TẠP CHÍ

Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 49, N°1 - 2024

HỌC VIỆN QUÂN Y

MILITARY MEDICAL UNIVERSITY

TẠP CHÍ

Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

HỌC VIỆN QUÂN Y XUẤT BẢN

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

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

TỔNG BIÊN TẬP: GS.TS. Trần Viết Tiến

ỦY VIÊN:

PGS. TS. Trần Ngọc Tuấn
GS. TS. Nguyễn Như Lâm
PGS. TS. Vũ Nhất Định
PGS. TS. Tạ Bá Thắng
PGS. TS. Nguyễn Văn Nam
PGS. TS. Lương Công Thức
PGS. TS. Vũ Quang Vinh
GS. TS. Nguyễn Duy Bắc
GS. TS. Nguyễn Lĩnh Toàn
PGS. TS. Trịnh Thế Sơn
PGS. TS. Trịnh Nam Trung
TS. Phạm Thế Tài
GS. TS. Nguyễn Văn Ba
PGS. TS. Nguyễn Đình Ngân
PGS. TS. Hoàng Hải
TS. Nguyễn Thị Tuyết Mai

THƯ KÝ KHOA HỌC: PGS. TS. Đỗ Như Bình

THƯ KÝ TÒA SOẠN: TS. Nguyễn Thị Hoài

TRỤ SỞ BAN BIÊN TẬP

Tạp chí Y Dược học Quân Sự- Học viện Quân y, 160 Phùng Hưng, Hà Đông, Hà Nội
Điện thoại: 069. 566. 520
Email: tcydhqs@vmmu.edu.vn

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

In tại Xưởng in Học viện Quân y

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 1 - 2024

MỤC LỤC

		Trang
1	Nghiên cứu *in silico* cơ chế tác dụng của *Vernonia Amygdalina* trong điều trị bệnh đái tháo đường týp 2 *Nguyễn Thụy Việt Phương, Hồ Ngọc Khánh Phương* *In silico* study on the mechanism of action of *Vernonia Amygdalina* asteraceae in treating type 2 diabetes	5
2	Nghiên cứu giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR trong ung thư thực quản biểu mô vảy *Phạm Ngọc Điệp, Đặng Quang Vinh, Phạm Khánh Hưng* *Cao Hồng Phúc, Nghiêm Thị Minh Châu* Research on the prognostic value of NLR, PLR index in esophageal squamous cell carcinoma	17
3	Tạo dòng tế bào lai sinh kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên NS1 của 4 týp vi rút Dengue ở quy mô phòng thí nghiệm *Phạm Hùng Tiến, Hoàng Xuân Cường, Võ Thị Bích Thủy* *Trịnh Thế Sơn, Đỗ Như Bình* Creation of hybridoma cell lines secreting monoclonal antibodies against NS1 antigen of four Dengue serotypes	26
4	Giá trị của các dấu hiệu kích thước, độ sâu và tín hiệu trên chuỗi xung T2W của cộng hưởng từ trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính *Nguyễn Thị Tâm, Hoàng Mai Anh, Nguyễn Khắc Hưng* *Phạm Thị Thuỳ Linh, Đỗ Mạnh Hà* *Nguyễn Văn Thi, Nguyễn Duy Hùng* Value of size, depth, and signal on T2 weighted images of magnetic resonance in the differential diagnosis of benign and malignant soft tissue tumors	36

Trang

5 Đặc điểm lâm sàng và giá trị tiên lượng tử vong của tỷ lệ neutrophil/lymphocyte ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng có gãy xương đùi 46

Nguyễn Trung Kiên, Nguyễn Quang Huy, Trần Quốc Việt

Lê Đăng Mạnh, Nguyễn Đắc Khôi, Phạm Văn Công

The mortality prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in polytrauma patients

6 Đánh giá hiệu quả giảm đau của phương pháp phân ly thần kinh tạng trong đau bụng trên tại Bệnh viện K 57

Nguyễn Quốc Đạt, Bùi Văn Giang, Tống Ngọc Tiến

Evaluation of the pain relief effectiveness of splanchnic nerve neurolysis in upper abdominal pain at Vietnam National Cancer Hospital

7 Hiệu quả và phác đồ điều trị bớt rượu vang bằng laser nhuộm xung 595nm trên bệnh nhân Việt Nam 67

Hoàng Thanh Tuấn, Lưu Tuấn Phong

Đoàn Vũ Quốc Hạnh, Vũ Thị Dạ Thảo

Efficiency and regimen for treatment of port-wine stain using 595nm pulse dye laser in Vietnamese patients

8 Nghiên cứu tình trạng tổn thương gan trong bệnh say nóng thực nghiệm 83

Cao Hồng Phúc, Vũ Quang Phong, Đỗ Thanh Hòa

Đỗ Văn Tố, Nguyễn Thanh Khương, Bùi Hoàng Hải

Đỗ Thái San, Đặng Thùy Phượng

Liver damages in experimental heat stroke

9 Tổn thương hệ thần kinh trung ương do sán lá phổi: Báo cáo ca bệnh hiếm gặp ở trẻ em tại Việt nam 95

Đào Thị Nguyệt, Lê Đình Công

Cao Vũ Hùng, Đỗ Thanh Hương

Paragonimiasis of the central nervous system: A rare case report on Vietnamese children

Trang

10 Báo cáo ca bệnh: Chuyển ngón chân làm ngón tay 104

Vũ Minh Đức, Mai Trọng Tường, Trương Văn Tài

A case series report: Toe to hand transfer

11 Kết quả điều trị polyp đại trực tràng kích thước lớn bằng phương pháp cắt hớt niêm mạc qua nội soi tại Bệnh viện 19-8, Bộ Công an 119

Nguyễn Việt Dũng, Cao Hồng Phúc, Dương Hồng Thái

Results of treatment of large colorectal polyp by endoscopic mucosa resection method at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security

12 Kết quả bước đầu của phẫu thuật nội soi cắt thực quản có ứng dụng indocyanine green trong đánh giá tưới máu ống dạ dày: Kinh nghiệm 38 trường hợp 128

Nguyễn Văn Tiệp, Lê Thanh Sơn, Nguyễn Anh Tuấn

Initial results of thoracoscopic esophagectomy with the application of indocyanine green in assessing gastric tube perfusion: Experience in 38 cases

13 Đánh giá tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt được điều trị bằng cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn 143

Nguyễn Minh An

Evaluation of erectile dysfunction in benign prostatic hyperplasia patients undergoing transurethral endoscopic surgery at Saint Paul General Hospital

NGHIÊN CỨU *IN SILICO* CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA *VERNONIA AMYGDALINA* TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

Nguyễn Thụy Việt Phương[1], Hồ Ngọc Khánh Phương[1]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khám phá cơ chế tác dụng của các chất trong cây lá đắng - *Vernonia Amygdalina* (*VA*) Asteraceae trên bệnh đái tháo đường týp 2 (ĐTĐ T2) ở cấp độ phân tử. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Sử dụng kỹ thuật mô phỏng trên máy tính (*in silico*) gồm dược lý nối mạng (network pharmacology) và gắn kết phân tử (molecular docking) để dự đoán cơ chế thông qua xác định các đích tác động cho các chất của *VA* trên ĐTĐ T2. Hệ thống gồm mạng hợp chất - đích tác động, tương tác giữa protein-protein, đích tác động quan trọng - con đường sinh hóa được xây dựng sử dụng Cytoscape 3.9.0. Gắn kết phân tử (sử dụng Autodock Vina 1.1.2) xác định được các đích tác động và các chất tiềm năng. ***Kết quả:*** Cơ chế tăng nhạy cảm với insulin được đề xuất là cơ chế chính của *VA* trên ĐTĐ T2. Các chất tiềm năng được xác định như P1 (luteolin), P5 (scutellarein), P15 (6,8-diprenylnaringenin), P16 (eriodictyol), P25 (ononin) và T20 (aglycon của vernoniamyosid D) tác động trên 5 mục tiêu tiềm năng (EP300, EGFR, MAPK8, SRC, TNFα). ***Kết luận:*** Thông qua dược lý nối mạng và gắn kết phân tử, cơ chế tăng nhạy cảm với insulin được đề xuất là cơ chế tác dụng chính của *VA* trên ĐTĐ T2.

Từ khóa: *In silico; Vernonia amygdalina* Asteraceae; Đái tháo đường tuýp 2; Dược lý nối mạng; Gắn kết phân tử; Cơ chế phân tử.

IN SILICO STUDY ON THE MECHANISM OF ACTION OF *VERNONIA AMYGDALINA* ASTERACEAE IN TREATING TYPE 2 DIABETES

Abstract

Objectives: To explore the mechanism of action of *Vernonia Amygdalina* (*VA*) Asteraceae at an atomic level. ***Methods:*** *In silico* techniques, including network

[1]**Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh**

[*]**Tác giả liên hệ: Nguyễn Thụy Việt Phương (ntvphuong@ump.edu.vn)**

Ngày nhận bài: 03/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 03/12/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.543

pharmacology and molecular docking, were used to predict the molecular mechanism of *VA* by identifying potential therapeutic targets of *VA* in diabetes. The important network, consisting of the compound - target network, protein-protein interaction network, and hub target-pathway network, was developed using Cytoscape 3.9.0. Molecular docking using Autodock Vina 1.1.2 was conducted to identify the potential targets and compounds of *VA* related to the anti-diabetes bioactivity of *VA*. ***Results:*** Insulin resistance was explored as the main mechanism of anti-diabetes of *VA*. The potential compounds including P1 (luteolin), P5 (scutellarein), P15 (6.8-diprenylnaringenin), P16 (eriodictyol), P25 (ononin), T20 (aglycon của vernoniamyosid D) and five molecular targets (EP300, EGFR, MAPK8, SRC, TNFα) were identified. ***Conclusion:*** Through network pharmacology and molecular docking, insulin sensitivity was considered the main molecular mechanism of *VA* against type 2 diabetes.

Keywords: *In silico; Vernonia amygdalina* Asteraceae; Type 2 diabetes; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular mechanism.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cây lá đắng *Vernonia amygdalina* Asteraceae đã được chứng minh là dược liệu tiềm năng trong điều trị bệnh ĐTĐ T2. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh dịch chiết nước *VA* có khả năng giảm đường huyết lúc đói từ 520mg% còn 300mg% tương đương với tolbutamid [1]. Nghiên cứu khác cũng cho kết quả dịch chiết nước của *VA* giảm đáng kể đường huyết lúc đói từ 520,00 ± 7,80 mg/dL còn 150,00 ± 2,16 mg/dL, tương đương với glibenclamid [2]. Tại Việt Nam, thử nghiệm *in vitro* cho thấy cao ethanol của *VA* ức chế α-glucosidase (IC_{50} = 480 µg/mL) [3]. Trên bệnh nhân ĐTĐ T2, cao lỏng chiết nước từ lá *VA* giảm đường huyết sau ăn (AUC giảm 74,43 ± 109,52) nhưng không gây hạ đường huyết trầm trọng [4]. Tuy nhiên, cơ chế tác dụng trên bệnh ĐTĐ T2 của *VA* vẫn chưa được đánh giá toàn diện và hệ thống ở cấp độ phân tử.

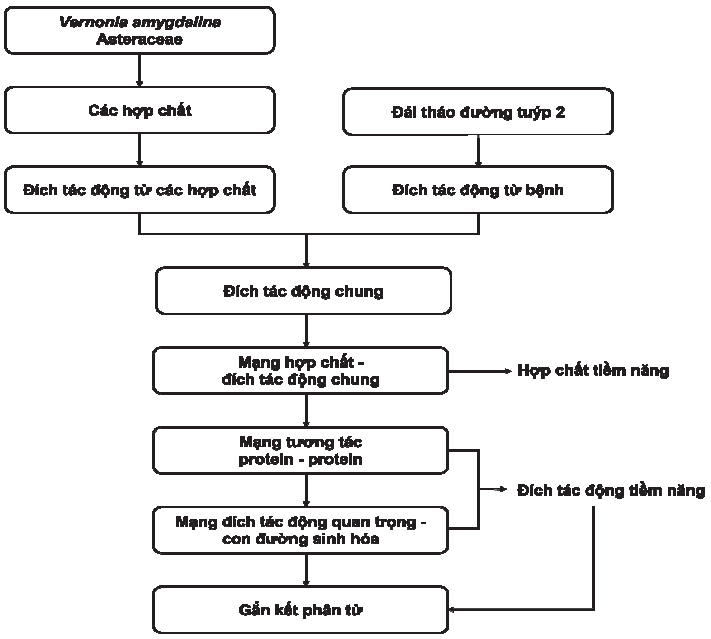
Hiểu rõ cơ chế, tác động hiệp đồng của hợp chất để sử dụng hiệu quả dược liệu và bài thuốc cổ truyền có tầm quan trọng lớn trong nghiên cứu thuốc mới [6]. Trong đó, hai kỹ thuật là phương pháp dược lý nối mạng và gắn kết phân tử đã trở thành giải pháp giúp đánh giá toàn diện mối liên quan của dược liệu với mục tiêu trên những bệnh đa cơ chế thông qua thiết lập một mạng lưới "hợp chất - protein/gen - bệnh" [5]. Ví dụ: Các nghiên cứu liên quan như hạt chùm ngây (*Moringa oleifera*) đã phát hiện glycosidic isothiocyanate và glycosidic benzylamine là những hợp chất chính giúp cải thiện kháng insulin

bằng cách tác động lên SRC, PTPN1 và CASP3 [6]. Bài thuốc LiuWei DiHuang với 6 dược liệu đã xác định 10 hợp chất có liên quan đến chống viêm, chống stress oxy hóa và giảm tổn thương tế bào β, thông qua con đường tín hiệu AGE - RAGE, con đường tín hiệu TNF và con đường tín hiệu NF - kappa B [7].

Do đó, nhằm áp dụng các kỹ thuật hiện đại này, mục tiêu của nghiên cứu nhằm: *Khám phá cơ chế tác dụng của VA trên bệnh ĐTĐ T2 ở cấp độ phân tử thông qua mô phỏng máy tính*. Các đích tác động của *VA* trên bệnh ĐTĐ T2 được dự đoán. Các mạng hợp chất - đích tác động điều trị ĐTĐ T2 của *VA* được xây dựng và thông qua gắn kết của hợp chất và đích tác động tiềm năng để xác định cơ chế chính cũng như các chất tiềm năng trong *VA* có tác dụng trên bệnh ĐTĐ T2.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế nghiên cứu



Hình 1. Các giai đoạn nghiên cứu.

* *Địa điểm nghiên cứu*: Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

2. Cơ sở dữ liệu trực tuyến xây dựng đích tác động

Cơ sở dữ liệu trực tuyến cho dự đoán đích tác động của hợp chất là STITCH (http://stitch.embl.de), SwissTargetPrediction (http://swisstargetprediction.ch), PharmMapper (http://lilab-ecust.cn/pharmmapper). Dự đoán các đích tác động liên quan đến bệnh ĐTĐ T2 sử dụng cơ sở dữ liệu là GeneCard (http://genecards.org), Therapeutic Target Database (http://db.idrblab.net/ttd), OMIM (http://omim.org), và DrugBank (http://go.drugbank.com).

3. Dược lý nối mạng

Dược lý nối mạng bao gồm các giai đoạn chính: Dự đoán đích tác động; xây dựng mạng hợp chất - đích tác động để tìm chất và các đích tác động tiềm năng.

Dự đoán đích tác động của các hợp chất có trong *VA* trên ĐTĐ T2: Các chất chiết xuất trong lá *VA* được thu thập gồm 70 triterpenoid, 67 polyphenol, 14 sesquiterpen lacton, 7 hợp chất chứa mạch carbon dài và 1 diterpen. Đối với các chất có khung glycosid, các aglycon cũng được thêm vào cơ sở dữ liệu vì ở đường tiêu hóa, các glycosid bị thủy phân thành aglycon và hấp thu vào máu. Cấu trúc của các chất được tìm trên PubChem (http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), nếu không tìm thấy trên PubChem thì có thể vẽ bằng ChemDraw 19.0 (98 cấu trúc) và sau đó loại trùng lặp. Công cụ SwissADME (http://www.swissadme.ch/) được sử dụng để chọn các hợp chất có sinh khả dụng đường uống tốt.

Dự đoán đích tác động của *VA* trên bệnh ĐTĐ T2: Giản đồ Venn (http://bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn) là các đích tác động chung hoặc đích tác động của *VA* trên ĐTĐ T2 được nhận dạng.

Xây dựng mạng hợp chất - đích tác động:

- Mạng hợp chất - đích tác động: Sử dụng Cytoscape 3.9.0 và Network Analysis tích hợp sẵn trong Cytoscape giúp phân tích các thông số mạng.

- Mạng tương tác protein - protein: Sử dụng STRING (http://string-db.org).

- Mạng đích tác động quan trọng - con đường sinh hóa: Công cụ DAVID (http://david.ncifcrf.gov) được sử dụng để phân tích GO và KEGG (http://kegg.jp/kegg/pathway.html).

4. Gắn kết phân tử

Gắn kết phân tử được thực hiện bằng phần mềm Autodock Vina 1.1.2 [8]. Đích tác động tiềm năng ở dạng phức hợp được tìm kiếm sử dụng mã

Uniprot trên ngân hàng dữ liệu PDB (http://www.rcsb.org). Protein và ligand đồng kết tinh được tách riêng sử dụng Discovery Studio 2016 (file pdb): Protein được thêm hydro (file pdbqt) bằng AutoDock tool 1.5.6; ligand được tải từ PubChem hoặc vẽ và tối thiểu hóa năng lượng bằng phần mềm Chem3D 19.0 (file pdb). Dùng AutodockTools 1.5.6 để chuyển thành tập .pdbqt. Thông số gắn kết (file txt) bao gồm tọa độ khoang gắn kết (grid box) với khoảng cách không gian là 1Å, số cấu dạng tối đa là 8. Kết quả đánh giá dựa trên khả năng gắn, ái lực gắn (kcal.mol^{-1}) và tương tác với các acid amin quan trọng trong khoang. Đồng thời, giá trị độ lệch RMSD (root-mean-square-deviation) của phối tử trước và sau quá trình gắn được dùng để đánh giá tính tương thích và sự phù hợp của phần mềm sau quá trình tái gắn kết: Nếu RMSD ≤ 2Å thì phần mềm sử dụng là phù hợp.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Dự đoán đích tác động của các hợp chất trong *VA* trên ĐTĐ T2

Vì dạng thuốc đường uống tiện lợi, dễ sử dụng và an toàn; do đó, nghiên cứu đã thực hiện sàng lọc các chất sử dụng theo đường uống. Từ 159 hợp chất có trong *VA* qua sàng lọc, kết quả thu được 91 hợp chất có sinh khả dụng đường uống tốt. Dựa vào tương đồng cấu trúc, 91 hợp chất được phân thành 4 nhóm chính là nhóm P, T, S và C: Nhóm P gồm 36 polyphenol, trong đó có 2 coumarin, 5 acid phenolic, 29 flavonoid (9 flavon, 5 flavonol, 7 isoflavon, 7 flavanon, 1 chalcon); nhóm T gồm 34 hợp chất là phần aglycon của các hợp chất nhóm cấu trúc saponin trong *VA*, trong đó có 33 steroid, 1 hợp chất triterpenoid; nhóm S gồm 15 hợp chất với 14 sesquiterpen lacton và 1 diterpen; nhóm C gồm 6 hợp chất với cấu trúc chứa các mạch carbon dài.

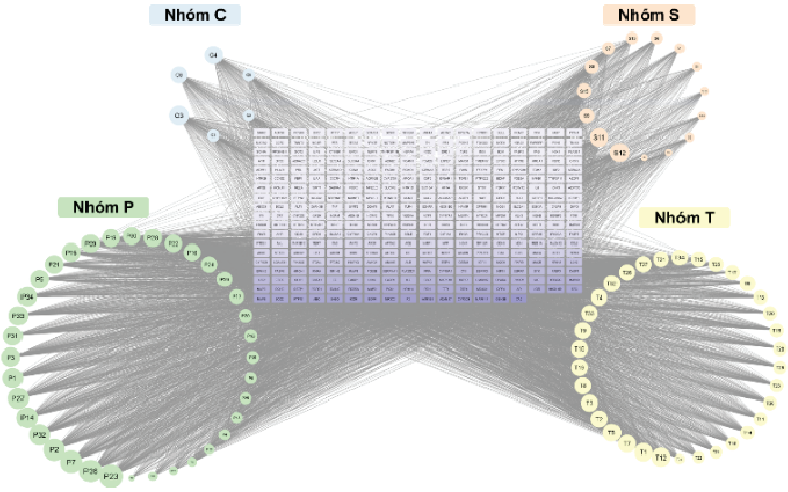
Dự đoán đích tác động của *VA*: Từ 91 hợp chất dự đoán được 1.207 đích tác động.

Tìm kiếm đích tác động điều trị ĐTĐ T2: Đích tác động điều trị ĐTĐ T2 được tìm kiếm trên 4 cơ sở dữ liệu, sau khi loại trùng lặp, thu được 1.095 đích tác động.

Đích tác động của *VA* trên bệnh ĐTĐ T2: Bằng giản đồ Venn, 339 đích tác động chung được xác định ở phần giao nhau của hai tập dữ liệu là đích tác động của các hợp chất trong *VA* trên ĐTĐ T2.

2. Mạng dược lý hợp chất - đích tác động

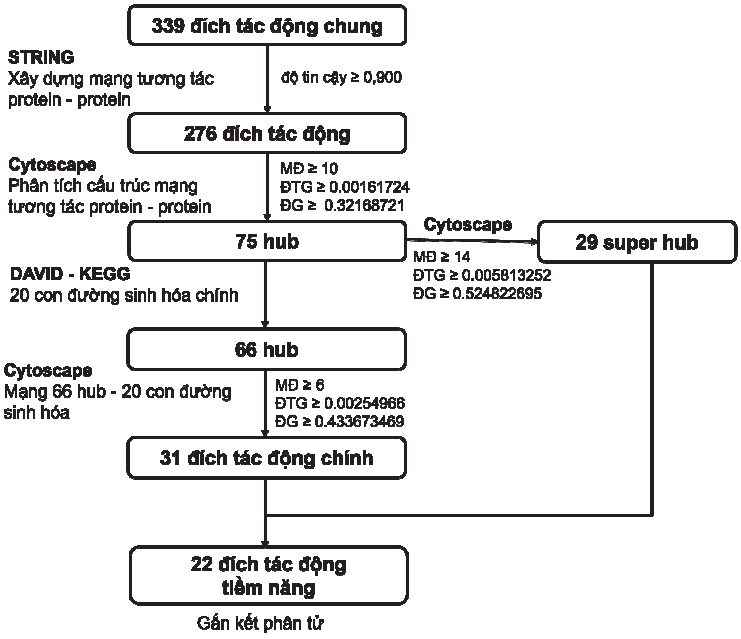
Mạng hợp chất - đích tác động của *VA* trên ĐTĐ T2 được xây dựng với 91 hợp chất và 339 đích tác động chung (*Hình 2*).



Hình 2. Mạng hợp chất - đích tác động của *VA* trên ĐTĐ T2.

Trong đó, các hợp chất (hình tròn) có kích thước lớn dần theo mức độ tăng dần, liên quan đến càng nhiều đích tác động. Đích tác động (hình chữ nhật) có màu đậm dần theo mức độ tăng dần, liên quan đến càng nhiều hợp chất.

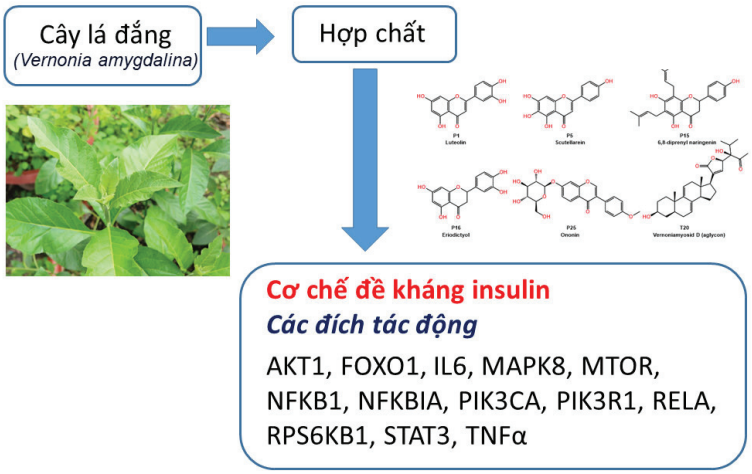
Từ 339 đích tác động trên, qua quá trình phân tích cấu trúc mạng tương tác protein - protein đã tìm ra được những mục tiêu tiềm năng của *VA* trên ĐTĐ T2 (*Hình 3*) dựa trên các tiêu chí đánh giá. Kết quả đã xác định được 32 hợp chất, 22 đích tác động tiềm năng, 5 con đường sinh hóa giải thích cơ chế tác dụng của *VA* trên ĐTĐ T2. Trong đó, 22 đích tác động tiềm năng được xác định, gồm PIK3R1, AKT1, PIK3CA, MAPK1, RELA, NFKB1, STAT3, MTOR, IL6, MAPK8, EGFR, NFKBIA, TP53, RPS6KB1, SRC, STAT1, VEGFA, TNFα, FOXO1, EP300, IGF1, RHOA. Đồng thời, 5 con đường sinh hóa liên quan đến ĐTĐ T2 là đề kháng insulin, béo phì - xơ vữa, con đường tín hiệu PIK3 - AKT, con đường tín hiệu AGE-RAGE trong biến chứng ĐTĐ, con đường tín hiệu HIF-1.



Hình 3. Kết quả tìm kiếm mục tiêu tiềm năng từ 339 đích tác động của *VA* trên ĐTĐ T2.
Mức độ (MĐ), độ trung gian (ĐTG), độ gần (ĐG).

Dựa trên phân tích KEGG, đề kháng insulin có thể là cơ chế tác dụng chính của *VA* trên ĐTĐ T2 vì có giá trị p thấp nhất ($5,97.10^{-28}$). Trong đó, AKT1, FOXO1, IL6, MAPK8, MTOR, NFKB1, NFKBIA, PIK3CA, PIK3R1, RELA, RPS6KB1, STAT3, TNFα là những đích tác động liên quan đến con đường tăng nhạy cảm với insulin (*Hình 4*). Đối chiếu với các nghiên cứu trước đó cho thấy *VA* làm giảm sản xuất glucose thông qua ức chế hai enzym PIK3 và FOXO1 [9]. PIK3 giúp hoạt hóa AKT có thể tăng tổng hợp glycogen thông qua điều chỉnh glycogen synthase kinase 3 (GSK3), glucose transporter 4 (GLUT4) để chuyển hóa glucose, trong khi FOXO1 là yếu tố phiên mã ở tế bào β tụy, liên quan đến tăng biểu hiện enzyme tổng hợp glucose [9]. Viêm là một trong những nguyên nhân dẫn đến đề kháng insulin thông qua tăng phosphoryl hóa serin. Nuclear factor kappa B (NFKB) là yếu tố chính liên quan đến các con đường truyền tín hiệu viêm, cũng như đóng vai trò quan trọng trong việc kích hoạt và điều chỉnh các yếu tố gây viêm. Như vậy, tác động của các mục tiêu trên có thể góp phần giải thích cho việc đề xuất *VA* có thể làm tăng nhạy

cảm với insulin. Một số con đường sinh hóa khác cũng liên quan đến đề kháng insulin như con đường PIK3 - AKT liên quan đến điều hòa đường huyết của insulin, béo phì và xơ vữa liên quan đến tích tụ lipid làm tăng mức diacylglycerol trong mô, dẫn đến kích hoạt các thành viên của protein kinase C trong gan, dẫn đến ức chế quá trình truyền tín hiệu insulin, gây ra đề kháng insulin; hoạt hóa EP300 dẫn đến khả năng aceyl hóa IRS, giảm liên kết của thụ thể insulin với tiểu đơn vị β làm gián đoạn tín hiệu insulin.



Hình 4. Mô tả cơ chế tác dụng của cây lá đắng *VA* theo các đích tác dụng trong cơ chế đề kháng insulin.

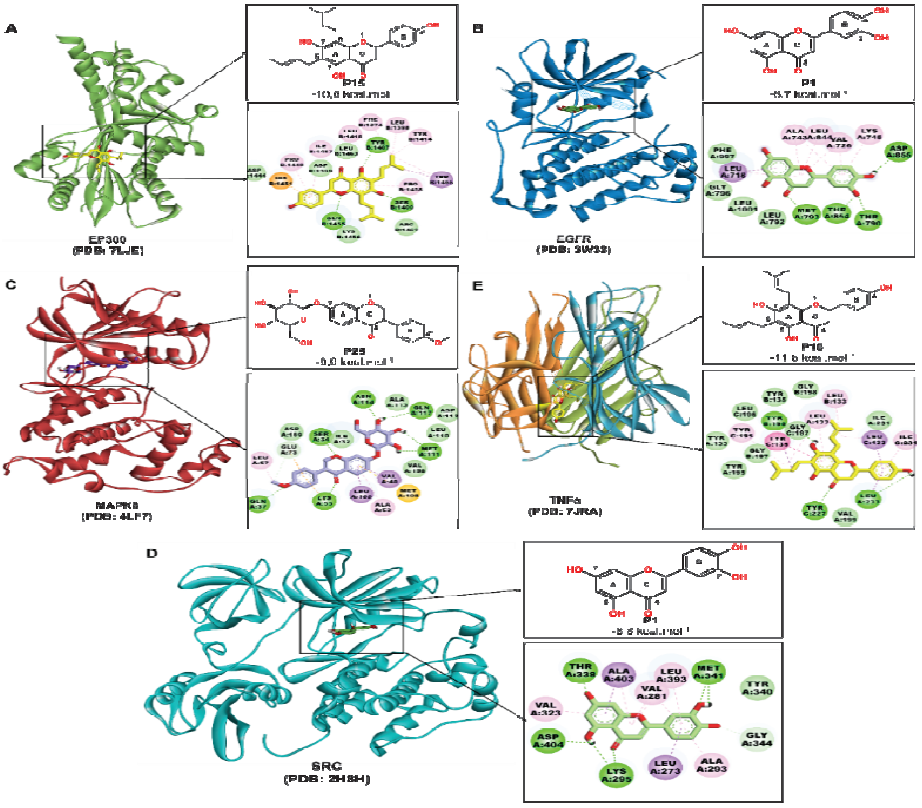
3. Gắn kết phân tử

Nghiên cứu đã thực hiện gắn kết phân tử cho 91 hợp chất và 14 đích tác động bao gồm AKT1 (PDB: 4GV1), EGFR (PDB: 3W33), EP300 (PDB: 7LJE), IL6 (PDB: 1ALU), MAPK1 (PDB: 6SLG), MAPK8 (PDB: 4LF7), MTOR (PDB: 4JSX), PIK3CA (PDB: 4JPS), RHOA (PDB: 5JHH), RPS6KB1 (PDB: 4L46), SRC (PDB: 2H8H), STAT3 (PDB: 6NUQ), TNFα (PDB: 7JRA), TP53 (PDB: 5AB9). Quá trình tái gắn kết cho thấy tính tương thích và sự phù hợp của phần mềm sau quá trình gắn với cấu trúc các đích tác động (các ligand đồng kết tinh có ái lực gắn từ khá đến rất tốt (-6,6 kcal.mol^{-1} đến -13,9 kcal.mol^{-1}) với giá trị RMSD ≤ 2Å).

Kết quả gắn kết phân tử cho thấy 91 hợp chất có trong *VA* đều gắn được vào khoang gắn kết của 14 đích tác

động với ái lực gắn từ -11,5 kcal.mol^{-1} đến -2,5 kcal.mol^{-1}. Quá trình gắn kết đã giúp xác minh và cải thiện sự chính xác của dược lý nối mạng thông qua loại bỏ những hợp chất có giá trị mức độ cao nhưng không có khả năng gắn kết với đích tác động tiềm năng trong mạng hợp chất - đích tác động.

Một số phức hợp ligand - protein tiềm năng tạo được những liên kết hydro, liên kết kỵ nước quan trọng để quyết định hoạt tính, như P15 - EP300 (-10,6 kcal.mol^{-1}), P1 - EGFR (-8,7 kcal.mol^{-1}), P25 - MAPK8 (-9,9 kcal.mol^{-1}), P1 - SRC (-8,8 kcal.mol^{-1}), P15 - TNFα (-11,5 kcal.mol^{-1}) (*Hình 5*).



Hình 5. Những phức hợp protein - ligand có ái lực gắn tốt: (A) EP300 - P15, (B) EGFR - P1, (C) MAPK8 - P25, (D) SRC - P1, (E) TNFα - P15.

(Nét xanh lá: Liên kết hydro, nét tím: Liên kết π-σ, nét hồng đậm: Liên kết π-π, nét hồng nhạt: Liên kết alkyl, π-alkyl, nét cam đậm: Liên kết π-cation, nét cam nhạt: Liên kết π-sulfur).

Trong đó, P1, P5, P15, P16, P25, T20 là những chất ái lực cao trên nhiều đích tác động nhất (10/14 đích tác động). Các chất trong nhóm P đều có khung flavonoid (với cấu trúc C6-C3-C6) dài hơn so với cấu trúc C6-C3 trong coumarin và acid phenolic nên flavonoid có thể tiếp cận được các acid amin quan trọng để hình thành liên kết hydro và liên kết kỵ nước, từ đó gắn tốt hơn các coumarin và acid phenolic. Trong các đích tác động tiềm năng, EP300 là đích tác động nổi bật vì cho khả năng gắn kết với đa số hợp chất (73/91 hợp chất, chiếm 80% chất gắn tố với ái lực ≤ -8,0 kcal.mol^{-1}).

BÀN LUẬN

Việc xác định cơ chế phân tử để tìm hiểu và nghiên cứu tìm kiếm các chất tiềm năng từ hiệu quả của cây lá đắng *VA* trong điều trị ĐTĐ T2 là rất cần thiết, mở ra các nghiên cứu sâu hơn về các hợp chất có trong *VA* nhằm tăng hoạt tính sinh học, giảm độc tính, tăng các tính chất dược động học của các thuốc có sử dụng thành phần dược liệu này. Phương pháp dược lý nối mạng là một kỹ thuật máy tính hiện đại, trong đó, các yếu tố liên quan đến bệnh ĐTĐ T2 và các hợp chất trong *VA* được quan tâm. Kết quả xác định được từ 339 đích tác động và 91 chất, thu được 32 hợp chất, 22 đích tác động tiềm năng và 5 con đường sinh hóa liên quan giữa *VA* và ĐTĐ T2. Trong đó, tăng nhạy cảm với insulin có thể là cơ chế tác dụng chính của *VA* trên ĐTĐ T2, bên cạnh các cơ chế khác như con đường tín hiệu PIK3 - AKT, HIF-1, béo phì - xơ vữa, AGE-RAGE trong biến chứng ĐTĐ.

Nghiên cứu cũng đã sử dụng kỹ thuật mô phỏng việc gắn kết và tương tác là phương pháp được sử dụng phổ biến hiện nay để xác định các cấu trúc được cho là có hoạt tính sinh học cao. Kết quả đã giúp nhận dạng P1, P5, P15, P16, P25, T20 là những chất có khả năng gắn kết cao với 10/14 đích tác động. Kết hợp dược lý nối mạng và gắn kết phân tử đã xác nhận các hợp chất này, đặc biệt là các flavonoid là những hợp chất chính của *VA* cho tác dụng cải thiện ĐTĐ T2. Điều này gợi ý flavonoid là các chất tiềm năng lớn cho tác dụng trên bệnh ĐTĐ. Đối chiếu với các nghiên cứu đã công bố cho thấy trên mô hình *in vivo,* các dịch chiết giàu flavonoid có khả năng giảm đường huyết tốt, hiệu quả tương đương hay có thể tốt hơn so với insulin [10]. Như vậy, nghiên cứu đã xác định P1 (luteolin), P5 (scutellarein), P15 (6,8-diprenyl naringenin), P16 (eriodictyol),

P25 (ononin), T20 (aglycon của vernoniamyosid D) là những hợp chất chính của *VA* cho tác dụng cải thiện ĐTĐ T2 thông qua tác động lên 5 mục tiêu tiềm năng (EP300, EGFR, MAPK8, SRC, TNFα). Nghiên cứu này là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo như tiền lâm sàng và lâm sàng bệnh ĐTĐ T2.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã sử dụng kỹ thuật *in silico* là dược lý nối mạng và gắn kết phân tử để dự đoán được 32 hợp chất, 22 đích tác động tiềm năng và 5 con đường sinh hóa của *VA* liên quan đến tác dụng điều trị ĐTĐ T2. Trong đó, các hợp chất chính của *VA* được xác định cho tác dụng cải thiện ĐTĐ T2 thông qua cơ chế đề xuất là tăng nhạy cảm với insulin bao gồm P1 (luteolin), P5 (scutellarein), P15 (6,8-diprenyl naringenin), P16 (eriodictyol), P25 (ononin), T20 (aglycon của vernoniamyosid D) tác động lên 5 mục tiêu tiềm năng (EP300, EGFR, MAPK8, SRC, TNFα).

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được thực hiện dưới sự hỗ trợ của Bộ môn Công nghệ thông tin Dược, Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akah P, Okafor C. Blood sugar lowering effect of Vernonia amygdalina Del, in an experimental rabbit model. *Phytotherapy research*. 1992; 6(3):171-173. DOI:10.1002/ptr.2650060318

2. Aba PE, Udechukwu IR. Comparative hypoglycemic potentials and phytochemical profiles of 12 common leafy culinary vegetables consumed in Nsukka, Southeastern Nigeria. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2018; 29(4):313-320. DOI:10.1515/jbcpp-2017-0134

3. Nguyễn Thị Chi, Phạm Việt Trang, Lê Xuân Tiến, Nguyễn Văn Thanh. Nghiên cứu khả năng kháng oxy hóa và ức chế enzym α-glucosidase của cao chiết từ lá cây lá đắng (Vernonia amygdalina Del.), họ Cúc (Asteraceae). *Tạp chí Dược học*. 2018; 507:25-29.

4. Nguyễn Văn Đàn, Nguyễn Thị Nguyên Sinh, Bùi Chí Bảo, Trịnh Thị Diệu Thường. Bước đầu đánh giá hiệu quả giảm đường huyết sau ăn trên người bệnh đái tháo đường týp 2 của bài thuốc nam sưu tầm trên địa bàn tỉnh Sóc Trăng. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2018; 22(3):417.

5. Zhang R, Zhu X, Bai H, Ning K. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: Review and assessment. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10:123. DOI:10.3389/fphar.201

6. Huang Q, Liu R, Liu J, et al. Integrated network pharmacology analysis and experimental validation to reveal the mechanism of anti-insulin resistance effects of Moringa oleifera seeds. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020; 14:4069. DOI:10.2147/DDDT.S265198

7. He D, Huang J-H, Zhang Z-Y, et al. A network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of LiuWei DiHuang pill in treating type 2 diabetes mellitus. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 13:3989. DOI:10.2147/DDDT.S216644

8. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010; 31(2):455-461. DOI:10.1002/jcc.21334

9. Wu X-m, Ren T, Liu J-F, et al. Vernonia amygdalina Delile extract inhibits the hepatic gluconeogenesis through the activation of adenosine-5'monophosph kinase. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;103:1384-1391. DOI:10.1016/j.biopha.2018.04.135

10. Ugoanyanwu FO, Mgbeje BI, Igile GO, Ebong PE. The flavonoid-rich fraction of Vernonia amygdalina leaf extract reversed diabetes-induced hyperglycemia and pancreatic beta cell damage in albino wistar rats. World J Pharm Pharm Sci [Internet]. 2015; 4(10):1788-802.

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG ĐIỀU TRỊ CỦA CHỈ SỐ NLR, PLR TRONG UNG THƯ THỰC QUẢN BIỂU MÔ VẢY

Phạm Ngọc Điệp[1], Đặng Quang Vinh[1], Phạm Khánh Hưng[1]*
Cao Hồng Phúc[2], Nghiêm Thị Minh Châu[1]

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng của chỉ số NLR, PLR trong ung thư thực quản biểu mô vảy. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 42 bệnh nhân (BN) ung thư thực quản biểu mô vảy. Các BN đều được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ xạ trị liều 41,4Gy tiền phẫu và 50,4Gy triệt căn; hóa trị paclitaxel 50 mg/m^2 và carboplatin AUC 2. ***Kết quả:*** Điểm cắt tiên lượng điều trị của NLR, PLR lần lượt là 4,37; 240. BN có chỉ số NLR > 4,37 hoặc PLR > 240 có tiên lượng điều trị kém (p < 0,0001). ***Kết luận:*** Chỉ số NLR, PLR có thể có giá trị tiên lượng điều trị trong ung thư thực quản biểu mô vảy.

Từ khóa: NLR, PLR; Ung thư thực quản; Biểu mô vảy.

RESEARCH ON THE PROGNOSTIC VALUE OF NLR, PLR INDEX IN ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Abstract

Objectives: To determine the prognostic treatment value of NLR and PLR indexes in esophageal squamous cell carcinoma. ***Methods:*** A retrospective descriptive study on 42 squamous cell esophageal cancer patients. All patients were treated with chemoradiation therapy. The dose radiation was 41,4Gy pre-operation, 50,4Gy (post operation), chemotherapy with paclitaxel 50 mg/m^2, and carboplatin AUC 2. ***Results:*** The cutoff values of NLR and PLR were 4.37; 240, alternatively. Patients whose NLR index was over 4.37 and PLR index was over 240 had poor prognosis (p < 0.0001). ***Conclusion:*** NLR and PLR index can be valued treatment prognostic indexes in esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords: NLR; PLR; esophageal cancer; Squamous cell carcinoma.

[1]Khoa Hóa trị, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y
[2]Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y
[*]Tác giả liên hệ: Phạm Ngọc Điệp (dieppham169@gmail.com)
Ngày nhận bài: 11/10/2023
Ngày được chấp nhận đăng: 24/11/2023
http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.548

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là loại ung thư phổ biến thứ 7 và là nguyên nhân tử vong thứ 6 trong các loại ung thư trên thế giới [1]. Mặc dù đã có những tiến bộ trong phương pháp chẩn đoán, điều trị nhưng tỷ lệ BN sống thêm 5 năm chỉ đạt khoảng 10% và tỷ lệ sống sau thêm 5 năm sau phẫu thuật chỉ đạt < 40% [2]. Đây là những con số thấp trong điều trị ung thư. Điều trị ung thư thực quản là điều trị đa mô thức. Hiện tại, tiên lượng điều trị được thực hiện dựa trên nhiều yếu tố khác nhau, thường mang tính phức tạp. Xác định một yếu tố tiên lượng thực hiện nhanh, đơn giản, chi phí thấp, an toàn, có tính thực tiễn và cần thiết trong lâm sàng. Chỉ số tỷ lệ neutrophil/lymphocyte (chỉ số NLR) và tiểu cầu/bạch cầu đơn nhân (chỉ số PLR) là các chỉ số tiềm năng ứng dụng trong tiên lượng điều trị ung thư thực quản [4, 5, 6]. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của các chỉ số này trên nhóm BN ung thư thực quản được điều trị kết hợp đồng thời hóa trị và xạ trị chưa được xác định rõ. Thêm vào đó, các BN ung thư thực quản tại Việt Nam vẫn chưa được áp dụng các chỉ số này để tiên lượng điều trị. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Xác định giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR trong ung thư thực quản biểu mô vảy*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 42 BN được chẩn đoán ung thư thực quản biểu mô vảy bằng mô bệnh học, được điều trị theo phác đồ hóa - xạ trị đồng thời bằng paclitaxel - carboplatin, chu kỳ mỗi tuần tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2019 - 3/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Chẩn đoán lần đầu; điều trị lần đầu ung thư thực quản biểu mô vảy; đang điều trị tại Trung tâm Ung bướu (Bệnh viện Quân y 103); được điều trị hóa xạ trị đồng thời; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Mắc các bệnh lý viêm mạn tính khác; mắc các bệnh cấp tính trong vòng 7 ngày; mắc bệnh

máu, hoặc truyền máu, dùng thuốc liên quan đến hệ máu - tủy xương trong vòng 30 ngày; mắc đồng thời các bệnh ung thư khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Cỡ mẫu và chọn mẫu:* 42 BN; chọn mẫu toàn bộ.

** Phác đồ điều trị:* Xạ trị liều 41,4Gy tiền phẫu, 50,4Gy triệt căn; hóa trị paclitaxel liều 50 mg/m^2 tiền phẫu, carboplatin liều AUC 2 triệt căn, chu kỳ mỗi tuần.

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

Chỉ tiêu chung: Tuổi (chia thành 4 nhóm < 50, 50 - < 60, 60 - < 70 và ≥ 70); giới tính (nam/nữ); thể trạng (PS) tính theo thang điểm ECOG được chia thành 0, 1 và 2, hút thuốc lá (hút ≥ 3 điếu/ngày), uống rượu (≥ 300mL rượu 40°/ngày).

