

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 49, N^o 5 - 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 HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP: PGS.TS. Nghiêm Đức Thuận

TỔNG BIÊN TẬP: GS.TS. Trần Viết Tiến

ỦY VIÊN HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP:

PGS.TS. Trần Ngọc Tuấn

PGS.TS. Nguyễn Văn Nam

GS.TS. Mai Hồng Bằng

GS.TS. Tạ Thành Văn

GS.TS. Trần Diệp Tuấn

GS.TS. Nguyễn Duy Ánh

GS.TS. Hoàng Văn Minh

GS.TSKH. Nguyễn Thế Hoàng

GS.TS. Lê Năm

GS.TS. Nguyễn Lĩnh Toàn

PGS.TS. Lê Hữu Song

PGS.TS. Phạm Xuân Phong

PGS.TS. Lương Công Thức

PGS.TS. Tạ Bá Thắng

PGS.TS. Trịnh Nam Trung

TS. Trần Quốc Việt

GS.TS. Phạm Gia Khánh

GS.TS. Nguyễn Tiến Bình

GS.TS. Lê Ngọc Thành

GS.TS. Phạm Như Hiệp

GS.TS. Nguyễn Trường Giang

GS.TS. Lê Văn Quảng

GS.TS. Nguyễn Hải Nam

GS.TS. Lâm Khánh

GS.TS. Nguyễn Như Lâm

GS.TS. Nguyễn Duy Bắc

PGS.TS. Đào Xuân Cơ

PGS.TS. Lê Văn Đông

PGS.TS. Vũ Nhất Định

PGS.TS. Trịnh Thế Sơn

TS. Chu Tiến Cường

GS.TS. Nguyễn Văn Ba

THƯ KÝ TÒA SOẠN: TS. Nguyễn Thị Hoài

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 5 - 2024

MỤC LỤC

	Trang
1 Dấu ấn sinh học phân tử trong một số bệnh ung thư thường gặp <i>Nguyễn Thu Hiền, Trương Đình Tiến, Phạm Văn Thịnh</i> Molecular biomarkers in some common cancers	7
2 Đặc điểm thực vật cây Lu lu đực (<i>Solanum nigrum</i> L., họ cà (Solanaceae)) thu hái tại thành phố Đà Nẵng <i>Trịnh Thị Quỳnh, Trương Thị Ánh, Huỳnh Minh Đạo</i> Botanical characteristics of <i>Solanum nigrum</i> L., the Solanaceae family collected in Da Nang City	17
3 Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng molnupiravir trong viên nang cứng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao <i>Võ Sỹ Nhật, Bùi Thế Vinh</i> Development and validation of the procedure to quantify molnupiravir in hard capsules using high-performance liquid chromatography	25
4 Tính an toàn của vaccine Nanocovax phòng COVID-19 trên người Việt Nam tình nguyện <i>Đinh Việt Đức, Bùi Đăng Thế Anh, Chử Văn Mến</i> <i>Hoàng Xuân Sửu, Phạm Ngọc Hùng</i> The safety of the Nanocovax vaccine against COVID-19 in Vietnamese volunteers	36
5 Thực trạng và mối liên quan của khí hậu đến một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại tỉnh Lai Châu (2016 - 2023) <i>Nguyễn Đức Kiên, Phùng Văn Hành, Hoàng Anh Tuấn</i> <i>Trần Quang Trung, Trần Đỗ Kiên, Bùi Thị Hiền</i> The current status and relationship of climate with some common infectious diseases in Lai Chau Province (2016 - 2023)	46

	Trang
6	55
<p>Khảo sát kiến thức và thái độ của sinh viên điều dưỡng Trường Đại học Trà Vinh về phân loại chất thải rắn y tế năm 2023</p> <p><i>Ngô Lê Hoàng Giang</i></p> <p>Knowledge and attitudes of nursing students at Tra Vinh University about the classification of medical solid waste in 2023</p>	
7	66
<p>Kiến thức, thái độ của người bán thuốc về thuốc tránh thai khẩn cấp và một số yếu tố liên quan tại các cơ sở bán lẻ thuốc trên địa bàn thành phố Cần Thơ năm 2023 - 2024</p> <p><i>Triệu Thị Ngân Trâm, Nguyễn Phục Hưng</i> <i>Phạm Thành Suôl, Lê Thị Thanh Thảo</i></p> <p>Knowledge and attitude of pharmacists about emergency contraceptive pills and some related factors at retail pharmacies in Can Tho City from 2023 - 2024</p>	
8	77
<p>Giá trị của tải lượng virus BK trong tiên đoán bệnh thận liên quan đến virus BK ở bệnh nhân sau ghép thận</p> <p><i>Trương Quý Kiên, Nguyễn Thị Bích Hằng, Hoàng Phúc Khăm</i> <i>Vũ Thị Minh Thu, Phan Bá Nghĩa, Nguyễn Văn Cường</i> <i>Nguyễn Thị Thu Hà, Hoàng Xuân Sĩ</i> <i>Lê Việt Thắng, Phạm Quốc Toàn</i></p> <p>Role of bk virus load in predicting BK virus-associated nephropathy in patients' post kidney transplantation</p>	
9	87
<p>Đặc điểm tuần hoàn bàng hệ trên CT mạch não đa pha ở bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cấp điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch</p> <p><i>Phạm Quốc Huy, Kiều Văn Khương, Nguyễn Đăng Hải</i> <i>Đỗ Đức Thuần, Lê Văn Quyết, Nguyễn Thị Thu Hà</i> <i>Lương Công Thức, Lê Đình Tuân, Đặng Văn Ba</i> <i>Nguyễn Tiến Sơn, Nguyễn Thành Bắc</i></p> <p>Some features of collaterals on multiphase CT angiography in acute ischemic stroke patients with thrombolytic therapy</p>	
10	97
<p>Kết quả điều trị viêm tụy cấp do tăng triglyceride</p> <p><i>Lại Bá Thành, Hồ Chí Thanh, Nguyễn Huy Thông</i></p> <p>The treatment outcomes of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis</p>	

	Trang
11 Báo cáo ca lâm sàng và tổng quan y văn: Đột quy nhồi máu não thứ phát do chấn thương động mạch cảnh trong <i>Hà Mạnh Hùng, Lê Đình Toàn, Lê Văn Quân</i> A case report and literature review: Secondary ischemic stroke due to blunt carotid artery injury	108
12 Thay đổi lâm sàng, chức năng phổi và nồng độ một số cytokine huyết tương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị phối hợp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người <i>Bùi Đức Thành, Nguyễn Hải Công, Nguyễn Minh Thế</i> <i>Nguyễn Công Trường, Trịnh Đức Lợi, Kiều Thị Phương Loan</i> Changes in clinical features, lung function, and plasma cytokine concentration in chronic obstructive pulmonary disease patients treated with inhaled supernatant solutions from human mesenchymal stem cell culture medium	116
13 Báo cáo ca bệnh: Nấm da do <i>Trichophyton indotineae</i> đầu tiên tại miền Bắc Việt Nam <i>Nguyễn Minh Quyền, Nguyễn Thị Như Quỳnh, Đỗ Ngọc Hoàng</i> <i>Lê Quốc Tuấn, Lê Trần Anh, Nguyễn Thị Thanh Bình, Đỗ Ngọc Ánh</i> A case report: The first case of tinea corporis caused by <i>Trichophyton indotineae</i> in northern Vietnam	128
14 Nhận xét đặc điểm lâm sàng của rối loạn giả bệnh ở nam quân nhân <i>Cao Văn Hiệp, Bùi Quang Huy, Đỗ Xuân Tĩnh</i> <i>Đình Việt Hùng, Nguyễn Văn Linh, Nguyễn Đình Khanh</i> Research on clinical features of factitious disorders in male soldiers	137
15 Di căn manh tràng từ ung thư phổi nguyên phát: Một trường hợp lâm sàng hiếm gặp và đôi chiếu y văn <i>Trần Thị Hồng Nhung, Giáp Thị Thu, Đình Anh Tuấn</i> Cecal metastasis from primary lung cancer: A rare case report and literature review	145

	Trang
16 Khảo sát một số yếu tố nguy cơ có thể phòng ngừa, giảm gánh nặng trên bệnh nhân rung nhĩ <i>Vũ Học Huân, Nguyễn Văn Tình, Lương Văn Nam</i> Investigation of some preventable risk factors to reduce the burden on patients with atrial fibrillation	155
17 Đặc điểm rối loạn nhịp tim trên holter điện tâm đồ 24 giờ trong ngày đầu sau can thiệp ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Quân y 105 <i>Phan Anh Tuấn, Lê Thị Thái Bình</i> <i>Lê Thị Thuận, Hoàng Xuân Cường</i> Study on arrhythmia characteristics by 24-hour electrocardiographic holter on the first day after intervention in patients with acute myocardial infarction at Military Hospital 105	164
18 Mối liên quan giữa thiếu máu với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân sau ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103 <i>Hoàng Anh Trung, Hoàng Thị Miến, Mai Thị Hiền</i> <i>Nguyễn Hữu Dũng, Lê Việt Thắng</i> The relationship between anemia and some clinical features in kidney transplant patients at Military Hospital 103	172
19 Kết quả dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm điều trị viêm tụy cấp <i>Hồ Chí Thanh, Lại Bá Thành</i> Outcomes of ultrasound-guided percutaneous catheter drainage treatment acute pancreatitis	182
20 Đánh giá sự biến đổi và vai trò tiên lượng của nồng độ SpCO vào viện trên bệnh nhân bỏng hô hấp <i>Nguyễn Thái Ngọc Minh, Nguyễn Như Lâm, Trần Đình Hùng</i> Evaluation of the variation and prognostic role of SpCO concentration at the time of hospitalization in patient with inhalation injury	192

	Trang
21 Nhân một trường hợp bệnh thận mạn giai đoạn cuối có bệnh Beta-thalassemia được ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên <i>Trần Tuấn Tú, Lý Thị Thoa, Trần Trung Kiên</i> <i>Đỗ Văn Tùng, Lê Thị Hương Lan, Bùi Văn Mạnh</i> A case of end-stage renal disease with Beta-thalassemia receiving a kidney transplant from a living donor at Thai Nguyen National Hospital	202
22 Knowledge towards the prevention of surgical site infection and some associated factors among medical staff working at 19-8 Hospital, Military of Public Security in 2020 <i>Nguyen Thai Hung, Nguyen Hang Nguyet Van</i> <i>Tran Van Sau, Hoang Hai</i>	209

**DẤU ẤN SINH HỌC PHÂN TỬ
TRONG MỘT SỐ BỆNH UNG THƯ THƯỜNG GẶP**

Nguyễn Thu Hiền^{1}, Trương Đình Tiến¹, Phạm Văn Thịnh¹*

Tóm tắt

Dấu ấn sinh học phân tử trong ung thư là các phân tử có thể đo lường và cung cấp thông tin về sự hiện diện, tiến triển hoặc phản ứng với việc điều trị một loại ung thư cụ thể. Những phân tử này có thể được phát hiện trong mô hoặc dịch cơ thể như máu, nước tiểu, phân... Việc xác định các dấu ấn sinh học ung thư đóng một vai trò quan trọng trong nhiều khía cạnh khác nhau của nghiên cứu ung thư và thực hành lâm sàng như phát hiện, chẩn đoán, theo dõi và phát triển các phương pháp điều trị ung thư. Các ứng dụng lâm sàng của dấu ấn sinh học rất rộng rãi. Hiện nay, với sự phát triển của khoa học, kỹ thuật, các phương pháp phát hiện dấu ấn phân tử ung thư ngày càng hiện đại và hiệu quả. Chính vì thế, việc hiểu rõ về dấu ấn sinh học phân tử ung thư là một việc quan trọng để có thể phát triển dấu ấn sinh học mới với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn và giá trị lâm sàng tích cực hơn.

Từ khoá: Dấu ấn sinh học dự đoán; Dấu ấn sinh học sàng lọc; Dấu ấn sinh học tiên lượng; Dấu ấn sinh học ung thư.

MOLECULAR BIOMARKERS IN SOME COMMON CANCERS

Abstract

Molecular cancer biomarkers are molecules that can be measured and analyzed to gain information about the presence, progression, or response to treatment of a specific type of cancer. These molecules can be detected from various sources, including tissues and different body fluids such as blood, urine, stool, and others. The identification of cancer biomarkers plays a crucial role in various aspects of cancer research and clinical practice, including the detection,

¹Khoa Giải phẫu bệnh lý, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Hiền (thuhienth87@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.739>

diagnosis, monitoring, and development of treatments for cancer. Biomarkers of cancer are widely used in clinical practice. Currently, with advancements in science and technology, methods for detecting molecular markers of cancer are continuously evolving and becoming more modern and effective. Understanding cancer molecular biomarkers is crucial for the development of new biomarkers with improved sensitivity, specificity, and clinical value.

Keywords: Cancer biomarkers; Predictive biomarkers; Screening biomarkers; Prognostic biomarkers.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gia tăng tỷ lệ phát hiện và tỷ lệ tử vong do ung thư là cơ sở cấp thiết để xác định các dấu ấn sinh học ung thư. Đây là những đặc điểm được đo lường như một chỉ số về nguy cơ ung thư, sự xuất hiện của bệnh ung thư hoặc kết quả của bệnh nhân (BN). Những đặc điểm này có thể là phân tử, tế bào, sinh lý hoặc dựa trên hình ảnh [1]. Trong đó, dấu ấn sinh học phân tử ung thư là các phân tử có hoạt tính sinh học bao gồm protein (enzyme hoặc thụ thể), axit nucleic (RNA mã hóa và không mã hóa), globulin miễn dịch hoặc chuỗi axit amin hoặc peptide ngắn hơn. Những phân tử sinh học này được tìm thấy trong các mô hoặc dịch cơ thể, hiện diện hoặc được tạo ra bởi các tế bào ung thư hoặc tế bào bình thường để đáp ứng với bệnh ung thư. Việc xác định các dấu ấn sinh học ung thư có vai trò lớn trong việc phát hiện, chẩn

đoán, theo dõi và phát triển các phương pháp điều trị mới cho từng bệnh. Vì tính chất đa dạng và phức tạp của các dấu ấn sinh học phân tử, các phương pháp kỹ thuật để phát hiện các dấu ấn ngày càng được phát triển. Nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Đem đến cho người đọc cái nhìn tổng quan nhất về dấu ấn sinh học phân tử trong một số bệnh ung thư thường gặp, các phương pháp phát hiện và một số ứng dụng phổ biến của dấu ấn sinh học phân tử ung thư hiện nay.*

NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Bản chất của dấu ấn sinh học phân tử

** Biến đổi DNA:*

DNA là một trong những dấu ấn sinh học phân tử phổ biến nhất do những đặc tính cơ bản của DNA. Trước tiên, DNA là vật chất di truyền có xu hướng ổn định phân tử cao. Thứ

hai, có nhiều đặc điểm có thể xác định được từ DNA như các loại biến thể, sự biến đổi của các phân đoạn lặp lại ngắn (ví dụ: vi vệ tinh), các sửa đổi biểu sinh (ví dụ: methyl hóa), haplotypes, đột biến xóa, đột biến chèn, biến đổi số lượng bản sao và di truyền tế bào các biến thể (ví dụ: chuyển vị, sao chép, xóa hoặc nghịch đảo). Một điểm khác biệt quan trọng trong biến đổi DNA là sự khác biệt giữa những thay đổi dòng mầm và những thay đổi soma.

Có một số biến thể di truyền hoặc dòng mầm khiến những người mang chúng có nguy cơ phát triển ung thư cao hơn. Ví dụ biến thể *BRCA1* và *BRCA2* có khả năng tăng nguy cơ ung thư vú [2]. Sự mất ổn định của bộ gen là một tính năng quan trọng của các tế bào ung thư, sự thích nghi của nó với môi trường vi mô đang thay đổi, thúc đẩy sự tiến triển của bệnh ung thư. Theo các nghiên cứu, hầu hết các bệnh ung thư là kết quả của sự tích tụ các đột biến soma, một số đột biến đặc trưng cho một loại ung thư, trong khi một số đột biến lại có thể gặp ở các bệnh ung thư khác nhau. Những thay đổi này có thể nằm trong phạm vi của một gen cũng có thể liên quan đến các gen khác nhau trong nhiễm sắc thể.

Một biến đổi DNA có liên quan đến ung thư được nghiên cứu và sử dụng làm dấu ấn sinh học phổ biến hiện nay là các methyl hoá DNA. Biến đổi này còn được biết đến là một trong những biến thể biểu sinh chính. Đây là những biến thể không làm thay đổi trình tự nhưng ảnh hưởng đến cấu trúc và sự ổn định của DNA và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư [3]. Đặc biệt, các biến đổi methyl hoá DNA có thể được phát hiện trong các mẫu xâm lấn tối thiểu như huyết tương, nơi các dấu ấn sinh học đột biến khó sàng lọc hơn. Dấu ấn sinh học phân tử từ huyết tương có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện giai đoạn đầu của bệnh ung thư và phát hiện bệnh còn sót lại, vì những thay đổi này xảy ra sớm và đặc hiệu cho mô.

* *Biến đổi RNA:*

Hệ phiên mã của con người bao gồm cả RNA mã hóa (cRNA) và RNA không mã hóa (ncRNA). Cả 2 loại RNA này đều được phát hiện có biểu hiện khác biệt trong bệnh ung thư và đóng một vai trò quan trọng trong quá trình sinh ung thư. mRNA có vai trò chứa thông tin di truyền, mọi thay đổi trên DNA đều có thể truyền sang mRNA. Theo các nghiên cứu, thậm

chí, RNA còn cho thấy nhiều thông tin về trạng thái của tế bào, mức độ điều hoà hơn so với DNA [1].

Trong các loại RNA, miRNA đang là đối tượng đầu ấn sinh học phân tử rất tiềm năng. miRNA là các ncRNA nhỏ, chiều dài khoảng 22 nucleotide, có nhiệm vụ điều chỉnh biểu hiện gen sau phiên mã. Tùy thuộc vào chức năng của miRNA trong sự phát triển của khối u, chúng được phân loại thành: miRNA ức chế và miRNA gây ung thư.

Cần nhấn mạnh rằng sự phân loại này là một sự đơn giản hóa đáng kể, bởi vì trong trường hợp có nhiều miRNA tác động của hoạt động của chúng phụ thuộc vào tổng hoạt động của các gen quy định. Bởi một số miRNA có thể là miRNA gây ung thư trên loại tế bào này, nhưng lại là miRNA ức chế khối u trên tế bào khác. Ví dụ như miRNA-221 đóng vai trò là một miRNA gây ung thư trong gan do ức chế biểu hiện của protein PTEN (the tumor suppressor phosphatase and tensin homolog), nhưng trong ung thư máu (erythroblastic leukemia), miRNA-221 lại là miR ức chế khối u do ức chế biểu hiện của protein gây ung thư KIT (tyrosine-protein kinase) [4]. Ưu điểm chính của miRNA với tư cách là dấu ấn sinh học ung thư là kích thước nhỏ, phù hợp với các mẫu có chất lượng

RNA thấp, như mẫu FFPE lưu trữ hoặc dịch cơ thể. Tuy nhiên, dữ liệu miRNA dễ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như phương pháp phân lập RNA (miRNA hoặc RNA tổng số), phương pháp phân tích (PCR phiên mã ngược, microarray và giải trình tự) và lựa chọn gen tham chiếu. Chính vì thế, miRNA vẫn đang là một dấu ấn sinh học phân tử ung thư đầy hứa hẹn, đặc biệt là với các mẫu sinh thiết lỏng.

Bên cạnh miRNA, circRNA cũng là một trong những RNA đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển của bệnh ung thư bằng cách điều chỉnh nhiều dấu hiệu đặc trưng của bệnh ung thư. Ví dụ circRNA tham gia vào việc điều hòa tín hiệu tăng sinh kéo dài [11], trốn tránh các chất ức chế tăng trưởng [7], làm suy yếu tín hiệu biệt hóa, góp phần vào sự di căn và xâm lấn của khối u, gây ra sự hình thành mạch [8]. circRNA là một loại RNA không mã hóa tạo thành một vòng lặp cộng hóa trị khép kín, không bị gián đoạn. Do cấu trúc vòng đặc biệt, circRNA tương đối ổn định và không dễ bị phân hủy khi so sánh với các loại RNA mạch thẳng, rất thích hợp để làm một dấu ấn sinh học. Gần đây, circRNA được phát hiện định vị ở các exosome và có khả năng di chuyển giữa các tế bào thông qua exosome, do đó ảnh hưởng đến sự phát triển của khối u. Ví dụ, Circ-TFDP2 có nguồn

gốc từ exosome thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào ung thư tuyến tiền liệt (PC) [9].

** Biến đổi protein:*

Những thay đổi liên quan đến ung thư ở mức DNA và RNA có thể được quan sát thấy ở mức protein, tuy nhiên biểu hiện gen không nhất thiết tương quan với biểu hiện protein. Một thách thức đặt ra khi nghiên cứu và ứng dụng các dấu ấn sinh học phân tử protein là sự phức tạp và nhạy cảm của protein với những thay đổi sinh lý. Ngoài ra, chức năng của protein còn phụ thuộc nhiều vào biến đổi sau dịch mã của protein. Các quá trình biến đổi này bao gồm: Quá trình phosphoryl hóa, methyl hóa, glycosyl hóa, ubiquitination hóa, acetyl hóa và lipid hóa. Vì vậy, việc sử dụng các dấu ấn sinh học protein ngoài việc định lượng một loại protein cụ thể hoặc đồng phân thì việc đánh giá biến đổi sau dịch mã cũng rất quan trọng. Các dấu ấn sinh học protein trong ung thư bao gồm các protein được biểu hiện quá mức (ví dụ như cụm protein CD - cluster of differentiation trong chẩn đoán ung thư hạch và bệnh bạch cầu), các protein bị đột biến (bao gồm cả kháng nguyên mới và các sản phẩm của sự hợp nhất gen) hoặc các protein có sự biến đổi sau dịch mã đặc hiệu của khối u (ví dụ: glycoprotein) [1].

2. Nguồn mẫu của dấu ấn sinh học phân tử ung thư

Các dấu ấn sinh học ung thư có thể được nghiên cứu từ nhiều loại mẫu khác nhau như mẫu mô, máu, nước tiểu, phân... Trong đó, mô khối u là nguồn mẫu được sử dụng rộng rãi nhất cho đến nay. Phân tích dấu ấn sinh học dựa trên mô cung cấp thông tin có giá trị về đặc điểm phân tử của chính khối u, chẳng hạn như đột biến gen, kiểu biểu hiện protein và đặc điểm mô bệnh học. Một phương pháp thay thế cho sinh thiết khối u là sinh thiết lỏng, một phương pháp xâm lấn tối thiểu. Sinh thiết lỏng đề cập đến việc phân tích các dấu ấn sinh học có trong dịch cơ thể, chủ yếu là máu. Các tế bào khối u tuần hoàn (CTC), DNA khối u tuần hoàn (ctDNA), túi ngoại bào (EV), các protein và chất chuyển hóa khác nhau có thể được phát hiện trong các mẫu máu. Những dấu ấn sinh học này cung cấp thông tin về sự hiện diện của bệnh ung thư, gánh nặng khối u, những thay đổi về di truyền và đáp ứng điều trị. Ví dụ, trong ung thư buồng trứng, protein mào tinh hoàn ở người 4 (HE4) đã được xác định là dấu ấn sinh học được biểu hiện quá mức và có thể được phát hiện trong huyết thanh. Các mẫu nước tiểu và phân cũng có thể được sử dụng để phân tích dấu ấn sinh học, mặc dù chúng thường được sử dụng phổ biến

hơn cho các loại ung thư cụ thể. Ví dụ, phân tích nước tiểu xác định khối u ác tính ở bàng quang hay các mẫu phân được sử dụng cho bệnh ác tính đại trực tràng và dịch tiết núm vú, dịch rửa ống dẫn trứng được sử dụng cho bệnh ung thư vú [10]. Ưu điểm của việc sử dụng các mẫu dịch cơ thể xâm lấn tối thiểu là chúng có thể được thu thập dễ dàng, khiến chúng phù hợp để theo dõi lặp đi lặp lại hoặc theo dõi dọc BN ung thư. Ngoài ra, sinh thiết lỏng cho phép phát hiện tính không đồng nhất của khối u vì chúng có thể nắm bắt được những thay đổi di truyền từ nhiều vị trí khối u.

3. Ứng dụng của dấu ấn sinh học phân tử trong ung thư

Tuỳ thuộc vào tính chất của từng loại dấu ấn trong từng bệnh mà mỗi dấu ấn có ứng dụng khác nhau như sàng lọc, dự đoán, tiên lượng, chẩn đoán và theo dõi tiến triển và điều trị bệnh (*Bảng 1*).

Dấu ấn sinh học sàng lọc là loại dấu ấn được sử dụng để phát hiện sớm ung thư. Các dấu ấn này được sử dụng để xác định những cá nhân có nguy cơ phát triển một căn bệnh cụ thể hoặc để phát hiện một căn bệnh khi những cá nhân mắc bệnh này nhưng không có triệu chứng khác. Điều này giúp tăng tỷ lệ sống sót và giảm các biến chứng cũng như bệnh tật khác. Dấu ấn sinh

học dự đoán là một loại dấu ấn sinh học ung thư khác được sử dụng để phát hiện/dự đoán phản ứng của tế bào ung thư với liệu pháp hoặc thuốc cụ thể. Ví dụ đột biến kích hoạt KRAS có liên quan đến khả năng kháng thuốc ức chế EGFR (ví dụ cetuximab) trong ung thư đại trực tràng (CRC). Dấu ấn sinh học tiên lượng có thể được sử dụng để cung cấp thông tin liên quan đến sự tái phát hoặc tiến triển của bệnh, nhưng không liên quan trực tiếp đến các biện pháp can thiệp điều trị. Ví dụ đột biến xóa nhiễm sắc thể 17p và đột biến TP53 dự đoán khả năng sống sót kém ở BN bạch cầu lympho mạn tính. Dấu ấn sinh học chẩn đoán được sử dụng để xác định xem BN có tình trạng bệnh cụ thể hay không và dự kiến có độ đặc hiệu và độ nhạy cao hay không. Ví dụ nồng độ kháng nguyên carcinoembryonic tăng cao được sử dụng để giám sát BN ung thư đại tràng. Dấu ấn sinh học theo dõi là dấu ấn sinh học được đo lặp đi lặp lại để đánh giá tình trạng bệnh, theo dõi hoặc dự đoán bệnh tái phát sau điều trị ung. Ví dụ kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) có thể được sử dụng làm dấu ấn sinh học theo dõi khi đánh giá tình trạng hoặc gánh nặng bệnh tật ở BN ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 1. Một số dấu ấn sinh học ung thư phổ biến hiện nay [1].

Dấu ấn	Biến đổi	Loại ung thư/bệnh	Ứng dụng
<i>ALK</i>	Sắp xếp lại gen, biểu hiện quá mức protein	Ung thư phổi không tế bào nhỏ, u lympho tế bào lớn bất thực sản, bệnh mô bào	Xác định điều trị và tiên lượng
<i>BRAF V600</i>	Đột biến gen	Ung thư tuyến giáp, khối u ác tính, ung thư buồng trứng, bệnh Erdheim-Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, lơ xê mi tế bào tóc, ung thư đại trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ và một số loại ung thư khác	Xác định điều trị
<i>BRC1A1, BRC1A2</i>	Đột biến gen	Ung thư vú, buồng trứng, tuyến tụy và tuyến tiền liệt	Xác định điều trị
<i>EGFR</i>	Đột biến gen	Ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư đại trực tràng	Xác định điều trị và tiên lượng
<i>HER2/neu</i>	Đột biến, biểu hiện quá mức protein	Ung thư vú, buồng trứng, bàng quang, tuyến tụy, phổi không tế bào nhỏ, ung thư dạ dày thực quản và dạ dày	Xác định điều trị
Thụ thể estrogen/progesterone	Biểu hiện protein	Ung thư vú	Xác định điều trị
<i>PSA</i>	Biểu hiện protein	Ung thư tuyến tiền liệt	Chẩn đoán, đánh giá đáp ứng với điều trị và tìm kiếm sự tái phát
Alpha-fetoprotein (AFP)	Biểu hiện protein	Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)	Chẩn đoán
<i>CA 19-9</i>	Biểu hiện protein	Ung thư đường mật, ung thư tụy	Chẩn đoán
<i>IDH1 và IDH2</i>	Đột biến gen	Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, ung thư đường mật và u thần kinh đệm	Xác định điều trị
<i>KRAS</i>	Đột biến gen	Ung thư đại trực tràng và ung thư phổi không tế bào nhỏ	Xác định điều trị
<i>MYD88</i>	Đột biến gen	Ung thư hạch, Bệnh tăng globulin, đại phân tử	Xác định điều trị
<i>miR-21</i>	Biến đổi RNA	Ung thư phổi không tế bào nhỏ do đột biến EGFR	Đánh giá đáp ứng với điều trị
<i>PCA3</i>	Biến đổi RNA	Ung thư tuyến tiền liệt	Dự đoán phát hiện bệnh
<i>HOTAIR</i>	Biến đổi RNA	Ung thư vòm họng	Tiên lượng

Bảng 2. Ưu, nhược điểm và ứng dụng của một số kỹ thuật phát hiện dấu ấn sinh học trong ung thư [1].

Kỹ thuật	Ứng dụng	Ưu điểm	Hạn chế	Ví dụ
FISH	Phát hiện bất thường NST, sự biểu hiện của gen	Kết quả di truyền dựa trên tế bào, tính đặc hiệu, tính đơn giản và độ tin cậy	Không thể phát hiện đột biến trình tự	Phát hiện bất thường gen <i>HER2</i> trong ung thư vú
PCR/real-time PCR/digital PCR	Phát hiện đột biến, hợp nhất gen hoặc methyl hóa DNA	Độ nhạy, độ đặc hiệu cao, đơn giản, phù hợp trong lâm sàng và chi phí thấp	Chỉ để phát hiện các đột biến đích đã biết và thông lượng hạn chế	Phát hiện đột biến <i>EGFR</i> trong ung thư phổi không tế bào nhỏ
NGS	Phát hiện bất thường trong một số lượng lớn gen	Thông lượng cao; xét nghiệm trên nhiều gen một lúc	Phân tích phức tạp, dữ liệu lớn, khó giải thích tầm quan trọng của các biến thể tần số thấp.	Trong nhiều bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư di truyền.
IHC	Biểu hiện protein	Chủ yếu biểu hiện protein trong mô khối u	Hạn chế đối với protein có sẵn kháng thể. Giải thích chủ quan	Test IHC cho điểm từ 0 đến 3+ để đo lường protein thụ thể <i>HER2</i> trên bề mặt tế bào ở mẫu mô ung thư vú
Elisa	Biểu hiện protein, chủ yếu trong dịch cơ thể	Kỹ thuật dễ dàng thực hiện và định lượng	Hạn chế đối với protein có sẵn kháng thể. Độ nhạy phát hiện hạn chế trong dịch cơ thể	Xét nghiệm ELISA cho người bị ung thư ở giai đoạn đầu ung thư vú và ung thư buồng trứng

4. Một số kỹ thuật phân tử xác định dấu ấn sinh học ung thư hiện nay

Trước đây, việc phát hiện các dấu ấn sinh học protein thường dựa vào các xét nghiệm miễn dịch đã được thiết lập như hoá mô miễn dịch, ELISA, phân tích protein microarrays và kỹ thuật dòng chảy tế bào. Những kỹ thuật này xác định dấu ấn sinh học có trong mẫu thông qua sự liên kết của kháng nguyên được đánh dấu. Ưu điểm của các phương pháp này là độ nhạy và độ chính xác, tuy nhiên, một điểm hạn chế là các kỹ thuật này chỉ xác định được các dấu ấn đã biết. Gần đây, các kỹ thuật tiên tiến hơn đã mở ra cơ hội phân tích protein toàn diện hơn, phân tích hồ sơ protein đặc trưng của các phân nhóm ung thư khác nhau có thể giúp xác định các dấu ấn sinh học mới và có giá trị. Ngoài ra, sự phát triển của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) cho phép phân tích thông lượng cao, linh hoạt và tiết kiệm chi phí hơn đối với cả bản phiên mã DNA và RNA. Ứng dụng của công nghệ NGS có thể giúp xác định các dấu ấn sinh học di truyền mới cũng như cung cấp hồ sơ di truyền toàn diện hơn về các phân nhóm khối u. Hiện nay, với những tiến bộ của khoa học công nghệ, các phương pháp phát hiện dấu ấn phân tử của bệnh ung thư không ngừng phát triển và ngày càng hiện đại. Những tiến bộ này đã cải thiện đáng kể khả năng phát hiện và phân tích các dấu ấn sinh học ung thư với độ chính

xác, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Các phương pháp, kỹ thuật được sử dụng rất hiệu quả, tùy thuộc vào bản chất của từng loại dấu ấn. Sự tiến bộ của các công nghệ siêu nhạy để định lượng dấu ấn sinh học trong cơ thể là rất quan trọng để chẩn đoán sớm bệnh. Một số kỹ thuật được sử dụng phổ biến hiện nay như FISH, kỹ thuật PCR, NGS, kỹ thuật dòng chảy tế bào, Microarrays, hoá mô miễn dịch, ELISA, phân tích protein, công nghệ cảm biến sinh học, công nghệ nano... Mỗi một phương pháp, kỹ thuật đều có những ưu điểm nhược điểm riêng (Bảng 2). Vì vậy, tùy từng loại bệnh, từng dấu ấn, từng tình trạng bệnh và mục đích mà có thể lựa chọn các phương pháp khác nhau để đạt được hiệu quả tối ưu nhất cho BN.

KẾT LUẬN

Dấu ấn sinh học rất đa dạng về bản chất, nguồn cung cấp và các phương pháp phân tích phát hiện khác nhau. Trong tương lai, nguồn dấu ấn sinh học ung thư chắc chắn sẽ ngày càng phát triển, đáp ứng nhu cầu phát hiện và điều trị bệnh trong y học. Cùng với sự phát triển của công nghệ, sẽ mở ra khả năng phát hiện, ứng dụng các dấu ấn ngày càng chính xác và hiệu quả. Chính vì thế, việc hiểu biết được các dấu ấn sinh học trong ung thư và các phương pháp kỹ thuật mới là điều thiết thực và cần được quan tâm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*. 2022; 12(8):1021. DOI: 10.3390/biom12081021.
2. Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 mutations. in: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed January 16, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470239/>.
3. Wang S, Wu W. Chapter 5 - DNA methylation alterations in human cancers. In: Tollefsbol TO, ed. *Epigenetics in Human Disease (Second Edition)*. Vol 6. Translational Epigenetics. Academic Press; 2018:109-139. DOI: 10.1016/B978-0-12-812215-0.00005-4.
4. Vasilatou D, Papageorgiou S, Pappa V, Papageorgiou E, Dervenoulas J. The role of microRNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Eur J Haematol*. 2010; 84(1):1-16. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2009.01348.x.
5. Liang G, Liu Z, Tan L, Su AN, Jiang WG, Gong C. HIF1 α -associated circDENND4C promotes proliferation of breast cancer cells in hypoxic environment. *Anticancer Res*. 2017; 37(8):4337-4343. DOI: 10.21873/anticancerres.11827.
6. Han D, Li J, Wang H, et al. Circular RNA circMTO1 acts as the sponge of microRNA-9 to suppress hepatocellular carcinoma progression. *Hepatol Baltim Md*. 2017; 66(4):1151-1164. DOI: 10.1002/hep.29270.
7. Yao Z, Luo J, Hu K, et al. ZKSCAN1 gene and its related circular RNA (circZKSCAN1) both inhibit hepatocellular carcinoma cell growth, migration, and invasion but through different signaling pathways. *Mol Oncol*. 2017; 11(4):422-437. DOI: 10.1002/1878-0261.12045.
8. Huang XY, Huang ZL, Xu YH, et al. Comprehensive circular RNA profiling reveals the regulatory role of the circRNA-100338/miR-141-3p pathway in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7(1):5428. DOI: 10.1038/s41598-017-05432-8.
9. Ding L, Zheng Q, Lin Y, et al. Exosome-derived circTFDP2 promotes prostate cancer progression by preventing PARP1 from caspase-3-dependent cleavage. *Clin Transl Med*. 2023; 13(1):e1156. DOI: 10.1002/ctm2.1156.
10. Gramberg R, Mondal K, Mandal N. Inflammatory ocular diseases and sphingolipid signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1159:139-152. DOI: 10.1007/978-3-030-21162-2_8.

**ĐẶC ĐIỂM THỰC VẬT CÂY LU LU ĐỰC (*Solanum nigrum* L.,
HỌ CÀ (Solanaceae)) THU HÁI TẠI THÀNH PHỐ ĐÀ NẴNG**

Trịnh Thị Quỳnh^{1}, Trương Thị Ánh¹, Huỳnh Minh Đạo¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm hình thái và đặc điểm vi học của loài Lu lu đực (*Solanum nigrum* L., họ Cà (Solanaceae)). **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm hình thái theo phương pháp nhận thức cây thuốc; giám định tên khoa học của mẫu nghiên cứu bằng phương pháp so sánh hình thái, đối chiếu khóa phân loại và bản mô tả trong các tài liệu chuyên ngành; cắt, tẩy, nhuộm vi phẫu, sấy khô và nghiền bột dược liệu; quan sát, chụp ảnh và mô tả các đặc điểm vi học. **Kết quả:** Hình thái: Thân cỏ, có lông; lá mọc cách, mép có răng cưa; cụm hoa dạng xim, mọc ngoài nách lá, cuống cụm hoa nhỏ mảnh; hoa màu trắng, đường kính hoa 0,5cm; nhị 5, rời, chụm lại thành ống bao lấy bầu nhụy; bầu 2 ô, nhẵn; quả mọng khi chín có màu đen. Đặc điểm vi học: Thân non và lá có lông che chở đa bào thẳng; lông tiết chân đơn bào, đầu đa bào; bột thân có mạch điểm; rễ xuất hiện tinh thể calci oxalat dạng cát; hạt phấn hoa hình cầu có 2 - 3 ụ lõi. **Kết luận:** Các đặc điểm trên là cơ sở dữ liệu góp phần tiêu chuẩn hóa loài *Solanum nigrum* L. trong tương lai nếu được sử dụng phổ biến như một dược liệu.

Từ khóa: Lu lu đực; *Solanum nigrum*; Hình thái; Đặc điểm vi học.

**BOTANICAL CHARACTERISTICS OF *Solanum nigrum* L.,
THE Solanaceae FAMILY COLLECTED IN DA NANG CITY**

Abstract

Objectives: To describe the morphological and microscopic characteristics of the *Solanum nigrum* L., the Solanaceae family. **Methods:** Morphological characteristics were described according to the method of identifying medicinal plants; the scientific name of the research sample was confirmed using the method

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng

*Tác giả liên hệ: Trịnh Thị Quỳnh (ttquynh@dhktyduocdn.edu.vn)

Ngày nhận bài: 29/10/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 25/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.558>

of comparing them with the classification key described in professional documents; microsurgical cutting, bleaching, dyeing and drying the powder of medicinal material; observing, taking photos, and describing microscopic characteristics. **Results:** Morphological characteristics: Herbaceous stem, hairy; leaves are spaced out and are wavy or large-toothed edges; inflorescences are cyme-shaped, grow outside the leaf axils, and have small, slender flower stalks; flowers are white, have a diameter of 0.5cm; Stamens 5, loose, bunched together into a tube covering the ovary; the ovary is 2-celled, smooth; ripe berry turns black. Microscopic characteristics: Young stems and leaves have straight multicellular pubescent feathers; secretory feathers have unicellular legs and multicellular heads; stem powder has point circuit fragments; sandy calcium oxalate crystals appear in root powder; pollen grains are spherical with 2 - 3 convex mounds. **Conclusion:** The above characteristics are a database that contributes to standardizing *Solanum nigrum* L. in the future if it is used as a medicinal plant.

Keywords: *Solanum nigrum*; Morphology; Microscopic characteristics.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Lu lu đực (*Solanum nigrum* L. thuộc họ Cà (Solanaceae)), toàn cây có chất độc nhưng ở nhiều nơi như châu Phi, châu Âu, Ấn Độ, Việt Nam vẫn dùng làm thuốc thông tiểu, điều trị loét, mẩn ngứa, dịch ép chữa bệnh vẩy nến... [1]. Đặc điểm hình thái và vi học là cơ sở để nhận diện loài và để kiểm nghiệm dược liệu bằng phương pháp vi học. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều tài liệu nghiên cứu về đặc điểm vi học của loài này ở Việt Nam. Do vậy, nghiên cứu nhằm: *Mô tả chi tiết đặc điểm hình thái và đặc điểm vi học*

của loài Lu lu đực thu hái tại Đà Nẵng nhằm giám định tên khoa học của loài; đồng thời góp phần tiêu chuẩn hóa loài này trong tương lai nếu được sử dụng phổ biến như một dược liệu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng, vật liệu và trang thiết bị nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:*

Lu lu đực có tên khoa học là *Solanum nigrum* L., họ Cà (Solanaceae); được thu hái ở quận Ngũ Hành Sơn, thành phố Đà Nẵng từ tháng 11/2023.

** Vật liệu nghiên cứu:*

Nước Javel xuất xứ: Việt Nam; Glycerin xuất xứ: Trung Quốc. Hóa chất xuất xứ hãng Merck Đức gồm: Acid acetic 1%, dung dịch cloral hydrat; xanh methylen, đỏ carmin.

** Trang thiết bị nghiên cứu:*

Kính hiển vi Olympus CX23 xuất xứ Nhật Bản; kính soi nổi Olympus SZ61 xuất xứ Trung Quốc và máy ảnh Xiaomi Redmi Note 12 Pro xuất xứ Trung Quốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Nghiên cứu đặc điểm hình thái:*

Mẫu tiêu bản thực vật - cây thuốc được thu thập và xử lý theo phương pháp thu thập và làm mẫu khô mẫu thực vật - cây thuốc của Nguyễn Nghĩa Thìn [2].

Tên khoa học của loài được xác định dựa trên so sánh đặc điểm mô tả với đặc điểm khóa phân loại các loài thuộc chi *Solanum* [3]. Sau đó, mẫu tiêu bản tiếp tục được gửi giám định ở Trung tâm tài nguyên dược liệu, Viện Dược liệu Hà Nội.

** Nghiên cứu đặc điểm vi học:*

Từ mẫu nghiên cứu, tiến hành chọn vị trí cắt thích hợp các bộ phận rễ, thân, lá. Sử dụng dao lam để cắt thành những lát cắt mỏng. Áp dụng phương

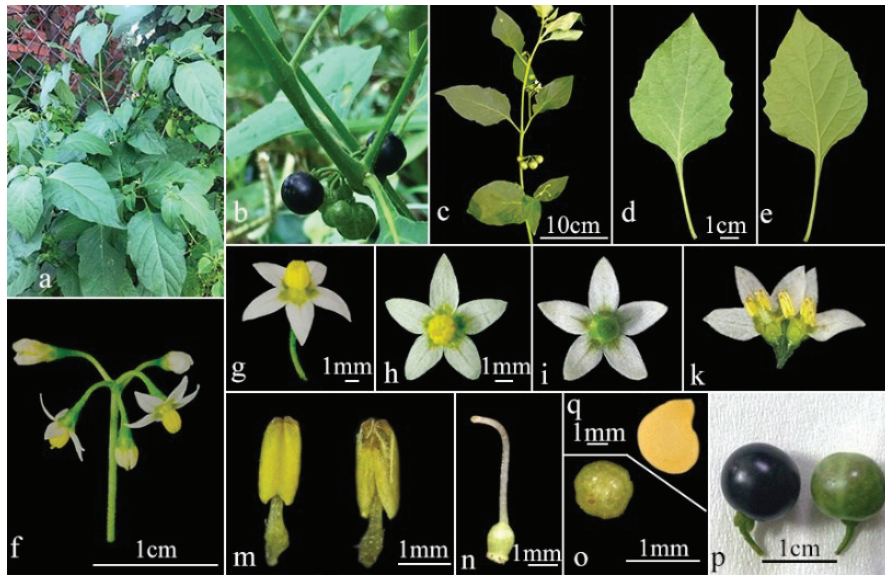
pháp tẩy nhuộm vi phẫu [4], với mỗi bộ phận quan sát 5 - 10 lát cắt, tiến hành mô tả đặc điểm vi phẫu các mô, chụp hình tiêu bản và mô tả.

Sấy khô phần rễ, thân, lá và hoa của mẫu nghiên cứu trong tủ sấy ở nhiệt độ 55 - 60°C; sau đó nghiền nhỏ mẫu thành bột bằng thuyền tán và cối chày sứ. Rây lấy bột mịn. Bột dược liệu được quan sát dưới kính hiển vi quang học và chụp ảnh các đặc điểm bột.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm hình thái

Dựa trên mô tả đặc điểm hình thái, đối chiếu với khóa phân loại các loài thuộc chi *Solanum*, họ Cà Solanaceae trong “Thực vật chí Việt Nam” tập 17, cho thấy mẫu có các đặc điểm đặc trưng như “Lá đơn mọc cách, mỏng như giấy; cụm hoa gần như hình tán; đài hình chén có lông tơ ở mặt ngoài; nhị dính trên ống tràng; quả mọng, hình cầu, màu đen” là những đặc điểm của *Solanum nigrum* L. [3]. Sau đó tên khoa học của loài nghiên cứu được giám định thêm bởi cán bộ giám định ThS. Nguyễn Quỳnh Nga và ThS. Phan Văn Trường - Trung tâm tài nguyên dược liệu, Viện Dược liệu Hà Nội để khẳng định tính chính xác tên khoa học loài.



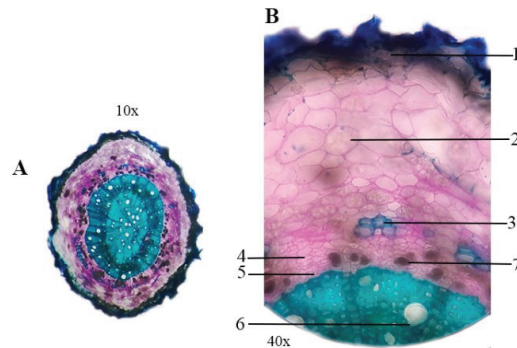
Hình 1. Ảnh đặc điểm hình thái của cây Lu lu đực.

(a, b. Ảnh chụp tại thực địa; c. Đoạn thân; d. Mặt trên lá; e. Mặt dưới lá; f. Cụm hoa; g, h, i. Hoa; k. Hoa bổ dọc; m. Nhị; n. Nhụy; o. Bầu cắt ngang; p. Quả; q. Hạt).

Dạng sống: Cây thân cỏ 1 năm, cao 0,5 - 1m, phân nhiều nhánh, thân non màu xanh, thân già xốp bên trong, ít lông, không có gai. Lá: Đơn, mọc cách, góc lệch ít, phiến hình trứng dài 10 - 15cm, rộng 4 - 6cm, kéo dài một đoạn xuống tận cuống, mép lá có răng cưa hơi tròn, màu xanh lục, mặt dưới xanh nhạt, 2 mặt đều có lông, gân hình lông chim, thường 6 cặp. Cuống lá dài 3 - 4cm có lông. Cụm hoa: Dạng xim 5 - 6 hoa mọc ngoài nách lá, cuống cụm hoa nhỏ mảnh dài khoảng 1cm, có lông. Hoa: Đều, lưỡng tính, mẫu 5, hoa nở đường kính 0,5cm, tiền khai van. Cuống hoa dài 3mm, có lông. Đài hình tam giác màu xanh, dài 0,5mm, có

lông, 5 lá đài dính nhau thành ống 1 mm. Cánh hoa hình bầu dục, màu trắng, dài 4mm, nhiều lông nhỏ, 5 cánh dính nhau thành ống dài 1mm. Nhị 5, rời, đính trên tràng, chỉ nhị dài khoảng 1mm, đính gốc. Bao phấn màu vàng thuôn dài 1 - 1,5mm, ngang 0,7mm, 2 ô, nứt bằng lỗ ở đỉnh và khi già kéo thành một khe mở ngấn, hướng trong, xếp thành ống ôm lấy nhụy. Bầu trên dài 1mm, đường kính 0,5mm, 2 lá noãn dính nhau thành bầu 2 ô, đính noãn trung trụ, vòi nhụy 1 dài 3 mm. Quả: Mọng, hình cầu, đường kính khoảng 7mm, non màu xanh, khi chín màu đen, cuống dài 4mm, có đài tồn tại. Hạt hình thận (Hình 1).

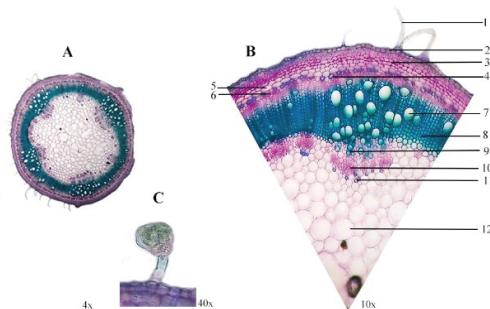
2. Cấu tạo giải phẫu



Hình 2. Ảnh đặc điểm vi phẫu rễ của cây Lu lu đực.

(A. Mặt cắt ngang vi phẫu; B. Một phần cấu tạo vi phẫu; 1. Bàn; 2. Mô mềm vỏ; 3. Trụ bì; 4. Libe cấp 2; 5. Tầng phát sinh libe - gỗ; 6. Gỗ cấp 2; 7. Tinh thể calci oxalat).

Vi phẫu rễ (Hình 2): Thiết diện hình tròn hay bầu dục, từ ngoài vào trong có cấu tạo: Lớp bàn: Gồm 2 - 3 lớp tế bào bất màu xanh, xếp theo hướng tiếp tuyến, lớp ngoài cùng bị bong tróc (1). Mô mềm vỏ: Với 3 - 6 lớp tế bào bất màu hồng nhạt hình bầu dục hay đa giác xếp lộn xộn, tạo thành khuyết nhỏ (2). Trụ bì: Một số tế bào có thành hoá gỗ, bất màu xanh, tập trung từng cụm rải rác (3). Libe cấp 2: Tế bào hình chữ nhật vách uốn lượn, xếp thành dãy xuyên tâm (4). Tầng phát sinh libe - gỗ: 1 - 3 lớp tế bào hình chữ nhật vách mỏng hơi dẹp xếp thành dãy xuyên tâm ở giữa libe cấp 2 và gỗ cấp 2 (5). Gỗ cấp 2: Chiếm tâm, mạch gỗ không đều nằm rải rác trong nhu mô gỗ (6). Rải rác trong vùng mô mềm vỏ và vùng libe có các đám tinh thể calci oxalat hình hạt cát (7).

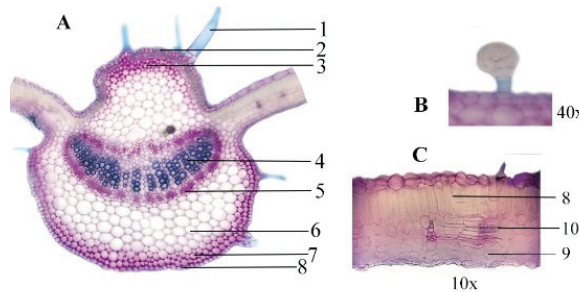


Hình 3. Ảnh đặc điểm vi phẫu thân của cây Lu lu đực.

(A. Mặt cắt ngang vi phẫu; B. Một phần cấu tạo vi phẫu; C. Lông tiết;
1. Lông che chở; 2. Biểu bì; 3. Mô dày; 4. Trụ bì; 5. Mô mềm vỏ;
6. Libe quanh vỏ; 7. Mạch gỗ cấp 2; 8. Mô mềm gỗ cấp 2; 9. Gỗ cấp 1;
10. Libe quanh tủy; 11. Sợi libe; 12. Mô mềm ruột).

Vi phẫu thân (*Hình 3B*): Thiết diện tròn, có 2 - 3 ụ lõi nhỏ có cấu tạo như sau: Biểu bì: Thường 1 lớp tế bào hình chữ nhật xếp theo hướng tiếp tuyến phủ lớp cutin mỏng (2), mang lông che chở đa bào thẳng nhọn gồm 3 - 5 tế bào (1) và lông tiết chân đa bào đầu đa bào (D). Mô dày: 2 - 3 lớp tế bào hình bầu dục hay đa giác (3). Mô mềm vỏ: Gồm 1 - 2 lớp tế bào hình bầu dục dẹp xếp theo hướng tiếp tuyến, vách mỏng (5). Trụ bì: 1 lớp tế bào có thành hóa gỗ, bắt màu xanh, xếp từng cụm, rải rác, vách dày (4). Libe sơ cấp và thứ

cấp phân chia không rõ ràng là những tế bào đa giác, nhỏ, nằm dưới sát trụ bì, xếp lộn xộn, khít nhau, bắt màu hồng đậm (6). Gỗ cấp 2: Liên tục thành vòng, mạch gỗ không đều, thường tập trung ít khi rải rác (7), mô mềm gỗ tế bào đa giác xếp đều nhau thành nhiều dãy xuyên tâm (8). Gỗ cấp 1: Rời rạc thường 2 - 3 mạch gỗ, phân hóa ly tâm tập trung theo mạch gỗ 2 (9). Libe quanh tủy: Xếp thành từng cụm nhỏ, dưới chân gỗ cấp 1 (10), phía dưới rải rác có các sợi libe (11). Mô mềm ruột: Tế bào to, tròn, không đều, vách mỏng (12).



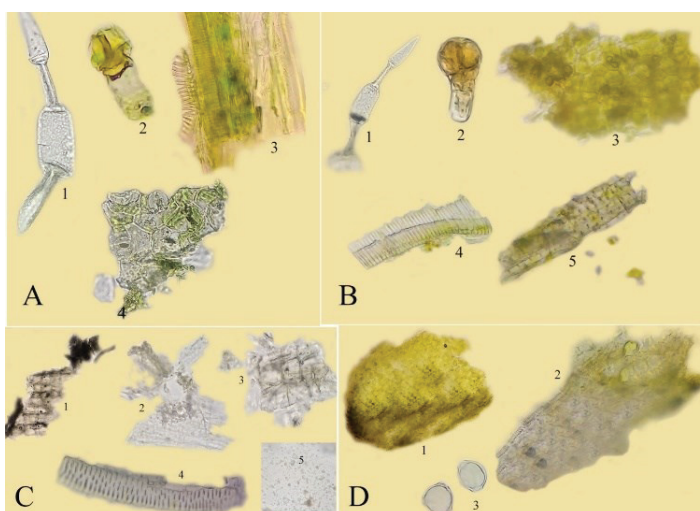
Hình 4. Ảnh đặc điểm vi phẫu lá của cây Lu lu đực.

(A. Mặt cắt ngang vi phẫu: 1. Lông che chở; 2. Biểu bì trên; 3,7. Mô dày; 4. Gỗ; 5. Libe; 6. Mô mềm; 8. Biểu bì dưới; B. Lông tiết C. Một phần cấu tạo phiến lá: 8. Mô giậu; 9. Mô mềm; 10. Bó dẫn cắt xéo).

Vi phẫu lá: Gân chính (A): Lõi ít ở mặt trên, lõi nhiều ở mặt dưới, gồm các mô: Biểu bì trên (2) và biểu bì dưới (7) mang đầy lông che chở đa bào thẳng (1) và lông tiết chân đa bào đầu đa bào (B). Mô dày góc: Gồm 2 - 4 lớp tế bào (3,7). Mô mềm: Gồm những tế bào không đều, hình đa giác, vách mỏng, giữa các tế bào có đạo hay

khuyết nhỏ, một số tế bào chứa rất nhiều tinh thể calci oxalat dạng cát (6). Bó mạch chính: Hình cung gồm gỗ (4) và libe bao quanh gỗ (5). Phiến lá (C): Biểu bì trên có các tế bào to hơn tế bào biểu bì dưới, có rất ít lông che chở. Dưới biểu bì trên là mô giậu với tế bào thuôn dài (8), một đến hai lớp tế bào mô mềm (9), Mạch gỗ bị cắt xéo (10).

3. Đặc điểm bột



Hình 5. Ảnh đặc điểm bột của cây Lu lu đực.

(A. Bột lá: 1. Lông che chở; 2. Lông tiết; 3. Mạch; 4. Mảnh biểu bì mang lỗ khí; B. Bột thân: 1. Lông che chở; 2. Lông tiết; 3. Biểu bì; 4. Mạch vạch; 5. Mạch điểm; C. Bột rễ: 1. Mảnh bản; 2. Mảnh mô mềm mang tinh thể calci oxalat dạng cát; 3. Mảnh mô mềm; 4. Mạch điểm; 5. Hạt tinh bột; D. Bột hoa: 1. Mảnh cánh hoa; 2. Mảnh cánh hoa mang mạch xoắn; 3. Hạt phấn).

Bột lá (A): Màu xanh đậm, khi sấy có mùi thơm, bao gồm các đặc điểm sau: Lông che chở đa bào thẳng (1), lông tiết chân đơn bào, đầu đa bào (2). Mảnh mạch xoắn (3), mảnh biểu bì mang lỗ khí (4).

Bột thân (B): Bột màu xanh thẫm gồm: Lông che chở đa bào thẳng (1), lông tiết (2), biểu bì tế bào hình đa giác màu vàng (3). Mảnh mạch vạch (4), mạch điểm (5).

Bột rễ (C): Bột màu vàng nhạt gồm: Mảnh bản với tế bào hình chữ nhật (1), mảnh mô mềm mang tinh thể calci oxalat dạng cát (2), mảnh mô mềm (3), mảnh mạch điểm (4). Hạt tinh bột, hình đa giác, tế ở giữa, riêng lẻ hay xếp thành từng đám (5).

Bột hoa (D): Bột màu vàng, gồm có: Mảnh cánh hoa màu vàng (1), mảnh cánh hoa mang mạch xoắn (2), hạt phấn hình cầu có 2 - 3 ụ lõi (3).

KẾT LUẬN

Sau thời gian thu thập mẫu và phân tích, các kết quả đã mô tả nghiên cứu cùng với ảnh minh họa, là những dẫn liệu khoa học về đặc điểm hình

thái thực vật và đặc điểm vi học của loài Lu lu đực (*Solanum nigrum* L.), họ Cà (Solanaceae). Những kết quả ban đầu này sẽ góp phần tiêu chuẩn hóa dược liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Tất Lợi. *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Nhà xuất bản Y học. 2011.

2. Nguyễn Nghĩa Thìn. *Cẩm nang nghiên cứu đa dạng sinh vật*. Nhà xuất bản Nông nghiệp. 1997.

3. Vũ Văn Hạp. *Thực vật chí Việt Nam*. Họ Cà-Solanaceae Juss. Nhà xuất bản Khoa học tự nhiên và công nghệ. 2017; 17.

4. Nguyễn Viết Thân. *Kiểm nghiệm dược liệu bằng phương pháp hiển vi*. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật. 2003; I.

**XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG MOLNUPIRAVIR
TRONG VIÊN NANG CỨNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP
SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO**

Võ Sỹ Nhật^{1}, Bùi Thế Vinh¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng molnupiravir bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography - HPLC), ứng dụng trong kiểm nghiệm molnupiravir trong thuốc thành phẩm.

Phương pháp nghiên cứu: Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký thích hợp để định lượng molnupiravir trong thuốc thành phẩm. Tiến hành thẩm định quy trình định lượng: Tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng và độ chính xác. **Kết quả:** Quá trình sắc ký được thực hiện trên cột Shimadzu C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m), phát hiện bằng đầu dò dây diod quang ở bước sóng 235nm. Rửa giải đẳng dòng với pha động gồm methanol: Nước theo tỷ lệ 40:60, tốc độ dòng là 1,0 mL/phút. Tính tuyến tính của phương pháp đạt trong khoảng nồng độ 0,05 - 0,25 mg/mL. Giới hạn phát hiện (LOD) là 0,42 μ g/mL, giới hạn định lượng (LOQ) là 1,27 μ g/mL. Độ đúng của phương pháp được xác định bằng % tỷ lệ phục hồi trong khoảng 98,3 - 100,4%. Độ chính xác có RSD% = 0,48%.

Kết luận: Các kết quả khảo sát đều đạt yêu cầu về các chỉ tiêu tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng, độ chính xác. Phương pháp này có thể áp dụng để xác định hàm lượng molnupiravir trong thuốc thành phẩm.

Từ khóa: Molnupiravir; Sắc ký lỏng hiệu năng cao; Thẩm định quy trình định lượng.

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE PROCEDURE
TO QUANTIFY MOLNUPIRAVIR IN HARD CAPSULES
USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

Abstract

Objectives: To develop and validate the molnupiravir quantification process using high-performance liquid chromatography, applied to test molnupiravir in

¹Đại học Quốc tế Hồng Bàng

*Tác giả liên hệ: Võ Sỹ Nhật (nhatvs@hiu.vn)

Ngày nhận bài: 04/11/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.561>

pharmaceutical dosage forms. **Methods:** Survey and select appropriate chromatography conditions to quantify molnupiravir in pharmaceutical dosage forms. Conduct quantitative process validation: System compatibility, specificity, linearity, accuracy, and precision. **Results:** The chromatography process was performed on a Shimadzu C18 column (250 x 4.6mm; 5 μ m), detected with a photodiode array detector at a wavelength of 235nm. Elute isocratically with a mobile phase consisting of methanol: Water in the ratio 40:60, the flow rate was 1.0 mL/min. The linearity of the method was achieved in the concentration range of 0.05 - 0.25 mg/mL. The limit of detection (LOD) was 0.42 μ g/mL, and the limit of quantification (LOQ) was 1.27 μ g/mL. The accuracy of the method was determined by the % recovery rate in the range of 98.3 - 100.4%. The accuracy had RSD% = 0.48%. **Conclusion:** The survey results all met the requirements in terms of system compatibility, specificity, linearity, accuracy, and precision. This method can be applied to determine the molnupiravir content in pharmaceutical dosage forms.

Keywords: Molnupiravir; High performance liquid chromatography; Validation of quantitative procedures

ĐẶT VẤN ĐỀ

Molnupiravir (còn gọi là uridine, 4Z-oxime, 5'-(2-methylpropanoate)) là chất rắn kết tinh, có độ ổn định cao (trên 4 năm), công thức phân tử là C₁₃H₁₉N₃O₇, khối lượng phân tử là 329,3 g/mol, cực đại hấp thụ ở bước sóng 235nm. Độ tan trong DMF: 30 mg/mL, DMSO: 30 mg/mL và đệm PBS (pH 7,2): 1 mg/mL [1]. Molnupiravir được cấp phép để điều trị COVID-19 ở mức độ nhẹ đến trung bình ở người lớn có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng, dẫn đến nhập viện hoặc tử vong.

Tuy nhiên, các tiêu chuẩn Dược điển hiện nay trên thế giới chưa có quy định về tiêu chuẩn chất lượng của thuốc molnupiravir, đặc biệt là chỉ tiêu định lượng, nhằm xác định hàm lượng

được chất có mặt trong thuốc thành phẩm. Đồng thời, chỉ có một số bài báo khoa học nước ngoài được công bố năm 2022 - 2023 sử dụng sắc ký lỏng pha đảo để định lượng molnupiravir. Năm 2022, Tuba Reçber và CS đã nghiên cứu phương pháp HPLC-RP để định lượng molnupiravir [2]. Năm 2022, AK Jayantibhai và F Patel phát triển một phương pháp HPLC-RP đơn giản, chính xác và tiết kiệm chi phí để định lượng molnupiravir trong dạng bào chế [3]. Năm 2022, M Bindu và CS đã phát triển phương pháp định lượng molnupiravir bằng kỹ thuật HPLC-RP. Phương pháp đã được áp dụng thành công để định tính, định lượng molnupiravir trong viên nén [4]. Năm 2022, AM Annadi và CS đã xây dựng phương pháp RP-HPLC-UV có

độ đúng, độ nhạy cao và chọn lọc để định lượng molnupiravir ở dạng bột nguyên liệu và thuốc thành phẩm. Không có nhiều đáng kể nào được phát hiện khi có mặt các tá dược thông thường trong thuốc thành phẩm [5]. Năm 2023, Ch V Suresh và CS đã xây dựng một phương pháp sắc ký lỏng pha đảo nhanh chóng và chính xác để định lượng molnupiravir, ở dạng nguyên chất cũng như ở dạng bào chế dược phẩm [6]. Năm 2022, tại Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Trần Thụy Ánh Ly đã thực hiện đề tài “Xây dựng quy trình định lượng molnupiravir trong chế phẩm bằng phương pháp quang phổ UV-VIS và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)” [7].

Các nghiên cứu trước đây sử dụng hệ pha động giá thành cao như acetonitril và bước sóng phát hiện chưa phù hợp, không phải là cực đại hấp thụ. Nghiên cứu của tác giả sử dụng dung môi pha động là hỗn hợp methanol và nước có đặc điểm: Rẻ tiền, dễ kiếm, phù hợp để xây dựng quy trình định lượng. Vì vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả được thực hiện nhằm: *Xây dựng một quy trình phân tích hoàn chỉnh, giúp định lượng nhanh chóng molnupiravir trong thuốc thành phẩm, có độ tin cậy, độ chính xác và độ đúng cao.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* molnupiravir trong thuốc nang (viên nang cứng).

* *Nguyên liệu:* Viên nang Molnupiravir 400mg (Stellapharm), viên nang molravir 400mg (Boston), viên nang movinavir 200mg (Mekophar).

