Fibro ≥ 3 ($n = 52$).

Figure 4. Subgroup analysis of the correlation between cccDNA and HBV pgRNA in CHB patients.

DISCUSSION

The mean level of HBV pgRNA was measured at 4.88 ± 1.65 log₁₀ copies/mL. Comparing our results with previous studies, we observed variations in the quantification of plasma HBV pgRNA levels among different patient cohorts. Florian van Bommel's study on 62 patients with HBV reported a mean HBV pgRNA level of 5.2 ± 1.6 log₁₀ IU/mL (equivalent to 5.9 ± 2.3 log₁₀ copies/mL)

[6]. Florian van Bommel's (2015) study also found the results in HBV RNA concentrations between two groups of patients with CHB- HBeAg (+) and CHB- HBeAg (-): 4.9 ± 1.3 log₁₀ IU/mL (5.6 ± 2.0 log₁₀ copies/mL) compared to 4.3 ± 1.4 log₁₀ IU/mL (5.0 ± 2.1 log₁₀ copies/mL). In our study, a higher proportion of patients exhibited quantifiable HBV pgRNA in plasma, while the concentration of HBV pgRNA was lower compared to

Yi-Wen Huang's study [7]. These discrepancies may be attributed to differences in the assay design, including the use of specific primer regions targeting different genomic sequences. Additionally, variations in patient demographics, such as geography and ethnicity, between our study and previous investigations could account for the observed differences.

Our study measured the concentration of cccDNA in liver tissue and found it to be $1.61 \pm 0.4 \log_{10}$ copies/cell (Table 2), which was higher than the concentration reported by author Xiameo Wang in 2021 (30 and 34 copies/cell equal 1.47 and $1.53 \log_{10}$ copies/cell) [8]. In the subgroup analysis, the cccDNA concentration in the CHB HBeAg positive group was $1.67 \pm 0.43 \log_{10}$ copies/cell, slightly higher than the $1.54 \pm 0.35 \log_{10}$ copies/cell in the HBeAg negative group (Table 2); however, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Our findings aligned with Liang's research, which also showed higher intrahepatic cccDNA levels in HBeAg positive patients compared to HBeAg negative patients, possibly due to increased viral protein transcription and secretion triggering the host immune response [9]. The comparison of intrahepatic cccDNA levels among different studies was crucial for understanding the

dynamics of viral replication in CHB patients. Our study revealed a higher cccDNA concentration in liver tissue compared to a previous study by author Xiameo Wang. This discrepancy could be attributed to variations in sample populations, laboratory techniques, or other experimental factors. Additionally, in the subgroup analysis based on HBeAg status, we observed a trend of slightly higher cccDNA levels in HBeAg positive patients; however, the difference was not statistically significant. This suggests that HBeAg status alone may not be the sole determinant of cccDNA concentration in liver tissue.

Further subgroup analysis based on HBeAg, ALT, HAI, and Fibro levels showed positive correlations between cccDNA and HBV pgRNA. Specifically, the HBeAg-negative group exhibited a higher correlation coefficient with cccDNA compared to the HBeAg-positive group ($r = 0.55$; $p < 0.01$ and $r = 0.47$; $p < 0.01$) (Figure 3a, 3b). The ALT group with values ≥ 200 U/L also showed a stronger correlation coefficient than the ALT group with values < 200 U/L ($r = 0.53$; $p < 0.001$ compared with $r = 0.46$; $p < 0.01$). (Figure 3c, 3d). Moreover, in the CHB subgroup with HAI scores ≥ 9 points and severe liver fibrosis (fibro ≥ 3), we observed a strong positive correlation

between hepatocyte cccDNA and serum HBV pgRNA compared to the group with less liver damage and mild cirrhosis ($\text{HAI} \geq 9$ and < 9 points: $r = 0.57$ and 0.53 ; $p < 0.01$) ($\text{Fibro} \geq 3$ and < 3 points: $r = 0.56, 0.44$; $p < 0.01$).

Comparing our results with those of other studies, Yuhua Gao's research on "HBV DNA, RNA, and HBsAg: which marker has a better correlation with cccDNA before and after treatment with NA?" found a weak correlation between hepatocellular cccDNA levels and plasma HBV pgRNA ($r = 0.25$, $p = 0.02$) in HBeAg-positive CHB patients [10]. In contrast, our study showed a stronger correlation between cccDNA and HBV pgRNA in the HBeAg-positive CHB group, with a correlation coefficient of $r = 0.47$ ($p < 0.001$). The differences in sample populations and testing procedures for cccDNA and HBV pgRNA among various studies may account for these dissimilar results. Likewise, the research conducted by authors Wang and Xiumei Chi (2021) on HBeAg-positive CHB patients before treatment also showed a strong positive correlation between cccDNA and HBV pgRNA ($r = 0.78$, $p < 0.001$) [8]. The determination of plasma HBV pgRNA levels in untreated CHB patients and its association with intrahepatic cccDNA were essential to understand the

dynamics of viral replication, its potential implications, and its potential for disease management. Further research is warranted to explore the clinical significance of plasma HBV pgRNA levels and their utility in guiding treatment decisions for patients with CHB. Our findings open the way for future investigations that may improve the clinical management of CHB and contribute to the development of more personalized therapeutics.

CONCLUSION

Our study demonstrates a significant correlation between intrahepatic cccDNA and plasma HBV pgRNA levels in treatment-naïve CHB patients. The cccDNA levels were higher in the HBV pgRNA-positive group compared to the negative group. The findings suggest that HBV pgRNA may serve as a potential marker for predicting cccDNA activity in CHB patients. However, further investigations and validation of these associations are needed to better understand their clinical implications in HBV infection management.

Acknowledgments: This study was carried out with funding from the Hanoi Department of Science and Technology under project code 01C-0808-2017-3. We extend our sincere gratitude to Ms. Vu Nguyen Quynh

Anh (Department of Genomics and Cytogenetics, Institute of Biomedicine and Pharmacy, Vietnam Military Medical University), Ms. Nguyen Thuy Linh, and Mr. Tran Ngoc Dung (Pathology and forensic medicine Department, Military Hospital 103) for their invaluable assistance.

REFERENCES

1. World Health Organization. *Hepatitis B*. 2023.
2. Lena Allweiss and Maura Dandri. The Role of cccDNA in HBV Maintenance. *Viruses*. 2017; 9:156.
3. Nguyen Dinh Ung, Do Le Quyen, Ho Huu Tho, et al. Selective detection of HBV pre-genomic RNA in chronic hepatitis B patients using a novel RT-PCR assay. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023; 1-4. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01162-6>.
4. Chin Wu, Wen-Chun Liu, et al. Clinical Implications of Serum Hepatitis B Virus Pregenomic RNA Kinetics in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Antiviral Treatment and Those Achieving HBsAg Loss. *Microorganisms*. 2021; 9(6).
5. Yanwei Zhong, Jiaqi Han, et al. Quantitation of HBV covalently closed circular DNA in micro formalin fixed paraffin-embedded liver tissue using rolling circle amplification in combination with real-time PCR. *Clin Chim Acta*. 2011; 412(21-22):1905-1911.
6. Florian van Bömmel, et al. Serum HBV RNA is an Early Predictor of HBeAg Seroconversion in Patients with Chronic Hepatitis B (CHB) Treated With Peginterferon Alfa-2a (40KD). *Hepatology*. 2015; 61(1):7-11.
7. Yi-Wen Huang, Kazuaki Chayama, et al. Detectability and clinical significance of serum hepatitis B virus ribonucleic acid. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015; 4(3):197-202.
8. Xiaomei Wang, et al. Serum HBV RNA correlated with intrahepatic cccDNA more strongly than other HBV markers during peg-interferon treatment. *Virology Journal*. 2021; 18(1):4.
9. Ling - Bo Liang, et al. Quantitative intrahepatic HBV cccDNA correlates with histological liver inflammation in chronic hepatitis B virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 52:77-82.
10. Yuhua Gao, Yutang Li. Serum Hepatitis B Virus DNA, RNA, and HBsAg: Which Correlated Better with Intrahepatic Covalently Closed Circular DNA before and after Nucleos(t)ide Analogue Treatment? *Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 5:10.

