

TẠP CHÍ



Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ

Journal of Military Pharmaco-medicine

ISSN 1859-0748

Vol 50, N°1 - 2025

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

MỤC LỤC

	Trang
1 Xây dựng phương pháp sắc ký khí để định lượng đồng thời menthol, camphor, methyl salicylate trong kem Cobratofor <i>Đàm Huy Hoàng, Bùi Việt Cường Nguyễn Duy Chí, Đào Hồng Loan</i> Development of the gas chromatography method for the simultaneous quantification of menthol, camphor, and methyl salicylate in Cobratofor cream	5
2 Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của cao chiết hạt cà phê xanh Việt Nam trên chuột nhắt trắng gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin <i>Phan Thu Hằng, Lê Văn Quân, Cấn Văn Mão</i> Evaluation of the memory-improving effect of Vietnamese green coffee bean extract on scopolamine-induced memory impairment in white mice	17
3 Xác định loài và phân tích đa hình di truyền gene <i>cox1</i> của sán lá gan nhỏ thu thập từ người tại một xã thuộc tỉnh Yên Bái năm 2020 <i>Khổng Minh Quang, Nguyễn Quang Thiệu, Đỗ Trung Dũng Nguyễn Lương Tình, Đỗ Thanh Hòa, Đỗ Ngọc Ánh</i> Identification of species and genetic diversity analysis of <i>cox1</i> of small liver flukes isolated from humans in a commune in Yen Bai province in 2020	26
4 Đánh giá thực trạng kiến thức đáp ứng y tế với thảm họa của thành viên các phân đội quân y tuyến trung đoàn, sư đoàn và bệnh viện <i>Lương Trung Hiếu, Nguyễn Như Lâm, Hoàng Hải Nguyễn Tiến Dũng, Trần Đình Hùng, Ngô Minh Đức Nguyễn Đại, Nguyễn Thành Chung, Lê Quang Thảo Nguyễn Thái Ngọc Minh</i> Assessment of the state of knowledge regarding disaster medical response of members of military medical units of infantry regiments, infantry divisions, and hospitals	37

	Trang
5 Khảo sát tình hình nhiễm human papillomavirus và sự phân bố các type nguy cơ cao ở phụ nữ đến khám phụ khoa tại Bệnh viện A Thái Nguyên	46
<i>Nguyễn Thu Hằng, Hà Hải Bằng, Đào Ngọc Tuấn</i> <i>Chu Thị Hồng Quyên, Nguyễn Kim Huệ, Vi Huyền Nhung</i> Investigation of the human papillomavirus prevalence and the distribution of high-risk genotypes in women examined at Thai Nguyen A Hospital	
6 Thực trạng một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại 3 tỉnh biên giới thuộc Quân khu 2 (2014 - 2023)	53
<i>Trần Quang Trung, Nguyễn Đức Kiên, Đặng Quốc Huy</i> <i>Hoàng Anh Tuấn, Nguyễn Đình Việt</i> <i>Phùng Văn Hành, Hoàng Văn Hoàn</i> Current situation of some common infectious diseases in 3 border provinces of Military Zone 2 (2014 - 2023)	
7 Đánh giá tác dụng phụ của dung dịch nhỏ mắt Atropine 0,05% trong kiểm soát tiến triển cận thị	62
<i>Trần Đình Minh Huy, Hoàng Quang Bình</i> <i>Ngô Thị Thanh Tú, Trần Văn Kết</i> Evaluation of the side effect of 0.05% atropine eye drops in controlling the progression of myopia	
8 Xây dựng đối chứng chuẩn cho kỹ thuật multiplex qPCR xác định <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> và <i>Escherichia coli</i> ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng	71
<i>Vũ Sơn Giang, Nguyễn Thị Thân</i> <i>Nguyễn Linh Toàn, Hồ Văn Sơn</i> Development of standard controls for multiplex qPCR technique to quantify <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , and <i>Escherichia coli</i> in colorectal cancer patients	

	Trang
9 Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số độ phân bố hồng cầu ở bệnh nhân đa u tủy xương <i>Hà Văn Quang, Nguyễn Đức Thuận, Nguyễn Thị Thu, Srin Vatha</i> Research on the prognostic values of red blood cell distribution index in patients with multiple myeloma	81
10 Nghiên cứu mức độ kháng kháng sinh của <i>Klebsiella pneumoniae</i> phân lập được từ bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 (2020 - 2022) <i>Hà Thị Thu Vân, Hoàng Xuân Quảng, Nguyễn Hùng Cường, Nguyễn Lê Vân, Nguyễn Văn An, Pol Darong, Hak Kimseng</i> Study on the antibiotic resistance level of <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolated from patients treated at Military Hospital 103 (2020 - 2022)	92
11 Nghiên cứu ảnh hưởng của huyết tương giàu tiểu cầu từ máu cuống rốn đến tăng sinh và di cư nguyên bào sợi da <i>Ngô Minh Đức, Chu Anh Tuấn, Đỗ Xuân Hai, Đinh Văn Hân, Nguyễn Thị Hương, Nguyễn Văn Phòng, Kheng Monysoksonvann</i> Study on the effect of umbilical cord blood platelet-rich plasma on the proliferation and migration of skin fibroblasts	101
12 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn III được điều trị hóa chất tân bổ trợ và phẫu thuật tại Bệnh viện K <i>Nguyễn Trương Thiện, Lê Hồng Quang, Nguyễn Ngọc Trung</i> Clinical and para-clinical features of stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and surgery at Vietnam National Cancer Hospital	111
13 Đáp ứng tạo kháng thể sau tiêm vaccine phòng COVID-19 trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Thận Hà Nội <i>Nguyễn Phương Hoa, Nguyễn Thị Thúy Mậu, Nguyễn Thị Diệp, Trần Mai Linh, Ngô Trung Dũng, Phan Tùng Linh, Lê Ngọc Anh</i> Antibody response after COVID-19 vaccination in end-stage renal disease patients on maintenance hemodialysis at Hanoi Nephrology Hospital	121

	Trang
14 Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân u lympho ác tính non-Hodgkin nguyên phát ngoài hạch <i>Phan Thị Hoài Trang, Nguyễn Thị Thảo, Chy Kimheng</i> Survey on some clinical and subclinical characteristics in primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma patients	131
15 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ ngừng tim nhập Khoa Cấp cứu Chống độc và Trung tâm sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương <i>Lê Ngọc Duy, Đặng Thị Thuý Nga, Trịnh Tuấn Anh</i> <i>Cần Văn Quỳnh, Lê Thị Hà, Lê Thị Thuý Hằng</i> Clinical and subclinical characteristics of pediatric cardiac arrest in the Department of Emergency and Poison Control and Neonatal Center, National Children's Hospital	142
16 Đánh giá kết quả phẫu thuật mở ống mật chủ kết hợp nội soi đường mật trong mổ điều trị sỏi đường mật chính tại Bệnh viện Quân y 103 <i>Vanhnavong Mahasamout, Đỗ Sơn Hải, Nguyễn Quang Nam</i> <i>Phetphouthay Khamphouvong, Nay Haysan, Navy Ravy, Rom Phalla</i> Evaluation of results of choledochotomy combined with intraoperative cholangioscopy for the treatment of primary bile duct stones at Military Hospital 103	152
17 Kết quả sớm của cắt polyp đại trực tràng kích thước $\geq 1\text{cm}$ qua nội soi tại Bệnh viện Quân y 175 <i>Đào Đức Tiến, Đoàn Vũ Nam</i> Early results of endoscopic removal of polyp $\geq 1\text{cm}$ in size at Military Hospital 175	161

XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ KHÍ ĐỂ ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI MENTHOL, CAMPHOR, METHYL SALICYLATE TRONG KEM COBRATOFOR

Đàm Huy Hoàng^{1}, Bùi Việt Cường¹, Nguyễn Duy Chí², Đào Hồng Loan²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng được phương pháp sắc ký khí kết nối detector ion hoá ngọn lửa (GC-FID) để định lượng đồng thời menthol (MEN), camphor (CAM), methyl salicylate (MET) trong thuốc kem Cobratofor. **Phương pháp nghiên cứu:** Khảo sát lựa chọn điều kiện sắc ký dựa vào tài liệu tham khảo. Thăm định phương pháp phân tích theo hướng dẫn chung của ICH. **Kết quả:** Đã lựa chọn được điều kiện sắc ký với cột HP5 (0,32mm x 30m x 0,25 μ m); khí mang nitơ ở tốc độ dòng 1,1 mL/phút; nhiệt độ buồng tiêm là 250°C; nhiệt độ FID là 270°C; thể tích tiêm là 1 μ L; tỷ lệ chia dòng là 10:1; chương trình làm nóng lò: Nhiệt độ cột ban đầu duy trì ở 100°C trong 3 phút, tăng 5°C/phút đến 150°C, sau đó tăng 25°C/phút đến 250°C và duy trì nhiệt độ này trong 3 phút. Kết quả thăm định cho thấy đối với cả ba chất thành phần nghiên cứu, phương pháp có độ đặc hiệu cao; độ tuyến tính tốt với hệ số tương quan cao ($R^2 > 0,999$); độ đúng cao với % tìm lại đều nằm trong khoảng 98,0 - 102,0%; độ lặp lại tốt với độ lệch chuẩn tương đối (relative standard deviation - RSD) < 1,0% ; giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng lần lượt nằm trong khoảng 0,48 - 3,84 μ g/mL và 1,58 - 12,67 μ g/mL. **Kết luận:** Đã xây dựng và thăm định được phương pháp GC-FID để định lượng đồng thời MEN, CAM, MET trong thuốc kem Cobratofor. Phương pháp phân tích này đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu thăm định theo hướng dẫn của ICH.

Từ khoá: Menthol; Camphor; Methyl salicylate; GC-FID.