* *Chất đối chiếu:* Molnupiravir, số lô: QT366 0322, độ tinh khiết 99,9% do Viện kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh cung cấp.

* *Dung môi hóa chất:* Đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích. Dung môi dùng cho sắc ký lỏng hiệu năng cao đạt tiêu chuẩn dùng cho HPLC: Methanol (Merck - Đức, số lô: I1196807 209), nước cất được lọc qua màng lọc 0,45 μ m. Tất cả các dung môi được siêu âm khử khí trước khi phân tích trên hệ thống HPLC.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Prominence-i LC-2030, đầu dò PDA, Shimadzu - Nhật. Máy quang phổ UV-Vis Shimadzu UV1800. Cột sắc ký C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m), Shimadzu - Nhật. Cân phân tích Mettler Toledo MS205 - Thụy Sĩ, độ chính xác 0,01mg. Bể siêu âm Elma S10H - Đức. Vial, đầu lọc mẫu, xi lanh và các dụng cụ thủy tinh thông thường.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký:* Bằng cách thay đổi các điều kiện sắc ký nhằm đảm bảo quy trình phân tích được thực hiện nhanh chóng, có hệ số đối xứng và số đĩa lý thuyết phù hợp. Các điều kiện sắc ký được khảo sát: Tốc độ dòng, pha động, nhiệt độ cột.

* *Thẩm định quy trình định lượng molnupiravir:* Theo hướng dẫn của ASEAN [8].

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm Microsoft Excel và SPSS 27.

* *Sử dụng quy trình đã thẩm định:* Định lượng molnupiravir trong một số chế phẩm điều trị COVID-19 sản xuất tại Việt Nam.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Khảo sát và lựa chọn điều kiện sắc ký

* *Tiến hành:*

Cân chính xác 50,0mg molnupiravir cho vào bình định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch,

đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đậy nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45µm. Dung dịch sau cùng có nồng độ 10 µg/mL. Tiến hành quét phổ dung dịch này bằng máy quang phổ UV-Vis để lựa chọn bước sóng phát hiện phù hợp.

Kết quả quét phổ UV-Vis cho thấy molnupiravir có hai cực đại hấp thụ ở 272nm và 235nm. Tuy nhiên, độ hấp thụ ở bước sóng 235nm lớn hơn, cho độ nhạy cao hơn. Vì vậy, bước sóng 235nm được lựa chọn để tiến hành phân tích HPLC.

Bảng 1. Các điều kiện sắc ký được khảo sát và thông số sắc ký tương ứng.

Điều kiện	Tỷ lệ CH ₃ OH:H ₂ O	Nhiệt độ cột	Tốc độ dòng	Thời gian lưu	Hệ số đối xứng	Số đĩa lý thuyết
1	35:65	25	1,0	10,145	0,966	7703
2	35:65	35	1,0	8,535	0,977	8673
3	35:65	30	1,0	9,288	0,986	8586
4	40:60	30	0,8	8,409	1,054	7657
5	40:60	30	1,2	5,744	1,003	6600
6	40:60	25	1,0	7,389	1,002	7059
7	40:60	35	1,0	6,478	1,011	8001
8	40:60	30	1,0	6,864	1,008	7581
9	45:55	25	1,0	5,703	1,005	6166
10	45:55	35	1,0	5,148	1,031	6869
11	45:55	30	1,0	5,406	1,034	6845

* *Tiêu chí lựa chọn điều kiện sắc ký:*

- Pic hẹp và có hệ số đối xứng (A_s) gần bằng 1,00.

- Thời gian lưu (t_R) ngắn, dưới 10 phút.

- Số đĩa lý thuyết (N) cao.

- Nhận xét: Các điều kiện sắc ký 5, 6, 8 và 9 đồng thời có hệ số đối xứng và thời gian lưu đạt yêu cầu. Tuy nhiên, ở điều kiện sắc ký số 8 có số đĩa lý thuyết cao nhất.

- Kết luận: Chọn điều kiện sắc ký số 8.

* *Điều kiện sắc ký hoàn chỉnh:* Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu Prominence-i LC-2030, đầu dò PDA. Cột sắc ký Shimadzu C18 (250 x 4,6mm; 5 μ m). Pha động: CH₃OH:H₂O (40:60). Bước sóng phát hiện: 235nm. Tốc độ dòng: F = 1,0 mL/min. Nhiệt độ cột: 30°C. Thể tích tiêm mẫu: 10 μ L. Thời gian phân tích: 10 phút.

* *Quy trình xử lý mẫu:*

- Pha dung dịch chuẩn: Cân chính xác 50,0mg molnupiravir cho vào bình

định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch, đập nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đập nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Pha dung dịch thử: Cân 20 nang. Tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Khối lượng thuốc trong nang là hiệu số giữa khối lượng nang thuốc và khối lượng vỏ nang. Tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50mg molnupiravir cho vào bình định mức 50mL, thêm khoảng 30mL dung môi pha động, siêu âm 10 phút. Thêm pha động đến vạch, đập nút, lắc đều. Hút chính xác 5,0mL dung dịch trên cho vào bình định mức 50mL, thêm pha động đến vạch, đập nút, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Hàm lượng molnupiravir có trong mẫu thử được tính theo công thức sau:

$$X\% = \frac{S_t}{S_c} \times m_c \times \frac{HLNT}{100} \times \frac{ĐPL_t}{ĐPL_c} \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100}{HLN}$$

Trong đó:

X%: Hàm lượng molnupiravir thực có trong mẫu so với hàm lượng nhãn;

S_t; S_c: Diện tích pic molnupiravir trên sắc ký đồ của mẫu thử và mẫu chuẩn;

m_c; m_t: Khối lượng cân của mẫu chuẩn và mẫu thử (mg);

HLNT: Hàm lượng nguyên trạng của chuẩn molnupiravir là 99,9%;

ĐPL_t; ĐPL_c: Độ pha loãng của mẫu thử và mẫu chuẩn;

m_{TB}: Khối lượng trung bình của bột thuốc trong 1 viên (mg);

HLN: Hàm lượng của molnupiravir ghi trên nhãn (mg).

2. Thẩm định quy trình định lượng

** Tính tương thích hệ thống:*

Thực hiện tiêm mẫu 6 lần liên tiếp đối với mẫu chuẩn và mẫu thử. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Tính toán RSD% để đánh giá.

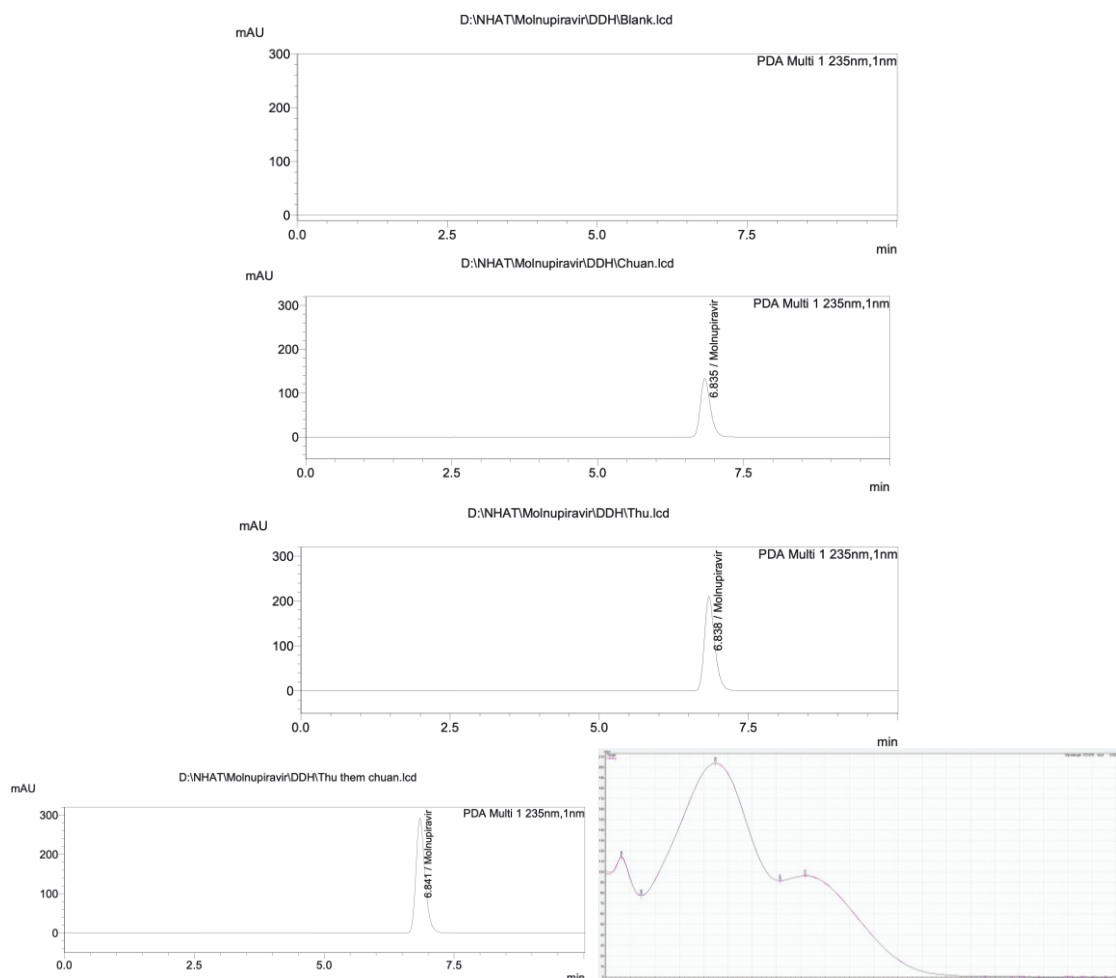
Bảng 1. Kết quả thẩm định tính tương thích hệ thống mẫu chuẩn và mẫu thử.

STT	t_R (phút)		S (μV)		A_s		N	
	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử	Chuẩn	Thử
1	6,866	6,858	2459343	2437902	1,006	0,998	6392	6409
2	6,866	6,863	2462833	2434795	1,007	1,000	6410	6435
3	6,868	6,861	2460616	2435337	1,008	1,003	6360	6430
4	6,872	6,864	2461922	2436941	1,008	1,002	6356	6440
5	6,877	6,863	2460214	2434365	1,009	1,003	6343	6422
6	6,877	6,859	2461223	2435723	1,008	1,005	6349	6414
TB	6,871	6,862	2461025	2435844	1,008	1,002	6368	6425
RSD (%)	0,07	0,03	0,05	0,06	0,10	0,25	0,42	0,19

Độ lệch chuẩn tương đối của các thông số đều nhỏ hơn 2,0%, cho thấy hệ thống sắc ký lỏng có tính tương thích cao với phương pháp phân tích. Phương pháp phân tích có tính tương thích hệ thống cao.

* *Tính đặc hiệu:*

Tiêm mẫu đối với mẫu trắng, mẫu chuẩn, mẫu thử và mẫu thử thêm chuẩn.



Hình 1. Sắc ký đồ mẫu trắng, mẫu chuẩn, mẫu thử, mẫu thử thêm chuẩn và chồng phổ UV của pic chính trên sắc ký đồ mẫu chuẩn và mẫu thử.

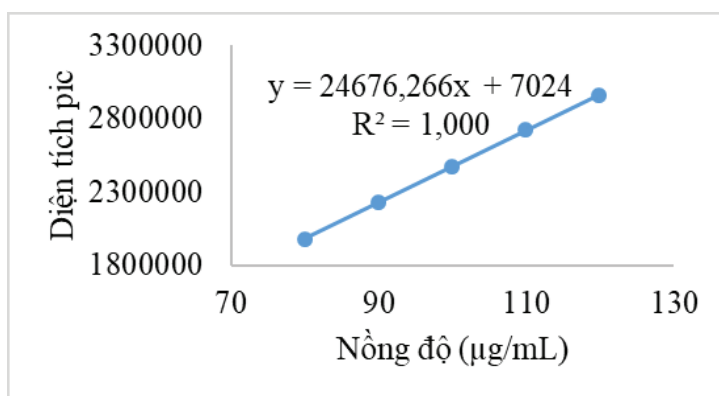
Sắc ký đồ mẫu trắng không xuất hiện pic nào có thời gian lưu trùng với pic của molnupiravir. Sắc ký đồ của mẫu thử xuất hiện pic có thời gian lưu tương đương với thời gian lưu của molnupiravir trong mẫu chuẩn. Diện tích pic của molnupiravir trên sắc ký đồ mẫu thử tăng lên rõ rệt khi thêm chuẩn. Phổ UV tại thời gian lưu của pic molnupiravir trong mẫu thử và mẫu chuẩn giống nhau. Hệ số chồng phổ (Similarity index) = 1,000000. Phương pháp phân tích có tính đặc hiệu cao.

* *Tính tuyến tính:*

Pha mẫu chuẩn có nồng độ tương ứng như bảng dưới (quy đổi theo HLNT). Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch chuẩn. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký.

Bảng 2. Nồng độ và dung tích pic tương ứng của các dung dịch chuẩn.

Nồng độ (µg/mL)	Diện tích pic
79,92	1977738
89,91	2224955
099,90	2474469
109,89	2721916
119,88	2961837



Hình 2. Mối tương quan tuyến tính giữa diện tích pic và nồng độ.

Trong MS Excel, chọn Data Analysis/Regression để phân tích, cho kết quả sau:

Độ lệch chuẩn của diện tích pic (Standard Error): $\sigma = 3135,244908$.

Độ dốc của đường chuẩn (X Variable 1): $S = 24676,26627$.

Giới hạn phát hiện: $LOD = 3,3 \times \frac{\sigma}{S} = 0,42 \mu\text{g/mL}$.

Giới hạn định lượng: $LOQ = 10 \times \frac{\sigma}{S} = 1,27 \mu\text{g/mL}$.

Quy trình định lượng có sự phụ thuộc tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic molnupiravir trong khoảng nồng độ từ 79,92 - 119,88 µg/mL.

** Độ lặp lại:*

Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch thử. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Nồng độ molnupiravir được tính theo phương trình hồi quy.

$$\text{Hàm lượng molnupiravir (\%)} = C_t \times DPL_t \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100\%}{HLN}$$

Tính toán RSD% để đánh giá kết quả.

Kết quả thẩm định độ lặp lại cho hàm lượng molnupiravir là 99,3% với RSD là 0,48%.

Phương pháp phân tích có độ lặp lại cao.

** Độ chính xác trung gian:*

Thực hiện tiêm mẫu đối với 6 dung dịch thử bởi kiểm nghiệm viên thứ hai. Ghi nhận sắc ký đồ và các thông số sắc ký. Nồng độ molnupiravir được tính theo phương trình hồi quy.

$$\text{Hàm lượng molnupiravir (\%)} = C_t \times DPL_t \times \frac{m_{TB}}{m_t} \times \frac{100\%}{HLN}$$

Tính toán RSD% để đánh giá kết quả.

Kết quả thẩm định độ chính xác trung gian được thực hiện bởi 2 kiểm nghiệm viên cho hàm lượng molnupiravir là 99,5% với RSD là 0,58%.

Phương pháp phân tích có độ chính xác trung gian cao.

** Độ đúng:*

Dùng phương pháp thêm chuẩn vào mẫu thử trước khi xử lý mẫu. Nồng độ mẫu chuẩn thêm vào lần lượt là 80%, 100%, 120%. Thực hiện 9 lần tiêm mẫu trên các mẫu đã chuẩn bị (mỗi nồng độ 3 mẫu). Tính toán % tỷ lệ phục hồi và đánh giá kết quả.

$$\text{Hàm lượng lý thuyết} = m_t \times \frac{HLN}{m_{TB}} \times 99,1\% + m_c \times HLNT$$

Trong đó: HLN = 400 mg, m_{TB} = 441,11 mg, HLNT = 99,9%.

Hàm lượng thực tế được tính dựa vào phương trình hồi quy.

Kết quả thẩm định độ đúng đối với molnupiravir cho tỷ lệ phục hồi trong khoảng: 98,7 - 100,8%. Tỷ lệ phục hồi trung bình là 99,5%

Phương pháp phân tích có độ đúng cao.

3. Định lượng molnupiravir trong một số chế phẩm

Kết quả định lượng: Hàm lượng % molnupiravir so với nhãn của 3 mẫu thử nghiệm từ 3 công ty khác nhau (Stella, Mekophar và Boston) lần lượt là 99,4%, 101,5% và 99,8%.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được phương pháp phân tích hoàn chỉnh, giúp định lượng molnupiravir trong các thuốc thành phẩm có trên thị trường, đáp ứng tính tuyến tính khi đạt giá trị $R^2 = 1,000$ trong khoảng nồng độ khảo sát từ 0,05 - 0,25 mg/mL, độ chính xác có RSD% là 0,48% (đạt yêu cầu $\leq 2,0\%$), độ đúng có % tỷ lệ phục hồi trong khoảng 98,3 - 100,4% (đạt yêu cầu 98,0 - 102,0%).

Tóm lại, phương pháp phân tích đã xây dựng có nhiều ưu điểm:

- Phương pháp có độ đúng và độ chính xác cao (RSD đạt yêu cầu).
- Dung môi pha động rẻ tiền, dễ kiếm (Methanol).
- Thời gian phân tích nhanh (10 phút).

Từ đó cho thấy, quy trình phân tích hoàn toàn phù hợp để ứng dụng định lượng được chất molnupiravir trong chế phẩm viên nang cứng.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC16.14. Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://www.caymanchem.com/product/29586/molnupiravir>.
2. T Reçber, SS Timur, SE Kablan, F Yalçın, TC Karabulut, RN Gürsoy, H Eroğlu, S Kır, E Nemitlu. A stability indicating RP-HPLC method for determination of the COVID-19 drug molnupiravir applied using nanoformulations in permeability studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2022; 214.
3. AK Jayantibhai, F Patel. Development and validation of molnupiravir in pharmaceutical dosage form. *International Journal of Creative Research Thoughts - Ijcert*. 2022; 10(5).
4. M Bindu, K Gandla, S Vemireddy, S Samuel, Y Praharsa. A validated stability indicating RP-HPLC method for the determination of molnupiravir in pharmaceutical dosage form. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2022; 15(01):580-590.

5. AM Annadia, NM El Zaharbc, NEA Abdel-Sattara, EH Mohamed, SA Mahmoud, MS Attia. Development and validation of molnupiravir assessment in bulk powder and pharmaceutical formulation by the RP-HPLC-UV method. *The Royal Society of Chemistry*. 2022; 12.
6. ChV Suresh, T Mamatha, S Illendula, KNV Rao. An analytical new RP-HPLC method for the quantitative determination of molnupiravir in bulk and tablet dosage form. *International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences*. 2023; 8(1).
7. Trần Thụy Ánh Ly. Xây dựng quy trình định lượng molnupiravir trong chế phẩm bằng phương pháp quang phổ UV-VIS và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ đại học*. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. 2022.
8. Hướng dẫn của ASEAN về thẩm định quy trình phân tích.

TÍNH AN TOÀN CỦA VACCINE NANOCOAX PHÒNG COVID-19 TRÊN NGƯỜI VIỆT NAM TÌNH NGUYỆN

*Đinh Việt Đức¹, Bùi Đăng Thế Anh¹, Chử Văn Mến²
Hoàng Xuân Sửu², Phạm Ngọc Hùng^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tính an toàn của vaccine Nanocovax (VCNC) 25mcg phòng COVID-19 do Nanogen sản xuất trên người Việt Nam tình nguyện ≥ 18 tuổi. **Phương pháp nghiên cứu:** Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi, giai đoạn 1, 2, 3 trên người tình nguyện khỏe mạnh từ ≥ 18 tuổi, tiêm theo phác đồ 2 liều cách nhau 28 ngày với VCNC hoặc giả dược. Đánh giá an toàn ở các thời điểm 60 phút, 7 ngày liên tục và 28 ngày sau tiêm. **Kết quả:** 13.266 người tình nguyện (9.043 người tiêm vaccine và 4.223 người tiêm giả dược) sau mũi tiêm 1 và 2, các biến cố xuất hiện với tần suất cao nhất ở nhóm vaccine và nhóm giả dược tại các thời điểm: Sau tiêm 60 phút thấy đau tại chỗ tiêm (lần lượt: 2,43 - 2,72% và 1,36 - 1,06%); tương tự, 7 ngày sau tiêm, biến cố tại chỗ là đau (lần lượt: 35,7 - 20,79% và 37,3 - 21,27%), đau cơ toàn thân (lần lượt: 20,50 - 10,80% và 22,77 - 11,19%). Tỷ lệ đối tượng có bất kỳ biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu là 1,02% (136/13.226 đối tượng). Không có trường hợp nào tử vong liên quan tới sản phẩm nghiên cứu. **Kết luận:** VCNC với liều 25mcg đạt yêu cầu về an toàn trên người tình nguyện.

Từ khóa: Tính an toàn; COVID-19; Nanocovax.

THE SAFETY OF THE NANOCOAX VACCINE AGAINST COVID-19 IN VIETNAMESE VOLUNTEERS

Abstract

Objectives: To evaluate the safety of the Nanocovax vaccine with a dose of 25mcg against COVID-19 produced by Nanogen in Vietnamese volunteers aged

¹Học viện Quân y

²Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phạm Ngọc Hùng (pnhungqy@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 18/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.715>

≥ 18 years. **Methods:** A randomized-control blinded clinical trial (RCT) phases 1, 2, and 3 were conducted on healthy volunteers aged ≥ 18 years who received either the study vaccine or a placebo according to a 2-dose regimen, 28 days apart. The safety was assessed at 60 minutes, 7 consecutive days, and 28 days after vaccine administration. **Result:** 13,266 volunteers (9,043 used Nanocovax vaccine and 4,223 used placebo). Events appeared in the vaccine group and placebo group after injections at time points: After injection 60 minutes, local pain was 2.43% - 2.72% and 1.36% - 1.06%, respectively; after injection 7 days, local pain was 35.7% - 20.7% and 37.3% - 21.2%, respectively; systemic AE was muscle pain (20.5% - 10.8% and 22.7% - 11.1%). There were 1.02% of SAEs (136/13,226 subjects). There were no deaths due to the injection of the study product. **Conclusion:** Nanocovax vaccine with a dose of 25mcg meets safety requirements in volunteers.

Keywords: Safety, COVID-19; Nanocovax.

ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh truyền nhiễm đường hô hấp cấp tính gây ra bởi *SARS-CoV-2* thuộc họ virus *Coronaviridae*, được phát hiện lần đầu tiên ở Vũ Hán, Hồ Bắc, Trung Quốc, sau đó bệnh đã lây nhiễm ra toàn thế giới [1]. Với các dịch bệnh do virus, vaccine là một biện pháp phòng bệnh đặc hiệu. Nhiều loại vaccine đã được cấp phép và đưa vào sử dụng để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến COVID-19. Hầu hết các nghiên cứu phát triển vaccine chống lại COVID-19 đã sử dụng protein S của *SARS-CoV-2* [2]. Các công nghệ sản xuất vaccine phòng *SARS-CoV-2* bao

gồm vaccine sống giảm độc lực, vaccine virus bất hoạt, vaccine tiểu đơn vị protein, vaccine dựa trên vector virus, vaccine DNA và vaccine m-RNA [3]. Đến nay, các vaccine phòng COVID-19 đã được nhiều quốc gia cấp phép trên thế giới như: Pfizer (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), Janssen (Johnson & Johnson), AstraZeneca (ChAdOx1/AZD1222), Sinopharm, Sinovac, Gamaleya (Sputnik V), Bharat Biotech (Covaxin) và Novavax (NVXNC-CoV2373) đã ghi nhận có hiệu quả trong phòng ngừa nhiễm, phòng ngừa tăng nặng và tử vong do *SARS-CoV-2* gây nên [4].

Tại Việt Nam, công nghệ của Công ty Nanogen đã sử dụng công nghệ DNA tái tổ hợp để sản xuất vaccine phòng COVID-19 (VCNC). Kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng đã chứng minh được tính an toàn và hiệu lực gây miễn dịch của VCNC trên chuột. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá tính an toàn của VCNC trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người Việt Nam tình nguyện từ 18 tuổi trở lên.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 13.266 người tình nguyện khỏe mạnh, ≥ 18 tuổi, được tiêm vaccine nghiên cứu với liều 25mcg hoặc giả dược (placebo) theo phác đồ 2 liều cách nhau 28 ngày.

* *Tiêu chuẩn tuyển chọn:* ≥ 18 tuổi tại thời điểm sàng lọc; đối tượng trong độ tuổi có khả năng mang thai phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong vòng 4 tuần trước khi sàng lọc và trong quá trình nghiên cứu; có khả năng và sẵn sàng tham gia toàn bộ các hoạt động trong quy trình nghiên cứu, cung cấp hồ

sơ sức khỏe, bao gồm 1 năm theo dõi sau tiêm vaccine; ký bản chấp thuận tham gia nghiên cứu; các đối tượng nhiễm HIV, HBV, HCV cần có hồ sơ sức khỏe, xác định là ổn định trong 6 tháng trước sàng lọc, được theo dõi bởi bác sĩ điều trị.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Mắc bệnh mạn tính không ổn định 4 tuần trước sàng lọc, gồm: Đang nằm viện; suy giảm chức năng cơ quan (suy tim NYHA độ 3, 4; suy thận độ 3, 4, suy gan...); đang hoặc có kế hoạch tham gia bất kỳ thử nghiệm lâm sàng nào trước sàng lọc 45 ngày; đã tiêm phòng hoặc có kế hoạch tiêm phòng bất kỳ vaccine phòng COVID-19 nào; đã tiêm phòng bất kỳ vaccine sống giảm độc lực trong vòng 4 tuần hoặc bất kỳ vaccine nào khác trong vòng 2 tuần trước ngày tiêm mũi 1; tiền sử mắc COVID-19; tiền sử phản ứng phản vệ với bất kỳ nguyên nhân nào, tiền sử dị ứng với bất kỳ thành phần nào của vaccine; có bất kỳ tình trạng ức chế miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch đã được xác nhận hoặc nghi ngờ; sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hơn 14 ngày liên tục; đang mắc ung thư hoặc đang điều trị ung thư, ngoại trừ carcinoma

tế bào nền da và ung thư cổ tử cung tại chỗ, tại thời điểm sàng lọc; tiền sử rối loạn đông máu/cầm máu hoặc đang dùng thuốc chống đông; tiền sử có hội chứng Guillain - Barre; phụ nữ có thai và đang cho con bú hoặc có dự kiến có thai trong thời gian 6 tháng kế tiếp kể từ thời điểm tiêm mũi 2 vaccine nghiên cứu.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu được thực hiện tại Hà Nội, Hưng Yên, Long An và Tiền Giang. Thời gian thực hiện từ tháng 12/2020 - 12/2021.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi gồm 3 giai đoạn, tuân thủ theo Quyết định 3659/QĐ-BYT “Hướng dẫn về nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng, đăng ký lưu hành, sử dụng vaccine phòng COVID-19” và theo Điều 10 phụ lục Thông tư 10/2020/TT-BYT. Trong đó, giai đoạn 1 thử nghiệm lâm sàng nhãn mở, không đối chứng trên 20 đối tượng; giai đoạn 2 (240 đối tượng) và giai đoạn 3 (13.006 đối tượng) là thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh với giả dược.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Hồ sơ đối tượng nghiên cứu, phiếu theo dõi, phiếu đánh giá, phiếu báo cáo và các hồ sơ khác liên quan.

* *Chỉ tiêu đánh giá tính an toàn*

- Đánh giá tính an toàn trên lâm sàng sau từng mũi tiêm ở các thời điểm 60 phút sau tiêm, 7 ngày liên tục sau tiêm và tới ngày 28 sau tiêm.

- Các chỉ tiêu đánh giá an toàn bao gồm: Tỷ lệ biến cố bất lợi (adverse event - AE) tại chỗ (đau, nhạy cảm, nóng đỏ, sưng/cục cứng, ngứa); tỷ lệ biến cố bất lợi toàn thân (sốt, mệt mỏi, đau đầu, ón lạnh, nôn, tiêu chảy, đau cơ, đau khớp); tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng nặng (serious adverse event - SAE).

- Các tỷ lệ biến cố bất lợi được tính theo công thức: Tỷ lệ % = Số lượt người tiêm VCNC có phản ứng/Tổng số lượt người tiêm vaccine nghiên cứu.

- Mức độ biến cố bất lợi được ghi nhận và đánh giá theo hướng dẫn đánh giá mức độ độc tính trên người tình nguyện khỏe mạnh trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng vaccine phòng bệnh của FDA, chia làm 4 mức độ: Độ 1 (mức nhẹ); độ 2 (trung bình); độ 3 (nặng); độ 4 (có thể đe dọa tính mạng).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Placebo (n = 4.223)	Vaccine nghiên cứu (n = 9.043)	Tổng (n = 13.266)	p
Tuổi	18 - 45 tuổi	2.512 (59,5)	5.394 (59,6)	7.906 (59,6)	0,43
	46 - 60 tuổi	1.272 (30,1)	2.652 (29,3)	3.924 (29,6)	
	> 60 tuổi	439 (10,4)	997 (11,1)	1.436(10,8)	
	Mean ± SD	42,1 ± 13,2	42,1 ± 13,5	42,1 ± 13,4	
	Med (min-max)	41 (18 - 79)	41 (18 - 85)	41 (18 - 85)	
Giới tính	Nam	2.222 (52,6)	4.811 (53,2)	7.033(53,0)	0,53
	Nữ	2.001 (47,4)	4.232 (46,8)	6.233(47,0)	
BMI n (%)	> 25	3.354 (79,4)	7.092 (78,4)	10.446 (78,8)	0,463
	25 - 30	785 (18,6)	1.755 (19,4)	2.540 (19,1)	
	> 30	84 (2,0)	196 (2,2)	280 (2,1)	

Bảng 1 cho thấy nghiên cứu đã tuyển chọn, phân nhóm ngẫu nhiên và tiêm ít nhất một liều vaccine nghiên cứu cho 13.266 đối tượng, trong đó, 9.043 đối tượng nghiên cứu vào nhóm vaccine nghiên cứu và 4.223 đối tượng nghiên cứu vào nhóm giả dược. Độ tuổi trung bình của các đối tượng trong cả hai nhóm là 42,1 tuổi; tỷ lệ nam và nữ là tương đương nhau. Đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm có mức BMI khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

2. Kết quả đánh giá tính an toàn

Bảng 2. Tỷ lệ biến cố bất lợi trong dự kiến tại chỗ, toàn thân sau tiêm 60 phút.

AEs trong dự kiến sau tiêm 60 phút	Độ	Mũi 1 (n = 13.266)					Mũi 2 (n = 12.712)					
		Giả dược (n = 4.223)		VCNC (n = 9.043)		p	Giả dược (n = 4.051)		VCNC (n = 8.661)		p	
		n	%	n	%		n	%	n	%		
Tại chỗ	Đau	1	115	2,72	220	2,43	0,34	43	1,06	118	1,36	0,17
		≥ 2	1	0,02	0	0		0	0	0	0	
	Nhạy cảm đau	1	16	0,38	49	0,54	0,23	2	0,05	4	0,05	0,99
		≥ 2	0	0	1	0,01		0	0	0	0	
	Đỏ	1	0	0	2	0,02		0	0	0	0	
Ngứa	1	2	0,05	5	0,06	0,99	0	0	0	0		
Sung/Cục cứng	1	2	0,05	1	0,01	0,24	0	0	0	0		
Toàn thân	Sốt	1	17	0,4	41	0,45	0,78	6	0,15	17	0,2	0,66
	Đau đầu	1	9	0,21	29	0,32	0,38	2	0,05	1	0,01	0,24
		≥ 2	0	0	1	0,01		0	0	0	0	
	Mệt	1	10	0,24	17	0,19	0,54	2	0,05	5	0,06	0,99
		≥ 2	1	0,02	1	0,01	0,54	0	0	1	0,01	
	Buồn nôn	1	2	0,05	10	0,11	0,36	0	0	1	0,01	
		≥ 2	0	0	0	0		0	0	1	0,01	
	Đau cơ	1	6	0,14	4	0,04	0,08	1	0,02	6	0,07	0,44
	Đau khớp	1	1	0,02	3	0,03	1,00	0	0	1	0,01	
	Tiêu chảy	1	2	0,05	2	0,02	0,6	0	0	1	0,01	
≥ 2		0	0	0	0	0		0	1	0,01		
Ốn lạnh	1	0	0	4	0,04	0,54	0	0	1	0,01		
	≥ 2	1	0,01	1	0,01		0	0	1	0,01		

Kết quả bảng 2 cho thấy, 60 phút sau tiêm, tỷ lệ AE trong dự kiến tại chỗ và toàn thân đều ở mức thấp, đa số nhẹ (độ 1); hay gặp nhất là đau tại chỗ tiêm với tỷ lệ giữa tiêm vaccine nghiên cứu và giả dược sau mũi 1 lần lượt là 2,43% so với 2,72%, sau mũi 2 là 1,36% so với 1,06%. Tỷ lệ giữa các mũi tiêm ở cả hai nhóm là khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Tỷ lệ biến cố bất lợi trong dự kiến tại chỗ và toàn thân sau tiêm 7 ngày.

AEs tại chỗ trong dự kiến sau tiêm 7 ngày	Độ	Mũi 1 (n = 13.266)					Mũi 2 (n = 12.712)						
		Giả dược (n = 4.223)		VCNC (n = 9.043)		p	Giả dược (n = 4.051)		VCNC (n = 8.661)		p		
		n	%	n	%		n	%	n	%			
Tại chỗ	Đau	1	1.506	35,7	3.118	34,5	0,18	839	20,7	1.751	20,2	0,5	
		≥ 2	68	1,6	106	1,2	0,04	23	0,57	51	0,59	0,99	
	Nhạy cảm đau	1	766	18,1	1.508	16,7	0,04	403	9,95	830	9,58	0,50	
		≥ 2	269	6,4	571	6,3	0,91	82	2,02	178	2,05	0,95	
	Đỏ	1	23	0,54	34	0,38	0,2	4	0,10	22	0,25	0,09	
		≥ 2	1	0,02	4	0,04	0,99	0	0	2	0,02		
	Ngứa	1	196	4,64	375	4,15	0,2	105	2,59	277	3,20	0,07	
		≥ 2	4	0,09	5	0,06	0,48	1	0,02	9	0,10	0,19	
	Sung/ Cục cứng	1	27	0,64	37	0,41	0,08	7	0,17	19	0,22	0,68	
		≥ 2	2	0,05	2	0,02	0,6	2	0,05	5	0,06	0,99	
	Toàn thân	Sốt	1	130	3,08	251	2,78	0,34	53	1,31	117	1,35	0,93
			≥ 2	10	0,24	16	0,18	0,53	3	0,07	7	0,08	0,99
Đau đầu		1	358	8,48	705	7,79	0,18	156	3,85	350	4,04	0,66	
		≥ 2	22	0,52	32	0,35	0,19	6	0,15	14	0,16	0,99	
Mệt		1	413	9,78	776	8,58	0,03	180	4,44	398	4,59	0,75	
		≥ 2	34	0,81	59	0,65	0,32	14	0,35	37	0,43	0,55	
Buồn nôn		1	673	15,9	1.257	13,9	0,002	300	7,41	613	7,08	0,49	
		≥ 2	43	1,02	83	0,92	0,57	9	0,22	45	0,52	0,02	
Đau cơ		1	898	21,3	1.735	19,2	0,005	434	10,7	880	10,2	0,33	
		≥ 2	62	1,47	118	1,30	0,47	20	0,49	52	0,60	0,53	
Đau khớp		1	615	14,6	1.190	13,2	0,03	278	6,86	549	6,34	0,26	
		≥ 2	62	1,47	114	1,26	0,33	21	0,52	40	0,46	0,68	
Tiêu chảy	1	103	2,44	214	0,24	0,81	29	0,72	90	1,04	0,09		
	≥ 2	11	0,26	18	0,20	0,55	1	0,02	3	0,03	0,99		
Ốn lạnh	1	113	2,68	221	2,44	0,44	50	1,23	112	1,29	0,87		
	≥ 2	8	0,19	19	0,21	0,99	3	0,07	7	0,08	0,99		

Kết quả bảng 3 cho thấy vào thời điểm 7 ngày sau tiêm mũi 1 và mũi 2, AEs tại chỗ xuất hiện tần suất cao nhất là đau tại chỗ tiêm với tỷ lệ ở nhóm giả dược

là 37,3% (35,7% + 1,6%) và 21,27% (20,7% + 0,57%), nhóm tiêm vaccine nghiên cứu là 35,7% (34,5% + 1,2%) và 20,79% (20,2% + 0,59%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). AE trong dự kiến toàn thân trong 7 ngày sau tiêm thường gặp nhất là đau cơ: 22,77% (21,3% + 1,47%) và 11,19% (10,7% + 0,49%) ở nhóm giả dược; 20,50% (19,2% + 1,30%) và 10,80% (10,2% + 0,60%) với nhóm tiêm vaccine nghiên cứu. AEs tại chỗ và toàn thân trong vòng 7 ngày sau tiêm ở mũi 2 đều thấp hơn so với mũi 1 và nhóm tiêm VCNC cũng thấp hơn so với nhóm giả dược, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Tỷ lệ biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAE) theo mức độ liên quan đến vaccine nghiên cứu.

Phân loại SAE	Giả dược (n = 4.223)		VCNC (n = 9.043)		Tổng (n = 13.266)		p
	n	%	n	%	n	%	
	SAE bất kỳ	63	1,49	73	0,81	136	
Chắc chắn	0	0	0	0	0	0	
Nhiều khả năng	0	0	0	0	0	0	
Liên quan	1	0,02	3	0,03	4	0,03	0,999
Ít	0	0	0	0	0	0	
Không	62	1,47	69	0,76	131	0,98	0,001
Không rõ	0	0	1	0,01	1	0,007	0

Kết quả bảng 4 cho thấy, trong 13.266 đối tượng (9.043 đối tượng sử dụng vaccine nghiên cứu, 4.223 đối tượng sử dụng giả dược), có 136 SAE bất kỳ liên quan chiếm 1,02%, trong đó, tỷ lệ SAE ở nhóm tiêm giả dược (1,49%) cao hơn với nhóm tiêm vaccine nghiên cứu (0,81%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Có 04 SAE có thể liên quan, gồm 03 SAE thuộc nhóm tiêm vaccine nghiên cứu (phản ứng phản vệ độ 2 sau tiêm sản phẩm nghiên cứu; cơn bùng phát COPD và tăng huyết áp độ 3) chiếm 0,03% (3/9043) và 01 SAE nhóm giả dược, chiếm 0,02% (1/4.223). Số còn lại là không liên quan gồm 62 trường hợp nhóm giả dược và 69 trường hợp nhóm vaccine nghiên cứu.

BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Polack FP, et al. (2020) khi nghiên cứu về tính an toàn sau tiêm vaccine Pfizer. AEs thường gặp là mệt mỏi (62,9%), đau đầu (55,1%), đau cơ (38,3%), ớn lạnh (31,9%), đau khớp (23,6%), sốt (14,2%). Ở cả nhóm dùng vaccine và giả dược, tỷ lệ các biến cố bất lợi nghiêm trọng (SAEs) không khác biệt có ý nghĩa (trung ứng là 0,6% và 0,5%) [5]. Trong nghiên cứu về tính an toàn của vaccine Moderna của tác giả Baden LR, et al. (2020), phản ứng tại chỗ thường gặp nhất là đau mức độ nhẹ đến mức độ vừa tại chỗ tiêm (75%), triệu chứng toàn thân thường gặp nhất là mệt mỏi, đau cơ, đau khớp và nhức đầu (50%), SAEs không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm và không có trường hợp tử vong nào xảy ra liên quan đến vaccine [6]. Nghiên cứu của Sadoff J, et al. (2021) trên vaccine Janssen cho kết quả đau tại chỗ tiêm là phản ứng tại chỗ phổ biến nhất (48,6%); phản ứng toàn thân thường gặp nhất là nhức đầu (38,9%), mệt mỏi (38,2%), đau cơ (33,2%) và buồn nôn (14,2%) [7]. Theo tác giả Folegatti PM, et al. (2020) trong nghiên cứu về vaccine AstraZeneca, các AE đều ở mức độ nhẹ, trung bình với các báo cáo thường gặp nhất là đau/nhức vùng tiêm (67% và 50% ở

người không dùng và dùng paracetamol dự phòng), mệt mỏi (70% và 71% với 2 nhóm không dùng và dùng paracetamol dự phòng), nhức đầu (68% và 61% ở 2 nhóm), khó chịu (61% và 48%) và đau cơ (60% và 48%) [8].

Khi so sánh tỷ lệ SAE liên quan đến vaccine nghiên cứu của các vaccine lưu hành để đánh giá tính an toàn của vaccine Nanocovax. Kết quả cho thấy, vaccine Nanocovax 25mcg có tỷ lệ SAE liên quan đến vaccine cao hơn của AZD1222 (AstraZeneca có tỷ lệ là 0,005% (1/21.587) [9] và BNT162b2 (Pfizer có tỷ lệ là 0,014% (3/21.926) [5] nhưng thấp hơn của mRNA-1273 (Moderna với tỷ lệ là 0,5% (71/15.185) [6].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trên thế giới về tính an toàn của các loại vaccine phòng COVID-19 khác. Các triệu chứng ghi nhận được sau khi tiêm vaccine thường ở mức độ nhẹ và hết trong vòng từ 1 - 5 ngày sau tiêm, không có phản ứng không mong muốn nặng hoặc nghiêm trọng. Các phản ứng thường tại chỗ hay gặp nhất sau tiêm vaccine là đau và nhạy cảm đau, tiếp đến là sưng tại chỗ tiêm. Đối với phản ứng toàn thân, triệu chứng hay gặp là đau cơ, đau khớp và mệt mỏi, tiếp theo là buồn nôn, đau đầu, và sốt.

KẾT LUẬN

Vaccine Nanocovax với liều 25mcg, phác đồ tiêm 2 mũi cách nhau 28 ngày đạt yêu cầu về an toàn trên người tình nguyện. Tỷ lệ đối tượng có bất kỳ biến cố bất lợi nghiêm trọng trong nghiên cứu là 1,02%. Các biến cố bất lợi trong dự kiến và ngoài dự kiến sau tiêm vaccine Nanocovax 25mcg đa số có mức độ nhẹ, không cần điều trị y khoa và hồi phục hoàn toàn. Tỷ lệ AE trong dự kiến tương tự các vaccine lưu hành. Không có trường hợp nào tử vong do tiêm vaccine nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733.
2. Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, et al. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: Potential role in vaccine and therapeutic development. *Virus Res.* 2020; 288:198141.
3. Kaur SP and Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020; 288:198114.
4. Yadav T, Kumar S, Mishra G, et al. Tracking the COVID-19 vaccines: The global landscape. *Hum Vaccines Immunother.* 19(1), 2191577.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2603-2615.
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020; DOI: NEJMoa2035389.
7. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; DOI: NEJMoa2101544.
8. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2020; 396(10249):467-478.
9. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2020; 396(10249):467-478.

THỰC TRẠNG VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA KHÍ HẬU ĐẾN MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM THƯỜNG GẶP TẠI TỈNH LAI CHÂU (2016 - 2023)

Nguyễn Đức Kiên^{1}, Phùng Văn Hành¹, Hoàng Anh Tuấn¹
Trần Quang Trung¹, Trần Đỗ Kiên², Bùi Thị Hiền²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả thực trạng và xác định yếu tố khí hậu liên quan với một số bệnh thường gặp tại tỉnh Lai Châu từ năm 2016 - 2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả với kỹ thuật hồi cứu số liệu thứ cấp và phân tích tương quan trên hồ sơ ghi chép số ca mắc bệnh của 05 bệnh truyền nhiễm thường gặp liên quan đến điều kiện khí hậu tại tỉnh Lai Châu. **Kết quả:** 5 bệnh với tổng số ca mắc cao nhất là bệnh cúm, tiêu chảy, bệnh do virus Adeno, thủy đậu và quai bị với tỷ lệ mắc bệnh trung bình theo năm/100.000 dân lần lượt là: 2427,7; 958,5; 833,3; 194,1 và 92 ca bệnh. Nhiệt độ trung bình tháng là 21,2°C; độ ẩm không khí trung bình tháng là 82,7%; lượng mưa trung bình tháng 181,8mm. Bệnh thủy đậu có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với độ ẩm không khí trung bình tháng ($p = -0,428$ và $p < 0,001$) và tương quan thuận mức độ trung bình giữa bệnh tiêu chảy với nhiệt độ trung bình tháng ($r = 0,403$ và $p < 0,001$). **Kết luận:** 5 bệnh thường gặp ở tỉnh Lai Châu là bệnh cúm, tiêu chảy, bệnh do virus Adeno, thủy đậu và quai bị. Chỉ ra sự tương quan ở mức độ trung bình giữa yếu tố khí hậu với bệnh thủy đậu và bệnh tiêu chảy.

Từ khóa: Bệnh truyền nhiễm; Yếu tố liên quan; Khí hậu; Tỉnh Lai Châu.

THE CURRENT STATUS AND RELATIONSHIP OF CLIMATE WITH SOME COMMON INFECTIOUS DISEASES IN LAI CHAU PROVINCE (2016 - 2023)

Abstract

Objectives: To describe the current situation and determine the correlation of climate factors with several common diseases in Lai Chau Province from 2016 to 2023.

¹Học viện Quân y

²Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Lai Châu

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Đức Kiên (modquany@gmail.com)

Ngày nhận bài: 09/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 28/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.675>

Methods: A descriptive study using the secondary data retrospective technique and correlation analysis research on the number of cases of 5 common infectious diseases related to climate factors in Lai Chau Province. **Results:** The top five diseases with the highest incidence rates were Influenza, Diarrhea, Diseases caused by the Adeno virus, Chickenpox, and Mumps, with average annual rates of 2427.7, 958.5, 833.3, 194.1, and 92 cases per 100,000 people, respectively. The average monthly temperature was 21.2°C; the average monthly air humidity was 82.7%; and the average monthly rainfall was 181.8mm. Chickenpox exhibited an inverse correlation with average monthly air humidity ($p = -0.428$ and $p < 0.001$), while Diarrhea showed a positive correlation with average monthly temperature ($r = 0.403$ and $p < 0.001$). **Conclusion:** The five common diseases in Lai Chau Province are Influenza, Diarrhea, Diseases caused by the Adeno virus, Chickenpox, and Mumps. The study indicates a moderate correlation between climate factors and Chickenpox, as well as Diarrhea.

Keywords: Infectious diseases; Correlation factors; Climate; Lai Chau Province.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Biến đổi khí hậu là một trong các yếu tố tạo điều kiện cho sự phát sinh, phát triển và tăng nguy cơ bùng phát các bệnh truyền nhiễm. Từ biến đổi khí hậu và tình hình dịch bệnh ở khu vực biên giới phía Bắc, đã có nhiều công trình, đề tài khoa học phục vụ cho việc điều trị dự phòng, kiểm soát các bệnh tật, tuy nhiên, đa số tài liệu chưa kịp thời cập nhật so với sự biến động của tình hình dịch bệnh; đồng thời nhiều thông tin về sự thay đổi của khí hậu chưa được bổ sung. Tỉnh Lai Châu là một địa bàn trọng điểm của khu vực phía Bắc, tình hình dịch bệnh trong địa bàn còn có nhiều biến động phức tạp [1, 2, 3]. Do đó, chúng tôi tiến hành đề

tài với mục tiêu: *Mô tả thực trạng và xác định mối liên quan của yếu tố khí hậu với một số bệnh thường gặp tại tỉnh Lai Châu từ năm 2016 - 2023.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

* *Đối tượng nghiên cứu:*

Hồ sơ ghi chép số ca mắc bệnh của 05 bệnh truyền nhiễm thường gặp liên quan đến điều kiện khí hậu tại tỉnh Lai Châu từ tháng 6/2016 - 6/2013.

* *Thời gian nghiên cứu:*

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 10/2023 - 3/2024. Các số liệu được lấy hồi cứu từ tháng 6/2016 - 6/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả với kỹ thuật hồi cứu số liệu và phân tích tương quan.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu*: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu có chủ đích:

- Chọn mặt bệnh: 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp (5 bệnh truyền nhiễm thường gặp là 5 bệnh có tổng số lượng ca mắc cao nhất trong thời gian hồi cứu).

- Chọn cỡ mẫu: Chọn mẫu toàn bộ các hồ sơ ghi chép số ca mắc của 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp theo báo cáo tổng hợp tình hình dịch bệnh truyền nhiễm 12 tháng của tỉnh Lai Châu (2016 - 2023).

* *Nội dung và các chỉ số nghiên cứu*:

- Tỷ lệ mắc bệnh là tỷ số giữa tổng số ca bệnh được tích lũy theo thời gian tháng hoặc năm (tổng của 12 tháng trong năm) trên 100.000 dân. Dân số được lấy theo niên giám thống kê hàng năm.

- Yếu tố khí hậu theo tháng và trung bình theo năm:

+ Nhiệt độ trung bình ($^{\circ}\text{C}$ /tháng).

+ Độ ẩm không khí trung bình (%/tháng): Độ ẩm tương đối theo tháng.

+ Với lượng mưa trung bình (mm/tháng).

- Xác định liên quan giữa yếu tố khí hậu đến số ca mắc bệnh của 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp qua hệ số tương quan r.

* *Kỹ thuật thu thập thông tin*:

- Thu thập số liệu từ các báo cáo tổng hợp tình hình dịch bệnh truyền

nhiễm 12 tháng tại tỉnh Lai Châu theo Thông tư 54/2015/TT-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế [4].

- Thu thập số liệu từ các báo cáo về nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa hằng năm từ tháng 6/2016 - 6/2023 và một số văn bản có liên quan.

* *Không chế sai số, xử lý và phân tích số liệu*:

Các phiếu thu thập số liệu được thiết kế trước dựa theo các nội dung và các chỉ số nghiên cứu, xin ý kiến chuyên gia trước khi tiến hành thu thập số liệu tại địa bàn.

Nhập và xử lý các số liệu trên Excel 2007. Sau đó phân tích theo phần mềm SPSS 20.0 bằng các thuật toán thống kê thường dùng trong y học.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các số liệu được mã hóa và được giữ bí mật. Các số liệu, thông tin chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu khoa học. Đề tài là một phần thuộc đề tài khoa học cấp Bộ Quốc phòng “Nghiên cứu xây dựng cơ sở dữ liệu dịch tễ địa không gian một số bệnh truyền nhiễm ở vùng trung du và miền núi phía Bắc phục vụ bảo vệ sức khỏe bộ đội và nhân dân” được Hội đồng Khoa học của Bộ Quốc phòng thông qua Thuyết minh theo quyết định số 3204/QĐ-BQP ngày 23 tháng 8 năm 2022.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thực trạng 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp và đặc điểm khí hậu tại tỉnh Lai Châu (2016 - 2023)

Bảng 1. Số ca mắc, tỷ lệ mắc bệnh/100.000 dân của 5 bệnh truyền nhiễm tại tỉnh Lai Châu (2016 - 2023).

Bệnh	2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		Tổng M	Trung bình TL
	(6 tháng)														(6 tháng)			
	M	TL	M	TL	M	TL	M	TL	M	TL	M	TL	M	TL	M	TL		
Virus Adeno	2,432	557,4	4,578	1029,9	3,707	812,4	4,643	1003,6	4,105	872,8	3,014	630,0	2,830	584,5	1,861	378,4	27,170	833,3
Cúm	6,998	1603,9	13,320	2996,6	10,555	2313,2	12,616	2727,0	12,625	2684,2	9,893	2067,8	8,637	1784,0	4,509	916,8	79,153	2427,7
Quai bị	443	101,5	871	195,9	1,039	227,7	235	50,8	212	45,1	71	14,8	33	6,8	95	19,3	2,999	92,0
Thủy đậu	308	70,6	1,130	254,2	1,126	246,8	1,254	271,1	508	108,0	825	172,4	387	79,9	790	160,6	6,328	194,1
Tiêu chảy	1,574	360,7	3,613	812,8	5,493	1203,8	5,081	1098,3	4,555	968,4	4,206	879,1	4,384	905,5	2,344	476,6	31,250	958,5

(M: Số ca bệnh; TL: Tỷ lệ mắc bệnh/100.000 dân)

Cúm là mặt bệnh có số ca mắc cao nhất (79.153 ca bệnh), trung bình 1 năm có 2.427,7 ca bệnh/100.000 dân. Tiếp đến là bệnh tiêu chảy (31.250 ca bệnh, tỷ lệ mắc bệnh là 958,5 ca/100.000 dân), bệnh do virus Adeno (27.170 ca bệnh, với tỷ lệ mắc là 833,3 ca/100.000 dân), thủy đậu (6.328 ca bệnh, tỷ lệ mắc bệnh 194,1 ca/100.000 dân) và thấp nhất là bệnh quai bị với 2.999 ca bệnh, tỷ lệ mắc 92 ca mắc/100.000 dân.

Bảng 2. Một số đặc điểm về khí hậu tại tỉnh Lai Châu (2016 - 2023).

Yếu tố	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Tháng	Trung bình
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Nhiệt độ trung bình tháng (°C)	14,8	17,3	20,6	22,4	25,2	25,7	24,4	24,9	24,1	21,7	17,9	14,8	21,2	
Độ ẩm trung bình tháng (%)	83,4	77,6	76,9	80,4	78,3	85,6	86,3	86,6	85,4	85,9	83,0	83,3	82,7	
Lượng mưa trung bình tháng (mm)	53,1	66,1	75,3	231,9	242,0	341,4	343,4	376,9	207,4	108,4	81,3	54,1	181,8	

Trong thời gian nghiên cứu nhiệt độ trung bình tháng cao từ tháng 5 đến tháng 9, cao nhất vào tháng 6 (25,7°C), thấp nhất vào tháng 12 và tháng 1 (14,8°C). Độ

ẩm trung bình tháng tương đối cao và chênh lệch không đáng kể giữa các tháng, cao nhất vào tháng 8 (86,6%), thấp nhất vào tháng 3 (76,9%). Lượng mưa trung bình tháng cao từ tháng 4 đến tháng 8, cao nhất vào tháng 8 (376,9mm), thấp nhất vào tháng 1 (53,1mm).

2. Mối tương quan giữa 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp với yếu tố nhiệt độ, độ ẩm và lượng mưa

Bảng 3. Mối tương quan của nhiệt độ với một số bệnh truyền nhiễm.

Bệnh	Yếu tố nhiệt độ	r	p
Bệnh do virus Adeno	Nhiệt độ trung bình tháng	0,203	0,064
Cúm	Nhiệt độ trung bình tháng	-0,054	0,624
Quai bị	Nhiệt độ trung bình tháng	-0,044	0,691
Thủy đậu	Nhiệt độ trung bình tháng	-0,035	0,752
Tiêu chảy	Nhiệt độ trung bình tháng	0,403	< 0,001

Bệnh tiêu chảy có tương quan thuận với nhiệt độ ở mức độ trung bình: $r = 0,403$ và $p < 0,001$. Các bệnh khác tương quan với yếu tố nhiệt độ không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Mối tương quan của độ ẩm với một số bệnh truyền nhiễm.

Bệnh	Yếu tố độ ẩm	r	p
Bệnh do virus Adeno	Độ ẩm trung bình tháng	-0,109	0,322
Cúm	Độ ẩm trung bình tháng	0,058	0,597
Quai bị	Độ ẩm trung bình tháng	0,079	0,478
Thủy đậu	Độ ẩm trung bình tháng	-0,428	< 0,001
Tiêu chảy	Độ ẩm trung bình tháng	0,048	0,667

Có sự tương quan nghịch giữa bệnh thủy đậu với độ ẩm ở mức độ trung bình $r = -0,428$ và $p < 0,001$. Các bệnh khác tương quan với yếu tố độ ẩm không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Mối tương quan của lượng mưa với một số bệnh truyền nhiễm.

Bệnh	Yếu tố lượng mưa	r	p
Bệnh do virus Adeno	Lượng mưa trung bình tháng	-0,062	0,576
Cúm	Lượng mưa trung bình tháng	-0,217	0,047
Quai bị	Lượng mưa trung bình tháng	0,022	0,841
Thủy đậu	Lượng mưa trung bình tháng	-0,109	0,325
Tiêu chảy	Lượng mưa trung bình tháng	0,241	0,027

Bệnh cúm tương quan nghịch, mức độ yếu với lượng mưa $r = -0,217$ và $p = 0,047$. Bệnh tiêu chảy tương quan thuận, mức độ yếu với lượng mưa $r = 0,241$ và $p = 0,027$. Các bệnh khác tương quan với yếu tố lượng mưa không có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

1. Một số bệnh truyền nhiễm thường gặp và đặc điểm khí hậu tại tỉnh Lai Châu (2016 - 2023)

** 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp tại tỉnh Lai Châu:*

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tại tỉnh Lai Châu 5 bệnh truyền nhiễm có số lượng ca mắc cao nhất trong thời gian nghiên cứu là bệnh cúm, tiêu chảy, bệnh do virus Adeno, thủy đậu và bệnh quai bị.

Trong 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp có 4 bệnh: Cúm, bệnh do virus Adeno, thủy đậu và quai bị lây truyền qua đường hô hấp (không khí-giọt bắn) và 1 bệnh lây qua đường tiêu hóa là tiêu chảy với khả năng lây lan nhanh chóng trực tiếp hoặc gián tiếp [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá phù hợp với đặc điểm của địa bàn tỉnh Lai Châu so với thời kỳ trước, bệnh cúm, tiêu chảy và quai bị vẫn là bệnh thường gặp ở địa bàn tỉnh. Tuy nhiên, thời kỳ trước thì bệnh sốt rét cũng là bệnh hay gặp, ngoài ra còn một số bệnh hay gặp như hội chứng lỵ, viêm gan virus... (giai đoạn từ 2000 - 2005) [1]. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy khá tương đồng so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Chuyên và CS (2014) nghiên cứu tình hình dịch bệnh tại các tỉnh Tây Nguyên nhưng có sự khác biệt về một số bệnh nổi bật ở đây như sốt xuất huyết, lỵ trực trùng, lỵ amip, tay - chân - miệng có thể do yếu tố khí hậu đặc trưng của địa bàn Tây Nguyên [3].

* *Yếu tố khí hậu (nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa):*

Lai Châu là một tỉnh vùng Tây Bắc có khí hậu nhiệt đới gió mùa, ít chịu ảnh hưởng của mưa bão Biển Đông. Mùa hè từ tháng 5 - 9, thời tiết nóng ẩm mưa nhiều. Mùa Đông từ tháng 11 - 3 năm sau, thời tiết lạnh khô và ít mưa. Tháng 4 và tháng 10 thời tiết giao thời [1].

- Về nhiệt độ: Trong khoảng 8 năm trở lại đây nhiệt độ trung bình là 21,2 °C khá tương đồng với nhiệt độ trong các năm trước đây (15,9 - 23,0°C). Tháng 1 vẫn là tháng có nhiệt độ thấp nhất. Như vậy, nhiệt độ tại đây có sự biến động tuy nhiên so sánh với các thời kỳ trước và thuộc nhóm tỉnh có nền nhiệt thấp so với cả nước [1].

- Về độ ẩm trung bình tháng: Có sự phân hóa theo mùa do tác động của các yếu tố khác khá tương đồng với độ ẩm thời kỳ trước đó [1].

- Về lượng mưa: Phụ thuộc vào hoàn lưu khí quyển và địa hình. Lai Châu có lượng mưa trung bình năm lớn hơn so với các tỉnh khác. Mùa hè có lượng mưa lớn kèm theo độ ẩm cao. Mùa Đông ít mưa, khí hậu khô lạnh, độ ẩm thấp.

2. Mối liên quan giữa 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp với yếu tố nhiệt độ, độ ẩm và lượng mưa

* *Mối liên quan giữa bệnh cúm và nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa:*

Theo y văn, ở vùng ôn đới bệnh cúm có tính “mùa” rõ rệt, khi độ ẩm

hoặc nhiệt độ trung bình hàng tháng giảm đến một ngưỡng nhất định thì hoạt động của cúm đạt đỉnh điểm. Ngược lại, ở vùng nhiệt đới hoạt động của cúm theo “mùa” có nhiều khả năng đạt đỉnh điểm vào những tháng có tổng lượng mưa trung bình tháng $\geq 150\text{mm}$ [6].

Trong nghiên cứu này, chưa thấy sự tương quan giữa tỷ lệ mắc bệnh cúm với nhiệt độ và độ ẩm, có thể do nghiên cứu được tiến hành tại địa bàn có khí hậu nhiệt đới gió mùa nên có sự bùng phát đa dạng hơn. Tuy nhiên, có mối tương quan nghịch giữa bệnh cúm với lượng mưa mặc dù tương quan chỉ ở mức độ yếu. Bệnh cúm là bệnh lây qua đường hô hấp nên có sự biến đổi về tác nhân dễ thích nghi với môi trường, chịu tác động của nhiều yếu tố khác [2].

* *Mối liên quan giữa bệnh do virus Adeno và nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa:*

Ở Việt Nam, bệnh do virus Adeno lưu hành rộng rãi ở nhiều nơi trong cả nước. Bệnh thường xảy ra tản phát trong suốt năm, có năm xảy ra dịch và tản số mắc bệnh thường tập trung vào những tháng Xuân - Hè nên rất dễ nhầm lẫn với bệnh viêm đường hô hấp cấp do virus khác [5]. Và nghiên cứu của Rory Henry (2019) đã chỉ ra virus Adeno ưa “ít có chênh lệch độ ẩm” [7]. Trong đề tài nghiên cứu, chưa tìm thấy mối tương quan giữa bệnh với các yếu tố khí hậu.

** Mọi liên quan giữa bệnh quai bị và nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa:*

Virus quai bị lây truyền bằng giọt nước bọt của người bệnh, bệnh thường xảy ra trong mùa lạnh, không thấy tính chu kỳ rõ rệt của các vụ dịch [2, 5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa tìm ra được sự liên quan giữa bệnh quai bị với yếu tố nhiệt độ trung bình, độ ẩm trung bình và lượng mưa trung bình. Tuy nhiên, theo y văn có mối quan hệ phi tuyến giữa bệnh quai bị với nhiệt độ và tốc độ gió [5].

** Mọi liên quan giữa bệnh thủy đậu và nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa:*

Ở Việt Nam, bệnh thủy đậu thường gặp từ tháng 2 đến tháng 6, với đỉnh dịch vào tháng 3 [2]. Trong nghiên cứu này, bệnh thủy đậu có số ca mắc cao vào tháng 12 đến tháng 4 điều này cũng phù hợp với đặc điểm bệnh học, mức độ mắc bệnh thủy đậu cao hơn trong các tháng lạnh và có thể có tính chất chu kỳ [5]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy sự liên quan của bệnh với yếu tố nhiệt độ hay có thể giả thuyết rằng nền nhiệt độ ở tỉnh Lai Châu thấp hơn so với mặt bằng chung của cả nước [1].

Tuy nhiên, nghiên cứu đã chỉ ra bệnh thủy đậu có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với độ ẩm trung bình tháng ($p = -0,428$ và $p < 0,001$). Điều này phù hợp với nghiên cứu của

Gupta V (2021), bệnh thủy đậu có mối tương quan nghịch chặt chẽ với độ ẩm trung bình tháng và lượng mưa ($r = 0,7553$, $p < 0,0001$). Tác giả đưa ra giả thuyết rằng ở độ ẩm tương đối thấp hơn, các hạt không khí sẽ nhỏ hơn và *Varicella zoster virus* có thể lơ lửng trong không khí lâu hơn và do đó di chuyển trên một khoảng cách xa hơn, do đó làm tăng cơ hội lây truyền [8].

** Mọi liên quan giữa bệnh tiêu chảy và nhiệt độ, độ ẩm, lượng mưa:*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa bệnh tiêu chảy với nhiệt độ trung bình ($r = 0,403$ và $p < 0,001$). Điều này là hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Dung Phung và CS (2015) tại đồng bằng Sông Cửu Long chỉ ra bệnh tiêu chảy đạt đỉnh điểm trong khoảng thời gian từ tháng 8 đến tháng 10 hàng năm. Mọi liên hệ tích cực đáng kể giữa tình trạng tiêu chảy gia tăng và nhiệt độ cao ở 4 tuần trước ngày đến bệnh viện, độ ẩm tương đối cao và lượng mưa lớn [9]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này mối liên quan giữa bệnh tiêu chảy với lượng mưa mới chỉ ở mức độ thấp. Có thể do đây là bệnh lây qua đường tiêu hóa có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến bệnh tiêu chảy từ yếu tố môi trường, an toàn thực phẩm và vệ sinh phòng chống dịch bệnh của người dân.

KẾT LUẬN

Tại Lai Châu, với đặc trưng của khí hậu vùng Tây Bắc Bộ, 5 mặt bệnh thường gặp là bệnh cúm, tiêu chảy, bệnh do virus Adeno, thủy đậu và quai bị. Bệnh thủy đậu có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với độ ẩm trung bình tháng ($p = -0,428$ và $p < 0,001$) và bệnh tiêu chảy có mối tương quan thuận với nhiệt độ trung bình ($r = 0,403$ và $p < 0,001$). Các bệnh khác chưa tìm thấy sự liên quan với các yếu tố khí hậu hoặc tương quan ở mức độ thấp.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Trung tâm kiểm soát bệnh tật tỉnh Lai Châu, Bộ Chỉ huy quân sự tỉnh Lai Châu, Bộ Chỉ huy bộ đội Biên phòng tỉnh và một số Phòng, Bộ môn khoa tại Học viện Quân y đã hỗ trợ cho nhóm nghiên cứu. Chúng tôi cam kết đây công trình khoa học của riêng chúng tôi, chưa được công bố ở bất kỳ tạp chí khoa học nào và không có xung đột lợi ích với bất kỳ cá nhân hay cơ quan tổ chức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cục Quân y. Địa lý y tế quân sự Tây Bắc. Nhà xuất bản Quân đội nhân dân; 2007.
2. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Atlas các bệnh truyền nhiễm tại Việt Nam giai đoạn 2000 - 2011. 2012.