**PREDICTION OF FUNCTIONAL OUTCOMES IN SUPRATENTORIAL
INTRACEREBRAL HEMORRHAGE PATIENTS TREATED WITH
STEREOTACTIC COMPUTED TOMOGRAPHIC-GUIDED ASPIRATION
AND RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR**

Dang Hoai Lan¹, Nguyen Trong Yen¹, Vu Van Hoe², Nguyen Thanh Bac^{2}*

Abstract

Objectives: To evaluate factors influencing the outcomes in supratentorial intracerebral hemorrhage (ICH) patients treated with stereotactic computed tomographic (CT) guided aspiration and recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). **Methods:** A prospective study on 80 spontaneous supratentorial ICH cases from February 2017 to June 2020, analyzing the 12-month outcomes and identifying clinical and radiological factors for poor prognosis within 12 months. **Results:** The mean age was 55.6 years (SD 11.4). The median pre-operation GCS score was 9 (IQR 6 - 12). The mean final ICH volume was 23.9mL (SD 24.6), with ICH volume reduction by an average of 66%. 12 months after the procedure, 40 patients (50%) had poor outcomes (mRS score 4 - 6). In multivariate analysis, age (OR = 1.058, 95%CI = 1.007 - 1.112; p = 0.026), the GCS score before operation (OR = 0.666, 95%CI = 0.448 - 0.992; p = 0.046), the midline shift before operation (OR = 1.301, 95%CI = 1.057 - 1.601; p = 0.013), and the residual volume hematoma $\geq$ 20mL (OR = 4.402, 95%CI = 1.393 - 13.913, p = 0.012) were the significant predictors of a poor 12-month outcome. **Conclusion:** CT-guided thrombolysis and aspiration can be safe and effective in reducing ICH volume. Age, the GCS score before the operation, the midline shift before the operation, and final residual volume hematoma $\geq$ 20mL were significant predictors of a poor 12-month outcome.

Keywords: Intracerebral hemorrhage; Stereotactic aspiration; Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA); 12-month outcome; Prognosis.

¹Department of Neurosurgery, 108 Military Central Hospital

²Vietnam Military Medical University

*Corresponding author: Nguyen Thanh Bac (bacnt103@gmail.com)

Date received: 08/7/2023

Date accepted: 25/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.431>

INTRODUCTION

Intracerebral hemorrhage, the second most frequent cause of stroke, is associated with a significant mortality and morbidity rate. Anticoagulation, amyloid angiopathy, and hypertension are risk factors for ICH, in which hypertension affects most ICH patients. The 30-day mortality rate approaches 40% in these patients; most survivors live dependently [1, 2]. Unfortunately, there has been no beneficial medical treatment for ICH, and the surgical hematoma evacuation for supratentorial ICH remains controversial. Attempts to remove hematoma via open surgery have failed to provide an effective alternative treatment for most ICH patients because they may cause damage to normal brain tissue, especially for individuals with profound hemorrhage. Therefore, minimally invasive surgery (MIS) is a promising surgical strategy for patients with ICH because of the shorter operation time, alleviation of the injury to the normal brain tissue, and ability to treat bedside. Moreover, the administration of rt-PA using MIS in ICH treatment has accelerated clot thrombolysis and has been reported to be safe by several studies [3, 4, 5]. In this research, we present our experience with consecutive cases of supratentorial ICH treated by

stereotactic CT-guided aspiration and thrombolysis with alteplase. Our primary aim was: *To Investigate the technique's effectiveness, including procedure-related complications, clinical outcomes, and radiological results, as well as the factors related to patients' outcomes.*

MATERIALS AND METHODS

1. Subjects

80 patients were treated and evaluated at the Department of Neurosurgery, 108 Military Central Hospital, from February 2017 to June 2020.

* *Inclusion criteria:* Patients ≥ 18 years with spontaneous, non-traumatic, supratentorial ICH of 30mL or more, with a GSC score > 5 at admission; patients had no signs of transtentorial herniation; patients had no severe concurrent illness with life expectancy less than 12 months.

* *Exclusion criteria:* Patients with underlying structural etiology responsible for the hemorrhage, or systemic bleeding diathesis (abnormal prothrombin, partial thromboplastin times, or platelet count 100,000).

The patient charts were reviewed retrospectively, and the following variables were recorded: Age, sex, GSC score before surgery, the size,

location, and volume of the hematoma, the presence of a midline shift, intraventricular hemorrhage (IVH), and complications after MIS. The patient's outcome was assessed using the modified Rankin Scale (mRS) score at discharge and twelve months after ictus. We classified mRS scores into favorable (good recovery and moderate disability, mRS 0 - 3) or poor (severe disability, vegetative state, or death, mRS 4 - 6) outcomes.

2. Methods

* *Research method:* A prospective study was conducted.

* *Calculation of the hematoma volume:*

ICH volumes were calculated using the ABC/2 formula, in which A and B were the perpendicular maximal diameters of the lesion, and C was the total length in the vertical plane, using CTs obtained just before operation [6].

* *Operative technique, thrombolysis, and aspiration protocol:*

Following a preliminary assessment, eligible patients underwent a repeat CT-scan with a stereotactic protocol that used 0.5cm slices thick that were then loaded onto a Stealth Station S7 (Medtronic, Minneapolis, MN). With the stereotactic guidance software, the trajectory was aligned with the long

axis of the clot. An ipsilateral frontal standard burr hole location (3cm lateral to the midline and just anterior to the coronal suture) was used for basal ganglia hemorrhage. In contrast, the burr hole was localized over the hematoma if the hematoma was lobar. Under general anesthesia in the operating room, a rigid cannula was inserted into the hematoma, and then one soft drainage catheter was passed into the hematoma's center under stereotactic guidance. Gentle aspiration was performed and stopped at the first sign of resistance. The catheter was then tunneled away from the incision, attached to a three-way stopcock, and left open, draining into a collection system. A post-operative or intraoperative CT was performed to confirm the placement of the catheter, and it was adjusted under CT guidance as necessary.