Chỉ tiêu khối u: Vị trí, kích thước khối u; giai đoạn T, N, giai đoạn bệnh theo phân loại AJCC lần thứ 8 năm 2017. Vị trí u dựa trên kết quả chụp CT ngực: U đoạn trên (từ cán xương ức đến tĩnh mạch Azygos), đoạn giữa (từ tĩnh mạch Azygos đến tĩnh mạch phổi dưới), đoạn dưới (từ tĩnh mạch phổi dưới đến dạ dày). Kích thước u chia thành ≤ 5cm và > 5cm.

Xét nghiệm cận lâm sàng (xét nghiệm huyết học): Tính chỉ số tỷ lệ NLR, PLR trước điều trị. Trong đó, N, L, P lần lượt là số lượng bạch cầu đa nhân trung tính, lympho và tiểu cầu (G/L); chụp CT ngực: Đo đường kính lớn nhất khối u (cm) và sự di căn hạch.

Đáp ứng điều trị: Được phân loại theo tiêu chuẩn RECIS 1.1: Không đáp ứng nếu bệnh giữ nguyên và/hoặc nặng lên và/hoặc tử vong; đáp ứng điều trị là các trường hợp còn lại.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được trình bày dưới dạng số lượng (n), tỷ lệ phần trăm (%), tỷ số, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn. Phân tích tìm điểm cắt của chỉ số NLR và PLR sử dụng đường cong ROC. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài tuân thủ các quy định về đạo đức nghiên cứu trên người do Học viên Quân y ban hành. Các đối tượng được thông báo rõ ràng về mục tiêu và nội dung nghiên cứu, được bảo mật thông tin và được giữ nguyên chế độ điều trị như các BN khác. Đối tượng nghiên cứu có thể rời bỏ nghiên cứu bất cứ lúc nào. Nhóm nghiên cứu đảm bảo an toàn trong điều trị và quá trình thực hiện nghiên cứu trên các đối tượng.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu và khối u

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng BN (n = 42)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 50	5	11,9
	50 - < 60	24	57,1
	60 - < 70	9	21,4
	≥ 70	4	9,6
	Trung bình	56,45 ± 9,13	
Giới tính	Nam	42	100
	Nữ	0	0
Yếu tố nguy cơ	Hút thuốc lá	5	11,9
	Lạm dụng rượu	8	19,0
	Hút thuốc lá và lạm dụng rượu	25	59,5
	Không	4	9,6
PS	0	26	61,9
	1	12	28,6
	2	4	9,5

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 56,45 ± 9,13. Tất cả BN đều là nam, 90,5% BN đạt PS từ 0 - 1.

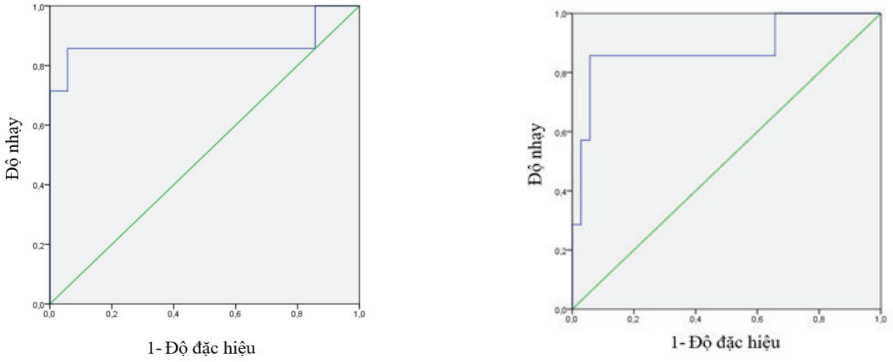
Bảng 2. Đặc điểm khối u.

Chỉ tiêu		Số lượng BN (n = 42)	Tỷ lệ (%)
Kích thước u (cm)	≤ 5	23	54,8
	> 5	19	45,2
Vị trí u	Trên	4	9,5
	Giữa	17	40,5
	Dưới	21	50
Giai đoạn T	T1	0	0
	T2	8	19
	T3	32	76,2
	T4	2	4,8
Giai đoạn N	N0	5	11,9
	N1	17	40,5
	N2	19	45,2
	N3	1	2,4

Vị trí khối u chủ yếu ở đoạn giữa và dưới (90,5%); giai đoạn u thường là T3 (76,2%) và N1, 2 (40,5% và 45,2%).

2. Giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR và PLR

** Xác định điểm cắt của hai chỉ số nghiên cứu:*



A **B**

Biểu đồ 1. Điểm cắt của hai chỉ số NLR và PLR.

Điểm cắt NLR là 4,37, diện tích AUC = 0,87 (87%), p = 0,002. Điểm cắt PLR là 240, diện tích AUC = 0,88 (88%), p = 0,02.

* Giá trị tiên lượng của chỉ số NLR và PLR được đánh giá dựa trên sự liên quan giữa hai chỉ số với tình trạng khối u và mức độ đáp ứng điều trị (*Bảng 2 và 3*):

Bảng 3. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR với vị trí u và điểm PS.

Giá trị		NLR (%)		p	PLR (%)		p
		≤ 4,37	> 4,37		≤ 240	> 240	
Vị trí u	Trên	7,1	2,4	0,611	9,5	0,0	0,251
	Giữa	35,7	4,8		35,7	4,8	
	Dưới	38,1	11,9		35,7	14,3	
PS	0	57,1	4,8	0,0001	54,8	7,1	0,01
	1	23,8	4,8		23,8	4,8	
	2	0,0	9,5		2,4	7,1	

Nhóm BN có NLR trước điều trị > 4,37 có điểm PS cao hơn nhóm NLR ≤ 4,37 (p = 0,0001). Nhóm BN có PLR trước điều trị > 240 có điểm PS cao hơn nhóm PLR ≤ 240 (p = 0,01).

Bảng 4. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR với giai đoạn T và N.

Giá trị		NLR (%)		p	PLR (%)		p
		≤ 4,37	> 4,37		≤ 240	> 240	
Giai đoạn T	T2	19,0	0,0	0,006	19,0	0,0	0,214
	T3	61,9	14,3		57,1	19,0	
	T4	0,0	4,8		4,8	0,0	
Giai đoạn N	N0	9,5	2,4	0,688	9,5	2,4	0,253
	N1	35,7	4,8		38,1	2,4	
	N2	33,3	11,9		31	14,3	
	N3	2,4	0,0		2,4	0,0	

Nhóm BN có giá trị NLR trước điều trị > 4,37 có giai đoạn T cao hơn nhóm NLR ≤ 4,37 (p = 0,006). Ở ngưỡng PLR trước điều trị 240 không tìm thấy sự liên quan giữa chỉ số PLR và giai đoạn T, N.

Bảng 5. Mối liên quan giữa tỷ lệ NLR, PLR và đáp ứng điều trị.

Chỉ số		Đáp ứng điều trị (%)		p
		Có	Không	
NLR	≤ 4,37	78,6	2,4	0,0001
	> 4,37	4,8	14,3	
PLR	≤ 240	76,8	2,4	0,0001
	> 240	4,8	14,3	

Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm NLR ≤ 4,37 cao hơn nhóm NLR > 4,37; tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm PLR ≤ 240 cao hơn nhóm PLR > 240 (p < 0,0001).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu và khối u

Kết quả bảng 2 cho thấy tuổi trung bình của BN nghiên cứu là 56,45 ± 9,13. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà với tuổi trung bình là 55 ± 8,0 [7]. Trong nghiên cứu này, tất cả BN (100%) là nam giới. Đa số BN trong nhóm nghiên cứu có thể trạng tốt (PS đạt từ 0 - 1), đủ điều kiện để điều trị hóa xạ trị đồng thời.

Khảo sát đặc điểm khối u, chúng tôi nhận thấy kích thước u ≤ 5cm chiếm 54,8%; khối u chủ yếu ở đoạn giữa và dưới. Kết quả này có sự tương đồng với với kết quả trong nghiên cứu của Yusuke Ishibashi (2018) là 39% BN có u ở vị trí đoạn giữa và 46% ở đoạn dưới [8]. Trong số các BN nghiên cứu, đa phần là các BN đang ở giai đoạn T3 (76,2%), N1, N2 (40,5% và 45,2%). Các kết quả này cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu của Yusuke Ishibashi, giai đoạn T3 chiếm 50%; N1, N2 lần lượt là 30 và 20% [8]. Điều này có thể do các BN trong nghiên cứu này được phát hiện bệnh muộn hơn so nghiên cứu của Yusuke Ishibashi.

2. Giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR

Để xác định giá trị tiên lượng điều trị của chỉ số NLR, PLR, chúng tôi thực hiện hai bước: Phân tích để xác định điểm cắt có nghĩa; xác định mối liên quan giữa giá trị điểm cắt và mức độ đáp ứng điều trị.

Kết quả đường cong ROC (*Hình 1*) đã chỉ ra diện tích dưới đường cong ROC đối với NLR là 0,87 (95%CI:

647 - 1; p < 0,002), giá trị điểm cắt là 4,37; đối với PLR là 0,88 (95%CI: 0,71 - 1; p = 0,02), giá trị điểm cắt là 240. Chúng tôi xác định điểm cắt với chỉ số NLR là 4,37 và điểm cắt với PLR là 240. Kết quả các điểm cắt này tương tự như kết quả của một nghiên cứu phân tích dữ liệu tổng hợp meta trước đó cho thấy 13 nghiên cứu có giá trị điểm cắt NLR ≥ 3; 10 nghiên cứu có giá trị điểm cắt NLR < 3; giá trị điểm cắt PLR thay đổi từ 103 - 244 [9]. Tuy nhiên, giá trị điểm cắt này đạt độ tin cậy mức chấp nhận được, chưa đủ mạnh để đưa ra khuyến nghị lâm sàng bởi số lượng cỡ mẫu chưa lớn, cần tiếp tục nghiên cứu trên nhiều BN hơn. Đó là điểm hạn chế trong khuôn khổ thời gian của nghiên cứu này.

Xác định mối liên quan giữa giá trị điểm cắt và mức độ đáp ứng điều trị, kết quả tại bảng 3 cho thấy, những BN có giá trị NLR > 4,37 thì có giai đoạn T lớn hơn so với nhóm có NLR ≤ 4,37 (p = 0,0006). Nghĩa là, khi khối u càng to thì chỉ số viêm NLR càng tăng. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yusuke Ishibashi, các BN có giai đoạn T cao hơn thì giá trị NLR cao hơn điểm cắt (p < 0,006) [8]. Ngoài ra, nhóm có NLR > 4,37 và PLR > 240 có chỉ số PS kém hơn so với nhóm có NLR ≤ 4,37 và PLR ≤ 240 (p lần lượt là 0,0001 và 0,01). Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa chỉ số NLR, PLR và giai đoạn N, vị trí u (*Bảng 3, 4*)

Theo kết quả nghiên cứu tại bảng 5 có thể thấy có sự liên quan nhất định giữa chỉ số viêm NLR, PLR và đáp ứng điều trị. Cụ thể, nhóm có chỉ số NLR > 4,37 và PLR > 240 có tỷ lệ đáp ứng điều trị thấp hơn so với nhóm có chỉ số NLR ≤ 4,37 và PLR ≤ 240 (p < 0,0001). Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của Shan Zhu, chỉ số NLR có liên quan tới độ nhạy với hóa xạ trị [10]. Tương tự, nghiên cứu của Zhiwei Zheng, Cui Yang, Chun Cai (2021) chỉ ra chỉ số NLR, PLR cao liên quan với tình trạng đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm và bệnh không tiến triển.

KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu, chúng tôi rút ra kết luận sau: Ngưỡng giá trị tối ưu của NLR, PLR để tiên lượng điều trị theo phác đồ hóa xạ trị kết hợp ở BN ung thư thực quản biểu mô vảy lần lượt là: NLR = 4,37 và PLR = 240. Các BN có chỉ số NLR ≤ 4,37 có PS thấp và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn; các BN có chỉ số PLR ≤ 240 có PS thấp và tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn (p < 0,0001).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71:209-249.

2. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018; 41:210-215.

3. Vincent Y, Rosenberg SA Devita, Hellman and Rosenberg's cancer principles and practise of oncology 11 edition. *Walters Kluwer*. 2019; 4361.

4. Ethier JL, Desautels D, Templeton A et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2017; 19:2.

5. Tong YS, Tan J, Zhou XL et al. Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med*. 2017; 15:221.

6. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:6261-6272.

7. Nguyễn Thị Hà. Kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu ung thư thực quản 1/3 giữa - dưới giai đoạn II, III tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Luận văn thạc sỹ y học*. 2021.

8. Ishibashi Y, Tsujimoto H, Hiraki S et al. Prognostic value of preoperative systemic immunoinflammatory measures in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25:3288-3299.

9. Sun Y , Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:6167-6179.

10. Zhu S, Miao CW, Wang ZT et al. Sensitivity value of hematological markers in patients receiving chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016; 9:6187-6193.

11. Zheng Z, Yang C, Cai C et al. The preoperative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio predicts disease-free survival in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13:7511-7516.

TẠO DÒNG TẾ BÀO LAI SINH KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG KHÁNG NGUYÊN NS1 CỦA 4 TÝP VI RÚT DENGUE Ở QUY MÔ PHÒNG THÍ NGHIỆM

Phạm Hùng Tiến[1,2], Hoàng Xuân Cường[3], Võ Thị Bích Thủy[4]
Trịnh Thế Sơn[3], Đỗ Như Bình[3]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tạo dòng tế bào lai tiết kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên NS1 cho 4 týp của vi rút Dengue trên dòng chuột nhắt trắng BALB/c thuần chủng. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Gây miễn dịch cho chuột BALB/c bằng kháng nguyên tái tổ hợp NS1 gộp 4 chủng; thu tế bào lympho B và dung hợp với tế bào Myeloma Sp2/0 để tạo dòng tế bào lai hybridoma có khả năng sinh kháng thể đơn dòng kháng NS1. Sàng lọc dòng tế bào lai dương tính bằng phản ứng ELISA. ***Kết quả:*** Nồng độ kháng nguyên NS1 tiêm cho chuột là 100 µg/mL trong dung dịch PBS 1x vô trùng, trộn với tá dược FCA và FIA theo thể tích 1:1. Dung hợp tế bào lympho B và tế bào Myeloma Sp2/0 theo tỷ lệ 1:5, nuôi cấy trong môi trường HAT và HT. Tỷ lệ tế bào lai phát triển sau 3 ngày chiếm từ 91,15% - 92,92%. Bằng phản ứng ELISA, lựa chọn được 2 dòng tế bào lai 1A2 và 2A1 có giá trị OD (Optical Density - mật độ quang học) cao nhất là 1,0324 và 1,3765. ***Kết luận:*** Tạo thành công 2 dòng tế bào lai 1A2 và 2A1 sinh kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên tái tổ hợp NS1 gộp 4 chủng vi rút Dengue.

Từ khóa: Kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên NS1; Tế bào lai; Dung hợp tế bào.

[1]Trường Đại học Y tế Công cộng
[2]Viện Sốt rét, Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương
[3]Học viện Quân y
[4]Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam
***Tác giả liên hệ: Đỗ Như Bình (nhubinh.do@vmmu.edu.vn)**
Ngày nhận bài: 29/8/2023
Ngày được chấp nhận đăng: 28/9/2023
http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.489

CREATION OF HYBRIDOMA CELL LINES SECRETING MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST NS1 ANTIGEN OF FOUR DENGUE SEROTYPES

Abstract

Objectives: To create hybridoma cell lines that secretes monoclonal antibodies against NS1 antigen for 4 types of Dengue virus in BALB/c mice. ***Methods:*** Immunize BALB/c mice with recombinant NS1 antigen with 4 strains; collect B lymphocytes and fuse with Myeloma Sp2/0 cells to create a hybridoma cell line capable of producing monoclonal antibodies against NS1; screen the positive hybrid cell line by ELISA reaction. ***Results:*** The concentration of NS1 antigen injected into mice was 100 µg/mL in sterile 1x PBS solution, mixed with FCA and FIA adjuvant in 1:1 volume. Fusion of B lymphocytes and Myeloma Sp2/0 cells were conducted in the ratio 1:5, cultured in HAT and HT medium. The percentage of hybrid cells that developed after 3 days accounted for 91.15% - 92.92%. By ELISA reaction, 2 hybrid cell lines 1A2 and 2A1 were selected with the highest OD (Optical Density) values of 1.0324 and 1.3765. ***Conclusion:*** Successfully created 2 hybrid cell lines 1A2 and 2A1 producing monoclonal antibodies specific to the recombinant NS1 antigen pooling 4 strains of Dengue virus.

Keywords: Monoclonal antibody against NS1 antigen; hybridoma cells; cell fusion

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết là một bệnh do vi rút Dengue gây ra, lây truyền bởi muỗi *Aedes aegypti*, phổ biến tại các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Việc chẩn đoán nhiễm vi rút Dengue sớm thường phải dựa vào các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên NS1, kháng thể Dengue IgM/IgG hoặc Real-time PCR để phát hiện vi rút Dengue [1, 2]. Tuy nhiên, kháng thể Dengue IgM/IgG thường xuất hiện muộn vào ngày thứ 3 - 4 (IgM) hoặc ngày thứ 14 (IgG) sau khi nhiễm Dengue khiến cho việc chẩn đoán trở nên chậm trễ hơn. Mặc dù, xét nghiệm Real-time PCR có thể phát hiện Dengue sớm nhưng chỉ thực hiện được ở những nơi có cơ sở vật chất xét nghiệm hiện đại [3].

Kháng nguyên NS1 được phát hiện như một marker sinh học hiệu quả cho việc chẩn đoán sớm nhiễm vi rút Dengue do xuất hiện trong huyết thanh bệnh nhân nhiễm vi rút giai đoạn sớm

(từ ngày thứ 1 - 9). Xét nghiệm kháng nguyên Dengue huyết thanh có độ nhạy 92,4% và có độ đặc hiệu là 98,4% [2, 3].

Kháng thể đơn dòng sản xuất bằng công nghệ tế bào lai được ứng dụng rộng rãi trong phát triển các công cụ chẩn đoán nhanh, trong đó có phát hiện nhanh NS1 của vi rút Dengue [4, 5, 6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành: *Tạo dòng tế bào lai tiết kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên NS1 cho 4 týp của vi rút Dengue trên dòng chuột nhắt trắng BALB/c thuần chủng ở quy mô phòng thí nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng, hóa chất dụng cụ và thiết bị nghiên cứu

** Đối tượng nghiên cứu:*

Kháng nguyên tái tổ hợp NS1 gộp 4 chủng vi rút Dengue được tổng hợp trong tế bào vi khuẩn *E.coli BL21* (sản phẩm của đề tài KHCN cấp thành phố mã số: 01C-08/01-2020-3). Động vật thí nghiệm gồm 02 con chuột cái BALB/c thuần chủng, khỏe mạnh, không mang thai, sáu tuần tuổi (Charles River Laboratories, USA) được dùng để gây miễn dịch và thu nhận tế bào lympho B.

** Hóa chất, dụng cụ thí nghiệm:*

Hóa chất: Freund's Complete Adjuvant (FCA) (Sigma, Mỹ); Freund's Incomplete Adjuvant (FIA) (Sigma, Mỹ); PBS 1X vô trùng; tế bào Myeloma Sp2/0 (Sigma, Mỹ); FBS 5% (Fetal Bovine Serum huyết thanh bào thai bò); môi trường HAT (Sigma, Mỹ); môi trường HT (Sigma, Mỹ); môi trường DMEM (Invitrogen), PEG 50% (Polyethylene glycol-PEG 1500 Sigma, Mỹ); dung dịch đệm Bicarbonate 0.05M - pH 9.6 (Sigma, Mỹ); Tween 20 (Sigma, Mỹ); kháng nguyên BL21; HRP-IgG Goat anti Mouse (Invitrogen, Mỹ); Bovine Serum Albumin (BSA) (Invitrogen, Mỹ); cơ chất TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine) (Invitrogen, Mỹ); HCL 1M.

Dụng cụ: Xi lanh 3mL, bộ kết nối xi lanh, bông, cồn 70ºC, micropipet loại 1000µL, 200µL, 100µL, 20µL, 10µL, găng tay, đĩa petri vô trùng, ống fancol, ống eppendorf, bông cồn, túi zipper, bình nito lỏng, bơm kim vô trùng, chày thủy tinh vô trùng, cối có ray lọc vô trùng, pan và kéo vô trùng, đĩa nuôi cấy tế bào 96 giếng, buồng đếm hồng cầu, đĩa Imunoplate (SPL Life Sciences, Hàn Quốc), cuvet, túi thẩm tích.

** Thiết bị:*

Tủ cấy an toàn sinh học (Esco, Singapore), kính hiển vi soi ngược

(Leica Microsystems, Đức), máy ly tâm (eppendorf, Đức), tủ ấm nuôi cấy tế bào, tủ lạnh 4º (LG, Việt Nam), tủ đông -20º (Kangaroo, Việt Nam), tủ đông -80º, cân phân tích, cân kĩ thuật, nồi hấp vô trùng, máy vortex, máy spin down và các thiết bị khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu thực nghiệm ở labo.

** Phương pháp nghiên cứu*:

- Tạo dòng tế bào lympho B mẫn cảm kháng nguyên NS1:

Sử dụng chuột Balb/c (4 - 6 tuần tuổi, cùng 1 lô) được tiêm gây miễn dịch với liều kháng nguyên NS1 được pha loãng tới nồng độ 100 - 200 µg/mL trong dung dịch PBS 1x vô trùng. Dùng kháng nguyên đã pha loãng để tạo nhũ tương với chất bổ trợ Freund's Complete Adjuvant (FCA) và Freund's Incomplete Adjuvant (FIA) theo tỷ lệ 1:1 và tiến hành tiêm gây đáp ứng miễn dịch trên chuột. Quá trình tiêm gây miễn dịch tiến hành ba lần/tuần trong hai tuần liên tục với cùng liều.

Ba ngày sau lần gây miễn dịch cuối cùng với FIA, mổ chuột để thu hạch bẹn và lách để thu nhận tế bào lympho B.

- Tạo dòng tế bào lai sinh kháng thể đơn dòng kháng NS1 gộp 4 chủng vi rút Dengue:

Phục hồi và nuôi tế bào Myeloma: Chuyển ống tế bào Myeloma Sp2/0 từ nitơ lỏng sang bể ủ ấm 37ºC cho rã đông. Chuyển dung dịch chứa tế bào sang ống fancol 15mL có chứa 10mL môi trường DMEM. Tiến hành ly tâm với tốc độ 1.000rpm trong 5 phút thu cặn tế bào. Sau khi loại bỏ dịch nổi và hoàn nguyên cặn tế bào trong 10mL môi trường DMEM có bổ sung 5% FBS rồi chuyển vào chai nuôi cấy T75. Tế bào được nuôi trong tủ ấm với điều kiện 37ºC, 5% CO_2. Hằng ngày quan sát sự phát triển của tế bào dưới kính hiển vi quang học. Sau khi phục hồi tế bào khoảng 2 - 3 ngày, mật độ tế bào trong chai nuôi cấy đạt độ bao phủ từ 80 - 90% thì dừng nuôi cấy.

Dung hợp tế bào lympho B và tế bào Myeloma Sp2/0: Tiến hành dung hợp tế bào theo phương pháp của Kõhler & Milstein [4]. Cụ thể như sau: Lắc mạnh chai nuôi cấy tế bào Myeloma cho tế bào bung ra khỏi bề mặt nuôi cấy và chuyển toàn bộ huyền phù tế bào vào chai fancol 50, ly tâm 1.000rpm trong 5 phút loại dịch, hoàn nguyên cặn trong 10mL DMEM. Chuyển huyền phù tế bào lympho B và huyền phù tế bào myeloma Sp2/0 vào ống fancol 50mL, phối trộn theo tỷ lệ 1:5 (1 Myeloma: 5 lympho B). Nhỏ từ từ 1mL dung dịch PEG 50% đã được làm ấm vào cặn tế bào, lắc nhẹ và ủ

trong 1 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó bổ sung tiếp 10mL dung dịch DMEM, ly tâm hỗn hợp ở 1.000rpm trong 5 phút và thu cặn tế bào. Hòa tan cặn tế bào trong môi trường HAT. Sử dụng pipet đa kênh chuyển 200µL huyền phù tế bào đưa vào các giếng trên đĩa 96 giếng và ủ trong tủ ấm 37ºC, 5% CO_2. Sau 10 ngày loại bỏ dịch nuôi cấy HAT và thêm vào mỗi giếng 200µL môi trường nuôi cấy DMEM có bổ sung HT. Sau 2 - 4 ngày dung hợp, tiến hành đánh giá khả năng tiết kháng thể đơn dòng của các dòng tế bào lai bằng phản ứng ELISA để sàng lọc tế bào dương tính.

- Kiểm tra khả năng tiết kháng thể đơn dòng của các tế bào lai bằng phương pháp ELISA:

Phương pháp tách dòng tế bào lai (hybridoma): Chọn giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào có chứa tế bào lai cho kết quả ELISA dương tính cao nhất, pha loãng sao cho số tế bào đạt 1 tế bào/100 µL/giếng, nuôi cấy tế bào ở 37ºC với 5% CO_2 theo phương pháp pha loãng giới hạn. Kiểm tra lại khả năng sinh kháng thể đơn dòng bằng phản ứng ELISA và chọn dòng tế bào có hiệu giá kháng thể cao nhất, nhân lên với lượng lớn để bảo quản hoặc tiêm vào ổ bụng chuột, thu dịch báng.

Phương pháp ELISA kiểm tra khả năng tiết kháng thể đơn dòng của các tế bào lai: Phủ đĩa ELISA với 100 µL/giếng kháng nguyên NS1 ở 4°C qua đêm (kháng nguyên được pha loãng trong đệm Bicarbonate về nồng độ 10 µg/mL). Rửa đĩa ELISA đã được gắn kháng nguyên bằng 200 µL/giếng dung dịch PBS với 0,05% Tween 20 để loại bỏ những kháng nguyên không gắn vào bề mặt bản. Khóa bản (blocking) đĩa ELISA bằng 100µL dung dịch rửa 0.5% BSA trong 1 giờ ở 37°C. Rửa lại đĩa ELISA ba lần bằng 200 µL/giếng dung dịch PBS với 0,05% Tween 20. Bổ sung 100 µL/giếng kháng thể đơn dòng (kháng thể 1 - dịch nuôi cấy tế bào lai tiết kháng thể), ủ ở 37ºC trong 1 giờ. Rửa lại đĩa 2 lần bằng 200 µL/giếng dung dịch PBS với 0,05% Tween 20 loại bỏ những kháng thể không liên kết đặc hiệu với kháng nguyên. Cho 100µL kháng thể đặc hiệu loài gắn enzyme vào (kháng thể 2 - HRP-IgG Goat anti Mouse), ủ ở 37ºC trong 1 giờ. Rửa đĩa lại bằng 200 µL/giếng dung dịch PBS với 0,05% Tween 20. Đưa vào mỗi giếng 50µL dung dịch cơ chất TMB, ủ ở 37ºC trong 10 phút tránh ánh sáng. Dừng phản ứng bằng cách cách bổ sung 50µL HCl 1M. Tiến hành đo giá trị OD 450nm bằng ELISA reader để đánh giá kết quả. Những giếng có giá trị OD $\geq$ 0,5 được coi là dương tính, tức là có mặt của kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên NS1 [7].

Kiểm tra đồng thời với kháng nguyên của *E. coli* BL21 để chắc chắn sàng lọc được dòng tế bào lai chỉ đặc hiệu với kháng nguyên NS1. Các bước tiến hành như đã nêu ở trên. Nếu kết quả ELISA với kháng nguyên *E. coli* BL21 cũng có OD ≥ 0,5 thì chứng tỏ dòng tế bào đó không đạt yêu cầu, kháng thể sinh ra không đặc hiệu với duy nhất kháng nguyên NS1.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu trên Động vật, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam thông qua. Các nghiên cứu viên cam kết tuân thủ các quy định của pháp luật hiện hành về đạo đức nghiên cứu. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả tạo dòng tế bào lympho B mẫn cảm kháng nguyên NS1

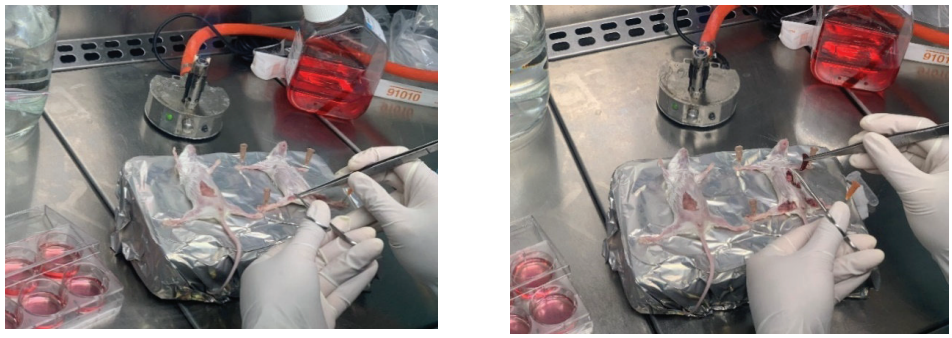
Kháng nguyên NS1 được pha loãng tới nồng độ 100 µg/mL trong dung dịch PBS 1x vô trùng, sau đó được trộn với chất bổ trợ FCA và FIA theo thể tích 1:1. Bơm trộn đều bằng xi lanh để tạo nhũ tương *(Hình 1)*. Trộn đều để đồng nhất hỗn dịch trong các xi lanh và tiến hành tiêm gây đáp ứng miễn dịch trên chuột.

a b

Hình 1. Kháng nguyên NS1 được phối trộn với FCA (a) và FIA (b) theo tỷ lệ 1:1 để tạo hỗn hợp đồng nhất tiêm chuột.

Gây đáp ứng miễn dịch trên chuột: Tiêm 50µL nhũ tương (FCA:NS1) dưới da gan bàn chân của chuột BALB/c. Cung cấp đủ thức ăn, nước uống cho chuột và theo dõi chuột ít nhất 2 lần/ngày, nếu vết tiêm có dấu hiệu hoại tử cần loại bỏ chuột và gây miễn dịch thay thế cho con khác. Ngày thứ 4 sau khi tiêm lần 1, gây miễn dịch nhắc lại lần 1, tiêm 50µL nhũ tương (FIA:NS1) dưới da hai gan bàn chân chuột, thăm chuột 2 lần/ngày. Ngày thứ 7 sau khi tiêm lần 2, gây miễn dịch nhắc lại lần 2 tiêm 50µL nhũ tương (FIA:NS1) vào dưới da hai gan bàn chân chuột.

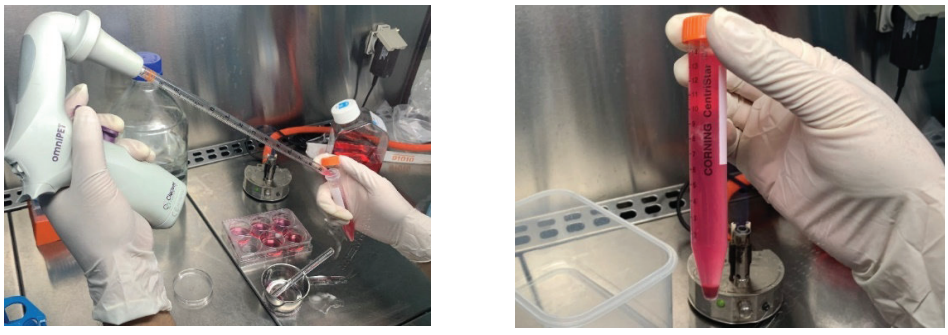
Thu tế bào lympho B từ hạch lách và hạch bẹn chuột: Ba ngày sau lần gây miễn dịch cuối cùng với FIA, chuột được gây mê bằng chloroform, sát trùng vùng mổ chuột bằng cồn 70ºC và lấy máu ở tim để thu huyết thanh. Mổ chuột để thu lấy hai hạch bẹn và lách *(Hình 2)*.



a b

Hình 2. Mổ chuột thu hạch bẹn (a) và thu hạch lách (b).

Rửa lách và hạch bẹn từ 2 đến 3 lần, mỗi lần trong 5mL môi trường DMEM. Nghiền nhỏ và trộn đều với 10 mL môi trường DMEM. Chuyển hỗn hợp dịch vào ống fancol 15mL, li tâm 1000 rpm/5 phút ở nhiệt độ phòng. Loại bỏ dịch nổi, hoàn nguyên tế bào vào 10mL DMEM có bổ sung 5mL NH_4Cl 0,85% để phá hồng cầu. Ly tâm 1000rpm 5 phút để loại bỏ dịch nổi. Loại bỏ NH_4Cl trong 10mL môi trường DMEM, ly tâm 1000rpm trong 5 phút để thu tế bào. Tế bào lympho B được giữ trong môi trường DMEM và được sử dụng ngay để tạo tế bào lai khi dung hợp với tế bào myeloma Sp2/0 *(Hình 3)*.



a b

Hình 3. Huyền phù tế bào Lympho B trong môi trường DMEM có bổ sung NH_4Cl 0,85% để loại bổ tế bào hồng cầu (a) và tế bào lympho B sau khi li tâm dịch huyền phù (b).

2. Kết quả tạo dòng tế bào lai sinh kháng thể đơn dòng

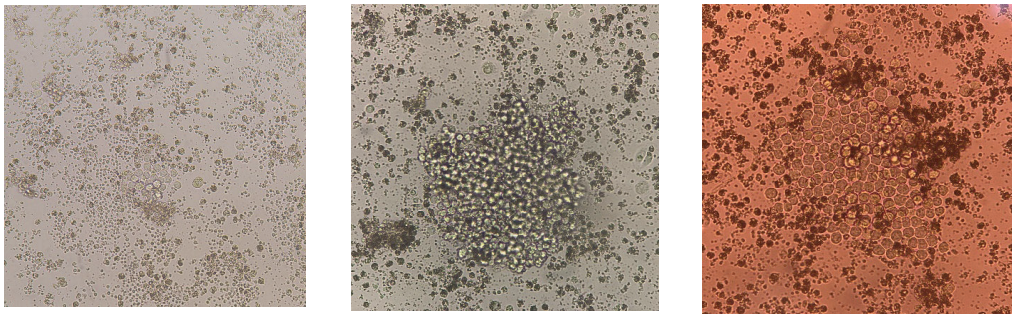
Tế bào Myeloma Sp2/0 sau khi phục hồi được nuôi hoạt hóa lại trong bình T75. Quan sát hằng ngày dưới kính hiển vi quang học sự phát triển của tế bào, sau 3 ngày nuôi cấy nhận thấy các tế bào phát triển bình thường, độ bao phủ đạt 90%, đủ điều kiện để tiến hành dung hợp.

Để tạo tế bào lai sinh kháng thể đơn dòng, tiến hành dung hợp tế bào lympho B và tế bào Myeloma Sp2/0 theo tỷ lệ 1:5 (1 Myeloma: 5 lympho B), nuôi cấy chọn lọc trên môi trường HAT và HT. Tiến hành xác định kết quả dung hợp dựa vào hình ảnh tế bào lai hybridoma thu được ở các thời điểm nuôi cấy khác nhau dưới kính hiển vi soi ngược với độ phóng đại 10 x 20 và đánh dấu những giếng có tế bào lai phát triển. Kết quả dung hợp và hình ảnh tế bào lai được thể hiện ở bảng 1 và hình 3.

Bảng 1. Kết quả lai dung hợp tế bào lympho B và tế bào Myeloma Sp2/0.

Lần lai	Số đĩa ELISA sử dụng	Số giếng nuôi cấy tế bào (96 giếng/đĩa ELISA)	Tổng số giếng có tế bào lai phát triển (n, %)	
1	10	960	875	91,15
2	10	960	892	92,92
3	10	960	886	92,29

Kết quả lai dung hợp 10 dòng tế bào, qua 3 lần lai cho thấy tỷ lệ tế bào lai phát triển chiếm từ 91,15 - 92,92%.



a b c

Hình 3. Các giếng nuôi cấy tế bào lai quan sát sau 3 ngày (a), 6 ngày (b) nuôi cấy trên môi trường HAT và 3 ngày sau khi thay môi trường HT (c) độ phóng đại 10 x 20.

Quan sát kết quả các giếng nuôi cấy sau 3 ngày cho thấy, những tế bào không được dung hợp trong môi trường chọn lọc HAT sẽ chết. Do tế bào myeloma không có khả năng tổng hợp purine trong môi trường HAT có aminoteprin. Sau 6 ngày nuôi, các tế bào lai sống được sẽ mọc thành cụm sát nhau do vừa có khả năng tổng hợp purine trong môi trường HAT có aminoteprin, vừa có khả năng bám dính bề mặt giống tế bào myeloma. Các tế bào không được lai sẽ chết, chỉ còn lại tế bào lai. Sau khi thay môi trường HT, quan sát sau 3 ngày nuôi cấy thấy các cụm tế bào đều phát triển tốt và ổn định.

3. Kết quả kiểm tra khả năng tiết kháng thể đơn dòng của các tế bào lai bằng phương pháp ELISA

Bảng 2. Kết quả so sánh hiệu giá kháng thể của tế bào lai sử dụng kháng nguyên gắn bản NS1 và BL21 (đối chứng).

Tế bào lai	Kháng nguyên gắn bản	
	NS1	BL21
1A2	1,0324	0,3356
2A1	1,3765	0,3905
3D7	0,657	0,657
3F7	0,580	0,387
4A1	0,556	0,090

Kết quả đọc ELISA ở bảng 2 cho thấy, có 5 dòng tế bào tiết kháng thể đơn dòng kháng NS1 cho kết quả OD > 0,5 lần lượt là 1A2, 2A1, 3D7, 3F7 và 4A1 với 2 dòng 1A2 và 2A1 cho kết quả cao nhất. Khi sử dụng kháng nguyên gắn bản *E. coli* BL21 (vật chủ chứa kháng nguyên NS1 tái tổ hợp) tại vị trí giếng khác tương ứng, kết quả đọc ELISA của dòng tế bào 1A2 và 2A1 cho giá trị lần lượt là 0,3356 và 0,3905. Do đó, 2 dòng tế bào này đặc hiệu với kháng nguyên NS1 và không đặc hiệu với kháng nguyên BL21. Ta lựa chọn được giếng chứa tế bào lai 1A2 và 2A1, đem tách dòng tế bào này, nhân lên với lượng lớn để bảo quản trong nitơ lỏng và đem tiêm vào ổ bụng chuột, thu dịch báng có lượng kháng thể cao nhất.

KẾT LUẬN

Từ những kết quả nêu trên cho thấy nghiên cứu đã tạo được 2 dòng tế bào lai 1A2 và 2A1 tiết kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên tái tổ hợp NS1 gộp 4 chủng vi rút Dengue. Kết quả này là tiền đề để triển khai nghiên cứu sản xuất lượng lớn kháng thể đơn dòng kháng NS1 trên chuột.

Lời cảm ơn: Công trình sử dụng kinh phí Đề tài cấp Thành phố Hà Nội, mã số 01C-08/01-2020-3 và trang thiết bị của Phòng Vi sinh, Viện Công nghệ Gen, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fisher R, Lustig Y, Sklan EH, Schwartz E. The role of NS1 protein in the diagnosis of flavivirus infections. *In Viruses*. 2023; 15(2). MDPI. DOI: https://doi.org/10.3390/v15020572.

2. Muller DA, Young PR. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Research*. 2013; 98(2):192-208. DOI: https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.03.008.

3. Tayal A, Kabra SK, Lodha R. Management of dengue: An updated review. *Indian J Pediatr*. 2023; 90(2):168-177. DOI: 10.1007/s12098-022-04394-8. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36574088; PMCID: PMC9793358.

4. G Köhler, C Milstein. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975; 256:495-497.

5. Mitra S, Tomar PC. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *J Genet Eng Biotechnol*. 2021; 19(1):159. DOI: 10.1186/s43141-021-00264-6. PMID: 34661773; PMCID: PMC8521504.

6. Sootichote R, Puangmanee W, Benjathummarak S, Kowaboot S, Yamanaka A, Boonnak K, Ampawong S, Chatchen S, Ramasoota P, Pitaksajjakul P. Potential protective effect of dengue NS1 human monoclonal antibodies against dengue and zika virus infections. *Biomedicines*. 2023; 11(1):227. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines11010227.

7. Crowther JR. Chapter 2: Basic Principles of ELISA. ELISA: Theory and Practice. *Methods in Molecular Biology*. 1995; 42:35-62.

GIÁ TRỊ CỦA CÁC DẤU HIỆU KÍCH THƯỚC, ĐỘ SÂU VÀ TÍN HIỆU TRÊN CHUỖI XUNG T2W CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ TRONG CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT KHỐI U PHẦN MỀM LÀNH TÍNH VÀ ÁC TÍNH

Nguyễn Thị Tâm[1], Hoàng Mai Anh[1], Nguyễn Khắc Hưng[2]*
Phạm Thị Thuỳ Linh[1], Đỗ Mạnh Hà[3], Nguyễn Văn Thi[4], Nguyễn Duy Hùng[1,3]

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của các dấu hiệu kích thước, độ sâu và tín hiệu trên chuỗi xung T2W của cộng hưởng từ (CHT) trong chẩn đoán phân biệt u phần mềm lành tính và ác tính. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 112 bệnh nhân (BN) có chẩn đoán mô bệnh học là u phần mềm (62 lành tính, 50 ác tính). Trên hình ảnh CHT, ba dấu hiệu kích thước (≤ 50mm, > 50 mm), độ sâu (nông hoặc sâu) và tín hiệu trên T2W (đồng nhất hoặc không đồng nhất) được phân tích để xác định khả năng dự đoán tính chất lành tính hay ác tính của tổn thương. ***Kết quả:*** Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy độ kích thước (p = 0,002) và tín hiệu không đồng nhất trên T2W (p = 0,001) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa khối u phần mềm lành tính và ác tính. Độ sâu không phải là một yếu tố độc lập có giá trị trong phân biệt hai nhóm u này (p = 0,307). Sự kết hợp của hai dấu hiệu kích thước và tín hiệu không đồng nhất trên T2W giúp chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính với độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 79%, giá trị dự đoán dương tính 72%, giá trị dự đoán âm tính 74%. ***Kết luận:*** Kích thước và tín hiệu trên chuỗi xung T2W là các dấu hiệu có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính. Sự kết hợp của hai dấu hiệu kích thước và tín hiệu trên T2W giúp chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính với độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 79%, giá trị dự đoán dương tính 72%, giá trị dự đoán âm tính 74%.

Từ khóa: Khối u phần mềm; Kích thước; Độ sâu; Tín hiệu.

[1]Trường Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện Phụ sản Hà Nội
[3]Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức
[4]Bệnh viện K
[*]Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Tâm (nguyenthitam8397@gmail.com)
Ngày nhận bài: 24/8/2023
Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023
http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.484

VALUE OF SIZE, DEPTH, AND SIGNAL ON T2 WEIGHTED IMAGES OF MAGNETIC RESONANCE IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BENIGN AND MALIGNANT SOFT TISSUE TUMORS

Abstract

Objectives: To evaluate the value of size, depth, and signal intensity on T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) in the differential diagnosis of benign and malignant soft tissue tumors. ***Methods:*** A retrospective, cross-sectional descriptive study on 112 patients with histopathological diagnosis of soft tissue tumors (62 benign, 50 malignant). On MRI, three signs of size (≤ 50mm, > 50mm), depth (superficial or deep) and T2-weighted signal (homogeneous or heterogeneous) were analyzed to determine the ability to predict the benign or malignant soft tissue tumor. ***Results:*** Univariate and multivariate analysis showed that size (p = 0.002) and signal heterogeneity on T2W (p = 0.001) were statistically significant different between benign and malignant soft tissue tumors. Depth was not a valuable independent factor in distinguishing these two tumor groups (p = 0.307). The combination of two signs: Size and heterogeneous signal on T2W is useful in differentiating between benign and malignant soft tissue tumors with a sensitivity of 66%, a specificity of 79%, a positive predictive value of 72%, a negative predictive value of 74% and an accuracy of 75%. ***Conclusion:*** The combination of two signs: Size and heterogeneous signal on T2WI is useful in differentiating between benign and malignant soft tissue tumors with a sensitivity of 66%, a specificity of 79%, a positive predictive value of 72%, a negative predictive value of 74%, and an accuracy of 75%.