¹Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9

²Viện Kiểm nghiệm, Nghiên cứu Dược và Trang Thiết bị Y tế Quân đội

*Tác giả liên hệ: Đàm Huy Hoàng (damhuyhoang121@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1014>

DEVELOPMENT OF THE GAS CHROMATOGRAPHY METHOD FOR THE SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF MENTHOL, CAMPHOR, AND METHYL SALICYLATE IN COBRATOFOR CREAM

Abstract

Objectives: To develop the gas chromatography (GC-FID) method for the simultaneous quantification of menthol (MEN), camphor (CAM), and methyl salicylate (MET) in Cobratofor cream. **Methods:** Chromatographic conditions were selected based on references. The analytical method was validated according to ICH guidelines. **Results:** Chromatographic conditions were chosen, including HP5 column (0.32mm x 30m x 0.25 μ m); nitrogen carrier gas with a flow rate of 1.1 mL/minute; inlet temperature of 250°C; FID temperature of 270°C; injection volume of 1 μ L; a split ratio of 10:1; for a program of the heating oven, the initial temperature was 100°C and maintained for 3 minutes, raised to 150°C at a rate 5°C/minute, then to 250°C at a rate 25°C/minute and maintained for 3 minutes. Validation results showed that, for the target components, the method had high specificity; good linearity with high correlation coefficient ($R^2 > 0.999$); high accuracy with a recovery rate in the range of 98.0 - 102.0%; good repeatability with RSD < 1.0%; limits of detection and limits of quantitation were in ranges of 0.48 - 3.84 μ g/mL and 1.58 - 12.67 μ g/mL, respectively. **Conclusion:** The GC-FID method for simultaneous quantification of MEN, CAM, and MET in the Cobratofor cream has been developed and validated. This analytic method met all validation requirements according to ICH guidelines.

Keywords: Menthol; Camphor; Methyl salicylate; GC-FID.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9 là đơn vị hàng đầu của Quân đội và cả nước về nuôi và khai thác nọc rắn hổ mang làm nguyên liệu sản xuất thuốc. Từ nguồn nọc rắn hổ mang sản xuất được, Trung tâm tiến hành nghiên cứu bào chế kem bôi da Cobratofor chứa nọc rắn hổ mang,

MET, MEN, CAM, tinh dầu bạc hà, tinh dầu quế. Trong đó, việc xây dựng được phương pháp định lượng các hoạt chất là cần thiết để kiểm soát chất lượng của chế phẩm trong quá trình nghiên cứu phát triển sản phẩm. Hiện nay, Dược điển Việt Nam và Dược điển các nước chưa có chuyên luận định lượng đồng thời MEN, CAM, MET. Mặc dù trên thế giới đã có một

số nghiên cứu về định lượng đồng thời ba chất này nhưng chưa phù hợp với điều kiện thực tế ở trong nước về cột chạy sắc ký và chương trình chạy sắc ký [1, 3, 4]. Do vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Xây dựng phương pháp GC-FID để định lượng đồng thời MEN, CAM, MET trong kem Cobratofor để chủ động trong công tác xây dựng tiêu chuẩn và kiểm soát chất lượng của sản phẩm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Chất chuẩn do Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương cung cấp gồm: MET (SKS: C0219324.02, hàm lượng: 98,5%); CAM (SKS: C0220326.02, hàm lượng: 96,5%); MEN (SKS: C0221325, hàm lượng: 98,8%). Hoá chất và dung môi: n-hexan PA (Merck), biphenyl (Số lô: S6295090622; Merck). Kem bôi da Cobratofor do Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu sản xuất (Số lô: TN0123), thành phần gồm: Nọc rắn hổ mang 0,5mg, MET 2,4g, MEN 0,6g, CAM 0,2g, tinh dầu quế 0,2g, tinh dầu bạc hà 0,2g, tá dược vừa đủ 20g.

Thiết bị và dụng cụ: Máy sắc ký khí GC-6890N (Agilent, Mỹ), cân phân tích AB 265S độ chính xác 0,1mg (Mettler -Toledo, Thụy Sĩ), các dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn phân tích.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Chuẩn bị mẫu:*

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 250mg biphenyl vào bình định mức 100mL, thêm 50mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc CAM: Cân chính xác khoảng 20mg chuẩn CAM vào bình định mức 50mL, thêm 20mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc MEN: Cân chính xác khoảng 60mg chuẩn MEN vào bình định mức 50mL, thêm 20mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn gốc MET: Cân chính xác khoảng 120mg chuẩn MET vào bình định mức 25mL, thêm 15mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Hút chính xác 4,0mL dung dịch chuẩn gốc CAM + 4,0mL dung dịch chuẩn gốc MEN + 4,0mL dung dịch chuẩn gốc MET + 2,0mL dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 20mL, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc dung dịch qua màng lọc 0,45µm.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,4g chế phẩm vào bình định

mức 50mL, thêm 20mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm chính xác 5,0mL dung dịch chuẩn nội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc dung dịch qua màng lọc 0,45µm.

Dung dịch placebo: Cân chính xác khoảng 0,4g placebo (không chứa CAM, MEN, MET) vào bình định mức 50mL, thêm 20mL n-hexan, lắc siêu âm trong 10 phút, để nguội, thêm chính xác 5,0mL dung dịch chuẩn nội, thêm n-hexan vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc dung dịch qua màng lọc 0,45µm

* *Lựa chọn điều kiện sắc ký:* Trên cơ sở tham khảo tài liệu để lựa chọn điều kiện sắc ký gồm: Cột, tốc độ khí mang, nhiệt độ buồng tiêm, tỷ lệ chia dòng, detektor ion hóa ngọn lửa và nhiệt độ lò.

* *Thẩm định phương pháp định lượng:* Phương pháp định lượng được thẩm định theo hướng dẫn của ICH dựa trên các chỉ tiêu: Độ đặc hiệu, độ tương thích hệ thống, độ tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp [5].

Công thức tính: Hàm lượng % (kl/kl) của MEN (hoặc CAM, MET) trong chế phẩm được tính theo công thức:

$$X (\% \text{ kl/kl}) = \frac{F_t \times m_c \times HL_c \% \times d_t}{F_c \times m_t \times d_c} \times 100$$

Trong đó: F_t , F_c : Tỷ số diện tích giữa pic MEN (hoặc CAM, MET) so

với pic chuẩn nội biphenyl trên sắc ký đồ của dung dịch thử và trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn tương ứng; m_c , m_t : Khối lượng cân chuẩn và khối lượng cân thử (mg); HL_c : Hàm lượng chất chuẩn (%); d_c , d_t : Độ pha loãng dung dịch chuẩn và độ pha loãng dung dịch thử.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định hiện hành. Số liệu được Trung tâm Nuôi trồng Nghiên cứu Chế biến Dược liệu, Cục Hậu cần, Quân khu 9 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích cá nhân hay tập thể nào liên quan đến nội dung bài báo và hoàn toàn chịu trách nhiệm về những vấn đề xung đột lợi ích trong nghiên cứu (nếu có).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Kết quả lựa chọn điều kiện sắc ký

Từ tài liệu tham khảo [2, 3, 4], lựa chọn điều kiện sắc ký sau: Cột: HP-5 (0,32mm x 30m x 0,25µm); khí mang N_2 , tốc độ 1,1 mL/phút; buồng tiêm: 250°C, chia dòng 10:1; detektor ion hóa ngọn lửa: 270°C; nhiệt độ lò theo chương trình: Ban đầu duy trì ở 100°C trong 3 phút, sau đó tăng 5°C/phút đến 150°C, tăng 25°C/phút đến 250°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 3 phút; thể tích tiêm: 1,0µL; thời gian phân tích: 20 phút.

2. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng

* *Thẩm định tính tương thích hệ thống:*

Tiêm vào hệ thống sắc ký 6 lần dung dịch chuẩn hỗn hợp có nồng độ của CAM, MEN, MET lần lượt là 0,08 mg/mL, 0,24 mg/mL và 0,96 mg/mL. Tiến hành phân tích theo điều kiện đã chọn. Kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát tính tương thích của hệ thống.

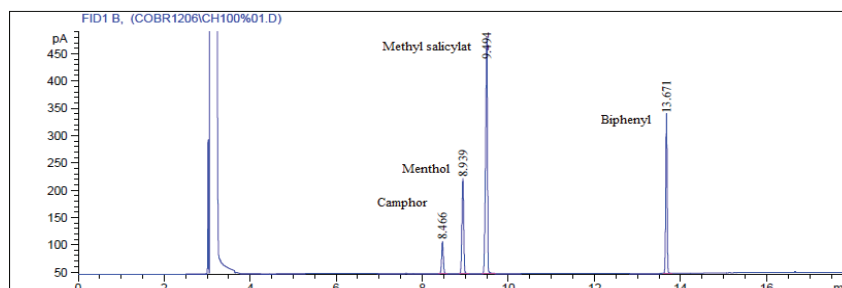
TT	CAM		MEN		MET		Biphenyl		Tỷ số DT của pic chất so với pic biphenyl		
	T _R (phút)	DT pic (pA.s)	T _R (phút)	DT pic (pA.s)	T _R (phút)	DT pic (pA.s)	T _R (phút)	DT pic (pA.s)	CAM	MEN	MET
1	8,466	166,67	8,939	490,55	9,494	1285,17	13,671	642,57	0,2594	0,7634	2,0000
2	8,461	165,90	8,935	486,90	9,49	1278,41	13,670	625,01	0,2654	0,7790	2,0454
3	8,468	167,16	8,941	493,08	9,496	1291,71	13,673	646,57	0,2585	0,7626	1,9978
4	8,471	161,58	8,944	475,76	9,488	1244,52	13,676	615,47	0,2625	0,7730	2,0221
5	8,472	163,19	8,946	480,39	9,501	1258,68	13,677	626,96	0,2603	0,7662	2,0076
6	8,477	165,85	8,950	488,41	9,504	1278,89	13,680	635,06	0,2612	0,7691	2,0138
TB	8,469	165,06	8,943	485,85	9,496	1272,90	13,675	631,94	0,261	0,769	2,014
RSD (%)	0,06	1,33	0,06	1,35	0,07	1,40	0,03	1,85	0,95	0,81	0,87

(DT: Diện tích)

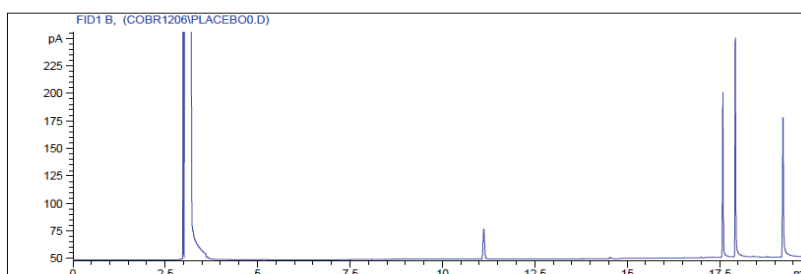
Kết quả bảng 1 cho thấy độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu và diện tích pic đều < 2%. Pic của 4 chất đều nhọn và tách khỏi nhau hoàn toàn. Như vậy, hệ thống sắc ký có tính tương thích cao và phù hợp để sử dụng phân tích mẫu nghiên cứu.