All patients were managed in a stroke intensive care unit; subsequent thrombolysis and clot aspiration were performed at the bedside using a sterile technique. Alteplase 1mg in 1mL was administered through the catheter and then flushed the catheter with 3mL of saline, followed by 1 hour of drainage closure. After 8 hours, manual aspiration of the lysed clot was attempted at the

bedside. The aspirated volume was recorded. Serial CT-scan were performed to assess the residual ICH volume. The administration of alteplase was stopped until the ICH volume diminished to 20mL or after a maximum of 7 doses. Under sterile conditions, the catheter was withdrawn from the patient at the bedside, and its exit site was closed off with an occlusive dressing after a single suture was placed. After the catheter was removed, a head CT-scan was performed to determine the size of the residual hematoma. Throughout treatment, all patients underwent close neurological monitoring and followed the current recommendations formulated by the American Stroke Association [7].

** Follow-up and outcome assessment:*

Post-operative neurological information was assessed by GCS score at the time of discharge and by mRS at 3, 6, and 12 months after the procedure. Follow-up examinations were performed by either the neurosurgery member or a stroke practitioner at the hospital or via video calls.

** Statistical analysis:*

Data were analyzed using the SPSS version 26.0 software program (SPSS, Chicago, IL, USA). The mean reduction in hematoma volume was calculated

and recorded. First, univariate logistic regression was used to assess the strength of the association between the collected variables and the 12-month outcome, using the poor 12-month outcome as a dependent variable. Independent variables included age, gender, GSC score, arterial hypertension, the volume of hematoma, hemorrhage location, presence of IVH, and the midline shift. In the next step, multivariate analysis was performed, using the poor 12-month outcome as a dependent variable and incorporating independent variables showing significance or a trend towards significance in the univariate analysis. Finally, to assess the goodness of fit of the multivariate model, we used a Hosmer-Lemeshow test. Results were reported as odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI).

3. Ethics

Operative technique, thrombolysis, and aspiration protocol were approved by the Scientific Council of 108 Military Central Hospital according to decision No. 707/QD-BV dated March 16, 2017 of the Hospital Director.

All patients' data were secure throughout the study to protect the anonymity of the patients. All patients gave their family members written and informed consent to enter the study.

RESULTS

80 ICH patients were treated with stereotactic CT-guided aspiration combined with thrombolysis of intracerebral hematoma from February 2017 to June 2020. Details of all patients' age, gender, previous medical history, time in hours from stroke onset to operation, conscious disturbance before the procedure, stroke severity, and the neurological image are shown in table 1.

Table 1. Characteristics of 80 patients with intracerebral hemorrhage.

Age (years), mean	55.6 years (SD 11.4)	
Male (n, %)	64 (80%)	
Clinical history		
Stroke	6 (7.5%)	
Hypertension	63 (78.7%)	
Diabetes mellitus	14 (17.5%)	
Chronic alcoholism	26 (32.5%)	
GCS score on admission	10 (IQR 6 - 14)	
≤ 8	27	33.7%
9 - 12	44	55.0%
> 12	9	11.3%
GCS before the operation	9 (IQR 6 - 12)	
≤ 8	32	40.0%
9 - 12	48	60.0%
> 12	0	0 %
Time in hours from stroke to first aspiration (Median)	44.3 (IQR 12 - 165.9)	
Hemorrhage characteristics		
Left-sided hematoma	42 (52.5%)	
Location	Basal ganglia - thalamus	59 (73.7%)
	Lobar	21 (26.3%)
Hematoma volume (mL) before operation	71.9 (IQR 31.7-165.9)	
Midline shift (mm) before operation	10.6 (IQR 5.0 - 16.5)	
Intraventricular hemorrhage n (%)	57 (71.3%)	
Graeb score before operation	2.8 (IQR 0 - 8)	

* GCS: Glasgow Coma Scale; SD: Standard deviation; IQR: Interquartile range.

The mean age of treated patients was 55.6 years (SD 11.4), with 64 males and 16 females. In this cohort, 78.7% of patients (n = 63) had a prior history of hypertension; 10 had been treated pharmacologically. The median pre-operative GCS was 9 (IQR 6 - 12); 21 hemorrhages were lobar and 59 were in the basal ganglia - thalamus. All patients had repeated imaging before surgery; the median pre-operative hematoma volume was 71.9mL (IQR 31.7 - 165.9). The average time from symptom onset until the first aspiration was 44.3 hours (IQR 12 - 165.9 hours). During the treatment period, the median of rt-PA doses was 3 (IQR 1 - 7 doses).

12 months after the procedure, 40 patients (50%) had favorable outcomes (mRS score 0 - 3), and the remaining had poor outcomes (mRS score 4 - 6). 4 patients (5%) had hematoma expansion after the third dose of alteplase. 8 patients with large basal ganglia hemorrhage died within 7 days after symptoms onset. At the 12-month follow-up, 14 patients (17.5%) had achieved good recovery (3 patients mRS 1, 11 patients mRS 2); 16 patients (20%) were severely disabled, and 4 patients (5%) remained vegetative. The overall mortality rate at 12 months after stroke was 25% (20 patients).

Regarding complications after the procedure, post-operative hydrocephalus

developed in 3 patients and required a ventriculoperitoneal shunt (VPS) for treatment. Meningitis was observed in 1 patient. Pneumonia and urinary tract infections were each noted in 9 patients, and bacteremia in 3 patients.

** Logistic regression:*

The univariate analysis showed age and neurological status according to GCS score before operation; midline shift on initial head CT scan and final residual hematoma were significant predictors of the outcome within 12 months after ictus. However, the presence of IVH on the initial head CT scan and the location of the hematoma were not significantly associated with the 12-month outcome (*Table 2*). Next, we analyzed multivariate logistic regression using these variables with the 12-month outcome as the dependent variable. The age of patients (OR = 1.058 per year, 95%CI = 1.007 - 1.112; p = 0.026), the GCS score before operation (OR = 0.666 per one point decrease in GCS score, 95%CI = 0.448 - 0.992; p = 0.046), the initial midline shift (OR = 1.301 per one millimeter increase, 95%CI = 1.057 - 1.601; p = 0.013), and the residual volume hematoma $\geq$ 20mL (OR = 4.402, 95%CI = 1.393 - 13.913, p = 0.012) were the significant predictors of the 12-month poor outcome (*Table 2*).

Table 2. Logistic regression analysis with the 12-month outcome as the dependent variable.