Keywords: Soft tissue tumor; Size; Depth; Signal intensity.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các khối u phần mềm là nhóm đa dạng các tổn thương phát sinh từ các mô ngoài xương không biểu mô (chủ yếu là trung mô) của cơ thể, bao gồm mỡ, cơ, gân, dây thần kinh ngoại vi, mạch máu và mạch bạch huyết [1]. Các khối u phần mềm lành tính có tỷ lệ mắc cao gấp nhiều lần so với các khối u ác tính, với tỷ lệ mắc bệnh lâm sàng hàng năm được báo cáo là 300/100.000 [1]. Sarcoma phần mềm tương đối hiếm gặp và chỉ chiếm khoảng 1% các loại ung thư [2]. So với khối u lành tính thường chỉ cần theo dõi, các khối u ác tính đòi hỏi phẫu thuật và các phương pháp điều trị khác như xạ trị, hóa trị, điều trị đích… Việc phát hiện chậm trễ sarcoma phần mềm ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả điều trị và

tiên lượng sống của BN, do đó việc chẩn đoán khối u là lành tính hay ác tính là vô cùng quan trọng.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thường được dùng để đánh giá khối u phần mềm bao gồm: Hình ảnh chụp X-quang, siêu âm, cắt lớp vi tính, chụp cắt lớp phát xạ positron, CHT. Trong đó CHT được coi là phương thức được lựa chọn để đánh giá khối u phần mềm [4]. CHT cho phép xác định giải phẫu của khối u, đặc điểm của tổn thương tùy thuộc theo các đặc tính tín hiệu cũng như cho thấy mức độ và mối quan hệ của khối u với các cấu trúc xung quanh. Dù vậy, việc chẩn đoán chính xác mô bệnh học của khối u phần mềm trên CHT là rất khó khăn. Nghiên cứu của Gielen (2004) đưa ra kết quả rằng CHT chỉ giúp dự đoán chính xác kết quả giải phẫu bệnh các khối u phần mềm trong khoảng 50% trường hợp [4].

Khi được các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm đánh giá, CHT cho thấy giá trị tốt hơn trong chẩn đoán, chứng tỏ tầm quan trọng của các chuyên gia trong việc phân biệt các tổn thương lành tính và ác tính [4]. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá giá trị của ba thông số đơn giản trên hình ảnh CHT - kích thước, độ sâu và tín hiệu trên T2W trong chẩn đoán phân biệt tính chất lành tính hay ác tính của khối u phần mềm, giúp cho việc tiếp cận các khối u phần mềm đối với với các bác sĩ không chuyên trở nên dễ dàng hơn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 112 BN có khối u phần mềm lành tính hoặc ác tính.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Được chụp CHT 1.5 Tesla khảo sát khối u phần mềm tại Trung tâm chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức hoặc tại Trung tâm chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện K với các chuỗi xung thường quy từ tháng 9/2022 - 9/2023; BN có mẫu bệnh phẩm tại vùng u được phẫu thuật hoặc sinh thiết tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức hoặc Bệnh viện K và đã có kết quả giải phẫu bệnh là u phần mềm; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN được chẩn đoán là ung thư xương xâm lấn tạo khối phần mềm; các tổn thương di căn mô mềm do ung thư từ các tổ chức khác; BN đã được phẫu thuật/xạ trị trước đó.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

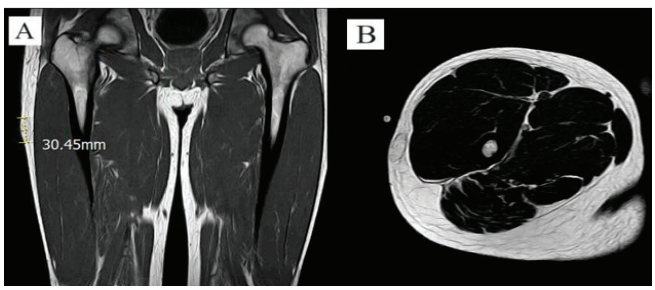
* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* 112 BN được lựa chọn ngẫu nhiên.

** Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:*

Hình ảnh CHT được thực hiện trên máy CHT 1.5 Tesla (Hitachi ECHELON Smart (Hitachi, Japan) và GE SIGNA Pioneer (GE Healthcare, Chicago, IL, USA)). BN được chụp CHT thường quy với ít nhất một chuỗi xung T1W, một chuỗi xung T2W, một chuỗi xung fat-saturated hoặc short tau inversion recovery (STIR) và ít nhất có hai trong ba mặt phẳng (axial/coronal/sagittal). Độ dày lát cắt dao động từ 3 - 5mm. Trường nhìn (FOV) và coil bề mặt (body or surface coils) khác nhau tùy theo kích thước và vị trí của tổn thương. Sau đó chụp tiêm thuốc đối quang từ Gadolium qua đường tĩnh mạch với chuỗi xung T1 sau tiêm trên ít nhất 1 mặt phẳng theo hướng axial/coronal/sagittal.

Để đánh giá các khối u phần mềm dựa trên dữ liệu hình ảnh và mô học, chúng tôi đã sử dụng PACS workstation (hệ thống liên lạc và lưu trữ hình ảnh). Hình ảnh CHT được xem xét hồi cứu bởi hai bác sĩ chẩn đoán hình ảnh với sự đồng thuận (một người có 15 năm kinh nghiệm về CHT cơ xương khớp và người còn lại với 2 năm kinh nghiệm), cả hai đều không được biết trước về kết quả mô bệnh học.

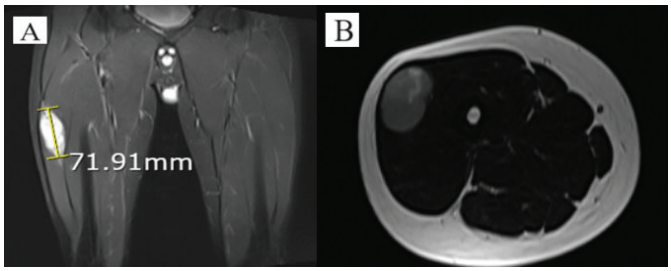
Độ sâu của tổn thương được định nghĩa là nông hay sâu dựa trên mối quan hệ với lớp cân nông dưới da. Kích thước của khối u được đo trên chiều dọc, chiều ngang, chiều trước sau; và được phân thành hai loại: ≤ 50mm và > 50mm [5] dựa trên đường kính tối đa. Các tổn thương có kích thước ≤ 50mm được coi là tổn thương nhỏ và kích thước > 50mm được coi là tổn thương lớn. Tín hiệu của khối u trên trên chuỗi xung T2W được coi là không đồng nhất khi có ít nhất > 30% thể tích khối u có tín hiệu không đồng nhất.



Hình 1. Khối u mỡ lành tính nằm ở phần mềm dưới da mặt ngoài đùi phải.

A. Khối u có kích thước nhỏ (30,45mm);

B. Khối u nằm nông, tăng tín hiệu đồng nhất trên chuỗi xung T2W.



Hình 2. Khối sarcoma bao hoạt dịch nằm ở phần mềm vùng đùi phải.

A. Khối u có kích thước lớn (71,91mm);

B. Khối u nằm sâu, tín hiệu không đồng nhất trên chuỗi xung T2W.

** Xử lý số liệu:*

Phân tích và xử lý số liệu được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Các thông số định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%) và so sánh dựa trên kiểm định chi bình phương (χ^2). Hồi quy đơn biến và hồi quy đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên hệ của các thông số với khả năng phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành hoàn toàn nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, không nhằm mục đích nào khác. Nghiên cứu được sự chấp nhận của Ban lãnh đạo Bệnh viện, Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, Trung tâm chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện K và Trường Đại học Y Hà Nội.

Các thông tin thu thập được hoàn toàn được bảo mật và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu và cam kết không ảnh hưởng đến lợi ích của bất kì cá nhân, tổ chức nào.

Nghiên cứu nhằm mục đích hoàn thiện về chuyên môn trong chẩn đoán và điều trị cho BN u phần mềm, không gây ảnh hưởng, thiệt hại về sức khỏe, tài chính hay bất cứ phương diện nào đối với đối tượng nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Chúng tôi có 112 BN thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu; trong đó, 62 BN u phần mềm lành tính và 50 BN u phần mềm ác tính. Kết quả giải phẫu bệnh được trình bày chi tiết trong Bảng 1. Đối với kết quả giải phẫu bệnh của các khối u phần mềm: U mỡ (lipoma), u máu (hemangioma) và u bao dây thần kinh (schwannoma) là những khối u lành tính thường gặp nhất. Trong khi đó, đối với nhóm ác tính, sarcoma bao hoạt dịch (synovial sarcoma), sarcoma đa dạng không biệt hóa (undifferentiated pleomorphic sarcoma), sarcoma mỡ (liposarcoma) và sarcoma xơ lồi bì (dermatofibrosarcoma protuberans) là những khối u ác tính phổ biến nhất.

Bảng 1. Phân bố giải phẫu bệnh của các khối u phần mềm.

	Giải phẫu bệnh	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Tổng n (%)
Lành tính	Angioleiomyoma	1	0,9	62 (55,4)
	Neurinoma	1	0,9	
	Atypical lipomatous tumor	1	0,9	
	Giant cell tumor of tendon sheath	8	7,1	
	Hemagioma	14	12,5	
	Lipoma	17	15,2	
	Fibrolipoma	1	0,9	
	Collagenous fibroma	1	0,9	
	Neurofibroma	1	0,9	
	Schwannoma	13	11,6	
	Pilotroma	1	0,9	
	Lymphangioma	2	1,8	
	Myxoma	1	0,9	
Ác tính	Alveolar soft part sarcoma	1	0,9	50 (44,6)
	Clear cell sarcoma	1	0,9	
	Dermatofibrosarcoma protuberans	5	4,5	
	Epithelioid sarcoma	2	1,8	
	Lymphoma	1	0,9	
	Liposarcoma	5	4,5	
	Malignant Schwannoma	1	0,9	
	Synovial Sarcoma	10	9,0	
	Leiomyosarcoma	2	1,8	
	Rhabdomyosarcoma	3	2,7	
	Undifferentiated pleomorphic sarcoma	8	7,1	
	Myxofibrosarcoma	4	3,6	
	Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	1	0,9	
	Fibrosarcoma	1	0,9	
	Sarcoma, undifferentiated	5	4,5	

Bảng 2. So sánh về kích thước, độ sâu và tín hiệu trên T2W giữa hai nhóm u phần mềm lành tính và ác tính.

Thông số		Lành tính	Ác tính	p
Kích thước (mm)	50	31	11	0,002*
	> 50	31	39	
Độ sâu	Nông	35	33	0,304
	Sâu	27	17	
Tín hiệu trên T2W	Đồng nhất	38	14	0,001*
	Không đồng nhất	24	36	
Tổng		62	50	

** Giá trị có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.*

Kích thước, độ sâu và tín hiệu của 112 khối u phần mềm được trình bày trong bảng 2. Chúng tôi nhận thấy rằng trong các khối u lành tính có đến một nửa là tổn thương nhỏ. Trong khi đó đối với các khối u ác tính, chỉ có 22% tổn thương nhỏ, còn lại đến 78% là tổn thương lớn. Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước lớn của khối u và tính chất ác tính của tổn thương với giá trị p = 0,002.

Về độ sâu của tổn thương, 35/62 khối u lành tính nằm ở bề mặt (56%), trong khi đó cũng có 33/50 khối u ác tính nằm ở bề mặt (66%). Sự khác biệt về độ sâu giữa nhóm lành tính và ác tính là không có ý nghĩa thống kê với giá trị p = 0,304.

Cuối cùng, đối với tín hiệu của khối u trên T2W, các khối u lành tính có tỷ lệ tín hiệu đồng nhất là 38/62 (61%) còn với các khối u ác tính, tỷ lệ này chỉ chiếm 14/50 (28%). Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với giá trị p = 0,001.

Các khối u phần mềm tương đối thường gặp trong thực hành lâm sàng, tuy nhiên chúng vẫn gây ra thách thức đáng kể trong chẩn đoán lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. CHT vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán hình ảnh khối u phần mềm [3]. Tuy nhiên, khả năng phân biệt khối u lành tính và ác tính của CHT là rất khác nhau trong nhiều nghiên cứu.

Rõ ràng, việc đánh giá khối u phần mềm trên hình ảnh CHT được thực hiện bởi các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh

có kinh nghiệm mang lại kết quả tốt hơn [4]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, những bác sĩ tiếp cận ban đầu lại thường không phải là chuyên gia về u phần mềm, vì thế nên chúng tôi chỉ chọn ba thông số: Kích thước, độ sâu và tín hiệu trên T2W để thực hiện nghiên cứu, và hai trong số đó (kích thước và tín hiệu) là những thông số có giá trị trong chẩn đoán phân biệt hai nhóm lành tính và ác tính.

Kích thước của các khối u ác tính tại thời điểm phát hiện lớn hơn đáng kể so với các tổn thương lành tính. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Gruber (2016) [6]. Nguyên nhân dẫn đến các khối u ác tính thường có kích thước lớn hơn các khối u lành tính là do thời gian nhân đôi (thời gian cần thiết để một tế bào hoàn thành một chu kỳ phân chia và tạo ra 2 tế bào mới) của các tế bào ung thư, đặc biệt là những tế bào có nguồn gốc từ tủy xương hay hệ bạch huyết ngắn hơn nhiều so với các tế bào bình thường. Bên cạnh đó, các tế bào ung thư thường có tỷ lệ tế bào ở pha G0 (pha nghỉ) ít hơn. Tế bào u ban đầu tăng sinh theo quy luật hàm số mũ sau đó đạt đến giới hạn khi số tế bào chết đi gần như tương đương với số tế bào mới sinh ra. Ngoài sự cấp máu từ các mạch máu tăng sinh, sự phát triển tại chỗ của khối u ác tính còn được tăng cường bởi các enzyme (như enzyme tiêu protein), có vai trò phá hủy mô xung quanh. Khi số lượng tế bào ung thư tăng lên, thì các tế bào ung thư này có thể sản sinh các yếu tố hình thành mạch, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), thúc đẩy sự phát triển của bệnh.

Về tín hiệu của khối u, các khối u ác tính cho thấy tỷ lệ tín hiệu không đồng nhất cao hơn hẳn so với nhóm lành tính (61% so với 28%), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Gruber (2017) [7]. Do các tế bào ác tính phát triển nhanh, đòi hỏi nguồn cung cấp lớn, khối u ác tính thường có sự tăng sinh mạch máu. Những vùng u không được cấp máu đầy đủ sẽ dẫn đến hoại tử, thoái hóa dạng nang,… điều này thường dẫn đến tín hiệu không đồng nhất của các khối u ác tính [8].

Độ sâu không được coi là một yếu tố độc lập có giá trị trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính, điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Gruber [7], vì dù các khối u ác tính thường có xu hướng phát triển sâu hơn, nhưng các khối u lành tính cũng có những loại nằm ở sâu, ví dụ như u mỡ lành tính (lipoma) hay deep fibromatoses.

Bảng 3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của dấu hiệu kích thước trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính.

	Ác tính	Lành tính	Tổng
Kích thước lớn	39	31	70
Kích thước nhỏ	11	31	42
Tổng	50	62	

Độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 50%, giá trị dự đoán dương tính 56%, giá trị dự đoán âm tính 74%.

Bảng 4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính của dấu hiệu tín hiệu trên chuỗi xung T2W trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính.

	Ác tính	Lành tính	Tổng
Tín hiệu đồng nhất	36	24	60
Tín hiệu không đồng nhất	14	38	52
Tổng	50	62	

Độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 50%, giá trị dự đoán dương tính 56%, giá trị dự đoán âm tính 74%.

Bảng 5. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính khi kết hợp dấu hiệu kích thước và tín hiệu trên chuỗi xung T2W trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính.

	Ác tính	Lành tính	Tổng
Kích thước lớn + tín hiệu không đồng nhất	33	13	46
Còn lại	17	49	66
Tổng	50	62	

Độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 50%, giá trị dự đoán dương tính 56%, giá trị dự đoán âm tính 74%.

Phân tích riêng từng dấu hiệu có ý nghĩa cho thấy cả kích thước lớn và tín hiệu không đồng nhất trên chuỗi xung T2W đều có độ nhạy tốt trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính (78% và 72%), nhưng độ đặc hiệu chưa cao (50% và 61%). Sự kết hợp cả hai dấu hiệu này làm tăng độ đặc hiệu của chẩn đoán lên 79%, độ nhạy còn 66% và các giá trị dự đoán dương tính và âm tính cũng ở mức tốt là 72% và 74%.

KẾT LUẬN

Kích thước và tín hiệu trên chuỗi xung T2W là các dấu hiệu có ý nghĩa trong chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính. Sự kết hợp của hai dấu hiệu kích thước và tín hiệu trên T2W giúp chẩn đoán phân biệt khối u phần mềm lành tính và ác tính với độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 79%, giá trị dự đoán dương tính 72%, giá trị dự đoán âm tính 74%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goldblum JR, Weiss SW, and Folpe AL. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors e-book. *Elsevier Health Sciences*. 2013.

2. Toro JR, Travis LB, Wu HJ and associates. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. 2006; 119(12):2922-2930.

3. Kransdorf MJ and Murphy MD. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: A current perspective. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175(3):575-587.

4. Gielen JLMA, De Schepper AM, Vanhoenacker F, et al. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol*. 2004; 14(12):2320-2330.

5. Kransdorf MJ. Benign soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of specific diagnoses by age, sex, and location. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164(2):395-402.

6. Grimer RJ. Size matters for sarcomas!. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006; 88(6):519-524.

7. Gruber L, Gruber H, Luger AK and associates. Diagnostic hierarchy of radiological features in soft tissue tumours and proposition of a simple diagnostic algorithm to estimate malignant potential of an unknown mass. *Eur J Radiol*. 2017; 95:102-110.

8. Gruber L, Loizides A, Ostermann L, et al. Does size reliably predict malignancy in soft tissue tumours?. *Eur Radiol.* 2016; 26(12):4640-4648.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG CỦA TỶ LỆ NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG CÓ GÃY XƯƠNG ĐÙI

Nguyễn Trung Kiên[1], Nguyễn Quang Huy[1], Trần Quốc Việt[2]
Lê Đăng Mạnh[1], Nguyễn Đắc Khôi[1], Phạm Văn Công[1]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và xác định giá trị tiên lượng tử vong của tỷ lệ neutrophil/lymphocyte (NLR) ở bệnh nhân (BN) đa chấn thương. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc 44 BN đa chấn thương điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2020 - 3/2023. Đánh giá ý thức theo thang điểm Glasgow, độ nặng tổn thương theo thang điểm ISS. Tính NLR thời điểm nhập viện. ***Kết quả:*** BN đa chấn thương chủ yếu là nam giới (81,82%) ở độ tuổi 23 - 61, nguyên nhân chủ yếu do tai nạn giao thông (86,36%). Điểm GCS nhập viện có giá trị cao hơn ở nhóm sống so với nhóm tử vong. Điểm ISS và NLR nhập viện có giá trị thấp hơn ở nhóm sống so với nhóm tử vong. Giá trị NLR thời điểm nhập viện có giá trị tiên lượng tử vong BN đa chấn thương mức độ vừa với p = 0,037 và AUC = 0,69, điểm cắt tại giá trị NLR T_0 = 7,02 có độ nhạy Se = 0,667 và độ đặc hiệu Sp = 0,706. ***Kết luận:*** BN đa chấn thương phần lớn là nam giới, trong độ tuổi lao động, tai nạn giao thông là nguyên nhân chủ yếu. Giá trị NLR thời điểm nhập viện có ý nghĩa tiên lượng tử vong ở BN đa chấn thương.

Từ khóa: Đa chấn thương; Tỷ lệ neutrophil/lymphocyte.

THE MORTALITY PROGNOSTIC VALUE OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO IN POLYTRAUMA PATIENTS

Abstract

Objectives: To describe clinical characteristics and assess the mortality prognostic value of the neutrophil/lymphocyte ratio in polytrauma patients.

[1]Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y
[2]Bệnh viện Quân y 175
***Tác giả liên hệ: Phạm Văn Công (phamcongbsqy103@gmail.com)**
Ngày nhận bài: 15/9/2023
Ngày được chấp nhận đăng: 23/11/2023
http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.520

Methods: A prospective, descriptive, longitudinal study on 44 polytrauma patients who were treated at Military Hospital 103 from 01/2020 to 3/2023. The level of consciousness was evaluated according to the Glasgow coma scale, and the injury severity was evaluated using the ISS scale. The neutrophil-lymphocyte ratio was calculated at the time of admission. ***Results:*** The majority of polytrauma patients were male (81.82%), aged between 23 and 61, with the main cause being traffic accidents (86.36%). GCS scores were higher in the survival group compared to the deceased group. ISS and NLR T_0 scores were lower in the survival group compared to the deceased group. At the time of admission, the NLR value had a prognostic value for polytrauma patient mortality at a moderate level, with p = 0.037 and AUC = 0.69. The cut-off value of NLR at T_0 was 7.02, with the sensitivity (Se) and specificity (Sp) values being 0.667 and 0.706, respectively. ***Conclusion:*** Most polytrauma patients were male, of working age, with traffic accidents being the leading cause. The NLR value at the time of admission had a significant prognostic value for mortality in polytrauma patients.

Keywords: Polytrauma; Neutrophil/lymphocyte ratio.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa chấn thương là nguyên nhân nguy hiểm hàng đầu gây bệnh và tử vong trên thế giới. Đa chấn thương là khái niệm khi BN có từ hai tổn thương nặng trở lên ở các vùng hoặc hệ thống cơ quan khác nhau; trong đó, có ít nhất một tổn thương hoặc kết hợp các tổn thương đe dọa tính mạng. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị trong nhiều thập kỷ qua nhưng tỷ lệ tử vong và tàn phế của BN đa chấn thương vẫn còn ở mức cao.

Một số yếu tố tiên lượng được phát triển để dự đoán kết quả hồi phục và tỷ lệ tử vong ở những BN đa chấn thương như: Thang điểm ISS, MGAP, TRISS... Hầu hết các thang điểm này dựa vào các chỉ tiêu lâm sàng đơn giản như tuổi, cơ chế chấn thương, chỉ số huyết áp, điểm Glasgow... để đưa ra dự đoán, đã chứng minh được giá trị trong tiên lượng BN đa chấn thương [1]. Tuy nhiên, các yếu tố lâm sàng này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố chủ quan do người đánh giá, người cung cấp thông tin hoặc ở những BN bị tai nạn mà không có thân nhân cung cấp thông tin cần thiết. Trong khi đó, tỷ lệ bạch cầu trung tính trên bạch cầu lympho là một chỉ số khách quan, có thể thực hiện nhanh chóng, chi phí thấp và có thể thực hiện nhiều thời điểm, phản ánh đáp ứng của cơ thể với bệnh tật, tổn thương

càng nặng thì đáp ứng càng mạnh mẽ và chỉ số này càng tăng cao [2]. Theo đó, NLR đã được đề xuất như một yếu tố dự đoán kết cục ở BN đa chấn thương và có thể kết hợp cùng với các thang điểm trên. Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu cụ thể về giá trị của chỉ số NLR trong tiên lượng BN đa chấn thương. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Tìm hiểu giá trị tiên lượng tử vong của tỷ lệ neutrophil/ lymphocyte ở BN đa chấn thương*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

44 BN được chẩn đoán đa chấn thương điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2020 - 3/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN ≥ 16 tuổi; BN được chẩn đoán đa chấn thương theo tiêu chuẩn của Hội nghị đồng thuận Berlin năm 2014 [3]; BN có trên hai tổn thương nặng ở hai hệ thống cơ quan khác nhau trở lên có điểm tổn thương rút gọn AIS ≥ 3 và có ít nhất một trong các điều kiện bổ sung sau: (1) Tụt huyết áp (huyết áp tâm thu ≤ 90mmHg), (2) hôn mê (thang điểm Glasgow [GCS] ≤ 8), (3) nhiễm toan (BE ≤ -6,0), (4) rối loạn đông máu (aPTT ≥ 50 giây hoặc INR ≥ 1,4), (5) tuổi ≥ 70; lựa chọn BN đa chấn thương gồm có chấn thương sọ não và gãy xương đùi.

Bảng 1. Thang điểm tổn thương rút gọn AIS - 2005.

Điểm	Tổn thương
1	Tổn thương nhỏ
2	Tổn thương trung bình
3	Tổn thương nặng không đe dọa đến tính mạng
4	Tổn thương nặng đe dọa tính mạng, vẫn có khả năng sống
5	Tổn thương nặng đe dọa tính mạng, khó có khả năng sống
6	Tổn thương không thể sống sót

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN nhập viện quá 24 giờ sau khi chấn thương hoặc đã được điều trị tại tuyến trước > 12 giờ kể từ khi chấn thương; BN ngừng tim trước viện; phụ nữ có thai, có bệnh lý mạn tính; BN hoặc người nhà BN từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, theo dõi dọc.

BN đa chấn thương được đánh giá tổn thương các hệ thống cơ quan theo thang điểm tổn thương rút gọn AIS, đánh giá mức độ nặng tổn thương theo thang điểm ISS, điểm Glasgow, được hoàn thành các xét nghiệm cấp cứu trong vòng 1 giờ sau khi vào khoa.

Các BN hôn mê (GCS $\leq$ 8 điểm) được thông khí kiểm soát thể tích (VT = 8 mL/kg, tần số thở 16 - 20 lần/phút, PEEP 5 - 10 cmH_2O, tỷ lệ I:E là 1:2, FiO_2 40%), điều chỉnh các thông số để giữ áp lực CO_2 cuối thì thở ra $EtCO_2$ trong phạm vi 35 - 45 mmHg, PaO_2 khí máu động mạch 80 - 100 mmHg.

BN được điều trị hồi sức theo hướng dẫn của Hội nghị đồng thuận Berlin 2014 về đa chấn thương [3], dùng vận mạch (noradrenalin, adrenalin…) và truyền dịch để giữ huyết áp trung bình $\geq$ 65 mmHg - đảm bảo tưới máu tạng, chống phù não (BN có CTSN) tích cực bằng muối ưu trương 3%, cầm máu, dùng kháng sinh, thuốc giảm đau và an thần (khi có chỉ định). Dinh dưỡng: 25 - 35 kcal/kg/ngày, cho ăn sớm sau chấn thương nếu không có chống chỉ định.

Các mốc thời điểm nghiên cứu: T_0 (thời điểm nhập Khoa Hồi sức), T_1 (giờ thứ 24 sau vào viện), T_2 (giờ thứ 48 sau vào viện). Đánh giá kết cục các BN sau 28 ngày nhập viện.

** Nội dung nghiên cứu:*

Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu: Tuổi (năm), giới tính (nam/nữ), nguyên nhân chấn thương, tỷ lệ tử vong, đặc điểm phẫu thuật…

Mối liên quan giữa điểm GCS (thấp nhất), điểm ISS (cao nhất), điểm phản xạ đồng tử (PRS) (cao nhất) ở 2 nhóm sống và tử vong, đặc điểm rối loạn đông máu ban đầu, tương quan giữa nồng độ lactate máu động mạch với kết cục tử vong ở BN đa chấn thương.

Xét nghiệm công thức máu, tính NLR và tương quan giữa NLR lúc nhập viện với kết cục tử vong.

** Xử lý số liệu:*

Số liệu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu được mã hóa. Sử dụng thống kê mô tả cho biến định tính bằng tỷ lệ %. So sánh sự khác biệt hai biến định tính bằng kiểm định khi bình phương (χ^2).

Test χ^2 pearson được dùng để đánh giá phân bố của các tỷ lệ giữa các nhóm.

Các tham số có ý nghĩa thống kê sẽ được dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và tính diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve - AUC).

Xác định điểm cắt để có độ nhạy (Se) và độ đặc hiệu (Sp) cao nhất bằng

chỉ số J (Youden Index): J = max (Se + Sp - 1).

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả BN trong nghiên cứu đều được giải thích và được sự đồng ý của thân nhân. BN được dấu tên. Là nghiên cứu phân tích không ảnh hưởng đến kết quả chẩn đoán, điều trị và chi phí của người bệnh và bảo hiểm y tế.

Biến số chính của bài báo là chỉ số NLR được tính bằng số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính chia cho bạch cầu lympho, nằm trong xét nghiệm công thức máu, đây là xét nghiệm thường quy ở BN đa chấn thương để phục vụ chẩn đoán và điều tri, được bảo hiểm y tế chi trả. Nghiên cứu không ảnh hưởng đến lợi ích của bất kỳ cá nhân, tổ chức nào.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mức độ nặng

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	>16 - 40	19	43,18
	41 - 59	15	34,1
	≥ 60	10	22,71
	Tuổi trung bình	42,8 ± 19,69	
Giới tính	Nam	36	81,82
	Nữ	8	18,18
Nguyên nhân chấn thương	Tai nạn giao thông	38	86,36
	Ngã cao	4	9,09
	Khác	2	4,55
Phẫu thuật sọ não	Có	23	52,27
	Không	21	47,73
Phẫu thuật xương đùi	Có	24	54,54
	Không	20	45,46
Kết cục	Sống	27	61,36
	Tử vong	17	38,64

BN đa chấn thương trong nghiên cứu nằm trong độ tuổi lao động, tuổi trung bình là 42,8 ± 19,69 tuổi. Thấp nhất là 17 tuổi, cao nhất là 84 tuổi. Đa số là nam giới (81,82%).

Nguyên nhân chủ yếu gây đa chấn thương là tai nạn giao thông (86,36%). Tỷ lệ tử vong do đa chấn thương ở BN nhập viện là 38,64%.

Bảng 2. Điểm Glasgow, điểm ISS và điểm phản xạ đồng tử ở nhóm sống và nhóm tử vong (n = 44).

Thang điểm \ Nhóm bệnh		Nhóm sống ($n_1 = 27$)	Nhóm tử vong ($n_2 = 17$)	p
GCS trung vị		8 (7;10)	6 (4;6,5)	< 0,001
ISS trung vị		17 (14;23)	37 (32;41,5)	< 0,001
PRS	0	21	10	> 0,05
	1	4	1	
	2	2	6	

Nhóm tử vong có giá trị điểm GCS thấp hơn và điểm ISS cao hơn nhóm sống sót có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

Bảng 3. Tỷ lệ rối loạn đông máu ở BN đa chấn thương (n = 44).

Nhóm BN \ Giá trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
PT > 14s	16	36,36
aPTT > 40s	7	15,9
TC < 150 G/L	15	34,09

Đa số BN rối loạn đông máu khi vào viện có bất thường về PT (PT > 14s), chiếm 36,36%. Tiếp theo sau là 15 trường hợp TC thấp chiếm tỷ lệ 34,09% và 7 BN aPTT kéo dài chiếm 15,9%.

** Liên quan giữa nồng độ lactate huyết thanh thời điểm nhập viện với kết cục đa chấn thương:*

Giá trị nồng độ lactate T_0 (mmol/L) của nhóm sống (n = 27) và nhóm tử vong (n = 17) lần lượt là 2,7 (1,8;5,1) và 4,4 (3,3;7,35) với p = 0,016. Nồng độ lactate máu lúc nhập viện có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong là có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

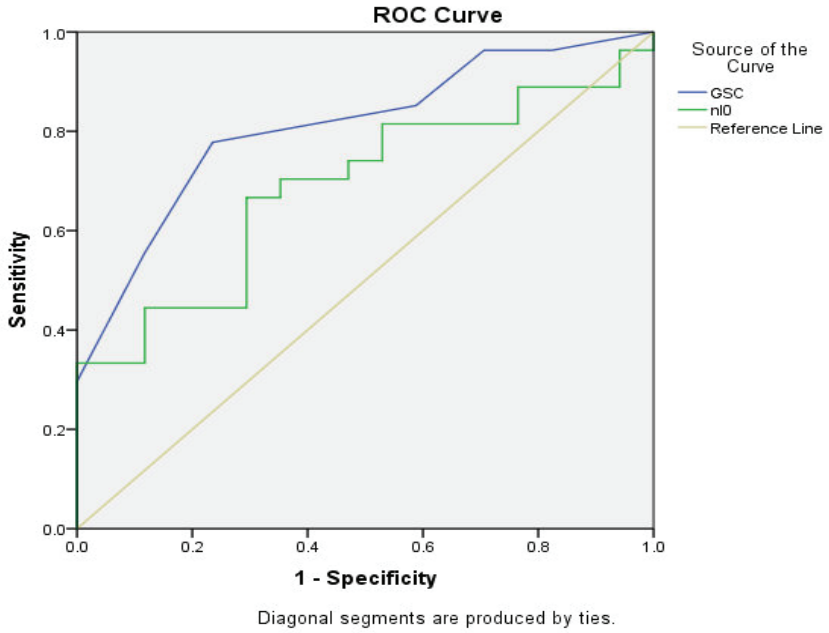
2. Giá trị tiên lượng tử vong của chỉ số NLR T_0 và GCS

Bảng 4. Sự biến đổi NLR theo thời gian ở nhóm sống và nhóm tử vong.

Thời điểm (n_1;n_2)	Kết cục BN		p
	Sống sót	Tử vong	
T_0 (27;17)	6,01 (3,02;8,62)	7,78 (5,87;15,68)	0,037
T_1 (27;17)	10,50 (7,89;14,84)	14,18 (9,02;20,07)	0,094
T_2 (27;17)	6,50 (3,95;17,13)	9,38 (7,60;15,99)	0,141

(n_1: Số lượng BN nhóm sống sót. n_2: Số lượng BN nhóm tử vong).

Tỷ lệ N/L tại thời điểm T_0 của nhóm sống và nhóm tử vong khác nhau có ý nghĩa thống kê với p = 0,037. Các thời điểm T_1 và T_2 khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



Hình 1. Đường cong ROC tiên lượng tử vong.

Bảng 5. Diện tích dưới đường cong các yếu tố tiên lượng tử vong.

Chỉ số	AUC	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	p
NLR T_0	0,688	7,02	66,7	70,6	< 0,01
GCS	0,809	6,5	77,8	76,5	< 0,01

Các chỉ số NLR thời điểm T_0, GCS đều có giá trị tiên lượng tử vong ở BN đa chấn thương (có chấn thương sọ não và gãy xương đùi) với p < 0,01, diện tích dưới đường cong lần lượt 0,688 và 0,809.

Chỉ số NLR thời điểm vào viện tiên lượng tử vong điểm cut-off = 7,02 có độ nhạy 66,7% và độ đặc hiệu 70,6%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và mức độ nặng của BN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên 44 BN đa chấn thương có độ tuổi trung bình 42,8 ± 19,69. Nhóm BN nam chiếm 81,82%, hầu hết trong độ tuổi lao động. Có đến 86,36% tổng số BN trong nghiên cứu bị đa chấn thương do tai nạn giao thông. Khá tương đồng với nghiên cứu của Tôn Thanh Trà và CS (2016) trên 409 BN sốc chấn thương cũng cho thấy kết quả tương tự với tỷ lệ nam giới chiếm 80% và độ tuổi trung bình là 37,2 [4]. Kết quả này do nam giới trẻ là nhóm đối tượng lao động chính, trong đó các công việc lao động có cường độ mạnh với nguy cơ xảy ra tai nạn cao hơn; ngoài ra, nam giới chiếm tỷ lệ cao trong tai nạn giao thông và liên quan đến vấn đề sử dụng rượu bia khi tham gia giao thông...

Tỷ lệ sống sót tại thời điểm 1 tháng sau nhập viện điều trị ở nhóm BN nghiên cứu là 61,36%, tỷ lệ tử vong là 38,64% (đối tượng BN nghiên cứu đã được loại bỏ các trường hợp tử vong trước 24 giờ đầu sau nhập viện). Nghiên cứu của Sauaia A và CS trên 289 BN đa chấn thương cho thấy tỷ lệ tử vong là 20%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [5]. Sự khác biệt này do nhiều nguyên nhân: Số lượng BN nghiên cứu lớn, các bước sơ cứu tại địa điểm xảy ra tai nạn, công tác vận chuyển BN, năng lực của bác sĩ, bệnh viện và sự phối hợp giữa các khoa cấp cứu, hồi sức, ngoại khoa...

Điểm Glasgow trung vị của nhóm sống là 8 (7;10) cao hơn nhóm tử vong là 6 (4;6,5), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (*Bảng 2*). Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của Chen và CS trên nhóm BN CTSN nặng, trong tổng số 688 BN CTSN nặng

được nghiên cứu kéo dài từ tháng 01/2007 - 4/2012, nhóm sống có điểm Glasgow trung bình là 6,6 ± 1,4; nhóm tử vong là 4,8 ± 1,55 [6], sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê.

Điểm ISS, nhóm sống là 17 (14;23); nhóm tử vong là 37 (32;41,5). Sự khác biệt giữa hai nhóm là có ý nghĩa thống kê với p < 0,001 (*Bảng 2*). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Trường Giang trên 532 BN đa chấn thương điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn từ 2001 - 2006, ISS trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 26,6 ± 7,7. Trung bình điểm ISS của nhóm sống là 23,8 ± 4,8; trung bình ISS của nhóm tử vong là 35,5 ± 8,5 [7], sự khác biệt của hai nhóm trong nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Rối loạn đông máu là vấn đề thường gặp ở BN chấn thương nặng, sốc chấn thương. Rối loạn đông máu được lý giải trước đây là do tình trạng mất máu kèm các yếu tố đông máu, tình trạng toan máu do thiếu oxy làm bất hoạt các yếu tố đông máu, tổn thương mô sản sinh ra các chất làm giảm chức năng tiểu cầu, tình trạng pha loãng máu do sử dụng dịch truyền. Các xét nghiệm aPTT, PT (INR) và fibrinogen đủ để đánh giá một cách cơ bản tình trạng rối loạn đông máu lúc nhập viện. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, tại thời điểm vào khoa hồi sức, 16 BN (36,36%) có PT > 14s và 7 BN có aPTT ≥ 40s chiếm tỷ lệ 15,9% (*Bảng 3*). Theo Baiqiang Li và CS, rối loạn đông máu xảy ra ở 25% BN chấn thương nặng trong giai đoạn đầu và tỷ lệ tử vong ở nhóm này tăng gấp 4 lần so với nhóm không có rối loạn đông máu [8].

Lactate là sản phẩm của chuyên hóa kỵ khí, phản ánh tình trạng thiếu oxy mô. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ lactate máu lúc nhập viện cao hơn có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 ở nhóm tử vong so với nhóm sống. Nghiên cứu của Lamichhane P (2011) ở Nepal trên 52 BN đa chấn thương cho thấy nồng độ lactate tại thời điểm nhập viện vừa có giá trị tiên lượng mức độ nặng vừa tiên lượng khả năng tử vong nội viện [9].

2. Giá trị tiên lượng tử vong của NLR thời điểm nhập viện ở BN đa chấn thương

NLR tại thời điểm T_1 và T_2 khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống với nhóm tử vong với p > 0,05. Điều này có thể lý giải do tác động của điều trị hồi sức tích cực cũng như các can thiệp phẫu thuật lên BN gây ra những biến đổi trong cơ thể ảnh hưởng tới giá trị NLR.

NLR tại thời điểm T_0 có khả năng tiên lượng kết cục của BN đa chấn thương mức độ vừa với p = 0,037 < 0,05 và AUC = 0,69. Với điểm cắt tại giá trị

NLR T_0 = 7,02 vì có chỉ số J cao nhất (J = 0,373) với độ nhạy Se = 0,667 và độ đặc hiệu Sp = 0,706 (*Bảng 6*).

Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Soulairman ES và CS từ tháng 7/2017 - 11/2017 trên 566 BN đa chấn thương: NLR tại thời điểm T_0 có khả năng tiên lượng kết cục của BN mức độ vừa với AUC = 0,63. Điểm cắt của NLR tại thời điểm T_0 giúp tiên lượng tốt nhất cho nguy cơ tử vong của nghiên cứu này là tại NLR T_0 = 4 với độ nhạy Se = 0,70, độ đặc hiệu Sp = 0,56. Có sự khác nhau ở vị trí điểm cắt có thể do nhiều nguyên nhân gây nên. Đối tượng của hai nghiên cứu có điểm khác nhau. Trong khi nghiên cứu của Soulairman là tất cả BN đa chấn thương thì trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ tập trung vào đối tượng đa chấn thương có CTSN và gãy xương đùi. Đây đều là hai chấn thương nặng, CTSN ảnh hưởng lớn đến khả năng tử vong của BN, trong khi đó gãy xương đùi kéo dài thời gian nằm viện của BN. Sự khác biệt về điều kiện cấp cứu điều trị trong hai trung tâm, chủng tộc của hai nghiên cứu, cỡ mẫu... cũng tạo nên sự khác biệt [10].

Kết quả cũng khá tương tự ở nghiên của tác giả Chen và CS từ tháng 01/2007 - 4/2012 trên nhóm 688 BN CTSN nặng, NLR tại thời điểm T_0 có khả năng tiên lượng kết cục BN mức độ khá tốt với AUC = 0,704 và $p < 0,05$. Điểm cắt của NLR T_0 có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong của nghiên cứu là NLR T_0 = 16,23 với độ nhạy Se = 0,6 và độ đặc hiệu Sp = 0,73 [6]. Điểm cắt của nghiên cứu rất cao. Sự khác biệt này do nhiều nguyên nhân. Thứ nhất là do đối tượng mẫu, nghiên cứu của Chen và CS tập trung vào các trường hợp CTSN nặng, còn nghiên cứu của chúng tôi đề cập tới đối tượng đa chấn thương có CTSN và gãy xương đùi. Vì theo phân tích trong nghiên cứu của Jinghong Xu và CS trên 335 BN cần điều trị ICU thấy NLR có khả năng dự đoán tốt hơn về tỷ lệ tử vong của BN CTSN so với những người bị chấn thương (AUC 0,725 so với p = 0,681) [2]. Thứ hai là thời điểm đánh giá tử vong của hai nghiên cứu cũng có sự khác biệt, nghiên cứu của Chen và CS đánh giá sau 1 năm điều trị, còn chúng tôi quan sát sau 1 tháng. Thứ ba là sự khác biệt lớn về cỡ mẫu trong nghiên cứu…

KẾT LUẬN

BN đa chấn thương chủ yếu là nam giới, trong độ tuổi lao động, tai nạn giao thông là nguyên nhân chủ yếu gây ra đa chấn thương. Điểm Glasgow cao hơn và điểm ISS thấp hơn ở nhóm BN đa chấn thương sống sót so với nhóm BN tử vong, trong khi điểm phản xạ đồng tử không có sự khác biệt giữa

2 nhóm này. NLR thời điểm nhập viện ở nhóm BN tử vong cao hơn so với nhóm sống. NLR thời điểm nhập viện có ý nghĩa tiên lượng tử vong ở BN đa chấn thương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S Yousefzadeh-Chabok, M Hosseinpour, L Kouchakinejad-Eramsadati, et al. Comparison of revised trauma score, injury severity score and trauma and injury severity score for mortality prediction in elderly trauma patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016; 22(6):536-540.

2. H Fouladseresht, S Bolandparvaz, HR Abbasi, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio at the time of admission: A new prognostic indicator for hospital mortality of trauma patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021; 20(1):33-45.

3. HC Pape, R Lefering, N Butcher, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014; 77(5):780-786.

4. Phạm Thị Ngọc Thảo, Tôn Thanh Trà, Lê Minh Khôi. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và một số kết quả cận lâm sàng của bệnh nhân sốc chấn thương vào Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Chợ rẫy. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2016.

5. A Sauaia, FA Moore, EE Moore, et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma.* 1995; 38(2):185-193.

6. W Chen, J Yang, B Li, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a novel predictor of outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2018; 33(1):e53-e59.

7. Nguyễn Trường Giang. Nghiên cứu giá trị của bảng điểm RTS, ISS, NISS trong phân loại, tiên lượng và điều trị bệnh nhân đa chấn thương. *Luận án Tiến sĩ Y học*. 2007.

8. A Cap, BJ Hunt. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015; 70 Suppl 1:96-101, e32-e34.

9. Lamichhanep B, Shrestha S, Banskota B, et al. Serum Lactate: An indicator of morbidity and mortality in polytrauma and multi-trauma patients. *Nepal Orthpaedic Association Journal* 2011; 2(1):7-13.

10. SE Soulaiman, D Dopa, AT Raad, et al. Cohort retrospective study: The neutrophil to lymphocyte ratio as an independent predictor of outcomes at the presentation of the multi-trauma patient. *Int J Emerg Med.* 2020; 13(1):5.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU CỦA PHƯƠNG PHÁP PHÂN LY THẦN KINH TẠNG TRONG ĐAU BỤNG TRÊN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Quốc Đạt[1], Bùi Văn Giang[2], Tống Ngọc Tiến[3]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả giảm đau của phương pháp phân ly thần kinh tạng trong đau bụng trên. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu can thiệp so sánh trước sau trên 45 bệnh nhân (BN) ung thư bị đau bụng trên với VAS ≥ 7 điểm và đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn. Phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng từ tháng 3/2022 - 8/2023 tại Bệnh viện K. ***Kết quả:*** 45 BN gồm 20 nam và 25 nữ, độ tuổi trung bình là 62,1 ± 10,9. Trước can thiệp BN đều đau nhiều và dữ dội với VAS ≥ 7 điểm. Sau can thiệp 01 tuần, tất cả các BN đều đạt mức giảm đau như kì vọng, trong đó, 40/45 BN đạt hiệu quả tốt và 5/45 BN đạt hiệu quả trung bình. Hiệu quả được duy trì sau 01 tháng. Tai biến hay gặp là hạ huyết áp tư thế (13,3%) và say rượu (13,3%). Không gặp trường hợp nào có biến chứng nghiêm trọng. ***Kết luận:*** Kết quả cho thấy kỹ thuật phân ly thần kinh tạng bằng cồn tuyệt đối dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính (CLVT) hoặc chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) là phương pháp can thiệp có hiệu quả và tương đối an toàn đối với đau dai dẳng vùng bụng trên. Sử dụng CLVT hay DSA hướng dẫn đều mang lại kết quả khả quan, lựa chọn phụ thuộc vào điều kiện sẵn có.