* *Thẩm định độ đặc hiệu:*

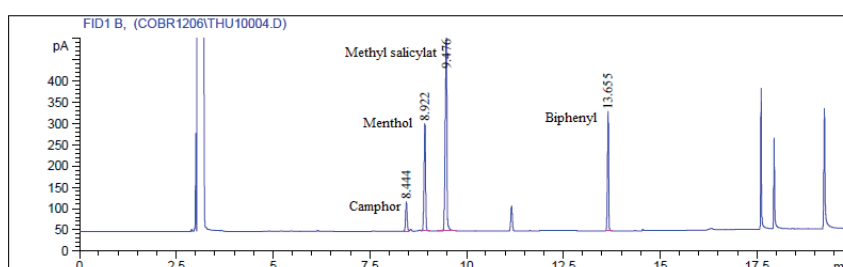
Tiêm vào hệ thống sắc ký mẫu placebo, dung dịch chuẩn và dung dịch thử theo điều kiện sắc ký đã lựa chọn. Kết quả được thể hiện ở hình 1, 2 và 3.



Hình 1. Sắc ký đồ dung dịch chuẩn hỗn hợp.



Hình 2. Sắc ký đồ dung dịch placebo.



Hình 3. Sắc ký đồ dung dịch thử của thuốc kem Cobratofor.

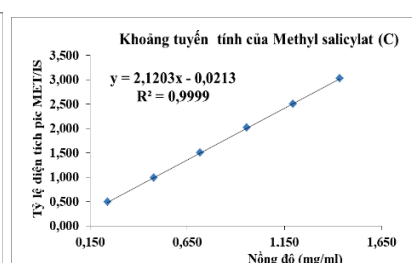
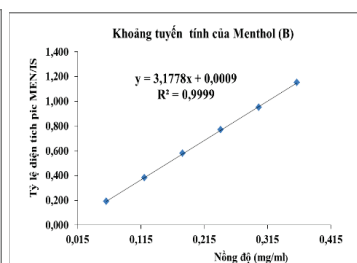
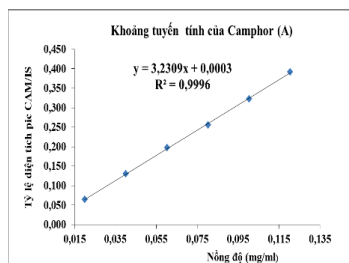
Kết quả trên cho thấy: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử có các pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic CAM (khoảng 8,4 phút), MEN (khoảng 8,9 phút), MET (khoảng 9,4 phút) thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Đồng thời, trên sắc ký đồ của dung dịch placebo không xuất hiện các pic tại thời gian lưu tương ứng với các pic CAM, MEN, MET và biphenyl. Như vậy, phương pháp định lượng đảm bảo độ đặc hiệu.

* *Thẩm định khoảng nồng độ tuyến tính:*

Pha một dãy các dung dịch chuẩn hỗn hợp trong n-hexan để được các dung dịch có nồng độ CAM, MEN, MET lần lượt bằng 25%, 50%, 75%, 100%, 125% và 150% so với nồng độ định lượng. Nồng độ của chất chuẩn nội cố định là 0,25 mg/mL. Tiến hành sắc ký theo điều kiện lựa chọn, kết quả được thể hiện ở bảng 2 và hình 4.

Bảng 2. Kết quả xác định khoảng tuyến tính giữa nồng độ và tỷ số diện tích của các pic CAM, MEN, MET với pic chuẩn nội.

Mẫu		1	2	3	4	5	6
Nồng độ (mg/mL)	CAM	0,0201	0,0401	0,0602	0,0803	0,1004	0,1204
	MEN	0,0602	0,1204	0,1807	0,2409	0,3011	0,3613
	MET	0,2391	0,4782	0,7172	0,9563	1,1954	1,4345
Tỷ số diện tích pic	CAM/IS	0,0649	0,1305	0,1973	0,2561	0,323	0,3916
	MEN/IS	0,1916	0,382	0,5787	0,7689	0,9512	1,1516
	MET/IS	0,4882	0,986	1,5041	2,0145	2,4967	3,0282



Hình 4. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ và tỷ số diện tích của pic CAM (A), MEN (B), MET (C) so với pic chuẩn nội biphenyl.

Kết quả trên cho thấy có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa tỷ số diện tích pic của CAM, MEN, MET so với của chuẩn nội biphenyl và nồng độ của các chất trong khoảng nồng độ khảo sát.

* *Thăm định độ đúng:*

Thêm những lượng chuẩn khác nhau vào cùng một nền mẫu (kem Cobratofor có nồng độ khoảng 25% so với nồng độ định lượng). Lượng chuẩn thêm vào là 25%, 75%, 100% để thu được dung dịch tương ứng với 3 mức nồng độ 50%, 100% và 125% so với nồng độ định lượng. Kết quả được thể hiện ở bảng 3, bảng 4 và bảng 5.

Bảng 3. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp đối với hợp chất CAM.

	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Tỷ số DT pic CAM/IS ở mẫu nền	Tỷ số DT pic CAM/IS ở mẫu thêm chuẩn	Nồng độ tìm lại (mg/mL)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	% tìm lại
Dung dịch 50%	10,73	0,0742	0,1421	0,0210	10,51	101,52
	11,97	0,0742	0,1502	0,0235	11,76	101,80
	11,09	0,0742	0,1440	0,0216	10,80	100,95
	Trung bình					101,42
	RSD (%)					0,42
Dung dịch 100%	10,73	0,0742	0,2770	0,0628	10,46	101,03
	11,97	0,0742	0,2994	0,0697	11,62	100,59
	11,09	0,0742	0,2799	0,0637	10,61	99,17
	Trung bình					100,26
	RSD (%)					0,97
Dung dịch 125%	10,73	0,0742	0,3459	0,0841	10,51	101,54
	11,97	0,0742	0,3692	0,0913	11,41	98,80
	11,09	0,0742	0,3474	0,0846	10,57	98,79
	Trung bình					99,71
	RSD (%)					1,59

(DT: Diện tích)

Bảng 4. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp đối với hợp chất MEN.

	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Tỷ số DT píc MEN/IS ở mẫu nền	Tỷ số DT píc MEN/IS ở mẫu thêm chuẩn	Nồng độ tìm lại (mg/mL)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	% tìm lại
Dung dịch 50%	31,34	0,2757	0,4747	0,0626	31,31	101,12
	34,07	0,2757	0,4917	0,0680	33,98	100,95
	31,75	0,2757	0,4752	0,0628	31,40	100,09
	Trung bình					100,72
	RSD (%)					0,55
Dung dịch 100%	31,34	0,2757	0,8618	0,1844	30,74	99,27
	34,07	0,2757	0,9120	0,2002	33,37	99,15
	31,75	0,2757	0,8707	0,1873	31,21	99,49
	Trung bình					99,30
	RSD (%)					0,17
Dung dịch 125%	31,34	0,2757	1,0637	0,2480	31,00	100,11
	34,07	0,2757	1,1483	0,2746	34,32	101,97
	31,75	0,2757	1,0713	0,2503	31,29	99,76
	Trung bình					100,61
	RSD (%)					1,18

(DT: Diện tích)

Bảng 5. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp đối với hợp chất MET.

	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Tỷ số DT píc MET/IS ở mẫu nền	Tỷ số DT píc MET/IS ở mẫu thêm chuẩn	Nồng độ tìm lại (mg/mL)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	% tìm lại
Dung dịch 50%	49,55	0,5650	1,0742	0,2402	48,03	98,41
	48,27	0,5650	1,0632	0,2350	47,00	98,84
	49,75	0,5650	1,0742	0,2402	48,04	98,02
	Trung bình					98,43
	RSD (%)					0,42
Dung dịch 100%	49,55	0,5650	2,1456	0,7454	49,70	101,82
	48,27	0,5650	2,0820	0,7155	47,70	100,32
	49,75	0,5650	2,1537	0,7493	49,95	101,94
	Trung bình					101,36
	RSD (%)					0,89
Dung dịch 125%	49,55	0,5650	2,6550	0,9857	49,29	100,98
	48,27	0,5650	2,6178	0,9682	48,41	101,81
	49,75	0,5650	2,6718	0,9936	49,68	101,38
	Trung bình					101,39
	RSD (%)					0,41

(DT : Diện tích)

Kết quả trên cho thấy phương pháp định lượng có độ đúng cao, % tìm lại của phương pháp đối với định lượng các hợp chất CAM từ 98,79 - 101,54%, MEN từ 99,15 - 101,97% và MET từ 98,02 - 101,81% với giá trị độ lệch chuẩn thấp ($RSD < 2\%$).

** Thẩm định độ lặp lại:*

Tiến hành phân tích sắc ký các mẫu dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lặp lại 6 lần riêng biệt. Tính hàm lượng % của CAM, MEN, MET trong mẫu thử và xác định độ lệch chuẩn tương đối của kết quả. Kết quả được thể hiện ở bảng 6.

Bảng 6. Kết quả thẩm định độ lặp lại của phương pháp.

TT	KL mẫu (mg)	Tỷ số diện tích			Nồng độ (mg/mL)			Hàm lượng (%)		
		CAM/IS	MEN/IS	MET/IS	CAM	MEN	MET	CAM	MEN	MET
1	460,74	0,3064	1,1229	2,3765	0,0942	0,3518	1,1282	1,02	3,82	12,24
2	443,42	0,2960	1,0875	2,2478	0,0910	0,3407	1,0671	1,03	3,84	12,03
3	450,16	0,3057	1,1176	2,3293	0,0940	0,3501	1,1058	1,04	3,89	12,28
4	502,14	0,3390	1,2424	2,5781	0,1042	0,3892	1,2239	1,04	3,88	12,19
5	465,52	0,3123	1,1508	2,4014	0,0960	0,3605	1,1400	1,03	3,87	12,24
6	447,78	0,2992	1,1063	2,3033	0,0920	0,3466	1,0934	1,03	3,87	12,21
Trung bình								1,03	3,86	12,20
RSD (%)								0,78	0,68	0,72

(KL: Khối lượng)

Kết quả bảng 6 cho thấy độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần phân tích riêng biệt đối với các hợp chất CAM, MEN, MET trong mẫu phân tích lần lượt là 0,78%, 0,68% và 0,72%. Kết quả này chứng tỏ phương pháp có độ lặp lại tốt.

** Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng:*

Kết quả xác định LOD và LOQ của CAM là 0,8 và 2,64 $\mu\text{g/mL}$, của MEN là 0,48 và 1,58 $\mu\text{g/mL}$, của MET là 3,84 và 12,67 $\mu\text{g/mL}$.

KẾT LUẬN

Đã xây dựng và thẩm định được phương pháp GC-FID để định lượng đồng thời CAM, MEN, MET trong kem Cobratofor. Phương pháp định lượng này đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu thẩm định theo hướng dẫn của ICH

về độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng. Vì vậy, có thể ứng dụng phương pháp này trong xây dựng tiêu chuẩn và kiểm soát chất lượng của chế phẩm Cobratofor hoặc các chế phẩm cùng dạng bào chế có chứa 3 hợp chất CAM, MEN và MET.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn Bộ Quốc phòng đã hỗ trợ kinh phí để thực hiện nội dung nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2017.

2. Nguyễn Thị Lan Phương, Nguyễn Việt Thúy, Nguyễn Anh Tuấn, Đoàn Cao Sơn. Nghiên cứu định tính, định lượng đồng thời camphor và menthol trong thuốc bôi ngoài da Rhomatic extra gel bằng phương pháp GC. *Tạp chí Kiểm nghiệm Thuốc*. 2015; 4, 13(50):10-13

3. Bachute MT, Shanbhag SV. Analytical method development for simultaneous estimation of methyl

salicylate, menthol, thymol and camphor in an ointment and its validation by gas chromatography. *Int. J. Chem. Pharm. Ana.* 2016; 3:1-11.

4. Pauwels J, D'Autry W, Van den Bossche L, et al. Optimization and validation of liquid chromatography and headspace-gas chromatography based methods for the quantitative determination of capsaicinoids salicylic acid, glycol monosalicylate, methyl salicylate, ethyl salicylate, camphor and l-menthol in a topical ointment. *J Pharm Biomed Anal.* 2012; 60:51-58.

5. ICH harmonised tripartite guideline. Guidelines for validation of analytical procedures: Q2 (R1). *Text and Methodology*. 2005.

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CẢI THIỆN TRÍ NHỚ CỦA CAO CHIẾT HẠT CÀ PHÊ XANH VIỆT NAM TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG GÂY SUY GIẢM TRÍ NHỚ BẰNG SCOPOLAMIN

Phan Thu Hằng^{1,2}, Lê Văn Quân³, Cần Văn Mão^{2}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của cao chiết hạt cà phê xanh Việt Nam (Vietnamese green coffee bean extract - VGCE) trên mô hình chuột nhắt trắng gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên 48 chuột nhắt trắng, được chia thành 6 nhóm: Nhóm chứng (tiêm NaCl 9‰ + uống tween80), nhóm bệnh (tiêm scopolamin + uống tween80), nhóm chứng dương (tiêm scopolamin + uống Donepezil), nhóm VGCE200 (tiêm scopolamin + uống VGCE 200 mg/kg), nhóm VGCE300 (tiêm scopolamin + uống VGCE 300 mg/kg) và nhóm VGCE400 (tiêm scopolamin + uống VGCE 400 mg/kg). Trí nhớ của chuột được đánh giá thông qua các bài tập hành vi: Bài tập né tránh thụ động (passive avoidance test - PAT), bài tập mê lộ chữ Y (Y maze test - YMT), bài tập mê lộ nước Morris (Morris water maze test - MWMT). **Kết quả:** Chuột uống VGCE tăng thời gian tiềm di chuyển vào buồng tối trong PAT; tăng tỷ lệ luân phiên trong YMT; tăng tỷ lệ thời gian và quãng đường bơi trong góc phần tư đích vào ngày 8 trong MWMT. **Kết luận:** VGCE có tác dụng cải thiện trí nhớ trên chuột suy giảm trí nhớ do scopolamin.

Từ khoá: Cao chiết hạt cà phê xanh; Acid chlorogenic; Trí nhớ; Né tránh thụ động; Mê lộ chữ Y; Mê lộ nước Morris.

¹Bộ môn Y học cơ sở, Khoa Dược lý - Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bộ môn Sinh lý Bệnh, Học viện Quân y

³Bộ môn - Khoa Chẩn đoán chức năng, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 27/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1037>

EVALUATION OF THE MEMORY-IMPROVING EFFECT OF VIETNAMESE GREEN COFFEE BEAN EXTRACT ON SCOPOLAMINE-INDUCED MEMORY IMPAIRMENT IN WHITE MICE

Abstract

Objectives: To assess the memory-improving effect of Vietnamese green coffee bean extract (VGCE) on scopolamine-induced memory impairment in white mice. **Methods:** An experimental study was conducted on 48 mice numbered and divided into 6 groups of 8 mice: A control group (3% tween80-pretreatment + 9‰ NaCl-treated group), a disease group (3% tween80-pretreatment + scopolamine-treated group), a Donepezil group (Donepezil pretreatment + scopolamine-treated group), a VGCE200 group (200 mg/kg VGCE pretreatment + scopolamine-treated group), a VGCE300 group (300 mg/kg VGCE pretreatment + scopolamine-treated group), and a VGCE400 group (mg/kg VGCE 400 pretreatment + scopolamine-treated group). The learning and memory abilities of each group of mice were examined by the passive avoidance test (PAT), the Y maze test (YMT), and the Morris water maze test (MWMT). **Results:** VGCE-pretreated mice groups had increased the latency index in the PAT, increased the percentage of alternation in the YMT, and increased the percentage of swimming distance and duration in the target quadrant on the 8th day in the MWMT. **Conclusion:** VGCE has a beneficial effect on amnesia induced by scopolamine in mice.

Keywords: Green coffee bean extract; Chlorogenic acid; Memory; Passive avoidance test; Y maze test; Morris water maze test.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Alzheimer (AD) là bệnh rối loạn thoái hóa thần kinh, đặc trưng bởi tình trạng suy giảm trí nhớ tiến triển, rối loạn hành vi và các rối loạn chức năng nhận thức như suy giảm khả năng học tập và chứng mất trí, có thể dẫn đến tử vong. Theo báo cáo năm 2015 của Tổ chức Alzheimer thế giới, trên toàn cầu, số lượng người mắc AD và các dạng sa sút trí tuệ khác

là khoảng 46,85 triệu người và dự đoán con số này sẽ tăng gấp đôi vào năm 2030 và gấp ba vào năm 2050. AD hiện đang là tình trạng bệnh lý liên quan đến tuổi tác đáng chú ý nhất [1]. Trong hạt cà phê, CGA là thành phần có hoạt tính chính và đã được chứng minh là có hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị suy giảm nhận thức đối với AD [2, 3]. Về mặt cơ chế, các chức năng tích hợp hoạt động thông qua

điều chỉnh chống viêm/oxy hóa và cân bằng chuyển hóa [4]. Việt Nam là một trong những nước xuất khẩu cà phê lớn đứng hàng đầu trên thế giới, đặc biệt là cà phê Robusta [5], loại cà phê có hàm lượng CGA cao hơn hạt cà phê Arabica [6]. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện các quy trình tách chiết và làm giàu CGA để thu được VGCE. Với sản phẩm giàu CGA, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trên thực nghiệm.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

VGCE được chiết xuất từ hạt cà phê xanh Robusta có nguồn gốc ở Buôn Mê Thuột, Việt Nam (thời gian thu hái từ cuối tháng 10 và kéo dài đến hết tháng 1). Hạt cà phê được phơi khô, xay nhỏ thành dạng bột. Bột cà phê xanh được chiết siêu âm với dung môi ly trích EtOH:H₂O (7:3), tỷ lệ dung môi/cà phê là 1:1, chiết 4 lần, cô đến cao đặc. Sử dụng phương pháp phân tích HPLC để xác định hàm lượng CGA trung bình trong cao chiết là 38%.

Chuột nhắt trắng, 48 con, chủng Swiss, giống đực, khỏe mạnh, trọng lượng 20 ± 2 g do Trung tâm nghiên cứu động vật, Học viện Quân y cung cấp. Động vật được nuôi trong phòng

thí nghiệm của Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y, được ăn thức ăn đạt chuẩn và uống nước tự do, chu kỳ sáng/tối 12 giờ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật.

* *Gây mô hình suy giảm trí nhớ và sử dụng cao chiết trên chuột nhắt trắng:*

48 chuột nhắt trắng được nuôi thích nghi 1 tuần, sau đó được chia thành 6 nhóm, mỗi nhóm 8 con: Nhóm 1 (chứng): Uống tween80 3% 0,1 mL/10g/ngày; nhóm 2 (bệnh): Uống tween80 3% 0,1 mL/10g/ngày; nhóm 3 (chứng dương): Uống Donepezil 5 mg/kg/ngày; nhóm 4 (VGCE 200): Uống VGCE 200 mg/kg/ngày; nhóm 5 (VGCE 300): Uống VGCE 300 mg/kg/ngày; nhóm 6 (VGCE 400): Uống VGCE 400 mg/kg/ngày.

VGCE và Donepezil được phân tán trong tween80 3%. Chuột được cho uống tween80/Donepezil/VGCE hàng ngày vào buổi sáng. Sau 28 ngày uống thuốc, chuột được tham gia các bài tập hành vi. Vào các ngày tiến hành bài tập hành vi, chuột được cho uống tween80/Donepezil/VGCE 60 phút trước bài tập, sau đó 30 phút, chuột được tiêm phúc mạc NaCl 9‰ liều 0,1 mL/10g (nhóm 1) hoặc scopolamin liều 1,5 mg/kg để gây suy giảm trí nhớ (nhóm 2, 3, 4, 5, 6).

* Các bài tập đánh giá trí nhớ:

- PAT: Tiến hành vào ngày 29 và 30 của thí nghiệm. Bài tập được tiến hành theo phương pháp của Wu C và CS (2020) [7]. Thông số đánh giá là thời gian tiềm di chuyển vào buồng tối (từ lúc cửa giữa hai buồng được mở cho đến khi chuột đi vào buồng tối).

- YMT: Thực hiện vào ngày thứ 31 và 32 của thí nghiệm. Bài tập được tiến hành theo phương pháp của Prieur EAK (2019) [8]. Thông số đánh giá là tỷ lệ luân phiên (tỷ lệ % số lần chuột di chuyển vào 3 cánh tay khác nhau liên tiếp).