3. Nguyễn Văn Chuyên, Nguyễn Trọng Chính, Nguyễn Văn Ba. Thực trạng bệnh truyền nhiễm tại khu vực Tây Nguyên (2008 - 2014). *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2017; 3:117-125.

4. Bộ Y tế. Hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm Ban hành kèm thông tư số 54/2015/TT-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế. 2015.

5. Bộ Y tế. Dịch tễ học các bệnh truyền nhiễm phổ biến. Nhà xuất bản y học; 2012.

6. Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, et al. Environmental predictors of seasonal influenza epidemics across temperate and tropical climates. *PLoS pathogens*. 2013; 9(3):e1003194.

7. Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Scientific reports*. 2019; 9(1):929.

8. Gupta V, Kumar S, Mahajan S. Seasonal variation and role of meteorological conditions in reported chicken pox cases in a residential hostel of Ramgarh. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2021; 8(3):1191.

9. Phung D, Huang C, Rutherford S, et al. Association between climate factors and diarrhoea in a Mekong Delta area. *International Journal of Biometeorology*. 2015; 59:1321-1331.

**KHẢO SÁT KIẾN THỨC VÀ THÁI ĐỘ
CỦA SINH VIÊN ĐIỀU DƯỠNG TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH
VỀ PHÂN LOẠI CHẤT THẢI RẮN Y TẾ NĂM 2023**

Ngô Lê Hoàng Giang^{1}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát kiến thức, thái độ và một số yếu tố liên quan của sinh viên điều dưỡng (SVDD) Trường Đại học Trà Vinh về phân loại chất thải rắn y tế (CTRYT) năm 2023. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 351 SVDD tại Trường Đại học Trà Vinh. Công cụ thu thập số liệu là bộ câu hỏi dựa trên công cụ đánh giá kiến thức, thái độ về phân loại chất thải rắn của sinh viên y khoa. Điều tra viên sẽ phát vấn và giải thích về các nội dung của bộ câu hỏi, kế hoạch thu thập số liệu, và lựa chọn các đối tượng nghiên cứu theo tiêu chuẩn từng ngày điều tra. Sau đó, điều tra viên nộp phiếu điều tra là bộ câu hỏi phát vấn đã được đối tượng trả lời cho giám sát viên. **Kết quả:** Kiến thức đạt về phân loại CTRYT (90,3%), thái độ tích cực (94,9%) và thực hành đạt (67,5%). Kiến thức phân loại CTRYT của sinh viên có liên quan đến giới tính và năm học ($p < 0,05$); thái độ phân loại CTRYT của sinh viên có liên quan đến nguồn thông tin từ nhà trường và bệnh viện ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tỷ lệ kiến thức, thái độ của SVDD Trường Đại học Trà Vinh về phân loại CTRYT là tương đối cao. Có mối liên quan giữa đặc điểm chung với kiến thức, thái độ giúp SVDD nâng cao kiến thức, thái độ phân loại CTRYT một cách có hiệu quả.

Từ khóa: Chất thải rắn y tế; Sinh viên điều dưỡng; Đại học Trà Vinh.

**KNOWLEDGE AND ATTITUDES OF NURSING STUDENTS
AT TRA VINH UNIVERSITY ABOUT THE CLASSIFICATION
OF MEDICAL SOLID WASTE IN 2023**

Abstract

Objectives: To survey the knowledge and attitudes of nursing students at Tra Vinh University about the classification of medical solid waste in 2023.

¹Đại học Trà Vinh

*Tác giả liên hệ: Ngô Lê Hoàng Giang (hgiang80@tvu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 01/12/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.572>

Methods: A cross-sectional descriptive study on 351 nursing students from Tra Vinh University. The data collection tool is a questionnaire based on the assessment tool of knowledge and attitudes about solid waste classification of medical students. Investigators will distribute and explain the contents of the questionnaire, data collection plan, and select research subjects according to the criteria of each survey day. After that, investigators submit the survey form which are the questionnaires answered by subjects for the supervisors. **Results:** Knowledge was achieved about medical solid waste classification (90.3%), positive attitude (94.9%), and practice (67.5%). The knowledge of medical solid waste classification of students was related to gender and academic year ($p < 0.05$); the attitude of students' medical solid waste classification was related to information sources from schools and hospitals ($p < 0.05$). **Conclusion:** The study shows that the rate of knowledge and attitudes of nursing students at Tra Vinh University about medical solid waste classification is relatively high; practice is at an acceptable level. The study also found a correlation between general characteristics with knowledge and attitudes to help nursing students improve their knowledge and attitudes about effective medical solid waste classification.

Keywords: Medical solid waste; Nursing students; Tra Vinh University.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chất thải rắn y tế là nguồn ô nhiễm tiềm ẩn nhiều nguy cơ lây nhiễm bệnh cho nhân viên y tế, người bệnh và cộng đồng. Việc phân loại CTRYT đúng cách là bước đầu tiên để giảm thiểu thiệt hại và chi phí xử lý [3]. Theo Bộ Y tế, lượng CTRYT tại Việt Nam ngày càng tăng, ước tính đến năm 2020 là trên 800 tấn/ngày, trong đó có 47 tấn CTRYT nguy hại [7]. Tổng lượng chất thải y tế (CTYT) phát sinh tại mỗi bệnh viện trung bình là 1,77kg/giường bệnh/ngày, trong đó CTYT thông thường

chiếm tỷ trọng cao nhất, tiếp đến là CTYT lây nhiễm và thấp nhất là CTYT nguy hại không lây nhiễm [5]. SVĐD là những người làm phát sinh ra chất thải và cũng là người phải phân loại và thu gom vào nơi quy định. Sinh viên có kiến thức, thái độ và thực hành tốt về phân loại CTRYT là rất cần thiết, góp phần phòng tránh lây truyền bệnh, bảo vệ chính mình và người bệnh. Do đó, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu nhằm: *Khảo sát kiến thức, thái độ của SVĐD Trường Đại học Trà Vinh về việc phân loại CTRYT năm 2023.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

351 SVDD tại Trường Đại Học Trà Vinh từ ngày 18/5 - 28/7/2023

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Chọn mẫu toàn bộ SVDD thỏa mãn các tiêu chí chọn mẫu gồm: Sinh viên ngành Điều dưỡng hệ chính quy năm thứ 3 và thứ 4; Đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Sinh viên không có mặt tại trường trong thời gian nghiên cứu (tạm nghỉ học, trao đổi sinh viên ngoài trường).

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Địa điểm nghiên cứu*: Trường Đại Học Trà Vinh.

* *Kỹ thuật chọn mẫu*: Ngẫu nhiên thuận tiện.

* *Cỡ mẫu*:

Cỡ mẫu được tính dựa trên công thức:

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

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có.

$Z_{1-\alpha/2}^2 = (1,96)^2$ Hệ số tin cậy bằng 95%, $\alpha = 0,05$.

d: Là mức độ chính xác của nghiên cứu, là sự khác biệt giữa tỷ lệ p thu được trên mẫu và tỷ lệ p thật trong quần thể (sai số ước lượng) lấy $d = 0,05$.

p: Tỷ lệ có kiến thức đúng về CTYT nguy hại không lây nhiễm (gồm hóa chất và dược phẩm thải bỏ, thiết bị y tế vỡ, hỏng, đã qua sử dụng có chứa thủy ngân hoặc kim loại nặng) của sinh viên hệ bác sĩ năm 3 và năm 5 của trường Đại học Y Hà Nội theo nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Anh năm 2021 [2], tỷ lệ sinh viên có kiến thức đúng về các loại CTYT nguy hại không lây nhiễm là 35,3%, với công thức này, chúng tôi đã thu thập được 351 sinh viên tham gia nghiên cứu.

Công cụ thu thập số liệu là bộ câu hỏi gồm 42 câu dựa trên công cụ đánh giá kiến thức, thái độ, thực hành về phân loại chất thải rắn của sinh viên y khoa tác giả Trần Quỳnh Anh năm 2021 [2]. Bộ câu hỏi gồm 4 phần đặc điểm chung, kiến thức, thái độ, thực hành về phân loại CTRYT. Mỗi câu trả lời đúng được 1 điểm, sai 0 điểm.

- Kiến thức và sự hiểu biết của sinh viên về phân loại CTRYT: Mỗi câu hỏi đối tượng trả lời đúng được 1 điểm, trả lời sai là 0 điểm. Điểm thấp nhất là 0 điểm và điểm cao nhất là 13 điểm câu hỏi bao gồm có 25 đáp án đúng tương đương với điểm và kiến thức của SVDD được chia làm 2 mức: Đạt (≥ 13), không đạt (< 13).

- Phần thái độ về CTRYT: Gồm 4 câu hỏi, có 4 đáp án tương đương với 4 thái độ tích cực và thái độ của SVDD được chia làm 2 mức độ: Thái độ tích cực (≥ 2) và thái độ không tích cực (< 2).

- Kỹ thuật thu thập số liệu: Điều tra viên sẽ phát vấn và giải thích về các nội dung của bộ câu hỏi, kế hoạch thu thập số liệu và lựa chọn các đối tượng nghiên cứu theo tiêu chuẩn từng ngày điều tra.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu sau khi được thu thập thông tin, số liệu được kiểm tra, mã hóa, nhập và sẽ được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua theo quyết định số 145/GCT-HĐDD ngày 12/5/2023 về việc chấp thuận các vấn đề đạo đức của nghiên cứu Y sinh học của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Trường Đại học Trà Vinh. Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả kiến thức và thái độ về phân loại CTRYT của đối tượng nghiên cứu

* *Kiến thức về phân loại CTRYT của đối tượng nghiên cứu*:

Bảng 1. Kiến thức của đối tượng nghiên cứu về phân loại CTRYT (n = 351).

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Biết về CTRYT		
Có	303	86,3
Không	48	13,7
Biết về phân loại CTRYT		
Có	273	77,8
Không	78	22,2
Biết rõ về các loại CTRYT		
Chất thải lây nhiễm bao gồm	315	89,5
Chất thải nguy hại không lây nhiễm	309	87,7
Chất thải thông thường bao gồm	329	93,7
Kiến thức về túi đựng CTRYT		
Túi màu xanh đựng chất thải thông thường	324	92,3
Túi màu trắng đựng chất thải có thể tái chế	313	89,2
Túi màu vàng đựng chất thải lây nhiễm	310	88,3
Túi màu đen đựng chất thải nguy hại không lây nhiễm	255	72,6

Dựa trên kết quả khảo sát, 77,8% sinh viên biết về CTRYT và 77,8% biết tên và phân loại CTRYT. Nguồn thông tin chính về CTRYT đến từ nhà trường

(75,2%). Về kiến thức phân loại CTRYT, 89,5% sinh viên biết về chất thải lây nhiễm, 87,7% biết về chất thải nguy hại không lây nhiễm và 93,7% biết về chất thải thông thường. Về kiến thức về túi đựng chất thải, 92,3% sinh viên biết túi màu xanh dùng để đựng chất thải thông thường, 89,2% biết túi màu trắng dùng để đựng chất thải có thể tái chế, 88,3% biết túi màu vàng dùng để đựng chất thải lây nhiễm và 72,6% biết túi màu đen dùng để đựng chất thải nguy hại không lây nhiễm. Thái độ của đối tượng nghiên cứu về phân loại CTRYT. Sinh viên có kiến thức đạt chiếm 90% (317 sinh viên) và sinh viên có kiến thức không đạt chiếm 10% (34 sinh viên)

* Thái độ của sinh viên về phân loại CTRYT:

Bảng 2. Thái độ của đối tượng nghiên cứu về phân loại CTRYT.

Thái độ về phân loại CTRYT	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Việc phân loại CTRYT đúng và an toàn là vấn đề liên quan đến cả NVYT và sinh viên Y		
Tích cực	311	88,6
Không tích cực	40	11,4
CTRYT được phân loại không đúng cách có thể làm lây lan các bệnh truyền nhiễm		
Tích cực	333	94,9
Không tích cực	18	5,1
Việc dán nhãn các thùng chứa chất thải có rất nhiều tác dụng cho việc phân loại CTRYT		
Tích cực	334	95,2
Không tích cực	17	4,8
Việc mang thiết bị bảo hộ khi phân loại chất thải giúp giảm nguy cơ mắc các bệnh truyền nhiễm		
Tích cực	336	95,7
Không tích cực	15	4,3

Kết quả của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ sinh viên phát biểu “việc mang thiết bị bảo hộ khi phân loại chất thải giúp giảm nguy cơ mắc các bệnh truyền nhiễm”, “Việc dán nhãn các thùng chứa chất thải có rất nhiều tác dụng cho việc phân loại

CTRYT”, “CTRYT được phân loại không đúng cách có thể làm lây lan các bệnh truyền nhiễm” có tỷ lệ sinh viên trả lời tích cực chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 95,7% (336 sinh viên), 95,2% (334 sinh viên) và 94,9% (333 sinh viên). Sinh viên có thái độ tích cực đạt 95% (333 sinh viên) và sinh viên có thái độ không tích cực chiếm 5% (18 sinh viên).

2. Kết quả mối liên quan về kiến thức và thái độ về phân loại CTRYT của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Mối liên quan giữa các đặc điểm chung với kiến thức chung và thái độ về CTRYT của SVDD Trường Đại Học Trà Vinh (n = 351).

Các yếu tố	Kiến thức chung về CTRYT				Thái độ về CTRYT			
	Đạt n (%)	Không đạt n (%)	OR (95%CI)	p	Tích cực n (%)	Không tích cực n (%)	OR (95%CI)	p
Tuổi								
≤ 20	185 (88,5)	24 (11,5)	1,71 (0,79 - 3,70)	0,17	198 (94,7)	11 (5,3)	1,07 (0,41 - 2,83)	0,89
21 - 22	132 (93,0)	10 (7,0)			135 (95,1)	7 (4,9)		
Giới tính								
Nam	47 (81,0)	11 (19,0)	2,75 (1,26 - 6,01)	0,001	54 (93,1)	4 (9,6)	1,48 (0,47 - 4,66)	0,51
Nữ	270 (92,2)	23 (7,8)			279 (95,2)	14 (4,8)		
Dân tộc								
Kinh	236 (90,4)	25 (9,6)	1		248 (95,0)	13 (5,0)	1	
Khmer	72 (90,0)	8 (10,0)	0,95 (0,41 - 2,21)	0,91	76 (95,0)	4 (5,0)	0,99 (0,32 - 3,15)	0,99
Hoa	9 (90,0)	1 (10)	0,953 (0,12 - 7,84)	0,97	9 (90)	1 (10)	0,47 (0,06 - 4,01)	0,49

Các yếu tố	Kiến thức chung về CTRYT				Thái độ về CTRYT			
	Đạt n (%)	Không đạt n (%)	OR (95%CI)	p	Tích cực n (%)	Không tích cực n (%)	OR (95%CI)	p
Biết thông tư/ng nghị định về phân loại CTRYT								
Có	138 (90,2)	15 (9,8)	1,02 (0,50 - 2,09)	0,95	144 (94,1)	9 (5,9)	1,31 (0,51 - 3,39)	0,57
Không	179 (90,4)	19 (9,6)			189 (95,5)	9 (4,5)		
Biết về phân loại CTRYT								
Có	247 (90,5)	26 (9,5)	0,92 (0,399 - 2,12)	0,85	258 (94,5)	15 (5,5)	1,45 (0,41 - 5,16)	0,56
Không	70 (89,7)	8 (10,3)			75 (96,2)	3 (3,8)		
Biết về phân loại CTRYT từ bài giảng trong nhà trường								
Không	74 (85,1)	13 (14,9)	2,03 (0,97 - 4,26)	0,06	84 (96,6)	3 (3,4)	0,25 (0,07 - 0,92)	0,04
Có	243 (92,0)	21 (8,0)			249 (94,3)	15 (5,7)		

Về mối liên quan về kiến thức CTRYT của đối tượng nghiên cứu, dựa trên kết quả khảo sát, sinh viên thuộc nhóm tuổi 21 - 22 và sinh viên nữ có tỷ lệ kiến thức đạt về CTRYT (CTRYT) cao hơn. Sinh viên năm hai có tỷ lệ kiến thức đạt cao nhất (98,9%). Sinh viên thực tập tại Bệnh viện Đa Khoa tỉnh Trà Vinh và Khoa Ngoại có tỷ lệ kiến thức đạt cao. Sinh viên có kiến thức

đạt về nghị định phân loại CTRYT và phân loại CTRYT từ bài giảng nhà trường cũng chiếm tỷ lệ cao. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kiến thức đạt giữa các nhóm tuổi, giữa sinh viên nam và nữ, giữa sinh viên dân tộc Kinh và dân tộc Khmer và Hoa, giữa sinh viên ở nhà thuê, nhà trọ và sinh viên ở với gia đình, ở ký túc xá, và giữa sinh viên các năm học khác nhau.

Về mối liên quan về thái độ phân loại CTRYT của đối tượng nghiên cứu, dựa trên kết quả khảo sát, sinh viên thuộc nhóm tuổi ≤ 20 và sinh viên nữ có thái độ tích cực về CTRYT cao hơn. Sinh viên năm hai có thái độ tích cực đạt cao nhất (96,8%). Sinh viên thực tập tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh và Khoa Ngoại có thái độ tích cực cao. Sinh viên có thái độ tích cực về nghị định phân loại CTRYT và phân loại CTRYT từ bài giảng nhà trường cũng chiếm tỷ lệ cao. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thái độ tích cực giữa các nhóm tuổi, giữa sinh viên nam và nữ, giữa sinh viên dân tộc Kinh và dân tộc Khmer và Hoa, giữa sinh viên ở nhà thuê, nhà trọ và sinh viên ở với gia đình, ở ký túc xá, và giữa sinh viên các năm học khác nhau.

BÀN LUẬN

1. Kiến thức và thái độ về phân loại CTRYT của SVĐD Trường Đại học Trà Vinh

Kết quả nghiên cứu để lại cho thấy sinh viên có kiến thức đạt 90,3% và sinh viên có kiến thức không đạt 9,7%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Trần Quỳnh Anh và CS [2] với tỷ lệ kiến thức đạt 45,8% và cao hơn nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Hoàng Anh (2015) trên đối tượng sinh

viên Y học dự phòng tại trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và so với nghiên cứu của tác giả Bhagawati G với tỷ lệ kiến thức 47% [1]. Về phân loại CTRYT là chất thải phát sinh từ cơ sở y tế chiếm 82,1%. Về chất thải nguy hại không lây nhiễm là 87,7% cao hơn so với nghiên cứu của nhóm tác giả Ozlem Tpluk (72,9%) [7]. Kiến thức đạt về chất thải nguy hại không lây nhiễm gồm hóa chất thải bỏ hoặc có thành phần nguy hại và dược phẩm thải bỏ chiếm số đông (67,8%), kết quả này cao hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Trần Quỳnh Anh và CS với tỷ lệ kiến thức đạt 35,2% [2]. Tỷ lệ sinh viên có kiến thức đạt chất thải thông thường gồm chất thải rắn sinh hoạt của con người là 93,7%, cao hơn nghiên cứu của nhóm tác giả Ozlem Tpluk (85%) [7] và nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Bằng (78,1%) [5].

Phát biểu “Việc phân loại CTRYT đúng và an toàn là vấn đề liên quan đến cả nhân viên y tế và sinh viên Y” có tỷ lệ sinh viên trả lời không đồng ý chiếm 7,2%, phân vân chiếm 4,3%, và tỷ lệ sinh viên trả lời đồng ý chiếm 88,6% (311 sinh viên). Kết quả cho thấy nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn của tác giả Trần Quỳnh Anh [2] trên đối tượng nghiên cứu sinh viên

năm 3 và năm 5 phần lớn sinh viên có thái độ tốt về phân loại CTRYT; có 94,7% tỷ lệ sinh viên đồng ý với việc “phân loại CTRYT đúng và an toàn là vấn đề liên quan đến cả nhân viên y tế và sinh viên y”; 93,6% sinh viên đồng ý với “CTRYT được phân loại không đúng cách có thể làm lây lan các bệnh truyền nhiễm”; và 92,7% sinh viên đồng ý với “việc dán nhãn các thùng chứa chất thải có nhiều tác dụng cho việc phân loại CTRYT.

2. Mối liên quan giữa đặc điểm của nhóm nghiên cứu với kiến thức và thái độ về phân loại CTRYT

Kiến thức về phân loại CTRYT là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến việc thực hiện các biện pháp quản lý và xử lý CTRYT một cách an toàn và hiệu quả. Nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát mối liên quan giữa các đặc điểm chung của SVĐD với kiến thức về phân loại CTRYT. Dựa trên kết quả khảo sát, có thể thấy rằng một số đặc điểm chung có ảnh hưởng tích cực đến kiến thức về phân loại CTRYT của SVĐD, bao gồm: Nhóm tuổi 21 - 22, giới tính nữ, năm học thứ hai, nơi thực tập và nguồn thông tin về phân loại CTRYT. Những đặc điểm này có thể phản ánh mức độ nhận thức, quan tâm và học tập của SVĐD đối với vấn đề CTRYT. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng

chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kiến thức với phân loại CTRYT giữa các nhóm sinh viên theo các tiêu chí khác nhau như nhóm tuổi, giới tính, dân tộc, nơi ở và năm học. Điều này cho thấy rằng kiến thức về phân loại CTRYT của SVĐD không phụ thuộc nhiều vào các đặc điểm chung mà còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác, như chất lượng giáo dục, phương pháp giảng dạy, tài liệu tham khảo, điều kiện thực hành và các quy định pháp luật. Do đó, để nâng cao kiến thức về phân loại CTRYT của SVĐD, cần có sự kết hợp giữa việc cung cấp các thông tin khoa học, tăng cường các hoạt động giáo dục, đào tạo và tập huấn, cải thiện các điều kiện và thiết bị thực hành, và thực hiện các biện pháp giám sát, đánh giá và khuyến khích.

Kết quả nghiên cứu này đã làm mô tả mối liên hệ giữa thái độ về phân loại CTRYT và các đặc điểm chung của SVĐD. Kết quả cho thấy rằng các yếu tố như tuổi, giới tính, năm học, nơi thực tập, và nguồn thông tin đều có ảnh hưởng đến thái độ của SVĐD đối với việc phân loại CTRYT. Điều này phản ánh mức độ nhận thức và trách nhiệm của SVĐD trong việc quản lý CTRYT. Mặc dù vậy, không có sự khác biệt đáng kể về thái độ giữa các nhóm SVĐD dựa trên các tiêu chí như tuổi tác, giới tính, dân tộc, nơi ở, và

năm học. Điều này cho thấy thái độ về phân loại CTRYT không chỉ bị ảnh hưởng bởi các đặc điểm chung mà còn bởi các yếu tố khác như kiến thức, kỹ năng, thái độ của người hướng dẫn, môi trường làm việc, và chính sách quản lý.

Để cải thiện thái độ về phân loại CTRYT, cần phải có một chiến lược đa diện. Việc cung cấp thông tin khoa học và tăng cường giáo dục là cần thiết để nâng cao nhận thức. Bên cạnh đó, việc cải thiện điều kiện làm việc và trang thiết bị sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực hành phân loại CTRYT một cách an toàn và hiệu quả. Cuối cùng, việc thực hiện các biện pháp giám sát và đánh giá cũng như khuyến khích từ phía cơ quan quản lý sẽ góp phần tạo động lực và tăng cường trách nhiệm cho SVDD trong việc phân loại CTRYT. Như vậy, thông qua việc kết hợp các biện pháp trên, có thể kỳ vọng vào sự cải thiện đáng kể trong thái độ và hành vi của SVDD đối với việc phân loại CTRYT, từ đó đóng góp vào việc quản lý và xử lý CTRYT một cách bền vững và hiệu quả hơn trong tương lai.

KẾT LUẬN

Dựa trên kết quả khảo sát 351 SVDD trường Đại học Trà Vinh, chúng tôi kết luận về kiến thức, thái độ của sinh viên trong việc như sau: Phân loại CTRYT: Đa số sinh viên có kiến

thức đạt về phân loại CTRYT (90,3%), thái độ tích cực (94,9%). Những kết quả này cung cấp cái nhìn sâu sắc về hiểu biết và thực hành của SVDD về phân loại CTRYT, đồng thời chỉ ra những yếu tố có thể ảnh hưởng đến kiến thức, thái độ và thực hành của họ. Điều này có thể giúp trong việc phát triển các chương trình giáo dục và đào tạo hiệu quả hơn về quản lý CTRYT trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thị Hoàng Anh, Huỳnh Thị Hồng Trâm và Nguyễn Duy Phong. Tỷ lệ sinh viên Y học dự phòng. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh có kiến thức và thực hành đúng về phân loại chất thải rắn y tế khi thực tập lâm sàng năm 2015. *Y học TP. Hồ Chí Minh*. 2016; 20(1):174-182.
2. Trần Quỳnh Anh, Lê Văn Hiệp và Nguyễn Thanh Hà. Kiến thức, thái độ, thực hành về phân loại chất thải rắn y tế của sinh viên y khoa. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022; 151(3):200-208.
3. Bộ Y tế. Tài liệu quản lý chất thải y tế (Dành cho kỹ sư, nhân viên quản lý, xử lý chất thải y tế). Sở Y tế Bình Định, chủ biên, Bình Định. 2022.
4. Trần Thị Mai Liên và CS. Thực trạng quản lý chất thải y tế của các trạm y tế tại huyện Phú Bình tỉnh Thái Nguyên. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023; 526(2).

5. Lê Giang Linh. Kiến thức, thực hành và thực trạng về quản lý chất thải rắn y tế và một số yếu tố liên quan tại bệnh viện tâm thần tỉnh vĩnh phúc năm 2018. Viện Đào tạo Y học Dự phòng và Y tế Công cộng. Trường Đại học Y Hà Nội. 2019.

6. Nguyễn Văn Bằng và CS. Nghiên cứu thực trạng quản lý chất thải rắn y tế tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Cao Bằng năm 2021. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 512(2).

7. Trần Thị Minh Tâm và Lưu Minh Châu. Thực trạng kiến thức và thực hành phân loại chất thải rắn y tế của điều dưỡng tại các khoa lâm sàng, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn năm 2015. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2017; 459(2):111-116.

8. Ozlem TOLUK và CS. Evaluation of Nursing Students' medical waste knowledge level. *Journal of Nursing Science*. 2021; 4(2):52-58.

**KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ CỦA NGƯỜI BÁN THUỐC
VỀ THUỐC TRÁNH THAI KHẨN CẤP VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN
TẠI CÁC CƠ SỞ BÁN LẺ THUỐC TRÊN ĐỊA BÀN
THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2023 - 2024**

Triệu Thị Ngân Trâm¹, Nguyễn Phục Hưng^{2}
Phạm Thành Suôi², Lê Thị Thanh Thảo³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ người bán lẻ thuốc (NBLT) tại thành phố Cần Thơ năm 2023 - 2024 có kiến thức tốt, thái độ tích cực về thuốc tránh thai khẩn cấp (TTTKC) và một số yếu tố liên quan. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 220 NBLT ở các nhà thuốc, quầy thuốc tại thành phố Cần Thơ. **Kết quả:** Có 80% đối tượng nghiên cứu trả lời đúng hoàn toàn về chống chỉ định, liều dùng và thời điểm uống TTTKC. Mặt khác, 60% đối tượng nghiên cứu trả lời đúng hoàn toàn các kiến thức về thành phần, các trường hợp có thể sử dụng thuốc, thời gian tối đa sau khi quan hệ tình dục (QHTD). Nội dung về tác dụng không mong muốn (TDKMM) của TTTKC, có đến 46,4% NBLT trả lời TTTKC không có TDKMM. Hơn 90% người tham gia khảo sát đạt mức kiến thức về TTTKC, và hơn 70% người tham gia có thái độ tích cực về TTTKC. **Kết luận:** Phần lớn NBLT có kiến thức đúng về TTTKC; nghiên cứu là tài liệu tham khảo cho các cán bộ y tế và lãnh đạo về thực trạng kiến thức của NBLT đối với TTTKC.

Từ khóa: Thuốc tránh thai khẩn cấp; Thái độ; Kiến thức; Người bán lẻ thuốc.

**KNOWLEDGE AND ATTITUDE OF PHARMACISTS ABOUT
EMERGENCY CONTRACEPTIVE PILLS AND SOME RELATED FACTORS
AT RETAIL PHARMACIES IN CAN THO CITY FROM 2023 - 2024**

Abstract

Objectives: To determine the percentage of pharmacists in Can Tho City from 2023 - 2024 with good knowledge and positive attitudes about emergency

¹Bệnh viện Phụ sản Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

³Trường Cao đẳng y tế Hà Đông

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Phục Hưng (nphung@ctump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 31/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 27/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.751>

contraceptive pills and some related factors. **Methods:** An analytical, cross-sectional descriptive study on 220 pharmacists at retail pharmacies in Can Tho city. **Results:** 80% of research subjects answered correctly about contraindications, dosage, and duration of emergency contraceptive use. 60% of research subjects answered correctly with knowledge about drug ingredients, cases of drug use, and maximum time after sex. Regarding adverse drug reactions, up to 46.4% of pharmacists answered that emergency contraceptive pills have no unwanted effects. More than 90% of participants achieved a level of knowledge about emergency contraceptive pills, and more than 70% of participants had a positive attitude about emergency contraceptive pills. **Conclusion:** Most pharmacists have correct knowledge about emergency contraceptive pills; the research is a reference document for healthcare staff and leaders on the current state of knowledge of pharmacists about emergency contraceptive pills.

Keywords: Emergency contraceptive pills; Attitude; Knowledge; Drug retailers.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng TTTKC là phương pháp phòng ngừa mang thai ngoài ý muốn sau khi phát sinh QHTD không an toàn hoặc có sử dụng biện pháp bảo vệ nhưng không thành công [1, 2]. Trường hợp sử dụng TTTKC quá liều có thể dẫn đến ngộ độc thuốc, làm niêm mạc tử cung teo lại, mỏng đi khiến trứng không thể làm tổ được có thể gây vô sinh [3, 4]. NBLT là người tiếp xúc trực tiếp, tư vấn cũng như cung cấp giải pháp cho người mua. Do đó, kiến thức và thái độ của NBLT về sử dụng TTTKC là cơ sở hạ tầng trong hệ thống chăm sóc sức khỏe. Trên nhiều quốc gia cũng như tại Việt Nam vấn đề này được quan tâm nghiên cứu [5, 6]. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Xác*

định tỷ lệ NBLT trên địa bàn Cần Thơ năm 2023 - 2024 có kiến thức tốt, thái độ tích cực về TTTKC và một số yếu tố liên quan.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

220 NBLT tại các nhà thuốc, quầy thuốc trên địa bàn thành phố Cần Thơ, thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2023 - 01/2024.

* *Tiêu chuẩn chọn mẫu:* NBLT tại nhà thuốc, quầy thuốc tại thời điểm khảo sát; NBLT đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Sinh viên, người học việc tại các nhà thuốc, quầy thuốc; NBLT không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:*

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

Với 95%CI ($Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$).

P: Theo nghiên cứu của Shakya Sujyoti và CS tại Nepal (2020), tỷ lệ NBLT có kiến thức đạt về TTTKC là $p = 0,66$ [6]

d: Khoảng sai lệch của tỷ lệ thực tế so với tỷ lệ ước đoán, chọn $d = 0,07$

Áp dụng công thức trên, cỡ mẫu nghiên cứu là 176 (người). Thực tế, cỡ mẫu chúng tôi thu thập được là 220 NBLT.

* *Nội dung nghiên cứu:*

- Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Giới tính, tuổi, trình độ chuyên môn, vị trí làm việc tại nhà thuốc, quầy thuốc, số năm kinh nghiệm, đã từng bán TTTKC, được đào tạo, hướng dẫn về bán TTTKC.

- Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ của NBLT về TTTKC tại một số nhà thuốc, quầy thuốc:

+ Về kiến thức có 10 câu hỏi: Hoạt chất, cơ chế, cách sử dụng và tác dụng phụ (TDP) của TTTKC. Để đánh giá kiến thức về TTTKC, các biến được chọn đã được sử dụng và sau đó câu trả lời đúng được mã hóa là 1 và câu trả lời sai/không biết/không chắc chắn

được mã hóa là 0, điểm tối đa là 10 điểm, điểm tối thiểu là 0 điểm, điểm trung bình là 5 điểm. Những NBLT có điểm số từ 5 điểm trở lên được xác định là kiến thức đạt, những người dưới 5 điểm được xác định là kiến thức chưa đạt [6].

+ Về thái độ có 12 câu hỏi dùng thang đo Likert 5 mức độ đánh giá thái độ của NBLT về TTTKC với bộ câu hỏi từ A1 - A10: Đánh giá thái độ của NBLT với các đặc điểm của TTTKC; A11 - A12: Đánh giá thái độ của NBLT đối với thông tin truyền thông về TTTKC. Điểm thái độ của người trả lời được tính toán với sự trợ giúp của thang đo Likert 5 mức độ phù hợp từ 1 - 5, điểm tối đa là 60, điểm tối thiểu là 0 điểm và điểm trung bình là 30 điểm. Những người trả lời có điểm thái độ từ 30 điểm trở lên được xác định là thái độ phù hợp, những người có điểm thái độ dưới 30 điểm được xác định là thái độ chưa phù hợp [6].

- Đánh giá một số yếu tố liên quan đến kiến thức và thái độ về TTTKC của NBLT tại một số nhà thuốc, quầy thuốc trên địa bàn thành phố Cần Thơ bằng phần mềm SPSS 23.0. Sử dụng mức ý nghĩa $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Quá trình khảo sát dựa trên nguyên tắc tình nguyện và giấu tên đối với người tham gia. Nhóm tác giả xin cam kết không có xung đột trong lợi ích.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thực trạng kiến thức, thái độ của NBLT về TTTKC

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
20 - 29	54	24,5
30 - 39	110	50
40 - 49	56	25,5
> 50	0	0
Giới tính		
Nam	40	18,2
Nữ	180	81,8
Trình độ chuyên môn về Dược		
Trung cấp Dược	34	15,5
Cao đẳng Dược	124	56,4
Đại học Dược	46	20,9
Sau đại học dược	16	7,3
Vị trí công việc		
Nhân viên	118	53,6
Chủ đầu tư	4	1,8
Người phụ trách chuyên môn	98	44,5
Kinh nghiệm làm việc tại nhà thuốc		
< 3 năm	16	7,2
3 - 10 năm	158	71,8
> 10 năm	46	21
NBLT biết về TTTKC		
Có biết	220	100
Số lượng trung bình hộp TTTKC được bán mỗi ngày		
1 - 3 hộp	140	63,6
4 - 6 hộp	50	22,7
7 - 9 hộp	16	7,3
≥ 10 hộp	14	6,4

NBLT tham gia khảo sát hầu hết là nữ (81,8%), độ tuổi từ 30 - 39 tuổi (50%) và có 3 - 10 năm kinh nghiệm (71,8%). NBLT trình độ cao đẳng (56,4%) và là

nhân viên (chiếm 53,6%). 100% NBLT biết về TTTKC và bán trung bình từ 1 - 3 hộp TTTKC mỗi ngày (63,6%)

Bảng 2. Kiến thức của NBLT về TTTKC.

Nội dung	Đúng hoàn toàn n (%)	Trả lời sai n (%)	Không biết/ không chắc chắn n (%)
KD1. Biệt dược nào là TTTKC không kê đơn	156 (70,9)	52 (23,6)	12 (5,5)
KD2. Cơ chế hoạt động của TTTKC	166 (75,5)	54 (24,5)	X
KD3. Ảnh hưởng của TTTKC đến chu kì kinh nguyệt tiếp theo	134 (60,9)	86 (39,1)	0
KD4. Số lần được sử dụng TTTKC trong tháng và năm	140 (63,6)	80 (36,4)	0
KD5. Chống chỉ định của TTTKC đường uống chứa hoạt chất levonorgestrel	196 (89,1)	20(9,1)	4 (1,8)
KD6. Khi nào sử dụng TTTKC sẽ có hiệu quả lâm sàng	176 (80)	22 (10)	22 (10)
KD7. Khi dùng sớm, TTTKC có thể ngăn ngừa bệnh lây truyền qua đường tình dục	200 (90,9)	12 (5,5)	8 (3,6)
KD8. Thời gian tối đa sau khi QHTD không được bảo vệ nên uống TTTKC chứa hoạt chất levonorgestrel	170 (77,3)	50 (22,7)	0
KD9. TDP của TTTKC đường uống	118 (53,6)	102 (46,4)	0

Từ bảng kết quả có thể thấy phần lớn đối tượng nghiên cứu trả lời đúng hoàn toàn các câu hỏi về kiến thức của TTTKC. Tuy nhiên, có 46,4% người được hỏi nhầm lẫn về TDP của TTTKC và có 29,1% đối tượng nghiên cứu trả lời sai về TTTKC không kê đơn.

Bảng 3. Thái độ của người bán thuốc về thực trạng sử dụng TTTKC.

Thái độ của người bán thuốc về thuốc tránh thai khẩn cấp	Hoàn toàn không đồng ý n (%)	Không đồng ý n (%)	Trung lập n (%)	Đồng ý n (%)	Hoàn toàn đồng ý n (%)
A1. An toàn cho người sử dụng	16 (7,3)	80 (36,4)	64 (29,1)	58 (26,4)	2 (0,9)
A2. Làm giảm hiệu quả của các biện pháp tránh thai khác	12 (5,5)	28 (12,7)	26 (11,8)	104 (47,3)	50 (22,7)
A3. Chỉ nên bán cho khách hàng > 18 tuổi	20 (9,1)	40 (16,2)	28 (12,7)	110 (50)	22 (10)
A4. Cần thiết để giảm việc mang thai ngoài ý muốn	12 (5,5)	8 (3,6)	12 (5,5)	140 (63,6)	48 (21,8)
A5. Làm tăng hành vi không sử dụng bao cao su hay QHTD không an toàn	16 (7,3)	40 (18,2)	90 (40,9)	52 (23,6)	22 (10)
A6. Tăng lây truyền HIV và các bệnh lây truyền qua đường tình dục	16 (7,3)	44 (20)	70 (31,8)	68 (30,9)	22 (10)
A7. Có thể làm giảm gánh nặng cho hệ thống y tế	8 (3,6)	34 (15,5)	94 (42,7)	56 (30)	18 (8,2)
A8. TTTKC không kê đơn có thể thay thế các biện pháp tránh thai khác	120 (54,5)	56 (25,5)	10 (4,5)	26 (11,8)	8 (3,6)
A9. Làm tăng lây truyền HIV và các bệnh lây truyền qua đường tình dục	20 (9,1)	32 (14,5)	50 (22,7)	58 (30,9)	50 (22,7)
A10. Số ca phá thai có chủ ý có thể giảm nhờ vào sử dụng TTTKC	22 (10)	24 (10,9)	95 (46,3)	75 (34,5)	2 (0,9)
A11. Thông tin về TTTKC nên được đưa vào chương trình giáo dục sức khỏe sinh sản trong tư vấn kế hoạch hóa gia đình	4 (1,8)	12 (5,5)	22 (10)	108 (49,1)	74 (33,6)
A12. Cần có tài liệu hướng dẫn/đào tạo chính thức để cho phép NBLT bán TTTKC một cách thích hợp	12 (5,5)	8 (3,6)	20 (9,1)	132 (60)	48 (21,8)

Ba câu hỏi khảo sát được NBLT đồng ý nhiều nhất là A4 (85,4%), A11 (82,7%), và A12 (81,8%). Hai câu không được đồng ý nhiều nhất là A8 (80%) và A1 (43,7%). Ngoài ra, các câu hỏi A5, A7 và A10 có đa số câu trả lời là trung lập.

2. Một số yếu tố liên quan đến kiến thức, thái độ của NBLT về TTTKC

Bảng 4. Mối liên quan giữa các đặc điểm nhân khẩu học của NBLT và kiến thức về TTTKC.

Giá trị	Kiến thức chưa đạt n (%)	Kiến thức đạt n (%)	X ²	p
Khoảng tuổi (năm)				
20 - 29	4 (7,4)	50 (92,6)	12,232	0,002
30 - 39	1 (0,9)	109 (99,1)		
> 40	8 (14,3)	48 (85,7)		
Giới tính				
Nam	4 (0,1)	36 (0,9)	1,472	0,225
Nữ	9 (0,05)	171 (0,95)		
Trình độ				
Trung cấp Dược	0 (0)	34 (100)	10,697	0,013
Cao đẳng Dược	13 (10,5)	111 (89,5)		
Đại học Dược	0 (0)	46 (100)		
Sau đại học Dược	0 (0)	16 (100)		
Vị trí trong nhà thuốc				
Nhân viên	4 (3,4)	114 (96,6)	3,488	0,175
Chủ đầu tư	0 (0)	4 (100)		
Người phụ trách chuyên môn	9 (9,2)	89 (90,8)		
Số năm kinh nghiệm				
Dưới 3 năm	2 (12,5)	14 (87,5)	1,348	0,246
Trên 3 năm	11 (5,4)	193 (94,6)		

Nhóm tuổi từ 30 đến 39 tuổi có kiến thức đạt về TTTKC cao hơn so với hai nhóm tuổi còn lại. NBLT trình độ cao đẳng dược có tỷ lệ đạt kiến thức về TTTKC thấp hơn, trong khi các nhóm trung cấp, đại học và sau đại học đều có tỷ lệ đạt kiến thức về TTTKC là 100%.

Bảng 5. Mối liên quan giữa các đặc điểm nhân khẩu học của NBLT và thái độ về TTTKC.

Giá trị	Thái độ chưa phù hợp n (%)	Thái độ phù hợp n (%)	X ²	p
Khoảng tuổi (năm)				
20 - 29	2 (3,7)	52 (96,3)		
30 - 39	10 (9,1)	100 (90,9)	6,372	0,041
> 40	0 (0)	56 (100)		
Giới tính				
Nam	12 (30)	28(70)	57,115	0,000
Nữ	0 (0)	180 (100)		
Trình độ				
Trung cấp Dược	0 (0)	34 (100)	9,826	0,020
Cao đẳng Dược	12 (9,7)	112 (90,3)		
Đại học Dược	0 (0)	46 (100)		
Sau đại học Dược	0 (0)	16 (100)		
Vị trí trong nhà thuốc				
Nhân viên	4 (3,4)	114 (96,6)	2,601	0,272
Chủ nhà thuốc	0 (0)	4 (100)		
Người phụ trách chuyên môn	8 (8,2)	90 (91,8)		
Số năm kinh nghiệm				
Dưới 3 năm	2 (12,5)	14 (87,5)	1,661	0,197
Trên 3 năm	10 (4,9)	194 (95,1)		

Nhóm tuổi trên 40 có thái độ tích cực nhất, kể đến là nhóm 20 - 29 tuổi và thấp nhất là nhóm 30 - 39 tuổi. Nhóm nữ có thái độ tích cực hơn so với nam. Các nhóm trung cấp, đại học và sau đại học đều có thái độ tích cực đạt 100%, trong khi nhóm cao đẳng dược chỉ đạt 90,3%.

BÀN LUẬN

TTTKC chứa hoạt chất mifepristone là thuốc kê đơn, tuy nhiên, có 23,6% người được hỏi nhầm lẫn TTTKC chứa hoạt chất mifepristone được xếp vào nhóm thuốc không kê đơn và có 5,5% người trả lời không biết/không chắc chắn. Kết quả này vẫn thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Lê Thùy Vân [5]. Kiến thức về cơ chế của TTTKC có tỷ lệ trả lời đúng hoàn toàn khá cao. Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Shakya Sujyoti và CS tại Nepal năm 2020 [6]. Hầu hết NBLT đều trả lời không thể ngăn ngừa bệnh lây truyền qua đường tình dục. Về chống chỉ định của TTTKC nghiên cứu, có tỷ lệ trả lời đúng hoàn toàn cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Lê Thùy Vân tại Hà Nội (11,3%) [5]. Đa số các đối tượng tham gia nghiên cứu trả lời TTTKC gây ảnh hưởng đến kỳ kinh nguyệt tiếp theo, khi so sánh với nghiên cứu tại Hungary (74%) thì kết quả này thấp [7]. Phần lớn (80%) NBLT trả lời sau khi QHTD không được bảo vệ nên sử dụng TTTKC sẽ có hiệu quả lâm sàng, kết quả cũng gần bằng nghiên cứu tại Nepal của Shakya Sujyoti và CS (81,5%) [6]. Về thời gian tối đa sau khi QHTD không được bảo vệ nên uống TTTKC, kết quả có tỷ lệ thấp hơn nghiên cứu của Shakya Sujyoti (79,3%) [6] và Szucs M (89,8%) [7]. Trong nghiên cứu có 46,4% người

tham gia trả lời TTTKC không có TDP, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của tác giả Shakya Sujyoti (32,6%) [6]. Qua 12 câu hỏi đánh giá thái độ của NBLT, có 43,7% không đồng ý TTTKC an toàn khi sử dụng, con số này thấp hơn so với nghiên cứu tại Đại học Cameroon là 42,3% không đồng ý hoàn toàn và 22,7% không đồng ý [8]. Đối với vấn đề độ tuổi của khách hàng, TTTKC chỉ nên bán cho khách hàng trên 18 tuổi (70%), kết quả này cao hơn nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ với tỷ lệ 58,3% [9]. Tuy nhiên, phần lớn NBLT đều cho rằng TTTKC là cần thiết để giảm thiểu việc mang thai ngoài ý muốn, trong nghiên cứu của Ehrle cũng cho thấy 68% đối tượng khảo sát đồng tình với quan điểm này [10]. Đa số các câu hỏi liên quan đến vấn đề QHTD đều có câu trả lời là trung lập như tăng hành vi không sử dụng bao cao su và quan hệ tình dục không an toàn (40,9%), tăng lây truyền HIV và bệnh lây truyền qua đường tình dục (31,8%) trong khi đa số người khảo sát trong nghiên cứu tại đồng ý với những phát biểu này [10]. Kết quả khác biệt này có thể là do sự e ngại của đối tượng khảo sát vì đây là những câu hỏi nhạy cảm và khi trả lời trung lập sẽ không bị đánh giá. Đa số đối tượng khảo sát phản đối việc sử dụng thuốc này thay thế các biện pháp tránh thai khác (80%), tương tự nhưng thấp hơn

nghiên cứu tại Hà Nội với tỷ lệ 90,6% [5]. Thông tin/truyền thông về TTTKC đa số đồng ý thông tin về TTTKC nên đưa vào giáo dục sức khỏe sinh sản (82,7%) và cần có tài liệu hướng dẫn/đào tạo chính thức để cho phép NBLT bán TTTKC một cách thích hợp (81,8%), tỷ lệ này cũng tương đồng với kết quả khảo sát người bán lẻ NBLT tại Hà Nội [5].

Nghiên cứu đã chỉ ra rằng NBLT trình độ cao đẳng có tỷ lệ đạt kiến thức về TTTKC thấp hơn các nhóm trung cấp Dược, đại học Dược và sau đại học Dược. Tỷ lệ này giống với kết quả trong nghiên cứu tại Nepal [6]. Ngoài ra, những người tham gia khảo sát có độ tuổi từ 30 - 39 tuổi có kiến thức về TTTKC tốt hơn so với các nhóm còn lại. Những người tham gia với giới tính nữ có thái độ tích cực hơn so với nhóm giới tính nam, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu được thực hiện tại Nigeria đã chấm điểm thái độ trung bình chung của người được hỏi, mặc dù nam giới có điểm trung bình cao hơn (8,8) so với nữ giới (8,6), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$) [11]. Bên cạnh đó, chưa ghi nhận mối liên hệ giữa kiến thức của NBLT với các yếu tố giới tính, vị trí làm việc và số năm kinh nghiệm. Tương tự, không có mối liên hệ đáng kể nào giữa vị trí làm việc, số

năm kinh nghiệm với thái độ của người trả lời khảo sát.

KẾT LUẬN

Phần lớn NBLT có kiến thức đúng về TTTKC. Trong đó, kiến thức về chống chỉ định, khi nào sử dụng TTTKC có hiệu quả lâm sàng được hơn 80% đối tượng nghiên cứu trả lời đúng. Nội dung kiến thức về TDP của TTTKC còn hạn chế với 46,4% NBLT trả lời TTTKC không có TDP. Đa số NBLT đều có thái độ đồng ý về nội dung TTTKC là cần thiết để giảm việc mang thai ngoài ý muốn và cần có tài liệu hướng dẫn/đào tạo chính thức để cho phép NBLT bán TTTKC một cách thích hợp. Kiến thức của NBLT có mối liên hệ với các yếu tố khoảng tuổi và trình độ học vấn. Chúng tôi nhận thấy có mối liên hệ đáng kể giữa khoảng tuổi, giới tính và trình độ học vấn của người trả lời khảo sát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Cách tránh thai an toàn, giảm thiểu tình trạng nạo phá thai ở giới trẻ hiện nay. Truy cập ngày 20/03/2024, tại trang web https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/cach-tranh-thai-an-toan-giam-thieu-tinh-trang-nao-pha-thai-o-gioi-tre-hien-nay 2019.

2. Phạm Thanh Hải, Huỳnh Thị Thu Thủy. Phá thai ở nữ vị thành niên. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2010;1-8.

3. Centers for Disease Control and Prevention. *Contraception*. Truy cập ngày 20/03/2024, tại trang web <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/unintendedpregnancy/index.htm>. 2019.

4. Bộ Y tế. Những hệ lụy khi lạm dụng thuốc tránh thai khẩn cấp. Truy cập 20/03/2024, tại trang web https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng1lfEWgASC/content/nhung-he-luy-khi-lam-dung-thuoc-tranh-thai-khan-cap. 2020.

5. Nguyễn Lê Thùy Vân. Khảo sát thực trạng kiến thức, thái độ và thực hành của người bán lẻ thuốc về thuốc tránh thai khẩn cấp tại một số nhà thuốc trên địa bàn Hà Nội. *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ*. Trường đại học Dược Hà Nội. 2021.

6. Shakya S, Shrestha S, Shrestha RK, Giri U, Shrestha S. Knowledge, attitude and practice of emergency contraceptive pills among community pharmacy practitioners working in Kathmandu Valley: A cross-sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1):699. Published 2020 Jul 29. DOI: 10.1186/s12913-020-05543-5.

7. Szucs M, Szöllosi AP, Bártfai G. Knowledge and attitudes of pharmacists regarding over-the-counter emergency contraception in South-Eastern Hungary. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2010; 15(5):336-342. DOI: 10.3109/13625187.2010.510225.

8. Kongnyuy EJ, Ngassa P, Fomulu N, et al. A survey of knowledge, attitudes and practice of emergency contraception among university students in Cameroon. *BMC Emerg Med*. 7, 2007; 7. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-7-7>.

9. Apikoglu-Rabus S, Clark PM, Izzettin FV. Turkish pharmacists' counseling practices and attitudes regarding emergency contraceptive pills. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34(4):579-586. DOI: 10.1007/s11096-012-9647-x.

10. Ehrle N & Sarker M. Emergency contraceptive pills: Knowledge and attitudes of pharmacy personnel in managua, nicaragua. *International Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. 2011; 37(2):67-74. <http://www.jstor.org/stable/41228997>. Accessed 20 Mar. 2024.

11. Omotoso O & Ajuwon A. Emergency contraceptive pill knowledge, attitudes and dispensing practices of pharmacists in Ibadan and Lagos Metropolis, Nigeria. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research*. 2011; 2(2). DOI: 10.4314/sljbr.v2i2.64017.

GIÁ TRỊ CỦA TẢI LƯỢNG VIRUS BK TRONG TIÊN ĐOÁN BỆNH THẬN LIÊN QUAN ĐẾN VIRUS BK Ở BỆNH NHÂN SAU GHÉP THẬN

Trương Quý Kiên^{1}, Nguyễn Thị Bích Hằng², Hoàng Phúc Khảm²
Vũ Thị Minh Thu², Phan Bá Nghĩa², Nguyễn Văn Cường¹
Nguyễn Thị Thu Hà², Hoàng Xuân Sửu³, Lê Việt Thắng², Phạm Quốc Toàn²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm tải lượng của virus BK (BKV) trong máu, nước tiểu và giá trị của tải lượng virus trong tiên đoán bệnh thận liên quan đến BKV ở bệnh nhân (BN) sau ghép thận. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang không đối chứng được thực hiện trên 360 BN được ghép thận và theo dõi tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Các mẫu máu và nước tiểu được thu thập để đo tải lượng BKV bằng phương pháp Realtime-PCR. Những BN có chỉ định sinh thiết thận ghép được thực hiện theo quy trình. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm BKV là 56,7%, trong đó 11/360 (3,1%) BN có bệnh thận liên quan đến BKV. Tỷ lệ nhiễm BKV gặp nhiều nhất trong khoảng 3 - 6 tháng và thấp nhất > 12 tháng sau ghép. Tải lượng của BKV trong máu trên ngưỡng $1,3 \times 10^4$ copies/mL và trong nước tiểu trên ngưỡng $1,5 \times 10^6$ copies/mL có giá trị tiên đoán sự xuất hiện của bệnh thận liên quan đến BKV ở BN sau ghép thận với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 81,8%, 87,1% và 90,9%, 67,9%. Tải lượng BKV trong máu có giá trị tiên đoán bệnh thận liên quan đến BKV tốt hơn so với trong nước tiểu. **Kết luận:** Tải lượng BKV có vai trò giúp tiên đoán bệnh thận liên quan đến BKV với ngưỡng $1,3 \times 10^4$ copies/mL trong máu và $1,5 \times 10^6$ copies/mL trong nước tiểu.

Từ khóa: Realtime-PCR; Virus BK; Ghép thận.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trương Quý Kiên (Drquykiemtruong@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 28/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.746>

ROLE OF BK VIRUS LOAD IN PREDICTING BK VIRUS-ASSOCIATED NEPHROPATHY IN PATIENTS' POST KIDNEY TRANSPLANTATION

Abstract

Objectives: To analyze the load characteristics of the BK virus in serum and urine and its role in predicting BK virus-associated nephropathy in patients after kidney transplantation. **Methods:** A prospective, cross-sectional, descriptive uncontrolled study was conducted on 360 kidney transplant patients at Military Hospital 103 and 108 Military Central Hospital. Realtime-PCR was used to measure BK viral load in serum and urine samples. Patients with indications for kidney transplant biopsy were performed according to the protocol. **Results:** The study found that 56.7% of kidney transplant patients had BK virus infection, with 3.1% developing BK virus-associated nephropathy. BK virus infection was most prevalent between 3 - 6 months post-transplantation. A BK virus load in serum exceeding 1.3×10^4 copies/mL predicted BK virus-associated nephropathy with 81.8% sensitivity and 87.1% specificity. In urine, a BK virus load exceeding 1.5×10^6 copies/mL predicted BK virus-associated nephropathy with 90.9% sensitivity and 67.9% specificity. BK virus load in serum was a better predictor than in urine. **Conclusion:** BK virus load plays a role in predicting BK virus-associated nephropathy with a cut-off of 1.3×10^4 copies/mL in serum and 1.5×10^6 copies/mL in urine.

Keywords: Realtime-PCR; BK virus; Kidney transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus BK thuộc họ Polyomaviridae, chi Polyomavirus là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến rối loạn chức năng thận ghép ở BN sau ghép thận. Tỷ lệ bệnh thận liên quan đến virus BK (BK virus associated Nephropathy: BKVN) khoảng 1 - 10% trong năm đầu sau ghép thận, trong đó, 50% dẫn tới mất chức năng thận ghép nếu không được can thiệp kịp thời [1]. Việc theo dõi, giám sát tải lượng BKV

bằng kỹ thuật Realtime-PCR trong máu hoặc nước tiểu đã được công nhận là công cụ có giá trị tiên đoán BKVN [2]. Đến nay, ở nước ta mới chỉ có một vài công bố về ca lâm sàng nhiễm BKV hoặc khảo sát trên nhóm nhỏ ở BN sau ghép thận [3]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Phân tích một số đặc điểm tải lượng BKV trong máu, nước tiểu và đánh giá vai trò của nó trong tiên đoán bệnh thận liên quan đến BKV ở BN sau ghép thận.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

360 BN sau ghép thận được theo dõi, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2020 - 12/2022.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương tiện và hóa chất chính sử dụng:* Máy Real-time PCR: Rotor-Gene Q MDX (QIAGEN) - Malaysia; Kit tách chiết DNA từ máu và nước tiểu Exgene™ Blood SV- Gene - All (Hàn Quốc), mã số GA-105-101.

* *Thu thập dữ liệu:*

- Tách chiết DNA: 360 BN sẽ được lấy đồng thời cả mẫu máu và nước tiểu. Các mẫu DNA của virus sẽ được tách chiết từ 200 μ L mẫu huyết tương hoặc nước tiểu bằng bộ kit Exgene™ Blood SV- Gene - All theo quy trình của nhà sản xuất. DNA cuối cùng được rửa, cố định trong thẻ tích cuối cùng là 54 μ L dung dịch đệm AE và được bảo quản ở -80°C cho đến khi sử dụng.

- Đo tải lượng virus trong mẫu máu và nước tiểu: Sử dụng phương pháp PCR-Realtime được thực hiện trên hệ thống Rotor-Gene Q MDX (QIAGEN) (Malaysia) tại phòng vi sinh và các

mầm bệnh sinh học thuộc Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y. Tải lượng BKV được biểu thị bằng số copy BKV/mL nước tiểu hoặc huyết tương. Giới hạn thấp nhất để phát hiện tải lượng BKV tại trung tâm là 250 copies/mL.

- Sinh thiết thận ghép: Tất cả các BN có rối loạn chức năng thận ghép cấp tính (creatinine máu > 25% so với mức nền ban đầu). Chẩn đoán BKVN khi có tổn thương viêm ống, kẽ thận với sự xuất hiện của dấu ấn SV40 (+) trên tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch.

* *Phân tích số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 22.0 của IBM.

Mô tả dữ liệu: Biến số định tính trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm; biến số định lượng trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (với biến số tuân theo luật phân phối chuẩn) hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị (với biến số không tuân theo luật phân phối chuẩn); phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy logistic. Tìm tương quan đơn biến (r đơn biến) giữa hai biến bằng tương quan Spearman.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y học của Bệnh viện Quân y 103 trước khi triển khai nghiên cứu (QĐ số 201/CNChT-HĐĐĐ ngày 16/12/2022). Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $38,42 \pm 9,80$ (năm), trong đó,

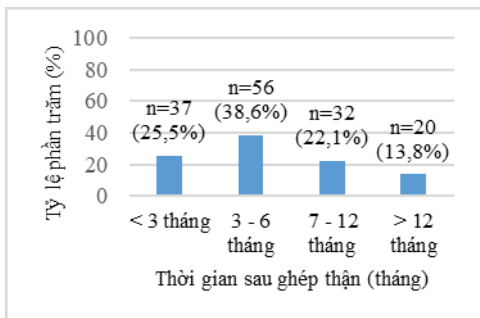
nam giới chiếm ưu thế (71,4%). Thời gian lọc máu dao động từ 2 - 36 tháng. Mức lọc cầu thận (MLCT) trung bình $65,40 \pm 14,93$ (mL/phút). 92,8% BN sử dụng Tacrolimus trong phác đồ ức chế miễn dịch (UCMD).

2. Đặc điểm nhiễm và tải lượng BKV

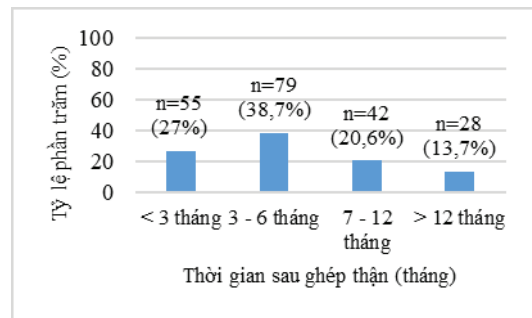
Bảng 1. Đặc điểm nhiễm BKV ở BN sau ghép thận.

Phân loại nhiễm BKV		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
BKV âm tính (không phát hiện BKV)		156	43,3
BKV dương tính	Trong nước tiểu	59	16,4
	Trong máu và nước tiểu	145	40,3
BKVN	Có bằng chứng về mô học: SV40(+)	11	3,1

Tỷ lệ BKV dương tính là 56,7%, trong đó, dương tính cả trong máu và nước tiểu chiếm chủ yếu (40,3%). Tỷ lệ BKVN trong số các BN có BKV dương tính là 3,1%.



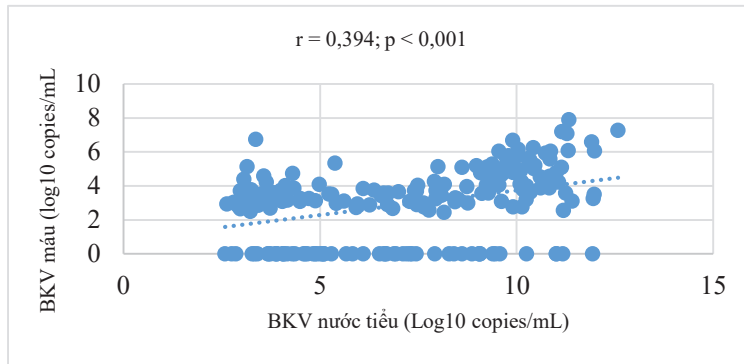
A



B

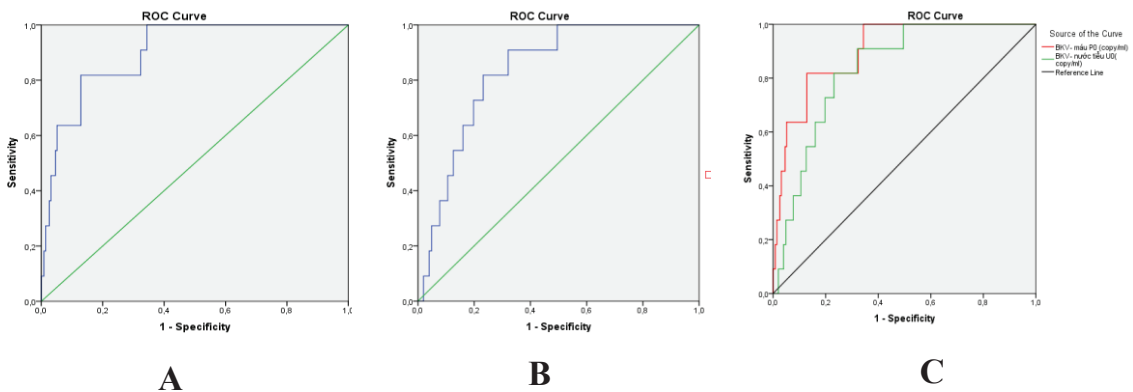
Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhiễm BKV máu (A) và nước tiểu (B) theo thời gian sau ghép.

Tỷ lệ người bệnh nhiễm BKV trong máu hoặc nước tiểu nhiều nhất trong khoảng 3 - 6 tháng và thấp nhất ngoài 12 tháng.



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa tải lượng BKV máu và BKV nước tiểu.

Tải lượng BKV trong máu có tương quan thuận mức độ vừa với tải lượng BKV trong nước tiểu, $r = 0,394$, $p < 0,001$.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC tải lượng BKV trong máu (A), nước tiểu (B), so sánh giá trị trong tiên đoán BKVN (C).

Diện tích dưới đường cong BKV trong máu là 0,9 với $p < 0,001$. Điểm ngưỡng tải lượng BKV trong máu là $1,3 \times 10^4$ copies/mL có giá trị tiên đoán sự xuất hiện BKVN, với độ nhạy là 81,8% và độ đặc hiệu 87,1% (A). Diện tích dưới đường cong BKV trong nước tiểu là 0,834 với $p < 0,001$. Điểm ngưỡng tải lượng BKV trong nước tiểu là $1,5 \times 10^6$ copies/mL có giá trị tiên đoán sự xuất hiện BKVN, với độ nhạy là 90,9% và độ đặc hiệu 67,9% (B). Điểm ngưỡng tải lượng BKV trong máu có giá trị tiên đoán tốt hơn so với tải lượng BKV trong nước tiểu trong tiên đoán sự xuất hiện BKVN (C).

Bảng 2. Phân bố BN dựa vào giá trị điểm ngưỡng dự đoán BKVN.