Từ khoá: Phân ly thần kinh tạng; Thang điểm VAS; Đau bụng trên.

EVALUATION OF THE PAIN RELIEF EFFECTIVENESS OF SPLANCHNIC NERVE NEUROLYSIS IN UPPER ABDOMINAL PAIN AT NATIONAL CANCER HOSPITAL.

Abstract

Objectives: To evaluate the pain relief effectiveness of splanchnic nerve neurolysis in upper abdominal pain. ***Methods:*** A comparative intervention study

[1]Trung tâm chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện K

[2]Đại học VinUni

[3]Đại học Y Hà Nội

***Tác giả liên hệ: Nguyễn Quốc Đạt (bsdat254@gmail.com)**

Ngày nhận bài: 18/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.523

on 45 cancer patients with upper abdominal pain with VAS ≥ 7 points and meeting selection criteria. Clinical intervention research method without control group from March 2022 to August 2023 at National Cancer Hospital. ***Results:*** 45 patients included 20 males and 25 females, the average age was 62.1 ± 10.9. Before the intervention, the pain was much more severe, with VAS ≥ 7 points. After one week of intervention, all patients achieved the expected level of pain relief, including 40/45 patients with good results and 5/45 patients with effective results. The effect is maintained after one month. Common complications are postural hypotension (13.3%) and alcohol intoxication (13.3%). There were no cases of serious complications. ***Conclusion:*** The results show that the splanchnic nerve neurolysis technique using absolute alcohol under the guidance of CT and DSA is an effective and relatively safe intervention method for persistent pain in the upper abdomen. Using CT or DSA guidance both brings positive results; the choice depends on available conditions.

Keywords: Splanchnic nerve neurolysis; Upper abdominal pain; VAS.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đối với BN mắc ung thư, đặc biệt BN ung thư giai đoạn cuối, đau đớn là cảm giác đáng sợ nhất. Cảm giác đau không chỉ làm suy sụp tinh thần của người bệnh mà còn làm giảm chất lượng cuộc sống, đặc biệt làm giảm hiệu quả điều trị. Kiểm soát đau là một nhu cầu cấp thiết của người bệnh ung thư giai đoạn cuối, mang tính nhân văn, nhằm giúp họ không đau trong sinh hoạt thường ngày hoặc hạn chế đau trước khi chết. Để giảm đau bụng, các BN thường sử dụng morphine hoặc các miếng dán chứa fentanyl. Morphine có tác dụng giảm đau tốt, nhưng đi kèm là có rất nhiều tác dụng phụ, phổ biến như buồn nôn, táo bón, bí đái hay ức chế thần kinh. Ngoài ra, morphine còn có tính chất quen thuốc và nghiện thuốc, gây những biến đổi xấu đến thể chất, tinh thần [1]. Nhiều kỹ thuật mới trong điều trị giảm đau nói riêng đang được các trung tâm ung bướu trong và ngoài nước thực hiện. Phương pháp phân ly thần kinh tạng bằng cồn tuyệt đối thường được thực hiện nhằm kiểm soát đau từ tạng do ung thư nguyên phát hay ung thư di căn vào vùng bụng trên. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của phương pháp này, giúp giảm đau, có hiệu quả trong vòng ít nhất 03 tháng [2], giảm tỷ lệ phải sử dụng và liều dùng opioid [3]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phương pháp này. Tại Bệnh

viện K, chúng tôi đã tiến hành giảm đau bụng trên do ung thư bằng tiêm cồn tuyệt đối phân ly thần kinh tạng dưới hướng dẫn của CLVT hoặc DSA. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá hiệu quả giảm đau của phương pháp phân ly thần kinh tạng trong đau bụng trên*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 45 BN ung thư bị đau bụng trên với VAS ≥ 7 điểm.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN đau bụng kéo dài khó kiểm soát bằng thuốc giảm đau với VAS ≥ 7 do ung thư vùng bụng trên như ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư di căn hạch sau phúc mạc và một số ung thư khác; được điều trị giảm đau bằng phương pháp phân ly thần kinh tạng dưới hướng dẫn của CLVT/DSA.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Có rối loạn đông máu không kiểm soát; có tiền sử dị ứng với thuốc (cản quang, thuốc tê, cồn tuyệt đối); có bệnh lý cấp tính phối hợp như nhiễm trùng nặng hay tắc ruột; hạ huyết áp chưa kiểm soát.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp so sánh trước sau (phương pháp tự chứng) từ tháng 3/2022 - 8/2023 tại Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện K.

* *Các bước tiến hành:*

Chuẩn bị dụng cụ: 01 - 02 kim chọc, cồn tuyệt đối 3 - 4 ống, thuốc gây tê tại chỗ lidocaine 1% và gạc vô khuẩn, bơm kim tiêm không có xoáy và có xoáy, dung dịch glucose 5%.

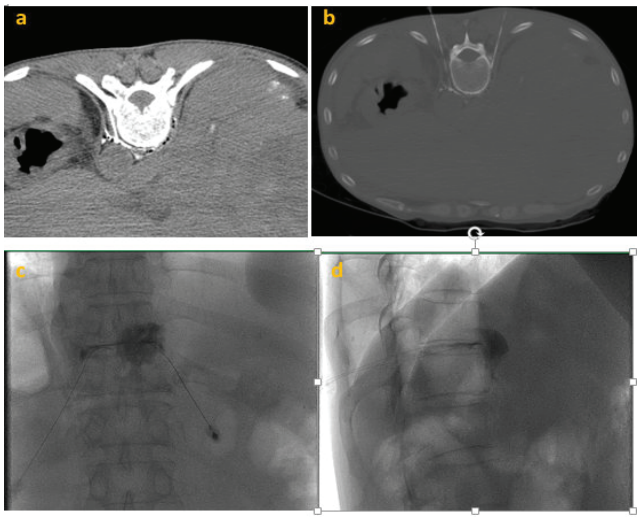
Chuẩn bị BN: BN nằm trên bàn can thiệp. Đặt đường truyền tĩnh mạch (truyền dung dịch ringer lactate chậm để giữ đường truyền).

Chụp kiểm tra bước đầu để đánh giá BN, xác định đường vào, tư thế BN để can thiệp (tùy trường hợp). Định vị vị trí chọc kim, thông thường khoảng ngang mức D11 và chọn hướng đi dưới hướng dẫn của CLVT/DSA. Tùy trường hợp có thể làm số lần khác nhau, thông thường chúng tôi cần làm từ 1 - 2 lần chọc kim mỗi bên. Sát trùng vị trí chọc qua da, sát trùng toàn bộ vị trí da cần can thiệp. Phủ săng có lỗ vô khuẩn lên BN. Gây tê tại chỗ bằng lidocaine 1% (thường 1 - 2mL tùy BN). Chọc kim qua da, vị trí và hướng dựa vào định vị trên CLVT/DSA. Dùng thuốc cản quang (1mL thuốc cản quang đường tĩnh mạch pha loãng tỷ lệ 1/10), kiểm tra vị trí đầu kim đúng vị trí. Tiêm giảm đau lidocaine (2,5 - 3mL) pha thuốc cản quang block test đánh giá hiệu quả giảm đau và vị trí loang thuốc cản quang đúng vị trí. Khi block test dương tính (BN có giảm đau và thuốc cản quang đúng vị trí), bơm 10mL dung dịch lidocaine 1% vào mỗi bên sau đó

sẽ tiêm cồn tuyệt đối vào vị trí thần kinh tạng, tiêm chậm trong khoảng 5 phút (khoảng 10mL mỗi bên). Toàn bộ thủ thuật kéo dài khoảng 30 phút đến 1 giờ. Tiêu chuẩn đánh giá tiêm đúng kỹ thuật: Chụp kiểm tra lại sau khi tiến hành tiêm chất diệt hạch thấy cồn (tỷ trọng âm) lan ở khoang cạnh sống lên qua T11 ít nhất 1 thân đốt sống.

Theo dõi các biến chứng; hiệu quả giảm đau bằng VAS sau 1 tuần và 1 tháng.

Theo dõi mức độ đau bằng thang điểm VAS: Phân loại hiệu quả theo mức độ giảm điểm VAS: Tốt (> 4 điểm), trung bình (2 - 4 điểm) và không hiệu quả (0 - 1 điểm) [4]. trong lần khám đầu tiên, hướng dẫn BN cách sử dụng thang điểm VAS. Thang với 10 điểm là mức độ đau cao nhất mà một cá nhân có thể tưởng tượng, 0 điểm là 0 đau, với mỗi mốc điểm có các biểu tượng cảm xúc giúp BN dễ hình dung [5]. Mức độ đau trung bình được BN ước tính và ghi nhận lại. Các biến chứng được theo dõi tại khoa lâm sàng ít nhất trong 48 giờ. Tại các thời điểm 01 tuần và 01 tháng, BN đã nắm được cách sử dụng thang điểm VAS, thu thập thông tin trực tiếp hoặc qua điện thoại ở những BN đã ra viện.



Hình 1. 2 BN ung thư tụy được phân li thần kinh tạng:
(a, b) thủ thuật dưới hướng dẫn CLVT
(a) Cồn và thuốc cản quang lan trong khoang trên hoành;
(b) Vị trí đầu kim trong khoang trên hoành; (c, d) Thủ thuật dưới hướng dẫn DSA.

* *Xử lý và phân tích số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0 theo phương pháp thống kê y học.

3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả BN trong nghiên cứu được giải thích rõ về thủ thuật, mục đích và nội dung nghiên cứu. Các BN đều đồng ý thực hiện thủ thuật và tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin của BN được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Thủ thuật được chấp thuận bởi Hội đồng Khoa học Kỹ thuật Bệnh viện K (số 2212/QĐ-BV K ngày 21/12/2022).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cắt lớp vi tính

Nghiên cứu có 45 BN, trong đó BN nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn, với 20 BN nam và 25 BN nữ, tỷ lệ nam/nữ là 0,8; tuổi trung bình là 62,1 ± 10,9, thấp nhất là 39 tuổi, cao nhất là 91 tuổi.

Về bệnh lý u, đa số là BN ung thư tụy với 31 BN (68,9%). Kích thước u khá dao động, nhỏ nhất 15mm và lớn nhất 160mm.

Bảng 1. Điểm VAS trung bình trước và sau can thiệp 1 tuần và 1 tháng.

Thời điểm	VAS trung bình
Trước can thiệp	8,64 ± 0,93
Sau can thiệp 1 tuần	2,69 ± 1,39
Sau can thiệp 1 tháng	2,38 ± 1,43

Điểm VAS trung bình trước can thiệp là 8,64 ± 0,93. VAS sau can thiệp 1 tuần là 2,69 ± 1,39 và 1 tháng là 2,38 ± 1,43, tỷ lệ giảm có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,001$).

Bảng 2. Hiệu quả giảm đau theo mức độ giảm VAS sau 1 tuần và 1 tháng.

Thời điểm sau can thiệp	Bệnh lý	Số lượng	Hiệu quả giảm đau		
			Tốt (VAS giảm > 4 điểm)	Trung bình (VAS giảm 2 - 4 điểm)	Kém (VAS giảm < 2 điểm)
1 tuần	Ung thư tụy	31	27	4	0
	Ung thư gan	5	5	0	0
	Ung thư dạ dày	5	4	1	0
	Ung thư di căn hạch	4	4	0	0
	Tổng	45	40	5	0
1 tháng	Ung thư tụy	31	30	1	0
	Ung thư gan	5	5	0	0
	Ung thư dạ dày	5	4	1	0
	Ung thư di căn hạch	4	4	0	0
	Tổng	45	43	2	0

Sau 1 tuần, hiệu quả giảm đau ở mức độ tốt chiếm 40/45 trường hợp. 5 trường hợp giảm đau trung bình và 0 trường hợp nào có kết quả giảm đau kém.

Sau 1 tháng, hiệu quả giảm đau ở mức độ tốt chiếm 43/45 trường hợp. 2 trường hợp giảm đau trung bình và 0 trường hợp nào có kết quả giảm đau kém.

Ung thư tụy chiếm tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ đạt hiệu quả tốt sau 1 tuần là 27/31 BN và sau 1 tháng là 30/31 BN.

Bảng 3. Mức độ giảm điểm VAS theo phương pháp hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh sau 1 tuần và 1 tháng.

Mức độ giảm VAS trung bình	CLVT	DSA
Sau 1 tuần	6,11 ± 1,37	5,25 ± 1,49
Sau 1 tháng	6,43 ± 1,28	5,50 ± 1,69

Mức độ giảm điểm VAS trung bình sau can thiệp 1 tuần và 1 tháng tính theo phương pháp chẩn đoán hình ảnh hướng dẫn CLVT và DSA là tương đương nhau ($p < 0,05$).

Bảng 4. Biến chứng sau phân li thần kinh tạng theo phương tiện chẩn đoán hình ảnh hướng dẫn.

Biến chứng	Số lượng		Tổng	Tỷ lệ (%)
	CT (n = 37)	DSA (n = 8)		
Hạ huyết áp tư thế đứng	5	1	6	13,3
Tiêu chảy	2	1	3	6,7
Đau ban đầu	4	1	5	11,1
Say rượu	6	0	0	13,3
Tụ máu khoang sau phúc mạc	0	0	0	0
Biến chứng thần kinh	1	0	1	2,2
Tràn dịch màng phổi	0	0	0	0
Tràn khí màng phổi	3	0	3	6,7
Khác	0	0	0	0

Tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ huyết áp tư thế (13,1%) và say rượu (13,3%).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình là 62,1 ± 10,9; tỷ lệ nam ít hơn nữ. Kết quả này khác so với nghiên cứu của tác giả Fujita (1993) [4] với tuổi trung bình là 58, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ. Ung thư tuỵ chiếm tỷ lệ cao nhất là 31/45 BN, tiếp đến là ung thư gan và dạ dày. Theo các báo cáo tại Việt Nam về đau bụng trên của Đỗ Thị Thu Thủy (2014) [7] và Đinh Gia Khánh (2021) [8], ung thư tuỵ cũng chiếm tỷ lệ cao nhất.

Về điểm VAS trước can thiệp, trung bình là 8,6 ± 0,9. Tất cả các BN đều ở mức độ đau nặng trở lên. Bởi vì trong nghiên cứu chúng tôi chỉ lựa chọn can thiệp trên các BN có VAS ≥ 7, các BN có VAS < 7 được chỉ định điều trị nội khoa và theo dõi thêm.

2. Kết quả giảm đau

Sau can thiệp 1 tuần, phần lớn đạt hiệu quả giảm đau tốt là 40/45 BN, 5/45 BN đạt hiệu quả trung bình. Sau 1 tháng, BN đạt hiệu quả giảm đau tốt chiếm 43/45 BN, 2/45 BN đạt hiệu quả trung bình, không có BN nào không có

tác dụng giảm đau. Kết quả sau 1 tháng tương đương so với nghiên cứu của tác giả Fujita và CS (1993) [4] trên 21 BN, có 20/21 BN (95,3%) giảm đau tốt, 1/21 BN (4,7%) mức độ giảm đau trung bình. Sau 1 tháng có thêm 3 BN đạt hiệu quả tốt mà ở thời điểm sau 1 tuần chỉ đạt hiệu quả trung bình. Trong nghiên cứu của tác giả Comlek S (2020) [9], cũng gặp trường hợp tương tự, ở thời điểm 2 tháng có thêm 2 BN đạt hiệu quả tốt so với thời điểm 2 tuần. Điều này có thể do cảm giác đau mang tính chất chủ quan, ảnh hưởng bởi cảm xúc, tinh thần; điểm VAS của các BN này đều ở mức độ gần ranh giới giữa hiệu quả tốt và trung bình.

Hiệu quả giảm đau tốt với ung thư tụy theo điểm VAS là 30/31 trường hợp (96,7%), cao hơn so với các nghiên cứu khác sử dụng phương pháp diệt hạch thân tạng là 4/18 trường hợp theo nghiên cứu của Đinh Gia Khánh [8]; 19/24 BN theo nghiên cứu của Lê Xuân Chính [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các BN đều bị ung thư xâm lấn hoặc có hạch vị trí quanh động mạch thân tạng, làm biến đổi giải phẫu đám rối thân tạng. Điều này làm giảm tác dụng khi sử dụng phương pháp diệt hạch thân tạng [11]. Trong nghiên cứu của tác giả Lê Xuân Chính có 79,2% trường hợp u xâm lấn mạch thân tạng [9], có thể là nguyên nhân dẫn tới hiệu quả giảm đau kém hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Hiệu quả giảm đau được tính trên mức độ giảm điểm VAS, các BN sau can thiệp đều giảm mức độ đau nhưng không hết đau hoàn toàn. Một số BN vẫn cần sử dụng thêm thuốc giảm đau theo thang điểm của WHO (tùy mức độ).

Điểm VAS trung bình trước can thiệp là 8,64 ± 0,93. VAS sau can thiệp 1 tuần là 2,69 ± 1,39 và 1 tháng là 2,38 ± 1,43 cho thấy điểm VAS trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với trước can thiệp ($p < 0,001$). Kết quả này tương đương các nghiên cứu khác trong phân tích tổng hợp của tác giả Matsumoto T [3].

Mức độ giảm điểm VAS trung bình sau 1 tuần dưới hướng dẫn CLVT và DSA lần lượt là 6,11 ± 1,37 và 5,25 ± 1,49; sau 1 tháng lần lượt là 6,4 ± 1,3 và 5,5 ± 1,7. Mức độ giảm điểm VAS trung bình của hai nhóm là tương đương ($p < 0,05$), cho thấy có thể sử dụng bất kỳ 1 trong 2 phương tiện chẩn đoán hình ảnh hướng dẫn đều có hiệu quả tốt.

Về kỹ thuật, đầu kim phải nằm ở khoang trên hoành, phía sau trụ cơ hoành và ngoài màng phổi. Chụp kiểm tra lại sau khi tiến hành tiêm chất diệt thần kinh thấy thuốc cản quang và cồn lan ở khoang trên hoành lên tới T11. Cồn và thuốc cản quang không phít vào khoang phúc mạc.

Tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ huyết áp, gặp trên 6 BN (13,3%), ít hơn so với trong phân tích tổng hợp của tác giả Matsumoto T là 31% [3]. Nguyên nhân hạ huyết áp tư thế là do giảm tác dụng của hệ giao cảm, gặp phổ biến hơn ở các BN suy nhược, xơ vữa động mạch hoặc giảm thể tích tuần hoàn [3]. Xử trí thông qua nằm nghỉ ngơi tại giường ít nhất 12 giờ, có thể truyền dịch tăng khối lượng tuần hoàn. Tiêu chảy xảy ra trên 3/45 BN, ít hơn so với nghiên cứu của tác giả Matsumoto T (2023) [3], tất cả BN được xử trí ổn định bằng bù nước và điện giải. 6/45 BN bị say rượu nhưng mức độ nhẹ, chỉ cần nằm nghỉ ngơi và tự hết sau vài giờ. 3/45 BN bị tràn khí màng phổi, tuy nhiên số lượng ít, không cần xử trí. 01 BN bị dị cảm theo rễ khu trú, triệu chứng gây khó chịu nhẹ, vẫn đạt kết quả giảm đau tốt. Các tác dụng không mong muốn khi sử dụng CLVT hay DSA làm phương tiện hướng dẫn đều chiếm tỷ lệ thấp, không có biến chứng nghiêm trọng. Toàn bộ BN được theo dõi tại tại khoa điều trị sau 48 giờ.

KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy kỹ thuật phân ly thần kinh tạng bằng cồn tuyệt đối dưới hướng dẫn của CLVT và DSA là phương pháp can thiệp có hiệu quả và tương đối an toàn đối với đau dai dẳng vùng bụng trên. Sử dụng CLVT hay DSA hướng dẫn đều mang lại kết quả khả quan, lựa chọn phụ thuộc vào điều kiện sẵn có.

Lời cảm ơn: Tôi xin bày tỏ sự tôn trọng và sự biết ơn sâu sắc tới Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện K và các đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi thực hiện đề tài này. Tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu. Tôi xin chân thành cảm ơn và xin chia sẻ nỗi đau bệnh tật tới những người bệnh tham gia vào nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M, World Health Organization. Morphine in cancer pain management: A practical guide. *Support Care Cancer*. 2002; 10(1):13-35. DOI:10.1007/s005200100274.

2. Dong D, Zhao M, Zhang J, et al. Neurolytic splanchnic nerve block and pain relief, survival, and quality of life in unresectable pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2021; 135(4):686-698. doi:10.1097/ALN.0000000000003936

3. Matsumoto T, Yoshimatsu R, Osaki M, et al. Percutaneous splanchnic nerve neurolysis analgesic efficacy and safety for cancer-related pain: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2023; 31(6):324. DOI:10.1007/s00520-023-07746-y

4. Fujita Y. CT-guided neurolytic splanchnic nerve block with alcohol. *Pain*. 1993; 55(3):363-366. DOI:10.1016/0304-3959(93)90012-E

6. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. 2006; 15(Suppl 1):17-24. DOI:10.1007/s00586-005-1044-x

7. Đỗ Thị Thu Thủy. Đánh giá hiệu quả giảm đau của phương pháp diệt hạch đám rối thân tạng bằng tiêm cồn tuyệt đối dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính. 2014.http://thuvien.hmu.edu.vn/pages/cms/search.aspx?wpid=DSearchRender

8. Đinh Gia Khánh, Lê Duy Dũng, Mai Thị Khuyên, Nguyễn Văn Tuyến, Trần Quốc Tuấn, Ngô Quang Tùng. Đánh giá hiệu quả giảm đau bằng tiêm cồn tuyệt đối diệt hạch đám rối thân tạng dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính và robot maxio. *vjrnm*. 2021; (45):24-30. DOI:10.55046/vjrnm.45.66.2021

9. Comlek S. Pain control with splanchnic neurolysis in pancreatic cancer patients unresponsive to celiac plexus neurolysis. *J Pain Res*. 2020; 13:2023-2031. DOI:10.2147/JPR.S266689

10. Lê Xuân Chính. Đánh giá hiệu quả giảm đau diệt đám rối thân tạng dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính. *Tạp chí Y học thực hành*. 2020:147-150.

11. Gupta A, ed. Interventional Pain medicine. *Oxford University Press*. 2012.

HIỆU QUẢ VÀ PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ BỚT RƯỢU VANG BẰNG LASER NHUỘM XUNG 595nm TRÊN BỆNH NHÂN VIỆT NAM

Hoàng Thanh Tuấn[1], Lưu Tuấn Phong[2]*
Đoàn Vũ Quốc Hạnh[2], Vũ Thị Dạ Thảo[2]

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và phân tích mối liên quan giữa hiệu quả điều trị với đặc điểm của thương tổn trên bệnh nhân (BN). Tối ưu hóa phác đồ điều trị cho các đối tượng khác nhau dựa trên dữ liệu thu thập được. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu phân tích hồi cứu 86 BN điều trị bớt rượu vang (port-wine stain - PWS) bằng laser nhuộm xung (pulse dye laser - PDL) 595nm tại Thẩm mỹ Hoàng Tuấn từ tháng 5/2020 - 5/2023. Dữ liệu về đặc điểm nhân khẩu học, chế độ điều trị và cải thiện lâm sàng và ảnh chụp ở mỗi đợt điều trị đã được thu thập. ***Kết quả:*** Tỷ lệ đáp ứng chung của BN Việt Nam là 73,3% (63/86). Tỷ lệ đáp ứng điều trị hầu như không liên quan đến độ tuổi, giới tính, và vị trí tổn thương. Tổn thương độ 1 và 2 có đáp ứng điều trị tốt chỉ với 6 - 15 buổi. Đối với tổn thương 3, tăng số buổi điều trị lên quá 15 buổi hầu như không tăng hiệu quả điều trị. Tổn thương độ 4 cần trên 16 lần điều trị để cải thiện > 60%. ***Kết luận:*** Laser nhuộm vung 595nm có hiệu quả cao trong điều trị bớt rượu vang ở BN Việt Nam. Mức độ đáp ứng điều trị chủ yếu bị ảnh hưởng bởi mức độ tổn thương và số lần điều trị. Các tổn thương độ 1 và 2 có thể cải thiện đáng kể với phác đồ ngắn ngày trong khi các phác đồ vượt quá 15 lần điều trị nên được cân nhắc cho những BN tổn thương độ 3 và 4.

Từ khóa: Bớt rượu vang; Laser 595nm; Laser nhuộm xung.

EFFICIENCY AND REGIMEN FOR TREATMENT OF PORT-WINE STAIN USING 595nm PULSE DYE LASER IN VIETNAMESE PATIENTS

Abstract

Objectives: To assess the efficacy of PDL in treating PWS and analyze the association between the treatment outcomes and the characteristics of the patients' lesions. Hence, optimizing treatment regimens based on collected data.

[1]Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

[2]Thẩm mỹ Hoàng Tuấn

[*]Tác giả liên hệ: Hoàng Thanh Tuấn (tuanht.vb@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.535

Methods: A retrospective study was conducted on 86 PWS patients treated with PDL at Hoang Tuan Clinic from May 2020 to May 2023. ***Results:*** The overall response rate of Vietnamese patients was 73.3% (63/86). The response rate was generally not associated to age, gender, and lesion location. Lesions grade 1 and 2 responded well after only 6 - 15 sessions. For lesions grade 3, increasing the number of treatment sessions beyond 15 sessions hardly increased treatment effectiveness. Lesions grade 4 required more than 16 treatments to reach acceptable results. ***Conclusion:*** 595nm PDL was effective in the treatment of PWS in Vietnamese patients. The response rate was mainly influenced by lesion grades and the number of treatments session. Grade 1 and 2 lesions can improve significantly with shorter regimens while regimens exceeding 15 treatments should be considered for patients with lesions grade 3 and 4.

Keywords: Port-wine stain; 595nm laser; Pulse dye laser.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bớt rượu vang là những bất thường bẩm sinh về cấu trúc mạch máu dưới da có mặt từ khi sinh ra, được biểu hiện bằng các bớt màu hồng đến đỏ. PWS có thể bắt gặp ở bất kì vị trí nào trên cơ thể nhưng thường được tìm thấy chủ yếu ở vùng đầu cổ hoặc tay chân của BN [4, 5]. Nếu không được điều trị, các tổn thương không thể tự biến mất mà chuyển sang mãn tính thành các mảng sẫm màu hoặc tím thứ phát do giãn mạch máu tiến triển, gây ra các tác động tâm lý xã hội tiêu cực cho BN [5].

Trong khoảng 20 năm gần đây, PDL (bước sóng từ 575 - 595nm) đã được sử dụng khá phổ biến và được xem là tiêu chuẩn trong điều trị PWS với tác dụng cải thiện màu sắc bớt ức chế sự phát triển của bớt [9]. Khi điều trị bớt rượu vang, năng lượng phát ra từ laser sẽ được hấp thụ bởi oxyhemoglobin của tế bào hồng cầu làm các tế bào này nóng lên và bị phá huỷ, từ đó phá huỷ các mạch máu bị giãn. Mức độ cải thiện thương tổn dao động từ khoảng 65% - 90% [1, 6, 8, 9]. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá hiệu quả và các yếu tố liên quan trên BN cũng như đưa ra phác đồ điều trị phù hợp cho BN Việt Nam điều trị bằng PDL 595mn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án của 86 BN điều trị PWS tại Phòng Da liễu, Thẩm mỹ Hoàng Tuấn từ tháng 5/2020 - 5/2023 được đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm nhân khẩu học của BN (giới tính, tuổi),

vị trí tổn thương, cấp độ tổn thương (độ 1, 2, 3, 4), số lần điều trị, cải thiện lâm sàng, biến chứng được thu nhận qua bệnh án và được đưa vào phân tích. Ảnh được chụp trước và sau mỗi phiên điều trị ở cùng một góc và điều kiện ánh sáng phòng.

BN được lựa chọn không có giới hạn về giới tính hoặc độ tuổi có phân loại da theo Fiztpatrick là III và IV.

Độ tuổi của BN trong nghiên cứu được phân thành ba nhóm: 1 - 10 (bệnh nhi), 11 - 39 (BN trẻ tuổi) và ≥ 40 tuổi (BN lớn tuổi) theo đề xuất của Sheena và CS [3]. Vị trí tổn thương được phân loại: Toàn mặt, mặt bên (thái dương, trán, quanh ổ mắt, mặt bên của má, cằm và cổ); mặt chính giữa (mũi, mặt trong của má và môi trên); tai, vai, vú, chi trên và chi dưới [10]. Số buổi điều trị trong phân tích được nhóm lại như sau: 1 - 10, 11 - 15 và ≥ 16 lần điều trị. Những phân loại này dựa trên số lượt điều trị phổ biến nhất tại phòng khám của chúng tôi.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Phương pháp điều trị:*

BN được điều trị bằng PDL Vbeam Perfecta (hãng Candela, Hoa Kỳ). Các thông số laser được lựa chọn tùy thuộc vào tuổi, mức độ, độ dày của tổn thương, khả năng chịu đau và có thể thay đổi trong các phiên tiếp theo dựa trên đáp ứng điều trị và sự xuất hiện của các tác dụng phụ, cụ thể bao gồm: Bước sóng 595nm, kích thước đầu điều trị 7 - 10mm, mức năng lượng 6 - 12 J/cm^2, độ rộng xung 0,45 - 1,5ms, chế độ làm mát tự động (thời gian xịt lạnh là 30ms, thời gian nghỉ 20mn). Gây tê tại chỗ (10,56% lidocaine) được bôi trên bề mặt thương tổn 30 phút trước khi bắt đầu điều trị. Trước khi điều trị, BN sẽ được lau tê là chườm lạnh trước bằng túi gel lạnh. Bảo vệ mắt được thực hiện đầy đủ bằng kính che mắt đặc biệt cho BN và tất cả nhân viên trong phòng laser. Toàn bộ khu vực bị bệnh được điều trị laser một lượt duy nhất không chồng lấp tia. Điểm cuối lâm sàng là sự chuyển màu của màu bớt sang màu xanh đen. Sau đó, vùng điều trị sẽ được làm lạnh bằng túi gel lạnh thiết bị làm mát. BN được hướng dẫn sử dụng gel phục hồi sau laser trong ít nhất 5 ngày sau mỗi đợt điều trị và sử dụng kem chống nắng phổ rộng để bảo vệ vùng điều trị khỏi tia cực tím. Các buổi điều trị sẽ cách nhau 4 tuần.

** Phương pháp đánh giá:*

Mức độ tổn thương được 2 bác sĩ chuyên khoa đánh giá dựa trên màu sắc và độ dày của tổn thương, chia thành 4 cấp độ: 1 (đỏ hồng), 2 (đỏ sẫm), 3 (tím đậm), 4 (tổn thương tăng sản thành nốt sần hay phì đại). Quy trình điều trị sẽ

được thực hiện 1 lần hàng tháng cho đến khi đạt được kết quả mong muốn hoặc dừng lại theo yêu cầu của BN. Sự cải thiện trên lâm sàng sẽ được đánh giá dựa vào hình ảnh trước và sau khi điều trị, được đánh giá độc lập bởi hai bác sĩ da liễu (không tham gia điều trị trước đó) theo 5 mức độ; trong đó:

- Cải thiện độ 0 (cải thiện < 20%): Không đáp ứng điều trị;

- Cải thiện độ 1 (cải thiện 21 - 40%): Đáp ứng kém;

- Cải thiện độ 2 (cải thiện 41 - 60%): Đáp ứng trung bình;

- Cải thiện độ 3 (cải thiện 61 - 80%): Đáp ứng tốt;

- Cải thiện độ 4 (cải thiện > 80%): Đáp ứng hoàn toàn.

BN đã được thông báo về khả năng bị đau rát và ban đỏ sau điều trị và đây không được coi là biến chứng. Các phản ứng bất lợi trong quá trình điều trị bao gồm tăng sắc tố sau viêm, sẹo đã được ghi nhận.

** Xử lý số liệu:*

Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS phiên bản 25 (IBM Corp., USA). Tỷ lệ đáp ứng được định nghĩa là tỷ lệ (%) BN đáp ứng tốt trở lên (cải thiện lâm sàng > 60%, cải thiện mức độ 3 và 4). Việc so sánh tỷ lệ đáp ứng điều trị giữa các nhóm được xác định bằng kiểm định Fisher Exact hoặc χ^2. Tỷ lệ chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (95%CI) cũng được tính toán. Các kết quả khác biệt về mặt thống kê nếu giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành dưới sự chấp thuận của tất cả đối tượng nghiên cứu và mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Một số đặc điểm chung của đối tượng

Dữ liệu từ 88 BN đến phòng khám Thẩm mỹ Hoàng Tuấn để điều trị PWS bằng PDL 595nm đã được thu thập. BN được phân loại da theo Fitzpatrick thuộc loại III và IV. Hai bệnh nhi 2 tuổi và 8 tuổi bị loại khỏi nghiên cứu vì chỉ 2 trường hợp này trong nhóm tuổi 1 - 10 tuổi. 1 BN đều có tổn thương độ 1 bên mặt phải và 1 BN có thương tổn độ 2 ở mặt giữa và có đáp ứng tốt (cải thiện độ 3,61 - 80%) sau 6 - 10 lần điều trị. Tổng cộng có 86 BN được đưa vào phân tích.

Trong số 86 BN, phần lớn là nữ giới (72/86, 83,7%) và trẻ tuổi (62/86, 72,1%), với độ tuổi trung bình là 31 ± 6,8 tuổi.

6 BN có nhiều vị trí thương tổn trên cơ thể, những BN khác chỉ có một. Trong đó, 1 BN có 3 tổn thương (ở mặt giữa, mặt bên và tai) và 5 BN có 2 tổn thương (2 mặt bên và mặt chính giữa, 2 mặt bên và tai, 1 vai và chi trên), làm cho tổng số tổn thương được phân tích là 93.

Bảng 1. Vị trí tổn thương.

Vị trí	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mặt bên	73	78,5
Mặt giữa	9	9,7
Toàn mặt	1	1
Tai	1	1
Vai	2	2,1
Ngực	2	2,1
Chi trên	3	3,2
Chi dưới	2	2,1
Tổng	93	100

Tổn thương ở vùng mặt bên gặp nhiều nhất, chiếm 78,5%, tiếp đó là vùng mặt giữa và ít gặp hơn ở các vị trí khác như toàn mặt, tai, ngực...

A B

Hình 1. A: Tổn thương ở vai và chi trên (BN Trần Thị H-1992).
B: Tổn thương mặt giữa, mặt bên và tai (BN Nguyễn Thị T-1986).

Bảng 2. Mức độ tổn thương.

Mức độ tổn thương	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Độ 1	5	5,8
Độ 2	20	23,3
Độ 3	35	40,7
Độ 4	26	30,2
Tổng	86	100

Thương tổn độ 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (40,7%), tiếp theo là thương tổn độ 4 (30,2%), độ 2 (23,3%) và độ 1 (5,8%).

A B

Hình 2. Mức độ tổn thương 1 (A: BN Bùi Như H-1988) và 4 (B: BN Nguyễn Thị L-1978).

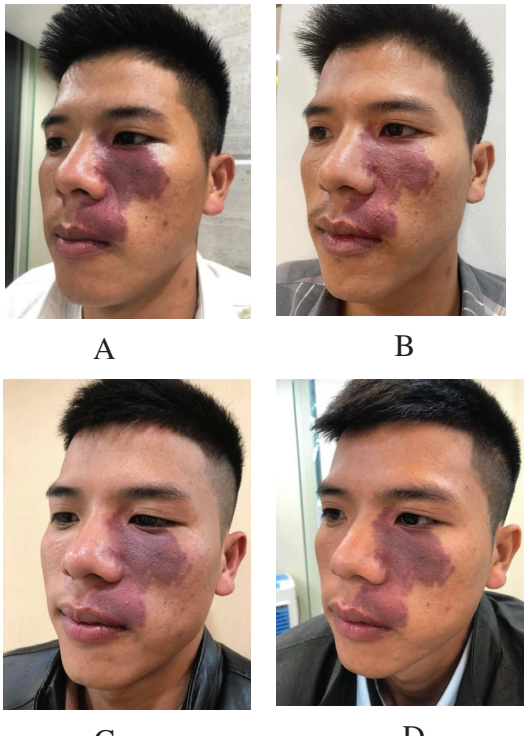
Số đợt điều trị dao động từ 6 - 22. Phần lớn BN (37/86, 43%) trải qua 16 đợt điều trị trở lên, 28 BN trải qua 11 - 15 đợt điều trị (32,6%) và 20 BN (24,4%) điều trị 6 - 10 đợt.

Tất cả các BN đều cảm thấy rát và châm chích trong quá trình điều trị. Trong đó, các BN có thương tổn ở môi thấy khó chịu nhiều nhất. Xuất huyết và phù nề nhẹ tại các vị trí điều trị xảy ra trong 90% trường hợp nhưng giảm dần sau khi làm mát (phun lạnh hoặc túi gel lạnh). Các triệu chứng rát và nề biến mất sau 3 - 5 ngày.

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng điều trị theo mức độ.

Mức độ đáp ứng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không cải thiện	1	1,2
Cải thiện mức độ 1	3	3,5
Cải thiện mức độ 2	19	22
Cải thiện mức độ 3	35	40,7
Cải thiện mức độ 4	28	32,6
Tổng	86	100

Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 73,3% (63/86 BN có cải thiện lâm sàng độ 3 và 4). Có 23 trường hợp được ghi nhận là không đáp ứng điều trị; trong đó, có 1 trường hợp (1,2%) không cải thiện, 3 trường hợp (3,5%) cải thiện ở mức độ 1 và 19 trường hợp (22%) ở độ 2, 35 trường hợp (40,7%) cải thiện 61 - 80% (độ 3) và 28 BN (32,6%) cải thiện > 80% (độ 4).



Hình 3. BN không cải thiện lâm sàng (BN Nguyễn Bá H-1998).
A: Trước điều trị; B: Buổi 5; C: Buổi 10; D: Buổi 15.

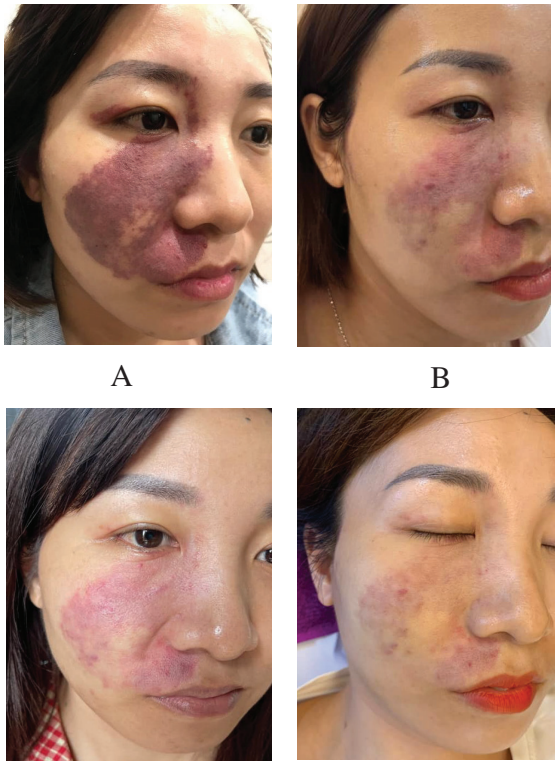
A

B

C

D

Hình 4. Cải thiện mức độ 2 (BN Sín Ngọc H-1999).
A: Trước điều trị; B: Buổi 5; C: Buổi 10; D: Buổi 15.

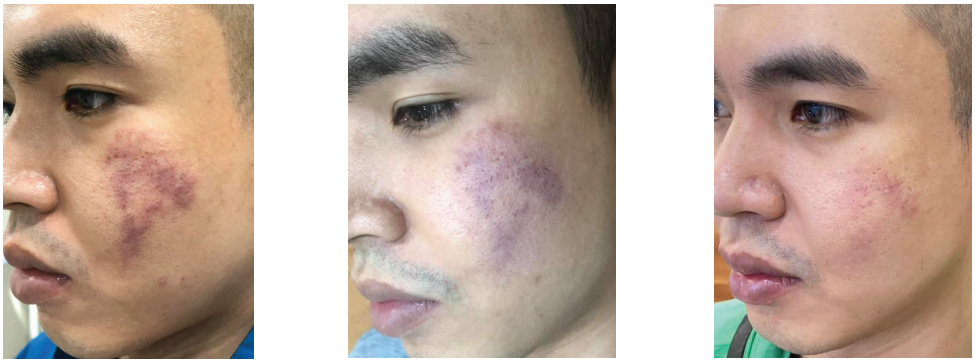


A B C D

Hình 5. Cải thiện mức độ 3 (BN Phan Thị L-1990).
A: Trước điều trị; B: Buổi 5; C: Buổi 8; D: Buổi 12.

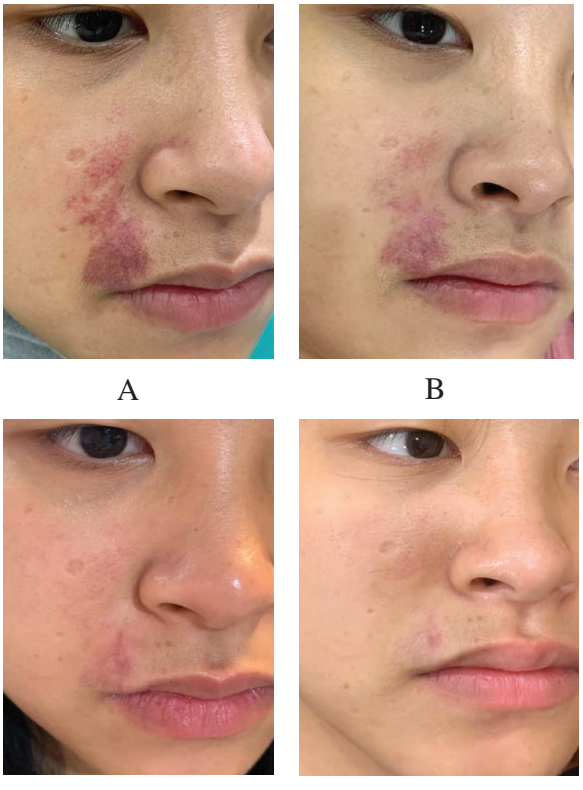
A B C

Hình 6. Cải thiện mức độ 3 (BN Nguyễn Thuý Q-1997).
A: Trước điều trị; B: Buổi 7; C: Buổi 13.



A B C

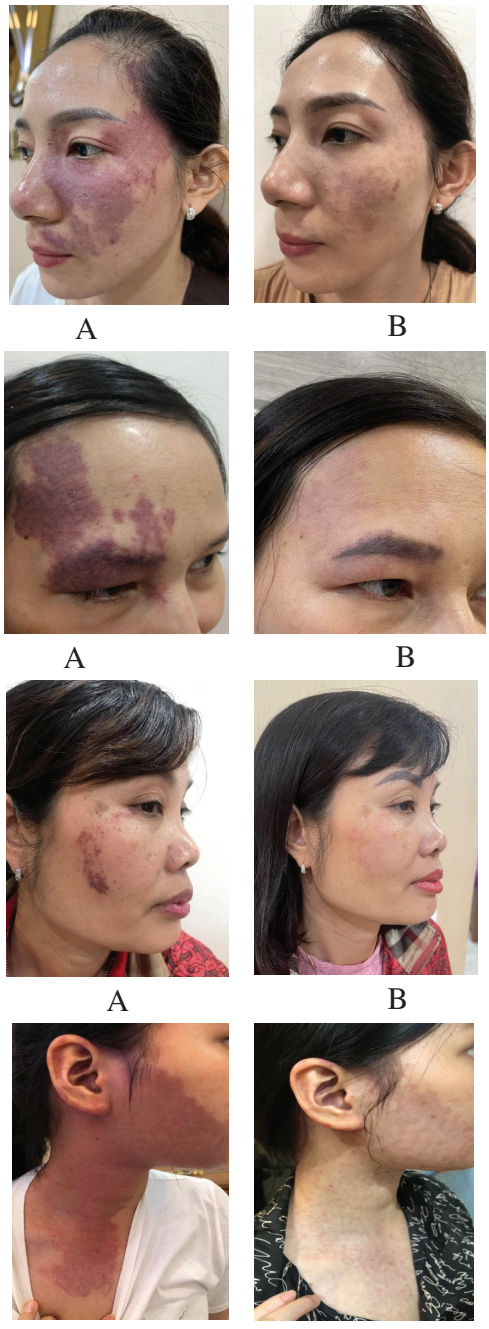
Hình 7. Cải thiện mức độ 4 (BN Nguyễn Anh H-1995).
A: Trước điều trị; B: Buổi 5; C: Buổi 10.



A B

C D

Hình 8. Cải thiện mức độ 4 (BN Hoàng Thị Thuý H-2002).
A: Trước điều trị; B: Buổi 3; C: Buổi 5; D: Buổi 7.



Hình 9. Một số ảnh trước-sau của BN cải thiện mức độ 4
A: Trước điều trị; B: Sau điều trị.

2. Mối liên quan giữa hiệu quả điều trị với các yếu tố

Bảng 3. Mức độ cải thiện theo nhóm tuổi.