- MWMT: Tiến hành từ ngày 32 - 41 của thí nghiệm. Bài tập được tiến hành theo phương pháp của Othman MZ (2022) [9], trong đó, ngày 0 là ngày làm quen, ngày 1 - 7 chuột bơi

trong bể có chân đế, ngày 8 chân đế được bỏ ra khỏi bể. Thông số đánh giá là tỷ lệ % thời gian và quãng đường di chuyển ở góc phần tư đích (góc phần tư đặt chân đế các ngày trước đó) vào ngày 8.

* Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0, sử dụng thuật toán T-test student với số liệu phân phối chuẩn hoặc Mann-Whitney U với số liệu phân phối không chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ quy trình chặt chẽ về đạo đức trong nghiên cứu y học trên động vật thực nghiệm. Số liệu được Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trên PAT

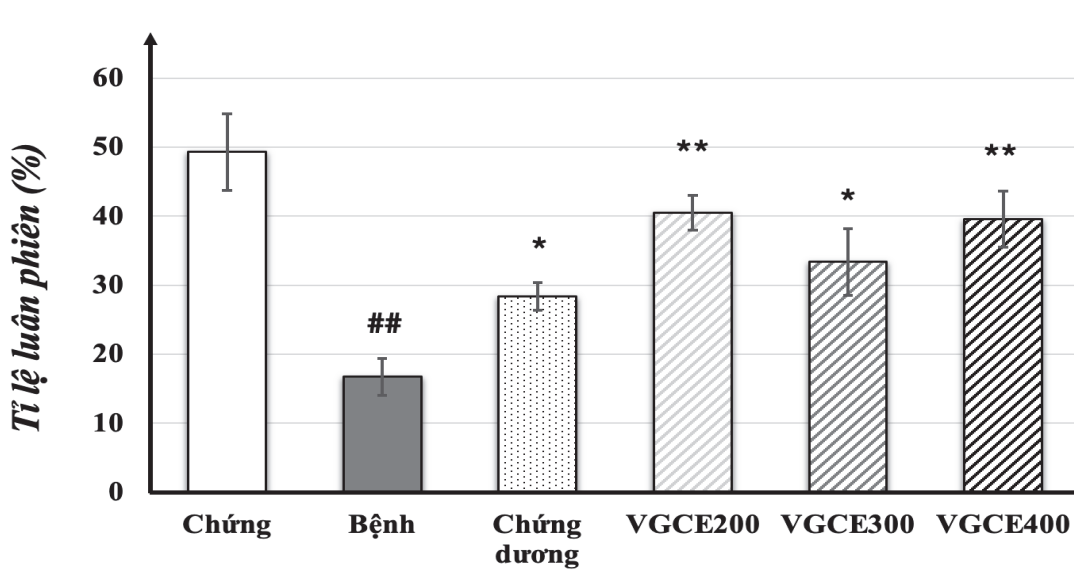
Bảng 1. Thời gian tiềm đi vào buồng tối trong PAT.

Nhóm	n	Huấn luyện Median (min - max)	Thử nghiệm chính thức Median (min - max)
Chứng	8	62,50 (31,00 - 180,00)	292,00 (146,00 - 300,00)
Bệnh	8	125,00 (29,00 - 252,00)	48,50 ## (10,00 - 238,00)
Chứng dương	8	46,00 (16,00 - 299,00)	263,50 ** (81,00 - 300,00)
VGCE200	8	105,50 (12,00 - 207,00)	102,50 (16,00 - 267,00)
VGCE300	8	76,00 (27,00 - 179,00)	81,50 (22,00 - 300,00)
VGCE400	8	34,00 (5,00 - 220,00)	193,50 * (34,00 - 300,00)

(Số liệu được biểu diễn dưới dạng median (min - max); ##: $p < 0,01$ so với nhóm chứng; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ so với nhóm bệnh)

Ở giai đoạn huấn luyện, thời gian tiềm đi vào buồng tối của nhóm bệnh có xu hướng cao hơn so với các nhóm khác; tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Ở giai đoạn thử nghiệm chính thức, thời gian tiềm đi vào buồng tối của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$), chỉ số này của nhóm chứng dương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,01$). Thời gian tiềm vào buồng tối của nhóm VGCE200 và VGCE300 cao hơn nhóm bệnh nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, trong khi chỉ số này của nhóm VGCE400 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,05$).

2. Tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trên YMT



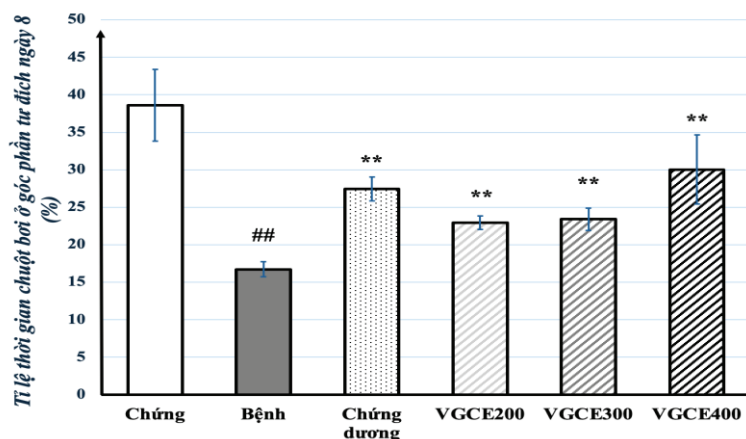
Hình 1. Tỷ lệ luân phiên giữa các cánh tay trong YMT.

(Số liệu được biểu diễn dưới dạng $Mean \pm SE$; ##: $p < 0,01$ so với nhóm chứng; *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$ so với nhóm bệnh)

Tỷ lệ luân phiên của nhóm bệnh giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$), tỷ lệ này ở nhóm chứng dương tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,05$). Tỷ lệ luân phiên ở cả 3 nhóm uống VGCE 200, 300 và 400 mg/kg đều tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,05$).

3. Tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trên MWMT

* Tỷ lệ thời gian chuột bơi ở góc phần tư đích vào ngày 8:

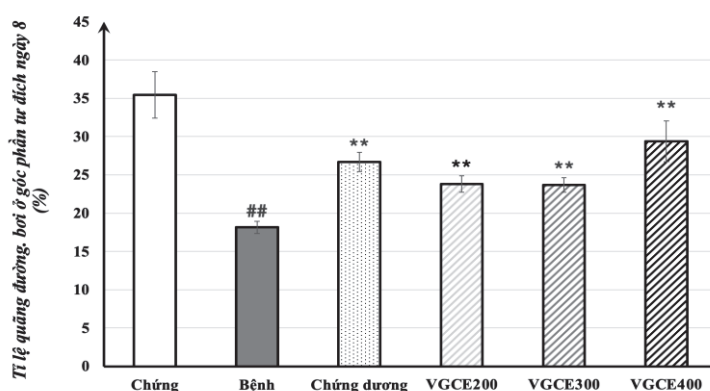


Hình 2. Tỷ lệ thời gian chuột bơi ở góc phần tư đích ngày 8 trong MWMT.

(Số liệu được biểu diễn dưới dạng Mean $\pm$ SE; #: $p < 0,05$ so với nhóm chứng; **: $p < 0,01$ so với nhóm bệnh)

Tỷ lệ phần trăm thời gian khám phá góc phần tư đích của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$), của nhóm chứng dương tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,01$), của các nhóm VGCE200, VGCE300 và VGCE400 tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,01$).

* Tỷ lệ quãng đường chuột bơi ở góc phần tư đích vào ngày 8:



Hình 3. Tỷ lệ quãng đường di chuyển ở góc phần tư đích ngày 8 trong MWMT.

(Số liệu được biểu diễn dưới dạng Mean $\pm$ SE; ##: $p < 0,01$ so với nhóm chứng; **: $p < 0,01$ so với nhóm bệnh)

Tỷ lệ phần trăm quãng đường di chuyển trong góc phần tư đích ngày 8 của nhóm bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$), tỷ lệ này của nhóm chứng dương tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh ($p < 0,01$), của cả 3 nhóm VGCE200, VGCE300 và VGCE400 đều tăng có ý nghĩa thống kê so với lô chứng bệnh ($p < 0,01$).

BÀN LUẬN

1. Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trong PAT

PAT đánh giá khả năng học tập và ghi nhớ thông qua hành vi né tránh có điều kiện, dựa trên sự mâu thuẫn giữa bản năng sợ hãi vùng không gian mở, có ánh sáng của các loài gặm nhấm với phản xạ trốn tránh có điều kiện vùng không gian nguy hiểm đã được nhận diện trước đó [7]. Trong thí nghiệm của chúng tôi, chuột được tiếp xúc với một kích thích gây sợ hãi (sốc điện) trong vùng không gian ưa thích (buồng tối). Động vật bình thường sẽ thể hiện xu hướng né tránh vùng không gian này, trong khi động vật suy giảm trí nhớ vẫn có xu hướng hành động theo bản năng (thích đi vào buồng tối). Kết quả PAT cho thấy các nhóm uống VGCE có xu hướng kéo dài thời gian tiềm di chuyển vào buồng tối so với nhóm bệnh, đặc biệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm VGCE400.

Như vậy, chuột uống VGCE liều 400 mg/kg có sự cải thiện khả năng ghi nhớ trong PAT. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Tae-Kyeong Lee và CS (2020), CGA trong hạt cà phê xanh có tác dụng cải thiện khả năng ghi nhớ và học tập của chuột, thể hiện qua kéo dài thời gian tiềm di chuyển vào buồng tối trong PAT [10].

2. Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trong YMT

YMT được sử dụng để đánh giá trí nhớ không gian ngắn hạn, dựa trên bản năng tự nhiên thích khám phá môi trường mới của động vật gặm nhấm [8]. Khi đưa chuột vào mê lộ chữ Y với ba cánh tay giống nhau, chuột sẽ có xu hướng khám phá lần lượt ba cánh tay liên tiếp. Trái lại, động vật suy giảm trí nhớ có xu hướng khám phá lặp lại cánh tay chúng vừa vào trước đó. Kết quả YMT cho thấy cả 3 nhóm VGCE200, VGCE300 và VGCE400 đều có tăng rõ rệt tỷ lệ luân phiên so với lô chứng bệnh. Như vậy, VGCE ở cả 3 mức liều 200, 300 và 400 mg/kg đều có tác dụng cải thiện trí nhớ không gian của chuột gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin trên YMT. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Nausheen Nazir và CS (2020), CGA có tác dụng cải thiện thông số tỷ lệ luân phiên trên YMT [1].