Thông số	Tải lượng virus			
	BKV trong máu và nước tiểu trên GTĐN copies/mL (n = 47)	BKV trong máu trên GTĐN copies/mL (n = 7)	BKV trong nước tiểu trên GTĐN copies/mL (n = 75)	BKV trong máu và nước tiểu dưới GTĐN copies/mL (n = 231)
BKV trong máu (IQR), copies/mL	1,3x 10 ⁵ (6,3 x 10 ⁴ - 1,1 x 10 ⁶)	5,5 x 10 ⁴ (2,5 x10 ⁴ - 2,1 x 10 ⁵)	9,8 x 10 ² (0 - 3,9 x10 ³)	0 (0 - 0)
BKV trong nước tiểu, IQR, copies/mL	1,2 x10 ¹⁰ (3,5 x10 ⁹ - 7 x10 ¹⁰)	3,7 x10 ³ (1,4 x10 ³ - 2x10 ⁴)	2,7 x10 ⁸ (2,2 x10 ⁷ - 8,2x10 ⁹)	0 (0 - 2,1 x 10 ³)
Số BKVN/ tổng số BN trong nhóm	8/47	1/7	2/75	0/231

(GTĐN: Giá trị điểm ngưỡng)

8/47 BN có tải lượng BKV trong máu và nước tiểu trên ngưỡng dự đoán, 1/7 BN có tải lượng BKV trong máu trên giá trị điểm ngưỡng, 2/75 BN có tải lượng BKV trong nước tiểu trên giá trị điểm ngưỡng được chẩn đoán BKVN. Trong 231 BN còn lại, không có BN được chẩn đoán BKVN với tải lượng BKV trong máu và nước tiểu đều dưới ngưỡng dự đoán.

BÀN LUẬN

Dựa trên các khuyến cáo, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp Real-time PCR để sàng lọc tình trạng nhiễm BKV ở BN sau ghép thận [4]. Tỷ lệ nhiễm BKV trong máu trong nghiên cứu của chúng tôi là 41,3% với ngưỡng chẩn đoán BKV dương tính là 250 copies/mL (Bảng 1). Kết quả này cũng nằm trong nghiên cứu tổng kết các nghiên cứu về BKV,

Funahashi Y và CS (2021) nhận thấy tỷ lệ nhiễm BKV trong máu dao động từ 10 - 30% [2].

Đối với mẫu nước tiểu, tỷ lệ phát hiện BKV dương tính là 56,7%; trong đó, 30% BN có tải lượng BKV $\geq 10^7$ copies/mL. Tương tự, Nguyễn Anh Thư và CS (2022) thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 81 BN ghép thận, tỷ lệ BKV niệu dương tính là 24,7% [5].

Theo dữ liệu từ các nghiên cứu trước, tỷ lệ BN được chẩn đoán BKVN chỉ dao động khoảng 1 - 10 % [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BKVN là 11/360 BN (3,1%) (Bảng 1). Tương tự, nghiên cứu của Nguyễn Anh Thư và CS (2022) cũng cho kết quả là 4,9% trong số những ca được sinh thiết thận ghép [5]. Phân tích diễn biến xuất hiện của BKV trong máu và nước tiểu theo thời gian sau ghép, chúng tôi nhận thấy số BN nhiễm BKV trong máu xuất hiện nhiều nhất ở khoảng 3 - 6 tháng và thấp nhất > 12 tháng. Tương tự, số BN nhiễm BKV trong nước tiểu nhiều nhất cũng nằm trong khoảng thời gian 3 - 6 tháng và thấp nhất > 12 tháng (Biểu đồ 1). Jacobi J và CS (2013) thực hiện nghiên cứu cắt ngang với 352 BN được ghép thận, phát hiện 48 ca (13,6%) có BKV dương tính trong máu. Trong đó, 64,6% BN phát hiện BKV trong máu trong 3 - 6 tháng đầu; 4,2% BN có BKV máu dương tính trong vòng 3 tháng đầu, 6,2% BN phát hiện BKV sau 1 năm ghép [6]. Luận giải cho vấn đề này, nhiều nghiên cứu cho thấy có thể liên quan đến việc sử dụng thuốc UCMD và chiến lược theo dõi quản lý BN sau ghép của các trung tâm.

Cơ chế bệnh sinh của BKVN đã chỉ ra con đường xâm nhập gây tổn thương thận ghép của BKV sẽ trải qua nhiều

giai đoạn. Ở giai đoạn đầu, BKV sẽ tồn tại trong đường niệu, sau đó có thể sẽ xuất hiện trong máu và nhu mô thận [7]. Mối liên quan giữa tải lượng BKV trong máu và nước tiểu cũng đã được phân tích trong nghiên cứu này. Biểu đồ 2 cho thấy tải lượng BKV trong máu có tương quan thuận mức độ vừa với tải lượng BKV trong nước tiểu ($r = 0,394, p < 0,001$).

Để chẩn đoán BKVN, đến thời điểm hiện tại, sinh thiết thận ghép với đặc điểm tổn thương ống, kẽ thận và sự có mặt của SV 40 (+) vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng. Tuy nhiên, đây là kỹ thuật xâm lấn, đòi hỏi kỹ thuật đồng bộ, chuyên sâu và không phải BN nào cũng sẵn sàng chấp nhận làm thủ thuật sinh thiết. Vì vậy, hầu hết các nghiên cứu đều cố gắng tìm kiếm công cụ chẩn đoán đơn giản, tiện lợi, ít xâm lấn nhằm tiên đoán sự xuất hiện của BKVN. Phương pháp đo tải lượng virus bằng kỹ thuật real-time PCR và xây dựng đường cong ROC đã được ứng dụng rộng rãi [1].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy diện tích dưới đường cong BKV trong máu là 0,9 với $p < 0,001$. Điểm ngưỡng tải lượng BKV trong máu là $1,3 \times 10^4$ copies/mL có giá trị tiên lượng sự xuất hiện BKVN, với độ nhạy là 81,8% và độ đặc hiệu 87,1% (Biểu đồ 3A).

Bảng 3. Giá trị điểm ngưỡng tải lượng BKV trong máu tiên đoán BKVN trong một số nghiên cứu.

Nghiên cứu	Quốc Gia	Thiết kế NC	Cỡ mẫu	% BKVN	Giá trị điểm ngưỡng copies/mL	Có đối chứng sinh thiết	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Huang (2013) [8]	Trung Quốc	Cắt ngang	338	7,1	$> 1 \times 10^3$	Có	83,3	97,5
Nankivell BJ (2015) [9]	Australia	Cắt ngang	352	2,6	$> 1 \times 10^4$	Có	66,7	96,8
Skulratanasak P (2018) [10]	Thái Lan	Cắt ngang	173	6,4	21.087 (2.10^4)	Có	90,9	87,2
Nhóm tác giả trong nghiên cứu	Việt Nam	Cắt ngang	360	3,1	$1,3 \times 10^4$	Có	81,8	87,1

Số liệu trong bảng chỉ ra mỗi nghiên cứu lại cho giá trị điểm ngưỡng khác nhau, độ nhạy và độ đặc hiệu cũng có phần khác nhau. Kết quả của chúng tôi có phần cao hơn so với ngưỡng 10^4 copies/mL theo AST-IDCOP (2019) [4]. Luận giải cho điều này là do giá trị điểm ngưỡng giữa các labo phụ thuộc vào việc thiết kế primer, probe, lựa chọn gen đích cũng như sự chính xác của các nồng độ mẫu chuẩn. Mặc dù những gợi ý cho dự đoán giá trị điểm ngưỡng trong máu là 10^4 copies/mL, tuy nhiên, để tăng tính đặc hiệu và độ chính xác cho xét nghiệm chẩn đoán BKVN, một giá trị điểm ngưỡng riêng cho từng labo là cần thiết.

Mối quan hệ giữa tải lượng BKV trong nước tiểu với BKVN cũng được chúng tôi khảo sát. Biểu đồ 3B cho thấy, diện tích dưới đường cong BKV trong nước tiểu là 0,834 với $p < 0,001$. Điểm ngưỡng tải lượng BKV trong nước tiểu là $1,54 \times 10^6$ copies/mL có giá trị tiên đoán sự xuất hiện BKVN, với độ nhạy là 90,9% và độ đặc hiệu 67,9%. Như vậy, so với lý thuyết đưa ra trong các khuyến cáo, ngưỡng $>10^7$ copies/ml có giá trị tiên đoán BKVN. Chúng tôi thấy rằng, ngưỡng thực tế tại các trung tâm cũng có điểm khác nhau.

So sánh giá trị của tải lượng BKV trong máu và nước tiểu trong tiên đoán BKVN, chúng tôi thấy điểm ngưỡng

tải lượng BKV trong máu có giá trị tiên đoán sự xuất hiện BKVN tốt hơn so với tải lượng BKV trong nước tiểu (Biểu đồ 3C). Nghĩa là, ngưỡng BKV trong máu $> 1,3 \times 10^4$ copies/mL mang lại lợi thế hơn so với ngưỡng BKV trong nước tiểu $> 1,54 \times 10^6$ copies/mL. Mặt khác, có 2/75 BN có tải lượng BKV trong nước tiểu trên giá trị điểm ngưỡng được chẩn đoán BKVN. Trong 231 BN còn lại, không có BN được chẩn đoán BKVN với tải lượng BKV trong máu và nước tiểu đều dưới ngưỡng dự đoán (Bảng 2).

Với 2/11 người bệnh BKVN có tải lượng BKV trong nước tiểu trên ngưỡng trong khi tải lượng BKV trong máu dưới ngưỡng 10^4 copies/mL cho thấy việc đo tải lượng BKV trong nước tiểu nên được thực hiện trong quá trình theo dõi BN sau ghép. Mặt khác, để tăng hiệu quả chẩn đoán sớm BKVN, việc kết hợp phân tích tải lượng BKV đồng thời cả trong máu và nước tiểu là cần thiết. Từ đó, hạn chế bỏ sót hoặc chẩn đoán muộn BKVN và cho phép can thiệp điều trị kịp thời. Đây cũng là cơ sở để chúng tôi lựa chọn đối tượng người bệnh để can thiệp điều trị.

KẾT LUẬN

Tải lượng của BKV được xác định bằng phương pháp Real-time PCR trong máu với ngưỡng $1,3 \times 10^4$ copies/mL và trong nước tiểu với ngưỡng $1,5 \times$

10^6 copies/mL có giá trị tiên đoán sự xuất hiện của BKVN ở BN sau ghép thận với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 81,8%, 87,1% và 90,9%, 67,9%. Tải lượng BKV trong máu có giá trị tiên đoán BKVN tốt hơn so với trong nước tiểu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, et al. BK virus nephropathy in kidney transplantation: A state-of-the-art review. *Viruses*. 2022; 14(8).
2. Funahashi Y. BK virus-associated nephropathy after renal transplantation. *Pathogens*. 2021; 10(2).
3. Toan PQ, Bao Quyen LT, Thu Hang DT, et al. Identification of BK virus genotypes in recipients of renal transplant in Vietnam. *Transplant Proc*. 2019; 51(8):2683-2688.
4. Hirsch HH, Randhawa PS, Practice AST. Infectious diseases community of BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9):e13528.
5. Nguyễn Anh Thư. Tình trạng nhiễm virus BK ở bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022; 160(12v2): 180-189.

6. Jacobi J, Prignitz A, Büttner M, et al. BK viremia and polyomavirus nephropathy in 352 kidney transplants; risk factors and potential role of mTOR inhibition. *BMC Nephrol.* 2013; 14:207.
7. Fallatah N. Immune responses to BK polyomavirus in healthy donors and renal transplant recipients. The University of Liverpool (United Kingdom). 2021.
8. Huang G, Chen WF, Wang CX, et al. Noninvasive tool for the diagnosis of polyomavirus BK-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 75(3):292-7.
9. Nankivell BJ, Renthawa J, Jeoffreys N, et al. Clinical utility of urinary cytology to detect BK viral nephropathy. *Transplantation.* 2015; 99(8):1715-1722.
10. Skulratanasak P, Mahamongkhonsawata J, Chayakulkeereeb M, et al. BK Virus infection in Thai kidney transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2018; 50(4):1077-1079.

**ĐẶC ĐIỂM TUẦN HOÀN BÀNG HỆ TRÊN CT MẠCH NÃO ĐA PHA Ở
BỆNH NHÂN ĐỘT QUY NHỒI MÁU NÃO CẤP
ĐIỀU TRỊ TIÊU SỢI HUYẾT ĐƯỜNG TĨNH MẠCH**

Phạm Quốc Huy¹, Kiều Văn Khương¹, Nguyễn Đăng Hải^{1}
Đỗ Đức Thuận¹, Lê Văn Quyết², Nguyễn Thị Thu Hà³, Lương Công Thức¹
Lê Đình Tuấn¹, Đặng Văn Ba¹, Nguyễn Tiến Sơn¹, Nguyễn Thành Bắc¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá khả năng dự đoán kết quả hồi phục sau tiêu sợi huyết ở bệnh nhân (BN) đột quy nhồi máu não (ĐQNMN) cấp trên CT mạch não đa pha. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang trên 29 BN ĐQNMN cấp, đánh giá tuần hoàn bàng hệ trên CT mạch não đa pha và điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $67,6 \pm 11,7$ năm, tỷ lệ nhóm tuổi 60 - 79 cao nhất (72,5%), tỷ lệ nhóm tuổi < 40 thấp nhất: 3,4%, tỷ lệ nam là 66,0%. NIHSS giảm ≥ 4 ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ và điểm-mRS ≤ 1 lúc ra viện có tuần hoàn bàng hệ mức tốt đều cao hơn so với nhóm có tuần hoàn bàng hệ trung bình lần lượt là 62,1%; 72,4% và 58,6% so với 13,7%; 13,7% và 10,3%. Diện tích dưới đường cong AUC của điểm tuần hoàn bàng hệ dự đoán khả năng hồi phục tốt ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ sau điều trị alteplase tĩnh mạch và điểm mRS khi ra viện, đều < 0,6. **Kết luận:** Tuần hoàn bàng hệ trên CT mạch não đa pha có thể dự đoán kết quả hồi phục cho điều trị tiêu sợi huyết ở BN ĐQNMN cấp. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn.

Từ khóa: Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch; CT mạch não đa pha; Đột quy nhồi máu não cấp.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

³Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Đăng Hải (bsntndhai@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 20/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.733>

SOME FEATURES OF COLLATERALS ON MULTIPHASE CT ANGIOGRAPHY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH THROMBOLYTIC THERAPY

Abstract

Objectives: To evaluate the prediction of clinical outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke on multiphase CT angiography. **Methods:** A retrospective, cross-sectional study on 29 patients with acute cerebral infarction; all patients underwent multiphase CT angiography and intravenous thrombolysis treatment. **Results:** The mean age of patients was 67.6 ± 11.7 years, the age group 60 - 79 accounted for the highest rate (72.5%), and the age group < 40 accounted for the lowest rate (3.4%). The percentage of males was 66.0%. The ratio of the group with good collateral was higher than that in the group with mediate collateral in both NIHSS decreased by ≥ 4 at 1 hour and 24 hours and mRS scores $mRS \leq 1$ at discharge (62.1%; 72.4%; and 58.6% versus 13.7%; 13.7%; and 10.3%, respectively), poor collateral: 0%. The AUC of the collateral predicted clinical outcomes at 1 hour and 24 hours after intravenous alteplase treatment and the mRS score at discharge was < 0.6 . **Conclusion:** The collateral on multiphase CT angiography predicts the outcome of thrombolytic treatment in patients with acute ischemic stroke. The ability to predict clinical outcomes is modest, more studies are needed.

Keywords: Venous thrombolysis; Multiphase CT angiography; Acute ischemic stroke.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị giai đoạn tối cấp ĐQNMN hiện nay có 2 phương pháp chính: Tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch và tái thông đường động mạch. Điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch bằng Alteplase (một yếu tố hoạt hóa plasminogen tái tổ hợp) là điều trị chuẩn cho ĐQNMN cấp trong vòng 4,5 giờ kể từ khi có các triệu chứng khởi phát [1]. Tuần hoàn

bằng hệ (collaterals) đã được chứng minh là có vai trò quan trọng trong việc tái tưới máu ở BN ĐQNMN cấp do nguyên nhân tắc mạch não lớn và khả năng dự đoán kết quả điều trị [2]. Không được bằng hệ hóa (non-collateralized) ở mô não sẽ nhanh chóng làm tổn thương mô và hình thành lõi của vùng nhồi máu, ngược lại nếu được bằng hệ hoá xung quanh mô

não vùng bán ảnh thì lại có thể tạm thời cứu được vùng nhu mô khối tình trạng nhồi máu [3]. Có nhiều thang điểm đánh giá bàng hệ đã được công bố cho hệ động mạch não giữa, tuy nhiên mỗi phương pháp lại có cách đánh giá tương đối khác nhau. Hiện tại vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng về đánh giá tuần hoàn bàng hệ trên CTA. Trong đó cách đánh giá của tác giả: Bijoy K Menon trên CTA [4] là phương pháp được áp dụng tương đối rộng rãi và thuận tiện đánh giá, hứa hẹn có thể giúp dự đoán kết cục lâm sàng. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *BN nhồi máu não cấp được chụp CTA não trước khi dùng thuốc tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch, và đánh giá các đặc điểm của tuần hoàn bàng hệ và mối liên quan với kết cục lâm sàng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

29 BN được chẩn đoán ĐQNMN cấp và điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch điều trị tại Khoa Đột quy, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8 - 10/2019 - 4/2020.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Tiêu chuẩn lâm sàng theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới về đột

quy não [5]; Tuổi từ 18 - 80; Đủ tiêu chuẩn và được điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế; BN được chụp cắt lớp vi tính mạch máu não (CTA) trước khi điều trị tiêu sợi huyết đường tĩnh mạch

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

Các BN không rõ ràng hình ảnh học đa pha trên CTA hoặc các BN cần dùng điều trị tiêu sợi huyết do bất kỳ một nguyên nhân nào.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Phương tiện nghiên cứu:* Sử dụng máy Brivo CT 64 dây (hãng Philips) đặt tại Khoa chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Quân y 103. Chụp theo phương pháp cắt lớp song song với đường chuẩn lỗ tai - đuôi mắt.

** Kỹ thuật chụp CTA:*

- Quy trình chụp CTA và đánh giá tuần hoàn bàng hệ: BN được thực quy trình chụp CTA ngay sau khi đánh giá lâm sàng BN có đủ điều kiện chụp CTA và có thể dùng alteplase tĩnh mạch.

- Chụp CTA: Chụp CLVT được thực hiện trên máy CT 64 dây (hãng Philips Medical Systems, Hà Lan). Các thông số cụ thể như sau:

Chụp CLVT mạch máu não được thực hiện theo quy trình chụp 3 pha; Sử

dụng thuốc cản quang Omnipaque 300mg I/mL, liều 100mL, tốc độ bơm 3,5 mL/giây. Tiêm thuốc thực hiện trên máy bơm MEDRAD Salient (hãng Bayer) qua đường truyền tĩnh mạch khuỷu tay phải. Sử dụng kim lùn 20G. Các thông số chụp CLVT mạch máu: Độ dày lớp cắt 5mm, pitch 1; Điện áp 120kV, 250mAs.



- Pha 1: Chụp từ quai động mạch chủ đến vòm sọ. Thời điểm chụp sau khi bơm thuốc 25 giây.

- Pha 2: Chụp từ nền sọ đến vòm sọ. Thời điểm chụp sau khi bơm thuốc 50 giây.

- Pha 3: Chụp từ nền sọ đến vòm sọ. Thời điểm chụp sau khi bơm thuốc 80 giây.

Quan sát ảnh ở cửa sổ nhu mô não: L 45 HU, W 90 HU. Tái tạo hình ảnh lớp cắt ngang, độ dày lớp cắt 1mm, khoảng cách các lát 1mm. Tái tạo MIP (maximum intensity project).

* *Phương pháp đánh giá tuần hoàn bàng hệ:*

- Đánh giá tuần hoàn bàng hệ trên CLVT đa pha theo tác giả Mennon [4]:

Tuần hoàn bàng hệ được chia 6 điểm từ 0 - 5. 0 - 1: Ít bàng hệ. 2 - 3: Trung bình. 4 - 5: Bàng hệ tốt.

+ Độ 0: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, không thấy mạch máu trong khu vực ở tất cả các pha.

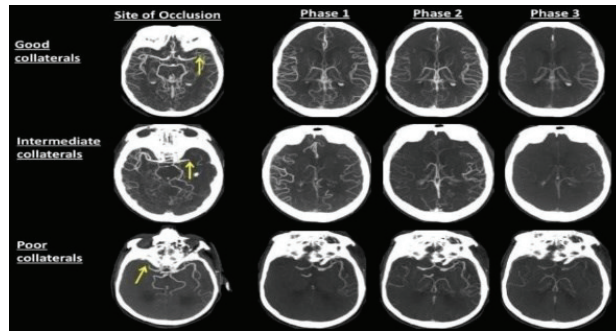
+ Độ 1: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, chỉ thấy rất ít mạch trong vùng mạch tắc trên pha nào đó.

+ Độ 2: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, mạch máu ngoài vi vùng tắc xuất hiện chậm và giảm kích thước và giảm vùng phân bố trên 2 pha hoặc xuất hiện chậm trên 1 pha và vài vùng không có mạch.

+ Độ 3: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, mạch máu vùng ngoài vi vùng tắc xuất hiện chậm trên 2 pha nhưng kích thước mạch và vùng mạch bình thường hoặc là xuất hiện chậm trên 1 pha và giảm kích thước và số lượng mạch trong vùng tắc.

+ Độ 4: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, mạch máu vùng ngoài vi vùng tắc xuất hiện chậm trên 1 pha nhưng kích thước và vùng phân bố mạch bình thường.

+ Độ 5: Khi so sánh với bán cầu đối bên không có triệu chứng, mạch máu không xuất hiện chậm, kích thước và vùng mạch cung cấp tăng hoặc bình thường.



Hình 3. Đánh giá tuần hoàn bàng hệ trên CT angiography [4].

* *Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. So sánh 2 giá trị trung bình bằng trắc nghiệm student T-test. Sử dụng đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong AUC, tìm độ nhạy độ đặc hiệu, điểm cắt về giá trị dự báo của các biến liên tục, chọn biến có diện tích dưới đường cong lớn nhất là biến có giá trị nhất cho tiên lượng hồi phục, với giá

trị $AUC \geq 0,8$ được xem là giá trị tốt cho chẩn đoán, khi $AUC < 0,6$ là không có giá trị.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Quân y 103 số 231B, ngày 15 tháng 11 năm 2021. Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới tính.

	Chỉ tiêu	Số lượng (n = 29)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)	< 40	1	3,4
	40 - 59	5	17,2
	60 - 79	21	72,5
	≥ 80	2	6,9
	Trung bình	67,6 \pm 11,7	
Giới tính	Nam	19	66,0
	Nữ	10	34,0

Tỷ lệ nhóm tuổi 60 - 79 cao nhất (72,5%), tỷ lệ nhóm tuổi < 40 thấp nhất: 3,4%, tuổi trung bình là: 67,6 \pm 11,7, chủ yếu BN là nam (66,0%).

Bảng 2. Đặc điểm hình ảnh trên CTA.

Chỉ tiêu	Số lượng (n = 29)	Tỷ lệ (%)
Vị trí tắc		
Não giữa	5	17,2
Cảnh trong	0	0,0
Nhiều tầng	1	3,4
Mức tuần hoàn bàng hệ		
Tốt	24	82,8
Trung bình	5	17,2
Kém	0	0,0

Tỷ lệ tắc động mạch não giữa là 17,2%, tắc nhiều tầng: 3,4%. Tỷ lệ tuần hoàn bàng hệ tốt và trung bình lần lượt: 82,8% và 17,2%.

Bảng 3. Mối liên quan mức giảm điểm NIHSS ≥ 4 điểm, < 4 điểm ở thời điểm 1 giờ, 24 giờ sau điều trị tiêu sợi huyết, điểm mRS lúc ra viện và tuần hoàn bàng hệ.

Tuần hoàn bàng hệ	NIHSS giảm ≥ 4		NIHSS giảm < 4		mRS ≤ 1	mRS > 1
	n (%)		n (%)		n (%)	n (%)
	1 giờ	24 giờ	1 giờ	24 giờ	Ra viện	
Tốt	18 (62,1)	21 (72,4)	6 (20,6)	3 (10,3)	17 (58,6)	7 (24,1)
Trung bình	4 (13,7)	4 (13,7)	1 (3,4)	1 (3,4)	3 (10,3)	2 (6,8)
Kém	0	0	0	0	0	0

Cải thiện lâm sàng tốt với NIHSS giảm ≥ 4 ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ và điểm mRS ≤ 1 lúc ra viện có tuần hoàn bàng hệ mức tốt đều cao hơn so với nhóm có tuần hoàn bàng hệ trung bình lần lượt: 62,1%; 72,4% và 58,6% so với 13,7%; 13,7% và 10,3%. Tuần hoàn bàng hệ kém chiếm tỷ lệ 0%.

Bảng 4. Diện tích dưới đường cong AUC của điểm tuần hoàn bàng hệ trong dự đoán mức độ hồi phục lâm sàng.

	Diện tích	p
Nhóm NIHSS 1 giờ giảm ≥ 4	0,519	0,878
Nhóm NIHSS 24 giờ giảm ≥ 4	0,455	0,776
Nhóm mRS ra viện ≤ 1	0,536	0,759

Diện tích dưới đường cong AUC của điểm tuần hoàn bàng hệ dự đoán khả năng hồi phục tốt ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ sau điều trị alteplase tĩnh mạch và điểm mRS khi ra viện còn khá hạn chế.

BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $67,6 \pm 11,7$ tuổi, tỷ lệ nhóm tuổi 60 - 79 cao nhất: 72,5%, tỷ lệ nhóm tuổi < 40 thấp nhất: 3,4%. Theo y văn, tỷ lệ đột quy não tăng dần theo tuổi, tại các nước có dân số ngày càng già đi, làm cho tuổi trung bình trong các nghiên cứu tại những nước này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu ở các nước đang phát triển [6]. Như vậy, nhìn chung có sự gia tăng theo tuổi của đột quy não và độ tuổi trung bình ≥ 60 .

Tỷ lệ về giới trong nghiên cứu: Trong số 29 BN, tỷ lệ nam cao hơn nữ: 66,0% so với 34,0%. Tỷ lệ nam giới/nữ giới theo nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu trước đây của Nguyễn Huy Thắng năm 2012 (nam: 53,3%, nữ: 46,7%), Mai Duy Tôn 2012:

tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1 (nam 54,54%, nữ: 45,46%) [7]. Trong nghiên cứu của Menon và Maas B tỷ lệ nam/nữ lần lượt là: 49,7%/50,3% và 44%/56% [4, 8], sự khác biệt về tỷ lệ giới tính này có thể do thay đổi cơ cấu thu dung trong đợt dịch COVID-19 và khác biệt về cỡ mẫu nghiên cứu.

Điểm NIHSS là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong điều trị rtPA đường tĩnh mạch, cải thiện lâm sàng với thang điểm NIHSS giảm từ 4 trở lên được tính là cải thiện tốt [9]. Hiện tại, có nhiều thang điểm đánh giá tuần hoàn bàng hệ khác nhau, trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng theo thang điểm của Menon. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tắc động mạch não giữa là 17,2%; tắc động mạch cảnh trong 0,0%; tắc đa tầng 3,4%, kết quả này thấp hơn so với các nghiên cứu trước

đây. Nghiên cứu của Menon ở 147 BN ĐQNMN khởi phát trong vòng 12 giờ đầu cho thấy tỷ lệ tắc động mạch cảnh trong là 4%; động mạch não giữa đoạn M1 40,8%; động mạch não giữa đoạn M2 14,2%; động mạch não trước 2%, động mạch đoạn xa 16,3% và không tắc mạch 22,4%. [4]. Theo Nakashima, tỷ lệ tắc động mạch não giữa hoặc động mạch cảnh trong trong dân số điều trị rtPA đường tĩnh mạch lên đến 65% [10]. Cũng từ bảng 2, tỷ lệ tuần hoàn bàng hệ tốt và trung bình lượt là 82,2% và 17,8%, BN có tuần hoàn bàng hệ ở mức kém là 0%. Mặc dù trong 29 BN nghiên cứu của chúng tôi có 5 BN tắc động mạch não giữa và 1 BN tắc đa tầng (động mạch cảnh trong và động mạch não giữa), tuy nhiên đều có tuần hoàn bàng hệ mức tốt.

Chúng tôi nhận thấy NIHSS giảm ≥ 4 trong nhóm có kết quả tuần hoàn bàng hệ mức tốt ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ và điểm mRS ≤ 1 lúc ra viện đều cao hơn so với nhóm có tuần hoàn bàng hệ trung bình lần lượt là 62,1%; 72,4% và 58,6% so với 13,7%; 13,7% và 10,3%. Tuần hoàn bàng hệ kém chiếm tỷ lệ 0% (Bảng 3). Kết quả hồi phục theo điểm NIHSS trong nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với các nghiên cứu trước đây: Nghiên cứu của Nguyễn Huy Thắng, Mai Duy Tôn, với mức điểm NIHSS

trung bình sau 24 giờ tương đương 4 điểm, và tỷ lệ BN có NIHSS giảm từ 4 điểm trở lên chiếm lần lượt là 60% và 72,7% [7, 11]. Trong nghiên cứu của Menon, 38,1% BN có cải thiện điểm NIHSS (giảm trên 50% so với trước điều trị) và 60,5% BN điểm mRS ở ngày 90 trong khoảng 0 - 2. Vì trong nghiên cứu của Menon các BN đưa vào nghiên cứu có đầy đủ các nhóm điều trị: Alteplase tĩnh mạch, alteplase động mạch, lấy huyết khối cơ học và điều trị chuẩn thường quy [4]. Như vậy, đối với nhóm BN nghiên cứu của chúng tôi sau khi dùng thuốc alteplase đường tĩnh mạch thì đều có cải thiện tốt ở tất cả các thời điểm: 1 giờ sau điều trị, 1 ngày sau điều trị và khi ra viện và chủ yếu quan sát thấy ở nhóm có tuần hoàn bàng hệ tốt trên CTA trước khi được điều trị tiêu sợi huyết.

Chúng tôi đánh giá diện tích dưới đường cong AUC của điểm tuần hoàn bàng hệ (theo phương pháp CT mạch não đa pha của Menon) dự đoán khả năng hồi phục ở thời điểm 1 giờ và 24 giờ sau điều trị alteplase tĩnh mạch và điểm mRS khi ra viện, đều $< 0,6$, như vậy khả năng dự đoán kết quả còn khá khiêm tốn. Kết quả cũng khá phù hợp với kết quả của của các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu so sánh 5 biện pháp đánh giá tuần hoàn bàng hệ: đối với các BN có tắc động mạch não giữa

đoạn M1, có 108 BN trong đó có 39,8% có kết quả điều trị tốt với kỹ thuật lấy huyết khối. Tuy nhiên, khi đánh giá diện tích dưới đường cong ROC của Maas, Miteff, Tan, ASITN/SIR và Menon (mCTA) lần lượt là 0,60 (0,51 - 0,70), 0,60 (0,52 - 0,68), 0,61 (0,51 - 0,70), 0,59 (0,49 - 0,70) và 0,61 (0,50 - 0,71) cho thấy khả năng dự đoán kết cục điều trị BN ĐQNMN cấp là khá khiêm tốn [12]. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là cỡ mẫu còn nhỏ, chưa phân nhóm đầy đủ vào các nhóm có tắc động mạch não lớn và không tắc động mạch não lớn và chưa theo dõi đánh giá kết quả điều trị BN ở ngày 90. Cần thêm các nghiên cứu để đưa ra kết luận vững chắc hơn.

KẾT LUẬN

Tuần hoàn bàng hệ trên CT mạch não đa pha có thể gợi ý kết quả hồi phục cho điều trị tiêu sợi huyết ở BN ĐQNMN cấp, tuy nhiên còn hạn chế, cần có thêm các nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49(3):e46-e110.

2. Pham M, Bendszus M. Facing time in ischemic stroke: An alternative hypothesis for collateral failure. *Clin Neuroradiol*. 2016; 26(2):141-151.

3. Goyal M, Menon BK, Derdeyn CP. Perfusion imaging in acute ischemic stroke: Let us improve the science before changing clinical practice. *Radiology*. 2013; 266(1):16-21.

4. Menon BK, d'Estes CD, Qazi EM, Almekhlafi M, Hahn L, Demchuk AM, et al. Multiphase CT Angiography: A new tool for the imaging triage of patients with acute ischemic stroke. *Radiology*. 2015; 275(2):510-520.

5. WHO. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1988; 41(2):105-114.

6. Muntner P. GE, Klag M. J. and Coresh J. Trends in stroke prevalence between 1973 and 1991 in the US population 25 to 74 years of age. *Stroke*. 2002; 33:1209-1213.

7. Mai Duy Tôn. Đánh giá hiệu quả điều trị ĐQNMN cấp trong vòng 3 giờ đầu bằng thuốc tiêu huyết khối đường tĩnh mạch alteplase liều thấp. *Luận văn Tiến sĩ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội. 2012.

8. Maas MB, Lev MH, Ay H, Singhal AB, Greer DM, Smith WS, et al. Collateral vessels on CT angiography predict outcome in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2009; 40(9):3001-3005.

9. Wilterdink JL BB, Adams HP. Effect of prior aspirin use on stroke severity in the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Stroke*. 2001; 32(12):2836-2840.

10. Nakashima TTK, Koga M, Matsuoka H, Nagatsuka K, Takada T, et al. Arterial occlusion sites on magnetic resonance angiography influence the efficacy of intravenous low-dose (0.6 mg/kg) alteplase therapy for ischaemic stroke. *International Journal of Stroke*:

Official Journal of the International Stroke Society. 2009; 4:425-431.

11. Thắng NH. Điều trị thuốc tiêu sợi huyết rtPA đường tĩnh mạch trên BN nhồi máu não cấp trong 3 giờ đầu. *Luận văn Tiến sĩ Y học*. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Hồ Chí Minh. 2012.

12. Seker F, Pereira-Zimmermann B, Pfaff J, Purrucker J, Gumbinger C, Schönenberger S, et al. Collateral Scores in Acute Ischemic Stroke: A retrospective study assessing the suitability of collateral scores as standalone predictors of clinical outcome. *Clinical Neuroradiology*. 2019.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM TỤY CẤP DO TĂNG TRIGLYCERIDE

Lại Bá Thành¹, Hồ Chí Thanh^{1}, Nguyễn Huy Thông¹***Tóm tắt**

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị viêm tụy cấp (VTC) do tăng triglyceride (TG). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu mô tả cắt ngang trên 95 bệnh nhân (BN) VTC do tăng TG tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 10/2023. BN được điều trị VTC theo WSES (2019), điều trị hạ TG máu bằng chuyển đổi huyết tương (PEX) và insulin truyền tĩnh mạch (ITTM). **Kết quả:** Điều trị bằng PEX là 22,1%; bằng ITTM là 77,9%. Các biện pháp khác gồm hồi sức hô hấp (6,31%), hồi sức tim mạch (7,36%), dẫn lưu dịch ổ bụng (66,31%), phẫu thuật (5,26%). Thời gian điều trị trung bình là $9,7 \pm 6,67$ ngày, biến chứng là 8,42%. Kết quả điều trị tốt (62,10%), trung bình (34,74%), kém (3,16%). Kết quả hạ TG giữa hai phương pháp PEX và ITTM là như nhau, với $p > 0,05$, kết quả điều trị giữa hai phương pháp không khác biệt với $p > 0,05$. **Kết luận:** Điều trị VTC do tăng TG bằng insulin truyền tĩnh mạch là an toàn và cho kết quả tương tự như chuyển đổi huyết tương, tuy nhiên, cần nghiên cứu cỡ mẫu lớn để đánh giá hiệu quả của phương pháp.

Từ khóa: Viêm tụy cấp; Tăng triglyceride; Insulin truyền tĩnh mạch; Chuyển đổi huyết tương.

THE TREATMENT OUTCOMES OF
HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED ACUTE PANCREATITIS**Abstract**

Objectives: To evaluate the treatment outcomes of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. **Methods:** A retrospective, prospective, and cross-sectional descriptive study was conducted on 95 patients with acute pancreatitis due to increased triglycerides at Military Hospital 103, from January 2021 to October 2023. Patients were treated for acute pancreatitis according to WSES 2019,

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 08/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.667>

and hypotriglyceridemia with plasma exchange (PEX) and intravenous insulin. **Results:** The PEX group was 22.1%; the intravenous insulin group was 77.89%. Other measures included respiratory resuscitation at 6.31%, cardiovascular resuscitation at 7.36%, abdominal fluid drainage at 66.31%, and surgery at 5.26%. The average treatment day was 9.7 ± 6.67 ; the complication rate was 8.42%. The treatment of good results was 62.10%, medium was 34.74%, and poor was 3.16%. The results of lowering TG between the two methods, PEX and intravenous insulin, were the same, with $p > 0.05$; the treatment results between the two methods were not different, with $p > 0.05$. **Conclusion:** Treatment of acute pancreatitis due to increased triglyceride with intravenous insulin infusion is safe and has similar results to plasma conversion; however, a large sample size study is needed to evaluate the effectiveness of the method.

Keywords: Acute pancreatitis; Hypertriglyceridemia; Intravenous insulin; plasma exchange

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp là bệnh phổ biến, do nhiều nguyên nhân trong đó tăng TG trong máu được xem là nguyên nhân đứng thứ ba sau rượu và sỏi đường mật; khi xét nghiệm TG trong máu tăng > 1.000 mg/dL [1]. Triệu chứng VTC do tăng TG tương tự như VTC do các nguyên nhân khác, tuy nhiên, diễn biến bệnh nặng hơn và có nguy cơ suy đa tạng cao hơn [2]. Cấp cứu điều trị VTC do tăng TG máu cũng tương tự như VTC do các nguyên nhân khác, bao gồm điều trị cấp cứu cơ bản như bù dịch tích cực, kiểm soát cơn đau, giảm tiết, hỗ trợ hô hấp, dinh dưỡng và loại bỏ nguyên nhân tăng TG bằng các biện pháp điều trị đặc hiệu bao gồm thay huyết tương (plasma exchange -

PEX) và insulin truyền tĩnh mạch (ITTM), dẫn lưu dịch ổ bụng và phẫu thuật khi có ổ hoại tử nhiễm trùng [3]. Phương pháp thay huyết tương PEX được xem là hiệu quả để hạ TG tuy nhiên giá thành còn cao, không phải lúc nào cũng thực hiện được và tiềm ẩn nhiều nguy cơ biến chứng. Một số tác giả đã trình bày liệu pháp truyền insulin liều cao đường tĩnh mạch để hạ TG máu trong VTC [4]. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh cãi và chưa đi đến thống nhất về quan điểm và phương pháp hạ TG trong VTC [5]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào hạ TG trong điều trị VTC bằng ITTM, do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả điều trị VTC do tăng TG, so sánh kết quả hạ TG bằng ITTM và PEX.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: 95 BN điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 10/2023 được chẩn đoán VTC theo tiêu chuẩn Atlanta (2012) [6]. Xét nghiệm sinh hóa máu, TG > 11,3 mmol/L (> 1.000 mg/dL) [1, 2]. Tuổi \geq 18, đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: VTC do các nguyên nhân khác như sỏi đường mật, chấn thương, sau mổ, do rượu; VTC ở BN đang mang thai; đã được điều trị ở tuyến trước bằng PEX hoặc các phương pháp khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp điều trị*:

- Phương pháp điều trị hạ TG:

Nhóm 1: BN VTC do tăng TG (TG > 11,3 mmol/L) có chỉ định PEX [1], được điều trị hạ TG bằng PEX. Sau mỗi lần điều trị bằng PEX, đánh giá lại TG, nếu vẫn cao > 11,3 mmol/L thì có chỉ định PEX tiếp lần sau, mỗi ngày tối đa thực hiện 1 lần PEX.

Nhóm 2: BN VTC do tăng TG (TG > 11,3 mmol/L) có chỉ định PEX nhưng không thực hiện được do các lý do khách quan (không có máy), được điều trị hạ TG bằng ITTM.

Phác đồ điều trị ITTM theo Song X [4], Tamez-Pérez và CS [7] liều

0,1 đơn vị/kg/giờ, pha với dung dịch glucose 10% + 1g kali clorid, kiểm soát đường máu và TG 12 giờ/lần, dừng truyền insulin khi TG < 500 mg/dL (5,7 mmol/L).

- Các phương pháp điều trị khác:

Hồi sức: Hồi sức hô hấp, hồi sức tim mạch, thận nhân tạo.

Nội khoa: Kháng sinh, bù dịch, điện giải, giảm tiết, hạ men tụy.

Dẫn lưu dịch ổ bụng.

Phẫu thuật lấy tổ chức hoại tử, làm sạch ổ bụng.

- Đánh giá kết quả điều trị:

Tốt: Khỏi hoàn toàn, không còn triệu chứng, ra viện.

Trung bình: Sau điều trị còn một số triệu chứng nhưng nhẹ và tự hồi phục, có các biến chứng nhẹ nhưng có thể hồi phục.

Kém: Có các tai biến, biến chứng nặng trong quá trình điều trị, không hồi phục hoặc điều trị dai dẳng, nặng xin về, tử vong.

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua số 182/CNChT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 11 năm 2022. Mọi thông tin của người bệnh chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu, không vì mục đích khác. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu này.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm BN lúc nhập viện.

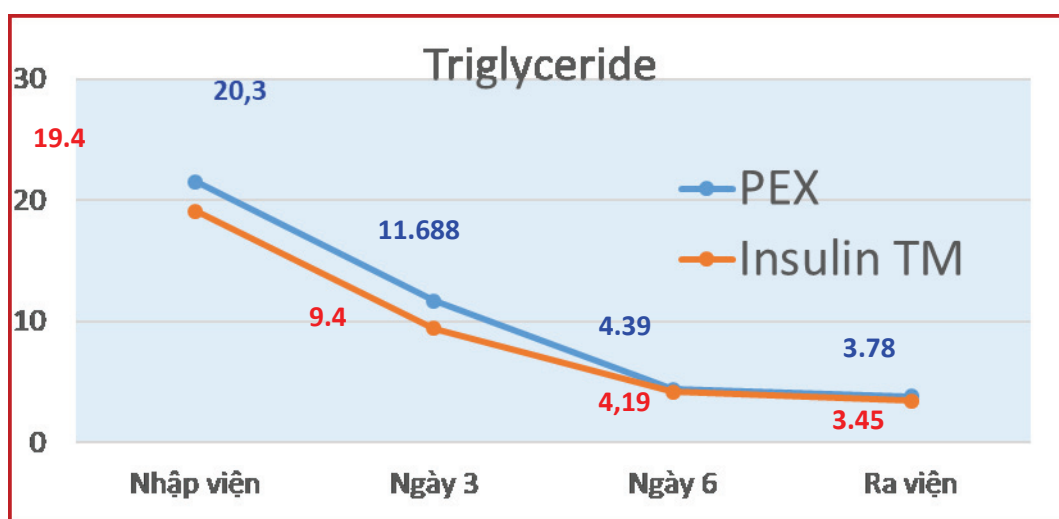
Chỉ tiêu	Chung ($\bar{X} \pm SD$)	PEX (n = 21) ($\bar{X} \pm SD$)	ITTM (n = 74) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Giới tính (nam/nữ)	77/18 (4,28)	17/4 (4,25)	60/14 (4,29)	0,393
Tuổi (năm) (Min - Max)	42,8 ± 10,87 (21 - 69)	39,9 ± 10,23 (23 - 63)	42,3 ± 11,04 (21 - 69)	0,342
BMI (kg/m ²) (Min - Max)	24,6 ± 1,53 (17,3 - 29,7)	25,1 ± 1,51 (20,6 - 29,3)	24,4 ± 1,54 (17,3 - 29,7)	0,229
TG (mmol/L) (Min - Max)	19,6 ± 7,54 (11,3 - 30,8)	20,3 ± 7,47 (12,9 - 30,8)	19,4 ± 7,59 (11,3 - 29,7)	0,470
Amylase (U/L) (Min - Max)	847 ± 2015 (190 - 3869)	923,9 ± 2243 (190 - 3869)	812,8 ± 1955 (234 - 1194)	
Lipase (U/L) (Min - Max)	1634 ± 1895 (255 - 3500)	1563 ± 1992 (260 - 3500)	1675 ± 1885 (255 - 3215)	
Cholesterol (mmol/L) (Min - Max)	15,8 ± 7,75 (3,9 - 34,85)	16,2 ± 10,25 (5,7 - 34,8)	15,6 ± 7,55 (3,9 - 29,8)	0,237
Glucose (mmol/L) (Min - Max)	9,5 ± 7,24 (5,5 - 29,3)	11,4 ± 7,25 (5,7 - 29,3)	9,2 ± 7,23 (5,5 - 28,6)	0,645
Ure (mmol/L) (Min - Max)	7,2 ± 2,55 (3,4 - 19,7)	7,3 ± 2,48 (3,4 - 18,1)	7,2 ± 2,57 (3,4 - 19,7)	0,865
Creatinine (umol/L) (Min - Max)	115,6 ± 55,7 (34 - 265)	112,5 ± 54,5 (34 - 224)	116,8 ± 55,9 (41 - 265)	0,726
Calci (mmol/L) (Min - Max)	2,1 ± 0,41 (1,04 - 2,65)	2,06 ± 0,45 (1,5 - 2,65)	2,12 ± 0,40 (1,04 - 2,55)	0,512
Bạch cầu (G/L) (Min - Max)	13,5 ± 7,61 (7,2 - 25,8)	13,6 ± 7,23 (7,8 - 22,5)	13,4 ± 9,15 (7,2 - 25,8)	0,458
CRP(mmol/L) (Min - Max)	155,8 ± 125,6 (2,4 - 386)	135,1 ± 95,3 (2,5 - 289)	162,4 ± 129,3 (2,4 - 386)	

Có 21 ca được điều trị bằng PEX (22,1%), 74 ca được dùng ITTM (77,9%). So sánh các chỉ số đặc điểm BN, các xét nghiệm lúc nhập viện không khác biệt giữa hai nhóm PEX và ITTM với $p > 0,05$.

Bảng 2. Các phương pháp điều trị.

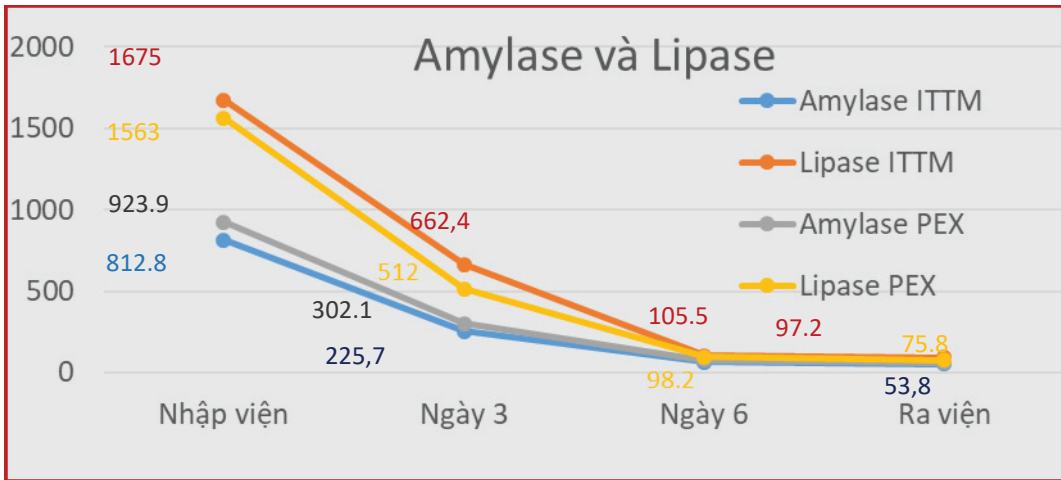
Phương pháp	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Insulin truyền tĩnh mạch	29	30,53
Insulin truyền tĩnh mạch + dẫn lưu ổ bụng	45	47,36
PEX	3	3,16
PEX + dẫn lưu ổ bụng	13	13,68
PEX + dẫn lưu ổ bụng + phẫu thuật	5	5,26
Tổng	95	100

Có 6 ca thở máy (6,31%), 7 ca phải dùng thuốc vận mạch (7,37%), dẫn lưu ổ bụng 63 ca (66,31%) và phẫu thuật 5 ca (5,26%).



Biểu đồ 1. Kết quả hạ TG.

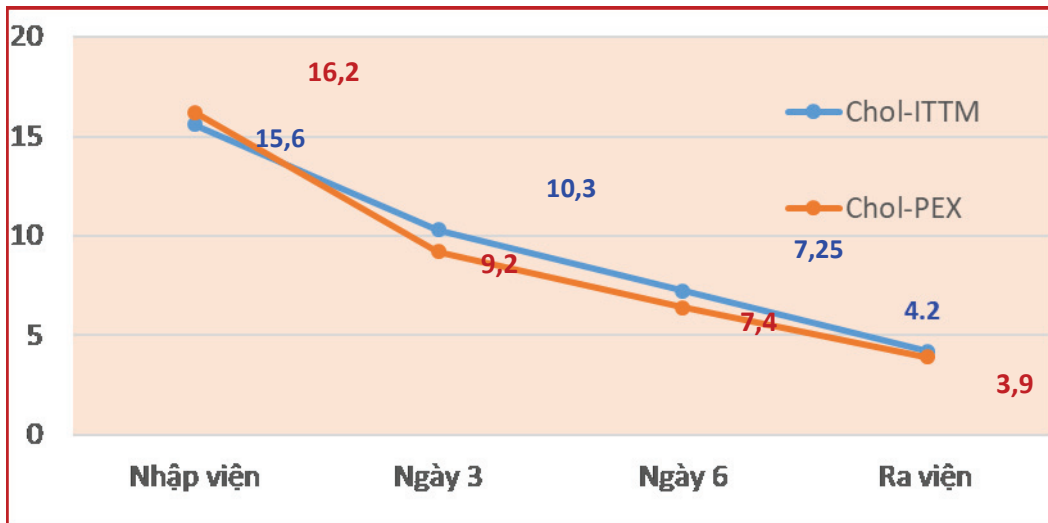
Giữa hai nhóm điều trị bằng PEX và điều trị bằng ITTM không khác biệt với $p > 0,05$ ($p = 0,324$).



Biểu đồ 2. Kết quả hạ amylase và lipase máu.

Không có khác biệt giữa hai nhóm PEX và ITTM với $p > 0,05$.

* *Kết quả hạ Cholesterol máu:*



Biểu đồ 3. Kết quả hạ Cholesterol máu.

Kết quả hạ cholesterol máu giữa nhóm PEX và ITTM không khác biệt với $p > 0,05$ ($p = 0,564$).

Bảng 3. Kết quả hồi phục sớm.

Triệu chứng hồi phục sớm	$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Nhịn ăn, (ngày)	2,4 ± 1,15	1 - 8
Dùng kháng sinh (ngày)	9,1 ± 4,15	2 - 30
Thuốc giảm tiết (ngày)	8,2 ± 2,8	2 - 14
Dịch truyền/24 giờ (mL)	3,655 ± 820,6	2000 - 6000
Ngày điều trị (ngày)	9,7 ± 6,67	3 - 49

Ngày điều trị trung bình $9,7 \pm 6,67$ ngày, sớm nhất là 3 ngày, lâu nhất 49 ngày.

Bảng 4. Tai biến, biến chứng và kết quả điều trị.

Biến chứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Kết quả	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sốc phản vệ trong lọc máu	2	2,11	Tốt	59	62,10
Viêm phổi	1	1,05			
Nhiễm khuẩn chân catheter	1	1,05	Trung bình	33	34,74
Nhiễm khuẩn vết mổ	1	1,05			
Suy mòn suy kiệt	1	1,05	Kém	3	3,16
Suy đa tạng	2	2,11			
Tổng	8	8,42	Tổng	95	100

8 ca tai biến và biến chứng (8,42%). Kết quả kém 3 BN gồm 2 ca suy đa tạng, hôn mê, xin về, ngày thứ 4 và 17 của bệnh; 1 ca suy mòn - suy kiệt nặng, xin ra viện ngày thứ 20 sau phẫu thuật.

Bảng 5. So sánh kết quả điều trị giữa PEX và ITTM.

Kết quả	PEX (n = 21)	ITTM (n = 74)	Số BN	p
Tốt	15	44	59	0,256
Trung bình	5	28	33	
Kém	1	2	3	
Tổng	21	74	95	

Kém 3 BN gồm 1 ca PEX, 2 ca ITTM, không có sự khác biệt giữa hai nhóm PEX và ITTM với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm bệnh nhân

95 BN được chẩn đoán VTC do tăng TG, đủ điều kiện được đưa và nghiên cứu, được chia thành hai nhóm: Nhóm được điều trị bằng PEX (21 BN) và nhóm được điều trị bằng ITTM (74 BN). So sánh các chỉ tiêu nghiên cứu ở thời điểm nhập viện không có sự khác biệt với $p > 0,05$ (Bảng 1). Tuổi trung bình là $42,8 \pm 10,87$, tỷ lệ nam/nữ là 4,28, thể trạng BN theo BMI trung bình là $24,6 \pm 1,53 \text{ kg/m}^2$, chỉ số TG trung bình là $19,6 \pm 7,54 \text{ mmol/L}$. Yu S và CS nghiên cứu đối chứng hạ TG giữa nhóm được điều trị bằng PEX và ITTM có TG trung bình ở các nhóm là 23,1 mmol/L và 28,2 mmol/L [5].

2. Hạ triglyceride

TG không gây độc với cơ thể, tuy nhiên, sản phẩm thủy phân của TG là các acid béo độc hại dưới tác dụng của

lipase gây nhiễm độc mỡ (lipotoxicity) dẫn đến VTC và tổn thương các cơ quan do đáp ứng viêm kích hoạt [8]. Điều trị tăng TG bằng ITTM trong VTC do tăng TG được chỉ định trong trường hợp PEX không thể thực hiện vì không có trang bị hoặc người bệnh không dung nạp. Mặt khác, ITTM cũng được chỉ định ở người bệnh VTC do tăng TG có đái tháo đường để làm giảm TG và kiểm soát đường máu [8]. Theo Garg R, có thể giảm 50 - 75% TG trong 2 - 3 ngày đầu dùng ITTM nếu kiểm soát tốt glucose máu [1].

Kết quả hạ TG ở nhóm điều trị bằng PEX và nhóm điều trị bằng ITTM không có sự khác biệt với $p = 0,324$, ngày thứ 3 TG ở nhóm điều trị bằng ITTM giảm rõ rệt còn 9,4 mmol/L so với nhóm PE là 11,68 mmol/L, ngày thứ 6 TG ở nhóm điều trị bằng ITTM còn 4,19 mmol/L (Biểu đồ 1). Yu S nghiên cứu thấy tỷ lệ hạ TG trong

24 giờ đầu ở nhóm điều trị bằng ITTM và nhóm điều trị bằng PEX không có khác biệt với $p > 0,05$ [5]. Kết quả điều trị này phù hợp với các nghiên cứu của Tamez-Pérez HE và CS về hiệu quả của ITTM điều trị tăng TG mức độ nặng trong VTC [7], Jin M và CS nghiên cứu thấy giảm TG trung bình là $75 \pm 14,6\%$ trong 24 giờ đầu dùng ITTM và không có sự khác biệt giữa ITTM và PEX [9].

3. Các biện pháp điều trị khác

95 BN có 6 ca phải thở máy tại ICU (6,31%), 7 ca phải sử dụng thuốc vận mạch (7,37%) (Bảng 2), kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Gia Bình trên 75 BN VTC do tăng TG, tỷ lệ thở máy là 13,3%, dùng thuốc vận mạch là 20% [10]. Chúng tôi có 66,31% BN được dẫn lưu dịch ổ bụng và phẫu thuật 5 ca (5,26%), dẫn lưu dịch ổ bụng đạt mục tiêu kép là giảm được áp lực ổ bụng và giải phóng được lượng dịch viêm, hoại tử tránh hấp thu ngược trở lại làm nặng thêm tình trạng nhiễm độc. Theo Asencio và CS, dẫn lưu ổ bụng giảm áp lực trong ổ bụng nên cần thực hiện sớm ngay khi có dịch [11]. Theo Hội Khoang bụng thế giới (WSACS) khi áp lực ổ bụng > 12 mmHg là xuất hiện các triệu chứng chèn ép khoang nên cần phải giảm áp lực ổ bụng và khi áp lực ổ bụng > 20 mmHg sẽ xuất hiện suy các tạng [12].

4. Hạ men tụy và cholesterol

Đồng thời hạ TG, nồng độ amylase, lipase và cholesterol cũng giảm rõ rệt sau điều trị bằng ITTM và PEX (Biểu đồ 2, 3). So sánh giữa hai nhóm điều trị bằng ITTM và PEX chúng tôi thấy không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Chỉ số amylase và lipase về gần bình thường ở ngày thứ 6 sau điều trị. Nguyễn Gia Bình thấy cùng với TG, cholesterol cũng giảm rõ rệt ở cả hai nhóm PEX và ITTM [10].

5. Kết quả hồi phục sớm

Kết quả hồi phục sớm (Bảng 3), nhịn ăn thời gian trung bình là $2,4 \pm 1,15$ ngày, ngắn nhất là 1 ngày, lâu nhất là 8 ngày, thuốc kháng sinh là $9,1 \pm 4,15$ ngày, thuốc giảm tiết trung bình là $8,2 \pm 2,8$ ngày. Trong tuyên bố đồng thuận của WSES, khuyến cáo những BN hoại tử nhiễm trùng, nên dùng bao gồm cả kháng sinh cho vi khuẩn Gram âm và Gram dương và vi khuẩn kỵ khí [3]. Chúng tôi thường phối hợp hai loại kháng sinh, theo Nguyễn Gia Bình, tỷ lệ phải dùng kháng sinh là 92,9%, trong đó dùng phối hợp hai kháng sinh là 56%, 3 kháng sinh là 24% [10]. Lượng dịch truyền trung bình: $3.655 \pm 820,6$ mL, trong đó có 2 BN phải bù dịch là 6.000 mL, ngày điều trị trung bình là $9,7 \pm 6,67$, ngắn nhất 3 ngày, lâu nhất 49 ngày, phù hợp với nghiên cứu của

Nguyễn Gia Bình là $9,89 \pm 6,49$ ngày [10], BN hồi phục nhanh giảm được ngày nằm viện và chi phí điều trị.

6. Kết quả điều trị

8 BN có biến chứng (8,42%) gồm: 2 ca phản vệ độ 1 trong quá trình lọc máu, điều trị khỏi (2,11%), 1 ca viêm phổi (1,05%), 1 ca nhiễm khuẩn chân catheter tĩnh mạch, 1 ca nhiễm khuẩn vết mổ, 1 ca suy mòn - suy kiệt xin vè và 2 ca suy đa tạng tử vong (Bảng 4). Kết quả tốt 59 ca (62,1%), trung bình 33 ca (34,74%) và kém 3 ca (3,16%) gồm: 1 ca sau phẫu thuật suy mòn suy kiệt nặng, xin vè ngày thứ 20 sau phẫu thuật, 2 ca biến chứng suy đa tạng, tử vong ngày thứ 4 và 17 của bệnh. Đánh giá kết quả điều trị giữa PEX và ITTM tại bảng 5 chúng tôi thấy không có khác biệt với $p > 0,05$ ($p = 0,256$). Theo Nguyễn Gia Bình, biến chứng là 25,3% và tử vong là 8% [10]. Theo Yu S, so sánh nhóm điều trị bằng PEX và nhóm điều trị bằng ITTM có tỷ lệ tử vong tương ứng 6,98% và 6,52%, không khác biệt với $p > 0,05$, tuy nhiên, biến chứng tại chỗ nhiễm khuẩn chân catheter, biến chứng toàn thân và ngày nằm điều trị của nhóm điều trị bằng PEX cao hơn so với nhóm điều trị bằng ITTM có ý nghĩa với $p < 0,05$ [5]. Jin M nghiên cứu so sánh 34 BN điều trị bằng ITTM và 28 BN điều trị bằng PEX cho thấy rằng hiệu quả hạ TG của nhóm ITTM tương tự PEX

trong khi tỷ lệ biến chứng toàn thân, ngày nằm điều trị và chi phí giảm rõ rệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [9].

KẾT LUẬN

Bước đầu nghiên cứu nhận thấy hạ TG trong điều trị VTC do tăng TG bằng insulin truyền tĩnh mạch liều 0,1 đơn vị/kg/giờ là an toàn và cho kết quả tương đương với phương pháp chuyển đổi huyết tương, giúp hạn chế các tác dụng phụ của chuyển đổi huyết tương và giảm chi phí điều trị. Tuy nhiên, cần nghiên cứu cỡ mẫu lớn để đánh giá hiệu quả của phương pháp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Garg R and Rustagi T, Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. *BioMed Research International*. 2018; 4721357:1-12.
2. Yang AL and McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020; 20(5):795-800.
3. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019; 14:27.
4. Song X, Shi D, Cui Q et al. Intensive insulin therapy versus plasmapheresis in the management of hypertriglyceridemia-induced acute

- pancreatitis (Bi-TPAI trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019; 20(365):1-5.
5. Yu S, Yao D, Liang X, et al. Effects of different triglyceride-lowering therapies in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 19:2427-2432.
 6. Banks PA, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102-111.
 7. Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, et al. Insulin therapy in patients with severe hypertriglyceridemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006; 44(3):235-7.
 8. Navina S, Chatur Acharya C, DeLany JP, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med*. 2011; 3(107):1-26.
 9. Jin M, Peng JM, Zhu HD, et al. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *J Dig Dis*. 2018; 19(12): 766-772.
 10. Nguyễn Gia Bình và CS. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị viêm tụy cấp tăng triglyceride. *Bệnh viện Bạch Mai*. 2013; Bộ Y tế.
 11. Asencio CM, and Fleiszig ZB. Intra-abdominal hypertension: A systemic complication of severe acute pancreatitis. *Medicina*. 2022; 58(785):1-10.
 12. Malbrain ML, De Laet IE, et al. Intraabdominal hypertension: Definitions, monitoring, interpretation and management. *Best pract res clin anaesthesiol*. 2013; 27(2):249-270.

**BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ TỔNG QUAN Y VĂN:
ĐỘT QUY NHỒI MÁU NÃO THỨ PHÁT DO CHẤN THƯƠNG
ĐỘNG MẠCH CẢNH TRONG**

Hà Mạnh Hùng¹, Lê Đình Toàn¹, Lê Văn Quân^{2}*

Tóm tắt

Đột quy nhồi máu não thứ phát do chấn thương động mạch não là một biến chứng hiếm gặp, có tỷ lệ tử vong cao, di chứng thần kinh nghiêm trọng. Tuy nhiên, chúng ta vẫn chưa quan tâm đúng mức tới chẩn đoán và điều trị đột quy nhồi máu não thứ phát do nguyên nhân chấn thương động mạch não. Chúng tôi báo cáo ca bệnh điển hình của đột quy nhồi máu não thứ phát do chấn thương động mạch cảnh trong. Bệnh nhân (BN) chưa được cấp cứu, điều trị kịp thời nên để lại di chứng tổn thương thần kinh nghiêm trọng. Các trường hợp bị tổn thương mạch máu não sau chấn thương cần được sàng lọc kỹ, chẩn đoán kịp thời, điều trị tích cực bằng các biện pháp như thuốc chống đông, can thiệp nội mạch và phẫu thuật để hạn chế tỷ lệ tử vong và di chứng thần kinh.

Từ khóa: Đột quy nhồi máu não thứ phát; Chấn thương động mạch não.

**A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW:
SECONDARY ISCHEMIC STROKE DUE TO
BLUNT CAROTID ARTERY INJURY**

Abstract

Secondary ischemic stroke due to blunt cerebrovascular injury is a rare complication with high morbidities and severe neurological outcomes. However, we do not pay enough attention to the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke due to blunt cerebrovascular injury. We report a typical case of acute ischemic stroke due to blunt cerebrovascular injury. Unfortunately, this patient did not receive a timely emergency, treatment and suffered from severe neurological deficits.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Quân (levanquanc9@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.678>

These patients suffered from blunt cerebrovascular injury that required careful screening, prompt diagnosis, and aggressive treatment with therapies such as anticoagulants, endovascular intervention, and surgery to reduce mortality and severe neurological deficits.

Keywords: Secondary ischemic stroke; Blunt cerebrovascular injury.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuật ngữ chấn thương động mạch não kín bao gồm hai loại chấn thương động mạch cảnh và chấn thương động mạch đốt sống. Đây là tổn thương ít gặp trên lâm sàng do chưa được quan tâm sàng lọc thường xuyên. Gần đây, tỷ lệ mắc được báo cáo đã tăng lên do áp dụng rộng rãi các phương pháp cận lâm sàng như siêu âm Duplex, chụp cắt lớp vi tính mạch não, chụp mạch máu số hóa xóa nền. Tỷ lệ tổn thương mạch máu não do chấn thương chiếm tỷ lệ khoảng 1%, trong đó, đột quỵ nhồi máu não cấp chỉ xuất hiện từ 10 - 20% BN bị chấn thương mạch máu não kín, tỷ lệ tử vong từ 23 - 28%. Trong những trường hợp sống sót, 48 - 58% BN có di chứng thần kinh nghiêm trọng. Nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời thì tỷ lệ bị đột quỵ nhồi máu não thứ phát do tổn thương mạch máu não kín có thể lên tới 60% [1].