Tuổi	Cải thiện độ 0	Cải thiện độ 1	Cải thiện độ 2	Cải thiện độ 3	Cải thiện độ 4
Trẻ (11 - 39 tuổi) (n = 62)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	15 (24,2%)	23 (37,1%)	21 (33,9%)
Già (≥ 40 tuổi) (n = 24)	0 (0%)	1 (4,2%)	4 (16,7%)	12 (50%)	7 (29,2%)

Giới tính không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng (p = 0,407; OR = 0,728 (95%CI = 0,220 - 2,135; OR hiệu chỉnh = 0,578, 95%CI = 0,198 - 2,197). Ngoài ra, tỷ lệ đáp ứng điều trị của BN trẻ tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN lớn tuổi (p = 0,0478). Tỷ lệ đáp ứng của các thương tổn vùng tai, vai và chi thể có mức độ cải thiện hoàn toàn (80 - 100%) trong khi vị trí vùng mặt (mặt bên và mặt giữa) không khác biệt đáng kể (71,6% so với 73,2%).

Bảng 4. Mức độ cải thiện theo số lần điều trị.

Số lần điều trị	Cải thiện độ 0	Cải thiện độ 1	Cải thiện độ 2	Cải thiện độ 3	Cải thiện độ 4
6 - 10 (n = 15)	0 (0%)	0 (0%)	4 (24,2%)	4 (24,2%)	7 (46,7%)
11 - 15 (n = 32)	0 (0%)	1 (3,1%)	5 (15,6%)	15 (46,9%)	11 (34,4%)
≥ 16 (n = 39)	1 (2,6%)	2 (5,1%)	10 (25,6%)	16 (41%)	10 (25,6%)

Bảng 5. Mức độ cải thiện theo mức độ tổn thương.

Mức độ tổn thương	Cải thiện độ 0	Cải thiện độ 1	Cải thiện độ 2	Cải thiện độ 3	Cải thiện độ 4
Độ 1 (n = 5)	0	0	0	1 (20%)	4 (80%)
Độ 2 (n = 20)	0	0	2 (10%)	10 (50%)	8 (40%)
Độ 3 (n = 35)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	8 (22,8%)	15 (42,8%)	10 (28,8%)
Độ 4 (n = 26)	0	2 (7,7%)	9 (34,6%)	9 (34,6%)	6 (23,1%)

Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng điều trị khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ tổn thương khác nhau (p = 0,042); trong đó, tổn thương nhẹ hơn sẽ có đáp ứng tốt hơn (Spearman ρ = -0,278). 100% BN tổn thương độ 1 đáp ứng điều trị trên lâm sàng; trong đó, 80% đáp ứng hoàn toàn (cải thiện độ > 80%) trong 6 - 10 lần điều trị. Tổn thương độ 2 cũng có thể đạt tỷ lệ đáp ứng cao (90%), cao gấp 1,26 lần so với tổn thương độ 3 (OR = 0,212, 95%CI = 0,046 - 0,789) và cao hơn 1,56 lần so với tổn thương độ 4 (OR = 0,197, 95%CI = 0,039 - 0,625).

Đối với tổn thương mức độ 3, việc tăng số buổi điều trị không làm tăng tỷ lệ đáp ứng (phác đồ ≥ 16 lần điều trị so với 6 - 10 lần điều trị, OR = 1,113 (95%CI = 0,27 - 7,435). Không có BN tổn thương độ 4 nào cải thiện sau 6 - 10 lần điều trị và tỷ lệ đáp ứng cao (78%) được ghi nhận khi BN được điều trị ≥ 16 lần điều trị.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu hồi cứu trên 86 BN để nghiên cứu hiệu quả điều trị PWS bằng PDL 595nm. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị tổng thể là 73,3%, kết quả này phù hợp với báo cáo của bác sĩ Lê Thảo Hiền và CS trong nghiên cứu tương tự tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị là 75% (24/32) và các nghiên cứu khác trên thế giới với tỷ lệ cải thiện từ 60% - 90% [3, 8, 9]. Điều này càng chứng minh hiệu quả của PDL 595nm có hiệu quả trong điều trị PWS. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các vị trí khác nhau, nhưng có thể quan sát thấy rằng tai, vú và chi trên có thể đạt mức cải thiện độ tốt hơn các vị trí thương tổn vùng mặt. Các tổn thương lớn (chiếm 2 - 3 vùng cơ thể) hầu như chỉ cải thiện mức độ 3 (40 - 60%) dù có trải qua > 15 phiên điều trị. Điều này chứng tỏ rằng các vết bớt có kích thước lớn sẽ có đáp ứng kém, điều này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu khác [5, 8, 9]. Những đặc điểm này không được đưa vào phân tích vì chúng là thiểu số.

** Ảnh hưởng của tuổi và giới tính đến đáp ứng điều trị:*

Giới tính và độ tuổi không ảnh hưởng nhiều đến tỷ lệ đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu trước đây cho rằng những BN trẻ tuổi có đáp ứng tốt hơn những BN lớn tuổi [1, 9]. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về độ tuổi của đối tượng tham gia giữa các nghiên cứu này và nghiên cứu của chúng tôi. Đặc biệt, những BN nhỏ tuổi cho thấy sự cải thiện tốt hơn trong

các nghiên cứu này là những bệnh nhi < 10 tuổi hoặc thậm chí từ 0 - 1 tuổi [1, 8, 9]. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có hai BN ở độ tuổi này và trường hợp này bị loại khỏi phân tích. Trên thực tế, kết quả của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của Shi và CS cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng điều trị ở BN từ 10 - 60 tuổi [9]. Bệnh nhi được cho là đáp ứng tốt hơn với điều trị vì bệnh nhi có lớp bì mỏng hơn, ít melanin ở thượng bị nên giảm sự tán xạ của laser và các thương tổn khi còn nhỏ thường nhẹ hơn [1, 2].

** Ảnh hưởng của vị trí tổn thương đến đáp ứng điều trị:*

Theo kết quả phân tích của chúng tôi, các tổn thương ở mặt bên và mặt giữa có tỷ lệ đáp ứng gần như nhau và không có sự khác biệt đáng kể với những vị trí khác, không giống với kết quả của Shi và CS với nghiên cứu cho thấy thương tổn ở các chi có sự cải thiện kém hơn so với thương tổn ở các vị trí khác của cơ thể [9]. Điều này có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một số lượng nhỏ các trường hợp bớt hiện diện ở chi. Hai trường hợp tổn thương ở chi dưới mức độ tổn thương nặng (độ 3 và 4); trong đó, 1 trường hợp cải thiện lâm sàng độ 3 sau 10 lần điều trị. Ngoài ra, số mẫu có thương tổn ở các vị trí khác ngoài mặt cũng quá ít. Do đó, cần có số lượng BN lớn hơn trong các nghiên cứu trong tương lai để có được kết luận đáng tin cậy hơn về đáp ứng điều trị giữa ở bộ phận cơ thể khác nhau.

** Ảnh hưởng của mức độ tổn thương và số buổi điều trị đến đáp ứng điều trị:*

Trong các yếu tố, chỉ có mức độ tổn thương tác động đến mức độ cải thiện của thương tổn theo số buổi điều trị. Tổn thương độ 1 và 2 có mức độ cải thiện tốt sau với thời gian điều trị ngắn hơn (6 - 15 đợt). Thương tổn độ 3 cho thấy mức độ cải thiện không tăng lên đáng kể dù có tăng số buổi điều trị lên trên 16 đợt. Mặc dù vậy, một phác đồ ≥ 16 lần cũng có thể được cân nhắc để điều trị các tổn thương ở độ 4 vì nó có thể tăng đến 3,7 lần tỷ lệ đáp ứng so với phác đồ 11 - 15 lần. Do đó, chúng tôi khuyến nghị rằng các thương tổn độ 1 và 2 có thể thiết lập điều trị với phác đồ 6 - 15 đợt điều trị. Với tổn thương độ 3, nên tùy thuộc vào mức độ cải thiện theo từng buổi và mong muốn của BN để quyết định có tiếp tục điều trị sau một liệu trình 15 buổi hay không. Với tổn thương độ 4, cần kiên trì điều trị phác đồ ≥ 16 buổi để nhận được kết quả điều trị tốt nhất. Điều này đi ngược lại với một nghiên cứu trên BN ở Thái Lan của tác giả Rungsima và CS cho rằng chỉ nên điều trị 10 buổi để đạt hiệu quả lâm sàng 60% vì điều trị kéo dài gây tổn kém và mức độ cải

thiện thêm là thấp [8]. Tuy nhiên, liệu trình điều trị dài ngày cho các thương tổn đậm màu và có tăng sản lại được ủng hộ ở đa số nghiên cứu khác ở Việt Nam, Trung Quốc và trên thế giới [1, 9, 10]. Nguyên nhân có thể do lượng mạch máu bị giãn dưới da lớn, da bị dày lên làm hạn chế sự thâm nhập của laser và làm sự tái tuần hoàn của các mạch máu này diễn ra nhanh hơn.

Một trong những hạn chế của nghiên cứu này là việc đánh giá kết quả lâm sàng dựa trên đánh giá chủ quan của bức ảnh. Mặc dù chúng tôi đã cố gắng chuẩn hóa việc đánh giá nhưng vẫn kém tin cậy hơn so với các thông số đo được bằng thiết bị để độ dày của da, độ sâu của mạch và đường kính của mạch. Hơn nữa, dữ liệu được thu thập từ một trung tâm duy nhất cũng có thể ảnh hưởng đến tính khái quát của kết quả. Chúng tôi khuyến nghị nên tiến hành các nghiên cứu khác chi tiết hơn để có thể đánh giá bao hàm các yếu tố này.

KẾT LUẬN

PDL có hiệu qua cao trong điều trị bớt rượu vang ở BN Việt Nam. Kết quả lâm sàng của PWS được điều trị bằng PDL chủ yếu bị ảnh hưởng bởi các mức độ tổn thương và số buổi điều trị. Tổn thương ở mức độ thấp hơn có sự cải thiện tốt hơn và cần ít đợt điều trị hơn. Tổn thương độ 1 và 2 có thể được làm mờ với phác đồ < 15 lần điều trị trong khi phác đồ vượt quá 15 lần điều trị nên được xem xét cẩn thận đối với tổn thương độ 3 sau khi đánh giá các tình trạng liên quan. Tổn thương độ 4 cần ≥ 16 lần điều trị để đạt được kết quả tốt.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ và tái tạo, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác; Thẩm mỹ Hoàng Tuấn và các BN đã hợp tác và đồng hành cùng chúng tôi trong nghiên cứu này. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích với bất kể cá nhân, tổ chức nào liên quan đến bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Thảo Hiền, Ngô Quốc Hưng, Nguyễn Trọng Hào. Laser PDL 595nm trong điều trị bớt rượu vang: Nghiên cứu hồi cứu 32 trường hợp tại Bệnh viện Da liễu thành phố Hồ Chí Minh. *Da liễu học.* 2019; 28:13-19.

2. Bae YSC, Ng E, Geronemus RG. Successful treatment of two pediatric port wine stains in darker skin types using 595nm laser. *Lasers in Surgery Medicine*. 2016; 48:339-342.

3. Chatrath S, Silverberg JI. Phenotypic differences of atopic dermatitis stratified by age. *JAAD International.* 2023; 11:1-7.

4. José Alcides Almeida de Arruda, Emanuel S Andrade. Vascular malformation of the face: A rare case with follow-up of 18 years. *Acta stomatol Croat*. 2017; 51(4):332-335.

5. Lian CG, Sholl LM, Zakka LR, Liu C, Xu S, Stanek E, et al. Novel genetic mutations in a sporadic port-wine stain. *JAMA Dermatology*. 2014; 150:1336-1340.

6. Loffeld A, Zaki I, Abdullah A, Lanigan S. Study of patient-reported morbidity following V-beam pulsed-dye laser treatment of port wine stains. *Lasers in Medical Science*. 2005; 20:114-116.

7. Lü-Ping Huang, Jia-Lin Luo, Jian Chen, Chun-Hong Zhang, Li Chen. Laser treatment of port wine stains. *Article in Chinese*. 2011; 27(5):348-351.

8. Rungsima Wanitphakdeedecha, Tatre Jantarakolica, ect. The cost-effectiveness of pulsed-dye laser therapy among thai patients with facial port-wine stain: A retrospective study and economic evaluation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(2):465-473.

9. Wenhao Shi, Jinliang Wang, Yan Lin, Jianhui Geng, Haixia Wang. Treatment of port wine stains with pulsed dye laser: A retrospective study of 848 cases in Shandong Province. *People's Republic of China*. 2019; 8:2531-2538.

10. Yu W, Ma G, Qiu Y, Chen H, Jin Y, Yang X, et al. Why do port-wine stains (PWS) on the lateral face respond better to pulsed dye laser (PDL) than those located on the central face?. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74:527-535.

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG TỔN THƯƠNG GAN TRONG BỆNH SAY NÓNG THỰC NGHIỆM

Cao Hồng Phúc[1], Vũ Quang Phong[2], Đỗ Thanh Hòa[3]*
Đỗ Văn Tố[4], Nguyễn Thanh Khương[4], Bùi Hoàng Hải[4]
Đỗ Thái San[4], Đặng Thùy Phượng[4]

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả tình trạng tổn thương tế bào gan trong bệnh say nóng thực nghiệm. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc trên 33 thỏ thực nghiệm; so sánh các chỉ tiêu trước gây bệnh (TGB) và sau gây bệnh (SGB). ***Kết quả:*** Hoạt độ AST, ALT huyết tương tăng lần lượt từ 34,57 ± 7,69 lên 125,76 ± 122,93 (tăng 3,5 lần) và 46,10 ± 8,08 lên 70,34 ± 30,57 U/L (tăng 1,5 lần) ở phút 60 SGB ($p < 0,01$). Hoạt độ enzyme huyết tương phút 60 SGB có xu hướng cao ở nhóm bệnh nặng và không tương quan với nhiệt độ trực tràng (R lần lượt là 0,04 và -0,01). Hình ảnh cấu trúc: Gan xung huyết, màu đỏ tía, ấn chắc, tiểu thùy gan bị xung huyết, biến dạng, tế bào gan bị thoái hóa từ trung tâm tiểu thùy. ***Kết luận:*** Gan bị tổn thương về cấu trúc và sinh hóa tế bào trong bệnh say nóng thực nghiệm.

Từ khóa: Say nóng; Tổn thương gan; AST; ALT.

LIVER DAMAGES IN EXPERIMENTAL HEAT STROKE

Abstract

Objectives: To describe the liver damages in experimental heat stroke. ***Methods:*** A prospective, longitudinal study was conducted on experimental rabbits; comparing the data between pre- and post-experiment. ***Results:*** Both plasma AST, ALT activites increased from 34.57 ± 7.69 to 125.76 ± 122.93 (3.5-fold);

[1]Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y
[2]Trung tâm Phòng chống thảm họa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
[3]Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108
[4]Hệ 4, Học viện Quân y
[*]Tác giả liên hệ: Cao Hồng Phúc (phuckao@yahoo.com)
Ngày nhận bài: 05/10/2023
Ngày được chấp nhận đăng: 08/12/2023
http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.544

46.10 ± 8.08 to 70.34 ± 30.57 U/L (1.5-fold) at 60th min post experiment (PE) ($p < 0.01$). The plasma emzyme activity at 60th min PE of the severe group was tended to be higher and did not correlate with rectal temperature (R = 0.04 and 0.01, respectively). Liver structural images showed that liver was blood congested, dark red color, hard consistency; liver lobule was distorted, blood congested; the liver cytoplasm and nuclear were degenerated from the centre lobule. ***Conclusion:*** The liver is damaged in terms of cell structure and biochemistry in experimental heatstroke.

Keywords: Heat stroke; Liver damage; AST; ALT.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là quốc gia nằm trong khu vực cận xích đạo, có khí hậu nhiệt đới, nền nhiệt cao. Trong năm 2019 - 2020, nhiệt độ không khí mùa hè của Việt Nam đạt đỉnh 43,4ºC [9]. Dưới ảnh hưởng nhiệt độ cao, các tai biến nguy hiểm do nắng nóng rất dễ xảy ra, nhất là say nóng [13]. Do vậy, nghiên cứu về say nóng là một vấn đề mang tính cần thiết.

Say nóng (heat stroke) là một tai biến nguy hiểm và nặng nhất gây ra bởi nắng nóng, có thể dẫn tới tử vong. Đã quan sát thấy tình trạng tổn thương nghiêm trọng ở nhiều cơ quan như tim, gan, thận, não, ruột... ở bệnh nhân say nóng [2, 7]. Hoạt tính enzyme gan, nồng độ bilirubin, ure huyết tương tăng cao [8]. Vậy các tổn thương nào đã xảy ra ở cấp độ cấu trúc và sinh hóa tế bào gan? Tỷ lệ tổn thương gan trong bệnh say nóng là bao nhiêu? Các vấn đề này vẫn còn nhiều luận điểm khác nhau. Xuất phát từ các vấn đề trên, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Mô tả tình trạng tổn thương gan trong bệnh say nóng thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

33 thỏ thực nghiệm, 2 - 2,5 kg/thỏ (New Zealand), không phân biệt đực/cái. Thỏ được chia thành 2 lô: Lô say nóng (23 thỏ): Được gây bệnh say nóng thực nghiệm, sau đó đo đạc các chỉ tiêu: Lâm sàng, nhiệt độ trực tràng và tổn thương gan; và lô chứng (10 thỏ): Không gây bệnh say nóng thực nghiệm, chỉ được làm xét nghiệm mô bệnh.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Thỏ khỏe mạnh, đủ cân, không bị các rối loạn/dị tật về vận động, tiêu hóa, hô hấp, thần kinh.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc, so sánh kết quả nghiên cứu TGB và SGB.

* *Phương pháp gây bệnh:* Thực hiện theo phương pháp được trình bày trong một số nghiên cứu trước đó [10, 11, 12]: Đưa thỏ vào trong buồng vi khí hậu, kín (VK21), nhiệt độ buồng 42^0C, duy trì 2,5 giờ, độ ẩm 60%.

Tiêu chuẩn bệnh say nóng thực nghiệm: Thỏ được xác định bị bệnh say nóng thực nghiệm khi có ít nhất 02 tiêu chuẩn sau, trong đó 01 tiêu chuẩn bắt buộc là nhiệt độ trực tràng [10, 11, 12]: Không di chuyển (nằm im 1 chỗ), mất nhận biết môi trường (không đáp ứng với kích thích thức ăn), mất phản ứng lật sấp (không lật sấp khi bị lật ngửa), bại/liệt ít nhất 1 trong 4 chân, nhiệt độ trực tràng ≥ 42ºC.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:*

- Triệu chứng lâm sàng: Quan sát bằng mắt thường các chỉ tiêu sau: Nhận biết môi trường; hoạt động bò; cử động của 4 chân; co giật. Theo dõi tại các thời điểm: 24 giờ TGB, phút 0, 60, 24 giờ SGB.

Dựa theo triệu chứng lâm sàng, bệnh say nóng thực nghiệm được chia thành 2 mức độ nhẹ và nặng. Mức độ nhẹ: Thỏ sống được thêm ≥ 60 phút SGB. Mức độ nặng: Thỏ co giật, sống được thêm < 60 phút SGB.

- Nhiệt độ trực tràng: Đo bằng cảm biến nhiệt tự động (PowerLab, công ty ADInstrument, Anh Quốc), đặt sâu trong hậu môn thỏ 2cm, đo tại các thời điểm: 24 giờ TGB, phút 0, 60, 24 giờ SGB, đơn vị: ºC.

- Hoạt độ enzym huyết tương: AST và ALT. Lấy 2mL máu động mạch, ly tâm lấy huyết tương, xét nghiệm trên máy BTS 350 (Biosystem, Tây Ban Nha), đơn vị là U/L, đo tại các thời điểm 24 giờ TGB, phút 60, 24 giờ SGB.

- Giá trị điều chỉnh: Đo nồng độ hemoglobin TGB và SGB. Nồng độ thực của một chất sau khi hiệu chỉnh hệ số mất nước được tính theo công thức sau:

$$C_1 = C_2 \times \frac{Hb_2}{Hb_1}$$

C_1: Nồng độ thực; C_2: Nồng độ đo được SGB;

Hb_1, Hb_2: Nồng độ hemoglobin TGB, SGB.

- Mô bệnh: Thỏ được phẫu tích tại thời điểm co giật, chết hoặc 24 giờ SGB (cả 2 lô). Mở bụng theo đường trắng giữa, kéo vạt da bụng sang 2 bên, bộc lộ ổ bụng. Quan sát gan theo 2 chỉ tiêu:

+ Hình ảnh đại thể: Quan sát bề mặt, màu sắc, mép rìa thùy và mật độ gan.

+ Hình ảnh hiển vi quang học: Cắt 1 mẫu mô gan $1cm^3$, ngâm trong formaldehyd 10% x 24h. Làm tiêu bản nhuộm HE. Quan sát tiểu thùy gan dưới kính hiển vi quang học (Axio Lab, công ty Carl Zeiss, Đức), độ phóng đại 200, 400 lần và tính tỷ lệ thỏ có tổn thương tiểu thùy gan.

** Xử lý số liệu:* Số liệu được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ, giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, hệ số tương quan r. So sánh sự khác biệt TGB và SGB sử dụng phép tính Wilcoxon ghép cặp, sự khác biệt giữa 2 nhóm độc lập sử dụng phép tính Mann-Whitney, đánh giá sự tương quan sử dụng phép tính tương quan Spearman. Giá trị $p < 0,05$ được xác định có ý nghĩa thống kê, $r \geq 0,33$ được xác định có tương quan. Các số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau gây bệnh, có 23 thỏ mắc bệnh say nóng thực nghiệm, 14 thỏ mắc bệnh mức độ nhẹ, 9 thỏ mắc bệnh mức độ nặng.

1. Biến đổi hoạt độ enzyme gan huyết tương sau gây bệnh

Hoạt độ enzyme gan huyết tương SGB được trình bày trong bảng 1, bảng 2 và biểu đồ 1.

Bảng 1. Biến đổi hoạt độ enzyme gan trong bệnh say nóng thực nghiệm.

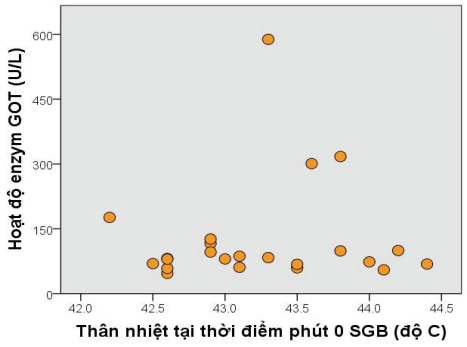
Enzyme gan	24 giờ TGB n = 23 (1)	60 phút SGB n = 23 (2)	24 giờ SGB n = 14 (3)	p
		Trước hiệu chỉnh		
AST	34,57 ± 7,69	125,76 ± 122,93	97,28 ± 71,76	$p_{12} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$
ALT	46,10 ± 8,08	70,34 ± 30,57	87,64 ± 27,88	$p_{12} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$
		Sau hiệu chỉnh		
AST	34,57 ± 7,69	123,61 ± 120,12	97,28 ± 71,76	$p_{12} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$
ALT	46,10 ± 8,08	70,44 ± 34,98	87,64 ± 27,88	$p_{12} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$

Bảng 1 cho thấy hoạt độ của 2 enzyme là AST và ALT huyết tương đều tăng tại các thời điểm phút 60 và giờ 24 SGB: AST tăng từ 34,57 ± 7,69 lên 125,76 ± 122,93 U/L ở phút 60 SGB (tăng 3,5 lần), ALT tăng từ 46,10 ± 8,08 lên 70,34 ± 30,57 U/L ở phút 60 SGB (tăng 1,5 lần) ($p < 0,01$). Trong đó, hoạt độ AST huyết tương tăng nhiều hơn so với ALT huyết tương. Sau điều chỉnh hệ số mất nước, hoạt độ AST và ALT huyết tương vẫn tăng cao.

Bảng 2. Liên quan giữa hoạt độ enzyme gan và mức độ bệnh trong bệnh say nóng thực nghiệm.

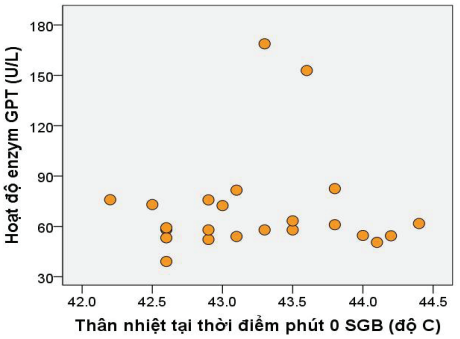
Mức độ bệnh	24 giờ TGB	60 phút SGB	24 giờ SGB
		AST	
Mức độ nhẹ	34,08 ± 8,55	80,25 ± 23,82	97,28 ± 71,76
Mức độ nặng	35,10 ± 7,00	175,42 ± 165,60	x
p	> 0,05	> 0,05	
		ALT	
Mức độ nhẹ	48,73 ± 9,07	61,20 ± 12,11	87,64 ± 27,88
Mức độ nặng	43,23 ± 5,97	80,31 ± 41,05	x
p	> 0,05	> 0,05	

Bảng 2 cho thấy hoạt độ enzyme gan huyết tương không khác biệt theo mức độ bệnh mặc dù hoạt độ AST nhóm bệnh nặng cao hơn 2 lần nhóm bệnh nhẹ, hoạt độ ALT nhóm bệnh nặng cao hơn 1,5 lần nhóm bệnh nhẹ (p > 0,05).



A

R = 0,04, p > 0,05



B

R = -0,01, p > 0,05

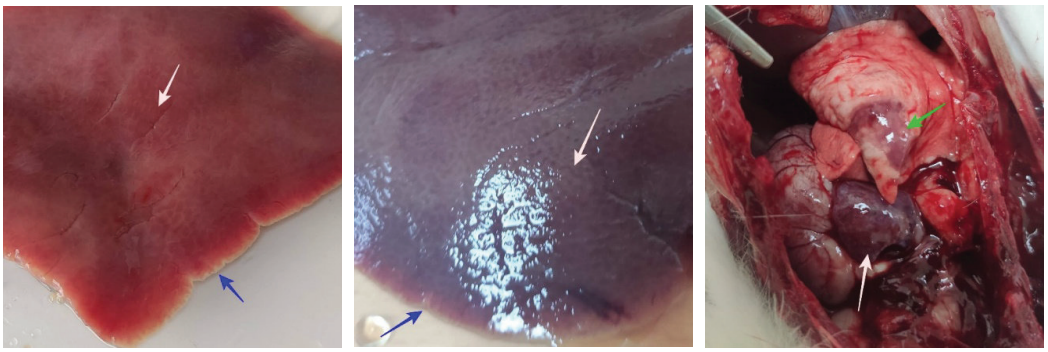
Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa hoạt độ enzyme gan và nhiệt độ trực tràng. A: Biểu đồ hoạt độ AST huyết tương; B: Biểu đồ hoạt độ ALT huyết tương.

Biểu đồ 1 hoạt độ AST và ALT huyết tương không liên quan với nhiệt độ trực tràng lúc mắc bệnh (hệ số R lần lượt là 0,04 và -0,01, p > 0,05).

2. Biến đổi mô bệnh gan trong bệnh say nóng thực nghiệm

** Biến đổi cấu trúc đại thể:*

Trên hình ảnh đại thể, xuất hiện sự biến đổi hình ảnh đại thể của gan khi bị say nóng thực nghiệm. Ở thỏ nhóm chứng: Bề mặt gan bóng, đỏ tươi, mép thùy gan sắc, nhu mô mềm. Ở thỏ mắc bệnh: Bề mặt gan khô và thô, màu đỏ tía, mép thùy gan tù, bo tròn và mật độ chắc *(Hình 1)*. Hầu như các biến đổi này đều xuất hiện ở thỏ bị bệnh say nóng thực nghiệm với tỷ lệ xuất hiện từ 20/23 - 23/23.



A B C

Hình 1. Hình ảnh đại thể của gan
ở thỏ bình thường và say nóng thực nghiệm.
A: Thỏ bình thường; B, C: Thỏ bị bệnh say nóng thực nghiệm;
mũi tên màu trắng: Màu sắc gan; mũi tên màu xanh dương: Mép rìa gan;
mũi tên màu xanh lá: Ổ xuất huyết phổi.

Bảng 3. Tỷ lệ biến đổi cấu trúc đại thể của gan trong bệnh say nóng thực nghiệm.

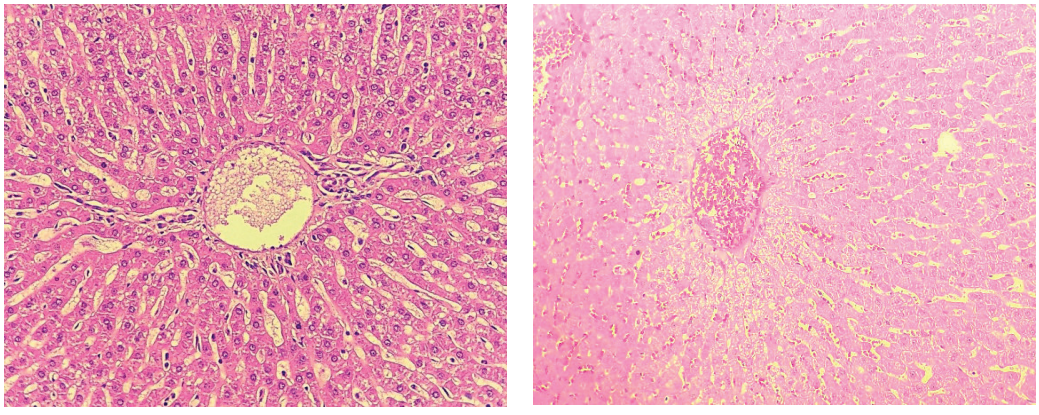
Chỉ tiêu	Tỷ lệ xuất hiện	
	Không	Có
Bề mặt khô, thô	3/23	20/23
Bề mặt xuất huyết	23/23	0/23
Màu sắc đỏ tía	0/23	23/23
Mép thùy tù, bo tròn	2/23	21/23
Mật độ chắc	0/23	23/23

** Biến đổi cấu trúc hiển vi quang học:*

Các biến đổi cấu trúc hiển vi quang học được thể hiện trong hình 2, hình 3.

Ở thỏ nhóm chứng: Tiểu thùy gan sắp xếp theo trật tự; trong đó, tĩnh mạch trung tâm ở giữa tiểu thùy, tỏa ra xung quanh là các dải tế bào xếp theo hình nan hoa. Xen kẽ các dải tế bào gan là vi quản mật và các mao mạch trong gan, sáng màu. Các tế bào gan trên dải tế bào có đậm độ màu đồng đều từ trung tâm ra mép tiểu thùy *(Hình 2A)*. Về cấu trúc tế bào gan, tế bào có màu đỏ nhạt; nhân màu đậm, đồng đều; tế bào tròn trịa, bào tương có các hạt bắt màu đậm *(Hình 2A, Hình 3A)*.

Ở thỏ say nóng thực nghiệm: Tĩnh mạch trung tâm bị xung huyết, đọng nhiều tế bào máu trong lòng tĩnh mạch. Các vi quản mật không sáng màu, bị chèn đặc bởi các tế bào máu, thâm nhiễm tế bào viêm. Dải tế bào gan có màu không đồng đều, nhạt màu ở trung tâm tiểu thùy, đậm màu ở rìa tiểu thùy. Nhìn tổng thể, tiểu thùy gan giống như có các "hạt nước" ở trung tâm làm cho trung tâm bị nhạt màu *(Hình 2B, Hình 3B)*. Về cấu trúc tế bào gan: Tế bào nhạt màu, hình dạng méo mó, nhân lệch vẹo. Màng tế bào không rõ, bào tương mất các hạt đậm màu. Xuất hiện hình ảnh thoái hóa tế bào *(Hình 3B)*. Tỷ lệ xuất hiện các tổn thương tế bào khá cao, dao động từ 20/23 - 23/23.

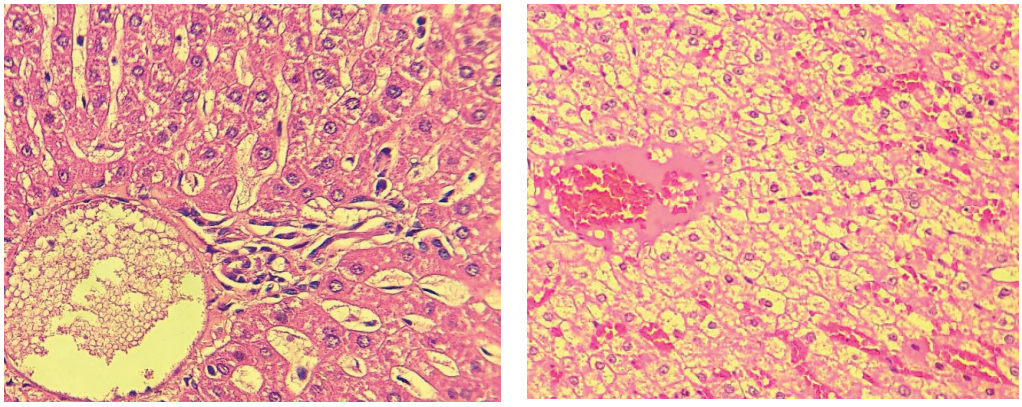


A **B**

Hình 2. Biến đổi cấu trúc gan ở độ phóng đại 200 lần.

A: Hình ảnh gan bình thường;

B: Hình ảnh gan trong bệnh say nóng thực nghiệm.



A B

Hình 3. Biến đổi cấu trúc gan ở độ phóng đại 400 lần.

A: Hình ảnh gan bình thường;

B: Hình ảnh gan trong bệnh say nóng thực nghiệm.

Bảng 4. Tỷ lệ biến đổi cấu trúc vi thể của gan dưới kính hiển vi quang học.

Chỉ tiêu	Tỷ lệ xuất hiện	
	Không	Có
Xung huyết tĩnh mạch trong gan	0/23	23/23
Đảo lộn cấu trúc tiểu thùy gan	23/23	0/23
Màu sắc tế bào không đồng đều	0/23	23/23
Tế bào bị thoái hóa	0/23	23/23
Không nhìn rõ cấu trúc dưới tế bào	0/23	23/23
Thâm nhiễm tế bào viêm	3/23	20/23

BÀN LUẬN

1. Tổn thương cấu trúc tiểu thùy gan và tế bào gan

** Hình ảnh đại thể gan:* Có sự thay đổi tương đối rõ về hình ảnh đại thể. So với gan ở thỏ bình thường, các thỏ bị bệnh có hiện tượng tích đầy máu và xung huyết trong gan. Sự ứ máu dẫn tới gan có màu đỏ tía, đỏ thẫm *(Hình 1)*. Gan có hiện tương viêm nên bề mặt của gan thô và khô, mép tiểu thùy gan bị tù và không còn sắc.

Sự biến đổi này hoàn toàn ngược với diễn biến bình thường khi hoạt động trong môi trường nóng: Lưu lượng máu của gan giảm, máu hệ da tăng. Lượng máu này được đưa đến hệ da để thải nhiệt [4]. Nhưng trong bệnh say nóng thực nghiệm, có thể có tình trạng rối loạn chức năng hệ tim mạch nên máu bị ứ ở ngoài da và ứ luôn cả trong gan [1, 3]. Gan dường như bị "đốt nóng" bởi chính dòng máu đang có nhiệt độ cao (≥ 42ºC), gây ra các tổn thương cấp độ tiểu thùy và tế bào.

** Cấu trúc tiểu thùy:* Về cơ bản, tiểu thùy gan vẫn có trật tự bình thường. Tuy nhiên, có hình ảnh xung huyết rõ rệt tại gan. Các tế bào máu và tế bào viêm bị ứ đọng nhiều tại tĩnh mạch trung tâm, vi quản mật và mao mạch trong gan. Có hiện tượng vỡ tế bào máu làm dịch đọng tại mao mạch trong gan có màu hồng. Có sự thoái hóa tế bào từ trung tâm tiểu thùy ra mép tiểu thùy, thể hiện bằng dấu hiệu: Tế bào nhạt màu tại trung tâm và đậm màu ở ngoại vi *(Hình 2, Hình 3B)*. Chính sự thoái hóa này đã khiến cho enzyme nội bào đi vào huyết tương tương và tăng cao *(Bảng 1)*.

Nguyên nhân của hiện tượng thoái hóa tế bào gan tại trung tâm tiểu thùy có thể là do lượng máu tại tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy nhiều nhất. Lượng máu này có nhiệt độ cao nên vị trí này của tiểu thùy gan cũng có nhiệt độ cao nhất. Nhiệt độ cao, cùng với một số cơ chế khác, có thể đã làm tổn thương tế bào gan làm bào tương mất màu [1, 6].

** Cấu trúc tế bào:* Ở độ phóng đại lớn (400 lần) đã thấy rõ lý do nhạt màu của dải tế bào gan. Bình thường, tế bào gan có màng nguyên vẹn, bào tương đồng đều, có các hạt màu đậm và nhân đậm màu *(Hình 3)*. Nhưng khi bị say nóng, tế bào đã bị "vỡ". Thể hiện: Màng tế bào không còn nguyên vẹn, chất bào tương thoát khỏi tế bào khiến cho hoạt độ enzyme trong máu tăng lên, bào tương mất chất bắt màu trở nên sáng trắng. Nhân tế bào méo mó và không còn đồng nhất *(Hình 3)*. Chính sự tổn thương này gây ra tình trạng suy chức năng gan, là yếu tố góp phần làm nặng thêm bệnh cảnh lâm sàng, có thể dẫn tới tử vong [5].

2. Tổn thương hủy hoại tế bào gan

Để thăm dò tổn thương hủy hoại tế bào gan, trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát 2 enzyme vốn có nồng độ cao trong tế bào gan là AST và ALT. Kết quả cho thấy ở bệnh say nóng thực nghiệm, hoạt độ AST, ALT huyết tương tăng cao. Chỉ theo dõi trong một thời gian ngắn (trong vòng 24 giờ) đã thấy hoạt độ enzyme tăng từ 1,5 - 3 lần sau mắc bệnh.

Có 2 điểm nổi bật của sinh hóa tế bào gan: Hoạt độ enzyme huyết tương tăng và hoạt độ enzyme huyết tương ở nhóm bệnh nặng có xu hướng cao hơn nhóm bệnh nhẹ.

Thứ nhất, hoạt độ enzyme huyết tương tăng, được quan sát thấy ở 100% thỏ mắc bệnh. Điều này trùng khớp với nhận định trước đây, tổn thương gan là rõ rệt và là một triệu chứng đồng hành với bệnh say nóng [5, 8]. Theo Hifumi (2018), bệnh nhân không có bằng chứng tổn thương gan ở các xét nghiệm thì cần xem lại chẩn đoán [7]. Cơ chế lý giải hoạt độ enzyme huyết tương tăng là do nhiệt độ cơ thể quá cao, làm màng tế bào gan bị tổn thương, tăng tính thấm, mất nguyên vẹn, chất bào tương thoát ra ngoài [5]. Aquinila chỉ ra sinh hóa tế bào đã bắt đầu tổn thương ngay từ thời điểm 1 giờ sau mắc bệnh [1].

Thứ hai, mặc dù không tìm thấy sự liên quan với mức độ bệnh, nhưng kết quả cho thấy có xu hướng hoạt độ enzyme huyết tương tăng cao hơn ở nhóm bệnh nặng so với nhóm bệnh nhẹ. Điều này có thể xảy ra vì ở nhóm bệnh nặng có rối loạn bệnh lý nghiêm trọng hơn, thời gian sống ngắn hơn nên có thể gan bị tổn thương nhiều hơn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, sự liên quan chưa được xác định rõ ($p > 0,05$), có thể là do cỡ mẫu còn tương đối nhỏ (23 thỏ). Cần phải tiếp tục nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn.

Ở hủy hoại tế bào gan, hoạt độ enzyme huyết tương phút 60 SGB không tương quan với nhiệt độ trực tràng lúc bị bệnh. Dù ở nhiệt độ cao (42ºC) hay cao ác tính (45ºC), tế bào gan đều bị tổn thương như nhau trong vòng 24 giờ. Có thể là phạm vi tổn thương tế bào gan chỉ tập trung xung quanh tĩnh mạch trung tâm *(Hình 2, Hình 3)* chưa lan rộng tới ngoại vi tiểu thùy nên số lượng tế bào gan tổn thương trong 24 giờ là như nhau, hoạt độ enzyme huyết tương không khác biệt. Chỉ cần nhiệt độ từ 42ºC trở lên đã gây ra tổn thương tế bào. Có thể ở thời gian muộn hơn (> 24 giờ), số lượng tế bào gan tổn thương sẽ khác biệt theo nhiệt độ cơ thể, điều này cần tiếp tục nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 33 thỏ chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Có sự tổn thương cấu trúc gan: Gan đỏ tía, bề mặt khô, thô, mép gan tù, mật độ chắc; xung huyết trong tiểu thùy gan, tế bào gan bị thoái hóa; vị trí thoái hóa từ trung tâm ra ngoại vi.

Có sự tổn thương hủy hoại tế bào gan: Hoạt độ AST, ALT huyết tương tăng (lần lượt tăng từ 34,57 ± 7,69 lên 125,76 ± 122,93 U/L (tăng 3,5 lần); 46,10 ± 8,08 lên 70,34 ± 30,57 U/L (tăng 1,5 lần) ở phút 60 SGB ($p < 0,01$). Hoạt độ enzyme huyết tương phút 60 SGB có xu hướng cao ở nhóm bệnh nặng và không tương quan với nhiệt độ trực tràng (R lần lượt là 0,04 và -0,01).

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Học viện Quân y, Khoa Y học quân binh chủng, Viện Mô phôi Lâm sàng đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aquilina A, Pirotta T, Aquilina A. Acute liver failure and hepatic encephalopathy in exertional heat stroke. *BMJ Case Rep*. 2018; bcr2018224808. DOI: 10.1136/bcr-2018-224808. PMID: 30061127.

2. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002; 346(25):1978-1988. DOI: 10.1056/NEJMra011089. PMID: 12075060.

3. Carvalho AS, Rodeia SC, Silvestre J, Póvoa P. Exertional heat stroke and acute liver failure: A late dysfunction. *BMJ Case Rep*. 2016; bcr2016214434. DOI: 10.1136/bcr-2016-214434. PMID: 26969359.

4. Crandall CG, González-Alonso J. Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010; 199(4):407-23. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02119.x. PMID: 20345414.

5. Garcin JM, Bronstein JA, Cremades S, Courbin P, Cointet F. Acute liver failure is frequent during heat stroke. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(1):158-159. DOI: 10.3748/wjg.14.158. PMID: 18176983.

6. Geng Y, Ma Q, Liu YN, Peng N, Yuan FF, Li XG, Li M, Wu YS, Li BL, Song WB, Zhu W, Xu WW, Fan J, Su L. Heatstroke induces liver injury via IL-1β and HMGB1-induced pyroptosis. *J Hepatol*. 2015; 63(3):622-633. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.010. PMID: 25931416.

7. Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. *J Intensive Care*. 2018; 6:30. DOI: 10.1186/s40560-018-0298-4. PMID: 29850022.

8. Lumlertgul D, Chuaychoo B, Thitiarchakul S, Srimahachota S, Sangchun K, Keoplung M. Heat stroke-induced multiple organ failure. *Ren Fail.* 1992; 14(1):77-80. DOI: 10.3109/08860229209039120. PMID: 1561392.

9. Phan Hậu. Nắng nóng lên đến 43,4 độ C, phá vỡ mọi kỷ lục trong lịch sử. *Báo Thanh Niên,* 2019; Bản tin thời sự ngày 25/4/2019. https://thanhnien.vn/thoi-su/nang-nong-len-den-434-do-c-pha-vo-moi-ky-luc-trong-lich-su-1075247.html. Truy cập ngày 4/1/2021.

10. Shih CJ, Lin MT, Tsai SH. Experimental study on the pathogenesis of heat stroke. *J Neurosurg*. 1984; 60(6):1246-1252. DOI: 10.3171/jns.1984.60.6.1246. PMID: 6726368.

11. Vũ Quang Phong, Bùi Duy Hoàn, Đỗ Ngọc Hợp, Nguyễn Văn Tuân, Nguyễn Văn Tiến, Lang Minh Thiên, Đỗ Việt Vương, Lê Thị Thanh Nga, Nguyễn Thúy Hòa, Cao Hồng Phúc. Nghiên cứu sự biến đổi điện tim và cơ chế mô bệnh cơ tim trên mô hình thỏ say nóng thực nghiệm. *TC SLH VN*. 2020; 24(4):1-11.

12. Cao Hong Phuc, Vu Quang Phong, Do Ngoc Hop, Nguyen Thi Thu Hien. Changes in urinary cells in experimental heatstroke in rabbits. *Vie J Physi*. 2022; 26(3):26-30.

13. Hồng Giang, Trần Chính. Cấp cứu thành công trường hợp bệnh nhân bị sốc nhiệt nặng. *Báo Quân đội nhân dân*. 2021; Truy cập tại địa chỉ: https://www.qdnd.vn/y-te/tin-tuc/cap-cuu-thanh-cong-truong-hop-benh-nhan-bi-soc-nhiet-nang-662398. Thời gian truy cập: 05/11/2023.