3. Đánh giá tác dụng cải thiện trí nhớ của VGCE trong MWMT

Trong nghiên cứu trên động vật, MWMT được sử dụng rộng rãi nhất để đánh giá khả năng học tập và trí nhớ không gian của chuột [9]. Kết quả MWMT cho thấy cả 3 nhóm VGCE200, VGCE300 và VGCE400 đều có sự tăng rõ rệt tỷ lệ thời gian bơi và quãng đường bơi ở góc phần tư đích ngày 8. Như vậy, trong MWMT, VGCE thể hiện tác dụng cải thiện trí nhớ ở cả 3 mức liều nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của Keiko Ishida và CS (2020), chứng minh CGA giúp cải thiện thông số thời gian tiềm đến chân đế và tỷ lệ thời gian bơi trong góc phần tư đích của chuột gây AD bằng chuyển gen [3].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận lợi ích của VGCE đối với trí nhớ. Cơ chế tác dụng có thể do CGA làm giảm sự lắng đọng mảng A β (β -amyloid) ở hồi hải mã; giảm sự chết theo chương trình của các neuron vùng hồi hải mã thông qua việc làm giảm hoạt động của lactate dehydrogenase, giảm nồng độ MDA, tăng nồng độ SOD và GSH-Px; giúp tăng cường đào thải A β và cải thiện nhận thức bằng

cách tăng cường biểu hiện protein liên quan đến thụ thể LDL vùng đồi hải mã và phục hồi sự lắng đọng quanh mạch máu của aquaporin 4; ức chế hoạt động của acetylcholinesterase trong não chuột, qua đó cải thiện trí nhớ ngắn hạn và trí nhớ làm việc, cải thiện tình trạng suy giảm nhận thức [4].

KẾT LUẬN

VGCE có tác dụng cải thiện trí nhớ trên chuột nhắt trắng gây suy giảm trí nhớ bằng scopolamin và tác dụng này phụ thuộc vào liều. VGCE ở liều 400 mg/kg giúp cải thiện thời gian tiềm di chuyển vào buồng tối trên PAT. Cả 3 mức liều 200, 300 và 400 mg/kg, VGCE đều cải thiện tỷ lệ luân phiên trên YMT, tỷ lệ thời gian bơi và quãng đường bơi ở góc phần tư đích vào ngày 8 trên MWMT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nazir N, Zahoor M, Nisar M, et al. Evaluation of neuroprotective and anti-amnesic effects of *Elaeagnus umbellata* Thunb. On scopolamine-induced memory impairment in mice. *BMC Complement Med Ther*. 2020; 20(1).
2. Gao L, Li X, Meng S, et al. Chlorogenic acid alleviates A β 25-35-

induced autophagy and cognitive impairment via the mTOR/TFEB signaling pathway. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14:1705-1716.

3. Ishida K, Yamamoto M, Misawa K, et al. Coffee polyphenols prevent cognitive dysfunction and suppress amyloid β plaques in APP/PS2 transgenic mouse. *Neurosci Res.* 2020; 154:35-44.

4. Nguyen V, Taine EG, Meng D, et al. Chlorogenic acid: A systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. *Nutrients.* 2024; 16(7).

5. Tran DM. Rhizosphere microbiome dataset of Robusta coffee (*Coffea canephora* L.) grown in the Central Highlands, Vietnam, based on 16S rRNA metagenomics analysis. *Data Br.* 2022; 42.

6. Pimpley V, Patil S, Srinivasan K, et al. The chemistry of chlorogenic acid from green coffee and its role in attenuation of obesity and diabetes.

Prep Biochem Biotechnol. 2020; 50(10): 969-978.

7. Wu C, Yang L, Li Y, et al. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in alzheimer rat. *Med Sci Sports Exerc.* 2020; 52(7): 1456.

8. Prieur EAK and Jadavji NM. Assessing spatial working memory using the spontaneous alternation y-maze test in aged male mice. *Bio-protocol.* 2019; 9(3).

9. Othman MZ, Hassan Z, and Has ATC. Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Exp Anim.* 2022; 71(3):264.

10. Lee TK, Kang IJ, Kim B, et al. Experimental pretreatment with chlorogenic acid prevents transient ischemia-induced cognitive decline and neuronal damage in the hippocampus through anti-oxidative and anti-inflammatory effects. *Molecules.* 2020; 25(16).

**XÁC ĐỊNH LOÀI VÀ PHÂN TÍCH ĐA HÌNH DI TRUYỀN GENE *COX1*
CỦA SÁN LÁ GAN NHỎ THU THẬP TỪ NGƯỜI
TẠI MỘT XÃ THUỘC TỈNH YÊN BÁI NĂM 2020**

**Khổng Minh Quang¹, Nguyễn Quang Thiều², Đỗ Trung Dũng²
Nguyễn Lương Tình², Đỗ Thanh Hòa³, Đỗ Ngọc Ánh^{4*}**

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định loài và phân tích đặc điểm đa hình di truyền của sán lá gan nhỏ thu thập tại một xã thuộc tỉnh Yên Bái, dựa trên chỉ thị gene ty thể *cox1*. **Phương pháp nghiên cứu:** 20 cá thể sán lá gan nhỏ trưởng thành được thu thập từ người tại xã Xuân Long, huyện Yên Bình, tỉnh Yên Bái. Các mẫu sán được xác định loài bằng phân tích hình thái và sinh học phân tử. Trong số này, 10 cá thể được giải trình tự để thu nhận toàn bộ gene *cox1* dài 1.560bp. Các trình tự thu được được so sánh với trình tự tham chiếu (FJ381664.2) để phân tích đa hình di truyền. **Kết quả:** Toàn bộ 20 cá thể sán lá gan nhỏ trưởng thành là loài *C. sinensis*. So sánh trình tự gene *cox1* của *C. sinensis* ở nghiên cứu này với trình tự tham chiếu FJ381664.2, tỷ lệ tương đồng nucleotide là > 99,4%. Trên gene này có 23 điểm đa hình. Trong đó, thay đổi nucleotide ở vị trí 1244 dẫn tới acid amin Threonine chuyển thành Methionine. Trên gene này, các nucleotide AT chiếm ưu thế hơn GC. Tỷ lệ AT/GC dao động từ 1,44 - 1,46. **Kết luận:** Sán lá gan nhỏ được xác định là loài *C. sinensis*, gene ty thể *cox1* của loài sán này có mức độ đa hình di truyền cao.

Từ khóa: Đa hình di truyền; Gene *cox1*; *C. Sinensis*; Yên Bái.

**IDENTIFICATION OF SPECIES AND GENETIC DIVERSITY
ANALYSIS OF *COX1* OF SMALL LIVER FLUKES ISOLATED FROM
HUMANS IN A COMMUNE IN YEN BAI PROVINCE IN 2020**

Abstract

Objectives: To identify species and analyze the genetic diversity of small liver fluke isolated from a commune in Yen Bai Province based on the mitochondrial

¹Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương

²Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng nhiệt đới Trung ương

³Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

⁴Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 16/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1019>

cox1 gene. **Methods:** 20 small liver fluke individuals were collected from humans in Xuan Long Commune, Yen Binh District, Yen Bai Province for identification using morphological and molecular tools. 10 of them were sequenced to obtain the complete 1560 bp sequence of the mitochondrial *cox1* gene. Subsequently, the isolated *cox1* sequences were compared with reference sequences (FJ381664.2) to analyze genetic diversity. **Results:** All 20 individuals belonged to the species *C. sinensis*. A comparison of the mitochondrial *cox1* gene sequence of *C. sinensis* in this study with the corresponding sequence (FJ381664.2) reveals a nucleotide similarity of over 99.4%. 23 polymorphic sites in the *cox1* gene were identified. The nucleotide substitution at position 1244 resulted in a Threonine → Methionine amino acid substitution. The *cox1* gene was AT-rich, with an estimated AT/GC ratio ranging from 1.44 to 1.46. **Conclusion:** The individuals of the small liver fluke were identified as *C. sinensis*, with their mitochondrial *cox1* gene exhibiting a high degree of genetic diversity.

Keywords: Genetic diversity; *Cox1* gene; *C. Sinensis*; Yen Bai Province.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sán lá gan nhỏ thuộc lớp sán lá, lây truyền cho người và động vật qua đường tiêu hóa do ăn phải nang ấu trùng còn sống trong cá [1]. Trên thế giới, ước tính có ít nhất 15 triệu người nhiễm loài sán này, chủ yếu ở Trung Quốc, Việt Nam, Hàn Quốc và vùng Viễn Đông của Nga, hơn 200 triệu người nằm trong vùng nguy cơ cao [1, 2, 3]. Tại Việt Nam, *C. sinensis* phân bố ở ít nhất 21 tỉnh/thành phố, tập trung chủ yếu ở khu vực phía Bắc, với tần suất nhiễm dao động từ 0,2 - 37,5% [4]. Loài sán này có thể gây viêm đường mật mạn tính, xơ gan và ung thư đường dẫn mật. Vì vậy, Cơ quan nghiên cứu Ung thư Quốc tế đã xếp

C. sinensis vào nhóm nguy cơ các tác nhân gây ung thư loại 1 [5].

Phân tích các chỉ thị di truyền rất có ý nghĩa trong giám định loài, nghiên cứu dịch tễ học, phòng chống bệnh và giải thích tác động qua lại giữa ký sinh trùng và vật chủ [1, 6]. Mặc dù vậy, sự đa dạng di truyền của sán lá gan nhỏ vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ ở nhiều quốc gia, bao gồm Việt Nam [1, 7]. Gene *cox1* thuộc hệ gene ty thể là chỉ thị phân tử thường được chọn để giám định loài, phân tích đa hình di truyền của sán lá, trong đó có sán lá gan nhỏ [7, 8].