Tại Việt Nam, đột quỵ não thứ phát do chấn thương mạch máu não kín vẫn chưa được quan tâm đúng mức. Các trường hợp bị đột quỵ não thứ phát do chấn thương động mạch não vẫn chưa được phát hiện sớm, chẩn đoán kịp

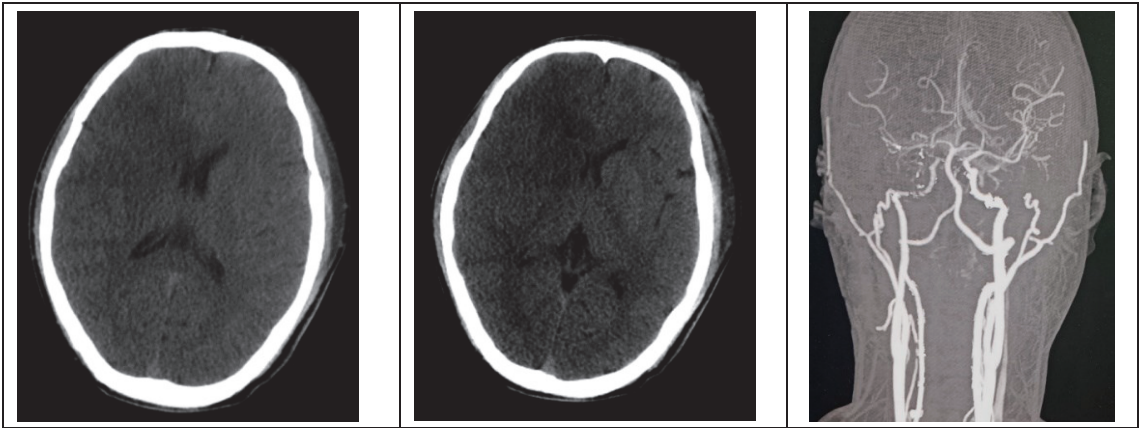
thời và điều trị hợp lý dẫn đến các di chứng thần kinh nghiêm trọng. Vì vậy, chúng tôi báo cáo ca lâm sàng này nhằm: *Trình bày các đặc điểm về một trường hợp điển hình của đột quỵ nhồi máu não thứ phát do chấn thương động mạch cảnh trong; trình bày dịch tễ học, cơ chế sinh lý bệnh, đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và điều trị nhồi máu não cấp do chấn thương động mạch não.*

TRÌNH BÀY CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 25 tuổi, không đội mũ bảo hiểm, bị tai nạn giao thông (TNGT), được cấp cứu tại bệnh viện tuyến trước trong tình trạng tỉnh, không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Giờ thứ 5 sau chấn thương, BN đột ngột xuất hiện liệt dây VII kiểu trung ương bên trái, liệt nửa người bên trái độ 2 với giảm phản xạ gân xương và phản xạ bệnh lý bó tháp. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não và cột sống cổ không thấy tổn thương nhu mô não và đồng thời không thấy tổn thương cột sống cổ. Vì vậy, BN chỉ được thở oxy mà chưa tìm hiểu kỹ nguyên nhân BN có liệt nhẹ nửa người kiểu trung ương bên trái với liệt nhẹ dây VII trung

ương cùng bên. BN chuyển đến Khoa Hồi sức Thần kinh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giờ thứ 28 sau chấn thương trong tình trạng tỉnh, nói ngọng, liệt nửa người bên trái độ 4. Ngay lập tức, BN được chụp CLVT sọ

não có tiêm thuốc cản quang và dựng mạch máu não, kết quả cho thấy hình ảnh tắc động mạch cảnh trong đoạn C6 - C2 và tổn thương nhồi máu não (NMN) diện rộng bán cầu não bên phải (Hình 1).



Hình 1. Hình ảnh tắc động mạch cảnh trong đoạn C6 - C2 và hình ảnh nhồi máu não diện rộng trên phim CLVT.

BN không còn chỉ định can thiệp mạch não do BN được chuyển đến Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 khá muộn (giờ thứ 28 sau chấn thương). Đồng thời, BN không có chỉ định dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu do bị đột quy nhồi máu não diện rộng (ASPECT 3 điểm). BN đã được điều trị tích cực thở oxy, chống phù não, điều chỉnh điện giải, phục hồi chức năng. BN tiếp tục điều trị phục hồi chức năng sau khi xuất viện. Sự thuyên giảm hoàn toàn chứng liệt nửa người được ghi nhận khi khám thần kinh, ba tháng sau khi xuất viện.

BÀN LUẬN

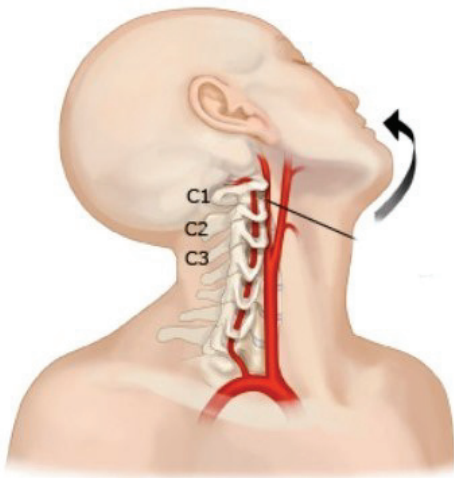
Nguyên nhân của chấn thương động mạch não thường gặp nhất là TNGT (50%). Ngoài ra, một số nguyên nhân khác như tai nạn sinh hoạt, đánh nhau, thất cổ tự sát cũng có thể gặp. Cơ chế chính của chấn thương động mạch não là đầu duỗi quá mức và xoay sang bên,

do đó, động mạch cảnh trong có thể bị kéo căng qua các mỏm bên của đốt sống cổ. Một cơ chế quan trọng khác là áp lực trực tiếp lên cổ (Hình 2). Trong trường hợp này, nguyên nhân gây chấn thương động mạch não là TNGT.

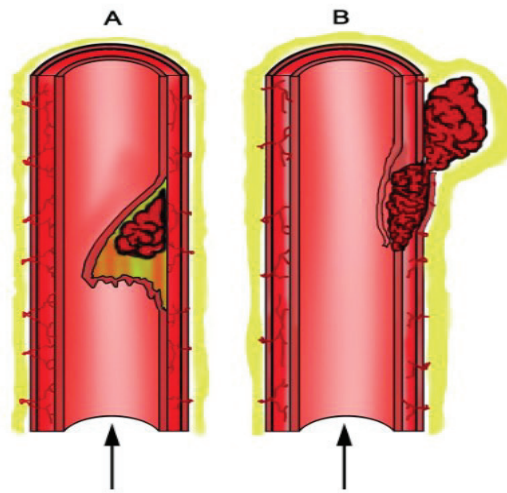
Cơ chế sinh lý bệnh chính là tổn thương lớp nội mạc, gây hẹp và thậm

chỉ là gây tắc lòng mạch. Collagen dưới lớp nội mô bị bộc lộ thúc đẩy kết dính tiểu cầu và hình thành huyết khối có thể dẫn đến tắc mạch (Hình 3). Rách và bóc tách lớp nội mạc khởi thành động mạch dẫn đến hẹp lòng động mạch. Dòng máu bị ứ đọng trong lòng giả bên dưới lớp nội mạc động mạch dẫn

đến hình thành huyết khối (Hình 3A). Bóc tách động mạch dẫn đến hình thành huyết giữa lớp áo ngoài và lớp áo giữa. Động mạch có thể bị giãn, kèm theo hẹp lòng mạch ở các mức độ khác nhau. Xuất huyết có thể thoát ra ngoài qua màng ngoài, dẫn đến giả phình mạch hoặc hình thành lỗ rò (Hình 3B) [2].



Hình 2. Cơ chế chính gây chấn thương động mạch não.



Hình 3. Cơ chế sinh lý bệnh hình thành huyết khối trong chấn thương động mạch não.

Phân loại được sử dụng rộng rãi nhất, BCVI có thể được chia thành năm mức độ [3]:

Độ I: Nội mạc mạch máu không đều hoặc bóc tách với mức độ hẹp lòng mạch < 25%.

Độ II: Bóc tách hoặc tụ máu trong thành với hẹp $\geq 25\%$ lòng mạch, cục máu đông trong lòng mạch hoặc có thể thấy vạt nội mạc.

Độ III: Giả phình động mạch hoặc rò động - tĩnh mạch ít thay đổi huyết động.

Độ IV: Tắc mạch hoàn toàn.

Độ V: Đứt mạch máu hoặc rò động - tĩnh mạch thay đổi đáng kể huyết động. Tồn thương độ V thường gây tử vong, cần phải cấp cứu ngay lập tức để kiểm soát tình trạng chảy máu.

Ca lâm sàng của chúng tôi được phân loại tổn thương độ IV, tắc hoàn toàn động mạch cảnh trong đoạn C6 - C2. Tổn thương độ IV có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao, kết quả tương quan với mức độ nghiêm trọng của tổn thương thần kinh khi khởi phát. Biểu hiện lâm sàng của tổn thương mạch máu não kín có thể thay đổi và phụ thuộc vào động mạch bị chấn thương, vị trí và mức độ tổn thương cũng như tình trạng toàn thân của BN. Thông thường, có một khoảng thời gian “cửa sổ” giữa thời điểm chấn thương và xuất hiện các triệu chứng. Thời gian trung bình cho một cơn đột quỵ tiến triển là 12 - 75 giờ sau chấn thương. Trong ca lâm sàng này, BN xuất hiện các triệu chứng thần kinh khu trú giờ thứ 5 sau chấn thương, điều này có thể được giải thích do BN bị tổn thương động mạch cảnh trong bên phải rất nặng.

Triệu chứng bầm tím ở cổ cũng là một triệu chứng cần sàng lọc tổn thương mạch máu não kín. Trong ca lâm sàng này, BN không có vết bầm tím ở vùng cổ. Jacobsen và CS nhấn mạnh hạn chế của việc chỉ dựa vào những yếu tố nguy cơ để sàng lọc tổn thương mạch máu não kín đồng thời cho thấy một protocol sàng lọc nâng cao bằng chụp CLVT mạch não cho thấy tỷ lệ bị tổn thương mạch máu não kín đã tăng lên gấp 5 lần. Chụp mạch

máu số hóa xóa nền (DSA) là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán tổn thương mạch máu não kín nhưng phần lớn đã được thay thế bằng chụp CLVT mạch não. Chụp DSA sẽ cần thiết khi kết quả của các phương pháp khác không rõ ràng [3, 4].

Do tỷ lệ mắc bệnh thấp, không có hướng dẫn dựa trên bằng chứng nào dành cho tổn thương mạch máu não kín. Phương pháp điều trị chính cho các tổn thương không thể tiếp cận phẫu thuật (> 99%) là liệu pháp chống đông (heparin, warfarin hoặc liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu). Phác đồ tối ưu liên quan đến loại thuốc, thời gian điều trị và thời điểm kết thúc điều trị vẫn chưa được thống nhất. Các chấn thương kết hợp thường hạn chế điều trị chống đông trong phần lớn các trường hợp. Liệu pháp can thiệp nội mạch có thể là một lựa chọn trong một số trường hợp nhất định, nhưng đặt stent cũng cần điều trị chống đông. Các yếu tố quyết định phương pháp điều trị cho một BN cụ thể bao gồm triệu chứng lâm sàng, vị trí tổn thương, mức độ tổn thương trên hình ảnh và các chấn thương kết hợp [3].

Liệu pháp chống đông: Heparin không phân đoạn truyền tĩnh mạch thường được lựa chọn, khởi đầu liều 15 UI/kg/giờ (không có liều nạp), để đạt được aPTT từ 40 - 50 giây. Ưu điểm của việc dùng heparin không

phân đoạn trong trường hợp cấp tính là có thể đảo ngược bằng protamine sulfate (nhiều BN cần phẫu thuật cho các chấn thương liên quan) [3].

Hầu như các chấn thương mạch máu não kín đều liên quan đến mạch máu ở nền sọ nên không thể phẫu thuật được. Vì vậy, phẫu thuật sửa chữa trực tiếp ở hầu hết các BN bị tổn thương mạch máu não kín sẽ rất khó khăn để tiếp cận [3].

Liệu pháp can thiệp nội mạch như đặt stent cho các trường hợp hẹp nghiêm trọng làm hạn chế dòng chảy, rò động - tĩnh mạch, phình mạch, giả phình có đường kính > 10 - 15mm [3].

Nếu BN được chẩn đoán sớm, phát hiện kịp thời và chính xác thì chúng tôi có thể tiến hành can thiệp nội mạch sớm, đặt stent nội sọ cho BN nhằm cải thiện sự hồi phục về thần kinh. Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chúng tôi đã tiến hành can thiệp mạch, đặt stent Wingspan thành công để tái thông dòng chảy cho các BN tổn thương mạch não do chấn thương nhằm cải thiện sự phục hồi về thần kinh [9].

Khuyến cáo điều trị theo mức độ tổn thương:

Độ I: Heparin không phân đoạn thường được truyền tĩnh mạch trong những ngày đầu khi BN có thể cần thực hiện các phẫu thuật, thủ thuật vì tác dụng của chúng có thể đảo ngược

nhau chóng bằng protamine sulfate. Tuy nhiên, khi nguy cơ chảy máu giảm thì có thể chuyển sang liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu. Liệu pháp kháng kết tập tiểu cầu được duy trì đến khi tổn thương mạch máu bình phục. Những tổn thương độ I không có khả năng hạn chế dòng chảy nên việc điều trị bổ sung bằng phẫu thuật và can thiệp nội mạch là không cần thiết. Cần đánh giá lại tổn thương mạch máu sau 7 - 10 ngày hoặc khi có dấu hiệu bất thường về thần kinh trên lâm sàng.

Độ II: Nên bắt đầu điều trị bằng heparin, kháng kết tập tiểu cầu nên dùng khi BN có chống chỉ định với heparin. Cần đánh giá lại tình trạng tổn thương mạch máu sau 7 - 10 ngày điều trị hoặc khi có dấu hiệu bất thường về thần kinh trên lâm sàng. Đặt stent nội mạch có thể được chỉ định nếu tổn thương động mạch cảnh tiến triển đến mức gần tắc.

Độ III: Nên bắt đầu điều trị bằng heparin, còn thuốc kháng kết tập tiểu cầu nên dùng khi BN có chống chỉ định với heparin. Can thiệp nội mạch được chỉ định khi giả phình đạt kích thước từ 10 - 15mm hoặc có triệu chứng lâm sàng. Giả phình động mạch cảnh có thể tiếp cận bằng phẫu thuật bằng cách cắt bỏ và sửa chữa. Giả phình động mạch (động mạch cảnh hoặc động mạch đốt sống) có thể đặt stent động mạch hoặc nút coils giả phình.

Độ IV: Tồn thương độ IV liên quan đến tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt khi tồn thương động mạch cảnh. Khi BN tắc động mạch ban đầu, không triệu chứng được điều trị bằng liệu pháp chống đông có tỷ lệ đột quy thấp hơn so với không điều trị. Nên điều trị bằng heparin, kháng kết tập tiểu cầu dùng cho những BN có chống chỉ định với heparin. Không có dữ liệu chứng minh bất kỳ lợi ích bổ sung nào cho can thiệp nội mạch (so với điều trị chống đông).

Độ V: Tồn thương mạch máu độ V có liên quan đến tỷ lệ đột quy và tỷ lệ tử vong cao. Xuất huyết ở cổ với triệu chứng là khối máu tụ lan rộng cần kiểm soát bằng ép trực tiếp cho đến khi kiểm soát được bằng phẫu thuật hoặc can thiệp nội mạch.

Tại thời điểm giờ thứ 28 khi nhập viện, BN được chụp CLVT mạch não thấy hình ảnh tồn thương độ IV, tắc hoàn toàn động mạch cảnh trong đoạn C2 - C6 nên chúng tôi không thể tiến hành can thiệp mạch tái thông. Trên phim CLVT sọ não thấy hình ảnh nhồi máu não diện rộng bán cầu não bên phải (ASPECT 3 điểm) nên BN cũng có chống chỉ định dùng thuốc kháng kết tập tiểu cầu.

KẾT LUẬN

Tồn thương mạch máu não do chấn thương là tồn thương hiếm gặp, nhưng có khả năng đe dọa đến tính mạng và để lại di chứng thần kinh nghiêm trọng nên cần được quan tâm, sàng lọc kỹ nhằm chẩn đoán nhanh chóng, chính xác, tránh bỏ sót dẫn đến chẩn đoán muộn tồn thương nhồi máu não như trường hợp BN này. Xét nghiệm sàng lọc như chụp CLVT mạch não, chụp DSA cần được chỉ định ở những BN có nguy cơ cao bị tổn thương mạch máu não do chấn thương.

Điều trị nội khoa là biện pháp chính, chủ yếu và quan trọng trong cấp cứu, điều trị BN tồn thương mạch máu não do chấn thương. Thuốc chống đông (heparin, thuốc kháng kết tập tiểu cầu) được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhưng chưa có hướng dẫn cụ thể về loại thuốc, liều lượng hoặc thời gian điều trị. Phẫu thuật để sửa chữa các mạch máu bị tổn thương chiếm tỷ lệ rất thấp vì đa số các tổn thương mạch máu não kín không thể tiếp cận bằng phẫu thuật. Liệu pháp can thiệp nội mạch như đặt stent được chỉ định cho các trường hợp hẹp nghiêm trọng. BN cần được chẩn đoán sớm, chính xác để có thể còn trong thời gian tiến hành các biện pháp điều trị đặc hiệu như dùng thuốc chống đông, can thiệp nội mạch nhằm cải thiện được kết quả điều trị cho BN.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 vì sự hỗ trợ chuyên môn. Chúng tôi cam kết nghiên cứu được thực hiện một cách khách quan tuyệt đối và không có xung đột lợi ích.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jacobson EL, Ziemba-Davis M, Herrera AJ. The limitations of using risk factors to screen for blunt cerebrovascular injuries: The harder you look, the more you find. *World J Emerg Surg.* 2015.

2. David Zohrabian. Carotid artery dissection medication. *Medscape.* 2019.

3. Walter L Biffl, Clay Cothren Burlew, Ernest E Moore. Blunt cerebrovascular injury: Treatment and outcomes. *Up To Date.* 2023.

4. Foreman PM, Harrigan MR. Blunt traumatic extracranial cerebrovascular injury and ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2017.

5. Grandhi R, Weiner GM, Agarwal N, et al. Limitations of multidetector

computed tomography angiography for the diagnosis of blunt cerebrovascular injury. *J Neurosurg.* 2017.

6. CADISS trial investigators, Markus HS, Hayter E, et al. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): A randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015.

7. Cothren CC, Moore EE, Ray CE Jr, et al. Carotid artery stents for blunt cerebrovascular injury: Risks exceed benefits. *Arch Surg.* 2005.

8. Shahan CP, Sharpe JP, Stickley SM, et al. The changing role of endovascular stenting for blunt cerebrovascular injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018.

9. Trần Xuân Thủy, Lê Văn Trường, Nguyễn Trọng Tuyên, và CS. Tổn thương nhồi máu não cấp do bóc tách động mạch cảnh trong sau chấn thương sọ mặt: Thông báo 2 trường hợp. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108.* Tập 16 - Số 5/2021.

**THAY ĐỔI LÂM SÀNG, CHỨC NĂNG PHỔI VÀ NỒNG ĐỘ MỘT SỐ
CYTOKINE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN
MẠN TÍNH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ PHỐI HỢP KHÍ DUNG DỊCH NỔI
TỪ MÔI TRƯỜNG NUÔI CẤY TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ NGƯỜI**

Bùi Đức Thành¹, Nguyễn Hải Công^{1}, Nguyễn Minh Thế¹
Nguyễn Công Trường¹, Trịnh Đức Lợi¹, Kiều Thị Phương Loan¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi một số đặc điểm lâm sàng, chức năng phổi và nồng độ của một số cytokine trong huyết tương của bệnh nhân (BN) bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) trước và sau điều trị phối hợp bằng khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp, nhãn mở, theo dõi dọc trên 30 BN BPTNMT ngoài đợt cấp được điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người với liệu trình 4 lần, liều lượng 3 mL/lần, mỗi lần cách nhau 7 ngày. Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2021 - 12/2023, tại Bệnh viện Quân y 175 (BVQY175). **Kết quả:** Có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng lâm sàng và chức năng hô hấp sau điều trị. Nồng độ IL-1 β huyết tương giảm nhẹ và nồng độ IL-10, VEGF, PEG-2 tăng nhẹ sau điều trị so với trước điều trị 6 tháng. **Kết luận:** Bước đầu nhận thấy liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người an toàn và có hiệu quả cải thiện triệu chứng. Nồng độ cytokine viêm IL-1 β giảm sau điều trị ở BN BPTNMT.

Từ khóa: StemSup; Tế bào gốc; Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Cytokine.

**CHANGES IN CLINICAL FEATURES, LUNG FUNCTION, AND PLASMA
CYTOKINE CONCENTRATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE PATIENTS TREATED WITH INHALED SUPERNATANT SOLUTIONS
FROM HUMAN MESENCHYMAL STEM CELL CULTURE MEDIUM**

Abstract

Objectives: To determine the changes in clinical features, respiratory function, and the levels of certain cytokines in the serum of patients with chronic obstructive

¹Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Hải Công (nguyen_med@ymail.com)

Ngày nhận bài: 16/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.436>

pulmonary disease (COPD) before and after treatment with topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells. **Methods:** A prospective, interventional, open-label, longitudinal study on 30 stable COPD patients treated with topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells in a regimen of 4 sessions, each with a dosage of 3mL per session, spaced 7 days apart. The study was conducted from August 2021 to November 2023 at Military Hospital 175. **Results:** The study assessing the effectiveness of a topically applied stem cell culture medium derived from human mesenchymal stem cells in treating 30 COPD patients demonstrated significant improvement in clinical symptoms and respiratory function. **Conclusion:** Based on our preliminary research, aerosol therapy utilizing the suspended solution derived from human mesenchymal stem cell culture medium appears to be a safe and effective intervention for alleviating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients. Levels of serum IL-1 β decreased after treatment.

Keywords: StemSup; Stem Cells; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Cytokine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một gánh nặng bệnh tật toàn cầu cả về tỷ lệ mắc, tử vong và kinh tế xã hội. Tỷ lệ mắc và tử vong do BPTNMT dự báo sẽ tiếp tục tăng và đến năm 2060 tử vong hàng năm do bệnh có thể tới 5,4 triệu người [1]. Việt Nam là một trong số các quốc gia có tỷ lệ mắc BPTNMT cao nhất ở khu vực châu Á - Thái Bình Dương và là bệnh gây tử vong đứng thứ 3 trong cơ cấu tử vong do bệnh.

Trong cơ chế bệnh sinh của BPTNMT, quá trình viêm mạn tính giữ vai trò chủ đạo và có ảnh hưởng quyết

định đến diễn tiến của bệnh. Trong quá trình đó có sự tham gia tích cực và giữ vai trò quan trọng của các cytokine như Interleukin-1 beta (IL-1 β), Interleukin-10 (IL-10), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Prostaglandin E2 (PGE-2). Sự điều chỉnh cân đối nồng độ giữa các cytokine này rất quan trọng để duy trì sự cân bằng giữa viêm nhiễm và phục hồi mô trong bệnh BPTNMT. Sự thay đổi không cân đối có thể góp phần vào sự tiến triển và nặng hơn của bệnh [4].

Cho đến hiện nay, mặc dù đã có những tiến bộ vượt bậc trong các

phương thức điều trị BPTNMT, song không có một phương pháp điều trị nào được ghi nhận có thể đảo ngược quá trình sinh lý bệnh của BPTNMT và do đó quá trình điều trị chủ yếu vẫn tập trung vào kiểm soát triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống, giảm thiểu đợt cấp của người bệnh.

Tế bào gốc với khả năng tăng sinh và biệt hóa cao đã thu hút được rất nhiều sự quan tâm của giới y học trong nhiều năm qua, đặc biệt là y học tái tạo. Bên cạnh đó, khả năng điều biến miễn dịch của tế bào gốc đã được nhiều nghiên cứu chứng minh. Những kết quả ban đầu cho thấy những dấu hiệu tích cực trong việc cải thiện triệu chứng bệnh [2].

Dịch nổi thu được từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy răng người trong môi trường không huyết thanh (StemSup) gồm thành phần chính chứa khoảng trên 100 cytokine nhưng nổi bật nhất là 3 cytokine có nồng độ cao là Hepatocyte growth factor (HGF), Transforming growth factor-beta (TGF- β), VEGF và một số chất điều hòa miễn dịch. StemSup được nhóm nghiên cứu của Viện Liệu pháp Sinh học Nhật Bản (Tokyo, Nhật Bản) nghiên cứu và đã được Hội đồng Y đức Nhật Bản cấp giấy phép thử nghiệm lâm sàng. Kết quả thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy

StemSup an toàn khi sử dụng trên người và có tác dụng cải thiện một số triệu chứng ở người bệnh [3]. Sinh phẩm này cũng đã được Bộ Y tế Việt Nam cấp chứng nhận an toàn trong thử nghiệm lâm sàng trên người.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Bước đầu đánh giá sự thay đổi một số triệu chứng lâm sàng, chức năng phổi và nồng độ một số cytokine huyết tương ở BN BPTNMT trước và sau điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi thu được từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô từ tủy răng người.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

30 BN BPTNMT nhóm C và D (nhóm E) giai đoạn ổn định đang được quản lý điều trị ngoại trú tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2021 - 12/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN được chẩn đoán BPTNMT theo hướng dẫn của GOLD (2020) [1]; điều trị duy trì phác đồ không sử dụng corticoid toàn thân trong 1 tháng gần nhất; không có đợt cấp BPTNMT trong 1 tháng gần nhất; đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Có các bệnh lý nhiễm trùng cấp tính hoặc đợt cấp của nhiễm trùng mạn tính; có bệnh lý

ác tính hoặc đang sử dụng các liệu pháp điều trị ức chế miễn dịch; BN có tiền sử dị ứng huyết thanh; BN rối loạn chức năng gan, thận và bệnh lý tim mạch, thần kinh cấp tính; BN đã từng sử dụng tế bào gốc hoặc chế phẩm tế bào gốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, nhãn mở, theo dõi dọc.

BN sau khi được khám lâm sàng và làm xét nghiệm ban đầu sẽ được sử dụng dịch nổi qua đường khí dung với liều 3 mL/lần vào một ngày cố định trong tuần trong 4 tuần liên tiếp. Các liệu pháp điều trị nền BPTNMT vẫn tiếp tục như phác đồ đang duy trì theo hướng dẫn của GOLD (2020) [1].

* *Đánh giá kết quả*: So sánh việc cải thiện triệu chứng lâm sàng, chức năng phổi, nồng độ một số cytokine huyết tương trước và sau điều trị 6 tháng.

* *Xét nghiệm định lượng nồng độ cytokine huyết tương*: Các mẫu máu được thu thập vào hai thời điểm là ngay trước điều trị và 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị. Các mẫu máu sẽ được tiến hành tách huyết tương và lưu ở -80°C cho đến khi tiến hành thí nghiệm. Các mẫu này được sử dụng để đo nồng độ 4 loại cytokine: IL- 1β , IL10, VEGF và PGE-2. Các xét nghiệm định lượng cytokine được thực

hiện theo quy trình kỹ thuật của nhà sản xuất bằng phương pháp ELISA, sử dụng bộ kit ELISA (hãng Invitrogen/Thermo Fisher Scientific, Mỹ).

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của BVQY175 (số: 003/QĐ-IRB-VN01.055 ngày 10 tháng 01 năm 2020). Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng và nồng độ cytokine huyết tương trước điều trị của đối tượng nghiên cứu

Tuổi và giới tính: Trong 30 BN nghiên cứu 100% là nam giới, không có BN nữ. Tuổi trung bình của BN là $67,5 \pm 6,9$, trong đó nhóm tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất (50%), thấp nhất là nhóm tuổi ≥ 80 (3,3 %).

BMI trung bình của các BN là $20,7 \pm 4,3$, tỷ lệ BN có thiếu cân chiếm 30%. Thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm 56,7%. Tần suất đợt cấp trung bình là $2,2 \pm 1,2/12$ tháng có 66,7% có từ trên 2 đợt cấp/năm và tất cả các BN đều có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện trong 12 tháng vừa qua.

Bảng 1. Nồng độ trung bình cytokine huyết tương trước điều trị theo tần suất đợt cấp.

Nồng độ cytokine (pg/dl)	≤ 1 đợt cấp/12 tháng	≥ 2 đợt cấp/12 tháng	p
IL-1 β , trung vị	6,56 Min: 2,36; Max: 15,3	6,94 Min: 4,12; Max: 10,5	0,4
IL-10, trung vị	2,96 Min: 0,82; Max: 21,96	9,74 Min: 0,86; Max: 30,5	0,4
VEGF, trung vị	31,13 Min: 28,21; Max: 73,94	92,1 Min: 20,64; Max: 138,73	0,3
PGE-2, trung vị	0,23 Min: 0,21; Max: 0,25	0,14 Min: 0,01; Max: 0,19	0,8

Nồng độ IL-1 β cao hơn không đáng kể ở nhóm nhiều đợt cấp. Trong khi nồng độ IL-10 và VEGF tăng cao hơn rõ ở nhóm nhiều đợt cấp, PGE-2 cao hơn ở nhóm ít đợt cấp. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ cytokine với điểm mMRC, CAT và test đi bộ 6 phút trước điều trị.

Cytokine (pg/dl)	mMRC		CAT		Đi bộ 6 phút	
	r	p	r	p	r	p
IL-1 β	- 0,15	0,4	- 0,3	0,08	- 0,3	0,1
IL-10	- 0,06	0,7	- 0,15	0,4	- 0,01	0,9
VEGF	0,12	0,5	0,2	0,3	- 0,17	0,3
PGE-2	0,09	0,6	- 0,26	0,2	- 0,09	0,6

Nồng độ IL-1 β và IL-10 có mối tương quan nghịch với tất cả các thang điểm đánh giá khả năng gắng sức. Nồng độ VEGF có tương quan thuận với điểm mMRC, CAT và tương quan nghịch với test đi bộ 6 phút. Nồng độ PGE-2 tương quan nghịch với điểm CAT, test đi bộ và tương quan thuận với điểm mMRC.

2. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng, chức năng hô hấp và nồng độ cytokine huyết tương trước và sau điều trị

Bảng 3. Đặc điểm thay đổi khả năng gắng sức trước và sau điều trị.

Triệu chứng	Trước điều trị	Sau điều trị	p
mMRC ($\bar{X} \pm SD$)	2,23 \pm 0,6	1,93 \pm 0,6	0,04
0 - 1 điểm	2 (6,7%)	6 (20%)	0,1
2 - 3 điểm	28 (93,3%)	24 (80%)	
Test đi bộ 6 phút ($\bar{X} \pm SD$)	326,7 \pm 88,2	357,4 \pm 82,4	0,1
CAT ($\bar{X} \pm SD$)	18,1 \pm 5	15,9 \pm 4,9	0,09

Có sự cải thiện rõ và có ý nghĩa thống kê về mức độ khó thở được lượng giá bằng điểm mMRC trước, sau điều trị và tình trạng khó thở nhẹ tăng từ 6,7% lên 20% sau điều trị và mức độ khó thở trung bình giảm từ 93,3% xuống còn 80%. Điểm CAT cũng giảm từ 18,1 \pm 5 trước điều trị xuống 15,9 \pm 4,9 sau điều trị. Khả năng gắng sức ở test đi bộ sau điều trị có sự cải thiện nhẹ.

Bảng 4. Đặc điểm thay đổi chức năng hô hấp trước và sau điều trị.

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p	
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)		
Hô hấp ký	FVC, L	2,1 \pm 0,5	2,2 \pm 0,3	0,44
	FEV ₁ , %	45,1 \pm 14,9	48,3 \pm 15,8	0,48
	FEV ₁ /FVC, %	0,45 \pm 0,09	0,47 \pm 0,1	0,54
Khí máu động mạch	pH	7,42 \pm 0,03	7,42 \pm 0,04	0,65
	PaO ₂ , %	81,8 \pm 11,3	81,8 \pm 12,6	0,98
	PaCO ₂ , %	44,5 \pm 5,5	44,4 \pm 8,4	0,92
	SaO ₂ , %	95,5 \pm 1,9	94,8 \pm 6,1	0,58

Tất cả các chỉ số hô hấp ký đều có sự cải thiện sau điều trị, đặc biệt FEV₁ từ 45,1 \pm 14,9% tăng lên 48,3 \pm 15,8%. Các chỉ số khí máu động mạch ổn định, không có sự thay đổi đáng kể nào.

Bảng 5. Thay đổi nồng độ một số cytokine huyết tương trước và sau điều trị.

Nồng độ cytokine (pg/dl)		Trước điều trị	Sau điều trị	p
IL-1 β	Phát hiện	17 (56,7)	21 (70)	0,7
	Trung vị	6,56 Min: 0,22; Max: 31,7	1,46 Min:0,54; Max: 22,6	
IL-10	Phát hiện	12 (40)	09 (30)	0,8
	Trung vị	14,53 Min: 0,82; Max:362,4	10,9 Min: 0,22; Max: 348,9	
VEGF	Phát hiện	24 (80)	22 (73,3)	0,4
	Trung vị	55,5 Min: 1,27; Max: 143	49 Min: 12,2; Max: 297,8	
PGE-2	Phát hiện	30 (100)	30 (100)	0,2
	Trung vị	0,23 Min: 0,01; Max: 0,35	0,23 Min: 0,1; Max: 0,78	

Nồng độ IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và nồng độ cytokine huyết tương trước điều trị

100% BN nghiên cứu là nam giới và tuổi trung bình là 67,5 \pm 6,9 tuổi, trong đó nhóm tuổi từ 60 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất. Tuổi và giới tính của các BN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu và thống kê dịch tễ bệnh đã công bố.

Một số đặc điểm lâm sàng của BN nghiên cứu: BMI trung bình là 20,7 \pm 4,3, tỷ lệ thiếu cân chiếm 30%. Thời gian mắc bệnh dưới 5 năm chiếm 56,7%. Tần suất đợt cấp trung bình là 2,2 \pm 1,2/12 tháng có 66,7% có từ trên 2 đợt cấp/năm và tất cả đều có ít nhất 1 đợt cấp phải nhập viện trong 12 tháng vừa qua.

Nghiên cứu của Nguyễn Hải Công (2021), thiếu cân chiếm tới 50,5% ở

BN trong nghiên cứu. Nhóm BN mắc bệnh trong khoảng 5 - 10 năm chiếm tỷ lệ cao nhất: 49,5%. Có 40,2% BN thời gian bệnh dưới 5 năm và 10,3% BN có thời gian mắc bệnh trên 10 năm. Thời gian bệnh trung bình là $6,7 \pm 4,7$ năm. Có tới 93,8% BN trong nghiên cứu có kiểu hình nhiều đợt cấp/năm (≥ 2 đợt cấp/năm). Số đợt cấp/năm của đối tượng nghiên cứu là $3,2 \pm 1/12$ tháng [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-1 β cao hơn không đáng kể ở nhóm nhiều đợt cấp. Trong khi nồng độ IL-10 và VEGF tăng cao hơn rõ ở nhóm nhiều đợt cấp, PGE-2 cao hơn ở nhóm ít đợt cấp. Nồng độ các cytokine có sự biến động cao và chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố như viêm, nhiễm trùng hoặc cả stress. Việc các cytokine kháng viêm tăng cao ở nhóm nhiều đợt cấp có thể phần nào đó phản ánh việc tăng hoạt tính chống viêm ở những BN này, giúp duy trì trạng thái cân bằng và ức chế phản ứng viêm toàn thân.

Nồng độ IL-1 β và IL-10 có mối tương quan nghịch với tất cả các thang điểm đánh giá khả năng gắng sức. Nồng độ VEGF có tương quan thuận với điểm mMRC, CAT và tương quan nghịch với test đi bộ 6 bước. Nồng độ PGE-2 tương quan nghịch với điểm CAT, test đi bộ và tương quan thuận với điểm mMRC.

Sự mất cân bằng trong hệ thống cytokine ở BN BPTNMT là cơ chế gây bệnh quan trọng cho sự phát triển và tiến triển của tình trạng viêm mãn tính dai dẳng [6]. Viêm mạn tính đường thở là cơ chế nền trong bệnh sinh và diễn tiến của BPTNMT, trong đó viêm đường thở lên quan bạch cầu đa nhân trung tính giữ vai trò quan trọng. Quá trình này được cho là thông qua các yếu tố trung gian là cytokine tiền viêm như IL-1 β , IL-17, chúng đóng vai trò quan trọng trong quá trình khởi phát và duy trì tình trạng viêm mạn tính đường thở. Nghiên cứu cũng chỉ ra vai trò then chốt của IL-1 β với quá trình tiến triển viêm mạn tính và khí phế thũng [7].

Nồng độ IL-1 β huyết thanh trong đợt cấp của BN BPTNMT cao hơn đáng kể so với BN BPTNMT ổn định hoặc nhóm chứng và có mối tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh, tỷ lệ bạch cầu trung tính và tình trạng hút thuốc và tương quan nghịch với FEV₁% ở BN BPTNMT. Nồng độ IL-1 β huyết thanh tăng cao có thể được sử dụng như một dấu ấn sinh học để đánh giá tình trạng tiến triển viêm đường hô hấp do bạch cầu trung tính dai dẳng và nguy cơ nặng của bệnh [7].

IL-10 là một cytokine có khả năng kháng viêm mạnh và giúp điều hòa quá trình viêm mạn tính đường thở, khi

nồng độ IL-10 suy giảm có thể dẫn đến tình trạng tăng viêm và diễn biến đợt cấp của bệnh. Nồng độ IL-10 huyết thanh và dịch phế quản cao nhất ở BN BPTNMT nhẹ và giảm dần theo mức độ nặng của bệnh [6].

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) là một cytokine liên quan đến tính thấm của mạch máu, tái cấu trúc và hình thành mạch. Nó được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch như đại thực bào và bạch cầu trung tính, VEGF được cho là quan trọng để duy trì cân bằng cấu trúc ở phổi người trưởng thành. Nồng độ VEGF trong huyết thanh cao hơn ở BN BPTNMT so với nhóm chứng và tương quan thuận với nồng độ CRP và số lượng bạch cầu trung tính trong máu ngoại vi. Nồng độ VEGF có tương quan với tình trạng viêm, chức năng phổi và khả năng gắng sức ở BN BPTNMT [10].

PGE-2 là một prostaglandin được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào, bạch cầu trung tính và nguyên bào sợi. Nó đóng vai trò quan trọng trong điều chỉnh cấu trúc phổi, thông qua việc kích thích tiết VEGF từ nguyên bào sợi dẫn tới quá trình tăng sinh nội mạc mạch máu và tham gia vào tái cấu trúc nhu mô phổi. Ngoài ra, nó còn tham gia vào quá trình viêm đường thở, được kích hoạt bởi khói thuốc là ở BN BPTNMT, nồng độ PGE-2 tăng cao

trong máu và dịch phế quản ở BN BPTNMT, và có mối liên quan chặt chẽ với mức độ tắc nghẽn luồng khí [10].

Hiện tại, chưa có một nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ mối liên quan giữa nồng độ các cytokine trên với mức độ gắng sức và chức năng hô hấp ở BN BPTNMT. Do đó, chúng tôi chỉ trình bày kết quả nghiên cứu và bước đầu ghi nhận có sự liên quan giữa tăng nồng độ huyết tương các cytokine này với sự suy giảm khả năng gắng sức và nguy cơ đợt cấp ở BN BPTNMT.

2. Đặc điểm thay đổi về lâm sàng, chức năng hô hấp và nồng độ cytokine huyết tương trước và sau điều trị

Có sự cải thiện rõ về mức độ khó thở được lượng giá bằng điểm mMRC trước, sau điều trị và tình trạng khó thở nhẹ tăng từ 6,7% lên 20% sau điều trị và mức độ khó thở trung bình giảm từ 93,3% xuống còn 80%. Điểm CAT cũng giảm từ $18,1 \pm 5$ trước điều trị xuống $15,9 \pm 4,9$ sau điều trị. Khả năng gắng sức ở test đi bộ 6 phút sau điều trị có sự cải thiện nhẹ. Sự cải thiện rõ rệt về khả năng gắng sức được lượng giá bằng các thang điểm cho thấy có sự cải thiện về chức năng phổi và tình trạng tắc nghẽn luồng khí ở BN sau điều trị. Mặc dù thời gian đánh giá còn ngắn, nhưng kết quả bước đầu cho thấy triển vọng trong việc ứng dụng điều trị giúp cải thiện triệu chứng.

Tất cả các chỉ số hô hấp ký đều có sự cải thiện sau điều trị, đặc biệt FEV₁ từ $45,1 \pm 14,9\%$ tăng lên $48,3 \pm 15,8\%$. Các chỉ số khí máu động mạch ổn định, không có sự thay đổi đáng kể nào. Sự cải thiện các chỉ số hô hấp ký cho thấy có sự phục hồi tốt chức năng phổi và mức độ tắc nghẽn luồng khí. Đây là minh chứng khách quan và đáng tin cậy cho hiệu quả điều trị của liệu pháp. Do thời gian theo dõi và đánh giá ngắn, nên có thể việc cải thiện về triệu chứng và chức năng phổi của các BN trong nghiên cứu này liên quan chủ yếu đến khả năng kháng viêm, điều hòa miễn dịch của các thành phần trong dịch nổi, hơn là hiệu quả sửa chữa mô.

Trong môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô còn có các cytokine có vai trò tái tạo mô và tăng sinh mạch máu như HGF và VEGF; và TGF- β có vai trò thúc đẩy sự phát triển lưới nội bào, điều hòa miễn dịch [11].

Trong nghiên cứu sử dụng dịch nổi tế bào trung mô dưới dạng khí dung, tác giả Devaney J và CS tại Ireland đã thu được kết quả tương đối khả quan khi cho thấy gần 62% dịch nổi được phát tán dưới dạng các hạt mịn với kích thước $< 5\mu\text{m}$, kích thước này cho phép các hạt tới được tận các túi phế

nang và phát huy được tác dụng. Ước chừng khoảng 25 - 30% thuốc sẽ tới được các vùng ngoại vi của phổi với lưu lượng tương ứng là 0,3mL dịch nổi/phút. Các tác giả cũng cho thấy rằng hoạt tính chống viêm và tái tạo vết thương của dịch nổi được bảo tồn khi được đưa vào dưới dạng khí dung [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lê Thị Bích Phượng và CS (2022) ở 18 BN BPTNMT được điều trị bằng tế bào gốc dây rốn. Các cytokine đều giảm, riêng IL-10 và VEGF tăng. Sự thay đổi nồng độ cytokine ở BN BPTNMT sau khi điều trị bằng cấy ghép TBGTM dây rốn có thể giúp cải thiện tình trạng viêm và tăng phục hồi mô bị tổn thương [2].

Nồng độ IL-1 β được cho là có liên quan đến tình trạng viêm và mức độ nghiêm trọng của bệnh và tần suất đợt cấp [4]. Nồng độ IL-1 β giảm sau điều trị phản ánh khả năng ức chế và giảm mức độ viêm, nguy cơ đợt cấp của liệu pháp dịch nổi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu ban đầu ở 30 BN BPTNMT được điều trị bằng liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người và đánh giá kết quả hỗ trợ điều trị sau 6 tháng. Chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện đáng kể về triệu chứng lâm sàng, khả năng gắng sức và chức năng phổi. Nồng độ cytokine viêm IL-1 β giảm rõ so với trước điều trị, trong khi nồng độ các cytokine kháng viêm giảm nhẹ hoặc không thay đổi. Sự khác biệt về nồng độ các cytokine trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê. Việc cải thiện về triệu chứng, chức năng phổi và giảm nồng độ IL-1 β huyết tương cho thấy triển vọng của liệu pháp khí dung dịch nổi từ môi trường nuôi cấy tế bào gốc trung mô người trong hỗ trợ điều trị BPTNMT. Tuy nhiên, đây mới chỉ là nghiên cứu bước đầu ở cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi, đánh giá ngắn. Do đó, cần tiếp tục thực hiện nghiên cứu ở quần thể BN lớn hơn và đánh giá đáp ứng điều trị toàn diện với thời gian theo dõi dài hơn.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được thực hiện tại BVQY175 và được hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp Bộ quốc phòng “Tính an toàn và hiệu quả hỗ trợ điều trị BPTNMT của liệu pháp khí dung dịch nổi môi trường nuôi cấy tế

bào gốc trung mô người STEMSUP” mã số: IRB-VN01.055-003. Chúng tôi xin cảm ơn lãnh đạo, nhân viên của BVQY175, Bộ Quốc phòng đã giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu và các BN tham gia nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020;4-36.
2. Lê Thị Bích Phượng, Đỗ Quyết, Lê Văn Đông và CS. Nghiên cứu sự thay đổi nồng độ một số cytokine trong huyết tương của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được điều trị bằng ghép tế bào gốc trung mô đồng loại từ mô dây rốn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 509(2).
3. Terunuma A, Yoshioka Y, Sekine T, et al. Extracellular vesicles from mesenchymal stem cells of dental pulp and adipose tissue display distinct transcriptomic characteristics suggestive of potential therapeutic targets. *J Stem Cells Regen Med*. 2021; 17(2):56-60.
4. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 41(6):631-638.

5. Nguyễn Hải Công. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhập viện. *Luận án Tiến sĩ Y khoa*. Học viện Quân y. 2021.
6. Delieva A, Dolinina L, and Trofimov V. The level of anti-inflammatory cytokine IL-10 in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity. *Eur Respir J*. 2013; 42(57).
7. Zou Y, Chen X, Liu J, et al. Serum IL-1 β and IL-17 levels in patients with BPTNMT: associations with clinical parameters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1247-1254.
8. Chiş AF, Soritau O, Catana A, et al. VEGF serum levels in BPTNMT patients without pulmonary hypertension - a case control study. *Eur Respir J*. 2018; 52(62).
9. Farid Hosseini R, Jabbari Azad F, Yousefzadeh H, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in chronic obstructive pulmonary disease. *Med J Islam Repub Iran*. 2014; 28(85).
10. Tejwani V. Airway and systemic prostaglandin e₂ association with bptnmt symptoms and macrophage phenotype. *Chronic Obstr Pulm Dis BPTNMT Found*. 2023; 10(2):159-169.
11. Wu M, Han ZB, Liu JF, Wang YW, et al. Serum-free media and the immunoregulatory properties of mesenchymal stem cells in vivo and in vitro. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33(3):569-580.
12. Devaney J, Horie S, Masterson C, et al. Human mesenchymal stromal cells decrease the severity of acute lung injury induced by E. coli in the rat. *Thorax*. 2015; 70(7):625-635.

**BÁO CÁO CA BỆNH: NẤM DA DO *TRICHOPHYTON INDOTINEAE*
ĐẦU TIÊN TẠI MIỀN BẮC VIỆT NAM**

*Nguyễn Minh Quyền¹, Nguyễn Thị Như Quỳnh¹, Đỗ Ngọc Hoàng¹
Lê Quốc Tuấn¹, Lê Trần Anh¹, Nguyễn Thị Thanh Bình², Đỗ Ngọc Ánh^{1*}*

Tóm tắt

Bệnh nấm da là bệnh da liễu thường gặp, gây ra bởi các loài nấm thuộc ba giống *Trichophyton*, *Epidermophyton* và *Microsporum*. *Trichophyton (T.) indotineae* là loài nấm da mới được đặt tên, có tỷ lệ kháng terbinafine cao, đã được báo cáo ở nhiều nước châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ. Trong bài báo này, chúng tôi thông báo ca bệnh nấm da do *T. indotineae* đầu tiên tại miền Bắc Việt Nam ở một phụ nữ 39 tuổi tới khám tại Bệnh viện Quân y 103. Người bệnh có tổn thương da đặc trưng, xét nghiệm trực tiếp và nuôi cấy vảy da cho kết quả dương tính với nấm da, chủng nấm sau khi phân lập được giải trình tự xác định là *T. indotineae* dựa vào chỉ thị gen ITS1-5.8S-ITS2. Người bệnh sau đó được điều trị thành công bằng phác đồ kết hợp itraconazole đường uống và ketoconazole bôi tại chỗ. Qua ca bệnh này có thể thấy bên cạnh việc kết hợp lâm sàng với xét nghiệm hình thái để chẩn đoán bệnh nấm da, việc ứng dụng các phương pháp sinh học phân tử để phát hiện chính xác căn nguyên gây bệnh là rất cần thiết để lựa chọn thuốc điều trị phù hợp và bổ sung thông tin dịch tễ của các loài nấm mới ở Việt Nam.

Từ khóa: *Trichophyton indotineae*; Nấm da; Nấm kháng thuốc; Terbinafine.

**A CASE REPORT: THE FIRST CASE OF TINEA CORPORIS CAUSED
BY *TRICHOPHYTON INDOTINEAE* IN NORTHERN VIETNAM**

Abstract

Dermatophytosis is one of the most commonly seen skin diseases caused by fungi which belong to three genus: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, and *Microsporum*. *Trichophyton indotineae* is a newly identified dermatophyte species with significant resistance to terbinafine, and it has been reported in various countries across Asia,

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

*Tác giả liên hệ: Đỗ Ngọc Ánh (dranhk61.vmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 28/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.693>

Europe, and North America. In this article, we report the first case of *Tinea corporis* in Northern Vietnam caused by *T. indotineae* in a 39-year-old female who had a medical examination at Military Hospital 103. The patient exhibited characteristic lesions, and both microscopic examination and culture technique showed the result that dermatophyte was the causative agent. The isolated fungal strain was identified as *T. indotineae* through DNA sequencing based on the ITS1-5.8S-ITS2 target. The patient was successfully treated with a combination of oral itraconazole and topical ketoconazole. This case highlights the importance of combining clinical observations with morphological examinations for the diagnosis of fungal skin infections. Additionally, the application of molecular tools for precise identification of the causative agent is crucial for selecting appropriate treatment and supplementing epidemiological information on newly identified dermatophyte species in Vietnam.

Keywords: *Trichophyton indotineae*; Dermatophyte; Antifungal resistance; Terbinafine.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nấm da (Dermatophyte) là một nhóm các nấm ưa keratin, ký sinh ở các mô keratin hóa như da, lông, tóc, móng. Bệnh nấm da là một trong những bệnh da liễu thường gặp, ảnh hưởng đến 20 - 25% dân số toàn cầu, trong đó, phần lớn gặp ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới [1]. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm nấm da ở mức khá cao, thường dao động từ 9,6 - 35,82%, phụ thuộc vào địa điểm và quần thể nghiên cứu [2].

Căn nguyên gây bệnh nấm da là các loài nấm thuộc ba giống *Trichophyton*, *Microsporum* và *Epidermophyton*. Trong đó, hay gặp nhất là các loài thuộc giống *Trichophyton*, đặc biệt là loài *T. rubrum*, tiếp đến là các loài trong phức

hợp *T. mentagrophytes* [1]. Phức hợp này bao gồm 5 loài là *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale*, *T. erinacei*, *T. quinckeanum*, *T. benhamie* biểu hiện 9 kiểu gen khác nhau dựa trên phân tích vùng ITS (Internal Transcribed Spacer) của *T. mentagrophytes/T. interdigitale* [3]. Tuy nhiên, gần đây, đặc điểm dịch tễ, thành phần loài nấm da gây bệnh ở người tại nhiều khu vực đã có sự thay đổi, điển hình như ở Ấn Độ, khi các loài thuộc phức hợp *T. mentagrophytes* trở nên chiếm ưu thế hơn, thay thế *T. rubrum* để trở thành căn nguyên gây bệnh phổ biến nhất [4].

Hiện nay, kiểu gen số VIII của phức hợp *T. mentagrophytes* được coi như một loài riêng biệt có tên gọi là *Trichophyton indotineae* với đặc tính kháng terbinafine

ở mức độ cao [5]. Loài này được báo cáo lần đầu ở Ấn Độ, sau đó đã xuất hiện ở nhiều quốc gia khác nhau, trong đó có Việt Nam [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả một ca bệnh nấm da do *Trichophyton indotineae* đến khám tại Bệnh viện Quân y 103. Tại Việt Nam, đây là ca bệnh đầu tiên ở miền Bắc được báo cáo và là trường hợp thứ hai trên cả nước sau ca bệnh đầu tiên được thông báo ở miền Trung vào năm 2022 [6].

GIỚI THIỆU CA BỆNH

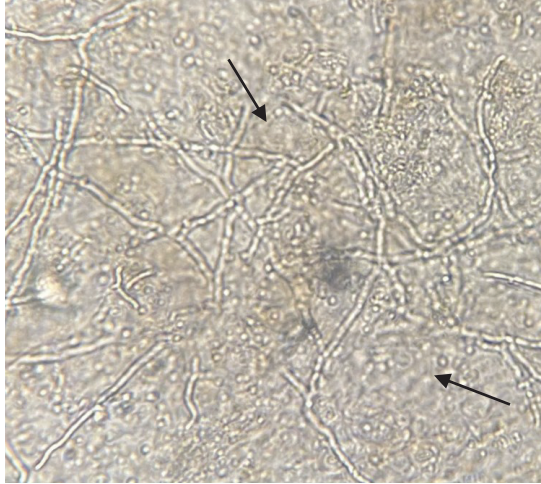
Bệnh nhân nữ, 39 tuổi, nhân viên văn phòng, sinh sống tại Hà Nội cùng với gia đình, đến khám tại Phòng khám

Da liễu, Bệnh viện Quân y 103 do xuất hiện tổn thương da thành bọng phải và đùi phải đã 6 tuần, kèm theo ngứa nhiều, tăng lên khi ra mồ hôi và vận động. Người bệnh có nuôi chó, tuy nhiên không có tiền sử đi du lịch hoặc tiếp xúc với người nước ngoài trong vòng 1 tháng cho đến thời điểm đi khám. Trước đó, người bệnh không có bệnh lý về da liễu hay các bệnh mạn tính khác. Khi thăm khám, phát hiện trên thành bọng phải và đùi phải có các tổn thương hình tròn, ranh giới rõ, bề mặt tổn thương có màu đỏ, nổi gồ lên trên bề mặt da, không có mụn nước, mụn mủ xung quanh, có xu hướng lành ở giữa, nghi ngờ nhiễm nấm da (*Hình 1*).



Hình 1. Tổn thương da quan sát được ở đùi phải người bệnh.

Bệnh nhân đã được lấy mẫu bệnh phẩm vảy da để thực hiện xét nghiệm trực tiếp với KOH 10%. Kết quả quan sát trên kính hiển vi ở vật kính 10X thấy hình ảnh sợi nấm trong suốt, có vách ngăn và bào tử đốt (Hình 2).



Hình 2. Hình ảnh soi tươi bệnh phẩm vảy da trên kính hiển vi ở vật kính 10X.

Sau khi có kết quả xét nghiệm trực tiếp, bệnh phẩm vảy da được lấy lại và nuôi cấy trên môi trường Mycosel Agar (Becton, Mỹ) ở nhiệt độ 28°C. Sau 7 ngày, trên bề mặt thạch nuôi cấy xuất hiện khuẩn lạc nấm sợi màu trắng như sợi bông (Hình 3a). Quan sát dưới kính hiển vi thấy các sợi nấm không màu, có vách ngăn. Ngày thứ 10, quan sát vi thể thấy sợi nấm xoắn hình râu mướp, bào tử đỉnh nhỏ hình tròn tập trung thành từng đám, nghi tới nấm *Trichophyton mentagrophytes* (Hình 3b).



(a)



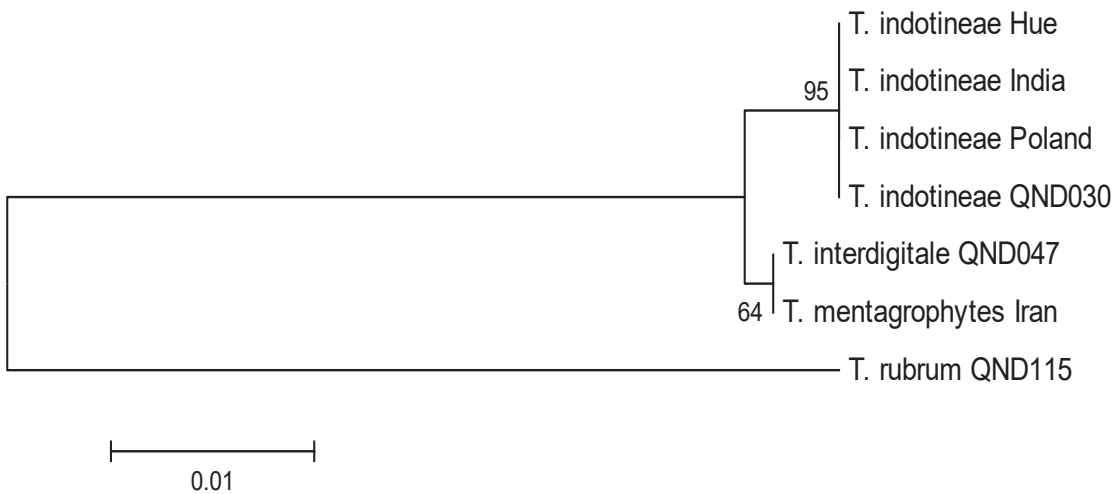
(b)

Hình 3. Hình thái đại thể và vi thể chủng nấm thu thập được.

(a) Khuẩn lạc nấm quan sát ngày thứ 7; (b) Sợi nấm xoắn hình râu mướp.

Khuẩn lạc nấm được lấy ra để tách chiết DNA, sau đó DNA tổng số thu được đã được dùng làm khuôn để chạy PCR bằng cặp mồi ITS1 (5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3') và ITS4 (5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3') để khuếch đại chỉ thị đích ITS1-5.8S-ITS2. Sản phẩm PCR sau đó được gửi giải trình tự cả hai chiều bằng phương pháp Sanger tại First BASE Laboratories (Malaysia) với cặp mồi như trên. Các trình tự được chỉnh sửa, ghép cặp bằng phần mềm MEGA6

và so sánh với ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST. Kết quả so sánh cho thấy, trình tự đoạn ITS1-5.8S-ITS2 của mẫu nấm da thu từ người bệnh tương đồng 100% so với trình tự tham chiếu có mã số MT371234.1 của loài *T. indotineae* trên ngân hàng gen NCBI. Dựa vào kết quả này, mẫu nấm phân lập từ người bệnh được xác định là loài *T. indotineae*. Trình tự đoạn ITS1-5.8S-ITS2 của mẫu nấm da này cũng đã được đăng ký và cấp mã số OR922263 trên ngân hàng gen.



Hình 4. Sơ đồ cây phát sinh loài theo phương pháp Neighbor-joining.

Sử dụng trình tự DNA của đoạn ITS1-5.8S-ITS2 thu được để xây dựng cây phát sinh loài cho thấy, chủng *T. indotineae* ở nghiên cứu này có quan hệ gần gũi với loài nấm *T. indotineae* được phân lập ở Việt Nam (Huế), Ấn Độ và Ba Lan, quan hệ xa hơn với loài *T. mentagrophytes* và *T. interdigitale* trong cùng phức hợp và xa hơn nữa với nấm *T. rubrum* (Hình 4).

Người bệnh đã được chỉ định điều trị bằng itraconazole 100mg uống 2 viên/ngày và ketoconazole 2% bôi tại chỗ trong 4 tuần. Sau 9 tháng điều trị, tổn thương cũ đã không còn nhưng vẫn để lại các vùng da thâm màu (Hình 5).



Hình 5. Tổn thương ở đùi phải của người bệnh sau 9 tháng điều trị.

BÀN LUẬN

T. indotineae là loài nấm mới được đặt tên vào năm 2020, có bản chất là kiểu gen VIII (khi phân tích vùng ITS) của phức hợp *T. mentagrophytes* [5]. *T. indotineae* có khả năng gây bệnh ở nhiều vị trí khác nhau, phổ biến nhất là nấm thân (*Tinea corporis*) và nấm bẹn (*Tinea cruris*), sau đó là nấm da mặt (*Tinea faciei*) và ít gặp hơn là bệnh nấm bàn chân (*Tinea pedis*), nấm bàn tay (*Tinea manuum*) và nấm da đầu (*Tinea capitis*) [7]. Một số nghiên cứu cho thấy nấm *T. indotineae* có

độc lực và đề kháng cao với thuốc kháng nấm, đây là nguyên nhân gây ra các đợt bùng phát dịch nấm da ở Ấn Độ và các nước Nam Á [5]. *T. indotineae* có đặc tính ưa người (anthropophilic), trong khi các loài còn lại trong cùng phức hợp đều thể hiện tính ưa động vật (zoophilic) [8]. Người mắc bệnh chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với bào tử nấm của người bệnh khác, hay nói cách khác, phương thức lây truyền bệnh nấm da do *T. indotineae* chủ yếu là giữa người với người [8].

Ở ca bệnh này, người bệnh được chẩn đoán xác định là nhiễm nấm da do *T. indotineae* dựa vào kết quả giải trình tự chỉ thị ITS1-5.8S-ITS2. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về bệnh nấm da trước đây chủ yếu sử dụng phương pháp hình thái để xác định loài nấm gây bệnh [2]. Phương pháp này bộc lộ nhiều hạn chế như mất thời gian, tỷ lệ nuôi cấy dương tính thấp, hơn nữa, nhiều loài nấm khác nhau cũng có hình ảnh rất khó phân biệt, dẫn đến bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm căn nguyên gây bệnh. Vì vậy, kỹ thuật sinh học phân tử rất có ý nghĩa trong xác định loài và góp phần bổ sung cơ sở dữ liệu dịch tễ một số loài nấm da mới được xác định. Trong nghiên cứu của chúng tôi, từ việc giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 bằng phương pháp Sanger, đã phát hiện ca bệnh đầu tiên ở miền Bắc Việt Nam và là trường hợp thứ hai trên cả nước nhiễm nấm *T. indotineae*.

Việc xác định chính xác căn nguyên gây bệnh nấm da trên thực tế lâm sàng là tương đối khó khăn, nhất là đối với các loài có quan hệ gần gũi như *T. mentagrophytes*, *T. interdigitale* và *T. indotineae*. Ba loài này có đặc điểm hình thái, sinh hóa, phân tử rất giống nhau, chỉ có sự sai khác của một vài đa hình nucleotide đơn (SNP - Single-nucleotide polymorphism) trên vùng ITS, do đó, chúng không thể được

phân biệt bởi các phương pháp hình thái thông thường [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có phương pháp giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 và đối chiếu với các chủng trên ngân hàng gen của NCBI mới giúp xác định loài *T. indotineae* trong mẫu vảy da của người bệnh một cách rõ ràng. Bên cạnh chỉ thị gen ITS1-5.8S-ITS2, một số tác giả chứng minh rằng phương pháp MALDI-TOF MS cũng có khả năng phân biệt 96,67% *T. indotineae* từ các loài khác trong cùng phức hợp [9]. Trên thực tế, các xét nghiệm nói trên chủ yếu được sử dụng trong các nghiên cứu, ít khi được ứng dụng trên lâm sàng, một phần do chi phí và độ phức tạp cao, mặt khác, các xét nghiệm này đòi hỏi thời gian trả kết quả lâu, ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của người bệnh. Thực trạng này là lý do chính dẫn đến sự gia tăng các đợt dịch nấm da dai dẳng tái phát do *T. indotineae* gây nên.

Khả năng kháng thuốc của *T. indotineae* đã được báo cáo dựa trên phân tích cả kiểu hình và kiểu gen [10]. Terbinafine là một loại thuốc thuộc nhóm allylamine thường xuyên được sử dụng để điều trị nấm da đã được phát hiện là không còn nhạy cảm với *T. indotineae* [10]. Tính kháng terbinafine được chứng minh là có liên quan đến đa hình nucleotide đơn trong gen mã hóa squalene epoxidase

(SQLE) [10]. Hiện nay, các nhà nghiên cứu khuyến cáo điều trị nấm da do *T. indotineae* bằng itraconazole kết hợp với ketoconazole bôi tại chỗ [6]. Ở ca bệnh này, chúng tôi đã thực hiện điều trị đúng như khuyến cáo, kết quả cho thấy tình trạng của người bệnh được cải thiện đáng kể trong thời gian ngắn.

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo ca bệnh nấm da do *T. indotineae* đầu tiên ở miền Bắc Việt Nam, đồng thời khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng cảnh giác bởi mầm bệnh này được dự báo sẽ còn lây lan và phát tán rộng rãi. Bên cạnh phương pháp giải trình tự đoạn gen ITS1-5.8S-ITS2 được chứng minh là đáng tin cậy trong xác định loài *T. indotineae*, các nghiên cứu sâu hơn cũng cần được tiến hành để tối ưu hóa việc chẩn đoán sớm nhằm phục vụ công tác điều trị bệnh nấm do căn nguyên này gây nên.

Lời cảm ơn: Bài báo này là sản phẩm của đề tài “Nghiên cứu một số đặc điểm nhiễm và thành phần loài nấm da ở bệnh nhân có tổn thương da đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 (2023 - 2024)”. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn các cán bộ, nhân viên Bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y. Chúng tôi xin cam kết không có xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu, nếu có nhóm tác giả xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008; 51(s4):2-15.
2. Võ Thị Thanh Hiền, Nguyễn Thị Huyền Sương, Vũ Văn Thái, Đinh Thị Thanh Mai, Trịnh Văn Khương, Đỗ Thị Huỳnh. Thực trạng bệnh nấm da của bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện da liễu tỉnh Thái Bình. *Công trình nghiên cứu khoa học trường Đại học Y Dược Hải Phòng*. 2022:304-311.
3. Frías-De-León MG, Martínez-Herrera E, Atoche-Diéguez CE, et al. Molecular identification of isolates of the *Trichophyton mentagrophytes* complex. *International Journal of Medical Sciences*. 2020; 17(1):45-52.
4. Kumar P, Ramachandran S, Das S, Bhattacharya SN, Taneja B. Insights into changing dermatophyte spectrum in India through analysis of cumulative 161,245 cases between 1939 and 2021. *Mycopathologia*. 2023; 188(3):183-202.
5. Nenoff P, Uhrlaß S, Verma SB, Panda S. *Trichophyton mentagrophytes* ITS genotype VIII and *Trichophyton indotineae*: A terminological maze, or is it? *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2022; 88:586-589.