TỔN THƯƠNG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG DO SÁN LÁ PHỔI: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP Ở TRẺ EM TẠI VIỆT NAM

Đào Thị Nguyệt[1], Lê Đình Công[2], Cao Vũ Hùng[2], Đỗ Thanh Hương[1]*

Tóm tắt

Sán lá phổi ở hệ thần kinh trung ương là bệnh hiếm gặp, gây ra bởi sự di cư bất thường của ấu trùng sán lá phổi từ phổi qua các mô mềm của cổ đến não, tủy sống. Triệu chứng gồm đau đầu, nôn, co giật, liệt chi,... Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân (BN) nam 6 tuổi, có tiền sử xuất huyết não hai lần, vào viện vì đau đầu dữ dội, nôn, sốt và cứng gáy. Dịch não tủy vàng với 1.622 bạch cầu (74% bạch cầu ái toan), xét nghiệm máu dương tính với sán lá phổi có mật độ quang là 0,795. Phim cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não có hình ảnh xuất huyết não cũ, cộng hưởng từ tủy sống thấy hình ảnh viêm màng tủy lan tỏa. BN được chẩn đoán viêm màng não tủy tăng bạch cầu ái toan do sán lá phổi và điều trị thành công bằng praziquantel. Bệnh sán lá phổi ở hệ thần kinh trung ương tuy hiếm gặp ở trẻ em, nhưng cần được chú ý chẩn đoán sớm ở BN có triệu chứng thần kinh và sống ở vùng dịch tễ lưu hành của sán lá phổi.

Từ khóa: Sán lá phổi; Xuất huyết não; Viêm màng não tăng bạch cầu ái toan; Trẻ em.

PARAGONIMIASIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A RARE CASE REPORT ON VIETNAMESE CHILDREN

Abstract

Paragonimiasis of the central nervous system is a rare disease, probably caused by the abnormal migration of immature larvae from the lungs through the soft tissues of the neck to the brain and spinal cord. Symptoms include headache, vomiting, epilepsy, paralysis, etc. We describe a 6-year-old male with a patient medical

[1]Trường Đại học Y Hà Nội

[2]Bệnh viện Nhi Trung ương

***Tác giả liên hệ: Đào Thị Nguyệt (daothinguyet@hmu.edu.vn)**

Ngày nhận bài: 26/9/2023

Ngày được chấp nhận bài báo: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.533

history of two episodes of cerebral hemorrhage, who was hospitalized because of a sudden onset of headache, vomiting, fever, and neck stiffness. Cerebrospinal fluid was yellow with 1,622 white blood cells (74% eosinophils). The blood test result for paragonimus was positive, with optical density of 0.795. A cranial computed tomography scan revealed an old intracerebral hemorrhage, and magnetic resonance imaging of the spinal cord showed diffuse spinal meningitis. We diagnosed eosinophilic spinal meningitis caused by paragonimus in a patient with a history of old cerebral hemorrhages and successfully treated the patient with praziquantel early diagnosis should be paid attention in patients with neurological symptoms and living in endemic areas of paragonimus.

Keywords: Paragonimiasis; Intracerebral hemorrhage; Eosinophilic meningitis; Children.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh sán lá phổi là bệnh ký sinh trùng ở người và động vật có vú gây ra do nhiễm các loài sán lá phổi Paragonimus spp. Bệnh ở người thường xảy ra sau khi ăn tôm cua sống có ấu trùng nang sán lá phổi. Bệnh hay gặp ở một số chủng tộc có thói quen ăn cua, tôm sống hoặc nấu chưa chín như ở châu Á, Tây Phi và châu Mỹ La tinh [1]. Tổn thương hay gặp nhất ở phổi với biểu hiện ho mạn tính có đờm màu nâu gỉ sắt [2, 3]. Tuy nhiên, có thể gặp các tổn thương ngoài phổi như ở bụng, dưới da, mắt, não, tủy sống,… Trong đó, sự di cư bất thường của ấu trùng sán đến hệ thần kinh trung ương là vị trí hay gặp nhất, chiếm khoảng 0,8% các trường hợp nhiễm sán lá phổi [4]. Ấu trùng thường di cư từ phổi qua các mô mềm của cổ đến hệ thần kinh trung ương và gây bệnh. Tại đây, chúng trưởng thành và đẻ trứng, thoái hóa và gây ra các ổ tổn thương xuất huyết não, viêm màng não tủy hoặc các khối choán chỗ nội sọ. Triệu chứng có thể gặp là đau đầu, co giật, liệt chi, thay đổi hành vi và thị lực [5].

Tổn thương mô bệnh học sẽ phát triển qua 3 giai đoạn: (1) giai đoạn thâm nhiễm và xuất tiết, (2) giai đoạn hình thành u hạt và nang, (3) giai đoạn hình thành tổ chức xơ và vôi hóa. Viêm màng não và xuất huyết não thường xảy ra trong giai đoạn 1 [4].

Viêm màng não tăng bạch cầu ái toan là một trong những nguyên nhân gây viêm màng não hiếm gặp, thường do ký sinh trùng. Trong đó, sán lá phổi là một trong những nguyên nhân hay gặp, đã được báo cáo [6]. Tiêu chẩn chẩn đoán viêm màng não tăng bạch cầu ái toan bao gồm: > 10 bạch cầu ái toan/mm^3 dịch não tủy hoặc thành

phần bạch cầu ái toan > 10% các tế bào trong dịch não tủy [7]. Viêm màng não tăng bạch cầu ái toan do sán lá phổi được nghĩ đến khi BN đang có tổn thương phổi do sán lá phổi mà có tình trạng tăng bạch cầu ái toan trong dịch não tủy, xét nghiệm sán lá phổi dương tính trong máu và các tác nhân ký sinh trùng khác âm tính. Xuất huyết não thường xảy ra trong giai đoạn cấp tính của bệnh và giai đoạn sớm trong quá trình di cư của ấu trùng, thường liên quan với tổn thương xuyên thành mạch. Bệnh thường xảy ra ở người trẻ < 30 tuổi. Triệu chứng lâm sàng tương tự như các bệnh xuất huyết não do các nguyên nhân khác, biểu hiện phụ thuộc vị trí, thể tích khối máu tụ, bao gồm các triệu chứng đau đầu, nôn, liệt nửa người, co giật, giảm thị lực, rối loạn cảm giác, ù tai [8, 9].

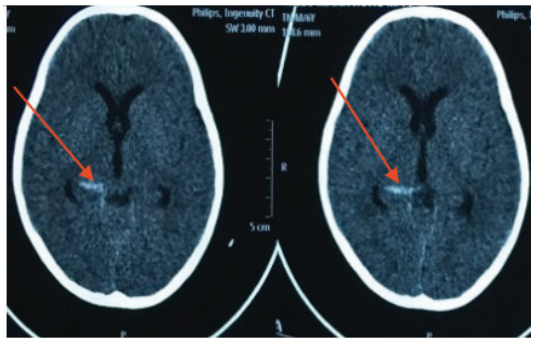
Bệnh có thể khỏi nếu được chẩn đoán và điều trị sớm. Thể tổn thương hệ thần kinh trung ương được điều trị bằng praziquantel với liều 25 mg/kg/lần, uống 3 lần/ngày trong 3 ngày tương tự như trong thể bệnh tổn thương phổi đơn thuần [3]. Có thể dùng glucocorticoid giảm viêm nếu tổn thương có viền phù não xung quanh, thuốc chống co giật nếu BN có co giật hoặc phẫu thuật cắt bỏ tổn thương khu trú nếu điều trị nội khoa không đỡ [9]. Tuy nhiên, trì hoãn điều trị có thể để lại di chứng nặng, thậm chí tử vong, với khoảng 5%. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Báo cáo trường hợp BN nam 6 tuổi có tiền sử xuất huyết não hai lần, được chẩn đoán viêm màng não tủy do sán lá phổi và được điều trị thành công bằng praziquantel.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

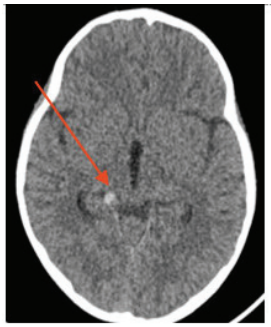
BN nam 6 tuổi, người dân tộc Dao, sống tại huyện Lục Yên, tỉnh Yên Bái. Trẻ sống cùng gia đình ở vùng có thói quen hay ăn rau sống và cua, cá, tôm nấu chưa chín, không tẩy giun thường xuyên, trẻ thỉnh thoảng ăn tôm nướng. Trước đợt bệnh này trẻ có 2 đợt nhập viện do đau đầu, nôn; đợt đầu cách đây 1 năm và đợt 2 cách đây 2 tháng. Cả hai đợt trẻ đều được chẩn đoán xuất huyết não chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện tỉnh (*Hình 1*). Đợt này, bệnh diễn biến 5 ngày với biểu hiện sốt 38,5ºC kèm đau gáy, đau đầu, cảm giác đau rát lan xuống tay, trẻ mệt không đi lại được. Trẻ vào Bệnh viện Nhi Trung ương trong tình trạng tỉnh, mệt, Glasgow 15 điểm, đau đầu nhiều, nôn 2 lần/ngày, sốt 38ºC. Khám lâm sàng thấy có dấu hiệu gáy cứng, không liệt thần kinh khu trú. Kết quả xét nghiệm máu có bạch cầu 12.370 tế bào/mm^3, trong đó bạch cầu ái toan là 1170 tế bào/mm^3 (9,5%); CRP 26,35 mg/L. Phim chụp CLVT sọ não có hình ảnh ổ tăng tỷ trọng tự nhiên dạng máu cạnh cuống đại não bên phải kích thước 6 x 6,3mm, không có hình ảnh xuất huyết

mới và ổ khuyết nhu mô não thùy đỉnh phải (*Hình 2*). Trẻ được chọc dịch não tủy thấy dịch vàng dạng xuất huyết não cũ, với số lượng bạch cầu trong dịch não tủy là 1.622 bạch cầu (trong đó 12% trung tính, 74% bạch cầu ái toan, 5% bạch cầu lympho, 9% bạch cầu mono). BN được chẩn đoán viêm màng não tăng bạch cầu ái toan. Khai thác kỹ tiền sử và bệnh sử chúng tôi thấy BN thường xuyên có những đợt ho kéo dài và hiện tại BN cũng đang ho đờm. BN được làm thêm một số xét nghiệm cận lâm sàng: Chụp X-quang phổi, CLVT lồng ngực thấy hình ảnh tổn thương dạng hang hóa thùy trên và dưới phổi trái (*Hình 3, 4*) và xét nghiệm sán lá phổi trong máu dương tính với mật độ quang là 0,795, xét nghiệm giun đũa, giun lươn, giun đũa chó, sán lá gan âm tính; soi và nuôi cấy dịch não tủy không tìm được vi khuẩn gây bệnh. Kết quả cộng hưởng từ (MRI) sọ não và toàn bộ tủy thấy hình ảnh tổn thương dày lan tỏa màng tủy cổ, ngực, thắt lưng, chỗ dày nhất 6mm, nghĩ đến tổn thương viêm màng tủy (*Hình 5*).

Với biểu hiện lâm sàng và kết quả cận lâm sàng như trên, BN được chẩn đoán viêm màng não tủy tăng bạch cầu ái toan do sán lá phổi - tiền sử xuất huyết não. BN được điều trị bằng prazinquantel 25 mg/kg/lần mỗi 8 giờ trong 3 ngày kết hợp với sử dụng kháng sinh ceftriaxon và vancomycin x 28 ngày. Sau điều trị 5 ngày triệu chứng màng não cải thiện, trẻ cắt sốt, đỡ đau đầu, không nôn. Ngày thứ 28 sau điều trị trẻ tỉnh táo, không đau đầu, không liệt, BN được xuất viện. BN được tái khám sau 1 tháng (ngày thứ 60 của bệnh), trong tình trạng ý thức tỉnh, không đau đầu, không sốt, không nôn, không liệt thần kinh khu trú, không ho. Xét nghiệm hiệu giá kháng thể sán lá phổi trong máu âm tính, X-quang ngực không còn tổn thương phổi.



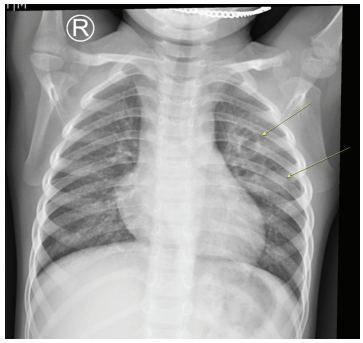
Hình 1. Hình ảnh CLVT sọ não cách vào viện 2 tháng
(ổ tăng tỷ trọng tự nhiên dạng chảy máu vùng đồi thị bên phải).



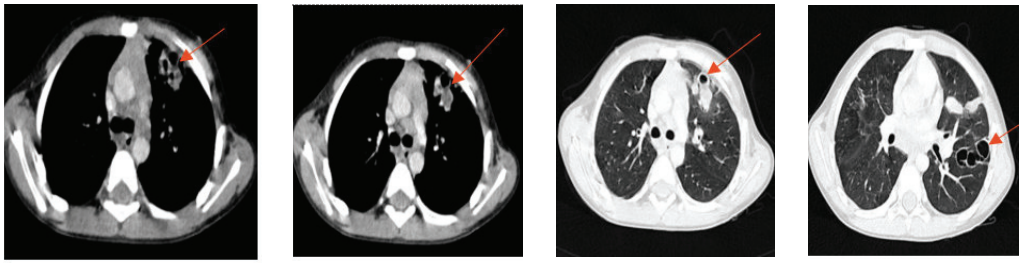
A. Ổ tăng tỷ trọng tự nhiên cạnh cuống đại não phải dạng túi phình KT 6 x 6,3mm.

B. Ổ khuyết nhu mô não sau chảy máu thùy đỉnh phải.

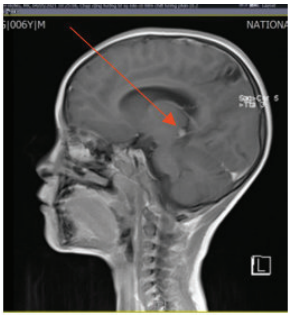
Hình 2. Hình ảnh CLVT sọ não lúc vào viện.



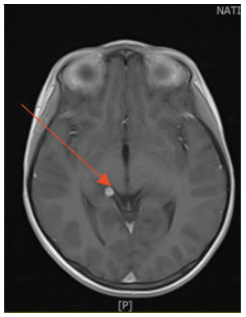
Hình 3. Hình ảnh X-quang ngực của BN
Tổn thương dạng hang hóa thùy trên và dưới phổi trái (nghi do sán lá phổi).



Hình 4. Hình ảnh CLVT lồng ngực: Tổn thương dạng hang hóa nghi do sán lá phổi ở thùy trên và thùy dưới phổi trái trên cửa sổ trung thất và nhu mô phổi sau tiêm thuốc cản quang (mũi tên).

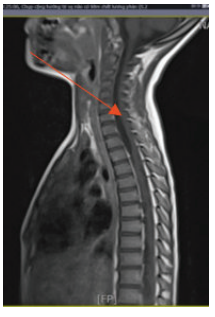


A. Ổ tăng tín hiệu dạng túi phình sau tiêm thuốc đối quang từ cạnh cuống đại não P (mũi tên), ổ khuyết nhu mô não sau xuất huyết thùy đỉnh P, trên hướng cắt sagital trên chuỗi xung T1W



B. Ổ tăng tín hiệu dạng túi phình sau tiêm thuốc đối quang từ cạnh cuống đại não P trên hướng cắt axial trên chuỗi xung T1W KT 6 x 6mm (mũi tên)

C. Hình ảnh các nang dịch màng nhện vị trí ống tủy cổ và ngực trên chuỗi xung T2W (mũi tên)



D. Hình ảnh các nang dịch màng nhện vị trí ống tủy cổ và ngực trên chuỗi xung T1W, kém bắt thuốc đối quang sau tiêm (mũi tên)

Hình 5. Hình ảnh phim cộng hưởng từ sọ não và tủy sống của BN.

BÀN LUẬN

Đây là một trường hợp hiếm gặp ở trẻ em biểu hiện bệnh sán lá phổi ở hệ thần kinh trung ương do sự di cư lạc chỗ của ấu trùng sán lá phổi. Nhiễm trùng ở người gây ra bởi các loài sán lá phổi thường biểu hiện dưới dạng nhiễm trùng bán cấp hoặc mạn tính ở phổi và màng phổi. Biểu hiện ngoài phổi xảy ra khi ấu trùng di cư đến vị trí khác bao gồm não, tủy sống, bụng, mô dưới da,... Bệnh sán lá phổi ở hệ thần kinh trung ương là biểu hiện ngoài phổi thường gặp nhất [5]. Bệnh gặp chủ yếu ở người trẻ tuổi, nam nhiều hơn nữ. Yếu tố dịch tễ liên quan đến bệnh là do ăn tôm, cua sống hoặc nấu chưa chín. BN của chúng tôi sống trong gia đình thường xuyên ăn thực phẩm như tôm, cua, thỉnh thoảng có ăn tôm nướng và gia đình sinh sống ở huyện Lục Yên, tỉnh Yên Bái, đây là vùng có thói quen ăn tôm, cua nấu chưa chín và đã được xác định là vùng dịch tễ lưu hành sán lá phổi ở Việt Nam [3].

Cơ chế di cư của ấu trùng sán lá phổi lên não còn chưa rõ. Giả thuyết đưa ra rằng ấu trùng di chuyển từ phổi qua các mô mềm của cổ quanh động mạch cảnh và tĩnh mạch cảnh rồi đến não và gây bệnh [4]. Chúng phát triển thành sán trưởng thành và gây ra các ổ

tổn thương xuất huyết não, viêm màng não hoặc các khối choán chỗ nội sọ.

Triệu chứng lâm sàng của xuất huyết não do sán lá phổi phụ thuộc vào vị trí tổn thương, thể tích khối máu tụ (bao gồm đau đầu, nôn, liệt nửa người, co giật, giảm thị lực, rối loạn cảm giác, ù tai) [8, 9]. BN của chúng tôi diễn biến 1 năm nay, với 2 đợt lâm sàng biểu hiện triệu chứng cấp tính là đau đầu, nôn, gáy cứng, không sốt (đợt 1 cách đây 1 năm và đợt 2 cách đây 2 tháng). Cả 2 đợt BN được chẩn đoán xuất huyết não chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện tỉnh, điều trị trong 5 ngày, sau đó các triệu chứng cải thiện và BN được ra viện. Chúng tôi thấy BN có những đặc điểm lâm sàng điển hình của hội chứng màng não như đau đầu, nôn, gáy cứng và hình ảnh học phù hợp với chẩn đoán xuất huyết não (*Hình 1*). Trên phim CLVT sọ não thời điểm vào viện cũng quan sát thấy ổ khuyết nhu mô não sau chảy máu thùy đỉnh phải. BN còn biểu hiện ho mạn tính kéo dài ở thời điểm khi vào viện, phim X-quang và CLVT lồng ngực có tổn thương dạng hang ở thùy trên và dưới phổi trái phù hợp với tổn thương ở BN nhiễm sán lá phổi ở phổi. Vậy nhiều khả năng BN của chúng tôi biểu hiện tổn thương phổi do sán lá phổi trước và không được điều trị dẫn đến ấu trùng sán di cư đến não và gây ra tổn thương xuất huyết não 2 đợt cách đây 1 năm và 2 tháng ở hai vị trí khác nhau.

Ca bệnh này được chẩn đoán viêm màng não do sán lá phổi bởi vì lâm sàng và cận lâm sàng có nhiều điểm phù hợp. Cụ thể, tổn thương phổi được cho là do sán lá phổi trước đó, xét nghiệm dịch não tủy có tăng bạch cầu ái toan (> 10% tế bào dịch não tủy), xét nghiệm máu có kháng thể kháng sán lá phổi dương tính và các tác nhân kí sinh trùng khác âm tính. Giun tròn chuột (angiostrongylus cantonensis) có thể là căn nguyên gây viêm màng não tăng bạch cầu ái toan nhưng BN của chúng tôi không được làm xét nghiệm này do triệu chứng lâm sàng không phù hợp và phòng xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương không có hóa chất làm xét nghiệm này ở thời điểm BN nằm viện. Lâm sàng BN có biểu hiện ho kéo dài, hình ảnh X-quang ngực và CLVT lồng ngực thấy tổn thương dạng hang hóa điển hình của sán lá phổi cho thấy BN có tổn thương phổi do sán lá phổi đang hoạt động và đợt này BN biểu hiện triệu chứng cấp tính với hội chứng màng não (đau đầu, nôn, gáy cứng) và có tình trạng nhiễm trùng (sốt, mệt mỏi). Xét nghiệm dịch não tủy thấy dịch

vàng, bạch cầu là 1.622 tế bào, trong đó là 74% bạch cầu ái toan. Xét nghiệm máu dương tính với sán lá phổi có mật độ quang là 0,795, các tác nhân ký sinh trùng khác âm tính và chụp MRI toàn bộ tủy thấy hình ảnh viêm màng tủy lan tỏa. Lúc đầu, khi mới tiếp cận BN với tiền sử xuất huyết não 2 lần như vậy, khám lâm sàng chúng tôi cũng định hướng đến chẩn đoán sơ bộ BN bị xuất huyết não tái phát lần 3, tuy nhiên phim chụp CLVT sọ não cấp cho thấy hình ảnh ổ xuất huyết não cũ, không có hình ảnh xuất huyết mới (*Hình 2*). Chính vì vậy sau khi loại trừ tình trạng tăng áp lực nội sọ, chúng tôi đã quyết định chọc dịch não tủy để chẩn đoán và điều trị cho BN.

BN của chúng tôi được điều trị praziquantel kết hợp sử dụng kháng sinh ceftriaxon và vancomycin trong 28 ngày. Chúng tôi quyết định điều trị kết hợp kháng sinh diệt vi khuẩn mặc dù các xét nghiệm tìm căn nguyên vi khuẩn đều âm tính vì lâm sàng lúc vào viện BN biểu hiện hội chứng nhiễm trùng rõ và Việt Nam thuộc vùng khí hậu nhiệt đới rất hay gặp nhiễm trùng do vi khuẩn. BN này được tái khám ở ngày thứ 60 của bệnh với biểu hiện lâm sàng tiến triển tốt: Ý thức tỉnh, không sốt, không ho, không đau đầu, không liệt thần kinh khu trú và xét nghiệm sán lá phổi trong máu âm tính.

KẾT LUẬN

Đây là ca bệnh sán lá phổi lạc chỗ ở não đầu tiên ở trẻ em được thông báo tại Việt Nam. Những BN sống ở vùng dịch tễ của bệnh, có hội chứng viêm màng não tăng bạch cầu ái toan cần được xét nghiệm sán lá phổi để được chỉ định điều trị sớm, đúng hướng.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn BN và gia đình BN đã đồng ý và chấp thuận tham gia nghiên cứu. Thông tin BN được hoàn toàn bảo mật. Công trình này không có bất kỳ sự xung đột nào về lợi ích giữa các tác giả trong bài và tác giả khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kohli S, Farooq O, Jani RB, et al. Cerebral Paragonimiasis: An unusual manifestation of a rare parasitic infection. *Pediatric Neurology*. 2015; 52:366-369.

2. Xu HZ, Tang LF, Zheng XP, et al. Paragonimiasis in Chinese children: 58 cases analysis. *Iran J Pediatr*. 2012; 22(4):505-511.

3. Nguyen Van De. Epidemiology, pathology and treatment of Paragonimiasis in Vietnam. *Sout.heast Asian J Trop Med Puplic Health*. 2004; 35(1):331-336.

4. Oh SJ. Cerebral Paragonimiasis. *Journal of the Neurological Sciences.* 1968; 8:27-48.

5. Amaro DE, Cowell A, Tuohy MJ. Case report: Cerebral paragonimiasis presenting with sudden death. *Am J Trop Med Hyg*. 2016; 95(6):1424-1427.

6. Bahr NC, Trotman RL, Samman H, et al. eosinophilic meningitis due to infection with paragonimus kellicotti. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64(9):1271-1274.

7. Lo Re III V, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. *The American Journal of Medicine*. 2003; 114.

8. Xia Y, Ju Y, Chen J, et al. Hemorrhagic stroke and cerebral paragonimiasis. *Stroke*. 2014; 45:3420-3422.

9. Chen J, Chen Z, Lin J, et al. Cerebral paragonimiasis: A retrospective analysis of 89 cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013; 115:546-551.

BÁO CÁO CA BỆNH: CHUYỂN NGÓN CHÂN LÀM NGÓN TAY

Vũ Minh Đức[1], Mai Trọng Tường[2], Trương Văn Tài[3]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi chức năng của ngón chân được chuyển ghép làm ngón tay. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu tiến cứu, báo cáo hàng loạt ca bệnh trên 9 bệnh nhân (BN) bị cụt ngón tay, điều trị tại Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Nhân Dân 115; Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện 1A; và Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Quận 11, từ tháng 4/2015 - 9/2023. ***Kết quả:*** Chúng tôi đã phẫu thuật cho 9 trường hợp bị cụt ngón tay, gồm: 6 BN nam và 3 BN nữ; tuổi trung bình: 35,88 ± 9,75 (từ 16 - 47); 3 trường hợp mất ngón cái, 6 trường hợp mất ngón tay dài. Có 8 ca (88,9%) ngón chân sống với chức năng tốt. Chỉ có 1 ca (11,1%), ca sử dụng cả 2 ngón chân thứ II để chuyển ghép làm ngón IV và V của bàn tay trái, một ngón bị tím ngay sau khi thông mạch, ngón còn lại hoại tử hoàn toàn 10 ngày sau mổ. ***Kết luận:*** Chuyển ngón chân làm ngón tay là một kỹ thuật có tính thẩm mỹ cao và cho phép phục hồi chức năng tốt. Việc lấy ngón chân chân không làm mất thẩm mỹ và thay đổi chức năng đáng kể của bàn chân.

Từ khóa: Chuyển ngón chân; Cụt ngón tay; Chuyển ngón chân làm ngón tay.

A CASE SERIES REPORT: TOE TO HAND TRANSFER

Abstract

Objectives: To evaluate the survival rate and functional recovery of the transferred toe. ***Methods:*** A prospective study, case series report on 9 cases of finger amputation, treated at the Department of Trauma and Orthopedics, People's Hospital 115; Department of Trauma and Orthopedics, 1A Hospital; and

[1]Bệnh viện Chợ Rẫy

[2]Bệnh viện Chấn thương - Chỉnh hình, Thành phố Hồ Chí Minh

[3]Bệnh viện quốc tế Minh Anh

***Tác giả liên hệ: Vũ Minh Đức (bacsiduc2003@gmail.com)**

Ngày nhận bài: 14/9/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.518

Department of Trauma and Orthopedics, District 11 Hospital, from April 2015 to September 2023. ***Results:*** We have operated for 9 patients, including: 6 males and 3 females; the average age was 35,88 ± 9,75 (ranged from 16 - 47); 3 cases were lost thumb, 6 cases were lost long finger. There were 8 cases (88,9%) survived with the good function. In only 1 case (11,1%), which was harvested both second toes for transplantation, one toe had no blood supply right after anastomosed, other was total necrosis after 10 days post-op. ***Conclusion:*** Toe-to-hand transfer is a highly aesthetic technique and allows good functional recovery. Transferring the toe did not cause significant loss of aesthetics or significant changes in functions of the foot.

Keywords: Toe transfer; Finger amputation; Toe to hand transfer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các tổn thương dập nát bàn tay, dập nát hay đứt lìa ngón cái và các ngón tay dài ngày càng nhiều gây mất ngón cái và/hoặc các ngón tay dài. Kết quả là bàn tay bị giảm hay mất chức năng đáng kể ảnh hưởng đến nghề nghiệp và sinh hoạt của BN, nhất là mất ngón tay cái vì ngón tay cái chiếm 40 - 50% chức năng của bàn tay [1] và nếu mất cùng lúc 4 ngón tay dài thì mức độ giảm chức năng cũng tương tự [2].

Có nhiều phương pháp tái tạo ngón tay bị mất, tùy thuộc vào chiều dài của phần ngón tay còn lại, trang thiết bị của phòng mổ, tay nghề của phẫu thuật viên.

Các kỹ thuật tái tạo ngón tay cái có thể sử dụng như: Chuyển ngón chân làm ngón tay cái bằng cách đưa bàn tay xuống bàn chân tái tạo 2 thì được thực hiện bởi Nicoladoni [3, 4], đốt hóa xương bàn I theo kỹ thuật của Huguier vào năm 1874 [1, 4, 5], tạo hình da-xương theo Nicoladoni, tái tạo bằng vạt da Trung Quốc, cái hóa ngón tay II, III, IV theo Gosset, Hilgenfeld, Letac [1, 4], tái tạo theo kỹ thuật Gillies, chuyển ngón chân làm ngón tay cái và các ngón tay dài v.v…

Ca chuyển ngón tay đầu tiên trên khỉ được thực hiện bởi Buncke và Schutz vào năm 1966 [3], vào năm 1968 Cobbett lần đầu tiên thực hiện thành công ca phẫu thuật chuyển ghép ngón chân cái bên trái làm ngón tay cái bên trái cho một thợ mộc tại Bệnh viện Queen Victoria [6]. Từ đó đến nay, việc chuyển ghép ngón chân cái hay ngón chân thứ hai lên thay thế ngón tay là một phẫu thuật được ưa chuộng vì có nhiều ưu điểm. Ngón chân cái thay thế ngón tay được đề xuất bởi Buncke và Schulz có lợi điểm là mạnh

mẽ, thẩm mỹ chấp nhận được do ngón chân cái không có góc gù tự nhiên như các ngón chân khác, di động tốt nhưng để lại di chứng kém thẩm mỹ và chức năng cho bàn chân [7]. Đối với người Âu Mỹ và người thành thị thì mất ngón chân cái không phải là vấn đề lớn vì họ thường mang giày. Nhưng đối với đa số người Á - Phi, những BN đa phần là công nhân, nông dân họ sử dụng ngón chân cái để giữ thăng bằng khi đi trên các đoạn đường trơn trượt lầy lội [2]. Để tránh các bất lợi kể trên, nhiều tác giả đã dùng ngón chân thứ 2 để thay thế ngón tay như Foucher G, Lister G, Mitz V, Leung PC [2].

Một vài cải biên trong kỹ thuật lấy ngón chân chuyển ghép như kỹ thuật bao quanh, ngón chân cái thu nhỏ càng làm cho phẫu thuật chuyển ghép thêm phong phú.

Trong nước ta đã có nhiều nơi như Bệnh viện Chấn thương - Chỉnh hình Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bệnh viện Chợ Rẫy,… thực hiện chuyển ghép ngón chân để thay thế ngón tay cái hoặc ngón tay dài để giúp phục hồi chức năng của bàn tay.

Từ tháng 4/2015 - 9/2023, chúng tôi đã thực hiện được 9 trường hợp chuyển ghép ngón chân lên thay thế ngón tay cái hoặc ngón tay dài. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá tỷ lệ sống và tỷ lệ phục hồi chức năng của ngón chân được chuyển ghép làm ngón tay.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

9 BN điều trị tại Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Nhân Dân 115; Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện 1A; và Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Quận 11 từ tháng 4/2015 - 9/2023.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN mất ngón tay do đứt lìa hay dập nát không được nối vi phẫu hay nối vi phẫu thất bại, đủ điều kiện về thể trạng sức khỏe. Điều kiện phụ: Tuổi, giới tính, nghề nghiệp, tay thuận, tâm lý BN, độ dài của ngón tay cái còn lại.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu, báo cáo hàng loạt ca bệnh.

** Tiêu chí nghiên cứu:*

Ngón tay sống: Màu sắc ngón chân chuyển ghép làm ngón tay hồng hào, sờ ấm, nhấp nháy đầu móng < 2 giây, không điểm hoại tử.

Chức năng vận động đánh giá theo 2 tiêu chí: Cầm nắm và đối ngón.

Đánh giá cảm giác: Cảm nhận nóng, lạnh, sờ chạm và độ phân biệt 2 điểm.

Thẩm mỹ: Đánh giá theo sự hài lòng của BN.

** Phẫu thuật:* Phẫu thuật được thực hiện bởi cùng 1 kíp mổ, BN được gây mê nội khí quản với ga-rô chân để lấy ngón chân và ga-rô tay bị tổn thương.

- Chuẩn bị vùng nhận ở bàn tay:

Tư thế: BN nằm ngửa, dang vai 90º, khuỷu thẳng.

Ga-rô hơi cánh tay 250 mmHg.

Đường mổ trên mỏm cụt ngón tay cái hay các ngón tay dài.

Bóc tách làm sạch xương bàn hay xương đốt ngón.

Bóc tách gân duỗi và gân gập. Nếu gân cơ của ngón tay bị dập mất từ trước thì sử dụng các gân cơ khác như gân duỗi riêng ngón tay II, gân cổ tay quay, gân gang tay dài, gân gập nông ngón IV.

Động mạch vùng nhận: Động mạch quay ở hố lào hay các động mạch gian ngón; tĩnh mạch nhận: Tĩnh mạch nông lưng bàn tay.

Bóc tách thần kinh cảm giác mặt lòng và cảm giác mặt lưng.

- Bóc tách ngón chân: Tư thế BN nằm ngữa, vai dang, gối gập.

Đường rạch da lưng bàn chân hình S để bóc tách động mạch, tĩnh mạch, gân duỗi dài ngón chân.

Đường rạch da quanh gốc ngón chân, bóc tách gân gấp, thần kinh mặt lòng.

Bóc tách mạch máu từ trên xuống dưới theo động mạch xương bàn cho đến gốc ngón chân.

Cắt xương bàn chân theo độ dài cần thiết.

Cắt cuống để mang ngón chân lên ngón tay.

Đóng vết mổ.

- Ghép ngón chân thứ hai vào ngón tay cái:

Kết hợp xương sau khi ước lượng chiều dài thích hợp của ngón chân được chuyển ghép.

Khâu tĩnh mạch, khâu động mạch, khâu thần kinh, khâu gân gập, duỗi.

Khâu da không căng, nếu da quá căng thì tốt nhất nên ghép da bào rời.

** Hậu phẫu:*

Kê cao tay, không tì đè vao nơi có khâu nối mạch máu, sưởi ấm để gia tăng tuần hoàn ngoại biên.

Kháng sinh, chống co thắt mạch máu, kháng đông nếu cần thiết, chống đau.

Theo dõi ngón tay chuyển ghép.

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Y đức của Bệnh viện Nhân dân 115, Bệnh viện 1A, và Bệnh viện Quận 11 thông qua.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

** Đặc điểm BN:*

Bảng 1. Đặc điểm BN.

Tiêu chí		Kết quả
Giới tính	Nam	6
	Nữ	3
Tuổi trung bình		35,88 ± 9,75 (16 - 47)
Nguyên nhân	Tai nạn lao động	8
	Tai nạn sinh hoạt	1
Tổng số BN		9

** Vị trí tổn thương:*

Bảng 2. Vị trí mất ngón tay.

Ngón tay tổn thương	Số lượng
Ngón tay cái	3
Ngón tay dài	6
Ngón II	2
Ngón V	1
Từ ngón II - V	2
Cả ngón IV và V	1

Bảng 3. Vị trí cụt của ngón tay trên bàn tay.

	Xương bàn	Đốt gần	Đốt giữa
Ngón I	3		
Ngón II		1	1
Ngón V	1		
Ngón IV và V	1		
4 ngón tay dài	2		

** Kỹ thuật phẫu thuật và thời gian phẫu thuật:*

Bảng 4. Thời gian và kỹ thuật mổ.

Thời gian phẫu thuật (phút)		503,33 ± 151,3 (370 - 865)
Đóng vết mổ bàn chân	Khâu da thì đầu	9
	Khâu da thì 2	0
Ghép ngón chân lên ngón tay		
Phương tiện kết hợp xương	Kirschner	8
	Nẹp vis	1
Khâu mạch máu	Khâu 1 động mạch + khâu 2 tĩnh mạch	8
	Ghép 1 động mạch + khâu 2 tĩnh mạch	1
Khâu thần kinh	2 thần kinh mặt lòng	7
	1 thần kinh mặt lưng	2
Ghép da bổ sung bàn tay	Có	9
	Không	0

** Kết quả sống của ngón chân và chức năng bàn tay:*

Bảng 5. Kết quả sống của ngón tay và chức năng của bàn tay.

Kết quả sống của ngón chân chuyển ghép		**Trường hợp**
Kết quả trong lúc mổ	Ngón chân chuyển ghép hồng	8
	Ngón chân chuyển ghép tím	1
Kết quả lúc xuất viện	Ngón chân chuyển ghép sống	8
	Ngón chân chuyển ghép hoại tử	1
Kết quả chức năng vận động		**Tỷ lệ**
Cầm nắm	Vật nhỏ mỏng	6/9 trường hợp
	Vật lớn đường kính 6 - 10cm	2/9 trường hợp
	Đối ngón	Trong chuyển ngón chân làm ngón tay cái có 3 trường hợp Kapandji > 7

** Kết quả sống của ngón chân và chức năng bàn tay:*

Có 1 trường hợp (trường hợp mất ngón IV và V tay trái được lấy ngón chân thứ II 2 bên) tím ngón chân được làm ngón tay thứ 5 trong lúc mổ nhưng không tìm được nguyên nhân và ngón chân làm ngón tay thứ IV hoại tử sau 10 ngày. Đây là trường hợp hoại tử duy nhất

** Di chứng bàn chân:*

Bảng 6. Di chứng của bàn chân khi lấy ngón chân.

Sẹo lồi mặt lưng bàn chân	Có	6
	Không	3
Thay đổi cảm giác bàn chân		
Mặt lưng	Có thay đổi	0
	Không thay đổi	9
Mặt lòng	Có thay đổi	0
	Không thay đổi	9
Vận động các ngón chân còn lại	Bình thường	9
	Không bình thường	0
Đi lại	Bình thường	9
	Không bình thường	0
Chức năng đi lại khi đường trơn	Bình thường	7
	Không bình thường	2

** Tình trạng thẩm mỹ:*

Trong 9 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 trường hợp hài lòng với bàn tay được chuyển ghép ngón chân về tính thẩm mỹ, có 1 trường hợp không hài lòng. Đây là trường hợp thất bại duy nhất trong nhóm nghiên vì lấy 2 ngón chân thứ II của cả 2 chân nhưng cả 2 ngón đều hoại tử, mục tiêu ban đầu là cải thiện tình trạng mất 2 ngón tay lại không đạt được.

CA LÂM SÀNG MINH HỌA

1. Ca lâm sàng 1

BN: P. V. H Giới tính: Nam Sinh năm: 1970

Nguyên nhân tổn thương: Bị máy dập dập vào ngón I tay trái.

Đã được xử lý: Cắt lọc khâu mỏm cụt ngón I tay trái.

Chỉ định: Chuyển ngón chân thứ II làm ngón I tay trái.

Hình 1. Hình ảnh trước mổ, cụt sát nền xương bàn ngón 1.

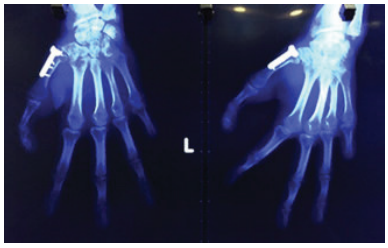
Hình 2. X-quang bàn tay trước mổ.

Hình 3. Hình ảnh ngón chân ngay sau mổ.

Hình 4. Bàn chân phải sau lấy ngón II.

Hình 5. Ngón cái tay trái sau mổ 3 tháng.

Hình 6. Sau mổ 3 tháng đối ngón cái tốt khi cầm nắm.



Hình 7. X-quang kiểm tra lành xương tốt sau 3 tháng.

2. Ca lâm sàng 2

BN: K. S. Đ Giới tính: Nam Sinh năm: 1973

Nguyên nhân tổn thương: Bị máy xay thịt cuốn vào bàn tay phải.

Đã được xử lý: Cắt lọc khâu mỏm cụt từ ngón II đến V tay phải.

Chỉ định: Chuyển 2 ngón chân thứ II và III làm các ngón tay dài.

Hình 8. Hình ảnh trước mổ, cụt sát chỏm 4 ngón tay dài.

Hình 9. 2 ngón chân II và III sau khi bóc tách.

Hình 10. Hình ảnh ngón chân II, III ngay sau chuyển ghép.

Hình 11. Bàn chân ngay sau mổ.

Hình 12. Ngón chân thay thế ngón tay dài sau mổ 3 tháng.

Hình 13. Cung cầm nắm giữa ngón cái và các ngón tay dài tốt.

Hình 14. Bàn chân trái sau khi lấy 2 ngón II và III: sau mổ 3 tháng.

3. Ca lâm sàng 3

BN: T. V. S Giới tính: Nam Sinh năm: 1979

Nguyên nhân tổn thương: Dây cu-roa cuốn vào bàn tay phải.

Đã được xử lý: Cắt lọc khâu mỏm cụt ngón I tay phải.

Chỉ định: Chuyển 2 ngón chân cái chân trái làm ngón I tay phải.

Hình 15. Hình ảnh trước mổ, cụt sát chỏm xương bàn ngón cái

Hình 16. Bàn chân trước khi lấy ngón

Hình 17. Ngón chân cái sau khi bóc tách và gọt nhỏ.

Hình 18. Hình ảnh ngón chân cái ngay sau chuyển ghép làm ngón tay cái.

Hình 19. X-quang kiểm tra sau mổ.

Hình 20. Bàn tay sau chuyển ngón 3 tháng.

Hình 21. Bàn chân trái sau khi lấy ngón cái 3 tháng.

4. Ca lâm sàng 4

BN: T. V. Đ Giới tính: Nam Sinh năm: 1976

Nguyên nhân tổn thương: Máy cán cán vào ngón II bàn tay trái.

Đã được xử lý: Cắt lọc khâu mỏm cụt ngón II bày tay trái.

Chỉ định: Chuyển 2 ngón chân II chân phải làm ngón II tay trái.

Hình 22. Hình ảnh trước mổ, cụt sát chỏm xương bàn ngón II.

Hình 23. Bóc tách ngón chân thứ II.

Hình 24. Hình ảnh ngón chân ngay sau mổ chuyển ghép làm ngón tay.

Hình 25. Bàn chân phải ngay sau mổ.

Hình 26. Hình ảnh bàn tay sau mổ 3 tháng.

Hình 27. X-quang kiểm tra bàn tay sau 3 tháng.

BÀN LUẬN

Các phương pháp tái tạo ngón tay cái cổ điển chỉ cho một ngón tay cái tạm gọi là ngón tay vừa kém thẩm mỹ vừa kém chức năng nhưng có thể tạo được cung cầm nắm tạm chấp nhận, còn các phương pháp này nếu áp dụng cho các ngón tay dài thì thẩm mỹ và chức năng đều kém. Chỉ định chuyển ghép ngón chân thay thế ngón tay cái hay các ngón tay dài thường được các phẫu thuật viên áp dụng rộng rãi vì đạt tỷ lệ chức năng khá cao. Còn phương pháp cái hóa từ các ngón tay dài để làm ngón cái có thể chấp nhận được khi BN không thể đáp ứng được một cuộc mổ kéo dài; tuy nhiên, bàn tay lại mất một ngón tay dài [8].

Còn nhiều bàn cãi khi chọn ngón chân thứ hai hay ngón chân cái để thay thế ngón tay cái. Đối với những người thường xuyên đi giày, mất ngón chân cái thì không quá quan trọng nhưng đối với những người thường đi chân đất, đi dép trên đường trơn thì không được vững vàng và rất khó đi nhanh vì mất một điểm tì đè quan trọng của bàn chân [8, 9, 10], còn khi chuyển ghép ngón chân làm ngón tay dài thì nên sử dụng ngón chân thứ II hay thứ III hoặc cả hai, vì 2 ngón chân này tương đồng với ngón tay về mặt hình thể lẫn chức năng.

Hơn nữa, mất ngón chân cái là một khiếm khuyết thẩm mỹ lớn nhưng mất ngón chân thứ hai thì khó nhận thấy hơn [8]. Về mặt chức năng thì các tác giả Âu Mỹ thích lấy ngón chân cái vì nó có vẽ mạnh mẽ rắn chắc hơn và Buncke đã chủ trương dùng ngón chân cái thu nhỏ lại để cải thiện tính thẩm mỹ. Tuy nhiên, cũng vì mất hoàn tòan ngón chân cái là một tổn khuyết khá lớn nên Morrisson đề xuất kỹ thuật bao quanh (wrap-around) và Foucher đề xuất kỹ thuật TTT (twist two toe) [4]. Chúng tôi chọn ngón chân thứ hai vì nó hợp với người châu Á hơn. Điều này cũng tương đồng với các tác giả châu Á khác như Gu, Leung, Pho, Wei v.v… Trong số các BN được lấy ngón chân chuyển ghép thì chỉ có trường hợp lấy cùng lúc 2 ngón chân thứ II, III làm mất thẩm mỹ và giảm chức năng vận động của bàn chân [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp BN cụt ngang chỏm xương bàn ngón thứ I tay phải, có các ngón chân thứ II và thứ III khá nhỏ không phù hợp với ngón tay cái, chúng tôi đã sử dụng ngón chân cái bên trái gọt nhỏ chuyển thay thế ngón tay cái, việc sử dụng ngón chân cái bên trái vì 2 lý do: BN thuận chân phải và ngón chân cái bên phải bị dị tật bẩm sinh từ nhỏ không thuận lợi cho việc chuyển ghép. Trong trường hợp lấy ngón chân cái này di chứng thẩm mỹ để lại khó chấp

nhận nhất là đối với những BN Việt Nam vì thường xuyên đi dép khó che dấu khiếm khuyết ở bàn chân; tuy nhiên, trong trường hợp này BN không than phiền về chức năng đi đứng và sinh hoạt hàng ngày.