Variables	Univariate		Multivariate *	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age (per year)	1.073 (1.025 - 1.123)	0.003	1.058 (1.007 - 1.112)	0.026
GCS score on admission (per point)	0.880 (0.714 - 1.085)	0.231		
GCS score before operation (per point)	0.626 (0.447 - 0.876)	0.006	0.666 (0.448 - 0.992)	0.046
Imaging features				
Basal ganglia - thalamus	2.538 (0.895 - 7.202)	0.080		
Presence of IVH	2.400 (0.879 - 6.556)	0.088		
Pre-operative midline shift (per mm)	1.278 (1.073 - 1.522)	0.006	1.301 (1.057 - 1.601)	0.013
Graeb score (per point)	1.184 (0.988 - 1.419)	0.067		
Residual hematoma volume (per mL)	1.038 (1.003 - 1.075)	0.032		
Residual hematoma volume $\geq$ 20mL	2.914 (1.149 - 7.393)	0.024	4.402 (1.393 - 13.913)	0.012

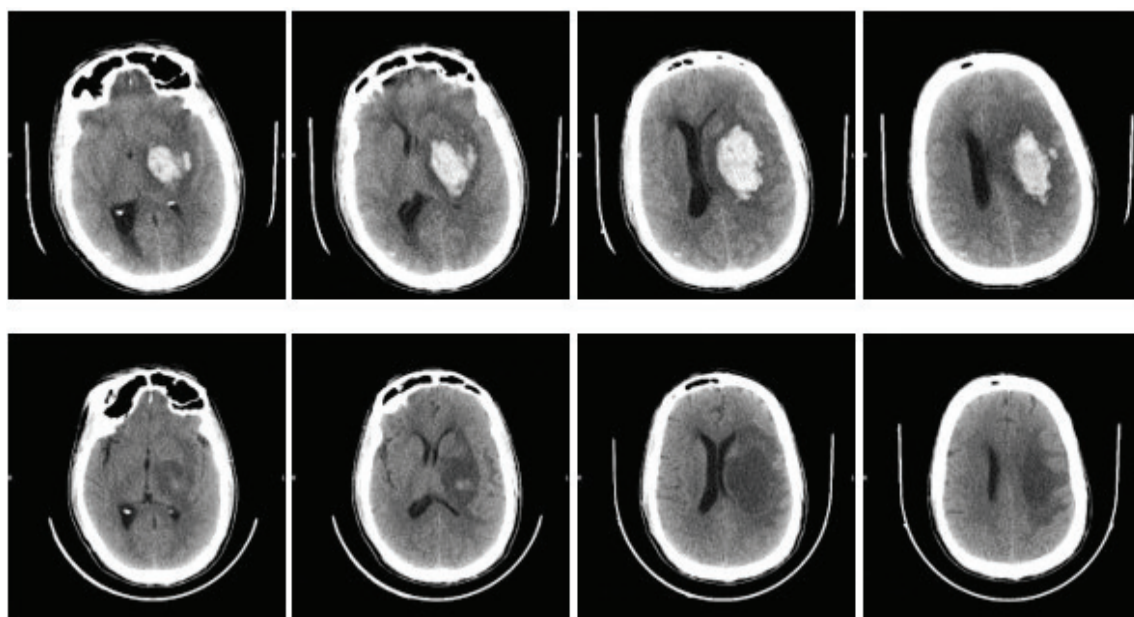


Figure 1. (Top) Admission head CT scan in 58-year-old man demonstrating a left basal ganglia ICH.

(Bottom) Head CT scan after withdrawing the catheter. Note the complete resolution of the ICH.

DISCUSSION

1. Reducing ICH volume and clinical outcome

In recent years, studies of minimally invasive surgery (MIS) with alteplase for supratentorial ICH have shown significantly smaller hemorrhage volumes compared with medical management arms [3, 4]. Montes et al. concluded that CT-guided thrombolysis and aspiration effectively reduced ICH volume by an average of 57% [8]. The MISTIE III was performed in 78 centers with 506 supratentorial hemorrhage patients. Eligibility criteria of the trial were that age ≥ 18 years,

ICH volume ≥ 30 mL, GCS ≤ 14 or the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ≥ 6 , and the hematoma remained stable (growth < 5 mL) for at least 6 hours after diagnostic CT. In this study, the mean reduction in hematoma size was 69% in the MISTIE group compared to 3% in the standard medical care group [3]. Moreover, the results of the MISTIE demonstrated that reduction of hematoma volume to ≤ 15 mL is associated with a good functional outcome (mRS 0 - 3), and reducing the hematoma volume by 70% or more increases the chance of achieving a good outcome [3]. In our

study, the median hematoma volume (71.9mL) was more significant than that in the MISTIE III (41.8mL). Despite variations in procedure and patient selection, the mean final ICH volume was 23.9mL (SD 24.6), with ICH volume reduction by an average of 66%, which was consistent with the previously reported case series. Although rebleeding was a concern in minimally invasive hematoma evacuation, we documented 4 instances (5%) of hematoma growth after the third dose. Patients with hematoma expansion during treatment were closely monitored. In addition, there was no clinical deterioration from edema or mass associated with residual hematoma.

Clinically, the patients in our study exhibited a trend toward improvement, with GCS scores improving in all patients. However, 8 patients with large basal ganglia hemorrhage died within 7 days after symptoms onset.

2. 12-month outcomes and logistic regression

Regarding long-term outcomes, 50% of patients had unfavorable outcomes; 14 patients (17.5%) in our series achieved good recovery; 16 patients (20%) were severely disabled; and 4 four patients (5%) remained vegetative.

Many studies have been conducted to assess the safety and efficacy of

minimally invasive catheter placement and hematoma drainage with ICH. However, more research is needed to identify the factors that affect the hematoma evacuation. Therefore, our study analyzed and identified possible clinical and radiological factors for prognosis within 12 months. In relation to possible prognostic risk factors for 12-month outcomes, our work demonstrated that neurological status according to GSC score before the operation, middle line shift, and residual hematoma volume were significant predictors of poor outcomes. In many studies that are consistent with our results, a higher GCS immediately before surgery has been shown to be a predictor of a better outcome after surgery. In a meta-analysis of randomized controlled trials in 2012, Zhou X. et al. demonstrated that patients with supratentorial ICH might benefit more from MIS than other treatment options [9].

As the population ages, an increasing number of older individuals with intracranial hematomas eligible for surgical treatment will probably be encountered. In our material, we found a statistically significant correlation between age and outcome within the long-term follow-up period in this study (*Table 2*). Some studies reported that age was one of the factors predicting

the outcome after surgery for ICH [3]. It can be explained that younger patients do not suffer brain atrophy found in older age; therefore, any added hematoma volume would dramatically increase intracranial pressure (ICP) in the already tight intracranial cavity, making the beneficial effect of surgery realized.

Pre-operative midline line shift was also discovered to be a significant prognostic factor for post-operative outcome at 12 months following the surgery, where poor outcome correlated positively with increasing middle line shift (*Table 2*, $p = 0.013$). Similar results have been reported by other publications. For instance, early survival was associated with morphologic characteristics of the initially computed tomogram, such as the degree of midline shift in the study by Daverat et al. [2]. The degree of midline shifts, both pre-operatively and post-operatively, was also cited by Moussa et al. as a significant predictor of post-operative outcomes in patients undergoing decompressive craniectomy [10].

It has been well-documented that hematoma volume of ICH is associated with patient outcomes. Sirh S. et al. concluded that the only factor affecting the post-operative 6-month neurologic outcome is the final volume of remaining hematoma after drainage in

patients with spontaneous supratentorial ICH who underwent stereotactic aspiration [4]. As mentioned above, the results of MITIE III also determined that a more significant ICH reduction has a higher likelihood of achieving mRS of 0 - 3, with a minimum evacuation threshold of $\leq 15\text{mL}$. Patients with a hematoma volume reduction of 70% and more increase the chance of achieving a good outcome [3]. Choo et al. suggested a good clinical outcome, according to mRS, can be expected after stereotactic catheter drainage in patients with a hematoma volume between 20 - 30mL [5].