6. Ngô Thị Minh Châu, Tôn Nữ Phương Anh, Lê Chí Cao, Hà Thị Ngọc Thúy, Đỗ Thị Bích Thảo, Trần Thị Giang. First detection of *Trichophyton indotineae* causing tinea corporis in Central Vietnam. *Medical mycology case reports*. 2022; 36:37-41.
7. Ebert A, Monod M, Salamin K, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020; 63(7):717-728.
8. Verma SB, Panda S, Nenoff P, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2021; 87(2):154-175.
9. Tang C, Ahmed SA, Deng S, et al. Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13.
10. Kano R, Kimura U, Kakurai M, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species. *Mycopathologia*. 2020; 185(6):947-958.

**NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
CỦA RỐI LOẠN GIẢ BỆNH Ở NAM QUÂN NHÂN**

Cao Văn Hiệp^{1}, Bùi Quang Huy¹, Đỗ Xuân Tình¹
Đình Việt Hùng¹, Nguyễn Văn Linh¹, Nguyễn Đình Khanh¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của rối loạn giả bệnh ở nam quân nhân. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, chọn mẫu toàn bộ trên 44 nam quân nhân được chẩn đoán rối loạn giả bệnh theo ICD-10, điều trị nội trú tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 12/2022 - 12/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $21,41 \pm 2,63$, hầu hết (88,64%) trong độ tuổi 18 - 25, đa số (61,36%) là chiến sĩ có cấp bậc thấp. Hơn một nửa (52,28%) đối tượng nghiên cứu khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau nhập ngũ. Các triệu chứng giống trầm cảm và giống cơn co giật kiểu động kinh gặp nhiều nhất (lần lượt 50% và 38,63%), 50% với mục đích là không tiếp tục phục vụ trong quân đội. **Kết luận:** Đặc điểm lâm sàng của rối loạn giả bệnh trong quân đội diễn biến đa dạng, hay gặp ở đối tượng trẻ, cấp bậc thấp. Các triệu chứng giống trầm cảm và giống cơn co giật kiểu động kinh gặp nhiều nhất, với mục đích chủ yếu là không tiếp tục phục vụ trong quân đội.

Từ khóa: Rối loạn giả bệnh; Nam quân nhân.

**RESEARCH ON CLINICAL FEATURES OF FACTITIOUS DISORDERS
IN MALE SOLDIERS**

Abstract

Objectives: To describe some clinical features of factitious disorders in male soldiers. **Methods:** A retrospective, descriptive study on 44 male soldier inpatients diagnosed with factitious disorders according to ICD-10, at the Psychiatry Department, Military Hospital 103 from December 2022 to December 2023.

¹Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Cao Văn Hiệp (hatcat275@gmail.com)

Ngày nhận bài: 31/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.749>

Results: The mean age was 21.41 ± 2.63 , mostly (88.64%) within the age range of 18 - 25. The majority of subjects (61.36%) were low-rank. The onset mainly occurred (52.28%) within the first three months of enlistment. Symptoms resembling depression and epilepsy resembling seizures were commonly feigned (50% and 38.63%, respectively). Their main purpose was discharging from the military (50%). **Conclusion:** Clinical features of factitious disorders in the military are diverse and commonly seen in younger individuals with low rank. Major feigned symptoms included resembling depression and epileptic-like seizures, with the main intent to discharge from the military.

Keywords: Factitious disorders; Male soldiers.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn giả bệnh trong quân đội là hiện tượng quân nhân cố ý giả vờ, khai báo sai (thường phóng đại các triệu chứng bệnh lý) về tình trạng sức khỏe của bản thân nhằm động cơ vụ lợi nào đó. Trong những năm gần đây rối loạn giả bệnh đang ngày càng trở nên phổ biến và là một vấn đề đáng quan ngại trong quân đội. Theo Kaplan & Sadock trong số các quân nhân có vấn đề về sức khỏe tâm thần thì rối loạn giả bệnh chiếm khoảng 5%, cao gấp 5 lần so với ngoài cộng đồng [1].

Tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 mỗi năm thu dung điều trị và giám định sức khỏe tâm thần cho rất nhiều quân nhân mắc các rối loạn tâm lý, tâm thần kinh khác nhau [2], trong đó rối loạn giả bệnh luôn được quan tâm đặc biệt vì ảnh hưởng trực tiếp và

lâu dài tới công tác chính sách, chế độ đãi ngộ trong quân đội. Hiện nay, trên thế giới và Việt Nam chưa có nhiều báo cáo nghiên cứu về rối loạn giả bệnh trong quân đội được công bố. Làm rõ đặc điểm lâm sàng liên quan đến rối loạn giả bệnh ở quân nhân sẽ góp phần nâng cao hiểu biết về vấn đề này, giúp phân biệt rối loạn giả bệnh với các rối loạn bệnh khác. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của rối loạn giả bệnh ở nam quân nhân.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

44 nam quân nhân đang phục vụ trong quân đội tại thời điểm điều trị nội trú với chẩn đoán rối loạn giả bệnh

(ICD-10) tại Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 12/2022 - 12/2023..

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Nam quân nhân đang phục vụ trong quân đội ở tất cả các quân binh chủng, bao gồm cả sĩ quan, quân nhân chuyên nghiệp, quân nhân nghĩa vụ và các học viên quân đội đào tạo tại các Học viện, nhà trường; Được xác định chẩn đoán mắc rối loạn giả bệnh theo ICD-10 bởi các bác sĩ chuyên khoa tâm thần.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

Nam quân nhân có rối loạn tâm thần do chấn thương sọ não, do sử dụng ma túy, do nghiện rượu hay bệnh lý thực thể kết hợp; Các trường hợp mắc bệnh cơ thể kết hợp; Các trường hợp được chẩn đoán mắc rối loạn tâm thần kinh xác định khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

** Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu toàn bộ các trường hợp đủ tiêu chuẩn tuyển chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

** Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Bệnh án nghiên cứu được xây dựng và thu thập thông tin

qua dữ liệu bệnh án điều trị của bệnh nhân.

- Các thông tin quan trọng cần thu thập bao gồm: Giới tính, tuổi, cấp bậc, thời gian khởi phát sau nhập ngũ, triệu chứng giả bệnh và mục đích giả bệnh.

- Thông tin dữ liệu được thu thập tại bệnh án điều trị và phỏng vấn quân y đơn vị và liên lạc trực tiếp tới người bệnh.

** Xử lý số liệu:* Nhập liệu, phân tích dữ liệu và thực hiện Chi-square test thống kê so sánh nhiều tỷ lệ bằng phần mềm SPSS.20, với giá trị có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Dữ liệu cá nhân của các đối tượng nghiên cứu được bảo mật cẩn thận và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành không gây hại tới bất kỳ cá nhân hay tổ chức nào. Tất cả các thông tin, dữ liệu và phương pháp được sử dụng trong nghiên cứu là minh bạch và trung thực. Kết quả của nghiên cứu được đánh giá một cách công bằng và chính xác. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi nhóm nghiên cứu.

Tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
18 - 20	21	47,73
21 - 25	18	40,91
≥ 26	5	11,36
Tổng	44	100

Tuổi trung bình: $21,41 \pm 2,63$

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $21,41 \pm 2,63$, trong đó nhóm tuổi 18 - 20 chiếm số lượng lớn nhất (47,73%). Nhóm ≥ 26 tuổi chiếm thấp nhất (11,36%). Như vậy, hầu hết đối tượng nghiên cứu (88,64%) có độ tuổi 18 - 25 tuổi.

Bảng 2. Cấp bậc nhóm nghiên cứu.

Cấp bậc	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Chiến sĩ	27	61,36
Học viên Hạ sĩ quan	7	15,91
Sĩ quan/Quân nhân chuyên nghiệp	10	22,73
Tổng	44	100

Đối tượng nghiên cứu là chiến sĩ chiếm tỷ lệ lớn nhất (61,36%), thấp nhất là nhóm Học viên Hạ sĩ quan (15,91%).

Bảng 3. Thời gian khởi phát sau nhập ngũ.

Khởi phát sau nhập ngũ (tháng)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 1	4	9,10
1 - 3	19	43,18
3 - 6	6	13,64
6 - 12	5	11,36
> 12	10	22,73
Tổng	44	100,0

Đối tượng nghiên cứu có thời gian khởi phát sau nhập ngũ từ 1 - 3 tháng chiếm tỷ lệ lớn nhất với 43,18%. Các trường hợp khởi phát trong vòng 1 tháng

đầu sau nhập ngũ chiếm tỷ lệ thấp nhất (9,10%). Như vậy, có 52,18% đối tượng nghiên cứu khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau nhập ngũ (giai đoạn thích ứng).

Bảng 4. Triệu chứng giả bệnh.

Rối loạn bệnh	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Trầm cảm	22	50
Cơ co giật kiểu động kinh	17	38,63
Các rối loạn phổ phân liệt	3	6,82
Khác	2	4,55
Tổng	44	100

Các triệu chứng giả bệnh trầm cảm và cơn co giật kiểu động kinh chiếm số lượng lớn (lần lượt 50% và 38,63%).

Bảng 5. Mục đích giả bệnh.

Mục đích giả bệnh	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không phải huấn luyện, lao động nặng	14	31,82
Kết thúc nghĩa vụ quân sự sớm	11	25,00
Không muốn phục vụ trong quân đội lâu dài	11	25,00
Muốn được mọi người quan tâm, chú ý đến	8	18,18
Tổng	44	100,0

Không phải huấn luyện, lao động nặng chiếm số lượng lớn nhất (31,82%). Mục đích kết thúc nghĩa vụ quân sự sớm và không muốn phục vụ trong quân đội lâu dài cùng chiếm 25%. Như vậy, có tới 50% đối tượng nghiên cứu rối loạn giả bệnh nhằm mục đích không tiếp tục phục vụ trong quân đội.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đối tượng nghiên cứu gồm 44 nam quân nhân mắc rối loạn giả bệnh đa số trẻ tuổi, có cấp bậc thấp, khởi

phát trong khoảng 1 - 3 tháng sau nhập ngũ. Các triệu chứng giống trầm cảm và cơn co giật kiểu động kinh gặp nhiều nhất, với mục đích chủ yếu là không tiếp tục phục vụ trong quân đội.

** Tuổi:*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hơn 1/10 (11,36%) nhóm đối tượng nghiên cứu có tuổi ≥ 26 . Như vậy, gần 9/10 (88,64%) đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 18 - 25 tuổi, đây là độ tuổi phù hợp với quy định nhập ngũ của Pháp luật hiện hành đối công dân đủ 18 - 25 tuổi (công dân đã tốt nghiệp trình độ cao đẳng, đại học thì độ tuổi đến hết 27 tuổi). Trong nhóm nghiên cứu, gần một nửa (47,73%) đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 18 - 20. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu về rối loạn giả bệnh trong quân đội với nhận định hay gặp ở nam giới trẻ tuổi, nhất là quân nhân ≤ 20 tuổi [3, 4].

** Cấp bậc đối tượng nghiên cứu:*

Các nghiên cứu về rối loạn giả bệnh trong quân đội đều nhận định thường gặp là quân nhân có cấp bậc thấp [3, 4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp khi có gần 2/3 (61,36%) đối tượng là chiến sĩ mới nhập ngũ (cấp bậc thấp), cũng phù hợp với độ tuổi trẻ của nhóm nghiên cứu (18 - 25 tuổi). Đối với các trường hợp học viên Hạ sĩ quan là học sinh trung học phổ thông thi tuyển đại học vào các Trường Sĩ quan Quân đội hoặc là chiến sĩ đã qua hơn 1 năm huấn luyện trong quân đội, cử đi học tiểu đội trưởng hoặc chuyên ngành khác, do đó động cơ rối loạn giả bệnh vụ lợi ở đối

tượng này hiếm gặp và chiếm tỷ lệ thấp nhất (15,91%) trong nghiên cứu của chúng tôi.

** Thời gian khởi phát sau nhập ngũ:*

Sau nhập ngũ 1 - 3 tháng tình trạng rối loạn giả bệnh xuất hiện nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (43,18%). Đặc điểm này phù hợp với diễn biến tâm sinh lý và thực tế huấn luyện. Đây là khoảng thời gian khi các tân chiến sĩ từ môi trường dân sự, bước vào một môi trường hoàn toàn mới mang tính tập thể, kỷ luật, thống nhất và khắc nghiệt hơn so với trước khi đi bộ đội. Do sự thay đổi môi trường này làm cho nhiều chiến sĩ mới không thích ứng kịp, dẫn đến các phản ứng bất lợi tìm cách để không phải rèn luyện, lao động nặng như giả ốm, rối loạn giả bệnh tăng lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4 trường hợp (9,10%) khởi phát trong vòng 1 tháng đầu sau nhập ngũ. Đây là khoảng thời gian mới nhận và bàn giao quân nhân, khám phúc tra sức khỏe, bước đầu ổn định biên chế và làm quen đơn vị mới, nên tỷ lệ xuất hiện rối loạn giả bệnh trong thời gian này là thấp nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi có hơn một nửa (52,28%) đối tượng nghiên cứu khởi phát trong giai đoạn thích ứng (trong vòng 3 tháng đầu sau nhập ngũ).

Rogers R và CS (2022) xây dựng 3 mô hình để hiểu động cơ đằng sau việc giả vờ các rối loạn tâm thần và giải

thích về việc mắc rối loạn giả bệnh trong quân đội bao gồm mô hình pháp lý, mô hình bệnh lý và mô hình thích ứng. Tác giả nhận định tình trạng mắc rối loạn giả bệnh trong quân đội được giải thích thông qua mô hình thích ứng được coi là phù hợp nhất [5]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đối phù hợp với mô hình thích ứng của Rogers R và CS.

** Biểu hiện triệu chứng:*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một nửa số trường hợp giả các triệu chứng của trầm cảm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây thông qua việc phân tích 455 trường hợp được chẩn đoán rối loạn giả bệnh từ nhiều nguồn tài liệu chuyên khoa, kết quả cho thấy rối loạn tâm thần phổ biến nhất liên quan đến rối loạn giả bệnh là trầm cảm (41,8%) [6]. Một nghiên cứu khác về rối loạn giả bệnh tại một Bệnh viện Quân đội ở Ả Rập Saudi cho kết quả khoảng 14% các trường hợp giả các triệu chứng của trầm cảm, phần lớn (57%) là có tổn thương da tự tạo, đa số được phát hiện tại Khoa Cấp cứu ban đầu trong bệnh viện [7]. Trầm cảm là bệnh lý dễ làm giả bởi vì các triệu chứng của trầm cảm hầu hết là các triệu chứng chủ quan do bệnh nhân cung cấp. Trong khi đó, các triệu chứng khách quan của trầm cảm đòi hỏi người bệnh phải được theo dõi liên tục qua nhiều ngày và khó áp dụng trong lúc khám tâm thần thông thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thường gặp sau triệu chứng giống trầm cảm là giống cơn co giật kiểu động kinh (38,63%). Thực tế, bệnh nhân thường “diễn” các triệu chứng của cơn co giật kiểu động kinh ở nơi đông người nhằm gây sự chú ý tối đa của mọi người xung quanh. Từ đó, bệnh nhân nhanh chóng được cho rằng có bệnh nặng, được đưa đi khám bệnh và nhanh chóng được rời khỏi doanh trại.

** Mục đích giả bệnh:*

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy gần 1/3 (31,82%) đối tượng nghiên cứu có mục đích rối loạn giả bệnh nhằm không phải huấn luyện, lao động nặng. Kết quả này phù hợp với nhận định của Ian P Palmer và CS (2003) cho thấy động cơ mắc rối loạn giả bệnh trong quân đội thường gặp nhất là trốn tránh nhiệm vụ, rồi đến được hưởng lợi ích chế độ, chính sách, cũng như là tránh hậu quả pháp lý và xã hội [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 50% các trường hợp với mục đích giả bệnh để không tiếp tục phục vụ trong quân đội (25% kết thúc nghĩa vụ quân sự sớm với quân nhân nghĩa vụ, 25% không muốn phục vụ quân đội lâu dài ở nhóm sĩ quan, quân nhân chuyên nghiệp). Kết quả của chúng tôi có phần phù hợp với nhận định của Rogers R (2022) liên quan phân tích chi phí - lợi nhuận đã đề xuất 2 mô hình của rối loạn giả bệnh là rối loạn giả bệnh cấp tính

(quân nhân tại ngũ) với mong muốn không tiếp tục phục vụ quân đội và mô hình rối loạn giả bệnh thương tật (cựu chiến binh), với mong muốn được hưởng chế độ chính sách lâu dài [5].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 44 nam quân nhân tại ngũ được chẩn đoán rối loạn giả bệnh theo ICD-10, điều trị nội trú tại khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 12/2022 - 12/2023, chúng tôi nhận thấy: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là $21,41 \pm 2,63$, phần lớn có độ tuổi 18 - 25 (88,64%). Gần 2/3 đối tượng nghiên cứu là chiến sĩ có cấp bậc thấp (61,36%). 52,28% khởi phát trong vòng 3 tháng đầu sau nhập ngũ. Các triệu chứng giống trầm cảm và giống cơn co giật kiểu động kinh gặp nhiều nhất (lần lượt 50% và 38,63%). 50% bệnh nhân có mục đích giả bệnh để không tiếp tục phục vụ trong quân đội.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới cán bộ nhân viên Bộ môn - Khoa Tâm thần, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boland R, Verduin M, Ruiz P. Lippincott Williams & Wilkins. *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. 2021; 12 (20):1847.

2. Cao Tiến Đức, Cao Văn Hiệp, Huỳnh Ngọc Lăng. Kết quả 5 năm giám định ở Hội đồng Giám định Y khoa bệnh Tâm thần Bộ Quốc phòng. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2017; 42(6):121-126.

3. Lande RG, Williams LB. Prevalence and characteristics of military malingering. *Military Medicine*. Jan 2013; 178(1): 50-54. DOI:10.7205/milmed-d-12-00138.

4. Schnellbacher S, O'Mara HJCpr. Identifying and managing malingering and factitious disorder in the military. *Current Psychiatry Reports*. 2016; 18:1-7.

5. Rogers R, Chang YT, Pan MJ TJotA ApP, Law t. Assessment of Malingering among Servicemembers with a Focused Examination of Explanatory Models. *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*. 2022; 50(2):194-199.

6. Yates GP, Feldman MDJGhp. Factitious disorder: A systematic review of 455 cases in the professional literature. *General Hospital Psychiatry*. 2016; 41:20-28.

7. Qasim SS, Samman AM, Alalwan AA, et al. Factitious disorder in seven patients: A Saudi experience. *Cureus*. 2021; 13(3).

8. Palmer I, Halligan P, Bass C, Oakley D. Malingering and illness deception. *OUP Oxford*. 2003; 2:42-53.

**DI CĂN MANH TRÀNG TỪ UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT:
MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG HIẾM GẶP VÀ ĐỐI CHIẾU Y VĂN**

Trần Thị Hồng Nhung^{1}, Giáp Thị Thu¹, Đinh Anh Tuấn¹*

Tóm tắt

Ung thư phổi là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn cầu. Khoảng một nửa số bệnh nhân (BN) ung thư phổi khi được phát hiện đã có di căn xa, các vị trí di căn thường gặp là hạch bạch huyết, gan, xương, não và tuyến thượng thận. Di căn đường tiêu hóa từ ung thư phổi nguyên phát rất hiếm gặp, đặc biệt là tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp lâm sàng hiếm gặp như vậy. BN đến khám vì triệu chứng đầy bụng và rối loạn tiêu hóa, nội soi đại tràng có hình ảnh tổn thương loét sùi ở manh tràng, được sinh thiết cho kết quả là ung thư biểu mô tuyến. Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực bụng cho thấy khối u ở thùy trên phổi trái, và sinh thiết tổn thương này cũng cho kết quả là ung thư biểu mô tuyến. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch khẳng định tổn thương nguyên phát tại phổi và di căn manh tràng.

Từ khóa: Ung thư phổi; Di căn đường tiêu hóa; Di căn manh tràng.

**CECAL METASTASIS FROM PRIMARY LUNG CANCER:
A RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

Abstract

Lung cancer is the most common cause of cancer-related death worldwide. The majority of lung cancer patients are found to have metastases at the same time as the initial diagnosis. Common metastatic sites in lung cancer are lymph nodes, liver, bones, brain, and adrenal glands. Gastrointestinal metastases from primary lung cancer are rare, especially at the time of initial diagnosis. We would like to report such a rare clinical case. The patient came to the hospital because of symptoms of bloating and digestive disorders. A colonoscopy showed ulcerative lesions in the cecum, which were biopsied, and the pathological result was adenocarcinoma.

¹Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

*Tác giả liên hệ: Trần Thị Hồng Nhung (hongnhung0603@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/11/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.568>

The thoracic-abdominal CT images showed a tumor in the upper lobe of the left lung, and the biopsy of this lesion also showed pathological results of adenocarcinoma. Immunohistochemical staining results confirmed that the lung lesion was primary cancer, and the cecum lesion was consistent with the metastatic origin from the lung.

Keywords: Lung cancer; Gastrointestinal metastases; Cecal metastasis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong liên quan đến ung thư trên toàn cầu. Khoảng một nửa số BN ung thư phổi đã có di căn tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thường gặp ở hạch bạch huyết, gan, xương, não và tuyến thượng thận [1]. Di căn đường tiêu hóa của ung thư phổi rất hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 0,2 - 0,5% các trường hợp ung thư phổi, bao gồm cả các trường hợp di căn đường tiêu hóa có triệu chứng cũng như không có triệu chứng [2]. Trong đó, vị trí di căn hay gặp nhất là ruột non [1, 2, 3], có rất ít báo cáo ca lâm sàng về di căn đến manh tràng. Đa số các trường hợp được báo cáo có di căn đường tiêu hóa sau khi điều trị ung thư phổi một thời gian, rất ít BN được chẩn đoán di căn đường tiêu hóa ngay tại thời điểm chẩn đoán ban đầu [1]. Khi BN xuất hiện tổn thương ác tính đồng thời tại phổi và đường tiêu hóa thì vị trí nguyên phát trong số các tổn thương này thường khó xác định, đặc biệt khi cả tổn thương ở phổi và đường tiêu hóa đều có cùng loại tế bào mô bệnh học. Việc chẩn đoán phân biệt nguồn gốc nguyên phát

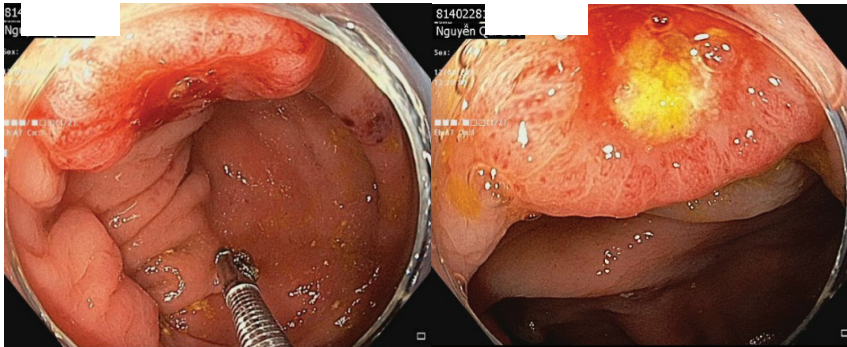
của các tổn thương này rất quan trọng vì việc lựa chọn điều trị cũng như tiên lượng cho mỗi loại tổn thương là hoàn toàn khác nhau. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày: *Một trường hợp ung thư phổi di căn đến manh tràng tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

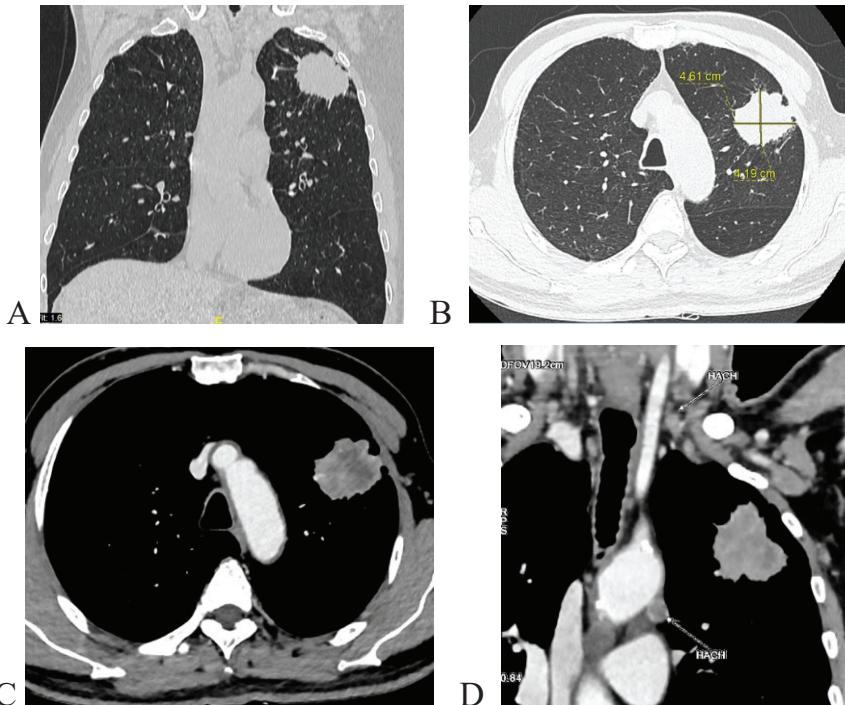
Bệnh nhân nam 63 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá 20 bao/năm, phát hiện viêm gan B từ năm 2004 và mổ phì đại tuyến tiền liệt năm 2017. BN vào viện khám vì đầy bụng, khó tiêu, đau bụng âm ỉ quanh rốn khoảng 7 ngày. Siêu âm ổ bụng thấy có nhiều hạch bất thường nằm dọc động mạch chủ bụng. Nội soi đại tràng phát hiện tổn thương polyp loét sùi bề mặt với đường kính khoảng 1,5cm ở manh tràng (*Hình 1*), sinh thiết cho kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến. Sau đó, BN được chụp cắt lớp vi tính ngực bụng để đánh giá giai đoạn, phát hiện khối đặc thùy trên phổi trái kích thước 46 x 42mm, bờ tua gai, ngấm thuốc cản quang không đồng nhất, có phân hoại

tử, kèm theo hạch hoại tử ở trung thất và hố thượng đòn trái (Hình 2). Trên hình ảnh CLVT ở tầng bụng cho thấy có nốt ngấm thuốc cản quang mạnh ở thành manh tràng đường kính

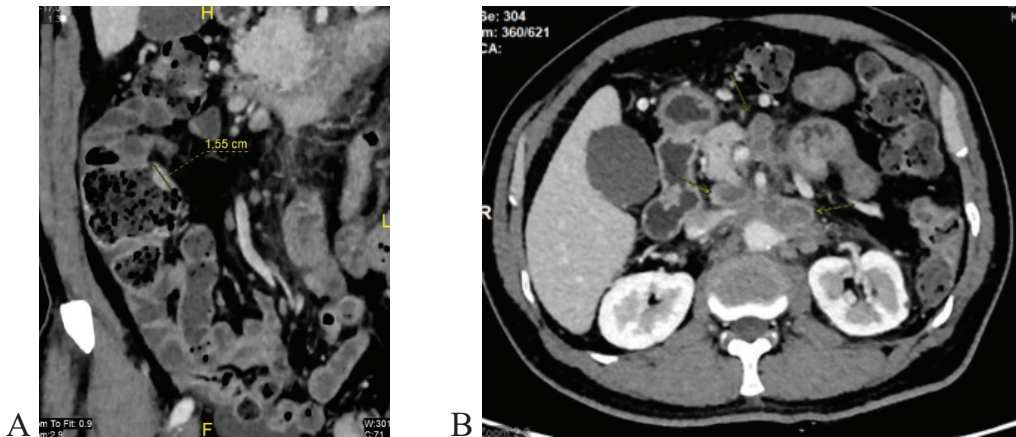
~ 15,5mm, tổn thương còn khu trú ở thành manh tràng, chưa xâm lấn ra xung quanh. Ngoài ra, có nhiều hạch hoại tử dọc theo bó mạch mạc treo tràng trên và động mạch chủ (Hình 3).



Hình 1. Hình nội soi đại tràng cho thấy tổn thương polyp loét sùi bề mặt ở manh tràng.

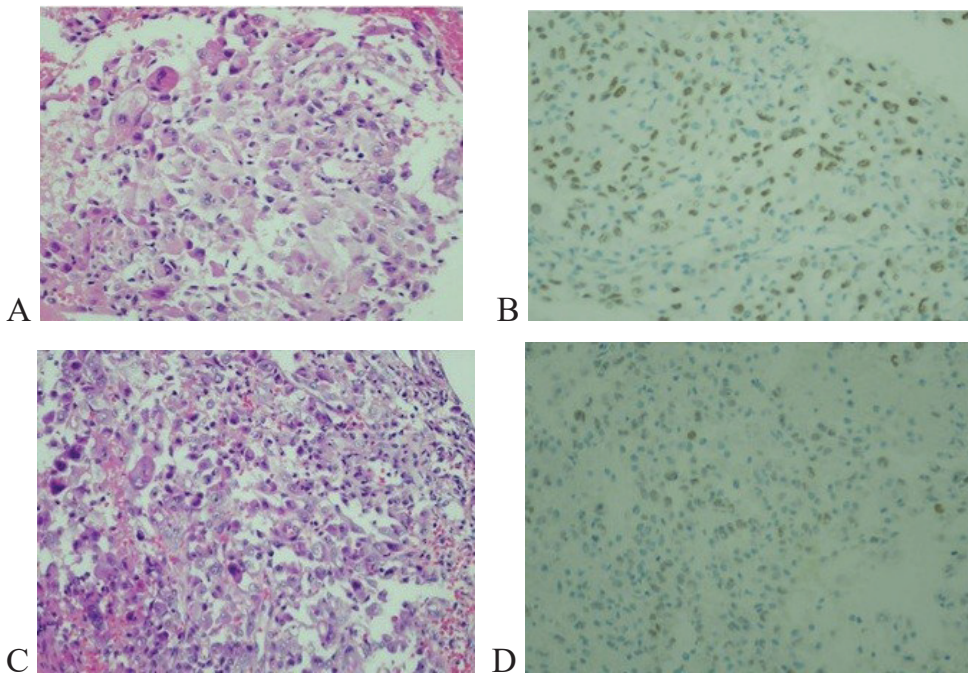


Hình 2. Hình ảnh CLVT qua tầng ngực (A, B, C) khối u ở thùy trên phổi trái, bờ tua gai, xâm lấn màng phổi lân cận, ngấm thuốc cản quang không đồng nhất, trung tâm có phần hoại tử; (D) Hạch hoại tử ở trung thất và hố thượng đòn trái.



Hình 3. Hình ảnh CLVT qua tầng bụng thì tĩnh mạch.

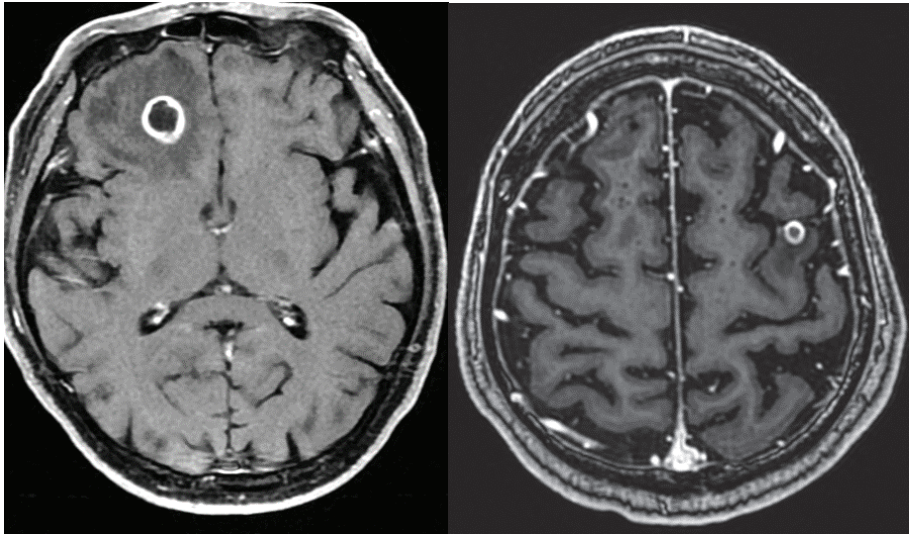
- (A) Nốt ngấm thuốc mạnh ở thành manh tràng, chưa xâm lấn ra xung quanh;
- (B) Đám hạch hoại tử dọc bó mạch mạc treo tràng trên và động mạch chủ (mũi tên vàng).



Hình 4. Hình ảnh mô bệnh học nhuộm HE và nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính với TTF-1 của mẫu sinh thiết tại phổi (A, B) và tại manh tràng (C, D).

BN được sinh thiết xuyên thành ngực tổn thương u phổi cũng cho kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến và có hình thái mô học giống với tổn thương tại manh tràng trên tiêu bản nhuộm HE (Hình 4). Sau đó, mẫu sinh thiết từ manh

tràng và phổi được nhuộm hóa mô miễn dịch với bộ các dấu ấn chẩn đoán bao gồm CK7, CK20, SATB2, CDX2, p40, CK5/6, TTF1 và Napsin A. Kết quả cho thấy dương tính mạnh lan tỏa với CK7, TTF1 và Napsin A, các dấu ấn còn lại đều âm tính, phù hợp với nguồn gốc ung thư nguyên phát tại phổi và tổn thương ở manh tràng là tổn thương di căn từ phổi.



Hình 5. Hình ảnh MRI sọ não có tiêm thuốc đối quang từ Dotarem (Gd-DOTA) cho thấy 02 nốt ngấm thuốc dạng viền ở thùy trán hai bên.

Kết quả chụp MRI sọ não có 02 ổ ngấm thuốc dạng viền ở thùy trán hai bên, phù hợp với tổn thương di căn não (Hình 5). BN cũng được chỉ định chụp PET/CT để tầm soát các vị trí di căn khác, tuy nhiên, do yếu tố chi phí nên gia đình BN từ chối chụp, bởi vậy, BN chưa đánh giá hết được toàn bộ các vị trí di căn khác. Ngoài ra, làm xét nghiệm đột biến gen EGFR có đột biến exon 19 và nhuộm hóa mô miễn dịch dấu ấn PDL-1 dương tính với tỷ lệ 80%. BN được chẩn đoán xác định là

ung thư phổi giai đoạn IV phân loại cT2N2M1c (theo AJCC 8th), sau khi hội chẩn Hội đồng đa chuyên khoa, được chỉ định điều trị thuốc đích Osimertinib (Tagrisso) 80 mg/ngày và xạ trị tổn thương di căn não bằng phương pháp xạ trị SRS tập trung vào nhân di căn với liều 18Gy trong 3 buổi. Kết quả chụp CLVT ngực bụng và MRI sọ não sau điều trị 3 tháng cho thấy tổn thương tại phổi có giảm kích thước, nhưng tổn thương di căn não lại tăng kích thước và có yếu tay phải,

hạch trung thất và ổ bụng tăng lên về số lượng và kích thước, kèm theo tình trạng tắc mật và nhiễm trùng đường mật do đám hạch vùng rốn gan - đầu tụy chèn ép vào ống mật chủ. BN tiếp tục được đặt stent ống mật chủ và dẫn lưu đường mật xuyên gan qua da, kết hợp với điều trị kháng sinh tích cực. Tuy nhiên, sau đó BN tiến triển nặng với tình trạng viêm túi mật hoại tử, nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn, gia đình BN đã xin về sau gần 1 tháng điều trị tích cực tại bệnh viện.

BÀN LUẬN

Tổn thương di căn đến đại tràng từ khối u ác tính nguyên phát ngoài đại tràng là rất hiếm, điều này được phản ánh qua số lượng rất ít các trường hợp được báo cáo trong y văn. Trong một nghiên cứu lớn đa trung tâm ở châu Âu trên 10.365 BN có khối u ác tính đại trực tràng, chỉ có 35 BN (0,34%) được phát hiện có di căn đến đại tràng từ khối u nguyên phát ngoài đại tràng và vị trí nguyên phát thường gặp nhất là tại vú với 17 trường hợp [4]. Do đó, một BN khi được phát hiện tổn thương u ác tính tại đại tràng thường được chẩn đoán là ung thư nguyên phát hơn là tổn thương di căn từ nơi khác đến. Khi phát hiện đồng thời tổn thương ác tính tại đại tràng và tại phổi, điều này

đặt ra thách thức chẩn đoán phân biệt đâu là tổn thương nguyên phát và đâu là tổn thương thứ phát, hay cả hai tổn thương này đều là tổn thương nguyên phát. Việc xác định nguồn gốc nguyên phát của các tổn thương này rất quan trọng vì việc lựa chọn điều trị cũng như tiên lượng cho mỗi loại tổn thương là hoàn toàn khác nhau.

Ở BN của chúng tôi, trên tiêu bản nhuộm HE cả hai tổn thương sinh thiết từ manh tràng và từ phổi đều có tế bào ung thư biểu mô tuyến và có hình thái mô học giống nhau, do đó được đề nghị nhuộm hóa mô miễn dịch với các yếu tố CK7, CK20, SATB2, CDX2, p40, CK5/6, TTF1 và Napsin A để chẩn đoán. TTF-1 là yếu tố phiên mã thuộc họ NFx2 có trọng lượng phân tử khoảng 38 - 40kD, thường được biểu hiện ở tế bào biểu mô tuyến giáp và phổi. Nó được biểu hiện trong nhân của 60 - 75% trường hợp ung thư biểu mô tuyến phổi nhưng hiếm khi biểu hiện ở ung thư biểu mô tuyến của đại tràng [5]. CK7 được biểu hiện ở cả ung thư biểu mô tuyến ở phổi và đường tiêu hóa; nhưng CK20 được biểu hiện ở 95% ung thư biểu mô tuyến của đại tràng [6]. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch của BN với mẫu sinh thiết tại phổi và manh tràng cho thấy dương tính mạnh lan tỏa với dấu ấn TTF-1 và CK7,

trong khi âm tính với dấu ấn CK20 và CDX2. Điều này phù hợp với nguồn gốc ung thư nguyên phát từ phổi và di căn tại manh tràng.

Di căn đường tiêu hóa do ung thư phổi nguyên phát hiếm gặp hơn so với các vị trí khác như gan, não hay xương, chiếm khoảng 0,3 - 1,7% các trường hợp [7]. Trong đó, di căn đến ruột non phổ biến hơn so với dạ dày hoặc đại tràng. Tỷ lệ ung thư phổi có di căn đại tràng chỉ chiếm khoảng 0,19% [7]. Theo nghiên cứu của Antler và CS, đa số các trường hợp ung thư phổi nguyên phát di căn đến đường tiêu hóa là ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào lớn, ít gặp hơn là ung thư biểu mô tuyến [8]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Yue Hu và CS phân tích trên 366 trường hợp cho thấy tỷ lệ di căn đường tiêu hóa của ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tuyến là gần tương đương nhau [1]. Tỷ lệ chính xác của ung thư biểu mô tuyến di căn đường tiêu hóa chưa được xác định. Hầu hết các báo cáo trong y văn đều là các báo cáo trường hợp riêng lẻ có bệnh nền u ác tính ở phổi đã biết sau đó có di căn đường tiêu hóa. Ít gặp hơn các trường hợp BN ung thư phổi với biểu hiện ban đầu là liên quan đến đường tiêu hóa. Nghiên cứu của Andrea Balla và CS trên 86 BN ung thư phổi có di căn đường tiêu hóa cho thấy chỉ có khoảng

1/3 số trường hợp được tìm thấy có di căn đường tiêu hóa tại thời điểm chẩn đoán ung thư phổi [3]. Đa số các BN có di căn đường tiêu hóa từ ung thư phổi thường không có triệu chứng hoặc các triệu chứng nhẹ thoáng qua. Các biểu hiện lâm sàng có thể gặp như đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đi ngoài phân đen hoặc ra máu, tắc ruột, hay thủng ruột... Tuy nhiên, các triệu chứng này thường không đặc hiệu và dễ bị chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác hoặc dễ bị bỏ qua do nhầm lẫn với tác dụng phụ sau điều trị hóa chất. Do đó, các triệu chứng về tiêu hóa cần được lưu ý ở BN ung thư phổi để tránh chẩn đoán nhầm hoặc bỏ sót tổn thương di căn đường tiêu hóa mà có thể phát hiện sớm để điều trị và cải thiện tiên lượng sống cho người bệnh.

Chụp CLVT là phương pháp được sử dụng phổ biến để phát hiện các tổn thương di căn ở tầng ngực và tầng bụng trên BN ung thư phổi. Hình ảnh tổn thương di căn đường tiêu hóa có thể thấy trên CLVT là dày thành ruột lệch tâm hoặc các khối, nốt polyp lồi vào trong lòng ruột (như BN của chúng tôi) với tính chất ngấm thuốc cản quang không điển hình, ngoài ra, có thể kèm theo các dấu hiệu của biến chứng tắc ruột hay thủng ruột. Kim và CS chỉ ra biến chứng thủng ruột thường gặp hơn với tổn thương ở ruột non so với dạ dày và đại tràng, trong

khi đó, biến chứng tắc ruột thường chỉ gặp khi BN có lồng ruột kèm theo [2]. Tuy nhiên, CLVT hạn chế phát hiện các tổn thương nhỏ của đường tiêu hóa mà chưa gây ra biểu hiện lâm sàng. Nội soi dạ dày và đại tràng cho phép phát hiện sớm các tổn thương ở đường tiêu hóa với nhiều hình thái khác nhau, đặc biệt là các tổn thương loét sùi nhỏ ở niêm mạc khó quan sát thấy trên CLVT. Bên cạnh đó, nội soi còn cho phép sinh thiết tổn thương để làm giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Mặc dù vậy, nội soi bị hạn chế đánh giá các tổn thương nhỏ còn nằm khuất ở dưới niêm mạc. Chụp PET/CT đóng vai trò quan trọng trong phát hiện di căn xa ở các BN ung thư phổi, cho phép chẩn đoán sớm di căn đường tiêu hóa ngay cả khi tổn thương nhỏ và BN không có triệu chứng lâm sàng với hình ảnh tăng chuyển hóa FDG ở vị trí tổn thương. Do đó, tại thời điểm chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát, BN nên được chụp PET/CT để phát hiện sớm các tổn thương di căn đồng thời.

Tiên lượng của BN ung thư phổi di căn đường tiêu hóa được báo cáo theo một số nghiên cứu là rất kém với thời gian sống toàn bộ trung vị khoảng từ 2,8 - 4 tháng [1, 3]. Một số yếu tố làm tăng tỷ lệ tử vong ở các BN này bao gồm tuổi cao (> 70 tuổi), có biến chứng tắc ruột hay thủng ruột, có di

căn ở các tạng khác ngoài đường tiêu hóa kèm theo [3]. Đối với BN của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ từ khi được chẩn đoán bệnh là gần 4 tháng, cũng tương tự như các nghiên cứu đã báo cáo. Thời gian sống thêm toàn bộ ngắn do BN ở giai đoạn muộn, có di căn nhiều vị trí (não, hạch ổ bụng, manh tràng) và có đột biến gen kèm theo. Tuy còn nhiều tranh cãi về điều trị cho BN ung thư phổi có di căn đường tiêu hóa, điều trị toàn thân bao gồm hóa chất, điều trị đích và liệu pháp miễn dịch có thể được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn. Ở BN của chúng tôi, mặc dù có biểu hiện của PDL-1 là 80%, nhưng do có đột biến gen EGFR nên chỉ định điều trị đích được ưu tiên hàng đầu mà không dùng liệu pháp miễn dịch. Đối với những BN di căn đường tiêu hóa có biến chứng như tắc ruột, lồng ruột, thủng ruột hay xuất huyết tiêu hóa thì can thiệp phẫu thuật là lựa chọn bắt buộc. Tuy nhiên, phẫu thuật để điều trị ung thư phổi có di căn đường tiêu hóa là phương pháp có tính chất xâm lấn và có thể làm tình trạng chung của BN trở nên xấu hơn, đặc biệt là trên nền những BN già yếu, ung thư giai đoạn muộn, dẫn đến nhiều biến chứng hậu phẫu với tỷ lệ tử vong cao lên đến 64 - 100% [9]. Mặc dù vậy, tiên lượng tương đối tốt ở những BN ung thư phổi có di căn đường tiêu hóa đơn ổ có thể

phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn tổn thương di căn. Một số báo cáo ca lâm sàng cho thấy có những BN kéo dài thời gian sống hơn 5 năm sau khi phẫu thuật cắt đoạn ruột di căn [9]. Do đó, việc phát hiện sớm di căn đường tiêu hóa khi chưa có biến chứng và can thiệp phẫu thuật có thể giúp BN cải thiện tiên lượng sống tốt hơn.

KẾT LUẬN

Tổn thương di căn đường tiêu hóa nói chung và di căn manh tràng nói riêng từ ung thư phổi nguyên phát rất hiếm gặp, các biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu và dễ bị nhầm lẫn với các triệu chứng do ung thư nguyên phát của đường tiêu hóa. Do đó, rất dễ bỏ sót tổn thương di căn đường tiêu hóa ở BN ung thư phổi nếu không được nghĩ đến, đặc biệt là tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Chúng tôi hy vọng thông qua ca bệnh này, có thể giúp các bác sĩ có thêm kinh nghiệm trong chẩn đoán các trường hợp tương tự.

Đạo đức nghiên cứu: Thông tin về ca bệnh đã được sự đồng ý chấp thuận của gia đình người bệnh, nhằm góp phần bổ sung vào y văn về một trường hợp lâm sàng hiếm gặp và chia sẻ thêm kinh nghiệm với các đồng nghiệp. Chúng tôi cam kết không có bất cứ xung đột lợi ích nào từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hu Y, Feit N, Huang Y, Xu W, Zheng S, Li X. Gastrointestinal metastasis of primary lung cancer: An analysis of 366 cases. *Oncol Lett.* 2018; 15(6):9766-9776. DOI:10.3892/ol.2018.8575
2. Kim SY, Ha HK, Park SW, et al. Gastrointestinal metastasis from primary lung cancer: CT findings and clinicopathologic features. *Am J Roentgenol.* 2009; 193(3):197-201. DOI:10.2214/AJR.08.1907
3. Balla A, Subiela JD, Bollo J, et al. Gastrointestinal metastasis from primary lung cancer. Case series and systematic literature review. *Cir Esp Engl Ed.* 2018; 96(4):184-197. DOI:10.1016/j.cireng.2017.12.010
4. Mourra N, Jouret-Mourin A, Lazure T, et al. Metastatic tumors to the colon and rectum: A multi-institutional study. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136(11):1397-1401. DOI:10.5858/arpa.2011-0432-OA
5. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM.* 2002; 10(2):97-102. DOI:10.1097/00129039-200206000-00001
6. Chen ZME, Wang HL. Alteration of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression profile is uniquely associated with tumorigenesis of

primary adenocarcinoma of the small intestine. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(10):1352-1359. DOI:10.1097/01.pas.0000135520.72965.50

7. Vasa J. Is gastrointestinal metastasis of primary lung malignancy as rare as reported in the literature? A comparison between clinical cases and post-mortem studies. *Oncol Hematol Rev.* Published online May 9, 2016.

8. Antler AS, Ough Y, Pitchumoni CS, Davidian M, Thelmo W. Gastrointestinal

metastases from malignant tumors of the lung. *Cancer.* 1982; 49(1):170-172. DOI:10.1002/1097-0142(19820101)49:1<170:AID-NCR2820490134>3.0.CO;2-A

9. Nakayama Y, Yamaguchi M, Inoue K, Hamaguchi S, Tajima Y. Successful resection of colonic metastasis of lung cancer after colonic stent placement: A case report and review of the literature. *World J Gastrointest Surg.* 2023; 15(7):1549-1558. DOI:10.4240/wjgs.v15.i7.1549

**KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ CÓ THỂ PHÒNG NGỪA,
GIẢM GÁNH NẶNG TRÊN BỆNH NHÂN RUNG NHĨ**

Vũ Học Huấn^{1}, Nguyễn Văn Tình², Lương Văn Nam¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng một số yếu tố nguy cơ có thể phòng ngừa, giảm gánh nặng trên nhóm bệnh nhân (BN) rung nhĩ tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 60 BN rung nhĩ vĩnh viễn điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng từ tháng 10/2023 - 12/2023. **Kết quả:** 45,00% BN có chỉ số khối cơ thể (BMI) ≥ 23 ; 10,00% có rối loạn chuyển hóa lipid và 8,33% có đái tháo đường. 71,67% trong tổng số các trường hợp có kết hợp suy tim; 26,67% BN ít nguy cơ đột quỵ. **Kết luận:** Các nhóm BN có BMI cao, có rối loạn chuyển hóa cần lên kế hoạch cải thiện, theo dõi và điều trị.

Từ khóa: Rung nhĩ; Suy tim; Đột quỵ.

**INVESTIGATION OF SOME PREVENTABLE RISK FACTORS
TO REDUCE THE BURDEN ON PATIENTS
WITH ATRIAL FIBRILLATION**

Abstract

Objectives: To assess the situation of some risk factors that can be prevented to reduce the burden on the group of patients with atrial fibrillation at Hai Phong International General Hospital. **Methods:** A retrospective, cross-sectional study on 60 permanent atrial fibrillation outpatients at Hai Phong International General Hospital from October 2023 to December 2023. **Results:** There were 45.00% of patients with BMI ≥ 23 ; 10.00% with lipid metabolism disorders, and 8.33% with diabetes mellitus. 71.67% of all cases had a combination of heart failure; 26.67% of patients were at low risk of stroke. **Conclusion:** Groups of patients with high BMI and metabolic disorders need improvement, monitoring, and treatment plans.

Keywords: Atrial fibrillation; Heart failure; Stroke.

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

*Tác giả liên hệ: Vũ Học Huấn (bsnt.vuhochuan@gmail.com)

Ngày nhận bài: 07/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.663>

ĐẶT VẤN ĐỀ

Gánh nặng ngày càng lớn của bệnh lý rung nhĩ, kết hợp với các tình trạng tim mạch mạn tính cùng tồn tại, đã được chứng minh bằng xu hướng gia tăng toàn cầu về số ca nhập viện do rung nhĩ [1]. Rung nhĩ được dự báo không chỉ có tác động đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, mà còn dẫn đến tăng sử dụng và chi phí chăm sóc sức khỏe. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến rung nhĩ nếu được điều trị không đầy đủ có khả năng đóng góp đáng kể vào sự tái phát của bệnh [2].

Một cách tiếp cận tiềm năng nhưng chưa được khai thác triệt để nhằm cải thiện quản lý rung nhĩ là các biện pháp phòng ngừa ban đầu. Theo đó, ngày càng có nhiều sự tập trung vào vai trò của lối sống và thay đổi yếu tố nguy cơ trong việc quản lý BN rung nhĩ. Một số nghiên cứu gần đây chứng minh rằng các chiến lược chăm sóc dự phòng tác động vào yếu tố nguy cơ đã thực sự giúp giảm được gánh nặng của bệnh lý rung nhĩ ngay cả khi có và/hoặc không có liệu pháp kiểm soát tần số tim [3]. Do đó, nghiên cứu và kiểm soát các yếu tố nguy cơ rung nhĩ có thể giúp giảm mức độ sử dụng và chi tiêu vào các dịch vụ chăm sóc sức khỏe liên quan đến số lượng các ca rung nhĩ đang gia tăng.

Một số yếu tố nguy cơ tim mạch đã được biết là những yếu tố nguy cơ tới sự phát triển và tái phát rung nhĩ: Lão hóa, tăng huyết áp, suy tim sung huyết, bệnh động mạch vành, bệnh van tim và đái tháo đường. Ngoài ra, yếu tố giới tính, BMI cao cũng góp phần làm tăng nặng bệnh lý rung nhĩ [4].

Do vậy, để xây dựng phương pháp quản lý và giám sát điều trị, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Khảo sát thực trạng các yếu tố nguy cơ có thể phòng ngừa và giảm gánh nặng của bệnh lý rung nhĩ trên những BN ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

60 BN rung nhĩ vĩnh viễn được chẩn đoán xác định, đo chiều cao cân nặng, đo huyết áp và thực hiện các xét nghiệm, các thăm dò chức năng theo quy trình khám chữa bệnh của Trung tâm Tim mạch và Đột quy, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng từ tháng 10 - 12/2023.

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

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu:* Lấy mẫu thuận tiện.

* Tiêu chuẩn xác định:

Định nghĩa	Tên tiêu chuẩn
BMI	Hiệp hội Đái tháo đường các nước châu Á IDI & WPRO năm 2000
Rung nhĩ	Hội Tim mạch châu Âu ESC năm 2020
Rung nhĩ vĩnh viễn	Hội Tim mạch châu Âu ESC năm 2020
Tăng huyết áp	Bộ Y tế năm 2010
Đái tháo đường	Bộ Y tế năm 2020
Rối loạn lipid máu	Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam năm 2015
Suy tim	Hội Tim mạch châu Âu ESC năm 2021

Các thông số để tính toán nguy cơ đột quỵ được tính theo thang điểm CHA₂DS₂-VASc [4] với:

Yếu tố nguy cơ	Điểm số
Suy tim, sung huyết	1
Tăng huyết áp	1
≥ 75 tuổi	2
Đái tháo đường	1
Đột quỵ/con thiếu máu não cục bộ thoáng qua	2
Bệnh lý mạch máu	1
Tuổi 65 - 74	1
Giới tính nữ	1

* Xử lý số liệu: Số liệu được thu thập từ hệ thống bệnh án điện tử, thư mục hồ sơ quản lý BN ngoại trú tại bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng. Phần mềm được sử dụng để phân tích số liệu là SPSS 26.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin được đảm bảo giữ bí mật, chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu khoa học và chỉ công khai khi có sự đồng ý của BN và gia đình. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

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

Nội dung	Nhóm BN nghiên cứu		
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Nhóm tuổi			
≤ 64	35	58,33	
65 - 74	23	38,33	
≥ 75	2	3,33	
Giới tính			
Nam	20	33,33	
Nữ	40	66,67	
Chỉ số BMI theo Hiệp hội Đái tháo đường các nước châu Á (IDI & WPRO)			
Thiếu cân	< 18,5	1	1,67
Bình thường	18,5 - 22,9	32	53,33
Thừa cân	23 - 24,9	18	30,00
Béo phì độ 1	25 - 29,9	8	13,33
Béo phì độ 2	≥ 30	1	1,67
Tổng		60	100

Về nhóm tuổi, trong nhóm BN nghiên cứu, nhóm BN < 64 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất (58,33%). Nhóm chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm > 75 tuổi chiếm 3,33%. Đa số là BN nữ (66,67%). Về BMI, nhiều nhất là nhóm có chỉ số bình thường (53,33% theo IDI & WPRO).

2. Các đặc điểm về bệnh lý chuyển hóa của nhóm BN tham gia nghiên cứu**Bảng 2.** Đặc điểm về bệnh lý chuyển hóa của nhóm BN tham gia nghiên cứu.

Nội dung	Nhóm BN nghiên cứu		
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Rối loạn chuyển hóa lipid			
Có	6	10,00	0,013
Không	54	90,00	
Đái tháo đường týp 2			
Có	5	8,33	0,024
Không	55	91,67	
Tổng	60	100	

Có 10,00% BN tham gia nghiên cứu có rối loạn chuyển hóa lipid và 8,33% có kèm bệnh lý đái tháo đường týp 2.

3. Đặc điểm về các yếu tố bệnh lý tim mạch trên nhóm BN nghiên cứu**Bảng 3.** Đặc điểm về bệnh lý tim mạch trên nhóm BN nghiên cứu.

Nội dung	Nhóm BN nghiên cứu		
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
Suy tim			
Có	43	71,67	< 0,001
Không	17	28,33	
Tăng huyết áp			
Có	9	15,00	0,002
Không	51	85,00	
Bệnh van tim			
Có	52	86,67	< 0,001
Không	8	13,33	
Tổng	60	100	

Về chuyển hóa tim, có 71,67% BN rung nhĩ trong nhóm nghiên cứu được chẩn đoán suy tim. 15,00% trong tổng số BN có tăng huyết áp. Và 86,67% có kèm bệnh lý van tim.

Bảng 4. Đặc điểm đánh giá nguy cơ đột quỵ theo thang điểm CHA₂DS₂-VASc.

Số điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
0	5	8,33
1	15	25,00
2	19	31,67
3	13	21,67
4	5	8,33
≥ 5	3	5,00
Tổng	60	100

Dựa trên phương pháp tính nguy cơ của thang điểm CHA₂DS₂-VASc, trong 60 BN nghiên cứu chỉ có 26,67% thuộc nhóm ít nguy cơ. Tỷ lệ nhóm nguy cơ 2 điểm chiếm nhiều nhất (31,67%). Nhóm 5 điểm chiếm tỷ lệ nhỏ nhất (5,00%).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

* *Nhóm tuổi:* Tuổi già và sự lão hóa đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu là yếu tố liên quan đến tình trạng rung nhĩ. Trong nhóm BN tham gia nghiên cứu, tỷ lệ nhóm BN > 75 tuổi chiếm 3,33% cũng là nhóm BN được chỉ định dùng thuốc chống đông theo khuyến cáo của thang điểm phân tầng nguy cơ đột quỵ CHA₂DS₂-VASc [5]. Nhóm BN có nguy cơ thấp hơn là nhóm < 64 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất.

* *Giới tính:* Giới tính là một trong số những yếu tố nguy cơ được sử dụng để đánh giá nguy cơ mắc đột quỵ. Trong nhóm nghiên cứu, đa phần BN thuộc giới nữ. Sự khác nhau giữa nam và nữ trong bệnh lý rung nhĩ biểu hiện ở cách nhận định nguy cơ đột quỵ theo thang điểm CHA₂DS₂-VASc. Số điểm là 1 ở nam và 2 ở nữ là nguy cơ "trung bình thấp", các bác sĩ lâm sàng xem xét sử dụng thuốc chống đông. Điểm số lần lượt là ≥ 2 và ≥ 3 ở nam và nữ, là nguy cơ "trung bình-cao" và là chỉ định để BN được sử dụng thuốc chống đông. Tuy nhiên cả giới tính và nhóm tuổi đều thuộc nhóm yếu tố không giám sát dự phòng được.

* *Chỉ số BMI*: Béo phì được xác định khi BN có giá trị đo lường ≥ 30 theo WHO và ≥ 25 theo IDI % WPRO. Vấn đề đặt ra trong điều trị là các nhà lâm sàng cần phải chú trọng chế độ ăn và tập luyện nhằm làm giảm cân nặng hiện tại. Duy trì BMI ở mức bình thường là một trong những phương pháp phòng ngừa các biến chứng của rung nhĩ. Quá trình tư vấn và theo dõi cân nặng cần là một trong những mục tiêu quản lý chặt chẽ. [6]. Với tiêu chuẩn hiện hành của Bộ Y tế dựa trên phân loại của IDI & WPRO, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng BN béo phì cần áp dụng tư vấn dinh dưỡng nhiều hơn so với khi áp dụng phân loại của WHO.

2. Các đặc điểm về bệnh lý chuyển hóa

* *Rối loạn lipid*: Theo tác giả Lancini và CS, rối loạn lipid máu (bên cạnh tăng huyết áp, bệnh thận mạn...) là một trong những yếu tố liên quan đến gánh nặng của rung nhĩ ở mức cao [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 10,00% BN rung nhĩ có rối loạn chuyển hóa lipid. Và đây cũng là yếu tố có thể cải thiện nhằm dự phòng biến chứng của bệnh. Theo dõi và điều trị các chỉ số triglyceride, cholesterol tổng số, non-HDL cholesterol, LDL cholesterol càng quan trọng trên những BN rung nhĩ có kèm theo các bệnh lý về mạch máu và có nguy cơ huyết khối cao.

* *Đái tháo đường*: Nguy cơ đái tháo đường trên BN rung nhĩ không chỉ do xơ vữa động mạch hoặc biến chứng mạch máu mà còn làm tăng các biến cố huyết khối tắc mạch liên quan đến tỷ lệ hiện mắc rung nhĩ cao hơn trong nhóm đái tháo đường [8]. Có 8,33% BN trong nhóm BN nghiên cứu có kết hợp rung nhĩ và đái tháo đường. Thang điểm CHA2DS2-VASc ghi nhận đái tháo đường chiếm 1 điểm trong cách tính nguy cơ. Tuy nhiên, ở một nghiên cứu của nhóm tác giả Jakub (2023) lại cho thấy thời gian điều trị bệnh tiểu đường, mô hình điều trị bệnh tiểu đường hoặc kiểm soát trao đổi chất không ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ mắc rung nhĩ, bao gồm cả rung nhĩ không triệu chứng [9].

3. Các đặc điểm về bệnh lý tim mạch

* *Suy tim*: Trong nghiên cứu của chúng tôi, không phân loại thành nhóm BN suy tim do rung nhĩ, hay nhóm rung nhĩ như biến chứng của suy tim có trước. Tuy nhiên, sự kết hợp giữa suy tim và rung nhĩ đều làm tăng gánh nặng của bệnh lý. BN tồn tại song song cả rung nhĩ và suy tim có tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường, rối loạn lipid máu, bệnh động mạch vành và bệnh thận mãn tính cao hơn nhóm chỉ có rung nhĩ đơn thuần [10]. Tỷ lệ kết hợp cả 2 bệnh này trong nghiên cứu của chúng tôi lên tới 71,67% tổng số trường hợp.

* *Bệnh van tim*: Tỷ lệ BN rung nhĩ có bệnh van tim chiếm phần lớn (86,67%). Như vậy không chỉ suy tim, bệnh van tim cũng một trong những bệnh lý kết hợp phổ biến với rung nhĩ.

* *Thang điểm CHA2DS2-VASc*: Với nhóm BN nguy cơ thấp, BN được theo dõi và chưa có chỉ định sử dụng thuốc chống đông đường uống. Các trường hợp nguy cơ cao do không có trường hợp nào có chống chỉ định nên đều được sử dụng thuốc chống đông đường uống. Một nhược điểm của thang điểm này, đó là chưa bao gồm nội dung rối loạn chuyển hóa lipid. Cho dù đây là một yếu tố nguy cơ về đột quỵ được nhiều nghiên cứu ghi nhận.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 60 BN rung nhĩ tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng cho thấy 45,00% BN có BMI ≥ 23 ; 10,00% có rối loạn chuyển hóa lipid và 8,33% có đái tháo đường. 71,67% trong tổng số các trường hợp có kết hợp suy tim; 26,67% BN ít cơ nguy cơ đột quỵ theo thang điểm CHA2DS2-VASc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, Shah N, Chothani A, Savani GT, Mehta K, Parikh V, Rathod A, Badheka AO, Lafferty J, Kowalski M, Mehta JL,

Mitrani RD, Viles-Gonzalez JF, Paydak H. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: Implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014; 129:2371-2379.

2. Link MS, Haïssaguerre M, Natale A. Ablation of atrial fibrillation: Patient selection, periprocedural anticoagulation, techniques, and preventive measures after ablation. *Circulation*. 2016; 134:339-352.

3. Malmo V, Nes BM, Amundsen BH, Tjonna AE, Stoylen A, Rossvoll O, Wisloff U, Loennechen JP. Aerobic interval training reduces the burden of atrial fibrillation in the short term: A randomized trial. *Circulation*. 2016; 133:466-473.

4. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb; 137(2):263-272.

5. Zathar Z, Karunatileke A, Fawzy AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Aug 8; 6:175.

6. Lee YS, Yang PS, Jang E, Kim D, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Sung JH, Pak HN, Lee MH, Joung B. Association between Obesity and heart

- failure and related atrial fibrillation: Patient-level data comparisons of two cohort studies. *Yonsei Med J.* 2024 Jan; 65(1):10-18.
7. Lancini D, Sun J, Mylonas G, Boots R, Atherton J, Prasad S, Martin P. Predictors of new onset atrial fibrillation burden in the critically ill. *Cardiology.* 2023 Oct 7.
8. Chamberlain, A. M. et al. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am. Heart J.* 2010; 159:850-856.
9. J Gumprecht, G Y H Lip, A Sokal, B Sredniawa, J Stokwiszewski, T Zdrojewski, T Grodzicki, J Kazmierczak, G Opolski, Z Kalarus, Impact of diabetes mellitus severity, treatment regimen and glycaemic control on atrial fibrillation prevalence. A report from the NOMED-AF prospective cross-sectional observational study. *European Heart Journal.* November 2023; 44(2): ehad655.448.
10. Irbadi N, Al-Nusair M, El-Zubi FK, Tashtoush M, Alzoubi O, Khamis S, Masadeh MM, Alzoubi KH, Al-Hiari M, Hammoudeh A. Evaluation of clinical, echocardiographic, and therapeutic characteristics, and prognostic outcomes of coexisting heart failure among patients with atrial fibrillation: The Jordan Atrial Fibrillation (JoFib) study. *Curr Vasc Pharmacol.* 2023 Nov 30.

**ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN NHỊP TIM TRÊN HOLTER ĐIỆN TÂM ĐỒ
24 GIỜ TRONG NGÀY ĐẦU SAU CAN THIỆP Ở NGƯỜI BỆNH
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 105**

Phan Anh Tuấn^{1}, Lê Thị Thái Bình¹, Lê Thị Thuần², Hoàng Xuân Cường²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu một số đặc điểm rối loạn nhịp tim trong 24 giờ đầu sau can thiệp ở người bệnh (NB) nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 54 NB NMCTC được can thiệp mạch vành tại Bệnh viện Quân y 105. NB nhồi máu cơ tim (NMCT) được đeo holter điện tim 24 giờ trong ngày đầu sau can thiệp. **Kết quả:** Ngoại tâm thu nhĩ hay gặp ở NB NMCT sau can thiệp ngày đầu chiếm 87%. Ngoại tâm thu thất cũng thường gặp sau can thiệp ngày đầu chiếm 88,9%. Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất ít xuất hiện mới. Mức độ ngoại tâm thu chủ yếu là Lown 1 chiếm 61,1%. **Kết luận:** Rối loạn nhịp tim thường gặp trong ngày đầu sau NMCT trên holter điện tim 24 giờ chủ yếu là ngoại tâm thu thất và ngoại tâm thu nhĩ; một số ít có rối loạn nhịp nguy hiểm.

Từ khóa: Nhồi máu cơ tim cấp; Holter điện tim 24 giờ; Rối loạn nhịp.

**STUDY ON ARRHYTHMIA CHARACTERISTICS BY 24-HOUR
ELECTROCARDIOGRAPHIC HOLTER ON THE FIRST DAY AFTER
INTERVENTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION AT MILITARY HOSPITAL 105**

Abstract

Objectives: To investigate some characteristics of arrhythmias in the first 24 hours after intervention in patients with acute myocardial infarction. **Methods:** A prospective, cross-sectional study on 54 patients with acute myocardial infarction undergoing coronary intervention at Military Hospital 105. Patients wore an ECG

¹Bệnh viện Quân y 105, Tổng cục Hậu cần

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Phan Anh Tuấn (anhtuan35a@gmail.com)

Ngày nhận bài: 30/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.744>

holter for 24 hours on the first day after intervention. **Results:** Premature atrial contractions (PACs) occurred in most patients with myocardial infarction on the first day after intervention, accounting for 87%. Premature ventricular contractions (PVCs) were also common on the first day after intervention, accounting for 88.9%. Atrioventricular conduction disorders rarely appeared new. The main level of premature contractions was Lown 1, accounting for 61.1%. **Conclusion:** Common arrhythmias on the first day after myocardial infarction on 24-hour holter ECG are mainly ventricular and atrial premature beats. Very few patients had malignant arrhythmia.

Keywords: Acute myocardial infarction; 24-hour holter electrocardiography; Arrhythmia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim cấp là bệnh ngày càng phổ biến. Can thiệp tim mạch đã góp phần giảm tỷ lệ tử vong do NMCT gây ra. Mặc dù các biến chứng của NMCT đã được can thiệp nhưng vẫn để lại hậu quả nặng nề. Biến chứng rối loạn nhịp tim sau can thiệp ở NB NMCT thường phức tạp và diễn ra sớm. Nếu không phát hiện và xử trí kịp thời có thể để lại hậu quả nghiêm trọng, thậm chí gây tử vong. Chẩn đoán rối loạn nhịp tim bằng điện tim bề mặt hoặc theo dõi trên monitoring nhiều khi không được toàn diện. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Tìm hiểu một số đặc điểm rối loạn nhịp tim trong 24 giờ đầu sau can thiệp ở bệnh nhân NMCTC.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 54 NB chẩn đoán NMCTC được tiến hành can thiệp động mạch vành tại Bệnh viện Quân y 105 từ tháng 03/2022 - 12/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* NB được chẩn đoán xác định NMCTC can thiệp động mạch vành thành công tại Bệnh viện Quân y 105; được đeo holter điện tâm đồ 24 giờ trong ngày đầu sau khi được can thiệp động mạch vành.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* NB can thiệp nhiều ngày trước đó; NB có bệnh lý nặng phức tạp đe dọa tử vong; NB đang dùng các thuốc chống loạn nhịp trước đó; NB có rối loạn nước, điện giải, mất cân bằng kiềm toan; các

trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, lấy mẫu thuận tiện.

* *Phương tiện nghiên cứu:* Máy holter điện tim CardioMera của hãng Meditech.

* *Nội dung nghiên cứu:* 54 NB NMCTC được can thiệp động mạch vành thành công. NB được đeo holter điện tim ngày đầu sau can thiệp.

Phân tích kết quả holter điện tim theo Minnesota 1982, phân loại ngoại tâm thu thất theo Lown [1, 2].

* *Xử lý số liệu:* Theo phương pháp thống kê y học. Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 và Excel 2013.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành dưới sự cho phép của Bệnh viện Quân y 105 và chỉ được thực hiện khi có sự đồng ý của đối tượng tham gia. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.

	Đặc điểm chung	Giá trị
Giới tính	Nam (n, %)	38 (70,4)
	Nữ (n, %)	16 (29,6)
Tuổi (năm)		65,74 ± 14,35
Hút thuốc lá (n, %)		27 (50)
Tăng huyết áp (n, %)		33 (61,1)
Đái tháo đường type 2 (n, %)		11 (20,4)
Rối loạn lipid máu (n, %)		47 (87)
Bệnh mạch vành (n, %)		7 (13)

Nam giới chiếm đa số trong nghiên cứu, tuổi trung bình là 65,74 ± 14,35. Hút thuốc lá chiếm 50%, tăng huyết áp chiếm 33%, đái tháo đường chiếm 11%, rối loạn lipid máu chiếm 87%, bệnh mạch vành trước đó chiếm 13%.

Bảng 2. Lâm sàng và mức độ tổn thương mạch vành của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
NMCT ST chênh lên		27	50
NMCT không ST chênh lên		27	50
Vị trí tổn thương	Thân chung	1	1,9
	Động mạch mũ	10	18,5
	Động mạch liên thất trước	30	55,6
	Động mạch vành phải	13	24,1
Mức độ tổn thương	1 nhánh động mạch vành	16	29,6
	2 nhánh động mạch vành	20	37
	3 nhánh động mạch vành	18	33,4

NMCT với ST chênh lên và ST không chênh lên chiếm tỷ lệ bằng nhau (50%). Tổn thương tại động mạch liên thất trước gặp nhiều nhất (55,6%). Thường NB có tổn thương từ 2 nhánh động mạch vành trở lên (70,4%).

2. Đặc điểm rối loạn nhịp tim ở NB NMCT sau can thiệp

Bảng 3. Đặc điểm rối loạn nhịp trên thất của đối tượng nghiên cứu.

Rối loạn nhịp trên thất	Giá trị n (%)
Rung nhĩ	2 (3,7)
Rung nhĩ con	12 (22,7)
Ngoại tâm thu nhĩ	47 (87)
Nhịp chậm xoang	5 (9,3)
Suy nút xoang	1 (1,9)

Rung nhĩ con có 12 trường hợp chiếm 22,7%; ngoại tâm thu nhĩ gặp ở 47 trường hợp chiếm 87%; suy nút xoang có 1 trường hợp chiếm 1,9%.

Bảng 4. Đặc điểm rối loạn nhịp thất của đối tượng nghiên cứu.

Rối loạn nhịp thất	Giá trị n (%)
Ngoại tâm thu thất	48 (88,9)
Cơn nhanh thất không bền bỉ	9 (16,7)
Cơn nhanh thất bền bỉ	2 (3,7)
Rung thất	1 (1,9)

Ngoại tâm thu thất chiếm đa số với tỷ lệ 88,9%; Cơn nhanh thất không bền bỉ gặp ở 9 trường hợp, nhanh thất bền bỉ gặp ở 2 trường hợp và rung thất chiếm 1,9%.

Bảng 5. Đặc điểm về rối loạn dẫn truyền trên holter điện tim.

Rối loạn dẫn truyền	Giá trị n (%)
Block nhĩ thất độ 3	1 (1,9)
Block nhánh phải	1 (1,9)
Block nhánh trái	2 (3,8)

Block nhĩ thất độ 3 có 1 trường hợp chiếm tỷ lệ 1,9%. Block nhánh phải có 1 trường hợp và block nhánh trái có 2 trường hợp.

Bảng 6. Phân loại mức độ ngoại tâm thu thất theo Lown.

Phân độ theo Lown	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Lown 0	9	16,7
Lown 1	33	61,1
Lown 2	2	3,7
Lown 3	4	7,4
Lown 4 A	3	5,6
Lown 4 B	2	3,7
Lown 5	1	1,9

Lown 1 thường gặp trong nghiên cứu với tỷ lệ 61,1%; ngoại tâm thu thất từ Lown 3 trở lên chiếm 18,6%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nam giới chiếm đa số các trường hợp NMCTC trong nghiên cứu với tỷ lệ 70,4%. Nam giới bị NMCT chiếm tỷ lệ cao phù hợp với các nghiên cứu khác. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $65,74 \pm 14,35$. Tuổi trong nghiên cứu cũng hoàn toàn tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Long và Catherine Winkler [3, 4]. Rối loạn lipid máu là bệnh lý mạn tính thường đi kèm với NB NMCT, trong nghiên cứu chiếm 87%.

NMCTC thường gặp là NMCT có ST chênh lên và không có ST chênh lên, trong nghiên cứu mỗi loại chiếm 50%. Kết quả chụp động mạch vành qua da thường gặp tổn thương động mạch liên thất trước chiếm 55,6%. Thông thường NB có tổn thương từ hai nhánh động mạch vành trở lên chiếm tới 70,4%.

2. Đặc điểm rối loạn nhịp tim của NB NMCT sau can thiệp

Rối loạn nhịp trên thất cụ thể là ngoại tâm thu nhĩ gặp thường gặp trên NB sau NMCT ở ngày thứ nhất chiếm 87%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Lai Thị Quế Châu có tỷ lệ ngoại tâm thu nhĩ chỉ chiếm 12,5% và nghiên cứu của Đỗ Châu Lan Hương với tỷ lệ rối loạn

nhịp trên thất là 58,7%. Có sự khác biệt có thể do thời điểm đeo holter trong nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành ngay ở ngày đầu sau khi được can thiệp. Rung nhĩ cơn có 12 trường hợp chiếm 22,7%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng với cơn nhịp tim nhanh trên thất là 23,1% và cao hơn nghiên cứu của Viện Tim mạch với tỷ lệ rung nhĩ cơn sau can thiệp là 5%. Do nghiên cứu của chúng tôi có cùng đối tượng nghiên cứu với tác giả Nguyễn Tiến Dũng khi đều nghiên cứu trên NB NMCT sau khi can thiệp. NB NMCT đeo holter điện tim có rung nhĩ là 2 trường hợp là những người rung nhĩ mạn tính từ trước khi tiến hành can thiệp. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện rung nhĩ sau khi can thiệp. Nhịp chậm xoang sau khi can thiệp có 5 trường hợp chiếm 9,3%. Trong đó, suy nút xoang có 1 trường hợp chiếm 1,9%. Đây là NB có thời gian ngừng xoang dài nhất là 2,9 giây ở ngày đầu tiên. Tuy nhiên, những ngày sau lâm sàng ổn định, không có triệu chứng của tình trạng suy nút xoang [5, 6, 7].

Rối loạn nhịp thất trên NB sau NMCT cũng là triệu chứng thường gặp. Ngoại tâm thu thất chiếm đa số trong các đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ 88,9%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng, NB sau NMCT đã

can thiệp có 92,3% có rối loạn nhịp thất. Như vậy cũng hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi về số lượng ngoại tâm thu thất. Tuy vậy, kết quả này cao hơn hẳn so với nghiên cứu của tác giả Lai Thị Quế Châu và Nguyễn Văn Long với tỷ lệ ngoại tâm thu thất sau can thiệp lần lượt là 18,8% và 20%. Sự khác biệt này là do thời điểm đeo holter điện tim 24 giờ sớm hơn. Ở giai đoạn sau khi tình trạng tổn thương cơ tim đã cải thiện, việc dẫn truyền cũng ổn định hơn nên tỷ lệ ngoại tâm thu cũng giảm hơn. Con nhanh thất không bền bỉ trong nghiên cứu gặp ở 9 trường hợp chiếm 16,4%. Con nhanh thất bền bỉ gặp 2 trường hợp và rung thất gặp ở 1 trường hợp chiếm 1,9%. NB có con nhanh thất đã được xử trí cấp cứu tại thời điểm rung thất. Kết quả này lại hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Theo tác giả Catherine Winkler, NB nhanh thất không bền bỉ xuất hiện ở 15% trường hợp nghiên cứu. Rất ít NB có rối loạn nhịp thất nguy hiểm, chỉ chiếm < 1%. Có sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi với tác giả Lai Thị Quế Châu khi không ghi nhận được kết quả nhanh thất nào ở đối tượng NMCT có can thiệp. Sự khác biệt này là do những giai đoạn sau khi tình trạng NMCT đã ổn định. Ngoại tâm thu thất sẽ xuất hiện ít hơn so với những ngày đầu sau NMCT mặc dù đã được can thiệp [4, 5, 7].

Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất là triệu chứng gặp ở giai đoạn cấp tính của NMCT. Trong nghiên cứu, block nhĩ thất cấp 3 gặp ở 1 trường hợp chiếm 1,9%. Đây là NB có block nhĩ thất cấp 3 từ trước khi can thiệp, sau can thiệp nhịp tim đã được đặt máy tạo nhịp tạm thời. Tuy nhiên, trong ngày đầu sau can thiệp khi đeo holter điện tâm đồ vẫn ghi nhận được hình ảnh block nhĩ thất cấp 3 tại một số thời điểm. NB này sau ổn định trở về nhịp xoang thông thường không phải đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lai Thị Quế Châu khi tỷ lệ block nhĩ thất cấp 3 là 2,9%. Các rối loạn dẫn truyền khác như block nhánh trái hoàn toàn gặp ở 2 trường hợp, block nhánh phải hoàn toàn gặp ở 1 trường hợp chiếm tỷ lệ lần lượt là 3,8% và 1,9%. Tuy nhiên, cũng không có đầy đủ các dữ liệu để kết luận đây là block nhánh mới xuất hiện do NMCT hay xuất hiện từ trước đó [5].

Đánh giá mức độ ngoại tâm thu thất dựa theo Lown, Lown 1 thường gặp trong nghiên cứu với tỷ lệ 61,1%. Ngoại tâm thu thất từ Lown 3 trở lên chiếm 18,6%; trong đó chỉ có 1 trường hợp có nhiều con nhanh thất trước, trong và sau can thiệp chiếm tỷ lệ 1,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn nghiên cứu của Lai Thị Quế Châu. Chỉ có 3,5% NB có

ngoại tâm thu thất từ Lown 3 trở lên và không ghi nhận được NB nào có cơn nhanh thất. Sự khác biệt này cũng do thời điểm đeo holter khác nhau sau khi can thiệp [5].

KẾT LUẬN

Rối loạn nhịp tim trên holter điện tâm đồ 24 giờ ở NB NMCT trong ngày đầu tiên sau can thiệp thường gặp gồm: Ngoại tâm thu thất thường gặp sau can thiệp ngày đầu ở NB NMCTC chiếm tỷ lệ 88,9%. Cơn nhanh thất không bền bỉ chiếm tỷ lệ thấp (16,7%). Các rối loạn nhịp thất nguy hiểm khác ít gặp. Ngoại tâm thu nhĩ chiếm tỷ lệ cao ở NB NMCT sau can thiệp ngày đầu (87%). Một số ít có rung nhĩ cơn (22,7%). Rối loạn dẫn truyền nhĩ thất ít xuất hiện mới ở những bệnh sau can thiệp NMCT. Mức độ ngoại tâm thu thất theo Lown chủ yếu là Lown 1 (61,1%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thomas H Lee. Guidelines for Ambulatory ECG and electrophysiological testing. *Heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. 2005:757-766.

2. Lown B. Ventricular tachyarrhythmias clinical aspects. *Circulation*, 1973; 47(6):1364-1381.

3. Nguyễn Văn Long. Đặc điểm rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân hội chứng vành cấp trong giai đoạn sớm qua theo dõi holter điện tâm đồ. *Luận văn chuyên khoa 2*. Đại học Y Hà Nội. 2018.

4. Catherine Winkler. Arrhythmias in patients with acute coronary syndrome in the first 24 hours of hospitalization. *Heart and Lung*. 2013; 42(6):422-427.

5. Lai Thị Quế Châu. Đặc điểm rối loạn nhịp tim qua Holter điện tim 24 giờ ở bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp tại Bệnh viện Tim Tâm Đức. *Tạp chí Tim mạch học*. 2018.

6. Đỗ Châu Lan Hương và CS. Nghiên cứu tình hình rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Tim mạch An Giang. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2019; 19.

7. Nguyễn Tiên Dũng. Nghiên cứu đặc điểm rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp được can thiệp động mạch vành. *Tạp chí Y học Thực hành*. 2008; 1.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA THIẾU MÁU VỚI MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG
Ở BỆNH NHÂN SAU GHEP THẬN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Hoàng Anh Trung^{1*}, Hoàng Thị Miến², Mai Thị Hiền³
Nguyễn Hữu Dũng¹, Lê Việt Thắng⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm thiếu máu ở bệnh nhân (BN) sau ghép thận > 12 tháng tại Bệnh viện Quân y 103 và phân tích mối liên quan giữa mức độ thiếu máu với một số đặc điểm lâm sàng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 123 BN thiếu máu sau ghép thận > 12 tháng từ tháng 10/2022 - 5/2023. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $41,93 \pm 11,42$. Tỷ lệ nam/nữ = 1,2/1. Các BN được ghép thận sớm trước khi lọc máu chiếm 13,8%, thời gian theo dõi sau ghép trên 10 năm chiếm 25,2%. Đặc điểm thiếu máu ở các BN này thường có mức độ nhẹ (52,8%), với hồng cầu kích thước bình thường (72,4%) và đẳng sắc (54,5%). Mức độ thiếu máu có sự khác nhau giữa các nhóm BMI và khả năng kiểm soát huyết áp ($p < 0,05$). BMI thấp dưới 18,5 là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến mức độ thiếu máu với $OR = 3,633$, $p < 0,05$. **Kết luận:** Thiếu máu là vấn đề còn tồn tại ở các BN sau ghép thận, đa phần thiếu máu ở mức độ nhẹ với kích thước hồng cầu bình thường, đẳng sắc. Tăng huyết áp kiểm soát chưa tối ưu có liên quan đến tình trạng thiếu máu sau ghép và BMI thấp < 18,5 là yếu tố nguy cơ độc lập của thiếu máu mức độ nặng.

Từ khoá: Bệnh thận mạn tính; Sau ghép thận; Thiếu máu.

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANEMIA
AND SOME CLINICAL FEATURES IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS
AT MILITARY HOSPITAL 103

Abstract

Objectives: To delineate the characteristics of anemia in patients beyond 12 months post-kidney transplant under treatment surveillance at Military Hospital 103

¹Trung tâm Thận tiết niệu và lọc máu, Bệnh viện Bạch Mai

²Khoa Nội chung, Viện Y học Phòng không - Không quân

³Khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

⁴Bộ môn - Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Hoàng Anh Trung (hoangtrung.doctor@gmail.com)

Ngày nhận bài: 18/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 26/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.716>

and analyze the correlation between the degree of anemia and specific clinical characteristics. **Methods:** A cross-sectional descriptive study on 123 post-kidney transplant patients monitored for over 12 months from October 2022 to May 2023. **Results:** The mean age of participants was 41.93 ± 11.42 years, with a male/female ratio of 1.2/1. Patients who received a pre-emptive kidney transplant before dialysis comprised 13.8%, while those undergoing post-transplant follow-up for over 10 years accounted for 25.2%. Anemia characteristics in these patients were typically mild (52.8%), with normal-sized red blood cells (72.4%) and isochromic (54.5%). The degree of anemia demonstrated statistically significant differences among BMI groups and blood pressure control ($p < 0.05$). A low BMI below 18.5 emerged as an independent risk factor associated with the degree of anemia in patients after kidney transplantation, with an odds ratio of 3.633 and $p < 0.05$. **Conclusion:** Anemia remains a prevalent issue in post-kidney transplant patients, primarily presenting as mild in severity, characterized by normochromic, normocytic features. The study highlights the association between suboptimal hypertension control and post-transplant anemia, emphasizing that a low BMI below 18.5 independently contributes as a significant risk factor for severe anemia.

Keywords: Chronic kidney disease; Post-transplantation; Anemia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu sau ghép là vấn đề phổ biến ở BN ghép thận, chiếm tỷ lệ khoảng 20 - 51% tại các thời điểm khác nhau sau ghép [1]. Thiếu máu sau ghép thận được chia thành hai loại: Thiếu máu sau ghép sớm (trong vòng 6 tháng đầu) và thiếu máu sau ghép muộn (sau ghép > 6 tháng). Trong đó, thiếu máu muộn thường do suy giảm chức năng thận ghép. Ngoài ra, các yếu tố khác như thiếu sắt, thuốc ức chế miễn dịch và nhiễm trùng cũng góp phần gia tăng tỷ lệ thiếu máu ở nhóm BN sau ghép thận. Ở chiều ngược lại, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tình trạng này là một yếu tố nguy cơ độc

lập, ảnh hưởng lớn đến các kết cục lâu dài của BN, như tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cao hơn, suy tim sung huyết, suy giảm mức lọc cầu thận và suy thận ghép [1, 2]. Do đó, thiếu máu sau ghép cần được theo dõi, đánh giá cẩn thận và điều trị kịp thời.

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về thiếu máu sau ghép, tuy nhiên ở Việt Nam, chưa thấy nhiều công bố nghiên cứu về đặc điểm thiếu máu ở BN sau ghép thận. Xuất phát từ những cơ sở trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm thiếu máu và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng ở BN sau ghép thận > 12 tháng.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

123 BN được theo dõi, điều trị sau ghép thận tại Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ tháng 10/2022 - 5/2023, thỏa mãn các tiêu chuẩn dưới đây:

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN đã ghép thận > 12 tháng; BN tuân thủ điều trị theo phác đồ chống thải ghép; BN được chẩn đoán và phân loại thiếu máu dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) và Hiệp hội Ghép tạng Hoa Kỳ (American Society of Transplantation - AST) khi nồng độ hemoglobin máu dưới 12 g/dL ở nữ giới và dưới 13 g/dL ở nam giới [3, 4]; BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN được truyền máu trước đó 4 tuần; BN có thai; BN tại thời điểm nghiên cứu nghi ngờ mắc các bệnh lý ngoại khoa; BN xuất huyết cấp tính; viêm nhiễm nặng như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm phúc mạc,...

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu*: Thuận tiện, chọn tất cả các BN thỏa mãn tiêu chuẩn trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*:

- Đặc điểm nhân khẩu học: Tuổi, giới tính, BMI;

- Các bệnh lý đi kèm: Tăng huyết áp, đái tháo đường;

- Thời gian điều trị sau ghép thận (tháng), tiền sử điều trị thay thế thận trước đó;

- Các thuốc ức chế miễn dịch điều trị sau ghép;

- Chẩn đoán thiếu máu dựa trên mức Hemoglobin, kết hợp cùng các chỉ số MCV, MCH để phân tích đặc điểm thiếu máu.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 22.0; tính tần số, tỷ lệ phần trăm (biến định tính), giá trị trung bình, độ lệch chuẩn (biến định lượng); so sánh hai tỷ lệ bằng Chi-square test, so sánh hai giá trị trung bình bằng Student's T-test; phân tích hồi quy logistic đa biến; phân tích có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh của Bệnh viện Quân y 103 số 118/CNChT-HĐĐĐ ngày 18/11/2022. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích chẩn đoán, điều trị, nâng cao sức khỏe cho người bệnh. Tất cả các thông tin thu thập được sự đồng ý của BN và đều được giữ bí mật. Các tác giả cam kết không có và hoàn toàn chịu trách nhiệm về những vấn đề xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 123).

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (năm)		
< 30	11	8,9
30 - 39	51	41,5
40 - 49	34	27,6
50 - 59	16	13
≥ 60	11	8,9
Mean ± SD	41,93 ± 11,42	
Giới tính		
Nam	67	54,5
Nữ	56	45,5
Phương pháp điều trị trước ghép		
Nội khoa bảo tồn	17	13,8
Lọc máu	101	82,1
Lọc màng bụng	5	4,1
Thời gian sau ghép (tháng)		
12 - < 36	26	21,1
36 - < 60	40	32,5
60 - < 120	31	25,2
≥ 120	26	21,1
Trung vị (Tứ phân vị)	56 (39 - 115)	
Tăng huyết áp		
Có	79	64,2
Không	44	35,8
Kiểm soát huyết áp		
Đạt mục tiêu	78	63,4
Không đạt mục tiêu	45	36,6
Đái tháo đường		
Có	27	22,0
Không	96	78,0
BMI		
< 18,5	34	27,6
18,5 - 22,9	71	57,7
≥ 23	18	14,6
Mean ± SD	20,14 ± 2,58	
Thuốc ức chế miễn dịch sau ghép		
Tacrolimus + MPA + Steroid	92	74,8
Cyclosporine A + MPA + Steroid	16	13
Tacrolimus + Certican + Steroid	13	10,6
Cyclosporin A + Certican + Steroid	2	1,6

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $41,93 \pm 11,42$. Tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1. Chỉ số BMI trung bình là $20,14 \pm 2,58$. Số BN tăng huyết áp chiếm 64,2 %, đái tháo đường là 22 %. Đa phần các BN được điều trị trước ghép bằng phương pháp lọc máu (82,1%). Số BN theo dõi sau ghép từ 3 đến 5 năm chiếm 32,5%, tiếp đó là nhóm từ 5 đến 10 năm chiếm 25,2%. Phác đồ thuốc ức chế miễn dịch sau ghép chủ yếu là Tacrolimus + MPA + Steroid, chiếm 74,8%.

2. Đặc điểm thiếu máu và mối liên quan với lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm thiếu máu (n = 123).

Chỉ số	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hemoglobin (g/L)		
Mean \pm SD	$112,48 \pm 12,84$	
Mức độ thiếu máu		
Mức độ nhẹ	65	52,8
Mức độ vừa	29	23,6
Mức độ nặng	29	23,6
MCV (fL)		
Mean \pm SD	$85,07 \pm 10,29$	
Kích thước hồng cầu		
Hồng cầu nhỏ	32	26,0
Hồng cầu bình thường	89	72,4
Hồng cầu to	2	1,6
MCH (pg)		
Mean \pm SD	$27,87 \pm 4,01$	
Tính chất thiếu máu		
Thiếu máu nhược sắc	45	36,6
Thiếu máu đẳng sắc	67	54,5
Thiếu máu ưu sắc	11	8,9

Nồng độ hemoglobin trung bình của nhóm BN sau ghép là 112,48 g/L, đa phần ở nhóm thiếu máu nhẹ (52,8%). Đặc điểm thiếu máu chủ yếu là thiếu máu hồng cầu kích thước bình thường (72,4%) và đẳng sắc (54,5%).

Bảng 3. Mối liên quan giữa mức độ thiếu máu và các yếu tố lâm sàng.

Các yếu tố liên quan	Hemoglobin	
	Mean ± SD	Thiếu máu mức độ nặng n (%)
Tuổi		
< 40 (n = 62)	111,47 ± 12,95	13 (21,0)
40 - 60 (n = 50)	114,06 ± 12,39	13 (26,0)
≥ 60 (n = 11)	111 ± 14,65	3 (27,3)
p	> 0,05	> 0,05
Giới tính		
Nữ (n = 56)	108,05 ± 11,79	11 (19,6)
Nam (n = 67)	116,18 ± 12,59	18 (26,9)
p	< 0,001	> 0,05
BMI		
< 18,5 (n = 34)	106,12 ± 16,15	14 (41,2)
18,5 - 22,9 (n = 71)	114,87 ± 10,58	11 (15,5)
≥ 23 (n = 18)	115,06 ± 10,21	4 (22,2)
p	< 0,005	< 0,05
Kiểm soát huyết áp		
Không đạt mục tiêu (n = 45)	108,53 ± 15,94	16 (35,6)
Đạt mục tiêu (n = 78)	114,76 ± 10,09	13 (16,7)
p	< 0,01	< 0,05
Đái tháo đường		
Có (n = 27)	111,7 ± 10,61	7 (25,9)
Không (n = 96)	112,22 ± 12,41	22 (22,9)
p	> 0,05	> 0,05
Thời gian sau ghép (năm)		
1 - < 3 (n = 26)	112,92 ± 12,45	6 (23,1)
3 - < 5 (n = 40)	115,63 ± 8,8	5 (12,5)
5 - < 10 (n = 31)	109,03 ± 16,2	11 (35,5)
≥ 10 (n = 26)	111,31 ± 13,46	7 (26,9)
p	> 0,05	> 0,05
Loại thuốc ức chế calcineurine		
Tacrolimus (n = 105)	112,7 ± 12,62	22 (21)
Cyclosporin A (n = 18)	111,22 ± 14,39	7 (38,9)
p	> 0,05	> 0,05
Loại thuốc chống tăng sinh		
MMF (n = 108)	112,6 ± 12,94	24 (22,2)
Certican (n = 15)	111,6 ± 12,55	5 (33,3)
p	> 0,05	> 0,05

Mức độ thiếu máu khác nhau có nghĩa thống kê giữa các nhóm BMI và khả năng kiểm soát huyết áp ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, bệnh đái tháo đường và các thuốc ức chế miễn dịch sau ghép. Nồng độ hemoglobin trung bình khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giới nam và nữ ($p < 0,001$).

Bảng 4. Phân tích hồi quy đa biến logistic giữa các yếu tố nguy cơ và mức độ thiếu máu.

Yếu tố	OR	95%CI	p
Giới nữ	0,867	0,302 - 2,494	$> 0,05$
BMI $< 18,5$	3,633	1,244 - 10,615	$< 0,05$
Kiểm soát huyết áp không đạt mục tiêu	2,052	0,722 - 5,835	$> 0,05$

BMI thấp dưới 18,5 là yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến mức độ thiếu máu ở BN sau ghép thận với OR = 3,633, $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 41,93, đa phần ở nhóm tuổi từ 30 - 40 (41,5%). Chỉ có 8,9% BN ≥ 60 tuổi. Nghiên cứu về tình trạng thiếu máu ở BN ghép thận, tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền và CS (2021) cho thấy tuổi trung bình của BN là 33,17 tuổi, trẻ hơn nhóm nghiên cứu của chúng tôi [1]. Điều này có thể do ghép thận ở Việt Nam còn chưa phổ biến, chỉ mới thực hiện ở những người trẻ tuổi < 60 tuổi theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt Nam [2], trong khi ở

nước ngoài ghép thận phổ biến hơn, thực hiện cả ở những BN tuổi cao.

Tỷ lệ nam nữ trong nghiên cứu tương đối cân bằng nhau, nam 54,5% và nữ 45,5%. Khi so sánh với các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Huyền và CS (2021) cho thấy nam chiếm tới 71,25% [7], nghiên cứu của Molnar MZ và CS nam chiếm 62% [5], nhưng của Schechter A và CS nhóm thiếu máu nam chỉ chiếm 34,2% [6]. Sự khác nhau về giới phụ thuộc vào từng nghiên cứu, thời điểm cũng như cách chọn mẫu của mỗi nghiên cứu.

Về phương pháp điều trị suy thận trước ghép: Phân bố BN theo phương pháp điều trị suy thận trước ghép không đều nhau. Chiếm tỷ lệ cao nhất là BN lọc máu chu kỳ (82,1%). Tỷ lệ BN lọc màng bụng chỉ chiếm 4,1% (5/123 BN). Kết quả này phù hợp với thực tế tại Việt Nam, trong đó lọc máu chu kỳ vẫn là phương pháp điều trị thận phổ biến hiện nay.

Về thời gian theo dõi sau ghép thận: Phân bố BN theo thời gian sau ghép tương đối đều nhau, trong đó cũng có nhiều BN có thời gian sau ghép từ 10 năm trở lên, chiếm 21,1%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Huyền và CS (2021) cho thấy nhóm BN thiếu máu có thời gian sau ghép < 5 năm chiếm chủ yếu [1]. Sự khác biệt có thể do lựa chọn nhóm nghiên cứu khác nhau.

2. Đặc điểm thiếu máu và mối liên quan với lâm sàng ở BN sau ghép thận

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn các BN thiếu máu sau ghép thận để phân tích sâu về đặc điểm thiếu máu. Kết quả cho thấy đa phần thiếu máu ở mức độ nhẹ, hồng cầu kích thước bình thường và bình sắc với nồng độ hemoglobin trung bình là $112,48 \pm 12,84$ g/L.

Qua các nghiên cứu cho thấy tình trạng thiếu máu vẫn còn mặc dù BN đã trải qua thời gian sau ghép ổn định > 3 tháng. Theo nghiên cứu của Rosales

Morales KB và CS, tình trạng này thường có xu hướng cải thiện dần theo thời gian sau ghép. Nghiên cứu thực hiện trên 649 BN sau ghép thận, đánh giá tỷ lệ thiếu máu tại các thời điểm trước ghép, sau ghép 1, 3, 6, 9, và 12 tháng. Tỷ lệ thiếu máu lần lượt là: 73,1%; 55,9%; 26,2%; 18,9%; 16,0% và 12,9% [7].

3. Các yếu tố liên quan đến tình trạng thiếu máu ở BN sau ghép thận

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên nhóm BN sau ghép thận 12 tháng, thiếu máu mức độ nặng có xu hướng gặp nhiều hơn ở nhóm BN sau ghép trên 5 năm, phù hợp với sự suy giảm chức năng thận ghép theo thời gian [8]. Đái tháo đường cũng là một trong những yếu tố làm tăng nguy cơ suy chức năng thận ghép, hệ lụy liên quan đến tình trạng thiếu máu ở nhóm BN này [9]. Tăng huyết áp cũng là một yếu tố được nhắc đến nhiều trong quản lý BN sau ghép thận. Nghiên cứu của tác giả Chang Seong Kim và CS dựa trên dữ liệu bảo hiểm quốc gia ở Hàn Quốc cho thấy tăng huyết áp không được kiểm soát làm tăng nguy cơ suy thận ghép và do đó liên quan đến tình trạng thiếu máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Vì vậy, theo dõi, kiểm soát huyết áp đạt mục tiêu là một khâu quan trọng ở các BN sau ghép thận. BMI là một yếu

tổ phản ánh tình trạng dinh dưỡng của BN, suy dinh dưỡng dẫn đến thiếu hụt các yếu tố cho quá trình tạo máu, do đó làm nặng thêm tình trạng thiếu máu ở nhóm BN sau ghép thận [10]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy BMI thấp là yếu tố nguy cơ của thiếu máu ở các BN bệnh thận mạn [11], cũng như sau ghép thận [12]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy BMI thấp < 18,5 là một yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến mức độ thiếu máu nặng ở nhóm BN sau ghép (OR = 3,633, p < 0,05).

Thuốc ức chế miễn dịch cũng góp phần gây ra thiếu máu sớm và muộn sau ghép. Các thuốc chống chuyển hóa, bao gồm azathioprine, MMF và axit mycophenolic, gây thiếu máu do ức chế tủy xương [11]. Các thuốc ức chế protein đích của rapamycin (mTOR), như sirolimus và everolimus cũng gây thiếu máu do ức chế tủy xương, phụ thuộc vào liều lượng và thường nghiêm trọng hơn so khi kết hợp với MMF [14].

KẾT LUẬN

Thiếu máu là vấn đề còn tồn tại ở các BN sau ghép thận, đa phần ở mức độ nhẹ với đặc điểm thiếu máu hồng cầu bình thường, đáng sức là chủ yếu. Tăng huyết áp khá phổ biến ở BN sau ghép và nếu không được kiểm soát tốt cũng liên quan đến tình trạng thiếu

máu ở các BN này. Đặc biệt, BMI thấp < 18,5 là yếu tố nguy cơ độc lập với mức độ thiếu máu nặng ở nhóm BN sau ghép.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế. Đầu tiên, nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, phân bố thời gian sau ghép thận của các BN phân tán có thể ảnh hưởng đến mức độ tin cậy của phân tích thống kê. Hiệu quả kiểm soát huyết áp chỉ được đánh giá dựa trên các chỉ số đo được tại các thời điểm nghiên cứu, chưa xem xét đến các thay đổi liều của thuốc điều trị tăng huyết áp của BN nghiên cứu, do đó các nhận định về yếu tố huyết áp có thể bị ảnh hưởng. Trong tương lai cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế nghiên cứu chặt chẽ hơn để phân tích sâu hơn về thiếu máu và các yếu tố liên quan ở BN sau ghép thận.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin cảm ơn các bác sĩ, điều dưỡng, nhân viên Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 đã nhiệt tình giúp đỡ, tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thanh Huyền, Mai Thị Hiền, Đỗ Gia Tuyển. Thực trạng thiếu máu và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân sau ghép thận. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 509:385-393.

2. Hội ghép tạng Việt nam. Hướng dẫn ghép thận Việt nam. Nhà xuất bản Y học. 2017; 2:283-293.
3. WHO G. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. Geneva: Department of Health Statistics and Information Systems. 2013.
4. Kasiske BL, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11(15):S1-86.
5. Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, et al. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres. *Nephron Clinical Practice.* 2011; 117(2):c127-c134.
6. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, et al. Post renal transplant anemia: Severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrology.* 2019; 220(1): 1-11.
7. Rosales Morales KB, Pérez RE, Cancino López JD, et al. Anemia and erythrocytes: Behavior and prevalence 1 year after kidney transplant. *Transplant Proc.* 2020; 252(4):1169-1172.
8. Beshara S, Birgegard G, Goch J, et al. Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol.* 1997; 58(3):167-173.
9. Taber DJ, Meadows HB, Pilch NA, et al. Pre-existing diabetes significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013; 27(2):2.
10. Kim CS, Oh TR, Suh SH, et al. Uncontrolled hypertension is associated with increased risk of graft failure in kidney transplant recipients: A nationwide population-based study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1185001.
11. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, et al. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:1347-1352.
12. Shiferaw WS, TY Akalu, and YA Aynalem. Risk factors for anemia in patients with chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Ethiop J Health Sci.* 2020; 30(5):829-842.
13. Gafter-Gvili A, et al. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(32):e7735.
14. Friend P, Russ G, Oberbauer R, et al. Incidence of anemia in sirolimus-treated renal transplant recipients: The importance of preserving renal function. *Transpl Int.* 2007; 220:754-760.

KẾT QUẢ DẪN LƯU DỊCH Ổ BỤNG DƯỚI SIÊU ÂM ĐIỀU TRỊ VIÊM TỤY CẤP

Hồ Chí Thanh^{1}, Lại Bá Thành¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tính an toàn và hiệu quả của dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm điều trị viêm tụy cấp (VTC) có tụ dịch. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 181 bệnh nhân (BN) VTC có tụ dịch nhiễm trùng được điều trị dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 5/2023. Quy trình khám, chẩn đoán và điều trị được thực hiện theo hướng dẫn của Hội Phẫu thuật Cấp cứu Thế giới (WSES) năm 2019. **Kết quả:** Thời gian dẫn lưu là $2,7 \pm 1,66$ ngày, lượng dịch dẫn lưu trong 24 giờ đầu trung bình (TB) là 516,5mL, tỷ lệ dịch hoại tử là 67,9%. Vị trí dẫn lưu ở hạ vị (85,6%), mạng sườn phải (39,7%), mạng sườn trái (33,1%), thượng vị (9,9%), hạ sườn phải (8,2%), hạ sườn trái (6,1%). Thời gian nằm điều trị TB là 12,2 ngày, tỷ lệ phẫu thuật là 6,6%, không xảy ra tai biến, biến chứng do thực hiện kỹ thuật. 67,4% BN khỏi hoàn toàn khi ra viện, tỷ lệ tử vong là 4,4%. **Kết luận:** Dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm điều trị VTC có tụ dịch là an toàn, hiệu quả, có thể điều trị khỏi hoặc là phương pháp bắc cầu để phẫu thuật cắt bỏ hoại tử.

Từ khóa: Viêm tụy cấp; Dẫn lưu ổ bụng qua da dưới siêu âm.

OUTCOMES OF ULTRASOUND-GUIDED PERCUTANEOUS CATHETER DRAINAGE TREATMENT ACUTE PANCREATITIS

Abstract

Objectives: To evaluate the safety and efficacy of ultrasound-guided percutaneous catheter drainage in treating acute pancreatitis with fluid collection. **Methods:** A retrospective, prospective, cross-sectional and descriptive study on 181 acute pancreatitis with infected fluid collection treated by ultrasound-guided percutaneous catheter drainage at Military Hospital 103 from January 2021 to May 2023. The examination, diagnosis, and treatment were conducted according to the guidelines of the World Society of Emergency Surgery (WSES) 2019.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 25/3/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 28/5/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.778>

Results: The average time to PCD was 2.7 ± 1.66 days, the average of fluid drained during the first 24 hours was 516.5mL, and the rate of necrosis fluid was 67.9%. The rate of drainage in hypogastric was 85.6%; right flank was 39.7%; left flank was 33.1%; epigastric was 9.9%; right rib cage was 8.2%; left rib cage was 6.1%. The average hospital stay was 12.2 days, the surgery rate was 6.6%, and there were no complications due to technical implementation. 67.4% of patients completely recovered when discharged from the hospital, and the mortality rate was 4.4%. **Conclusion:** Ultrasound-guided percutaneous catheter drainage treatment of acute pancreatitis with fluid collection is a safe and effective technique that may be the definitive treatment or a bridge management to necrosectomy.

Keywords: Acute pancreatitis; Ultrasound-guided percutaneous catheter drainage.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp là bệnh cấp cứu thường gặp với triệu chứng phức tạp từ VTC nhẹ thể phù đến VTC nặng thể hoại tử cùng các biến chứng suy đa tạng, tỷ lệ tử vong cao [1]. Cùng với điều trị hồi sức tích cực, cần có những biện pháp can thiệp sớm nhằm loại bỏ các tổn thương do tụy viêm hoại tử tạo ra để giảm quá trình nhiễm trùng, giảm biến chứng suy đa tạng và tử vong. Năm 1998, Freeny và CS có báo cáo đầu tiên với 34 ca VTC hoại tử nhiễm trùng được dẫn lưu ổ dịch qua da (percutaneous catheter drainage - PCD) dưới chụp CT cho kết quả khả

quan, không có tai biến biến chứng; 47% BN thực hiện PCD dưới chụp CT thấy khối hoàn toàn [2]. Sau đó, nhiều tác giả thực hiện PCD dưới chụp CT và siêu âm, tuy nhiên, thời gian, vị trí, số lượng, khả năng áp dụng cho tất cả BN VTC có tụ dịch hay chỉ áp dụng riêng cho VTC thể nặng và nhiễm trùng vẫn chưa được thống nhất [3, 4].

Tại Việt Nam, có ít nghiên cứu báo cáo về thực hiện PCD điều trị VTC, do vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Bước đầu đánh giá kết quả thực hiện PCD dưới hướng dẫn siêu âm trong điều trị VTC có tụ dịch tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

181 BN VTC có tụ dịch nhiễm trùng được điều trị dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2021 - 5/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán VTC theo tiêu chuẩn Atlanta (2012) [5]; được thực hiện PCD dưới hướng dẫn siêu âm; tuổi ≥ 18 , đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: VTC sau chấn thương, sau mổ; VTC ở BN đang mang thai.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu, tiến cứu loạt ca bệnh.

Quy trình thực hiện: Thực hiện PCD dưới hướng dẫn siêu âm đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức (Bệnh viện Quân y 103).

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu*:

- Kết quả thực hiện PCD:

Thời gian thực hiện PCD tính từ thời điểm mắc bệnh, thời gian lưu dẫn lưu (ngày).

Vị trí dẫn lưu: Theo Zhang Y gồm 5 vùng: Mạng sườn phải, mạng sườn trái, hạ sườn phải, hạ sườn trái, thượng vị và vùng hạ vị để dẫn lưu dịch tự do trong ổ bụng [6].

Số lượng dịch dẫn lưu/24 giờ đầu (mL).

Tính chất dịch dẫn lưu: Màu nâu, đen, được chẩn đoán là viêm tụy hoại tử.

- Đánh giá kết quả điều trị:

Tốt: Khỏi bệnh, rút hết dẫn lưu và ra viện.

Trung bình: Có các biến chứng phải xử trí, bệnh ổn định, mang dẫn lưu về nhà, hẹn vào tái khám kiểm tra và rút dẫn lưu.

Kém: Bệnh diễn biến nặng xin về hoặc tử vong.

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là kết quả thực hiện từ Đề tài khoa học và công nghệ cấp Học viện theo Quyết định số 55/QĐ-HVQY ngày 07/01/2021. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm BN

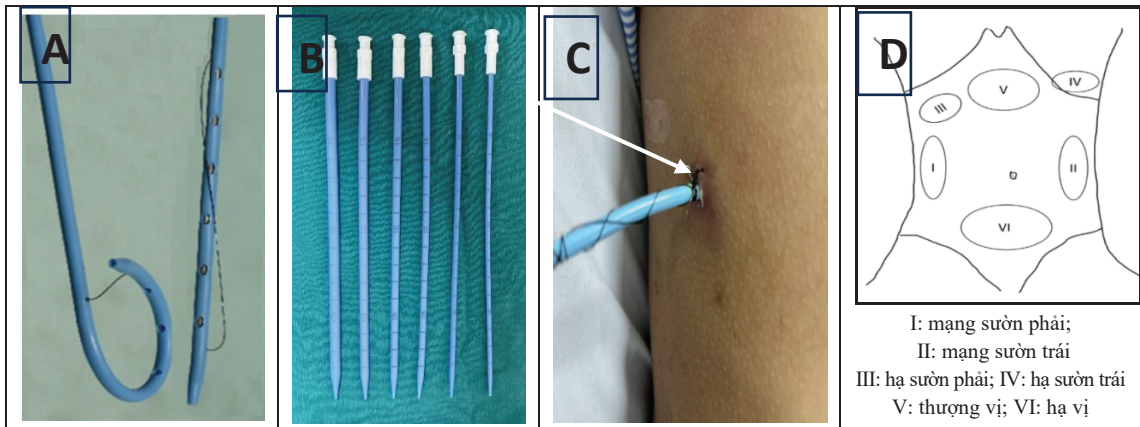
Bảng 1. Đặc điểm BN.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$)	48,5 \pm 13,1	18 - 85
Giới tính		
Nam	140	77,3
Nữ	41	22,7
Nghề nghiệp		
Nông dân	20	10,1
Công chức	16	8,8
Lao động tự do	145	80,1
Yếu tố nguy cơ		
Lạm dụng rượu	63	34,8
Rối loạn chuyển hóa	49	27,0
Ăn nhiều đạm	40	22,1
Sỏi túi mật	12	6,6
Tình trạng nhiễm trùng		
Có nhiễm trùng	45	24,8
Không nhiễm trùng	136	75,1
Mức độ bệnh		
Nhẹ	51	28,2
Vừa	98	54,1
Nặng	32	17,7

Nhóm BN hay gặp là lao động tự do, nguyên nhân thường gặp do rượu.

2. Kết quả dẫn lưu dịch ổ bụng dưới siêu âm

- Dụng cụ và vị trí dẫn lưu:



Hình 1. Dụng cụ và vị trí dẫn lưu.

A: Bộ dẫn lưu Pigtail; B: Bộ nong các cỡ;
C: Dẫn lưu pigtail mạng sườn phải; D: Các vùng dẫn lưu.

Bảng 2. Kết quả dẫn lưu ổ bụng.

Kết quả dẫn lưu	$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Thời gian được dẫn lưu (ngày)	$2,7 \pm 1,66$	1 - 5
Lượng dịch dẫn lưu/24 giờ (mL)	$516,5 \pm 354,8$	50 - 1800
Thời gian lưu dẫn lưu (ngày)	$14,5 \pm 8,134$	5 - 85
Tính chất dịch dẫn lưu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Phù nề	58	32,0
Hoại tử	123	68,0
Vị trí dẫn lưu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Mạng sườn phải (I)	72	39,7
Mạng sườn trái (II)	60	33,1
Hạ sườn phải (III)	15	8,2
Hạ sườn trái (IV)	11	6,1
Thượng vị (V)	18	9,9
Hạ vị (VI)	155	85,6

45 trường hợp đặt dẫn lưu ngày thứ 1, 6 ca được đặt dẫn lưu từ ngày thứ 5. Tổng số lần dẫn lưu là 331, TB là 1,83 (1 - 5), 108 trường hợp đặt 1 dẫn lưu,

nhiều nhất là 5 dẫn lưu (7). Không gặp tai biến, biến chứng nào trong quá trình đặt dẫn lưu.

3. Kết quả điều trị

Bảng 3. Kết quả điều trị.

Phương pháp điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Hồi sức	52	28,7
Nội khoa	117	64,6
Phẫu thuật	12	6,6
Tổng số	181	100

52 ca điều trị hồi sức gồm thở máy (17,7%), thuốc vận mạch (26,5%), chuyển đổi huyết tương (PEX) (22,1%), lọc thận (9,9%).

Các liệu pháp điều trị	$\bar{X} \pm SD$	Min - max
Nhịn ăn (ngày)	5,3 ± 4,7	2 - 35
Kháng sinh (ngày)	10,9 ± 7,4	3 - 70
Thuốc giảm tiết (ngày)	10,6 ± 7,7	3 - 50
Dịch truyền/24 giờ (lít)	2,9 ± 0,693	2 - 6,6
Nuôi đường tĩnh mạch (ngày)	10 ± 6,7	0 - 35
Ngày nằm viện trung bình (ngày)	12,2 ± 10,3	5 - 90

Kết quả điều trị tốt là 67,4%, trung bình 28,2% và kém là 4,4%.

Bảng 4. Kết quả điều trị với thời gian được dẫn lưu.

Kết quả	n	Thời gian được dẫn lưu (ngày)	Min - max (ngày)	p
Tốt	122	2,6 ± 1,58	1 - 5	0,752
Trung bình	51	2,8 ± 2,0	1 - 6	
Kém	8	2,7 ± 1,86	1 - 5	
Tổng	181	2,7 ± 1,66	1 - 7	

Thời gian được dẫn lưu không ảnh hưởng đến kết quả điều trị với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Tuổi TB là $48,5 \pm 13,1$, tỷ lệ nam là 140 (77,3%), nữ là 41 (22,7%), phù hợp với nghiên cứu của Phan Thị Trúc Thanh, tỷ lệ nam/nữ là 4/1, tuổi TB là 43,8 tuổi [7]. Nghề nghiệp phần lớn là lao động tự do (80,1%), công chức (8,8%) và nông dân (10,1%), trong các yếu tố nguy cơ thì rượu có tỷ lệ là 34,8%, ăn nhiều đạm là 22,1% và rối loạn chuyển hóa là 27,07% (Bảng 1). Đối tượng lao động tự do dễ mắc bệnh VTC do các yếu tố nguy cơ là rượu và không thường xuyên kiểm tra sức khỏe. Tong Z và CS nghiên cứu 34 ca VTC hoại tử nhiễm trùng, tuổi TB là 41,8, nguyên nhân do rượu là 35,3% [8].

45 ca có tình trạng hoại tử nhiễm trùng (24,8%), mức độ bệnh theo Atlanta (2012); nhẹ (28,2%), vừa (54,1%) và nặng (17,7%) (Bảng 1). Theo tuyên bố đồng thuận của WSES (2019), VTC hoại tử nhiễm trùng được thực hiện PCD có thể giải quyết hoàn toàn nhiễm trùng ở 25 - 60% BN [1]. Theo Freeny PC nghiên cứu 123 ca VTC được thực hiện PCD, có 34 ca hoại tử nhiễm trùng (27,6%), trong số 34 trường hợp này, tỷ lệ PCD khỏi hoàn toàn là 47%, không có tai biến trong quá trình thực hiện [2]. Theo Wron'sk M và CS, nghiên cứu 262 ca VTC có 76 ca bị hoại tử (29%) và 33 ca (12,6%) hoại tử nhiễm trùng được

thực hiện PCD dưới hướng dẫn của siêu âm [3].

2. Kết quả dẫn lưu ổ bụng dưới siêu âm

Theo kết quả PCD tại bảng 2, thời gian được dẫn lưu TB là $2,7 \pm 1,66$ ngày, lượng dịch dẫn lưu TB là 516,5mL, nhiều nhất là 1.800mL/24 giờ, thời gian lưu dẫn lưu TB là 14,5 ngày, viêm phù nề là 32% và hoại tử 68%. Theo Freeny PC, thời gian được PCD là 9 ngày [2], theo Wron'sk M, Zerem E thấy rằng PCD nên là lựa chọn đầu tiên trong điều trị VTC hoại tử nhiễm trùng [3, 4]. Theo Tong Z, PCD được coi như là bước điều trị chuyển tiếp giúp kéo dài thời gian để phẫu thuật. Thời gian được thực hiện PCD đầu tiên TB là 2,74 ngày, thời gian lưu PCD TB là 61,4 ngày [8]. Theo Wron'sk M, thời gian được dẫn lưu TB là 33 ngày và lưu dẫn lưu ở nhóm PCD thành công là 53 ngày, kết quả cao hơn do tác giả chỉ nghiên cứu ở nhóm hoại tử nhiễm trùng, tỷ lệ VTC hoại tử nhiễm trùng của tác giả là 54% [3]. Theo Zhang Y, PCD sớm trong 3 ngày đầu đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong ở nhóm VTC nặng [6].

Vị trí đặt PCD trên thành bụng theo Zhang Y và CS gồm 5 vùng (Hình 1D) [6], là 5 vùng tụ dịch khu trú sau phúc mạc và hậu cung (vùng sau dạ dày, trước tụy), còn vùng hạ vị là dịch tự do trong ổ bụng, cần dẫn lưu để giảm áp

lực ổ bụng và cải thiện nhu động ruột. Kết quả tại bảng 2, tỷ lệ đặt PCD ở vùng I là 39,7%, vùng II là 33,1%, các vùng III, IV, V lần lượt là 8,2%, 6,1% và 9,9%, vùng hạ vị là 85,6%. Theo Wron'sk M, đặt PCD sau phúc mạc thuận lợi và an toàn [3]; theo Zhang Y, tỷ lệ tụ dịch ở các vùng I, II, III, IV và V đối với nhóm BN VTC mức độ nặng (94 ca) tương ứng là 69,1%; 72,3%, 32,9%; 61,7% và 30,9%. Tỷ lệ PCD ở nhóm VTC mức độ vừa (68 ca) là 85,3%; 82,4%, 11,7%; 64,7% và 21,1% [6]. Như vậy, kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả, tình trạng tụ dịch tại vùng mạng sườn 2 bên rãnh đại tràng lên và xuống chiếm tỷ lệ cao nhất, vùng thượng vị có tỷ lệ tụ dịch thấp nhất trong nhóm VTC nặng và nhiễm trùng. Nghiên cứu 181 ca thấy lượng dịch trong ổ bụng nhiều nhất cả về số lượng dịch và tỷ lệ phần trăm, tuy nhiên, thường hết sớm, còn dịch hoại tử ở các vùng sau phúc mạc tuy ít nhưng kéo dài và gây nhiễm trùng cao.

Số lượng dẫn lưu PCD phụ thuộc vào vị trí tụ dịch, 108 BN được đặt 1 dẫn lưu đã giải quyết được tình trạng tụ dịch; 28 BN được đặt 2 dẫn lưu; 20 ca được đặt 3 dẫn lưu; 18 ca được đặt 4 dẫn lưu và 7 ca được đặt 5 dẫn lưu. Chúng tôi thực hiện PCD dưới siêu âm bằng catheter tĩnh mạch đường kính 6Fr hoặc pigtail 8-14 Fr (*Hình 1*), vị trí tụ dịch nông có thể dùng catheter,

vùng tụ dịch sâu dùng pigtail. Tác giả Zerem E và CS cho thấy tỷ lệ đặt 1 dẫn lưu là 72,5%, 2 DL là 15,9% và 3 DL là 11,6% [4]. Tác giả Tong Z và CS đặt TB 2,7 dẫn lưu ở nhóm PCD thành công và 3,2 dẫn lưu ở nhóm chuyên phẫu thuật [8].

Kỹ thuật đặt PCD dưới siêu âm gồm 5 bước: Bước 1: Siêu âm xác định vùng tụ dịch; bước 2: Gây tê tại chỗ các lớp bằng Lidocain; bước 3: Chọc kim qua các lớp theo hướng đã gây tê vào ổ dịch; bước 4: Luồn dây dẫn đường và bước 5: Đưa ống dẫn lưu vào qua dây dẫn đường cho đến khi thấy dịch viêm tụy chảy ra, khâu cố định dẫn lưu [4]. Với 181 BN, chúng tôi thực hiện 331 lần PCD dưới siêu âm không gặp tai biến nào, theo Zhang Y, kích thước lớp dịch từ 2cm là thực hiện PCD an toàn [6]. Theo Bala M và CS, nên thực hiện nông đường PCD để thoát tổ chức tụy tốt hơn, có thể nông nâng lên các cỡ đến 28Fr [9]. Tác giả khuyến cáo nên áp dụng PCD điều trị VTC hoại tử nhiễm trùng, các bác sĩ ngoại khoa và X-quang can thiệp cần làm quen và thực hiện kỹ thuật này [9].

3. Kết quả điều trị

Các phương pháp điều trị gồm hồi sức 52 ca (28,7%), điều trị nội khoa 64,6% và phẫu thuật là 6,6% (*Bảng 3*) trong đó, thở máy là 17,7%, dùng thuốc vận mạch là 26,5%, chuyển đổi huyết tương là 22,1%, lọc thận là

9,9%. Freeny PC nghiên cứu 34 ca VTC nặng được thực hiện PCD, hồi sức hô hấp là 13 ca (38,2%), lọc thận là 12 ca (35,3%), trong đó suy đa tạng là 8 ca (23,5%), tỷ lệ chuyển phẫu thuật là 18 ca (53%) [2]. Theo tác giả Wron'sk M và CS, tỷ lệ PCD thành công là 33%, chuyển phẫu thuật là 67% [3], theo Zerem E và CS, tỷ lệ chăm sóc tích cực là 82,6%, hồi sức thở máy là 19,7%, lọc thận là 20,9%, chuyển phẫu thuật là 15,9% [4]. Zhang Y và CS thấy rằng PCD sớm làm giảm có ý nghĩa tình trạng nhiễm trùng và suy cơ quan dai dẳng với $p < 0,05$ [5].

Kết quả điều trị tại bảng 3, theo khuyến cáo của WSES, nên cho người bệnh ăn sớm ngay khi có nhu cầu, không cần chờ nhu động ruột, bù đủ dịch [1]. VTC hoại tử nhiễm trùng cần dùng kháng sinh sớm, nên dùng nhóm Beta lactam và nhóm Quinolon do thâm nhập tốt vào mô tụy và có hiệu quả với vi khuẩn gram (-). Thời gian nằm điều trị TB của chúng tôi là 12,2 ngày, theo Zerem E là 13 ngày [4]. Theo Li H và CS nghiên cứu đối chứng thấy nhóm VTC đặt PCD giảm có ý nghĩa các triệu chứng đáp ứng viêm toàn thân, giảm thời gian đau bụng, phục hồi nhu động ruột sớm hơn, giảm số lượng suy đa tạng, giảm ngày nằm điều trị (17,4 so với 21,2 ngày) [10]. Kết quả điều trị tốt (67,4%), trung bình (28,2%) và kém (4,4%) (Bảng 3). Theo

Freeny và CS, tỷ lệ khỏi hoàn toàn sau PCD là 47%, chuyển phẫu thuật là 53% và tử vong là 12% [2]. Wron'sk M và CS nghiên cứu 18 ca PCD, kết quả khỏi hoàn toàn (33%), chuyển phẫu thuật (67%), tỷ lệ tử vong (17%) [3]. Theo Zerem E và CS tỷ lệ chuyển phẫu thuật là 15,9%, 22,1% BN mang dẫn lưu sau khi xuất viện, không có tử vong [4]. Các tác giả đều kết luận PCD điều trị VTC có nhiễm trùng, tụ dịch là phương pháp an toàn, khả thi và giảm tỷ lệ phẫu thuật, nâng cao hiệu quả điều trị.

So sánh thời gian đặt PCD với kết quả điều trị tại bảng 4 chúng tôi thấy chưa có liên quan với $p > 0,05$ ($p = 0,752$). Nghiên cứu thời gian đặt PCD trong VTC, Li H và CS thấy nhóm VTC được đặt PCD giảm có ý nghĩa các triệu chứng viêm toàn thân, giảm nguy cơ suy đa tạng, người bệnh hồi phục nhanh; tác giả khuyến cáo nên đặt PCD sớm khi có thể [10]. Wron'sk M cho thấy giữa nhóm PCD thành công và nhóm chuyển phẫu thuật không khác biệt về thời gian đặt PCD [3]. Tong Z và CS thấy thời gian đặt PCD giữa hai nhóm thành công và nhóm chuyển phẫu thuật không khác biệt [8]. Như vậy, thời gian đặt PCD nên thực hiện sớm nhưng phụ thuộc vào lượng dịch và vùng hoại tử, theo tác giả Bala M và CS, khi vùng tụ dịch có kích thước $> 5\text{cm}$ thực hiện PCD dưới siêu âm là an toàn [9].

KẾT LUẬN

Dẫn lưu dịch ổ bụng dưới hướng dẫn siêu âm điều trị VTC có tụ dịch là an toàn, khả thi, giúp người bệnh nhanh hồi phục. Trường hợp VTC hoại tử nặng, PCD có ý nghĩa bắc cầu để phẫu thuật, nên áp dụng ở các trung tâm y tế chuyên khoa có trang bị máy siêu âm để thực hiện ngay khi ổ bụng có dịch cùng với các biện pháp hồi sức hô hấp, tim mạch để cứu chữa người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14:27.
2. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, et al. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: Techniques and results. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170:969-975.
3. Wron'sk M, Cebulski W, Karkocha D, et al. Ultrasound-guided percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis. *Surg Endosc.* 2013, 27:2841-2848.
4. Zerem E, Imamovic G, et al. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: A 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Digestive and Liver Disease.* 2011; 43:478-483.

5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62(1):102-111.

6. Zhang Y, Yu WQ, Zhang J, et al. Efficacy of early percutaneous catheter drainage in acute pancreatitis of varying severity associated with sterile acute inflammatory pancreatic fluid collection. *Pancreas.* 2020; 49(9):1246-1254.

7. Nguyễn Thị Trúc Thanh. Hiệu quả của liệu pháp lọc máu liên tục trong điều trị viêm tụy cấp nặng. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2014; 18(2):403-407.

8. Tong Z, Li W, Yu W, et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis. Is it always the first choice for all patients? *Pancreas.* 2012; 41:302-305.

9. Bala M, Almogy G, Klimov A, et al. Percutaneous “stepped” drainage technique for infected pancreatic necrosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19(4):113-118.

10. Li H, Wu Y, Xu C, et al. Early ultrasound-guided percutaneous catheter drainage in the treatment of severe acute pancreatitis with acute fluid accumulation. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018; 16:1753-1757.

ĐÁNH GIÁ SỰ BIẾN ĐỔI VÀ VAI TRÒ TIÊN LƯỢNG CỦA NỒNG ĐỘ SpCO VÀO VIỆN TRÊN BỆNH NHÂN BỎNG HÔ HẤP

Nguyễn Thái Ngọc Minh^{1*}, Nguyễn Như Lâm^{1,2}, Trần Đình Hùng^{1,2}

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan của nồng độ SpCO với các biện pháp cấp cứu, chỉ số hô hấp khi vào viện của bệnh nhân (BN) bỏng hô hấp và đánh giá vai trò tiên lượng tỷ lệ tử vong của nồng độ SpCO đối với BN bỏng hô hấp. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả theo dõi dọc trên 76 BN bỏng hô hấp được chẩn đoán ngộ độc khí carbon monoxide (CO) bằng máy đo nồng độ SpCO. **Kết quả:** Nồng độ SpCO trung bình khi nhập viện ở các BN bỏng hô hấp có tình trạng ngộ độc là $15,7 \pm 4,14\%$. Các chỉ số hô hấp ở BN ngộ độc gồm PaO₂ $194,8 \pm 127,4$ mmHg, SpO₂ $97,04 \pm 3,5\%$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong ở BN bỏng hô hấp ngộ độc CO ($p = 0,21$). **Kết luận:** Các BN bỏng hô hấp có các chỉ số hô hấp không thể hiện tình trạng thiếu oxy do ngộ độc CO. Nồng độ SpCO không phải là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong ở BN bỏng hô hấp khi được điều trị đúng phác đồ.

Từ khóa: Ngộ độc carbon monoxide; Bỏng hô hấp.

EVALUATION OF THE VARIATION AND PROGNOSTIC ROLE OF SpCO CONCENTRATION AT THE TIME OF HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH INHALATION INJURY

Abstract

Objectives: To assess the correlation of SpCO concentration at hospital admission with emergency methods and respiratory index of patients with inhalation injury and evaluate the prognostic role of SpCO concentration in mortality of patients with inhalation injury. **Methods:** A prospective, descriptive, longitudinal study on 76 patients with inhalation injury diagnosed with carbon monoxide (CO) poisoning using a SpCO meter.

¹Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thái Ngọc Minh (MinhnguyenNib@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/3/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.737>

Results: The average SpCO concentration upon admission in patients with inhalation injury, with poisoning was $15.7 \pm 4.14\%$. Respiratory indexes of poisoned patients include SpO₂ $97.04 \pm 3.5\%$, PaO₂ 194.8 ± 127.4 mmHg. There was no difference in the mortality rate in these patients and CO poisoning ($p = 0.21$).