Tỷ lệ sống sót ngón chân sau chuyển ghép làm ngón tay theo Pao-Yuan Lin [9] tổng kết 25 nghiên cứu, có 450 ngón chân được chuyển ghép làm ngón tay tỷ lệ sống của ngón chân sau chuyển ghép là 96,4%; theo Võ Văn Châu [2] là 100%, còn tỷ lệ sống ngón chân sau chuyển ghép của chúng tôi là 88,9%, thấp hơn các tác giả khác. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Reigstad và CS tỷ lệ sống của ngón chân chuyển ghép là 80,8%, Songcharoen và CS là 86,7% [9] thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 ca hoại tử ngón chân sau chuyển ghép, ca này BN mất đồng thời 2 ngón IV và V bàn tay trái, BN muốn được chuyển ghép cả 2 ngón chân thứ II làm ngón IV và ngón V của bàn tay, ngón chân thứ II bên chân phải chúng tôi dùng làm ngón tay thứ IV, ngón chân thứ II chân trái chúng tôi dùng làm ngón tay thứ V. Ngón chân thứ II được dùng làm ngón tay thứ V không thông mạch sau khi xả kẹp mạch máu, chúng tôi đã thám sát lại mạch máu, nhỏ thuốc giãn mạch, bơm thuốc kháng đông nhưng vẫn không thông mạch, đây là trường hợp hoại tử ngón chân trong lúc phẫu thuật mà chúng tôi không tìm được nguyên nhân, ngón chân thứ II được dùng làm ngón tay thứ IV thông mạch tốt, chúng tôi để hở da chờ đến ngày thứ 10 chúng tôi thực hiện ghép da bổ sung, sau phẫu thuật ghép da ngón tay kém hồng chúng tôi thực hiện mổ thám sát mạch máu nhưng kết quả cuối cùng là ngón tay hoại tử, trường hợp này chúng tôi cắt lọc vết thương và khâu da. Đây là trường hợp duy nhất hoại tử ngón chân sau khi chuyển ghép, BN mất 2 ngón tay chưa được phục hồi lại mất thêm 2 ngón chân thứ II điều này sẽ để lại di chứng tâm lý và thẩm mỹ nặng; trường hợp này có khả năng BN có một dị dạng mạch máu ở bàn chân hoặc bàn tay nhưng chúng tôi chưa khảo sát kỹ, vấn đề đặt ra là chúng ta cần khảo sát mạch máu vùng bàn chân và bàn tay như: Chụp động mạch cản quang hoặc động mạch xóa nền để đánh giá trước những dị dạng mạch máu và tiên lượng trước các tai biến có thể xảy ra.

Phục hồi cảm giác ở các ngón tay chuyển ghép là điều dễ hiểu vì thần kinh ở ngón tay chỉ thuần túy cảm giác. Cảm giác ở mặt lòng ngón chân chuyển ghép đều đạt yêu cầu trong các thử nghiệm về sờ mó, nóng lạnh, đau đớn và độ phân biệt hai điểm.

Ở các BN lấy chỉ một ngón chân thứ hai thì di chứng bàn chân không đáng kể, nhưng khi lấy cùng lúc hai ngón chân II - III hoặc khi lấy ngón chân cái thì bàn chân trở nên rất xấu, các xương bàn dù đã được ghép xương cũng không đủ cứng để giữ ổn định cho các điểm tì đè, cho nên có ảnh hưởng đến sự đi lại của BN. BN được khuyên đi giày để hạn chế bất tiện khi đi chân trần.

KẾT LUẬN

Việc chuyển ghép ngón chân làm ngón tay là một phẫu thuật phức tạp, đòi hỏi sự tỉ mỉ, điều kiện trang thiết bị hiện đại tốn nhiều công sức và thời gian. Đây là những ca phẫu thuật đầu tiên của chúng tôi, đánh giá một bước ngoặt lớn tạo thêm cơ hội cho những BN có tổn thương phức tạp bàn tay gây mất hay hoại tử ngón tay, nhằm giúp BN phục hồi sức khỏe và nhanh chóng trở về với cuộc sống hữu ích hằng ngày.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Nhân Dân 115; Khoa Chấn thương - Chỉnh hình, Bệnh viện Quận 11; Khoa ngoại Chỉnh hình, Bệnh viện 1A và các BN đã hợp tác với chúng tôi để thực hiện nghiên cứu này. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Edward Flynn J, Nason Burden C. Reconstruction of the thumb. *Archives of Surgery*. 1962; 85:56-60.

2. Võ Văn Châu. Chuyển ghép ngón chân thứ 2 để tái tạo ngón tay. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2005; 9(2):13.

3. Harry J, Buncke Constance M Buncke, Werner P Schulz. Immediate Nicoladoni procedure in the rhesus monkey, or hallux-to-hand transplantation, utilising microminiature vascular anastomoses *British Journal of Plastic Surgery*. 1966; 19:332-337. DOI: https://doi.org/10.1016/s0007-1226(66)80075-9.

4. J William Littler. On making a thumb: One hundred years of surgical effort. *The Journal of Hand Surgery*. 1976; 1(1):35-51. DOI: https://doi.org/10.1016/s0363-5023(76)80024-x.

5. Pc Huguier. Du remplacement du pouce par son metacarpien, par l'agrandissement du premier espace interosseux. *Arch Gen Med*. 1874; 1:78-82.

6. Jr Cobbett. Free digital transfer. Report of a case of transfer of a great toe to replace an amputated thumb. *J Bone Joint Surg Br*. 1969; 51(4):677-679.

DOI: https://doi.org/10.1302/0301-620x.51b4.677.

7. Kevin C. Chung Fu-Chan Wei. An outcome study of thumb reconstruction using microvascular toe transfer. *The Journal of Hand Surgery*. 2000; 25(4):651-658. DOI: https://doi.org/10.1053/jhsu.2000.6913.

8. PC Leung. Thumb reconstruction using second-toe transfer. *The Hand*. 1983; 15(1):15-21. DOI: https://doi.org/10.1016/s0072-968x(83)80030-8.

9. Pao-Yuan Lin, Sandeep Jacob Sebastin, Shimpei Ono, Lillian T Bellfi, Kate Wan-Chu Chang, Kevin C, Chung Fu-Chan Wei. A systematic review of outcomes of toe-to-thumb transfers for isolated traumatic thumb amputation. *Hand* 2011; 6:235-243. DOI:https://doi.org/10.1016/s0363-5023(11)60027-0.

10. Steven L, Henry Fu-Chan Wei. Thumb reconstruction with toe transfer. *J Hand Microsurg*. 2010; 2(2):72-78.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ POLYP ĐẠI TRỰC TRÀNG KÍCH THƯỚC LỚN BẰNG PHƯƠNG PHÁP CẮT HỚT NIÊM MẠC QUA NỘI SOI TẠI BỆNH VIỆN 19-8, BỘ CÔNG AN

Nguyễn Việt Dũng[1], Cao Hồng Phúc[2], Dương Hồng Thái[3]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và yếu tố liên quan đến kết quả cắt polyp đại trực tràng (ĐTT) kích thước lớn bằng phương pháp EMR. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu tiến cứu 54 polyp ĐTT kích thước lớn của 45 bệnh nhân (BN) điều trị tại Bệnh viện 19-8, Bộ Công an. Phân loại nội soi theo Paris và JNET, phân loại mô bệnh học theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Đánh giá kết quả, tính an toàn của kỹ thuật EMR tại thời điểm nằm viện và sau 3 tháng. ***Kết quả:*** Tỷ lệ chảy máu là 13%, không có trường hợp nào thủng ĐTT hoặc hội chứng sau cắt. Kết quả điều trị tốt đạt 68,5%, gặp nhiều hơn với các polyp đại tràng Sigma, kích thước từ 20 - < 30mm, hình thái 0-Isp, JNET 2A và loạn sản độ thấp. ***Kết luận:*** EMR là phương pháp an toàn, có hiệu quả trong điều trị polyp ĐTT kích thước lớn tại Bệnh viện 19-8, Bộ Công an. Vị trí, kích thước, hình ảnh đại thể, mô bệnh học polyp ảnh hưởng kết quả cắt polyp ĐTT kích thước lớn bằng phương pháp EMR.

Từ khóa: Polyp đại trực tràng; EMR; Bệnh viện 19-8, Bộ Công an.

TREATMENT RESULTS OF LARGE COLORECTAL POLYP USING ENDOSCOPIC MUCOSA RESECTION METHOD AT 19-8 HOSPITAL, MINISTRY OF PUBLIC SECURITY

Abstract

Objectives: To evaluate results and related factors of large colorectal polypectomy using EMR method. ***Methods:*** A prospective study of 54 large colorectal polyps of 45 patients at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security.

[1]Khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện 19-8, Bộ Công an

[2]Khoa Y học quân binh chủng, Học viện Quân y

[3]Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

[*]Tác giả liên hệ: Nguyễn Việt Dũng (dungnguyenviet198@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.550

Macroscopic images of polyps were evaluated according to the Paris and JNET classification, and histopathology was evaluated according to the WHO classification. Evaluate results during hospital stay and after three months. ***Results:*** The bleeding rate was 13%, with no case of colon perforation or post polypectomy syndrome. Good results are 68.5%, more common with sigmoid colon polyps, size from 20 - < 30mm, morphology 0-Isp, JNET 2A, and low-grade dysplasia. ***Conclusion:*** EMR is a safe, effective method in treating large colorectal polyps at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security. Location, size, and morphology of polyp affect the results of polyp removal using the EMR.

Keywords: Colorectal polyps; EMR; 19-8 Hospital, Ministry of Public Security.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hầu hết ung thư ĐTT tiến triển từ polyp, nhất là polyp kích thước lớn. Cắt polyp qua nội soi là biện pháp phòng ngừa ung thư ĐTT có hiệu quả, làm giảm 90% tỷ lệ bệnh mới mắc [1, 2]. Nhiều phương pháp để loại bỏ polyp ĐTT như phẫu thuật, cắt polyp qua nội soi bằng kìm hay thòng lọng điện. Sự ra đời và phát triển của các kỹ thuật can thiệp trong điều trị polyp ĐTT đã và đang đem lại những kết quả tích cực như kỹ thuật cắt hớt niêm mạc (EMR), cắt tách niêm mạc qua nội soi (ESD) là các kỹ thuật can thiệp tối thiểu điều trị các ung thư giai đoạn sớm và các loạn sản tiến triển của đường tiêu hóa. Tại Việt Nam, phương pháp EMR và ESD đang dần được áp dụng rộng rãi và có những đánh giá nhất định về tính hiệu quả của từng phương pháp. ESD cho phép cắt bỏ được tổn thương kích thước lớn, giới hạn ở lớp niêm mạc đường tiêu hóa; tuy nhiên, ESD đòi hỏi khắt khe về kỹ thuật, thời gian can thiệp kéo dài, tỷ lệ tai biến, biến chứng cao. Cắt polyp qua nội soi bằng phương pháp EMR có ưu điểm cắt trọn được tổn thương, giảm nguy cơ thủng đại tràng, thời gian can thiệp ngắn, tỷ lệ tai biến thấp, chi phí hợp lý, dễ áp dụng và thực hành trong các cơ sở y tế, được khuyến cáo áp dụng cho cắt polyp kích thước lớn [3, 4]. Hiện tại, các nghiên cứu đánh giá hiệu quả cắt polyp kích thước lớn > 20mm bằng phương pháp EMR tại Việt Nam chưa được công bố nhiều, vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả và yếu tố ảnh hưởng kết quả cắt polyp ĐTT kích thước lớn bằng phương pháp EMR tại Bệnh viện 19-8, Bộ Công an.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 45 BN với 54 polyp, được điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hoá, Bệnh viện 19-8, Bộ Công an từ tháng 01/2022 - 9/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN có polyp ĐTT kích thước lớn (≥ 20mm); có hình thái Paris týp 0-Isp, 0-Is, 0-II, 0-III, hình thái JNET týp 1, 2A, 2B; mô bệnh học trước cắt là polyp tuyến; BN tuân thủ quy trình điều trị; đủ hồ sơ theo dõi sau 24 giờ, 3 tháng; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có các chống chỉ định cắt polyp ĐTT hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Các bước nghiên cứu*: Lựa chọn BN, khám lâm sàng, thực hiện xét nghiệm cận lâm sàng, nội soi cắt polyp theo phương pháp EMR, theo dõi kết quả điều trị sau cắt polyp 3 tháng.

Chỉ định EMR: Theo hướng dẫn tiếp cận cắt polyp ĐTT của Hội Nội soi tiêu hóa châu Âu (ESGE)-2017 [3].

Mô tả kỹ thuật: Sau khi đã xác định được tổn thương, dùng nước muối sinh lý có pha với epinephrine và dung dich xanh methylene tiêm vào lớp dưới niêm mạc đại - trực tràng để nâng lớp niêm mạc lên khỏi lớp dưới niêm, giảm nguy cơ thủng và chảy máu; kỹ thuật này cũng nhằm đánh giá tổn thương còn khu trú ở lớp niêm mạc hay đã xâm lấn xuống lớp cơ (dấu hiệu không nâng được lớp niêm mạc). Dùng thòng lọng điện thắt quanh tổn thương hoặc cắt từng mảnh (phụ thuộc vào kích thước tổn thương), sau đó thực hiện cắt đốt điện.

Chỉ tiêu nghiên cứu và cách xác định:

- Vị trí polyp: Theo giải phẫu đại tràng.

- Kích thước polyp: Tính theo đường kính chỗ lớn nhất của polyp.

- Hình thái polyp trên nội soi: Theo phân loại Paris-2002 và phân loại JNET [12].

- Hình thái mô bệnh học polyp (theo WHO-2019 [13]): Tỷ lệ các tai biến như chảy máu, thủng, hội chứng sau cắt. Kết quả điều trị gần (trong thời gian nằm viện) được đánh giá như sau [5]:

Tốt: Cắt polyp trọn một mảnh, không chảy máu, không thủng.

Đạt: Cắt polyp nhiều mảnh, có chảy máu nhưng cầm được qua nội soi, có hội chứng sau cắt polyp nhưng điều trị nội khoa có kết quả, không có biến chứng thủng.

Không đạt: Có chảy máu và/hoặc thủng nhưng không khắc phục được qua can thiệp nội soi và phải chuyển phẫu thuật.

Kết quả nội soi sau 3 tháng [5]: Tốt: Niêm mạc bình thường hoặc có sẹo loét tại vị trí cắt; không tốt: Polyp còn sót hoặc tái phát tại chỗ.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được biểu diễn dưới dạng số lượng, tỷ lệ phần trăm, so sánh các tỷ lệ bằng phép tính. Khi bình phương, p được gọi là có ý nghĩa thống kê khi < 0,05. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0.

3. Đạo đức nghiên cứu: BN được thông báo rõ về nội dung và mục tiêu nghiên cứu, tình nguyện tham gia nghiên cứu mà không chịu sức ép hoặc ràng buộc. BN có quyền rời bỏ nghiên cứu bất cứ lúc nào. Các biện pháp nghiên cứu không gây thiệt hại sức khỏe BN. Các biện pháp điều trị đã được phê duyệt của Bệnh viện 19-8, Bộ Công an và nằm trong quy trình điều trị. Tất cả BN đều được áp dụng điều trị như nhau và giống các BN không nằm trong nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ quy định nghiên cứu trên người của Bệnh viện 19-8, Bộ Công an. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm polyp.

Đặc điểm		Số lượng (n = 54)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Đại tràng lên	1	1,9
	Đại tràng góc gan	7	13,0
	Đại tràng ngang	1	1,9
	Đại tràng xuống	8	14,8
	Đại tràng Sigma	20	37,0
	Trực tràng	17	31,4
Kích thước (mm)	20 - < 30	38	70,4
	30 - < 50	12	22,2
	≥ 50	4	7,4
Hình thái (phân loại Paris)	0-Isp	23	42,6
	0-Is	25	46,3
	0-IIa	6	11,1
Hình thái (phân loại JNET)	2A	44	81,5
	2B	10	18,5
Mô bệnh học (trước EMR)	Loạn sản thấp	51	94,4
	Loạn sản cao	3	5,6
Mô bệnh học (sau EMR)	Loạn sản thấp	43	79,6
	Loạn sản cao	7	13,0
	Ung thư	4	7,4

Tỷ lệ polyp nhiều nhất ở đại tràng Sigma (37%), kích thước 20 - < 30mm (70,4%), hình thái Is (46,3%) và JNET 2A (81,5%). Về mô bệnh học, kết quả sinh thiết trước EMR, tỷ lệ polyp có loạn sản thấp gặp 94,4%, loạn sản cao là 5,6%, không có trường hợp nào ung thư. Kết quả mô bệnh sau EMR gặp 7,4% ung thư.

Bảng 2. Kỹ thuật cắt và tai biến sau cắt polyp.

Kỹ thuật cắt và tai biến			Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Kỹ thuật cắt	Một mảnh		42	77,8
	Nhiều mảnh		12	22,2
Chảy máu	Có	Trong can thiệp	6	11,1
		Sau can thiệp	1	1,9
	Không		47	73,0
Thủng đại tràng	Có		0	0
	Không		54	100
Hội chứng sau cắt	Có		0	0
	Không		54	100

Tỷ lệ cắt một mảnh là chủ yếu (77,8%). Tỷ lệ chảy máu trong can thiệp là 11,1%, chảy máu sau can thiệp là 1,9%. Không có trường hợp nào thủng và hội chứng sau cắt.

Bảng 3. Kết quả cắt polyp.

Kết quả điều trị		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Trong thời gian nằm viện	Tốt	37	68,5
	Đạt	17	31,5
	Không đạt	0	0
Sau 3 tháng	Tốt	53	98,1
	Không tốt	1	1,9

Sau cắt polyp, kết quả tốt là chủ yếu (68,5%), sau 03 tháng kết quả đa phần là tốt (98,1%), chỉ có 1 trường hợp kết quả không tốt do sót tổn thương (1,9%).

Bảng 4. Yếu tố ảnh hưởng kết quả cắt polyp.

Yếu tố ảnh hưởng			Kết quả		p
			Tốt (n, %)	Đạt (n, %)	
Vị trí polyp	ĐT lên	Có	01 (100)	0 (0)	> 0,05
		Không	36 (67,9)	17 (32,1)	
	ĐT góc gan	Có	05 (71,4)	02 (28,6)	> 0,05
		Không	32 (68,1)	15 (31,9)	
	ĐT ngang	Có	0 (0)	01 (100)	> 0,05
		Không	37 (69,8)	16 (30,2)	
	ĐT xuống	Có	06 (75,0)	02 (25,0)	> 0,05
		Không	31 (67,4)	15 (32,6)	
	ĐT Sigma	Có	18 (90,0)	02 (10,0)	< 0,05
		Không	19 (55,9)	15 (44,1)	
	Trực tràng	Có	07 (41,2)	10 (58,8)	< 0,05
		Không	30 (81,1)	07 (18,9)	
Kích thước polyp (mm)	20 - < 30		31 (81,6)	7 (18,4)	< 0,01
	30 - < 50		6 (50)	6 (50)	
	≥ 50		0 (0)	4 (100)	
Hình thái polyp (phân loại Paris)	0-Isp		20 (86,9)	3 (23,1)	< 0,05
	0-Is		15 (60)	10 (40)	
	0-IIa		2 (33,3)	4 (66,7)	
Hình thái polyp (phân loại JNET)	2A		34 (77,3)	10 (22,7)	< 0,05
	2B		3 (30)	7 (70)	
Mô bệnh học (trước EMR)	Loạn sản thấp		37 (72,5)	14 (27,5)	< 0,05
	Loạn sản cao		0 (0)	3 (100)	

Kết quả mức độ tốt chủ yếu với polyp ở đại tràng Sigma (90%), kích thước 20 - < 30 mm (81,6%), hình thái 0-Isp (86,9%), JNET 2A (77,3%) và mô bệnh học loạn sản độ thấp (72,5%).

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy polyp ở đại tràng Sigma là chủ yếu (37%), tiếp theo ở trực tràng (31,5%), phù hợp với nhiều nghiên cứu [6, 7]. Đây cũng chính là hai vị trí có tỷ lệ ung thư ĐTT cao nhất [8]. Về kích thước polyp, chủ yếu gặp nhóm từ 20 - < 30mm (70,4%), đặc biệt có 4 polyp > 50mm (7,4%), trong đó, có 3 trường hợp có kết quả mô bệnh học (MBH) trước cắt là loạn sản độ cao, nhưng MBH sau cắt là ung thư. Vì vậy, với polyp kích thước to, xét nghiệm MBH sau cắt là bắt buộc vì có tỷ lệ nhất định do kết quả sinh thiết trước cắt không bắt được tổn thương ác tính. Ngoài ra, cần phải đánh giá cụ thể hơn MBH diện cắt để có hướng theo dõi và điều trị tiếp theo.

Kết quả của chúng tôi khá tích cực, tỷ lệ cắt EMR nguyên khối đạt 77,8%, tỷ lệ chảy máu (13,0%), chủ yếu chảy máu trong quá trình can thiệp (11,1%) nên đã được cầm máu kịp thời, không gặp trường hợp nào thủng hoặc hội chứng sau cắt. Kết quả tốt đạt 68,5%, tương tự nghiên cứu khác [9]. Sau 3 tháng, chỉ gặp 1 trường hợp (1,9%) còn sót tổn thương, chưa có trường hợp nào tái phát. Trường hợp polyp sót này được chúng tôi cắt tiếp lần 2, có kết quả tốt, hiện tại vẫn tiếp tục theo dõi. Tuy nhiên, do hạn chế về thời gian nên chưa đủ để khẳng định được kết quả lâu dài có tái phát hay không bởi nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tái phát muộn khoảng 4% ở nhóm cắt nguyên khối và 22,1% ở nhóm cắt từng phần [10].

Về yếu tố ảnh hưởng kết quả cắt polyp, chúng tôi nhận thấy polyp đại tràng Sigma có kết quả tốt nhất so với vị trí khác ($p < 0,05$). Điều này có thể do khi nội soi ĐTT, nếu dây soi được làm thẳng thì khoảng cách từ hậu môn tới đại tràng Sigma sẽ không quá ngắn như ở trực tràng hoặc không quá dài như các vị trí khác; từ đó, giúp bác sĩ nội soi thao tác thuận lợi nên ít nguy cơ chảy máu hoặc thủng hơn. Về kích thước polyp, với kết quả cắt polyp tốt nhất ở polyp < 30mm (81,6%), giảm dần khi kích thước polyp tăng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Mặc dù đã trang bị thòng lọng kích thước lớn cũng như các bác sĩ khi thực hiện cắt polyp đều có ít nhất trên 5 năm kinh nghiệm nhưng thực tế, việc loại bỏ polyp ĐTT với số lần cắt tối thiểu và hạn chế chảy máu vẫn là thách thức, đây cũng là nhược điểm chính của phương pháp EMR đối với polyp có kích thước lớn (> 50mm). Các trường hợp này có thể thay thế bởi khả năng cắt nguyên khối ESD nhưng đòi hỏi khắt khe về kỹ thuật, thời gian can thiệp kéo dài, tỷ lệ tai biến, biến chứng cao hơn [11]. Về đặc điểm hình thái,

polyp theo phân loại Paris và JNET liên quan với kết quả cắt polyp, nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ đạt kết quả tốt cao hơn ở nhóm 0-Isp (86,9%), JNET 2A (77,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Kết quả này là phù hợp bởi các polyp dạng 0-Isp là những polyp bán cuống, nguy cơ xâm lấn xuống lớp dưới thấp hơn nên việc thực hiện cắt polyp 1 lần dễ hơn so với tổn thương dạng phẳng (0-Is hoặc 0-IIa) vì các tổn thương này khó bắt trọn được hết polyp trong một lần, hơn nữa nếu cắt 1 lần ở polyp to sẽ tăng nguy cơ thủng ĐTT. Về đặc điểm MBH trước cắt với kết quả cắt polyp, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đạt kết quả tốt cao hơn có ý nghĩa ở nhóm loạn sản độ thấp so với loạn sản độ cao (p < 0,05), kết quả này là phù hợp bởi loạn sản độ cao có nguy cơ xâm lấn sâu hơn, thực tế trong nghiên cứu này, cả 3 trường hợp loạn sản độ cao trước thủ thuật đều có kết quả MBH sau thủ thuật là ung thư.

KẾT LUẬN

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

Kết quả điều trị tốt (68,5%), tỷ lệ chảy máu (13,0%), chủ yếu chảy máu trong quá trình can thiệp (11,1%), không gặp trường hợp nào thủng đại tràng hoặc hội chứng sau cắt. Sau 03 tháng nội soi lại chỉ có 1,9% sót tổn thương.

Kết quả điều trị tốt hơn khi polyp ở đại tràng Sigma, kích thước 20 - < 30mm, có hình thái 0-Isp, JNET 2A và mô bệnh học loạn sản độ thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Quách Trọng Đức, Nguyễn Thúy Oanh. Nghiên cứu phân bố polyp tuyến đại - trực tràng theo vị trí và kích thước của polyp. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2007; 17(4):242-247.

2. Thái Thị Hồng Nhung, Trịnh Đăng Khoa. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, hình ảnh nội soi, mô bệnh học và đánh giá kết quả cắt đốt polyp đại trực tràng qua nội soi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2019: 22-25.

3. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2017; 49(3):270-297.

4. Fyock CJ and Draganov PV. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(29):3630-3637.

5. Đỗ Thị Oanh. Đặc điểm hình ảnh nội soi, mô bệnh học và kết quả cắt polyp đại trực tràng qua nội soi bằng máy cắt đốt cao tần tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. *Luận văn chuyên khoa cấp II*. Trường Đại học Y Dược - Đại học Thái Nguyên. 2017.

6. Nguyễn Tạ Quyết, Lê Quang Nhân. Kết quả sớm kỹ thuật cắt niêm mạc điều trị Polyp không cuống đại trục tràng qua nội soi. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Mính*. 2015; 19(5):18-21.

7. Asadzadeh Aghdaei, H, Nazemalhosseini Mojarad E, et al. Polyp detection rate and pathological features in patients undergoing a comprehensive colonoscopy screening. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017; 8(1):3-10.

8. Park, DH, Kim HS, Kim WH, et al. Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(1):43-9.

9. Santos CE, Malaman D and Pereira-Lima JC. Endoscopic mucosal resection in colorectal lesion: A safe and effective procedure even in lesions larger than 2 cm and in carcinomas. *Arq Gastroenterol.* 2011; 48(4):242-7.

10. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: Results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015; 64(1):57-65.

11. Saito Y, Uraoka T, Yamaguchi Y, et al. A prospective, multicenter study of 1111 colorectal endoscopic submucosal dissections (with video). *Gastrointest Endosc*. 2010; 72(6): 1217-1225.

12. Participants PW. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2022:58.

13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(2):182.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT THỰC QUẢN CÓ ỨNG DỤNG INDOCYANINE GREEN TRONG ĐÁNH GIÁ TƯỚI MÁU ỐNG DẠ DÀY: KINH NGHIỆM 38 TRƯỜNG HỢP

Nguyễn Văn Tiệp[1], Lê Thanh Sơn[1], Nguyễn Anh Tuấn[2]*

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu ứng dụng indocyanine green (ICG) đánh giá hình ảnh tưới máu ống dạ dày thay thế thực quản và kết quả trong phẫu thuật nội soi (PTNS) cắt thực quản triệt căn. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 38 bệnh nhân (BN) được ứng dụng ICG trong PTNS điều trị ung thư thực quản (UTTQ) tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2022 - 9/2023. ***Kết quả:*** Tuổi trung bình của BN: 58,1 ± 8,1 (32 - 70); nam giới: 100%; ASA = 2 chiếm 73,7%, ASA = 3 chiếm 26,3%. Chiều dài trung bình ống dạ dày: 31,2 ± 1,7cm, chiều rộng trung bình: 5,2 ± 0,3cm. Thời gian ngấm ICG đến đầu xa ống dạ dày là: 56,2 ± 16,1 giây, tốc độ ngấm ICG toàn bộ ống dạ dày: 1,5 ± 0,7 cm/giây. Có 7 BN thiếu máu đầu xa ống dạ dày khi quan sát bằng mắt và 9 BN thiếu máu đầu xa khi quan sát bằng ICG; 100% BN được cắt bỏ phần thiếu máu. Kết quả sớm: Thời gian ăn đường tiêu hóa: 6,9 ± 1,7 ngày; tỷ lệ tử vong: 2,6%; rò miệng nối: 5,3%; biến chứng hô hấp: 13,1%; thời gian nằm viện sau mổ: 10,9 ± 2,5 ngày. ***Kết luận:*** PTNS cắt thực quản có ứng dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày là khả thi và an toàn, tỷ lệ biến chứng rò miệng nối thấp.

Từ khóa: Ung thư thực quản; Cắt thực quản; Indocyanine green.

INITIAL RESULTS OF THORACOSCOPIC ESOPHAGECTOMY WITH THE APPLICATION OF INDOCYANINE GREEN IN ASSESSING GASTRIC TUBE PERFUSION: EXPERIENCE IN 38 CASES

Abstract

Objectives: To study the application of indocyanine green in evaluating perfusion imaging of gastric tubes for esophageal replacement and its results in thoracoscopic

[1]Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

[2]Khoa ống Tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

[*]Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Tiệp (chiductam@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 28/11/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.553

radical esophagectomy. ***Methods:*** A cross-sectional study on 38 patients applied indocyanine green in endoscopic surgery for esophageal cancer at 108 Military Central Hospital and Military Hospital 103 from 6/2022 to 12/2022. ***Results:*** The mean age of the patients: 59.4 ± 7.2 (32 - 70); 100% of the patients were male; ASA = 2 accounted for 73.7%, and ASA = 3 accounted for 26.3%. The average length of the gastric tube was 31.2 ± 1.7cm, the average width was 5.2 ± 0.3cm, the ICG infiltration time to the distal gastric tube was 56.2 ± 16.1 seconds; the speed ICG infiltration of the entire gastric tube was 1.5 ± 0.7 cm/seconds. There were 7 patients with distal gastric tube ischemia detected during clinical observation, while 9 patients with distal gastric tube anemia were detected by ICG. All 9 anemic patients had the anemia removed. Early results: Gastrointestinal feeding time: 6.9 ± 1.7 days; mortality rate: 2.6%, anastomosis: 5.3%; respiratory complications: 13.1%; gastric tube fistula: 5%; hoarseness after surgery: 10.5%; and postoperative hospital stay: 10.9 ± 2.5 days. ***Conclusion:*** The application of indocyanine green in thoracoscopic esophagectomy to assess gastric tube perfusion for early postoperative results is feasible and safe, and the rate of anastomosis complications is low.

Keywords: Esophageal cancer; Esophagectomy; Indocyanine green.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản là bệnh lý ác tính tiên lượng xấu đứng thứ 7 trong các bệnh ung thư trên toàn thế giới. Phẫu thuật cắt thực quản triệt căn là phương pháp được lưu chọn ưu tiên trong điều trị UTTQ. Sau phẫu thuật cắt thực quản, ống dạ dày là tạng được lựa chọn để thay thế. Tuy nhiên, khi sử dụng ống dạ dày thay thế thực quản, tỷ lệ rò miệng nối thực quản - với ống dạ dày còn cao. Một phân tích tổng hợp trên tổng số 5537 BN, tỷ lệ rò miệng nối là 9,2% (509/5537). Nghiên cứu của Takeuchi và CS trong phẫu thuật UTTQ triệt căn cho 5354 BN báo cáo tỷ lệ rò miệng nối thực quản - ống dạ dày là 13,3% [1, 2]. Những yếu tố được cho là liên quan đến tình trạng rò miệng nối, như tình trạng dinh dưỡng của BN trước khi phẫu thuật, đường hầm đặt ống dạ dày tái tạo mới, vị trí hoặc kỹ thuật tạo miệng nối, và độ căng của miệng nối. Trong các yếu tố đó, tưới máu ống dạ dày được cho là nguyên nhân quan trọng nhất và có tính độc lập ảnh hưởng đến rò miệng nối. Trước đây, tưới máu và đánh giá khả năng nuôi dưỡng của ống dạ dày tái tạo được xác định chủ quan bằng quan sát trong mổ, như màu sắc, chuyển động, nhịp đập

của mạch, chảy máu ở diện cắt tại chỗ nối thông, và màu sắc lớp niêm mạc. Các phương pháp trên đều dựa vào chủ quan và kinh nghiệm của phẫu thuật viên nên chưa có sự thống nhất cho hiệu quả. Cũng đã có một số tác giả sử dụng một số phương pháp siêu âm Doppler mạch, chụp X-quang mạch dạ dày trong mổ để đánh giá mức độ tưới máu ống dạ dày nhưng đều không khả thi, ít được áp dụng trên thực tế. Năm 2008, Shimada đã sử dụng hệ thống huỳnh quang cận hồng ngoại có sử dụng chất màu xanh lục ICG ứng dụng đánh giá tình trạng tưới máu ống dạ dày cho kết quả khả quan. Từ đó đến nay, kỹ thuật ứng dụng ICG khảo sát tưới máu ống dạ dày ngày càng được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới. Phân tích tổng hợp Slooter thấy ứng dụng ICG trong đánh giá tưới máu ống dạ dày làm giảm 70% biến chứng rò rỉ miệng nối. Nghiên cứu của Campbell và CS cho thấy tỷ lệ rò giảm từ 20% xuống 0%, Karampinis cho thấy tỷ lệ rò miệng nối giảm từ 18% xuống 3%, Masaki Ohi báo cáo tỷ lệ rò miệng nối trong nhóm sử dụng hình ảnh ICG huỳnh quang là 1,7% trong khi đó tỷ lệ rò miệng nối trong nhóm không sử dụng là 14,8% [3, 4, 2, 5]. Vì vậy, việc sử dụng chụp mạch huỳnh quang ICG là một phương pháp hỗ trợ khả thi và đầy hứa hẹn để đánh giá mức độ tưới máu của ống dẫn dạ dày để thay thế thực quản. Nhằm đánh giá kết quả bước đầu ứng dụng ICG trong PTNS điều trị UTTQ, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm kỹ thuật và hình ảnh của ICG khảo sát tưới máu ống dạ dày trong PTNS điều trị UTTQ;

2. Đánh giá kết quả sớm của PTNS có ứng dụng ICG trong điều trị UTTQ.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các BN được chẩn đoán xác định UTTQ ngực bằng giải phẫu bệnh, được PTNS cắt thực quản, có ứng dụng ICG điều trị UTTQ tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán UTTQ bằng giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô; BN được PTNS cắt thực quản triệt căn cho giai đoạn cT1b-cT2, N0 và cT1b-cT2, N^+ hoặc T3-T4a, N bất kỳ sau khi hóa xạ trị tiền phẫu; BN được PTNS có ứng dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày điều trị UTTQ; BN chấp nhận hợp tác nghiên cứu; hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN cắt thực quản không triệt căn; phẫu thuật cắt thực quản không sử dụng ống dạ dày thay thế.

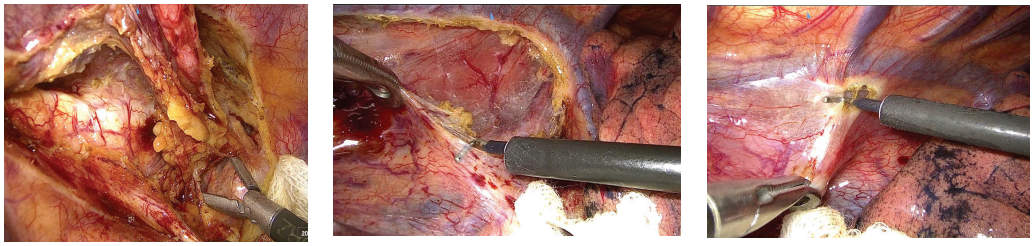
2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Quy trình phẫu thuật ứng dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày:*

- Thì ngực:

Giải phóng thực quản ngực: Tiến hành bóc tách thực quản. Yêu cầu giải phóng thực quản phải lên sát nền cổ và xuống tận dưới lỗ khe hoành sát 2 trụ hoành.

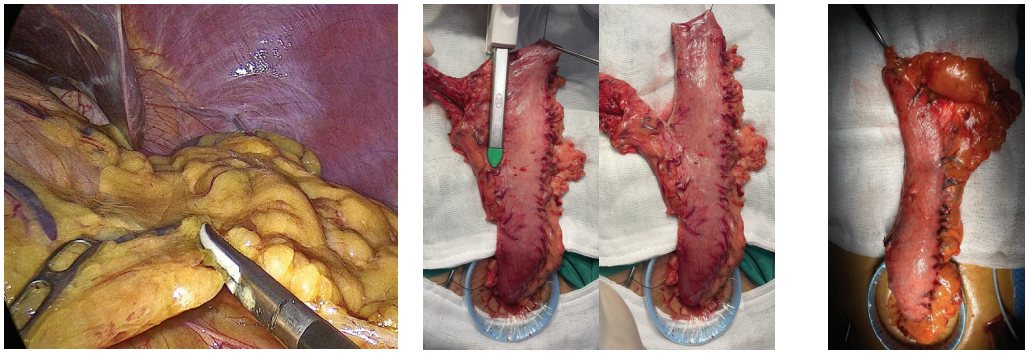


Hình 1. Hình ảnh phẫu tích, giải phóng thực quản ngực và vét hạch vùng trung thất (Nguồn: Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103).

Vét hạch vùng ngực: Vấn đề nạo vét hạch là vấn đề quan trọng trong phẫu thuật UTTQ. Vét các nhóm hạch quanh thực quản (các nhóm hạch 106R, 106L, 107, 108, 109, 110, 120).

- Thì bụng:

Giải phóng mạc nối lớn giữa dạ dày - đại tràng ngoài cung mạch bờ cong lớn tới cuống mạch vị mạc nối phải. Vét toàn bộ các nhóm hạch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 và các nhóm hạch nghi ngờ có di căn hạch vùng bụng.

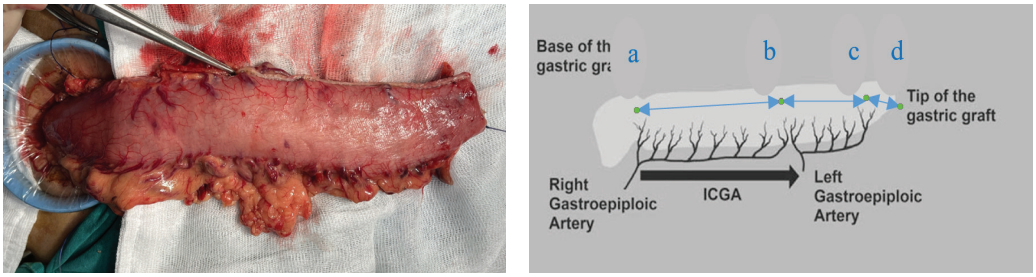


Hình 2. Hình ảnh phẫu tích, giải phóng dạ dày ngoài cung mạch vét hạch vùng bụng, tạo hình ống dạ dày.

(Nguồn: Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103).

** Kỹ thuật tạo ống dạ dày lớn (chiều rộng ống dạ dày khoảng 5cm):*

Tạo ống dạ dày thay thế với chiều rộng khoảng 5cm. Giữ lại bó mạch vị mạch nối phải và trái, giữ động mạch môn vị. Tiến hành đo các kích thước ống dạ dày bằng thước dây:



Hình 3. Hình ảnh các chỉ số kích thước dạ dày.
(Nguồn của Elke Van Daele 2018) [6].

- Đo chiều dài toàn bộ ống dạ dày: Tính từ môn vị đến mỏm cuối của ống dạ dày đo phía bờ cong lớn (a→d) (cm).

- Đo chiều dài từ chỗ nối tiếp động mạch vị mạc nối phải và động mạch vị mạc nối trái đến môn vị đo phía bờ cong lớn (a→b) (cm).

- Đo khoảng cách từ điểm cuối cùng ống dạ dày có mạch đập đến mỏm cuối cùng dạ dày đo phía bờ cong lớn (a→c) (cm).

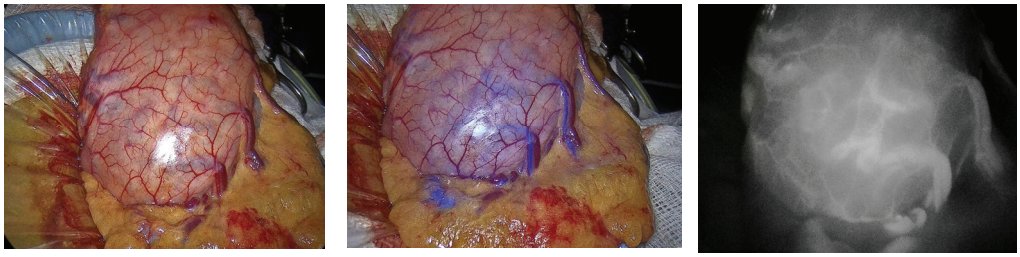
- Đo chiều rộng của ống dạ dày (cm): Đo ở đoạn giữa ống dạ dày từ phía bờ cong nhỏ sang phía bờ cong lớn.

** Kỹ thuật chụp huỳnh quang sử dụng ICG để đánh giá tưới máu ống dạ dày:*

- Liều tiêm: Tiêm 2,5mg ICG/1 lần tiêm.

- Vị trí tiêm: Tĩnh mạch cảnh trong hoặc tĩnh mạch ngoại vi.

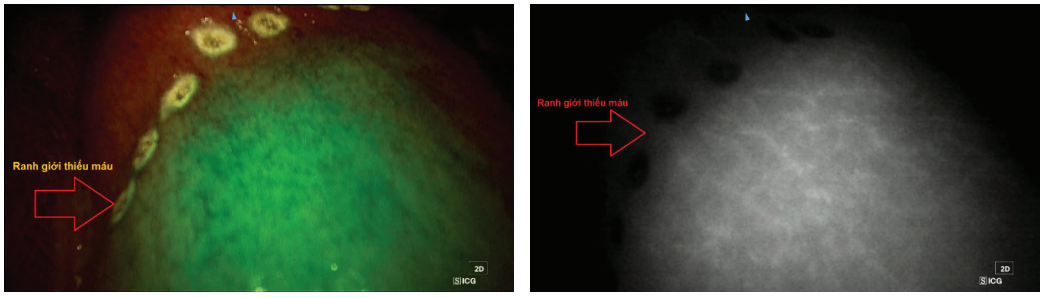
- Số lần tiêm: Lần 1 khi tạo hình xong ống dạ dày thay thế được đặt trước thành ngực. Lần 2 sau khi đưa ống dạ dày qua đường hầm trung thất sau lên nền cổ để chuẩn bị tạo miệng nối. Có thể tiêm hơn 2 lần phụ thuộc vào hình ảnh ICG.



Hình 4. Hình ảnh ống dạ dày ngấm ICG.

(Nguồn: Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103).

Hệ thống camera được sử dụng để phát hiện huỳnh quang bằng hệ thống camera cận hồng ngoại. Camera đặt trước ống dạ dày khoảng 5cm. Sau khi tiêm ICG thì toàn bộ quá trình thực hiện kỹ thuật đều được quay video lại. Các chỉ số đều được ghi vào bảng mẫu.



Hình 5. Hình ảnh ranh giới thiếu máu đầu xa ống dạ dày qua hình ảnh ngấm ICG.
(Nguồn: Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103).

** Đánh giá thiếu máu ống dạ dày dựa hình ảnh ICG dựa trên quy tắc sau:*

Dựa vào thời gian ngấm ICG từ điểm a đến đầu xa ống dạ dày.

Đoạn dạ dày được đánh giá tưới máu tốt khi thời gian ngấm ICG < 60s tính từ điểm a.

Đoạn dạ dày được đánh giá tưới máu kém khi thời gian ngấm ICG ≥ 60s tính từ điểm a.

** Cách xử trí đoạn mỏm dạ dày không ngấm ICG:*

Cắt bỏ đoạn ống dạ dày nghi ngờ thiếu máu nuôi dưỡng: Chiều dài đoạn cắt bỏ.

Khâu vùi mỏm dạ dày nghi ngờ thiếu máu nuôi dưỡng.

Chọn vị trí khác để tạo miệng nối.