CONCLUSION

In supratentorial ICH, adding stereotactic CT-guided aspiration and rt-PA to hematoma evacuation is safe and effective for ICH evacuation. Additionally, it contributes strongly to a better outcome in the selected group of patients. In general, older age, lower GCS immediately before surgery, maximal pre-operative midline shift, and residual hematoma volume $\geq 20\text{mL}$ were unfavorable prognostic factors for long-term outcomes. The findings in our study may help physicians to recognize patients-specific predictive factors for poor outcomes.

REFERENCES

1. van Nieuwenhuizen KM, et al. Long-term prognosis after intracerebral hemorrhage. *Eur Stroke J*. 2020; 5(4):336-344.
2. Daverat P, et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. 1991; 22(1):1-6.
3. Hanley DF, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): A randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial. 2019; 393(10175):1021-1032.
4. Sirh S and HR Park. Optimal Surgical timing of aspiration for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2018; 20(2):96-105.
5. Choo YS, et al. Borderline basal ganglia hemorrhage volume: Patient selection for good clinical outcome after stereotactic catheter drainage. 2016; 125(5):1242-1248.
6. aBroderick BJ, B TG, and G JC. Intracerebral hemorrhage volume measurement. *Stroke*. 1994; 25:1524-4628.
7. Greenberg SM, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. 2022; 53(7): e282-e361.
8. Montes JM, et al. Stereotactic computed tomographic-guided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma: Protocol and preliminary experience. 2000; 31(4):834-840.
9. Zhou X, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2012; 43(11):2923-2930.
10. Moussa WMM and WJNr Khedr. Decompressive craniectomy and expansive duraplasty with evacuation of hypertensive intracerebral hematoma, a randomized controlled trial. 2017; 40:115-127.

**THE POST-OPERATIVE ANALGESIC EFFECTIVENESS
OF A NEFOPAM AND FENTANYL MIXTURE
IN PATIENTS UNDERGOING SPINAL FUSION SURGERY**

*Nguyen Duy Anh¹, Tran Hoai Nam¹, Nguyen Ngoc Thach¹
Truong Van Khuong¹, Trinh The Nam¹, Vu Anh Dung^{2*}*

Abstract

Objectives: To evaluate the intravenous patient-controlled analgesic (PCA) effects of a combination of fentanyl and nefopam in patients who underwent spinal fusion surgery. **Methods:** 60 patients, who underwent spinal fusion surgery at the Spine Surgery Department, Military Hospital 103, from April to November 2022, were divided randomly into two groups: The F group (30 patients received fentanyl via intravenous PCA) and the NF group (30 patients received fentanyl and nefopam mixture via intravenous PCA). Patients in both groups were evaluated and compared for the pain level through the VAS (Visual Analog Scale), the Actual/Demand ratio (A/D), and the amount of post-operative fentanyl consumption. **Results:** The average VAS score of the patients in both groups at rest was < 4 and ranged from 2.3 - 4.2 during movement. The mean VAS score during movement after the first 24-hour period of the NF group was significantly lower than that of the F group ($p < 0.05$). The A/D ratio of the two groups at studied time points was > 75%; in which, the A/D ratio of the NF group was statistically significantly higher than that of the F group ($p < 0.05$). The amount of post-operative fentanyl consumption via PCA in the NF group was 646.17 ± 99.23 mcg, 14.79% lower than in the F group (758.33 ± 138.42 mcg), with $p < 0.05$. **Conclusion:** Intravenous PCA with the mixture of nefopam and fentanyl and with fentanyl alone are effective methods of analgesia after spine fusion surgery. The combination use of nefopam and fentanyl in PCA provided a better analgesia effect than using fentanyl alone.

Keywords: Patient-controlled analgesic; Nefopam; Fentanyl; Spinal fusion surgery.

¹Department of Anesthesiology, Military Hospital 103

²Trauma and Orthopaedics Center, Military Hospital 103

*Corresponding author: Vu Anh Dung (research.vunhatdung@gmail.com)

Date received: 07/7/2023

Date accepted: 18/9/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i8.430>

INTRODUCTION

Spinal fusion surgery is a surgery connecting spinal bones to prevent movement between them. Preventing movement helps prevent pain. However, patients often complain about moderate and severe pains after spinal fusion surgery; thus, effective post-operative analgesia is necessary to increase the advance and enhance patient satisfaction. Opioid-based PCA is commonly performed for post-operative pain control with adverse effects, including constipation, vomiting, etc. In order to minimize them, the decrease in post-operative opioid consumption by using a combination of opioid and non-opioid analgesics such as nefopam is essential.

Nefopam was first discovered in the 1970s as an antidepressant. It was shown to have central-acting and nonnarcotic analgesic effects by inhibiting the uptake of dopamine, norepinephrine, and serotonin [1, 2]. In contrast to opioids, nefopam is not associated with any risk of respiratory depression [3]. Moreover, nefopam causes less gastroduodenal mucosal injury and interferes less with platelet function than NSAIDs [4, 5]. Nefopam, as an adjuvant analgesic for fentanyl-based PCA, has been shown to provide similar post-operative analgesia to ketorolac.

In this study, we aimed to: *Compare the analgesic effects of a combination of nefopam and fentanyl with fentanyl alone using intravenous PCA after spinal fusion surgery in the thoracic and lumbar regions.*

MATERIALS AND METHODS

1. Subjects

60 patients were randomly divided into two groups: Fentanyl (F group) and a mixture of nefopam and fentanyl (NF group), undergoing spinal fusion surgery at the Spine Surgery Department, Military Hospital 103, from April to November 2022. The randomization into two groups was performed using a computer-generated table of random numbers with a 1:1 allocation ratio.

* *Inclusion criteria:* Patients agreed to cooperate and participate in the study; patients aged 18 - 65, ASA I - III; general anesthesia will be administered, and expected to be extubated at the end of surgery in the operating room; patients could understand and/or press the PCA button; patients had no contraindications to the drugs used in the study; patients had no pre-operative chronic pain and/or frequent use of opioid analgesics.

* *Exclusion criteria:* Patients with severe complications related to anesthesia and/or surgery during and after the operation.

2. Methods

* *Research methods:* A cross-sectional study was conducted.

* *Study protocol and groups:*

Initiate intravenous sedation using: Atropine 0.02 mg/kg, Propofol dose 1.5 - 2.5 mg/kg, Fentanyl dose 2 mcg/kg, Rocuronium (Esmerone) dose 1 mg/kg. Squeeze the ventilation bag with 100% O₂ in 2.5 minutes, proceed with endotracheal intubation, check the lung sound to ensure adequate ventilation on both sides, fixation of the endotracheal tube, move the patient to a prone position, then recheck the endotracheal tube. At the end of the surgery, move the patient to the supine position, stop the sevoflurane anesthetic, turn off the operating room air conditioner, and warm the patient with a warm-up device. Reversal neuromuscular blockade with neostigmine 50 mcg/kg in combination with atropine 10 mcg/kg (20mL slow intravenous injection) or Sugamadex 2 mg/kg if necessary. The extubation was performed when the patient met the criteria with regard to perception, hemodynamics, respiration, muscle strength, and body temperature.

In the NF group (30 patients): Patients were administered an analgesic mixture containing 2 mg/mL nefopam and 25 mcg/mL fentanyl in a natriclorua 0.9% solution.

In the F group (30 patients): Patients were administered an analgesic medication containing fentanyl 100 mcg/mL in a natriclorua 0.9% solution.