Ở Việt Nam, trình tự một phần hoặc đầy đủ của gene ty thể *cox1* sán lá gan nhỏ ở Phú Thọ, Ninh Bình, Thái Bình,

Nam Định và Đà Nẵng đã được công bố [1, 7, 9]. Tuy nhiên, chưa có trình tự đầy đủ nào của gene này ở Yên Bái được công bố và phân tích. Xuất phát từ lý do trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Xác định loài và phân tích đặc điểm đa hình di truyền của sán lá gan nhỏ thu thập từ người tại một xã thuộc tỉnh Yên Bái, dựa trên chỉ thị gene ty thể *cox1*.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

20 cá thể sán lá gan nhỏ trưởng thành được thu thập từ những người nhiễm khác nhau tại xã Xuân Long, huyện Yên Bình, tỉnh Yên Bái năm 2020. Thời gian thực hiện phân tích từ tháng 3 - 9/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Xác định loài được thực hiện trên 20 cá thể bằng phân tích hình thái và sinh học phân tử, phân tích đa hình di truyền gene *cox1* được thực hiện trên 10 cá thể sán lá gan nhỏ trưởng thành.

* *Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:*

- Thu thập các cá thể sán trưởng thành: Người nhiễm sán lá gan nhỏ được xác định bằng cách xét nghiệm phân sử dụng kỹ thuật Kato-katz. Sán trưởng thành được thu thập bằng cách cho người nhiễm sán uống praziquantel

(Distocide 600mg) liều 25 mg/kg cân nặng dựa theo nghiên cứu của Đỗ Trung Dũng và CS (2007) [10]. Sau 1 giờ, tiếp tục cho người nhiễm sán uống dung dịch $MgSO_4$ bão hòa. Sau đó, thu thập phân để lọc rửa tìm sán trưởng thành. Con sán thu được được bảo quản trong cồn ethylic 70° ở -20°C cho tới khi quan sát hình thái, tách chiết DNA (Deoxyribonucleic acid) và chạy PCR.

- Kỹ thuật xác định loài bằng hình thái và sinh học phân tử:

Xác định loài bằng hình thái học: Quan sát các đặc điểm hình thái mẫu sán tươi trưởng thành bằng mắt thường và kính hiển vi. Sán được định hướng phân loại là *C. sinensis* khi có đặc điểm hình lá, dẹt, đầu thon nhỏ, kích thước 10 - 25mm x 2 - 5mm, tinh hoàn chia nhánh nằm phía sau thân, tử cung xếp khúc nằm giữa thân. Sán được phân loại là *O. viverrini* khi có kích thước 4 - 9mm x 1,5 - 3mm, tinh hoàn phân thùy nằm phía sau thân [11].

Xác định loài bằng sinh học phân tử: Tổng số DNA của sán được tách chiết bằng bộ sinh phẩm G-spin Total DNA Extraction Kit (Cat.no 17046, Intron, Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau đó, DNA được sử dụng làm khuôn của các phản ứng PCR. Các môi, chu trình nhiệt, DNA chứng dương (DNA của mẫu sán

C. sinensis có mã số OM810324) sử dụng trong các phản ứng PCR ở nghiên cứu này được tham khảo và cung cấp bởi Nguyễn Văn Tuấn và CS (2022) [7]. Sản phẩm PCR thu lại được gửi tới hãng Apical Scientific (Malaysia) để tinh sạch và giải trình tự.

Trình tự thu được sau khi chỉnh sửa được xác định tỷ lệ tương đồng nucleotide so với trình tự tham chiếu FJ381664.2, sử dụng công cụ BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Cây phả hệ được xây dựng bằng phần mềm Mega 7.07 với hệ số bootstrap 1.000 cùng với các trình tự tham chiếu KJ204612.1 (Đà Nẵng), KJ204599.1 (Thái Bình), MF287785.1 (Nam Định), OM810324.1 (Ninh Bình), OM810331.1 (Phú Thọ), MN116478.1 (Nga), JF729304.1 (Hàn Quốc) và JF729303.1 (Trung Quốc). Trình tự gene *cox1* của sán lá gan nhỏ *O. felineus* ở Nga (NC011127.2) được sử dụng làm tham chiếu ngoại loài.

- Phân tích đa hình di truyền gene ty thể *cox1*: Trình tự gene *cox1* được đăng ký trên ngân hàng gene sử dụng công cụ <https://submit.ncbi.nlm.nih.gov/subs/genbank/>. Tính đa hình di truyền của gene *cox1* được xác định thông qua tỷ lệ A, T, G, C, AT/GC, số nucleotide sai khác, vị trí thay đổi nucleotide dẫn tới thay đổi acid amin.

* *Xử lý số liệu*: Tỷ lệ tương đồng nucleotide, tỷ lệ các nucleotide A, T, G, C, tỷ lệ AT/GC và số lượng nucleotide sai khác ở mỗi trình tự được tính toán sử dụng bằng các phần mềm Mega 7.07, Bioedit 7.2.5 và các công cụ <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>.

3. Đạo đức nghiên cứu

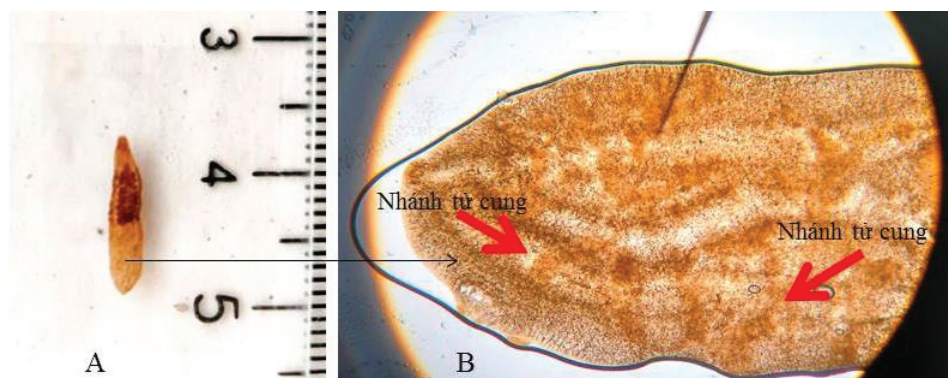
Nghiên cứu được thông qua và chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Viện sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng nhiệt đới Trung ương thành lập theo Quyết định số 706/QĐ-VSR ngày 06/6/2021. Công trình này là một phần sản phẩm của đề tài “Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, thành phần loài sán lá gan nhỏ tại các tỉnh Phú Yên, Yên Bái và kết quả biện pháp can thiệp phòng chống (2020 - 2023)”. Số liệu nghiên cứu được Viện sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng nhiệt đới Trung ương cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Xác định loài sán lá gan nhỏ bằng hình thái và sinh học phân tử

* *Kết quả quan sát đặc điểm hình thái*:

Trong nghiên cứu này, 20 mẫu sán đều có đặc điểm: Dài từ 10 - 15mm, rộng từ 2 - 5mm, tử cung xếp khúc nằm trước thân (*Hình 1A*), tinh hoàn chia nhánh nhỏ (*Hình 1B*). Các đặc điểm này phù hợp với loài *C. sinensis*.

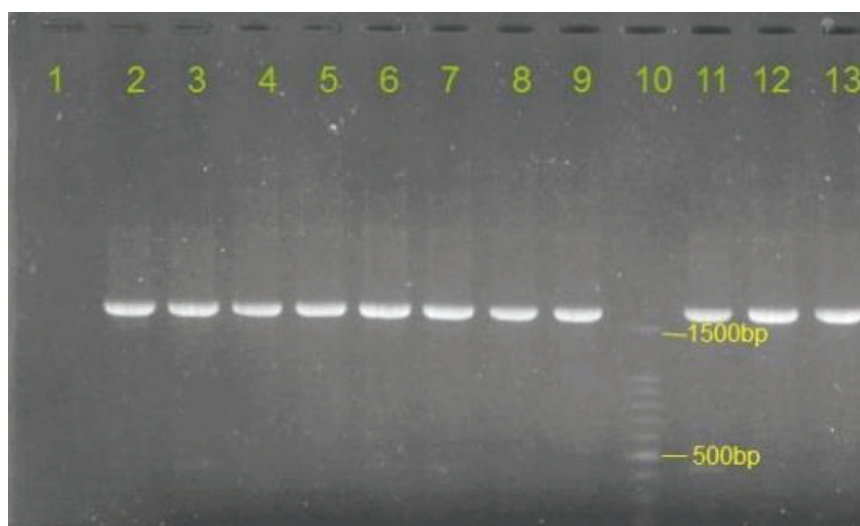


Hình 1. Con sán lá gan nhỏ *C. sinensis* trưởng thành.

A: Sán lá gan nhỏ trưởng thành;

B: Hình ảnh tinh hoàn chia nhánh của sán lá gan nhỏ chụp được khi quan sát ở vật kính 4X.

* Kết quả khuếch đại gene *cox1*, xác định tỷ lệ tương đồng nucleotide:



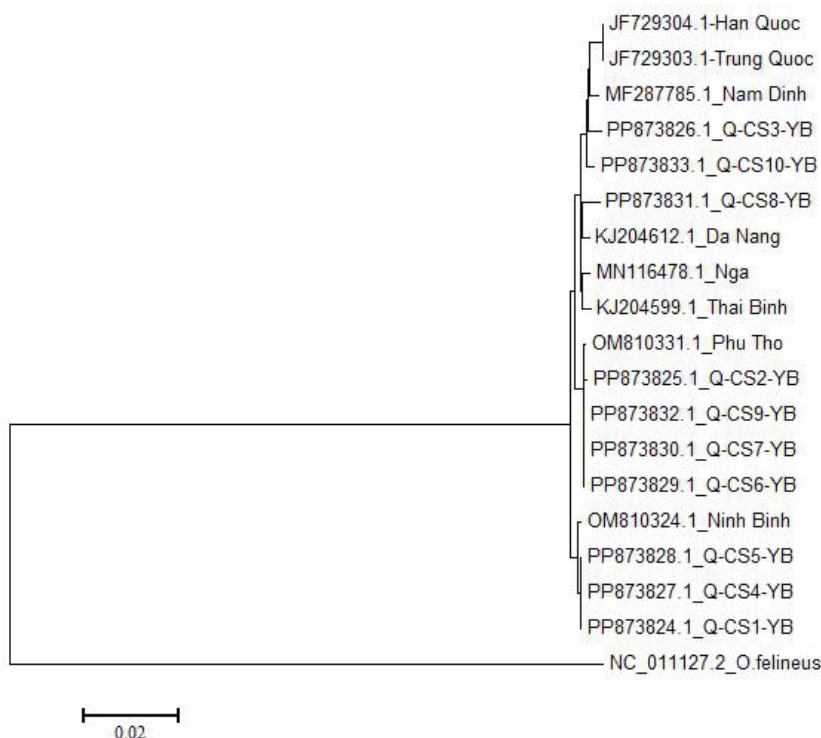
Hình 2. Sản phẩm PCR khuếch đại gene *cox1* của 10 mẫu nghiên cứu.