** Kỹ thuật tạo miệng nối thực quản - ống dạ dày:*

Nối bằng tay: Nối đầu thực quản trung tâm với ống dạ dày kiểu tận - tận

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 chấp thuận số 93/CNChT - HĐĐĐ ngày 09/12/2022. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

38 BN tham gia nghiên cứu từ tháng 6/2022 - 9/2023. Tuổi trung bình của BN: 58,1 ± 8,1 (32 - 70); 100% BN là nam giới. Trước mổ, ASA = 2 chiếm 73,7%, ASA = 3 chiếm 26,3%. Vị trí khối u: 1/3 trên: 0%, 1/3 giữa: 65%, 1/3 dưới: 35%. Giai đoạn: O: 2,6%; IA: 2,6%; IB: 34,2%, IIB: 28,9%, IIIA: 7,9%, IIIB: 23,7%.

Bảng 1. Đặc điểm của ống dạ dày thay thế thực quản (n = 38).

Đặc điểm kích thước ống dạ dày	Số BN (n)	Min	Max	Trung bình
Chiều rộng ống dạ dày (cm)	38	4,6	6,0	5,2 ± 0,3
Chiều dài toàn bộ ống dạ dày (a-d) (cm)	38	28,0	35,0	31,2 ± 1,7
Chiều dài ống dạ dày đoạn (a-b) (cm)	38	15,0	22,0	19,1 ± 1,7
Chiều dài ống dạ dày đoạn (a-c) (cm)	38	25,5	31,5	29,0 ± 1,5
Chiều dài ống dạ dày đoạn (c-d) (cm)	38	1,0	3,5	2,1 ± 0,6
Chiều dài ống dạ dày đoạn (b-c) (cm)	38	8	13	9,9 ± 1,2

Ống dạ dày sử dụng trong nghiên cứu có đặc điểm: Chiều rộng trung bình là 5,2 ± 0,3cm (từ 4,6 - 6cm), chiều dài toàn bộ (a - d) trung bình là 31,2 ± 1,7cm.

Bảng 2. Đặc điểm đầu xa ống dạ dày được quan sát bằng mắt (n = 38).

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Màu sắc lớp thanh mạc	Hồng	31	81,6
	Nhợt hoặc tím	7	18,4
Màu sắc lớp niêm mạc	Hồng	31	81,6
	Nhợt hoặc tím	7	18,4
Mạch đập	Có	38	100
	Không	0	0,0
Chảy máu diện cắt	Có	33	86,8
	Không	5	13,2
Có mạch nối giữa 2 động mạch vị mạc nối phải và trái	Có	25	65,8
	Không	13	34,2
Thiếu máu đầu xa ống dạ dày quan sát bằng mắt		7	18,4
Thiếu máu đầu xa ống dạ dày quan sát bằng ICG		9	23,7

Quan sát đầu xa ống dạ dày bằng mắt phát hiện 7 BN xuất hiện thiếu máu, trong khi kiểm tra lại bằng ICG phát hiện 9 BN có biểu hiện thiếu máu đầu xa ống dạ dày.

Bảng 3. Đặc điểm thời gian ngấm ICG trên ống dạ dày thay thế (n = 38).

Các thời điểm xuất hiện ICG	Số BN (n)	Min	Max	Trung bình
Khi tiêm lần 1				
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm a (giây)	38	12,0	45,0	29,2 ± 9,5
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm b (giây)	38	18,0	65,0	37,7 ± 9,8
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm c (giây)	38	33,0	80,0	49,2 ± 11,8
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm d (giây)	38	38,0	100,0	56,2 ± 16,1
Thời gian ngấm ICG (a-b) (giây)	38	3,0	30,0	8,5 ± 7,0
Thời gian ngấm ICG (a-c) (giây)	38	8,0	55,0	20,0 ± 12,1
Thời gian ngấm ICG (a-d) (giây)	38	12,0	65,0	27,0 ± 15,2
Thời gian ngấm ICG (b-c) (giây)	38	5,0	30,0	11,5 ± 6,9
Chiều dài ống dạ dày có thời gian ngấm ICG ≥ 60 giây (cm)	9	1,5	2,5	2,1 ± 0,8
Khi tiêm lần 2				
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm a (giây)	38	12,0	45,0	29,2 ± 9,5
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm c (giây)	38	40,0	98,0	61,2 ± 13,2
Thời gian xuất hiện ICG ở điểm d (giây)	38	46,0	108,0	67,5 ± 13,3
Thời gian ngấm ICG (a-c) (giây)	38	13,0	65,0	32,0 ± 12,7
Thời gian ngấm ICG (a-d) (giây)	38	21,0	69,0	38,3 ± 12,7

Có 9 BN thời gian ngấm ICG của ống dạ dày ≥ 60 giây; chiều dài ống dạ dày có thời gian ngấm ICG ≥ 60 giây trung bình là 2,1 ± 0,8cm.

Bảng 4. Đặc điểm tốc độ ngấm ICG trên ống dạ dày thay thế (n = 38).

Tốc độ ngấm ICG trên ống dạ dày	Số BN (n)	Min	Max	Trung bình
Tiêm lần 1 (ống dạ dày đặt ở trước ngực)				
Tốc độ ngấm ICG doạn (a-d) (cm/giây)	38	0,5	2,8	1,5 ± 0,7
Tốc độ ngấm ICG đoạn (a-b) (cm/giây)	38	0,7	7,3	3,8 ± 2,3
Tốc độ ngấm ICG đoạn (a-c) (cm/giây)	38	0,5	3,9	2,1 ± 1,1
Tốc độ ngấm ICG đoạn (b-c) (cm/giây)	38	0,3	2,2	1,2 ± 0,6
Tiêm lần 2 (ống dạ dày đưa lên cổ qua đường hầm)				
Tốc độ ngấm ICG đoạn (a-c) (cm/giây)	38	0,4	2,3	1,1 ± 0,4
Tốc độ ngấm ICG đoạn (a-d) (cm/giây)	38	0,4	1,5	0,9 ± 0,3

Tốc độ trung bình ngấm ICG toàn bộ ống dạ dày ở lần tiêm 1 và lần tiêm 2 lần lượt là 1,5 ± 0,7 cm/s và 0,9 ± 0,3 cm/s.

Bảng 5. Kết quả sớm sau phẫu thuật (n = 38).

Kết quả sớm sau phẫu thuật	Số BN (n)	Min	Max	Trung bình
Thời gian thở máy (phút)	38	20	420	69,5 ± 104,4
Thời gian rút dẫn lưu KMP (ngày)	38	3	8	4,7 ± 1,3
Thời gian trung tiện (ngày)	38	2	5	3,5 ± 1,0
Thời gian nằm viện sau mổ (ngày)	38	8	17	10,9 ± 2,5
Thời gian cho ăn qua mở thông (ngày)	38	1	5	1,7 ± 1,0
Thời gian ăn lỏng đường miệng (ngày)	38	6	9	6,9 ± 1,7

Thời gian nằm viện trung bình là 10,9 ± 2,5 ngày; thời gian ăn lỏng đường miệng là 6,9 ± 1,7 ngày.

Bảng 6. Biến chứng sớm sau phẫu thuật (n = 38).

Biến chứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Biến chứng hô hấp	5	13,1
Rò miệng nối	2	5,3
Khàn tiếng	4	10,5
Rò dưỡng chấp	1	2,6
Tử vong	1	2,6

Có 2 BN xuất hiện biến chứng rò miệng nối sau phẫu thuật chiếm 5,3%.

BÀN LUẬN

Phương pháp huỳnh quang hồng ngoại gần sử dụng ICG là một kỹ thuật quang học mới để đánh giá lưu thông máu và bạch huyết đã được áp dụng trong các lĩnh vực phẫu thuật khác nhau. Áp dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày thay thế thực quản cho nhiều kết quả đầy hứa hẹn và khả thi.

Trong nghiên cứu có 38 BN được ứng dụng ICG trong PTNS cắt thực quản, thay thế thực quản bằng ống cuốn dạ dày điều trị UTTQ, chúng tôi nhận thấy:

Đặc điểm chung của BN: Tất cả các BN đều là nam giới có tuổi trung bình là 58,1 ± 8,1; trong đó, thấp nhất là 32 và cao nhất là 70 tuổi. Về vị trí khối u, đa số BN là UTTQ 1/3 giữa chiếm 65%, UTTQ 1/3 dưới chiếm 35%; không có BN nào có khối u ở 1/3 trên. Về giai đoạn bệnh: Giai đoạn O chiếm 2,6%; giai đoạn IA chiếm 2,6%; giai đoạn IB chiếm 34,2%; giai đoạn IIB chiếm 28,9%; giai đoạn III chiếm 31,6% gồm giai đoạn IIIA (7,9%) và giai đoạn IIIB (23,7%).

Kỹ thuật tạo ống dạ dày: Chiều rộng trung bình của ống dạ dày là 5,2 ± 0,3cm (từ 4,6 - 6cm), điều này phù hợp với kỹ thuật tạo ống dạ dày lớn có kích thước trên 5cm. Chiều dài toàn bộ ống dạ dày (a - d) trung bình là 31,2 ± 1,7cm. Theo Koyanagi, chiều dài trung bình của ống dạ dày là 34,9 ± 3,6cm, không phụ thuộc vào chiều cao và cân nặng của BN [7]. Để nuôi dưỡng dạ dày được tốt, chúng tôi bảo tồn cung mạch vị mạc nối phải và vị mạc nối trái; khoảng cách từ điểm (a - b) tức là chiều dài từ môn vị đến điểm tiếp nối 2 động mạch mạc nối phải và trái trung bình là 18,9 ± 2,1cm. Theo Koyanagi, khoảng cách (a - b) trung bình là

23,1 ± 3,1cm, và chia là 2 nhóm có đường nối và không có đường nối giữa 2 động mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đánh giá tưới máu miệng nối chúng tôi quan tâm nhiều tới 2 chiều dài là chiều dài từ môn vị đến điểm cuối cùng của ống dạ dày đầu xa có mạch đập (a - c) và đoạn đầu xa ống dạ dày không có mạch đập (c - d); 2 chỉ số này giúp đánh giá tình trạng tưới máu của ống dạ dày và tình trạng tưới máu tại miệng nối. Theo số liệu trong bảng 1 cho thấy chiều dài đoạn (a - c) trung bình là 29,1 ± 1,5cm, đây là đoạn ống dạ dày được tưới máu tốt; ngược lại, đoạn đầu xa ống dạ dày không có mạch đập (c - d) chiều dài trung bình là 2,1 ± 0,6cm.

Đặc điểm hình ảnh ICG khảo sát tưới máu ống dạ dày: Sau khi tiêm ICG liều 2,5mg lần thứ 1, đánh giá tình trạng tưới máu của ống dạ dày. Dựa trên bảng số liệu 2 và bảng số liệu 3, ta có thể đánh giá được tình trạng tưới máu của miệng nối. Thời gian và tốc độ xuất hiện ở gốc động mạch vị mạc nối phải là 29,2 ± 9,5s và 1,5 ± 0,7 cm/s. Đây là thời điểm bắt đầu xuất hiện ICG ở ống dạ dày để bắt đầu tính thời gian tưới máu ống dạ dày. Theo một số tác giả, thời gian xuất hiện ICG ở gốc động mạch vào khoảng 30s sau tiêm, điều này có liên quan tới đường tiêm và huyết áp động mạch của BN; tuy nhiên, không ảnh hưởng tới đánh giá tưới máu miệng nối. Thời gian và tốc độ xuất hiện ở điểm tiếp nối giữa 2 động mạch vị mạc nối phải và trái lần lượt là 37,7 ± 9,8s và 3,8 ± 2,3 cm/s. Thời gian ICG xuất hiện tại điểm c và tốc độ ngấm ICG từ môn vị đến điểm cuối cùng ống dạ dày đầu xa có mạch đập là 49,2 ± 11,8s và 2,1 ± 1,1 cm/s. Thời gian xuất hiện ICG đến điểm cuối cùng ống dạ dày đầu xa là 29,2 ± 1,6s. Theo Koyanagi, thời gian ICG ngấm đến điểm c và tốc độ ngấm trung bình của ICG từ điểm a đến điểm c lần lượt là 44,4 ± 7,1s và 2,8 ± 1,3 cm/s [7]. Bằng quan sát lâm sàng bởi 2 phẫu thuật viên có kinh nghiệm, phát hiện 7 BN xuất hiện thiếu máu đầu xa ống dạ dày. Khi kiểm tra lại bằng ICG, phát hiện 9 BN có biểu hiện thiếu máu dạ dày. Vì vậy, có 2 BN về lâm sàng không phát hiện được tình trạng thiếu máu nhưng lại được phát hiện nhờ hình ảnh ICG. Một nghiên cứu đã chỉ ra giá trị dự đoán thấp đối với rò rỉ miệng nối để đánh giá rủi ro lâm sàng của bác sĩ phẫu thuật trong phẫu thuật đường tiêu hóa nói chung. Để xác định chính xác nguy cơ rò rỉ miệng nối tiêu hóa, độ nhạy dự đoán của phẫu thuật viên là 62% đối với nối thông đại trực tràng thấp và 38% đối với nối thông cao, với độ đặc hiệu lần lượt là 52% và 46% [8].

Đánh giá kết quả sớm: PTNS điều trị UTTQ là một phẫu thuật lớn, nặng nề, thời gian phẫu thuật kéo dài, trên nền BN nặng; đặt ra gánh nặng to lớn cho cả gây mê và hồi sức sau mổ. Thời gian hậu phẫu càng kéo dài cũng tăng nguy cơ biến chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian thở máy trung bình trong nhóm nghiên cứu là 69,5 ± 104,4 phút, thời gian thở máy càng kéo dài thì biến chứng hô hấp càng tăng. Thời gian để dẫn lưu trung bình 4,6 ± 1,4 ngày. Thời gian trung tiện đánh giá sự phục hồi lưu thông tiêu hóa sớm sau mổ, thời gian trung bình là 3,4 ± 1,0 ngày. Thời gian nằm viện trung bình là 10,9 ± 2,5 ngày, theo Luketich JD: 7 ngày [9]. Thời gian cho ăn sớm qua mở thông là 1,7 ± 1,0 ngày; cho ăn sớm qua mở thông giúp nuôi dưỡng tốt hơn, tránh liệt ruột sau mổ và hạn chế biến chứng. Thời gian ăn lỏng đường miệng là 6,9 ± 1,7 ngày; phù hợp để miệng nối liền tốt và đánh giá biến chứng rò miệng nối.

Các biến chứng về thực quản trong PTNS điều trị UTTQ xảy ra khá phổ biến. Bao gồm biến chứng rò miệng nối thực quản, biểu hiện bằng triệu chứng như áp xe trung thất, viêm trung thất, hoặc chảy dịch tiêu hóa ra ngoài hoặc không có triệu chứng gì, thường được phát hiện trong vòng 30 ngày sau mổ, có thể phát hiện bằng nội soi thực quản - dạ dày.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng rò miệng nối thực quản - dạ dày ở nền cổ trái có 2 BN chiếm (5,3%), đây là biến chứng hay gặp, thường biểu hiện rò sau 1 tuần sau mổ, rò miệng nối thường để lại hậu quả gây hẹp miệng nối sau mổ dẫn đến giảm chất lượng cuộc sống. Việc ứng dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày là phương pháp khách quan giúp việc hạn chế biến chứng rò thực quản. Theo Campbell và CS, tỷ lệ rò miệng nối giảm đáng kể từ 20% xuống 0% sau khi thực hiện đánh giá tưới máu trong mổ bằng hình ảnh ICG. Tuy nhiên, vẫn có khả năng rò miệng nối đáng kể khi áp dụng đánh giá tưới máu bằng ICG; theo phân tích tổng hợp của Deggett, tỷ lệ rò miệng nối thực quản là 14% và theo Scooter thì tỷ lệ này là 11,1% [4, 10, 2].

Một biến chứng liên quan đến thực quản khác là rò miệng nối, trong số 38 BN nghiên cứu có 2 trường hợp chiếm 5,3%. Theo nghiên cứu của Masaki Ohi, trong 120 BN có 1 BN bị hoại tử ống dạ dày (0,83%) [5].

Chúng tôi không gặp các biến chứng sau mổ khác như tử vong sau mổ. Theo một số tác giả khác, tỷ lệ tử vong từ 1,4 - 8,3 [2, 9]. Biến chứng về hô hấp vẫn là biến chứng hay gặp và nặng nhất trong phẫu thuật UTTQ. Đây cũng là biến chứng hay dẫn đến tử vong sau

mổ, trong nghiên cứu có 5 BN có biến chứng về hô hấp, chiếm 13,1%; hay gặp là viêm phổi, tràn dịch, tràn khí khoang màng phổi, viêm mủ màng phổi. Để hạn chế các biến chứng này, chúng tôi thường dùng kháng sinh mạnh trong mổ và sau mổ, đặt dẫn lưu hút khoang màng phổi vô trùng, kín, một chiều và rút sớm dẫn lưu khoang màng phổi khi chụp kiểm tra khoang màng phổi hết dịch và khí.

Biến chứng nói khàn do tổn thương dây thần kinh quặt ngược chiếm 10,5%, những BN này nói khàn xuất hiện ngay sau mổ, đa số sẽ phục hồi chậm sau vài tháng nếu chỉ tổn thương dây thần kinh quặt ngược một bên.

KẾT LUẬN

Ứng dụng ICG trong đánh giá tưới máu ống dạ dày là một phương pháp khách quan, hiệu quả tốt, hình ảnh ICG giúp cho phẫu thuật viên đánh giá được chính xác vùng tưới máu tốt và vùng tưới máu kém của ống dạ dày từ đó giúp chọn được vị trí thích hợp để tạo miệng nối.

Kết quả bước đầu của PTNS cắt thực quản có ứng dụng ICG đánh giá tưới máu ống dạ dày là an toàn, khả thi, biến chứng thấp, đặc biệt là biến chứng rò miệng nối, trong nghiên cứu tỷ lệ rò là 5,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Takeuchi H, H Miyata, M Gotoh, et al. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg*. 2014; 260(2): 259-266.

2. Slooter MD, WJ Eshuis, MA Cuesta, et al. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019; 11(Suppl 5):S755-S765.

3. Karampinis I, U Ronellenfitsch, C Mertens, et al. Indocyanine green tissue angiography affects anastomotic leakage after esophagectomy. A retrospective, case-control study. *Int J Surg*. 2017; 48:210-214.

4. Campbell C, MK Reames, M Robinson, et al. Conduit vascular evaluation is associated with reduction in anastomotic leak after esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2015; 19(5):806-812.

5. Ohi M, Y Toiyama, Y Mohri, et al. Prevalence of anastomotic leak and the impact of indocyanine green fluorescein imaging for evaluating blood flow in the gastric conduit following esophageal cancer surgery. *Esophagus*. 2017; 14(4):351-359.

6. Van Daele E, Y Van Nieuwenhove, W Ceelen, et al. Assessment of graft perfusion and oxygenation for improved outcome in esophageal cancer surgery: Protocol for a single-center prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(38):e12073.

7. Koyanagi K, S Ozawa, J Oguma, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(30):e4386.

8. Karliczek A, NJ Harlaar, CJ Zeebregts, et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24(5):569-576.

9. Luketich JD, A Pennathur, O Awais, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg*. 2012; 256(1):95-103.

10. Degett TH, HS Andersen, and I Gögenur. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: A systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg*. 2016; 401(6):767-775.

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN CƯƠNG DƯƠNG Ở BỆNH NHÂN TĂNG SẢN LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG CẮT, ĐỐT NỘI SOI QUA NIỆU ĐẠO TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

Nguyễn Minh An[1*]

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng rối loạn cương dương (RLCD) trước và sau phẫu thuật ở bệnh nhân (BN) tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTTL) được điều trị bằng cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn. ***Phương pháp nghiên cứu:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không đối chứng trên 120 BN TSLTTTL được điều trị cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn năm 2023. ***Kết quả:*** Tuổi trung bình của BN là 62,2 ± 3,9; thể tích tuyến tiền liệt (TTL) trung bình trước mổ là 63,2 ± 7,7mL; nồng độ PSA trung bình 8,56 ± 8,3 ng/mL; điểm IPSS trung bình trước phẫu thuật 18,6 ± 5,5; điểm IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật 17,7 ± 3,6; Điểm IIEF-5 sau phẫu thuật 3 tháng là 16,5 ± 3,4 điểm, giảm so với trước phẫu thuật không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. ***Kết luận:*** Kết quả nghiên cứu tình trạng RLCD cho 120 BN TSLTTTL cho thấy: Điểm IIEF-5 trước phẫu thuật 17,7 ± 3,6 sau phẫu thuật 3 tháng là 16,5 ± 3,4. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

Từ khóa: Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt; Rối loạn cương dương.

EVALUATION OF ERECTILE DYSFUNCTION IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA PATIENTS UNDERGOING TRANSURETHRAL ENDOSCOPIC SURGERY AT SAINT PAUL GENERAL HOSPITAL

Abstract

Objectives: To evaluate erectile dysfunction before and after surgery on benign prostatic hyperplasia patients undergoing transurethral endoscopic surgery at

[1]**Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội**

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

Ngày nhận bài: 01/11/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/12/2023

http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i1.559

Saint Paul General Hospital. ***Methods:*** A cross-sectional descriptive uncontrolled study on 120 benign prostatic hyperplasia patients treated with transurethral endoscopic at Saint Paul General Hospital in 2023. ***Results:*** The average age of the patients was 62.2 ± 3.9 years; the average prostatic preoperative volume was 63.2 ± 7.7mL; the average PSA concentration was 8.56 ± 8.3 ng/mL; the average preoperative IPSS score was 18.6 ± 5.5; the average preoperative IIEF-5 score was 17.7 ± 3.6; the IIEF-5 score 3 months after surgery was 16.5 ± 3.4, which decreased compared to the figure before surgery that was not statistically significant with $p > 0.05$. ***Conclusion:*** Erectile dysfunction for 120 benign prostatic hyperplasia patients: IIEF-5 score before surgery was 17.7 ± 3.6, 3 months after surgery was 16.5 ± 3.4. The difference was not statistically significant, with $p > 0.05$.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia; Erectile dysfunction.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt là tình trạng phát triển quá mức của mô TTL đẩy vào niệu đạo và bàng quang, cản trở dòng chảy của nước tiểu, từ đó gây nên các triệu chứng đường tiểu dưới, ảnh hưởng đến khả năng tiểu tiện bình thường của nam giới. TSLTTTL là bệnh lý thường gặp và tỷ lệ mắc tăng dần theo tuổi [1]. Tỷ lệ TSLTTTL gây nên hội chứng đường tiểu dưới mức độ trung bình và nặng lên đến 31%, dao động từ 22% ở nam giới từ 50 - 59 tuổi đến 45,3% ở nam giới 70 - 80 tuổi; có 19% nam giới mắc bệnh các triệu chứng đường tiểu dưới đã tìm kiếm giúp đỡ về y tế và chỉ 10,2% đã từng điều trị [1, 7].

Cùng với sự tăng lên của tuổi tác ở nam giới, các rối loạn tình dục cũng trở nên phổ biến. Rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có một mối liên hệ mật thiết giữa hội chứng đường tiểu dưới với tình trạng RLCD [1, 3, 7].

Mặt khác, trong thực tế lâm sàng, rất nhiều người bệnh sau khi phẫu thuật cắt đốt nội soi TTL qua đường niệu đạo, có xuất hiện các rối loạn chức năng tình dục hoặc các rối loạn tình dục trở nên nặng hơn so với trước phẫu thuật. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về rối loạn chức năng tình dục ở những BN sau phẫu thuật cắt đốt nội soi TTL qua đường niệu đạo ở còn ít, đặc biệt là các RLCD và các bác sĩ lâm sàng chưa thực sự quan tâm đến việc tư vấn về những rối loạn tình dục có thể gặp sau mổ nội soi cắt đốt TTL qua đường niệu đạo. Để thêm hiểu biết về vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên

cứu nhằm: *Đánh giá tình trạng RLCD ở BN TSLTTTL được điều trị bằng cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

120 BN được chẩn đoán xác định là TSLTTTL, được điều trị bằng phẫu thuật cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Khoa Ngoại tiết niệu, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn từ tháng 01 - 8/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán xác định là TSLTTTL và được điều trị bằng phẫu thuật cắt, đốt nội soi qua đường niệu đạo; BN còn hoạt động tình dục trước và sau phẫu thuật; Hồ sơ nghiên cứu đầy đủ thông tin, hợp lệ.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN phẫu thuật TTL lần thứ 2 trở lên; BN có sử dụng các thuốc ức chế PDE-5 (Tadalafil, sildenafil) trong thời gian nghiên cứu; BN không còn hoạt động tình dục cả trước và sau mổ; Hồ sơ bệnh án thiếu thông tin.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:*

Chọn mẫu theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện, bao gồm 120 BN đủ tiêu chuẩn lựa trọn trong thời gian nghiên cứu.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Tuổi BN: Chia ra các nhóm tuổi < 60 tuổi, 61 - 69 tuổi, ≥ 70 tuổi.

Điểm số IPSS trước phẫu thuật: Theo thống nhất quốc tế chia ra làm 3 mức độ rối loạn tiểu tiện: Rối loạn nhẹ (0 - 7 điểm); rối loạn trung bình (8 - 19 điểm); rối loạn nặng (20 - 35 điểm).

Tình trạng cương dương trước phẫu thuật và sau phẫu thuật 3 tháng. Đánh giá theo bộ câu hỏi quốc tế IIEF-5 [5, 6] mức độ RLCD được phân loại như sau: Không RLCD (≥ 22 điểm); RLCD mức độ nhẹ (17 - 21 điểm); RLCD mức độ trung bình (8 - 16 điểm); RLCD mức độ nặng (5 - 7 điểm).

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được nhập và xử lý bằng phương pháp thống kê Y học SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Dữ kiện nghiên cứu được lấy từ hồ sơ bệnh án được sự đồng ý của khoa Ngoại Tiết niệu, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn; BN được giải thích đầy đủ và tự nguyện tham gia nghiên cứu; nghiên cứu nhằm mục đích nâng cao chất lượng chăm sóc sức khoẻ cho BN và các thông tin liên quan đến BN được đảm bảo giữ bí mật và cam kết không có bất kỳ sự xung đột nào về lợi ích nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình là 62,2 ± 3,9; thể tích TTL trung bình trước mổ là 63,2 ± 7,7mL; nồng độ PSA trung bình 8,56 ± 8,3 ng/mL; điểm IPSS trung bình trước phẫu thuật 18,6 ± 5,5; thời điểm quan hệ tình dục trở lại sau phẫu thuật trung bình là 2,4 ± 0,7 tháng; tần xuất quan hệ tình dục trung bình trước phẫu thuật là 2,0 ± 1,5 lần/tháng và sau phẫu thuật 3 tháng là 1,35 ± 1,6 lần/tháng.

2. Tình trạng RLCD

Bảng 1. Điểm IIEF-5 trước phẫu thuật.

Điểm IIEF-5	BN (n)	Tỷ lệ (%)
5 - 7 điểm (RLCD nặng)	15	12,5
8 - 16 điểm (RLCD trung bình)	38	31,7
17 - 21 điểm (RLCD nhẹ)	59	49,2
22 - 25 điểm (Không RLCD)	8	6,7
Tổng	120	100

Điểm IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật của BN là 17,7 ± 3,6. Trong đó tỷ lệ BN có biểu hiện RLCD mức độ nhẹ là 49,2% và mức độ trung bình là 12,5%.

Bảng 2. Mối liên quan giữa điểm IIEF - 5 trước phẫu thuật so với tuổi.

Điểm IIEF-5	Nhóm < 60 tuổi		Nhóm 60 - 69 tuổi		Nhóm ≥ 70 tuổi	
	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)
5 - 7	2	9,1	4	7,1	9	21,4
8 - 16	8	36,4	12	21,4	18	42,9
17 - 21	7	31,8	37	66,1	15	35,7
22 - 25	5	22,7	3	5,4	0	0,0
Tổng	22	18,3	56	46,7	42	35,0

Điểm IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật của BN có nhóm tuổi < 60 tuổi là 20,3 ± 4,1, nhóm 60 - 69 tuổi là 17,3 ± 2,4 điểm và nhóm ≥ 70 tuổi là 16,1 ± 2,6 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,023.

Bảng 3. Điểm IIEF-5 sau phẫu thuật 3 tháng.

Điểm IIEF-5	BN (n)	Tỷ lệ (%)
5 - 7	25	20,8
8 - 16	51	42,5
17 - 21	42	35,0
22 - 25	2	1,7
Tổng	120	100

Điểm IIEF-5 trung bình sau phẫu thuật 3 tháng của BN là 16,5 ± 3,4. Trong đó, tỷ lệ BN có biểu hiện RLCD mức độ nhẹ là 35,0%, mức độ trung bình là 42,5% và mức độ nặng là 20,8%.

Bảng 4. Mối liên quan giữa điểm IIEF-5 sau phẫu thuật so với tuổi.

Điểm IIEF-5	Nhóm < 60 tuổi		Nhóm 60 - 69 tuổi		Nhóm ≥ 70 tuổi	
	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)
5 - 7	5	22,7	6	10,7	14	33,3
8 - 16	12	54,5	20	35,7	19	45,2
17 - 21	5	22,7	29	51,8	8	19,0
22 - 25	0	0,0	1	2,4	1	2,4
Tổng	22	18,3	56	46,7	42	35,0

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN sau phẫu thuật có biểu hiện RLCD mức độ nặng lứa tuổi < 60 tuổi là 22,7% và ≥ 70 tuổi là 33,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,018.

Bảng 5. Mối liên quan giữa điểm IIEF-5 so với thời điểm quan hệ tình dục trờ lại sau phẫu thuật.

Thời điểm / IIEF-5	< 8 tuần		9 - 12 tuần		> 12 tuần	
	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)	BN (n)	Tỷ lệ (%)
5 - 7	0	0,0	17	26,2	8	17,0
8 - 11	2	25,0	19	29,2	30	63,8
17 - 21	5	62,5	28	43,1	9	19,1
22 - 25	1	12,5	1	1,5	0	0,0

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ BN quan hệ tình dục trở lại ở khoảng thời gian 8 tuần có tỷ lệ RLCD mức độ trung bình là 25,0%, mức độ nhẹ là 62,5% và không RLCD là 12,5%. Ở giai đoạn sau 12 tuần tỷ lệ RLCD mức độ nặng là 17,0%, trung bình là 63,8%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

** Đặc điểm chung về tuổi:*

Tuổi có ảnh hưởng đến bệnh cảnh của người bệnh. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh tăng lũy tiến theo tuổi, tiến triển của bệnh cũng liên quan đến độ tuổi. Tuổi cao cũng có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn cách thức điều trị bệnh do người cao tuổi hay mắc thêm nhiều bệnh lý khác kèm theo.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tuổi trung bình là 62,2 ± 3,9, thấp nhất 52 tuổi, cao nhất 75 tuổi. Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước [1, 2, 7].

** Thể tích TTL trên siêu âm:*

Ngoài các tiêu chuẩn như tuổi, thể trạng người bệnh, bệnh phối hợp thì trọng lượng hay thể tích TTL là tiêu chuẩn quan trọng nhất vì nó quyết định phương pháp phẫu thuật và yêu cầu trình độ của phẫu thuật viên khác nhau. Thể tích TTL ảnh hưởng tới thời gian phẫu thuật, tình trạng mất máu trong phẫu thuật, mức độ khó khăn của phẫu thuật. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thể tích TTL trung bình trong nghiên cứu là 63,2 ± 7,7mL.

** Nồng độ PSA:*

Kết quả về nồng độ PSA trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,56 ± 8,3 trong đó thấp nhất 0,9 ng/mL và cao nhất 29,3 ng/mL. Những BN có nồng độ PSA > 10 ng/mL đều được làm lại xét nghiệm kiểm tra sau phẫu

thuật, kết quả trở về giới hạn bình thường. Tất cả BN đều có kết quả mô bệnh học là TSLTTTL. Kết quả về nồng độ PSA trước phẫu thuật của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với kết quả của các tác giả khác trong và ngoài nước [2, 7].

2. Tình trạng RLCD trước phẫu thuật

"Rối loạn cương dương (ED) là tình trạng thường xuyên không đạt được hay duy trì được sự cương cứng của dương vật để đạt được quan hệ tình dục thỏa mãn". Đây là định nghĩa được Hội thảo Quốc tế lần thứ 2 về rối loạn chức năng tình dục đồng thuận, và được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới cho đến ngày nay [4].

Để lượng hóa những thông tin trong việc chẩn đoán cũng như xếp loại mức độ nặng nhẹ làm cơ sở cho việc đánh giá kết quả điều trị, từ năm 1997 RC Rosen và CS đã nghiên cứu và đề ra một thang điểm quốc tế để đánh giá chức năng cương dương (IIEF) [5].

Năm 1999, nhằm đơn giản hóa và tạo thuận lợi cho nghiên cứu dịch tễ học, RC Rosen và CS đã phát triển thang điểm IIEF-5 [6] để thay thế IIEF trong đánh giá chức năng cương dương. Thang điểm IIEF-5 gồm 5 câu hỏi có tổng điểm là 25, có độ nhạy là 98% và độ đặc hiệu là 88%. Trong đó, RLCD được chia theo điểm như sau: 5 - 7 là nặng, 8 - 16 là vừa, 17 - 21 là nhẹ và ≥ 22 là bình thường.

Cũng giống như TSLTTTL, tình trạng RLCD có xu hướng tăng dần theo số tuổi của người nam giới. Một đánh giá tổng hợp về tỷ lệ RLCD toàn cầu đã chỉ ra tỷ lệ ở các vùng địa lý khác nhau trên thế giới: Bắc Mỹ là 20,7%; châu Âu là 16,8 - 65,4%; châu Úc là 40,3 - 42%; châu Á là 13,1 - 71,2%; châu Phi là 24 - 58,9% [6, 7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 93,3% BN trong nhóm nghiên cứu đều có RLCD ở các mức độ khác nhau, trong đó RLCD mức độ nặng chiếm 12,5%, mức độ trung bình chiếm 31,7% và mức độ nhẹ chiếm 49,2%. Khi tiến hành đánh giá mối tương quan giữa tỷ lệ RLCD so với tuổi cho thấy điểm IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật của BN có nhóm tuổi < 60 tuổi là 20,3 ± 4,1, nhóm 60 - 69 tuổi là 17,3 ± 2,4 và nhóm > 70 tuổi là 16,1 ± 2,6. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,023.

Theo Hạ Hồng Cương [1], kết quả nghiên cứu cho thấy điểm IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật là 18,72 ± 3,43, trong đó tất cả BN trong nhóm nghiên cứu đều có RLCD ở các mức độ khác nhau, nhiều nhất là mức độ RLCD trung bình với 44,7%. Trong đó RLCD mức độ nhẹ gặp nhiều ở nhóm tuổi 60 - 69 với 50%, RLCD mức độ trung

bình gặp nhiều nhất trong nhóm tuổi > 70 với 52,3%, RLCD mức độ nặng gặp nhiều nhất trong nhóm tuổi 60 - 69 với 75%.

Theo Đỗ Duy Tùng [3], 98,9% BN TSLTTTL có RLCD ở các mức độ khác nhau, với 77,08% BN có RLCD nặng. Theo Lê Đình Hợp [2], trước phẫu thuật TSLTTTL có 73,1% BN có RLCD và RLCD nặng chiếm đến 46,2%.

Như vậy có thể thấy, tỷ lệ RLCD ở những BN bị TSLTTTL có chỉ định phẫu thuật cao hơn hẳn so với các đối tượng khác trong quần thể

3. Tình trạng RLCD sau phẫu thuật

Ảnh hưởng của phẫu thuật cắt, đốt nội soi đối với chức năng cương hiện còn đang có nhiều tranh cãi và các bằng chứng hiện có còn mâu thuẫn. Cương dương là một hiện tượng phức tạp liên quan đến các thành phần thần kinh, nội tiết, động mạch, tĩnh mạch, sự phối hợp của các cơ, yếu tố tâm lý, nhận thức và môi trường. Ảnh hưởng của phẫu thuật cắt đốt nội soi có thể được thực hiện qua một số con đường khác nhau bao gồm tác động tâm lý của một can thiệp xâm lấn ở vùng sinh dục, tổn thương các dây thần kinh, tổn thương thể hang do kết quả của đông máu, huyết khối của động mạch thể hang, rò rỉ động tĩnh mạch...

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trước phẫu thuật điểm số IIEF-5 trung bình trước phẫu thuật là 17,7 ± 3,6 và sau phẫu thuật 3 tháng điểm IIEF-5 trung bình đã giảm xuống còn 16,5 ± 3,4 điểm, Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm trước mổ và sau mổ 3 tháng (p - 0,018).

Phân tích nhóm không bị RLCD và RLCD nặng: Trước phẫu thuật có 6,7% BN không bị RLCD và 12,5% BN bị RLCD nặng (5 - 7 điểm) và kết quả này sau phẫu thuật 3 tháng tỷ lệ BN không RLCD và 1,7% và RLCD mức độ nặng tăng lên 20,8%. Như vậy có thể thấy, có sự gia tăng tình trạng RLCD sau phẫu thuật nội soi cắt đốt TTL, đặc biệt là mức độ RLCD nặng. Nguyên nhân có thể do: Sau phẫu thuật BN bị tổn thương thần kinh cương (các dây thần kinh thể hang chạy trong cân bên của tuyến TTL, ở sau bên của TTL) trong quá trình phẫu thuật cắt đốt nội soi bằng dao điện đơn cực (nhất là khi để mức năng lượng cao để đốt cầm máu tốt hơn); do sau phẫu thuật BN bị đau vùng hạ vị sinh dục kéo dài… Ngoài ra, BN có thể bị ảnh hưởng tiêu cực do lo lắng về thủ thuật xâm lấn, và có thể bị ảnh hưởng bởi cảm giác đau khi cương cứng do chấn thương niệu đạo. Tình trạng RLCD tăng lên sau mổ là một trong những nguyên nhân góp phần làm giảm tần suất quan hệ tình dục của người bệnh sau mổ.

Theo Hạ Hồng Cương [1], trước mổ, không có BN nào bị RLCD nặng (5 - 7 điểm), điểm số IIEF-5 trung bình là 18,72 ± 3,43. Sau phẫu thuật, RLCD có xu hương tăng lên. Sau mổ 3 tháng, điểm IIEF-5 trung bình đã giảm nhẹ xuống còn 16,15 ± 7,4 điểm, với 17,5% BN bị RLCD nặng (từ 5 - 7 điểm) và 25,5% BN không RLCD (15,64 ± 7,03). Tại thời điểm 6 tháng sau mổ, điểm IIEF-5 trung bình là 15,64 ± 7,03, với 21,3% BN bị RLCD nặng (từ 5 - 7 điểm) và 17% BN không RLCD. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm trước mổ và sau mổ 3 tháng ($p < 0,001$), giữa trước mổ và sau mổ 6 tháng ($p < 0,001$); tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa giữa hai thời điểm sau mổ 3 tháng và sau mổ 6 tháng ($p > 0,05$).

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác. Theo Carlo Pavone [7], nghiên cứu trên 264 trường hợp sau phẫu thuật cắt đốt nội soi thấy: Trước phẫu thuật có 41,3% BN có chức năng cương dương tốt, 1,5% BN bị RLCD hoàn toàn; sau phẫu thuật có 39,1% BN có chức năng cương dương tốt, 4% BN bị RLCD hoàn hoàn. Theo Lê Đình Hợp [2], tỷ lệ BN bị RLCD trước phẫu thuật là 73,1% tăng lên mức 78,5% sau phẫu thuật, và tỷ lệ RLCD mức độ nặng cũng tăng lên đáng kể từ 46,2% trước phẫu thuật lên 59,1% sau phẫu thuật. Nhiều nghiên cứu khác chỉ ra RLCD sau phẫu thuật cắt đốt nội soi xảy ra ở 4 - 35% BN [2, 7].

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu tình trạng RLCD cho 120 BN TSLTTTL được điều trị bằng cắt, đốt nội soi qua niệu đạo tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn cho thấy: Điểm IIEF-5 trước phẫu thuật 17,7 ± 3,6; sau phẫu thuật 3 tháng là 16,5 ± 3,4 giảm so với trước phẫu thuật, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hạ Hồng Cường. Đánh giá tình trạng rối loạn cương dương và rối loạn xuất tinh ở bệnh nhân sau mổ cắt đốt nội soi qua đường niệu đạo điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt. *Luận văn bác sỹ Chuyên khoa cấp 2*. Đại học Y Hà Nội. 2023.

2. Lê Đình Hợp. Nghiên cứu tình trạng rối loạn cương dương ở bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt được điều trị phẫu thuật nội soi tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Published online 2016.

3. Đỗ Duy Tùng. Kết quả điều trị tăng sinh lành tính tiền liệt tuyến bằng phẫu thuật nội soi cắt đốt tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Published online 2021.

4. Lue TF, ed. Sexual medicine: Sexual dysfunction in men and women; 2nd international consultation on sexual dysfunctions, Paris. *Health Publications*. 2004.

5. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997; 49(6):822-830. DOI:10.1016/s0090-4295(97)00238-0.

6. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999; 11(6):319-326. DOI:10.1038/sj.ijir.390047.

7. Pavone C, Abbadessa D, Scaduto G, et al. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): Evidence from a retrospective study on 264 patients. *Arch Ital Urol Androl*. 2015; 87(1):8-13. DOI:10.4081/aiua.2015.1.8

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 hoc.

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.

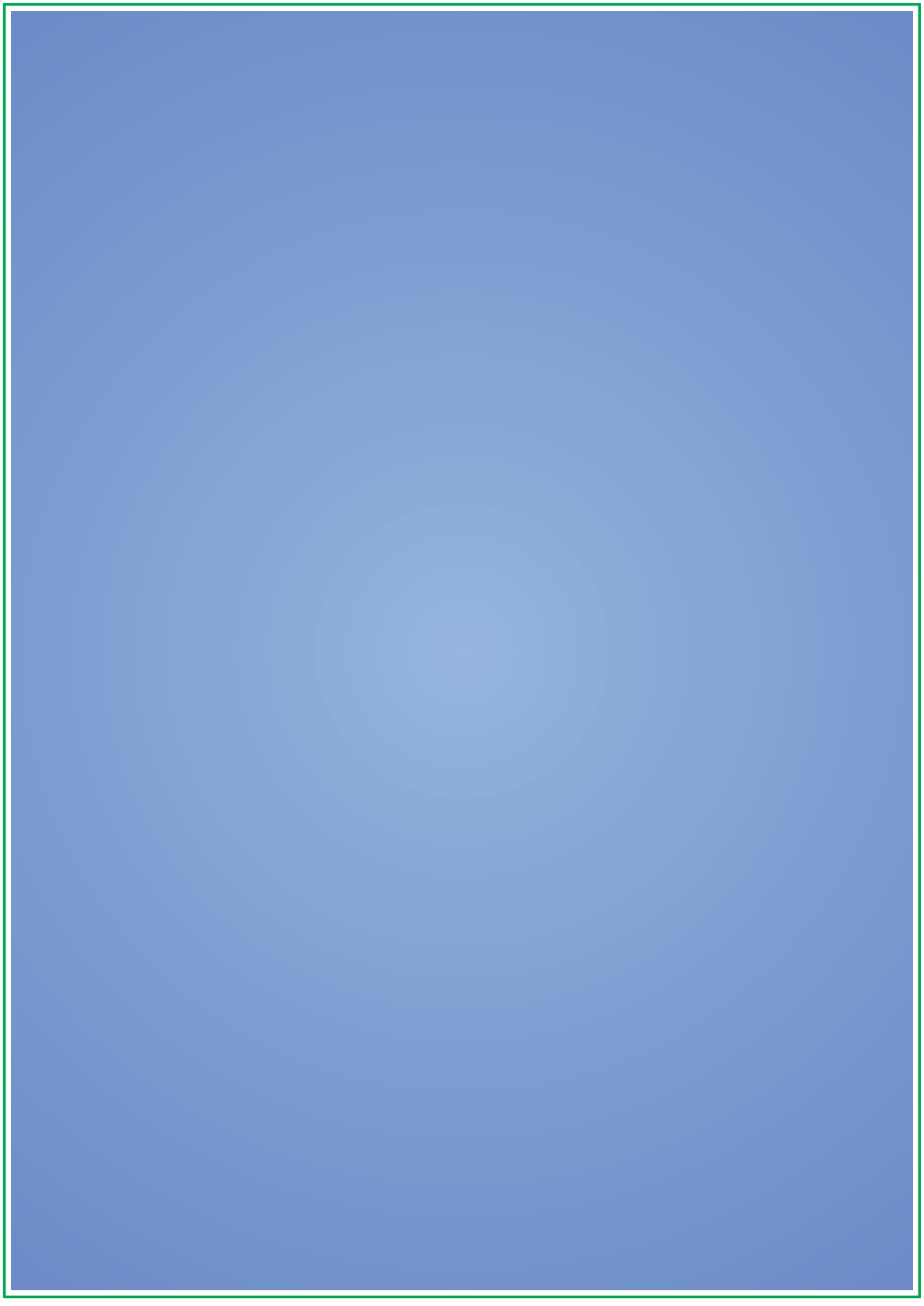
5. Mỗi tác giả đứng tên đầu của bài báo chỉ được đăng tối đa một bài trong một số.

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