With IV-PCA parameter settings for both groups are as follows: no background rate, lock-out time: 8 min; bolus dose: 1mL, maximum amount of fentanyl for 4 hours: 15mL.

Before starting PCA, patients with a VAS score ≥ 4 were titrated with drug solution in a PCA syringe until a VAS score < 4 . Pain titration procedure after extubation.

* *Pain titration procedure after extubation:*

In the NF group: Intravenous injection of 1mL (25mcg fentanyl and 2 mg nefopam) every 5 minutes until VAS score < 4 ; in the F group: 1mL intravenous injection of 1mL (equivalent to 25mcg fentanyl) every 5 minutes until a VAS score < 4 was achieved. The drug was injected into the patient by a separated vein or a trident with a stable flow. Initiating the PCA machine and transferring the patient to the spine surgery department. PCA was used for 72 hours after surgery.

If the patient felt pain and VAS ≥ 4 , checked the power supply, parameters on the PCA machine, IV line, and the remaining amount of medication. Titration with the analgesic solution in

the PCA machine (this amount was counted towards the patient's overall consumption) before restarting the PCA. If the pain does not subside after 4 successful button presses, proceed with analgesia rescue with 30mg ketorolac intravenous slowly. This dose may be repeated after 10 minutes if the VAS score is still > 4 .

** Definition of variables:*

Data on age (years), weight (kg), height (cm), gender (male/female), ASA score, type of surgery, surgical time (minutes), intraoperative fentanyl consumption (mcg), other drugs used during surgery: Propofol (mg), rocuronium (mg), sevofluran (mL), titration dose, time, VAS score before titration, at rest and movement, and A/D ratio were recorded for each patient.

** Assessment of drug effect:*

VAS with titration dose, time, and VAS score before titration. VAS score (on a scale of 0 - 10) at rest and movement (patient actively leaning) at the 1st-hour, 2nd-hour, 6th-hour, 12th-hour, 24th-hour, 36th-hour, 48th-hour, 60th-hour, and 72nd-hour timepoints. The usage of analgesics (nefopam by mg, fentanyl by mcg) 72 hours after starting PCA was documented. The A/D ratio was between the number of successful button presses (Actual) and the total number of required button

presses (Demand). The A/D ratio was displayed frequently on the PCA and recorded 24, 48, and 72 hours after starting PCA. The number of administrations of intravenous rescue analgesic (ketorolac 30mg).

** Statistical analysis:*

The collected data were entered and processed according to medical statistical methods using SPSS 22.0 software. Variables with approximately standard distribution: Data are presented in the form of $\bar{X} \pm SD$, using the T-student test to compare the two mean values of two groups. Variables without normal distribution: Data were presented as a series of quartiles, using the corresponding non-parametric tests. Discrete variable: Data presented as percentage (%); χ^2 test was used to compare ratios; if more than 25% of cells had a theoretical frequency < 5 , using Fisher's exact test.

3. Ethics

The study was approved by the Ethics Committee at Military Hospital 103 (ref number 52/KH-HDDD) in October 4th, 2022. Patients' data were kept confidential throughout the study to protect the anonymity of their patients. To participate in the trial, every patient provided written and fully informed consent.

RESULTS

The average age, height, and weight in the F group were 50.97 years old, 162.83cm, and 59.57kg, respectively; the NF group was 46.4 years old, 161.3cm, and 58.33kg. The proportion of men in both groups was 56.7%; the ratio of women to men was 1/1.31. In group F, the proportion of men was 63.3% (19/30); females accounted for 36.7% (11/30). In the NF group, the proportion of male and female patients was about 50%. There were no statistically significant differences in mean age, gender distribution, height, and weight between the two groups with $p > 0.05$. Besides, the mean surgical time was 142.50 ± 39.12 minutes in the F group and 147.33 ± 40.3 minutes in the NF group.

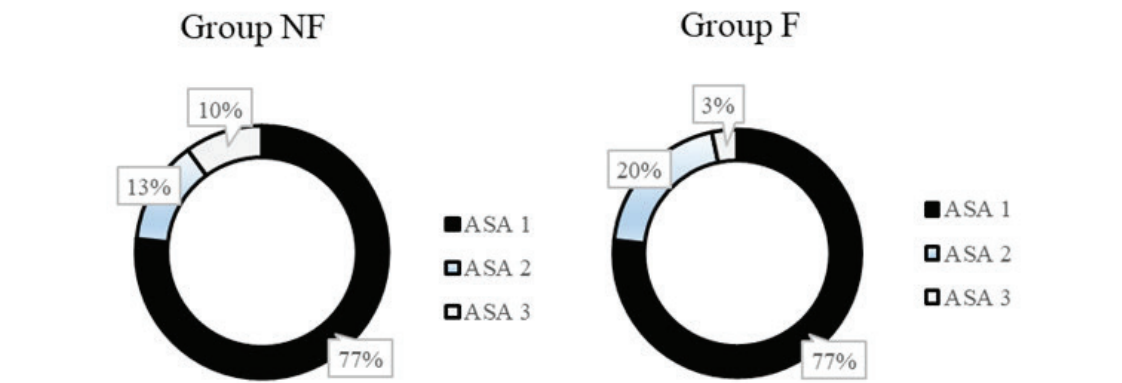


Figure 1. ASA classification.

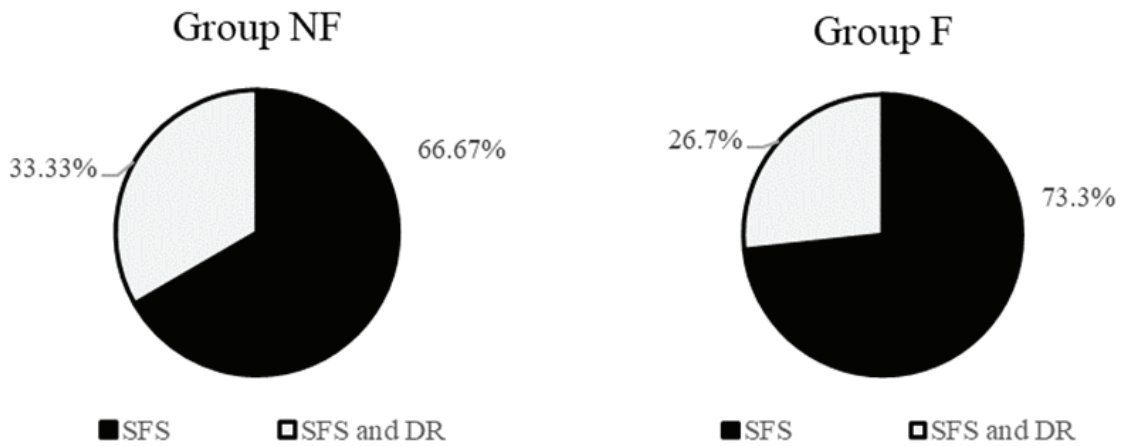


Figure 2. Patient distribution by type of surgery.

Table 1. Surgical time and drugs used in anesthesia and surgery.