Conclusion: Patients with inhalation injury have respiratory indexes that do not indicate hypoxia due to CO poisoning. SpCO concentration is not a risk factor affecting the mortality rate in these patients when treated according to protocol.

Keywords: Carbon monoxide poisoning; Inhalation injury.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Các BN bỏng hô hấp thường bị bỏng trong phòng kín với các tác nhân chủ yếu là bỏng lửa và kèm theo là các sản phẩm cháy có thể hít vào trong quá trình bị bỏng. Ngoài nguyên nhân tử vong do bỏng nặng, nguyên nhân ngộ độc khí sản phẩm cháy là yếu tố làm tăng nặng tình trạng rối loạn hô hấp. Trong quá trình cháy, hầu như tất cả các vật liệu đều tạo ra khí độc phổ biến nhất là CO và CO₂. Ngộ độc CO là nguyên nhân tử vong phổ biến nhất trong các vụ hỏa hoạn [1]. Độc tính đối với con người thường bị bỏ qua vì CO không mùi, không vị và các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của nó không đặc hiệu. Nồng độ CO đo được bắt đầu gây triệu chứng và ngộ độc là từ 10% [1]. Để đo nồng độ CO trong máu cần các thiết bị chuyên dụng như máy đo SpCO xung không xâm lấn hoặc đo bằng kit khí máu riêng biệt chưa phổ biến tại Việt Nam nên việc chẩn đoán xác định còn gặp nhiều khó khăn. Điều này ảnh hưởng rất lớn đến thái độ xử lý và tiên lượng của nhân

viên y tế với các BN có ngộ độc CO nói chung và các BN bỏng hô hấp nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá sự biến đổi và vai trò tiên lượng của nồng độ SpCO vào viện trên BN bỏng hô hấp.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

76 BN bỏng hô hấp > 16 tuổi, điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác từ tháng 11/2021 - 01/2024.

BN được đo nồng độ SpCO bằng máy đo cầm tay Masimo Rad-7. BN được chẩn đoán xác định bỏng hô hấp dựa trên hình ảnh nội soi phế quản bằng máy nội soi hô hấp ống mềm Olympus 170-CV.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN nhập viện sau 72 giờ; BN không có tổn thương bỏng đường hô hấp.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến cứu mô tả theo dõi dọc, đánh giá kết quả điều trị theo các chỉ tiêu lâm sàng.

- Máy đo Rad-7 của Masimo xác định COHb không xâm nhập bằng xung 7 bước sóng thể hiện nồng độ SpCO trong máu [2].

- BN nhập viện được đo nồng độ SpCO khi nhập viện và chẩn đoán xác định bằng hô hấp bằng nội soi phế quản. BN tiếp tục được chia thành hai nhóm: Nhóm 1 là BN nhập viện ngộ độc có nồng độ SpCO đo được $\geq 10\%$. Nhóm 2 là BN nhập viện không ngộ độc có nồng độ SpCO $< 10\%$.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn $\bar{X} \pm SD$, trung vị và khoảng tứ phân vị. Các biến định

tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. 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 viện Quân y ban hành. Đối tượng và người nhà được thông báo về mục tiêu và nội dung nghiên cứu, bảo mật thông tin và giữ nguyên chế độ điều trị như các BN khác. Đối tượng nghiên cứu có thể rời bỏ nghiên cứu, đảm bảo an toàn trong điều trị và quá trình thực hiện nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu.

Đặc điểm	Trung vị (n = 76)	Khoảng tứ phân vị
Tuổi (năm)	37	29 - 45
Diện tích bọng chung (%)	66	50 - 81,5
Diện tích bọng sâu (%)	40	17 - 51,5
Nồng độ SpCO nhập viện n (%)		
SpCO $< 10\%$	51 (67,1)	
SpCO $\geq 10\%$	25 (32,9)	
Giới tính n (%)		
Nam	58 (76,3)	
Nữ	18 (23,7)	

Các BN nghiên cứu có diện tích bọng ở mức độ nặng. Diện tích bọng chung $> 60\%$, diện tích bọng sâu 40% . BN chủ yếu là nam giới. $32,9\%$ BN ngộ độc CO.

Bảng 2. Nồng độ SpCO theo phân độ bông hô hấp.

Phân độ bông hô hấp	Số BN (n = 76)	Tỷ lệ (%)	Nồng độ SpCO	
			Trung vị	Khoảng tứ phân vị
Độ 1	19	25	0	0 - 1
Độ 2	45	59,2	2	0 - 12
Độ 3	11	14,5	10	0 - 16
Độ 4	1	1,3	19	

BN có độ bông hô hấp càng nặng có trung vị nồng độ SpCO càng cao, độ 3 có trung vị 10%. 01 BN bông hô hấp độ 4 có nồng độ SpCO 19%.

Bảng 3. Chỉ số SpCO đo được khi nhập viện theo thời gian.

Giờ nhập viện (giờ)	Số BN (n = 76)	Trung vị	Khoảng tứ phân vị	Min - max
0 - 5	36	1,5	0 - 14,5	0 - 20
6 - 12	29	2	1 - 13	0 - 27
13 - 24	3	1	1 - 1	0 - 1
> 24	8	0	0 - 1	0 - 12

36 BN nghiên cứu nhập viện trước 6 giờ có chỉ số SpCO trung vị 1,5%, cao nhất đo được là 20%. Các BN nhập viện từ 6 - 12 giờ trung vị là 2%. BN có chỉ số SpCO cao nhất ghi nhận là 27%.

Bảng 4. Đặc điểm xử trí trước khi nhập viện và kết quả điều trị.

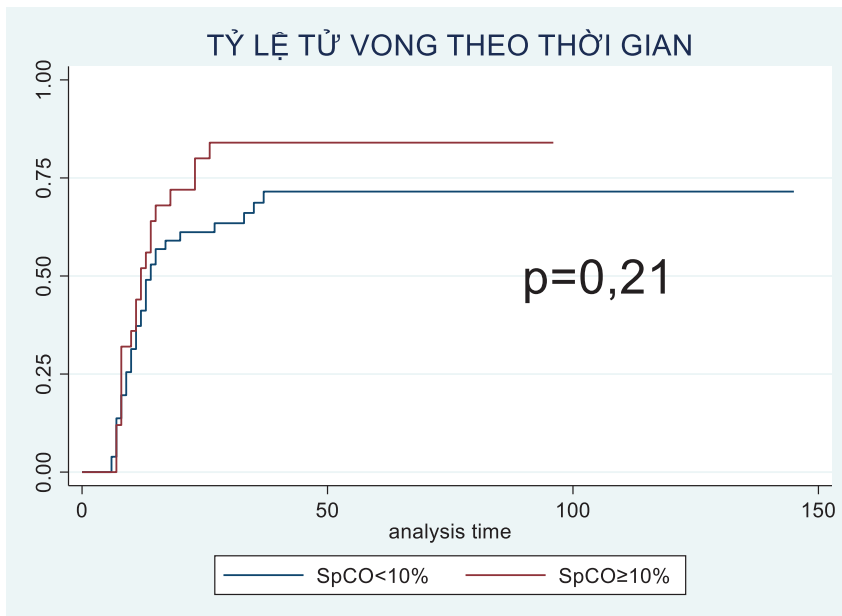
Xử trí trước nhập viện	Nhóm 1 (n = 25)	Nhóm 2 (n = 51)	Tổng số
	n (%)	n (%)	n (%)
Thở oxy	13 (52)	32 (62,7)	45 (59,2)
Đặt ống nội khí quản	10 (40)	20 (39,2)	30 (39,5)
Thở máy	10 (40)	15 (29,4)	25 (32,9)
Kết quả điều trị			
Khỏi	4 (16)	16 (31,4)	20 (26,3)
Tử vong	21 (84)	35 (68,6)	56 (73,7)

BN bông hô hấp được xử trí cấp cứu hô hấp trước khi nhập viện có tỷ lệ thấp. Tỷ lệ tử vong ở BN bông hô hấp là 73,7%. Nhóm BN ngộ độc CO có tỷ lệ tử vong là 84%.

Bảng 5. Đặc điểm chỉ số hô hấp khi nhập viện.

Đặc điểm	Nhóm 1	Nhóm 2	p
	$\bar{X} \pm SD$ (n = 25)	$\bar{X} \pm SD$ (n = 51)	
pH	7,3 ± 0,13	7,32 ± 0,11	0,32
paO ₂ (mmHg)	194,8 ± 127,4	159,9 ± 69,3	0,1
paCO ₂ (mmHg)	34,6 ± 6,9	39,2 ± 9,6	0,01
Lactat (mmol/L)	5,02 ± 2,8	3,9 ± 1,7	0,01
SpO ₂ (%)	97,04 ± 3,5	97,2 ± 3,1	0,45
SpCO (%)	15,7 ± 4,14	1,1 ± 2	

BN bỏng hô hấp ngộ độc CO có nồng độ paO₂ trung bình cao (194,8 mmHg) và trung bình nồng độ SpCO là 15,7%. Các nồng độ pH, PaO₂, SpO₂ không có sự khác biệt giữa hai nhóm.



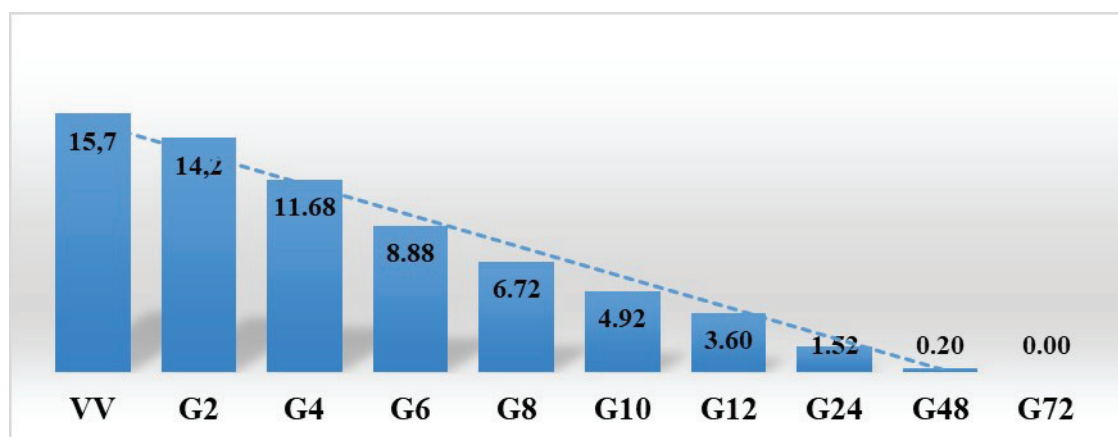
Biểu đồ 1. Tỷ lệ tử vong theo thời gian trên hai nhóm nghiên cứu.

Tỷ lệ tử vong theo thời gian của hai nhóm BN nghiên cứu tương đương về thời gian (p = 0,21).

Bảng 6. Tỷ số nguy cơ tử vong của BN nghiên cứu.

Yếu tố nguy cơ	p	Hazard-ratio	95%CI
Tuổi	< 0,05	1,028	1,007 - 1,050
Giờ nhập viện	0,928	1,001	0,973 - 1,030
Diện tích bồng chung	< 0,05	1,024	1,011 - 1,038
Diện tích bồng sâu	< 0,05	1,023	1,010 - 1,036
SpCO vào viện	0,469	1,012	0,978 - 1,048

Yếu tố tuổi và diện tích bồng có liên quan tới tỷ số nguy cơ tử vong ở BN bồng hô hấp; nồng độ SpCO khi vào viện không có mối liên quan tới nguy cơ tử vong.



Biểu đồ 2. Diễn biến nồng độ SpCO theo thời gian.

Nồng độ SpCO giảm dần theo thời gian nhập viện. Sau 6 giờ nồng độ SpCO giảm < 10% và không phát hiện BN nào có CO sau 72 giờ.

BÀN LUẬN

1. Mối liên quan SpCO khi nhập viện

Kết quả nghiên cứu có 25 BN chiếm 32,9% số BN bồng hô hấp nhập viện được chẩn đoán ngộ độc CO, tỷ lệ này

rất cao so với tỷ lệ ngộ độc khí CO nói chung, theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021, tỷ lệ mắc là 137/1.000.000 người [3]. Nồng độ SpCO trung bình của nhóm 1 là $15,7 \pm 4,68\%$ chưa nói lên mức độ ngộ độc khí CO của các BN do đây là các BN

đã sống sót sau tai nạn và được vận chuyển đến bệnh viện với nhiều cấp cứu bổ sung.

Về mức độ bong hô hấp, BN nghiên cứu đều được chẩn đoán xác định bong đường hô hấp qua nội soi phế quản ống mềm. Việc chẩn đoán mức độ bong hô hấp có liên quan đến tiên lượng và điều trị cho các BN. Trong nghiên cứu sử dụng phương pháp chẩn đoán mức độ bong đường hô hấp của Endorf (2007) bằng hình ảnh nội soi phế quản và cũng là phương pháp chẩn đoán bong hô hấp được ứng dụng phổ biến trên thế giới hiện nay. Các BN bong đường hô hấp mức độ 1 có trung vị nồng độ SpCO ghi nhận thấp (1%). BN có mức độ bong đường hô hấp độ 2 là chủ yếu, có 45 BN (59,2%) nhưng nồng độ SpCO trung vị cũng chỉ là 2%. Các BN bong hô hấp độ 3 chiếm 14,5% nhưng trung vị nồng độ CO cao 16%. Có 1 BN bong đường hô hấp mức độ nặng nhất là độ 4, vào viện giờ thứ 2 có nồng độ CO là 19% thời điểm nhập viện. Qua đó cho thấy nồng độ khí CO khi vào viện tăng cao tương ứng với mức độ bong hô hấp.

Đặc điểm tổn thương bong ở các BN bong nghiên cứu có diện tích bong chung rộng, trung vị 66% diện tích cơ thể, nhưng phân bố không đều. Tương tự với diện tích bong sâu, trung vị lên đến 40% diện tích cơ thể. Như vậy,

ngoài bong hô hấp, các BN đều ở mức bong nặng, diện tích bong là yếu tố nguy cơ gây tỷ lệ tử vong tăng cao. Với diện tích bong chung, tỷ số tử vong (Hazard ratio) là 1,024 (1,011 - 1,038) với $p < 0,05$ và diện tích bong sâu với tỷ số tử vong là 1,023 (1,010- 1,036) với $p < 0,05$.

Nồng độ SpCO khi nhập viện ngoài phụ thuộc vào thời gian còn phụ thuộc những biện pháp cấp cứu điều trị ban đầu. Trong các biện pháp cấp cứu hô hấp, biện pháp chính là thở oxy, đặt ống nội khí quản và thở máy. Trong nhóm ngộ độc CO chỉ có 52% BN được thở oxy, ít hơn so với nhóm không ngộ độc CO là 62,7%. Tỷ lệ đặt ống nội khí quản là 40% và thở máy là 40%, có tỷ lệ lớn hơn so với các BN không ngộ độc CO. Tỷ lệ các biện pháp cấp cứu hô hấp trước viện ở các BN bong hô hấp chung gồm thở oxy 59,2%, đặt ống nội khí quản 39,5% và thở máy 32,9%. Đây là tỷ lệ cấp cứu khá thấp trong khi khuyến cáo cho tất cả các BN có nguy cơ bong hô hấp đều phải được thở oxy nồng độ cao hoặc thở máy, đó cũng là nguyên nhân chính dẫn tới tỷ lệ tử vong trước viện cao của các BN ngộ độc khí CO.

Trong ngộ độc CO, các biện pháp cấp cứu rất quan trọng nhưng cần phải được áp dụng trong thời gian bán hủy của CO là hiệu quả nhất. Thời gian bán

hủy của CO là từ 4 - 5 giờ với oxy được cung cấp đủ có thể giảm thời gian bán thải xuống 1 giờ [4]. Các BN trong nghiên cứu đều là BN bông hô hấp và bông nặng nên được vận chuyển tới bệnh viện sớm, số BN nhập viện trước 6 giờ là 36 BN với trung vị nồng độ SpCO 1,5%. Điều này góp phần tích cực trong công tác điều trị và cấp cứu các trường hợp ngộ độc CO tại bệnh viện, cải thiện đáng kể tỷ lệ tử vong cho nhóm BN này.

2. Mối liên quan SpCO khi nhập viện với các thông số hô hấp

Nghiên cứu của Moon và CS (2020) ở các BN người lớn ngộ độc CO trên 340 BN cũng cho thấy các BN ngộ độc CO có nồng độ PaCO₂ cao [5]. Các kết quả PaCO₂ khí máu động mạch khi nhập viện ở các BN trong nghiên cứu của Moon là 192 mmHg tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là 194,8 mmHg. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu. Điều này gây ra đánh giá sai tình trạng ngộ độc CO ở các cơ sở y tế không có xét nghiệm hay công cụ chẩn đoán ngộ độc CO. Nồng độ lactate máu đánh giá đúng mức độ thiếu oxy mô ($5,02 \pm 2,8$ mmol/L) ở nhóm BN ngộ độc CO, khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm BN không ngộ độc CO ($3,9 \pm 1,7$ mmol/L) với $p < 0,05$.

Nồng độ PaCO₂ phản ánh tình trạng ngược lại khi nhóm BN ngộ độc CO ($34,6 \pm 6,9$ mmHg) lại thấp hơn với nhóm BN không ngộ độc CO ($39,2 \pm 9,6$ mmHg) với $p < 0,05$ nhưng đều trong giới hạn bình thường.

Mặc dù đã được chứng minh hiệu quả trong theo dõi tình trạng hô hấp trong cấp cứu nhưng trong ngộ độc CO thì nồng độ SpO₂ được đánh giá là không chính xác [6]. Nồng độ SpO₂ của nhóm ngộ độc CO là $97,04 \pm 3,5\%$ còn nhóm không ngộ độc CO là $97,2 \pm 3,1\%$. Nồng độ SpO₂ đều ở mức cao và theo tiêu chí đánh giá BN đều không có suy hô hấp. Nguyên nhân là do các thiết bị đo nồng độ oxy trong mạch thông thường không thể phân biệt giữa COHb và HbO₂.

3. Mối liên quan SpCO khi nhập viện với diễn biến và kết quả điều trị

BN trong nghiên cứu là BN bông hô hấp đã được đánh giá là các BN bông nặng. Theo các nghiên cứu trước đây của Việt Nam, tỷ lệ bông hô hấp tử vong trung bình $> 70\%$ [7]. Các BN ngộ độc CO có tỷ lệ tử vong là 84%, tuy nhiên, tỷ lệ tử vong theo thời gian không có sự khác biệt so với các BN nồng độ SpCO $< 10\%$. Hình ảnh được thể hiện trên đường cong Kaplan-Meier với thời điểm tử vong của hai nhóm gần như tương đương ($p = 0,21$).

Các yếu tố nguy cơ gồm SpCO thời điểm nhập viện ($p = 0,469$) và giờ nhập viện ($p = 0,928$) không có ý nghĩa thống kê liên quan đến tỷ lệ tử vong. Điều này có thể chứng minh cho khả năng điều trị ngộ độc CO đối với các BN ngộ độc tại bệnh viện, các BN đều được chẩn đoán và điều trị theo phác đồ ngộ độc CO, kết quả này cũng tương đồng với kết luận của Makutwa (2021) [8]. Yếu tố tuổi và diện tích bỏng của BN có tác động tới nguy cơ tử vong ở BN bỏng hô hấp ngộ độc CO ($p < 0,05$).

Quá trình theo dõi biến đổi của nồng độ SpCO đều giảm dần theo thời gian. Các BN được điều trị theo phác đồ điều trị bỏng hô hấp và điều trị ngộ độc khí CO. Sau 6 giờ, nồng độ SpCO đã về giới hạn 10% và tiếp tục giảm những giờ sau. Không có BN nào phát hiện CO bằng máy đo sau 72 giờ. Kết quả này tương ứng với sinh lý bệnh học của ngộ độc CO, trong điều kiện 100% O₂, thời gian bán hủy của CO < 90 phút. Phương pháp điều trị ngộ độc CO bằng liệu pháp oxy cao áp (HBOT) được đánh giá rất có hiệu quả, tuy nhiên, các BN nghiên cứu là BN bỏng nặng có nguy cơ nhiễm trùng cao, phải thở máy hỗ trợ nên không phù hợp cho phương pháp điều trị oxy cao bằng các buồng áp lực.

KẾT LUẬN

BN bỏng hô hấp là nhóm BN có nguy cơ cao ngộ độc khí CO, tỷ lệ chẩn đoán khi đến viện là 32,9%. Các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, không phản ánh đúng tình trạng suy hô hấp (PaCO₂ trên mức bình thường 194,8 mmHg, SpO₂ 97,04%). Các BN bỏng hô hấp ngộ độc đáp ứng điều trị tốt khi nồng độ CO giảm về giới hạn sau 6 giờ. Tỷ lệ tử vong theo thời gian giữa hai nhóm BN bỏng hô hấp ngộ độc và không ngộ độc CO là tương đương ($p = 0,21$). Nồng độ SpCO khi nhập viện không làm ảnh hưởng đến nguy cơ vong của BN bỏng hô hấp ($p = 0,469$).

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn tập thể nhân viên Khoa Hồi sức cấp cứu đã hỗ trợ giúp đỡ trong quá trình tiến hành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yavuz E. Carbon monoxide poisoning. *Eurasian Journal of Toxicology*. 2018; 1(1):1-6.
2. Feiner JR, Rollins MD, Sall JW, et al. Accuracy of carboxyhemoglobin detection by pulse co-oximetry during hypoxemia. *Anesthesia & Analgesia*. 2013; 117(4):847-858.
3. Mattiuzzi C and Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2020; 39(4):387-392.

4. Mehta SR, Das S, and Singh SK. Carbon monoxide poisoning. *Medical Journal Armed forces India*. 2007; 63(4):362-365.
5. Moon JM, Chun BJ, and Cho YS. Is an increased PaO₂ in a normobaric state safe in acute CO poisoning? *Basic Clin Pharma Tox*. 2020; 126(5): 448-457.
6. Wise B and Levine Z. Inhalation injury. *Canadian Family Physician*. 2015; 61(1):47-49.
7. Nguyễn Như Lâm và cộng sự. Các yếu tố ảnh hưởng đến tử vong và vai trò tiên lượng của chỉ số rBAUX đối với bệnh nhân bỏng hô hấp. *Tạp chí Y học Quân sự*. 2021; (352):27-30.
8. Mackutwa EN, Khainga SO, Ndung'u JM, et al. Assessment of carbon monoxide inhalational poisoning in flame burned patients at a Kenyan National Hospital. *Burns Open*. 2021; 5(2):81-84.

**NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH THẬN MẠN TÍNH GIAI ĐOẠN CUỐI
CÓ BỆNH BETA-THALASSEMIA ĐƯỢC GHÉP THẬN TỪ NGƯỜI CHO SỐNG
TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN**

Trần Tuấn Tú^{1,2}, Lý Thị Thoa¹, Trần Trung Kiên¹
Đỗ Văn Tùng¹, Lê Thị Hương Lan³, Bùi Văn Mạnh⁴*

Tóm tắt

Beta-thalassemia (β -thalassemia) là nhóm bệnh thiếu máu di truyền gene lặn, do đột biến gene globin làm giảm hoặc mất tổng hợp các chuỗi β -globin, từ đó gây ra tình trạng thiếu máu tán huyết. Trong các phương pháp điều trị bệnh thận giai đoạn cuối, ghép thận mang lại chất lượng cuộc sống tốt nhất. Tuy nhiên khi tiến hành ghép thận trên bệnh nhân (BN) β -thalassemia, gặp nhiều yếu tố nguy cơ. Trong bài viết này, chúng tôi trình bày trường hợp BN nữ 28 tuổi, bệnh thận mạn giai đoạn cuối có kèm bệnh β -thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu được ghép thận từ người cho sống và theo dõi lâu dài tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Từ khóa: β -thalassemia, Ghép thận.

**A CASE OF END-STAGE RENAL DISEASE
WITH BETA-THALASSEMIA RECEIVING A KIDNEY TRANSPLANT
FROM A LIVING DONOR AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL**

Abstract

Beta-thalassemia is a group of inherited blood disorders caused by mutations in globin genes, resulting in reduced or absent synthesis of β -globin chains, leading to hemolytic anemia. In the treatment of end-stage renal disease, kidney transplantation offers the best quality of life. However, kidney transplantation

¹Khoa Nội Thận-tiết niệu và lọc máu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²Bộ môn Nội, Đại học Y Dược Thái Nguyên

³Khoa Sinh hoá, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

⁴Bộ môn - Khoa Gây mê hồi sức, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Trần Tuấn Tú (trantuk41c@gmail.com)

Ngày nhận bài: 15/02/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 25/4/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.755>

in β -thalassemia patients presents several risk factors. In this article, we present the case of a 28-year-old female patient with the end-stage renal disease with β -thalassemia who is not dependent on blood transfusions, receiving a living donor kidney transplant, and undergoing long-term follow-up at Thai Nguyen National Hospital.

Keywords: β -thalassemia; Kidney transplantation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh β -thalssmeia thường có các biểu hiện lâm sàng đa dạng, thể nặng có thể dẫn tới suy thận do tổn thương cầu thận và ống thận [1, 2]. BN bệnh thận mạn tính giai đoạn cuối kèm theo hoặc do β -thalassemia vẫn có chỉ định ghép thận. Tuy nhiên, ghép thận trên BN β -thalassemia có một số khó khăn và nguy cơ so với một số loại bệnh thận khác do việc truyền máu rất nhiều lần dẫn đến tình trạng quá tải sắt, gây tổn thương mạn tính nhiều cơ quan trọng trong đó có gan và tim; việc truyền máu nhiều lần có thể hình thành các kháng thể kháng HLA (human leukocyte antigen - kháng nguyên bạch cầu người) làm tăng nguy cơ thải ghép cấp và mạn tính sau ghép thận; việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch cũng gặp khó khăn; mặc dù được ghép thận nhưng tình trạng thiếu máu sau ghép vẫn xảy ra và BN vẫn có nhu cầu phải truyền máu góp phần làm tăng chi phí và giảm chất lượng cuộc sống. [3]. Tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên chúng tôi đã ghép thận thành công trên một trường hợp BN bị β -thalassemia

phải truyền máu nhiều lần trước ghép (năm 2017). Đến nay chức năng thận và chất lượng cuộc sống BN vẫn ổn định. Trong nghiên cứu này, chúng tôi: *Trình bày tóm tắt ca lâm sàng và rút ra những kinh nghiệm bước đầu trong điều trị và quản lý BN.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 28 tuổi, phát hiện ra bệnh thận mạn giai đoạn cuối tháng 5/2017, có tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ tiến triển, hemoglobin (Hgb): 60 g/L, MCV: 65fl, sắt huyết thanh: 12,1 $\mu\text{mol/L}$, ferritin huyết thanh: 419,3 $\mu\text{g/L}$, định lượng MAU: Âm tính. BN được tiến hành làm điện di huyết sắc tố kèm theo phân tích gene, phát hiện đột biến CD17 thể dị hợp tử, và được chẩn đoán β -thalassemia. Trong quá trình điều trị trước ghép, BN đã được truyền khối hồng cầu cùng nhóm qua bầu lọc bạch cầu 3 lần, đã được tiến hành chạy thận nhân tạo 20 lần. Sau đó, BN được chỉ định ghép thận. Người hiến thận là bố, cũng đã được tiến hành điện di huyết sắc tố, tuy nhiên không phát hiện bất thường. Xét nghiệm trước ghép thận:

Bảng 1. Các kết quả xét nghiệm sàng lọc trước ghép thận của người nhận và người hiến.

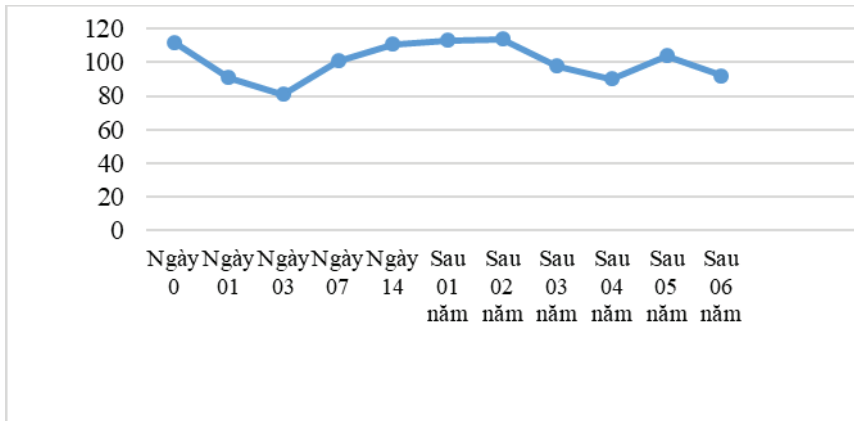
		Người hiến (bố)		Người nhận (con)	
Tiền mãn cảm		-		Âm tính	
HLA	A	A*02	A*11	A*11	A*24
	B	B*15	B*40	B*40	B*40
	DR	DRB1*15	DRB1*16	DRB1*09	DRB1*16
Nhóm máu	ABO	O		O	
	Rh	(+)		(+)	
Cross-match		Âm tính		Âm tính	

BN được tiến hành ghép thận vào ngày 24/8/2017. Trong ghép, BN được sử dụng thuốc dẫn nhập Simulect truyền tĩnh mạch 20mg ngày 0 (trước ghép) và ngày 4 sau ghép. Sau ghép ngày đầu tiên, BN ổn định, số lượng huyết sắc tố (Hgb): 112 g/L, ure: 11,3 mmol/L, creatinine máu: 613 μ mol/L. BN được sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch gồm: Tacrolimus 6 mg/ngày, Mycophelolate Mofetil (MMF) 2 g/ngày và Methylprednisolon 500 mg/ngày (ngày đầu tiên) sau đó giảm dần và duy trì 4 mg/ngày sau 1 tháng. Sau ghép thận 01 tuần, tình trạng BN diễn biến tốt với thể tích nước tiểu đạt 5,5 l/ngày, cân nặng BN giảm từ 51kg xuống 48kg. Các chỉ số xét nghiệm khác: hgb: 101g/L, ure: 10 mmol/L, creatinine máu: 102 μ mol/L, nồng độ thuốc Tacrolimus : 6,12 ng/mL. Sau ghép thận 02 tuần,

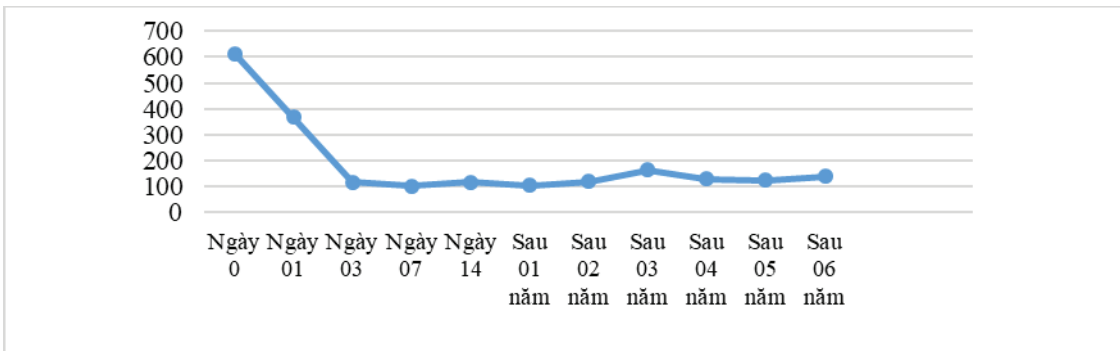
tình trạng BN ổn định, cân nặng giảm xuống còn 47kg, lượng nước tiểu là 3,7 L/ngày, hgb: 111 g/L, ure: 10,5 mmol/L, creatinine máu: 117 μ mol/L, nồng độ thuốc Tacrolimus: 15 ng/mL. BN đã được giảm liều thuốc Tacrolimus 4 g/ngày, duy trì MMF 2 g/ngày và giảm dần liều corticoid.

Sau ghép thận 01 năm, tình trạng BN ổn định với Hgb: 113g/L, ure: 6,69 mmol/L, creatinine: 106 μ mol/L, ferritin huyết thanh: 186,18 μ g/L. BN được duy trì Tacrolimus 3,5 mg/ngày, MMF 1,5 g/ngày và corticoid 4 mg/ngày.

Hiện tại, sau ghép thận 6 năm, tình trạng BN ổn định. Nồng độ Hgb duy trì 92 g/L, ure: 4,16 mmol/L, creatinine máu: 140 μ mol/L. BN tiếp tục được duy trì các thuốc ức chế miễn dịch gồm: Tacrolimus 3,5 g/ngày, MMF 1,5 g/ngày và corticoid 4 mg/ngày.



Hình 1. Sự thay đổi nồng độ hemoglobin máu theo thời gian.



Hình 2. Sự thay đổi nồng độ creatinine máu theo thời gian.

BÀN LUẬN

Bệnh Thalassemia là một căn bệnh di truyền hiếm gặp, đặc biệt phổ biến ở các vùng Địa Trung Hải và khu vực Đông Nam Á [4]. Tại Việt Nam, vào năm 2019, có khoảng 13 triệu người mang gene thalassemia, với tỷ lệ cao trong các dân tộc thiểu số chiếm từ 20 - 40% [5]. Bệnh Thalassemia xuất phát từ một đột biến gene chứa thông tin để sản xuất hemoglobin, một protein quan trọng trong việc mang oxy trong máu. Bệnh Thalassemia có hai loại chính là

alpha thalassemia và beta thalassemia, mỗi loại lại có nhiều biến thể. Hiện tại, dựa trên mức độ nghiêm trọng của triệu chứng lâm sàng và nhu cầu truyền máu, bệnh Thalassemia được phân thành hai dạng, phụ thuộc truyền máu và không phụ thuộc truyền máu. Trong đó, BN phụ thuộc truyền máu không có khả năng sản xuất đủ hemoglobin để tồn tại mà không cần truyền máu. Ngược lại, thể không phụ thuộc truyền máu thường không cần truyền máu thường xuyên. Thể phụ thuộc truyền

máu yêu cầu duy trì nồng độ hemoglobin trước truyền máu từ 95 - 105g/L, để đảm bảo sự ức chế đủ đối với erythropoiesis, cũng cho phép giảm lượng tiêu thụ máu. Chẩn đoán bệnh Thalassemia đòi hỏi một loạt các xét nghiệm máu và kiểm tra di truyền. Trong đó, việc xác định mức hemoglobin, đếm số lượng các loại tế bào máu, và kiểm tra gene là những bước quan trọng. Điều này đặt ra thách thức trong việc chẩn đoán, đặc biệt ở các vùng có tài nguyên y tế hạn chế. Việc điều trị bệnh Thalassemia phụ thuộc vào loại và mức độ của bệnh. Phương pháp điều trị hiện nay có thể bao gồm truyền máu định kỳ, điều trị thải sắt và ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài [6].

Trên đây là ca ghép thận đầu tiên trên BN β -thalassemia tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Trong quá trình điều trị bệnh thận mạn giai đoạn cuối, BN được phát hiện β -thalassemia, do xét nghiệm phát hiện tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ (MCV) và đáp ứng kém với các thuốc kích thích tăng sinh hồng cầu (ESAs). Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Cúc Nhung [7], tỷ lệ đột biến CD17 dị hợp tử chiếm 13,5% các dạng đột biến của gene β -globin, trong đó số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố ở kiểu đột

biến gene này, thường thấp nhất so với các dạng đột biến của gene β -globin khác, như Cd71/72/ β và Cd26/ β . Kết quả trên cũng phù hợp với tình trạng thiếu máu của BN với mức độ nặng. Do đó, trước khi tiến hành ghép thận, BN đã được truyền máu 3 lần, để đạt mức > 100 g/L trước ghép thận. Tuy nhiên, để hạn chế sinh kháng thể kháng nhóm máu, BN đã được truyền máu qua phin lọc bạch cầu [8]. Đây cũng là một trong những thuận lợi của BN, khi ngay từ đầu phát hiện đồng thời suy thận mạn và β -thalassemia, đã được dự phòng tình trạng sinh kháng thể kháng HLA do truyền máu. Ngoài ra, BN được ghép thận từ bố, với kết quả trùng 3 cặp HLA, gồm A11, B40, và DRB1*16, đó là những yếu tố thuận lợi trên BN. Tuy nhiên, trong thời gian 01 tháng đầu, do các biến chứng trong phẫu thuật, BN đã được truyền 7 đơn vị khối hồng cầu có chiếu xạ và lọc bạch cầu để giảm tình trạng sinh miễn dịch. Cho đến nay, sau 6 năm tiếp tục theo dõi, nồng độ hemoglobin của BN duy trì ổn định dao động trong khoảng 90 - 100 g/L mà không cần truyền khối hồng cầu. BN được kiểm tra nồng độ ferritin huyết thanh, tuy nhiên nồng độ giao động từ khoảng 100 - 200 ng/mL. Do đó, BN chưa có chỉ định dùng thuốc thải sắt.

β -thalassemia là bệnh rối loạn gene ảnh hưởng đến tế bào hồng cầu, mà không ảnh hưởng trực tiếp đến hệ thống miễn dịch. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị sau ghép, do tình trạng thiếu máu cũng như chức năng thận của BN, liều lượng các thuốc đã được điều chỉnh. BN được sử dụng Simulect để điều trị dẫn nhập, sau đó duy trì phác đồ gồm 3 thuốc chống thải ghép chính, bao gồm: Tacrolimus, Mycophelolate (MMF) và Steroid. Trong 3 thuốc trên, MMF có tác dụng phụ trên cơ quan tạo máu, gây tình trạng thiếu máu [9], do đó khi sử dụng trên BN này, chúng tôi đã điều chỉnh liều về giá trị thấp nhất mà cơ quan ghép dung nạp ngay từ đầu khi ghép và cho đến thời điểm hiện tại với liều 1,5 g/ngày. Ngoài ra, trong quá trình điều trị, do nghi ngờ tình trạng thiếu máu có kết hợp với biến chứng thận của Thalassemia, chúng tôi còn sử dụng các thuốc kích thích tăng sinh hồng cầu (Eprex), đồng thời bổ sung acid folic cho BN từng đợt. Do nồng độ ferritin huyết thanh dưới 500 $\mu\text{g/L}$, chúng tôi không sử dụng thuốc gấp sắt cho BN.

Trong suốt 6 năm kể từ khi phẫu thuật ghép thận, mặc dù nồng độ hemoglobin dao động 90 - 100g/L, tình trạng lâm sàng của BN đã có sự ổn định với chỉ số creatinine dao động từ 100 - 140 mmol/L. Sự ổn định này thể hiện mức độ hiệu quả của việc ghép thận, quá trình theo dõi sau ghép thận và sự tuân thủ điều trị của BN.

KẾT LUẬN

Trên các BN suy thận mạn có tình trạng thiếu máu nặng, cần tầm soát nguyên nhân do thiếu máu huyết tán. Trong quá trình quản lý BN ghép, cần chú ý đến tình trạng thiếu máu, nồng độ ferritin và giảm liều các thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ gây tình trạng thiếu máu trên BN β -thalassemia.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Thông tin của BN được bảo mật và chỉ sử dụng trong nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột về lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Olivieri NF. The β -thalassemias. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(2):99-109.
2. Demosthenous C, Vlachaki E, Apostolou C, et al. Beta-thalassemia: Renal complications and mechanisms: A narrative review. *Hematology*. Dec 2019; 24(1):426-438. DOI:10.1080/16078454.2019.1599096.
3. Kalamara TN, Zarkada EG, Kasimatis ED, Kofinas AG, Klonizakis PI, Vlachaki EC. Kidney transplantation in an adult with transfusion-dependent beta thalassemia: A challenging case report and literature review. *Arch Clin Cases*. 2023; 10(2):97-101. DOI:10.22551/2023.39.1002.10250.

4. Martin A, Thompson AA. Thalassemsias. *Pediatric Clinics*. 2013; 60(6):1383-1391.
5. Anh TM, Sanchaisuriya K, Kieu GN, et al. Thalassemsia and Hemoglobinopathies in an Ethnic Minority Group in Northern Vietnam. *Hemoglobin*. Jul-Sep 2019; 43(4-5):249-253. DOI:10.1080/03630269.2019.1669636.
6. Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemsia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. Dec 8 2017; 2017(1):278-283. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.278.
7. Nguyễn Thị Cúc Nhung, Nguyễn Tuấn Tùng, Nguyễn Thanh Bình Minh, Đỗ Thị Kiều Anh. Nghiên cứu một số đột biến gen globin gây bệnh Thalassemsia ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ không thiếu sắt tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019 - 2021. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Số đặc biệt, tháng 11/2022; 520.
8. Urias EVR, Teles LdF, Lula JF, et al. Leukocyte filters: A review of the mechanisms and applications in hemotherapy. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2021; 67:1056-1060.
9. Sobiak J, Kamińska J, Głyda M, Duda G, Chrzanowska M. Effect of mycophenolate mofetil on hematological side effects incidence in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. Jul-Aug 2013; 27(4):E407-E414. DOI:10.1111/ctr.12164.

**KNOWLEDGE TOWARDS THE PREVENTION OF SURGICAL SITE
INFECTION AND SOME ASSOCIATED FACTORS
AMONG MEDICAL STAFF WORKING AT 19-8 HOSPITAL,
MILITARY OF PUBLIC SECURITY IN 2020**

Nguyen Thai Hung^{1,3}, Nguyen Hang Nguyet Van²
Tran Van Sau¹, Hoang Hai³*

Abstract

Objectives: To assess knowledge and some associated factors toward surgical site infection (SSI) prevention among medical staff working at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security in 2020. **Methods:** A cross-sectional descriptive study analysing 189 medical staff in 10 surgical departments in 19-8 Hospital, Ministry of Public Security by direct interview. **Results:** The percentage of medical staff that had good knowledge about SSI prevention was found to be 83.6%. 75.1% of participants had good preoperative knowledge while 72% of them had good postoperative knowledge. Taking more than 3 times on SSI prevention training programs were found to be significantly associated with the knowledge regarding SSI prevention ($p < 0.05$). **Conclusion:** Knowledge of medical staff in 19-8 Hospital, Ministry of Public Security was quite sufficient, indicating the need for ongoing training programs for medical staff to preserve or enhance their understanding of infection prevention.

Keywords: Surgical site infection; Knowledge; Medical staff; Hospital.

INTRODUCTION

Surgical site infection is a significant clinical problem that affects the quality of healthcare services globally, particularly

in developing countries. A great number of bodies of literature have revealed that SSI is the most common and costly of all hospital-acquired infections,

¹19-8 Hospital, Military of Public Security

²Hanoi University of Public Health

³Vietnam Military Medical University

*Corresponding author: Nguyen Thai Hung (dr.hung198@gmail.com)

Date received: 23/4/2024

Date accepted: 28/5/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i5.817>

and the rates of SSI ranged from 4.09% to 26.7% [1]. In Vietnam, SSI is the most common type of infection, with the largest number of nosocomial infections, occurring in 5 - 10% of the approximately 2 million patients who undergo surgery every year [2]. A number of studies have indicated that most medical staff lack the required knowledge regarding the prevention of SSIs, and a majority of them do not fully comply with evidence-based guidelines and recommendations [3, 4]. Besides, factors associated with the knowledge of medical staff towards SSI prevention include work experience, level of education, and training on SSI prevention [4, 5, 6]. A report by Nasiri et al. (2019) shows that poor knowledge of infection control among healthcare workers is one of the important reasons for high infection rates [5]. This study has shown that the proportion of medical staff with adequate knowledge of infection control measures depends on the characteristics of the hospital where the research is conducted [5].

19-8 Hospital, Ministry of Public Security is a general level-I hospital

with a scope of 600 beds and 41 departments, with nearly 20 - 30 surgeries each day. In recent years, this hospital has been striving to improve quality and service delivery by applying new technologies, providing training for medical staff, and upgrading infrastructure. Despite the increased number of studies on SSI prevention in Vietnam, few studies have been reported in Vietnam, especially in level-I hospitals. Thus, identifying existing knowledge of infection control among healthcare workers is the first step in developing successful infection control programs. Hence, our study aimed: *To assess knowledge of SSI prevention and some associated factors among medical staff working in 10 surgery departments in 19-8 Hospital, Ministry of Public Security in 2020.*

MATERIALS AND METHODS

1. Subjects

189 doctors and nurses in 10 surgery departments of 19-8 Hospital, Ministry of Public Security.

* *Inclusion criteria:* Doctors and nurses working in 10 surgery departments in

19-8 Hospital, Ministry of Public Security (permanent vs contracted staff) agreed to participate in this study; have been permanently employed or contracted for more than 6 months.

** Exclusion criteria:* Staff attending higher degrees; go on a mission or personal leave as prescribed; not present at the hospital at the time of data collection.

2. Methods

** Research design:* A cross-sectional, descriptive study.

** Sample size and sampling method:*

The sample size for this study was determined using the single population proportion formula considering the assumptions: The proportion of nurses having good knowledge regarding the prevention of SSIs was 67.7% from a previous study ($p = 0.68$) [3]. Level of significance 5% ($\alpha = 0.05$), $Z_{\alpha/2} = 1.96$, and margin of error 5% ($d = 0.05$). Adding a 10% non-response rate, the total sample size required for this study appeared to be 189.

Sampling method: The entire sample was selected based on the list

of medical doctors and nurses in surgery departments who meet the inclusion and exclusion criteria. The total number of participants in this study was 189.

** Research tools and data collection techniques:*

This study was used as the questionnaire in the study of Humaun Kabir Sickder (2010) in Bangladesh about “Nurses’ knowledge and practice regarding prevention of SSI in Bangladesh” [6]. This tool was also adjusted in accordance with the condition of Vietnam and 19-8 Hospital, Ministry of Public Security, and was tested before data collection. The data collection teams were recruited and trained about the content of the research instruments and the way to conduct an interview.

** Study variables:*

- Personal information: Gender, age, role of medical staff, working experience in the surgical field, training regarding infection control.
- Knowledge of the prevention of SSIs.

- General knowledge: Definition of SSI, classification of SSI, methods of SSI prevention, routine surveillance about SSI prevention

- Preoperative care: Showering before elective surgery, hair removal, antiseptic for skin before surgery, dressing solution, prophylaxis antibiotic, surgical hand washing, risk of SSI for malnourished surgical patients, level of blood sugar.

- Postoperative care: Surgical wound care with aseptic precaution, wound assessment and monitoring of SSI, the appropriate time to shower or bathe with an uncovered incision after surgery, and nutrition support for postoperative care.

** Measurement criteria:*

- Assess the level of knowledge of medical staff:

The correct response for each item was received a score of “1” or “0”. The scores ranged from 0 - 27 and were transformed into percentages. We divided the knowledge level of medical staff with a cut-off point as follows: Good knowledge ($\geq 70\%$ total score) and not good knowledge ($< 70\%$ total score).

** Data analysis:*

After data collection, quantitative data was cleaned and entered into the computer by Epidata 3.1 software and analyzed by Stata 18.0. A descriptive analysis was used to create a frequency table of variables. An inference analysis was used to define the correlation between knowledge and practice of medical staff with demographic information. Using the Chi-square test (χ^2) and calculating the odds ratio (OR). The statistically significant level used in this study was $\alpha = 0.05$.

3. Ethics

The study was approved by the Research Council of Vietnam Military Medical Academy and approved by the Board of Directors of 19-8 Hospital, Ministry of Public Security before data collection. The participants were also informed of their right to participate or withdraw at any time from the study. All data was kept anonymous and confidentially guaranteed by the use of a coding number. We declare to have no conflicts of interest.

RESULTS

1. Knowledge regarding SSI prevention among medical staff at 19-8 Hospital, Ministry of Public Security

Table 1. Participants' demographic characteristics (n = 189).

Characteristics		Frequency (n)	Percentage (%)
Gender	Male	61	32.3
	Female	128	67.7
Age group (M=36.7, SD = 6.1, Min=27, Max = 59)	< 30 years old	18	9.5
	30 - 40 years old	135	71.4
	> 40 years old	36	19.1
Marital status	Single	12	6.4
	Married	172	91.0
	Separated/Divorced/Widowed	5	2.6
Role of medical staff	Doctors	46	24.3
	Nurses	143	75.7
Working experience in this surgical ward	1 - 5 years	41	21.7
	6 - 10 years	72	38.1
	11 - 15 years	50	26.5
	> 15 years	26	13.7
Attending SSI prevention training program	Never	18	9.5
	≤ 3 times	96	50.8
	> 3 times	75	39.7

The majority of participants were female (67.7%). The average age was 37.3 years old (SD = 7.5), ranging from 27 - 59 years old. Medical staff were also classified as the young group with most of them (71.4%) being in the 30 - 40 age group. The majority of the participants (91%) were married.

More than half of the participants (59.8%) have working experience in the surgical ward less than 10 years. Most participants (90.5%) have been trained in an SSI prevention program at least once.

Table 2. Correct knowledge regarding SSI control before surgery (n = 189).

Characteristics	Frequency (n)	Percentage (%)
The main purpose of preoperative showing	161	85.2
Which patients should take a bath	76	40.2
The best time for preoperative showing	141	74.6
Preoperative hair removal methods	26	13.8
The best time for preoperative hair removal	137	72.9
The purpose of preoperative skin preparation	185	97.9
The best antiseptic for the skin before surgery	177	93.7
Types of surgery should be used prophylaxis antibiotic	91	48.1
The best time to administer prophylaxis antibiotic	113	59.8
The average duration of antibiotic prophylaxis	149	78.8
Risks of SSI for malnourished surgical patients	183	96.8
Laboratories in assessing patient's nutritional status	134	70.9
The correct level of blood sugar which enhances the function of white blood cells adequate to prevent SSI	155	82,0
The main purpose for surgical hand washing	188	99.5
The correct steps of hand washing	179	94.7

The results showed that preoperation knowledge regarding SSI prevention of medical staff in 19-8 Hospital, Ministry of Public Security was quite good, with most of the correct knowledge being over 70% of the items. The highest percentage of participants with correct knowledge was regarding the main purpose of surgical hand washing (99.5%) and the purpose of preoperative skin preparation (97.9%).

The knowledge about preoperative hair removal was also inadequate, only 13.8% of participants knew that electric slippers should be used to remove hairs, not use razors for hair removal for patients. On the other hand, up to 40.2% of the staff knew that it is necessary to use antibacterial soap to take a bath before elective surgery. The knowledge about using prophylaxis antibiotics of participants was not adequate when 48.1% of them did not know the type of surgery that should be used for a prophylaxis antibiotic for clean and clean-contaminated operation.

Table 3. Correct knowledge regarding SSI prevention after surgery (n = 189).

Characteristics	Frequency (n)	Percentage (%)
How to protect a primarily closed incision	104	55.0
The main benefit of wound dressing	188	99.5
The appropriate time to change the surgical wound dressing	34	18.0
How do you select a dressing solution	176	93.1
The appropriate time to shower or bathe with an uncovered incision after surgery	67	35.5
The purpose of maintenance of normal nutritional status for surgical patients.	176	93.1
Kinds of diet should be provided for the postoperative	182	96.3

The results indicate that the participants had quite sufficient knowledge about postoperative SSI prevention. Most of them understood that the main purpose of wound dressing was to reduce SSI (99.5%). However, 55% of participants had correct knowledge about how to protect a primarily closed incision. Although 93.1% of medical staff knew how to select an appropriate dressing solution, a low proportion of respondents knew the appropriate time to change surgical wound dressing or to have a bath with an uncovered incision after surgery (18% and 35.5%, respectively). Regarding nutritional knowledge after surgery, the majority of participants knew the purpose of maintaining normal nutritional status for surgical patients (93.1%) and the kinds of diet that should be provided for postoperative patients (96.3%).

Table 4. Correct knowledge regarding SSI prevention in general (n = 189).

Characteristics	Frequency (n)	Percentage (%)
The time to assess SSI diagnosis	87	46.0
SSI classification	167	88.4
Good signs of no surgical site infection	128	67.7
The laboratory is used to ensure SSI	177	93.7
Role of routine surveillance about SSI	82	43.4

The number of medical staff who had the correct answer of time to define SSI diagnosis within 30 days after operation is quite low (46%). Most participants knew about SSI classification including superficial incisional SSI, deep incisional SSI, and organ/space SSI (88.4%). Nearly 94% of participants understood about which laboratory is used to ensure SSI and about 67.7% of them had fully understood about good signs of SSI. However, only 43.4% of medical staff understood the role of routine surveillance of SSI may reduce the incidence of SSI without any supplementary preventive measures.

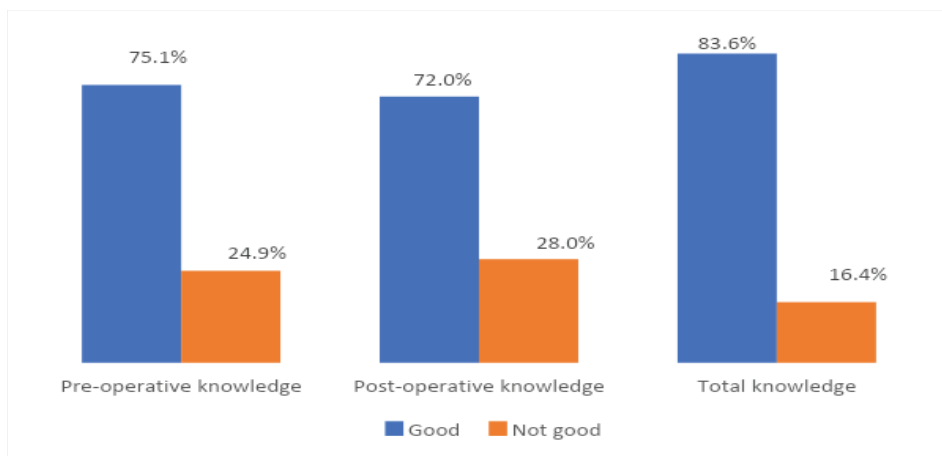


Figure 1. Levels of knowledge regarding SSI prevention among medical staff (n = 189).

The majority of medical staff had good knowledge regarding SSI prevention (83.6%). 75.1% of participants had good preoperative knowledge while 72% of them had good postoperative knowledge.

2. Some associated factors to knowledge of medical staff regarding SSI prevention

Table 5. Some associated factors to the knowledge of medical staff regarding SSI prevention (n = 189).

Characteristics		Good knowledge (n, %)	OR (95%CI)	p
Gender	Female	104 (81.3)	1.78	0.21
	Male	54 (88.5)	(0.71 - 4.42)	
Age group	≤ 40 years old	125 (81.7)	2.46	0.15
	> 40 years old	33 (91.7)	(0.7 - 8.7)	
Marital status	Single/Divorced	14 (82.4)	1.1	0.88
	Married	144 (83.7)	(0.3 - 4.1)	
Role of medical staff	Nurse	116 (81.1)	2.44	0.11
	Doctor	42 (91.3)	(0.8 - 7.5)	
Working experience in surgical ward	≤ 10 years	92 (81.4)	1.51	0.32
	>10 years	66 (86.8)	(0.66 - 3.42)	
Taking SSI prevention training program	≤ 3 times	89 (78.1)	3.23	0.01
	3+ times	69 (92.0)	(1.23 - 8.46)	

Note: Using the Chi-square test (χ^2) and calculating the odds ratio (OR)

Results indicated that male medical staff, medical staff in the age group more than 40 years old, married workers, doctors, and medical staff having more than 10 years of working experience in the surgical ward had higher odds of achieving good knowledge compared to their counterparts but the difference between these groups was not statistically significant ($p > 0.05$).

However, the participants who had more than 3 times on the SSI prevention training program had 3.2 times higher odds of achieving good knowledge compared to the remaining group. There was a statistical difference with $p = 0.01$ (95%CI = 1.23 - 8.46).

DISCUSSION

This study indicated that 83.6% of the medical staff in 10 surgery departments across 19-8 Hospital, Ministry of Public Security had good knowledge regarding SSI prevention. This result is greater than the findings of many other studies, including the study conducted by Nam Dinh General Hospital (2020) [7] and the study conducted by Can Tho General Hospital (2017) [3], which found that 67.7% and 71.2% of nurses had good knowledge on SSI prevention, respectively. Compared to 19-8 Hospital, Ministry of Public Security in 2017, when just 27.4% of medical staff were found to be knowledgeable about SSI prevention, this outcome was significantly higher [8]. Consideration was given to each item of medical staff's knowledge regarding the prevention of SSI in this study; medical staff still lacked knowledge in some areas. Mapping out these kinds of misconceptions is important for understanding and meeting medical staff's specific educational needs.

Comparably, our study's findings regarding participants' proper understanding of the best preoperative shaving technique (13.8%) were lower than those of the Nam Dinh General Hospital study (59.6%) [7]. It has long been believed that shaving hair is

essential to reveal skin. However, after reviewing the evidence, hair in the surgical site should be removed only if it would interfere with surgery. Shaving causes microscopic cuts and abrasions resulting in disruption of the skin's barrier defense against microorganisms. Clippers generally should be used instead of razors to remove hairs. As the World Health Organization recommends, there is a clear benefit to not removing hair or if absolutely necessary just clipping it instead of shaving [9].

Similarly, the correct answer rate about types of surgery that should be used for prophylaxis antibiotics in our study (48.1%) is lower than the research findings of Vu Ngoc Anh (69.2%) [7]. Guidelines on preventing microbiological infections published by the World Health Organization (2016) state that prophylactic antibiotics should only be used in clean and clean-contaminated procedures. The Ministry of Health has provided thorough guidelines on microbiological infection prevention in Decision 3671/QD-BYT (2012), which directs the use of prophylactic antibiotics as a crucial component in lowering the prevalence of SSI [2].

On the other hand, knowledge about SSI prevention was significantly associated with taking SSI prevention training programs. Those medical staff

who took more than 3 times on the SSI prevention training program had 3.2 times higher odds of achieving good knowledge compared to the remaining group ($p < 0.05$). This finding is consistent with other findings in the literature, which showed that taking on SSI prevention training was favorably associated with SSI preventive knowledge [10]. This might have happened as a result of the medical staff's knowledge of infection prevention being updated; this would have altered their prior comprehension and led to high knowledge scores.

CONCLUSION

The proportion of medical staff that had good knowledge about the prevention of surgical site infection was found to be 83.6%. 75.1% of participants had good knowledge on preoperative knowledge while 72% of them had good knowledge on postoperative knowledge.

Taking more than 3 times on SSI prevention training programs were found to be significantly associated with the knowledge regarding SSI prevention ($p < 0.05$). It is essential to offer ongoing training programs to medical staff to preserve or enhance their understanding and proficiency in infection prevention.

REFERENCES

1. Marzoug OA, Anees A, Malik EM. Assessment of risk factors associated with surgical site infection following abdominal surgery: A systematic review. *BMJ Surg Interv Health Technologies*. 2023; 5(1). DOI: 10.1136/bmjst-2023-000182.
2. Bộ Y tế. Quyết định 3671/QĐ-BYT về Hướng dẫn phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ. Published online 2012.
3. Huỳnh Huyền Trân, Nguyễn Thị Hồng Nguyên. Kiến thức và thực hành điều dưỡng về phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ. *Tạp chí Nghiên cứu Khoa học và Phát triển trường Đại học Tây Đô*. 2017; 2:141-151.
4. Trần Quỳnh Anh, Bùi Văn Tùng, Nguyễn Tuấn Tài, Chu Văn Thắng, Đặng Đức Hoàn, Nguyễn Thị Như Hoa. Khảo sát kiến thức về phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ của nhân viên y tế tại Bệnh viện Đa khoa Sơn Tây, Hà Nội, năm 2021. *Tạp chí Y học Cộng đồng*. 2021; 62(5).
5. Nasiri A, Balouchi A, Rezaie-Keikhaie K, Bouya S, Sheyback M, Rawajfah OA. Knowledge, attitude, practice, and clinical recommendation toward infection control and prevention standards among nurses: A systematic review. *Am J Infect Control*. 2019; 47(7):827-833.

6. Sickder HK, Lertwathanawilat W, Sethabouppha H, Viseskul N. Nurses' surgical site infection prevention practices in Bangladesh. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research*. 2017; 21:244-257.

7. Vũ Ngọc Anh, Phạm Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Thùy Dương, Đỗ Thị Tuyết Mai, Vũ Thị Én, Bùi Chí Anh Minh. Thực trạng kiến thức về phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ của Điều dưỡng viên tại các Khoa ngoại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Nam Định năm 2020. *Tạp chí Khoa học Điều dưỡng*. 2020; 3(3).

8. Nguyễn Hằng Nguyệt Vân NTH, Nguyễn Thị Hoài Thu. Đánh giá kiến thức và thực hành phòng chống nhiễm khuẩn vết mổ của cán bộ y tế tại Bệnh

viện 19.8 năm 2017. *Tạp chí Khoa học Nghiên cứu Sức khỏe và Phát triển*. 2019; 3(1):93-100.

9. Allegranzi B, Zayed B, Bischoff P, et al. New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: An evidence-based global perspective. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(12):e288-e303.

10. Tafere TZ, Belachew TB, Feleke DG, Adal GM. Assessment of knowledge and practice of nurses regarding infection prevention and associated factors at Debre Tabor Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Front Public Health*. 2024; 11:1225570.

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

Tạp chí Y Dược học Quân sự xuất bản 9 kỳ/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. YÊU CẦU CHUNG

1. Các công trình gửi đăng trên Tạp chí Y Dược học Quân sự phải là bản thảo đăng nguyên vẹn lần đầu và chưa được đăng trên bất kỳ tạp chí hoặc cơ sở dữ liệu có thể tiếp cận công khai nào.

2. Mỗi tác giả chỉ được đứng tên đầu 01 bài báo trong 01 số.

3. Thông tin về nhóm tác giả bài báo cần được trình bày và gửi cùng bản thảo (đề nghị cung cấp đầy đủ địa chỉ email của từng thành viên trong nhóm tác giả). Tác giả liên hệ hoặc đồng tác giả bài báo trực tiếp đăng ký tài khoản và nộp bài qua website của Tạp chí YDHQS.

4. Bản thảo được soạn bằng tiếng Việt hoặc tiếng Anh sử dụng phần mềm Microsoft Word, đúng ngữ pháp, không có lỗi chính tả. Định dạng trang A4 (< 10 trang), kiểu chữ Times New Roman, cỡ chữ 13 (hệ font Unicode), khoảng cách dòng 1,5, cách lề theo chuẩn A4. Bản thảo phải đánh số trang rõ ràng, số trang căn giữa.

5. Mỗi bài viết không quá 5 bảng, biểu đồ, hình ảnh. Các hình ảnh trình bày dưới định dạng khác (.jpg, .pdf, v.v) được gửi dưới dạng file gốc kèm theo phần chú thích. Các bảng, biểu đồ, hình ảnh chú thích hình được trình bày vào đúng vị trí trong nội dung của bản thảo và đánh số theo thứ tự xuất hiện trong bài.

6. Tài liệu tham khảo được trích dẫn theo số thứ tự xuất hiện trong nội dung bài. Tài liệu trích dẫn đánh số và trình bày theo quy định AMA (tham khảo ở: https://libguides.usc.edu/ld.php?content_id=49818556). Đối với tên tác giả Việt Nam cần ghi đầy đủ và nguyên họ tên.

7. Các thuật ngữ tiếng Việt thống nhất theo từ điển Bách khoa Việt Nam. Danh từ tiếng Việt nếu được dịch từ tiếng nước ngoài phải được viết kèm theo từ nguyên gốc. Hạn chế sử dụng các chữ viết tắt. Trong trường hợp không tránh khỏi phải viết tắt thì phải có phần chú thích cho lần sử dụng chữ viết tắt đầu tiên trong bài.

8. Cuối bài có phần lời cảm ơn nêu rõ xuất xứ của công trình, làm tại đâu, thời gian và/hoặc được các cá nhân, tổ chức hỗ trợ, tài trợ nghiên cứu (nếu có).

II. YÊU CẦU CỤ THỂ VỚI TỪNG DẠNG BÀI BÁO KHOA HỌC

1. Bài báo nghiên cứu gốc (Original research): Theo chuẩn IMRAD

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction) và mục tiêu nghiên cứu (Objectives)
- Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (Materials and methods)
- Kết quả (Results)
- Bàn luận (Discussion), có thể kết hợp với phần kết quả (Results)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

2. Bài báo ca bệnh (Case report)

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Giới thiệu ca bệnh (Case report)
- Bàn luận (Discussion)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

3. Bài báo Tổng quan (Literature review)

- Tiêu đề (Title)
- Tên tác giả (Authorship)
- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (Abstract)
- Từ khóa (Keywords)
- Đặt vấn đề (Introduction)
- Nội dung tổng quan (Literature review)
- Kết luận (Conclusion)
- Lời cảm ơn (Acknowledgements)
- Tài liệu tham khảo (References)

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ **Journal of Military Pharmaco-medicine**

Giấy phép xuất bản số 594/GP-BTTTT ngày 16 tháng 12 năm 2022 của Bộ Thông tin và Truyền thông.

Tòa soạn: Học viện Quân y, Số 160, đường Phùng Hưng, quận Hà Đông, Thành phố Hà Nội

Số điện thoại: 069.566.520

Email: tcydhqs@vmmu.edu.vn

Tổng biên tập: GS.TS. Trần Viết Tiến

In tại Xưởng in Học viện Quân y

Khuôn khổ: 19 x 27cm

Kỳ hạn xuất bản: 9 kỳ/năm