Parameters	Group F (n = 30)	Group NF (n = 30)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	
Fentanyl (mcg)	360 $\pm$ 72.4 250 - 500	361.67 $\pm$ 87.77 300 - 500	> 0.05
Propofol (mg)	123.33 $\pm$ 28.08 80 - 180	134 $\pm$ 32.44 90 - 200	> 0.05
Rocuronium (mg)	104 $\pm$ 29.55 50 - 170	109.33 $\pm$ 28.03 50 - 190	> 0.05
Sevofluran (mL)	23.05 $\pm$ 6.32 16 - 34	25.57 $\pm$ 3.88 18 - 35	> 0.05
Surgical time (min)	142.50 $\pm$ 39.12 70 - 240	147.33 $\pm$ 40.3 75 - 240	> 0.05

The average amount of analgesics (fentanyl) consumed during surgery was 360 $\pm$ 72.4mcg in the F group and 361.67 $\pm$ 87.77mcg in the NF group.

Table 2. Time and dose of titration and VAS score before titration.

Parameters	Group F (n = 30)	Group NF (n = 30)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	
Titration time (min)	9.00 $\pm$ 6.22 0 - 20	11.33 $\pm$ 6.81 0 - 25	> 0.05
Titration dose (mcg)	43.33 $\pm$ 29.31 0 - 100	51.67 $\pm$ 28.57 0 - 100	> 0.05
VAS at rest before titration	5.37 $\pm$ 0.85 4 - 8	5.03 $\pm$ 1 4 - 7	> 0.05
VAS on movement before titration	6.53 $\pm$ 0.97 5 - 8	6.90 $\pm$ 0.99 5 - 9	> 0.05

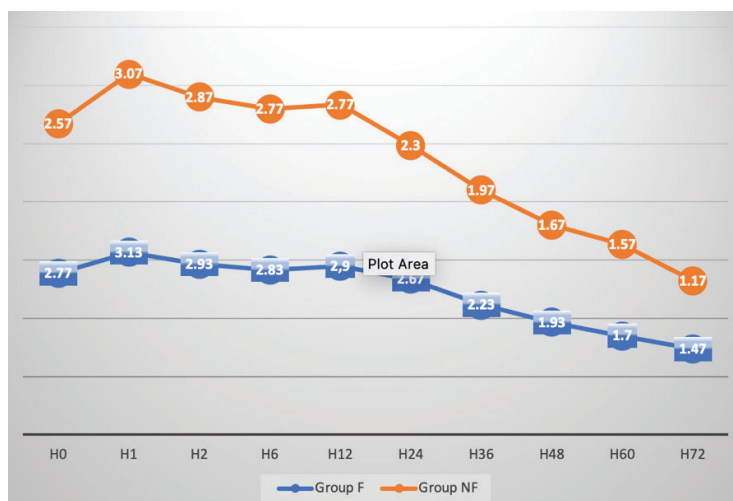


Chart 1. VAS score at rest.

The mean VAS score at rest after titration of the two groups was 2.77 ± 0.82 in the F group and 2.57 ± 0.97 in the NF group. During the use of PCA, the mean VAS score in the rest of both groups was < 3 (corresponding to a low pain level). There was no statistically significant difference in this value between the two groups ($p > 0.05$). During the use of PCA, the average VAS score at rest in both groups tended to decrease gradually. The average VAS score on movement after titration of the two groups was 4.2 ± 1.13 in the F group and 4.03 ± 1.1 in the NF group.

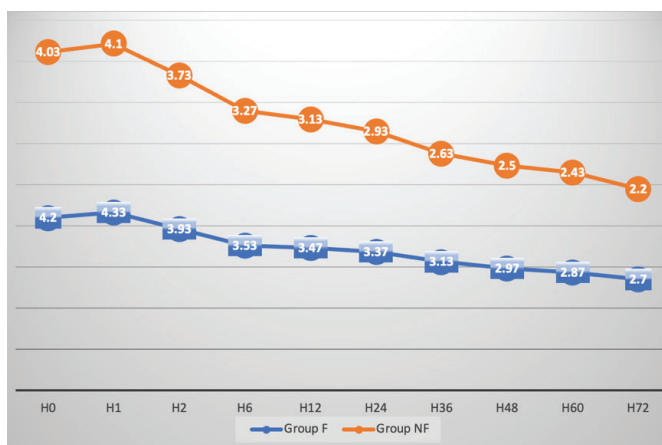


Chart 2. VAS score at movement.

At the 24th-hour, 36th-hour, 48th-hour, 60th-hour, and 72nd-hour timepoints, the average VAS scores on movement in the NF group were statistically significantly

lower than in the F group ($p < 0.05$). During the use of PCA, the average VAS score on movement in both groups tended to decrease.

Table 3. Post-operative fentanyl (mcg) and nefopam (mcg) consumption.

Parameters	Group F (n = 30)	Group NF (n = 30)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	
Fentanyl consumption via PCA	646.17 $\pm$ 99.23 (525 - 900)	758.33 $\pm$ 138.42 (525 - 1125)	< 0.05
Fentanyl consumption via titration and PCA	724.37 $\pm$ 106.19 (600 - 1025)	839.83 $\pm$ 145.01 (675 - 1275)	< 0.05
Nefopam	61.27 $\pm$ 13.17 (38 - 84)		

The average amount of fentanyl consumption after surgery (including titration) and the average amount of fentanyl consumed via PCA in the NF group was lower than that of the F group.

Table 4. A/D ratio at 24, 48, and 72 hours.

Parameters	Group F (n = 30)	Group NF (n = 30)	p
	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	$\bar{X} \pm SD$ (Min - max)	
A/D(H24) (%)	76.18 $\pm$ 3.19 71 - 94	73.12 $\pm$ 4.14 71.5 - 90	< 0.05
A/D(H48) (%)	77.32 $\pm$ 2.43 72.5 - 100	74.38 $\pm$ 4.57 72.2 - 90	< 0.05
A/D(H72) (%)	78.63 $\pm$ 3.61 75 - 100	75.76 $\pm$ 3.67 73.4 - 94	< 0.05

The average A/D ratio was significantly higher in the NF group than in the F group at the 24th-hour, 48th-hour, and 72nd-hour timepoints ($p < 0.05$).

Table 5. The number of patients required “rescue bolus”.

	Group NF n = 30	Group F n = 30	p
Number of patients required “rescue bolus” n (%)	1 (3.3)	3 (10)	> 0.05
One-time bolus n (%)	1 (3.3)	2 (6.7)	
Two times bolus n (%)	0 (0)	1 (3.3)	

The difference in the number of patients and the number of "rescue bolus" between the two groups was not statistically significant ($p > 0.05$).

DISCUSSION

The mean age in our study was 50.97 years old in the F group and 46.4 years old in the NF group. This result was also consistent with the study by Vu Hoang Phuong et al. (2021) when studying the analgesic effect of spinal erector anesthesia after lumbar spine surgery with an average surgical age of 50.7 ± 13.3 years old [6]. The average weight of patients in this study was 59.57kg in the F group and 58.33kg in the NF group, which was also consistent with studies on spine surgery patients such as Vu Hoang Phuong (56.6 ± 6.7 kg and 58.1 ± 8.2 kg, respectively).

The proportion of men in both groups was 56.7%, women were 43.3%, and the ratio of men to women was 1.31/1. The influence of gender on pain and analgesic needs remained

controversial. A study conducted by Chia et al. in Chinese patients ($n = 2298$) confirmed gender as a major predictor of morphine consumption via IV PCA with the result that men consumed more morphine from 23% - 43% than women [7]. Therefore, our results minimized the confounding effects of gender in the testing techniques because many studies have confirmed that the analgesic effect of fentanyl was different between men and women.

Most of the patients in our study were healthy with ASA I - II, in which the proportion of patients with ASA I - II accounted for 97% in the F group and 90% in the NF group. The distribution of ASA characteristics in our study is similar to that of the authors Schenk M. R. et al. (2006) [8], with the majority of patients in good

health, ASA I - II. We did not select patients with severe pre-operative illness for the study because the severe condition of the combined disease could lead to the risk of complications due to the side effects of analgesics.

In our study, fentanyl was the only analgesic used during surgery, with an average consumption of 360 ± 72.4 mcg in the F group and 361.67 ± 87.77 mcg in the NF group. This result was also consistent with the results of other authors in Vietnam, such as Nguyen Toan Thang et al. (336 ± 66.9 and 360 ± 59.3 mcg) [9]. Analgesics consumption during surgery was a factor that could influence pain severity, analgesics consumption, and side effects in the immediate post-operative period. Shapiro confirmed a direct relationship between intraoperative fentanyl usage and post-operative respiratory depression with intravenous PCA.

The average total fentanyl consumption in 3 days post-operatively (including the amount of fentanyl used for titration) was 839.83 ± 145.01 mcg in the F group and 724.37 ± 106.19 mcg in the NF group. The fentanyl consumption in the NF group was significantly lower than that in the F group, which was 13.75% ($p = 0.01$). The PCA consumption of fentanyl

alone (excluding fentanyl dose for titration) was 758.33 ± 138.42 mcg in the F group and 646.17 ± 99.23 mcg in the NF group. The results showed that the amount of fentanyl consumed in the NF group was also 14.79% lower than that in the F group ($p = 0.01$). This reflected the fentanyl-sparing effect of nefopam used in PCA for post-operative analgesia. The fentanyl-sparing effect of nefopam in our study was lower than the results of some other studies. Tran Thanh Tuan et al. (2020) studied PCA analgesia with fentanyl and nefopam during 24 hours after burn debridement and grafting surgery with fentanyl consumption in the F group was 562.50 ± 17.06 mcg higher than that in the NF group (295.42 ± 17.52 mcg) [10].

The average VAS score of the patients before titration in our study was 5.03 - 5.37 at rest and 6.53 - 6.90 during movement (Table 1). The results showed that most patients had moderate pain scores and felt more pain on movement, which could be explained by the amount of fentanyl used in surgery, which was not excessive (360 - 361.67mcg). In addition, the surgical time was also relatively long (142.5 - 147.33 minutes). This result was consistent with the result of Nguyen Toan Thang in abdominal

surgery, with the average VAS score at rest and on movement after extubation being 5.27 ± 1.02 and 6.77 ± 1.04 , respectively [9]. We found no difference in mean pain scores between the two groups immediately before titration. Thus, pain levels in the two groups were relatively similar before titration and PCA was started.

The average VAS score during movement varied from 2.3 - 4.2. Thus, most patients achieve good analgesia, especially when lying. This was also consistent with the results of the review that included many studies of intravenous PCA using opioids with better analgesia and higher levels of patient satisfaction compared with other traditional use of opioids.

The ideal value that could be achieved was 1 (100%); however, when $A/D > 75\%$ was considered acceptable. The results show that the A/D ratio at the 24th-hour, 48th-hour, and 72nd-hour timepoints in both groups was $> 75\%$. This reflected the pain relief effect, and the parameter setting was relatively reasonable. Considering the difference between the two groups, we found that the average A/D ratio at the above time points in the NF group was statistically significantly higher than in the F group. Specifically at the 24th-hour

timepoint, the A/D ratio in the F group and the NF group were 73.12 ± 4.14 and 76.18 ± 3.19 , respectively ($p = 0.02$); at the 48th-hour timepoint, they were 74.38 ± 4.57 and 77.32 ± 2.43 ($p = 0.03$); and at the 72th-hour timepoint, they were 75.76 ± 3.67 and 78.63 ± 3.61 , respectively (*Table 4*, $p = 0.03$). It was also relatively consistent with the result that the average pain score on movement after the first 24 hours in the NF group was statistically significantly lower than that in the F group. Thus, it was clear that the analgesic effect of nefopam and fentanyl was better than that of fentanyl alone in PCA for post-operative pain relief.

There were 4 cases requiring rescue analgesia, of which 3 cases were in the F group (10%) and 1 case was in the NF group (3.3%). In the F group, there was 1 patient who required rescue analgesia boluses two times, and there was no case that needed to bolus "rescue analgesia" more than twice.

CONCLUSION

Intravenous PCA with the mixture of nefopam and fentanyl and with fentanyl alone are effective methods of analgesia after spine fusion surgery. The combination use of nefopam and fentanyl in PCA provided a better analgesia effect than using fentanyl alone.

REFERENCES

1. Esposito E, Romandini S, Merlo-Pich E, Mennini T, Samanin R. Evidence of the involvement of dopamine in the analgesic effect of nefopam. *Eur J Pharmacol.* 1986; 128:157-164.
2. Piercey MF, Schroeder LA. Spinal and supraspinal sites for morphine and nefopam analgesia in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 1981; 74:135-140.
3. Gasser JC, Bellville JW. Respiratory effects of nefopam. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 18:175-179.
4. Michael R, Younan N, Aziz M, Mostafa N, Ghobriel A, Gintautas J. Effect of a non-opiate analgesic, nefopam hydrochloride, on stress gastric ulcer in rats. *Proc West Pharmacol Soc.* 2001; 44:109-111.
5. Dordoni PL, Della Ventura M, Stefanelli A, Iannace E, Paparella P, Rocca B, Accorra F. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia.* 1994; 49:1046-1049.
6. Vu Hoang Phuong, Nguyen Anh Tuan. Comparison of postoperative pain relief of bilateral lumbar spondylolisthesis compared with morphine PCA in lumbar spine surgery patients. *Journal of Research Research Medicine.* 2021; 143(7).
7. Chia YY, Chow HL, Hung CC, et al. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controlled iv analgesia: A prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Regional Anesthesia and Pain.* 2002; 49(3):249-255.
8. Patel AA. Patient-controlled analgesia following lumbar spinal fusion surgery is associated with increased opioid consumption and opioid-related adverse events. *Neurosurgery.* 2020; 12(5).
9. Nguyen Toan Thang. Assessment of analgesia efficacy and side effects of intravenous patient-controlled analgesia with Fentanyl, Morphine, Morphine-Ketamine after abdominal surgery. Doctoral Thesis. *Anesthesiology.* Hanoi Medical University, Hanoi. 2016.
10. Tran Thanh Tuan. Study on analgesia after burn debridement and grafting surgery with a mixture of nefopam and fentanyl via intravenous patient-controlled analgesia. *Master thesis.* Vietnam Military Medical University. Hanoi. 2020.

THỂ 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. 250 HẶC GỬI THEO ĐỊA CHỈ EMAIL: tcydhqs@vmmu.edu.vn