Giếng 1 (chứng âm); giếng 2 (chứng dương); giếng 3 - 9 và 11 - 13 (sản phẩm PCR khuếch đại gene *cox1* của các mẫu có mã số từ PP873824 - PP873833); giếng 10 (thang DNA chuẩn 100 - 1.500bp).

Sản phẩm PCR của cả 20 mẫu đều chỉ thu được 1 band duy nhất có kích thước xấp xỉ 1.700bp. Trong số này, 10 mẫu được lựa chọn để giải trình tự gene. Kết quả cả 10 mẫu đều thu được các trình tự có chất lượng tốt. Tỷ lệ tương đồng

nucleotide giữa gene *cox1* của sán lá gan nhỏ ở nghiên cứu này với gene *cox1* của *C. sinensis* (FJ381664.2, Nga) từ 99,4 - 99,6% (Bảng 1). So sánh với trình tự NC011127.2 (gene *cox1* của *O. felineus*), tỷ lệ tương đồng < 83,6%. 10 trình tự gene *cox1* của các mẫu sán này đã được đăng ký và cấp mã số từ PP873824 - PP873833.

* Xây dựng cây phả hệ và phân tích quan hệ phát sinh loài:



Hình 3. Cây phả hệ xác định mối quan hệ phát sinh của sán lá gan nhỏ thu thập tại Yên Bái dựa trên trình tự gene *cox1*.

Trong hình 3, các trình tự ký hiệu từ Q-CS1-YB đến Q-CS10-YB là của nghiên cứu này. Các trình tự còn lại là trình tự tham chiếu trên ngân hàng gene.

Hình 3 cho thấy, các cá thể sán Q-CS1-YB, Q-CS4-YB và Q-CS5-YB có quan hệ họ hàng gần với *C. sinensis* ở Ninh Bình; Q-CS2-YB, Q-CS6-YB, Q-CS7-YB và Q-CS9-YB có quan hệ gần với *C. sinensis* ở Phú Thọ; Q-CS3-YB, Q-CS8-YB và Q-CS10-YB có quan hệ gần với *C. sinensis* ở Nam Định, Thái Bình, Đà Nẵng, Trung Quốc, Hàn Quốc và Nga. Các cá thể sán trong nghiên cứu này là loài *C. sinensis* và quan hệ họ hàng xa với loài *O. felineus*.

2. Kết quả phân tích tính đa hình di truyền gene ty thể *cox1* của *C. sinensis*

Bảng 1. Sai khác nucleotide giữa các trình tự gene *cox1* trong nghiên cứu này với trình tự tham chiếu FJ381664.2.

Tên/ ký hiệu mẫu	Mã số trên ngân hàng gene	Tỷ lệ % tương đồng	Số nucleotide sai khác	Vị trí, kiểu thay đổi nucleotide	Thay đổi acid amin
Q-CS1-YB	PP873824.1	99,6	5	66: T → A; 114: G → A; 381: T → C; 1244: C → T; 1449: C → T	Thay đổi ở acid amin 415: T → M
Q-CS2-YB	PP873825.1	99,5	7	66: T → G; 243: A → G; 933: G → A; 954: A → G; 981: G → A; 1137: A → G; 1380: T → C	Không
Q-CS3-YB	PP873826.1	99,4	8	66: T → G; 321: G → C; 645: C → T; 1041: C → T; 1181: T → C; 1323: T → C; 1494: A → G; 1503: T → C	Không
Q-CS4-YB	PP873827.1	99,6	5	66: T → A; 114: G → A; 381: T → C; 1244: C → T; 1449: C → T	Thay đổi ở acid amin 415: T → M
Q-CS5-YB	PP873828.1	99,6	5	66: T → A; 114: G → A; 381: T → C; 1244: C → T; 1449: C → T	Thay đổi ở acid amin 415: T → M
Q-CS6-YB	PP873829.1	99,6	6	66: T → G; 243: A → G; 933: G → A; 954: A → G; 1137: A → G; 1380: T → C	Không
Q-CS7-YB	PP873830.1	99,6	6	66: T → G; 243: A → G; 933: G → A; 954: A → G; 1137: A → G; 1380: T → C	Không
Q-CS8-YB	PP873831.1	99,6	6	66: T → A; 300: C → T; 321: G → C; 384: T → C; 471: T → C; 1071: T → C	Không
Q-CS9-YB	PP873832.1	99,6	6	66: T → G; 243: A → G; 933: G → A; 954: A → G; 1137: A → G; 1380: T → C	Không
Q-CS10-YB	PP873833.1	99,5	7	66: T → G; 414: G → A; 465: C → T; 1137: A → G; 1323: T → C; 1428: C → T 1494: A → G	Không

Trên trình tự gene *cox1* của 10 mẫu *C. sinensis* ở Yên Bái có 23 vị trí sai khác so với trình tự tham chiếu FJ381664.2 (Nga), xảy ra ở các vị trí 66, 114, 243, 300, 321, 381, 384, 414, 465, 471, 933, 954, 981, 1041, 1071, 1137, 1181, 1244, 1323, 1380, 1428, 1449, 1494 và 1503. Trong số này, có 22 vị trí sai khác kiểu

đồng hoán, 1 vị trí sai khác kiểu dị hoán (vị trí số 321). Vị trí số 66 xảy ra sai khác nhiều nhất với 4 mẫu thay đổi T→A, 6 mẫu T→G. Thay đổi nucleotide ở vị trí 1244 của 3 mẫu Q-CS1-YB, Q-CS4-YB và Q-CS5-YB dẫn tới thay đổi Threonine sang Methionine (Bảng 1). Số lượng sai khác từ 5 - 8 nucleotide.

Bảng 2. Thành phần các loại nucleotide trên gene *cox1* của sán *C. sinensis* thu thập được tại Yên Bái.

Mẫu/ Mã số	A		C		G		T		A + T		G + C		Tỷ lệ AT/GC
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%	
Q-CS1-YB/ PP873824.1	266	17,05	209	13,40	425	27,24	660	42,31	926	59,36	634	40,64	1,46
Q-CS2-YB/ PP873825.1	263	16,86	211	13,53	428	27,44	658	42,18	921	59,04	639	40,96	1,44
Q-CS3-YB/ PP873826.1	263	16,86	212	13,59	427	27,37	658	42,18	921	59,04	639	40,96	1,44
Q-CS4-YB/ PP873827.1	266	17,05	209	13,40	425	27,24	660	42,31	926	59,36	634	40,64	1,46
Q-CS5-YB/ PP873828.1	266	17,05	209	13,40	425	27,24	660	42,31	926	59,36	634	40,64	1,46
Q-CS6-YB/ PP873829.1	262	16,79	211	13,53	429	27,50	658	42,18	920	58,97	640	41,03	1,44
Q-CS7-YB/ PP873830.1	262	16,79	211	13,53	429	27,50	658	42,18	920	58,97	640	41,03	1,44
Q-CS8-YB/ PP873831.1	265	16,99	213	13,65	425	27,24	657	42,12	922	59,10	638	40,90	1,45
Q-CS9-YB/ PP873832.1	262	16,79	211	13,53	429	27,50	658	42,18	920	58,97	640	41,03	1,44
Q-CS10-YB/ PP873833.1	263	16,86	209	13,40	428	27,44	660	42,31	923	59,17	637	40,83	1,45
Trung bình	263,8	16,91	210,5	13,5	427	27,37	658,7	42,23	922,5	59,13	637,5	40,87	1,45

(SL: Số lượng)

Bảng 2 cho thấy, tỷ lệ nucleotide A chiếm từ 16,79 - 17,05%, nucleotide C từ 13,40 - 13,65%, nucleotide G từ 27,24 - 27,50% và nucleotide T từ 42,12 - 42,31%. AT chiếm từ 58,97 - 59,36%, GC từ 40,64 - 41,03%. Tỷ lệ AT/GC dao động từ 1,44 - 1,46.

BÀN LUẬN

1. Kết quả xác định loài

Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu xác định loài và phân tích đa hình di truyền gene *cox1* của *C. sinensis* [7, 9]. Trong nghiên cứu này, toàn bộ 20 mẫu sán lá gan nhỏ đều có hình thái phù hợp với *C. sinensis*. Phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu cũng khuếch đại thành công đoạn gene mục tiêu của toàn bộ các mẫu này. Các trình tự gene *cox1* ở nghiên cứu này tương đồng > 99,4% so với trình tự của *C. sinensis* tham chiếu (FJ381664.2). Thêm vào đó, phân tích quan hệ phát sinh loài cũng cho kết quả đồng thuận. Do vậy, toàn bộ 20 cá thể sán lá gan nhỏ ở nghiên cứu này được xác định là loài *C. sinensis*. Theo các nghiên cứu trước ở Việt Nam, *C. sinensis* phân bố ở các tỉnh miền Bắc, *O. viverrini* phân bố ở các tỉnh miền Trung [4]. Do đó, *C. sinensis* được xác định ở Yên Bái phù hợp với sự phân bố của loài sán này.

2. Kết quả phân tích đa hình gene *cox1*

Trong nghiên cứu này, gene *cox1* của sán *C. sinensis* thu được có độ dài 1.560bp. Kích thước này phù hợp với các trình tự tham chiếu trên ngân hàng gene. Trên gene này, tỷ lệ các nucleotide AT chiếm ưu thế hơn so với tỷ lệ GC, tỷ lệ AT/GC là 1,45 (dao động

từ 1,44 - 1,46). Tỷ lệ AT/GC trên gene *cox1* của sán *C. sinensis* trong nghiên cứu này phù hợp với sán *C. sinensis* tại Trung Quốc (MT292279 và MT292280: Tỷ lệ AT/GC = 1,46), Nga (MN116478 và FJ381664: Tỷ lệ AT/GC = 1,44) và Việt Nam (OM810331, OM810324, KJ204599 và KJ204612: Tỷ lệ AT/GC = 1,44) [1, 7, 9] nhưng cao hơn so với sán *C. sinensis* ở Hàn Quốc (JF729304: Tỷ lệ AT/GC = 1,43) [1].

Kết quả phân tích còn cho thấy, trên 10 trình tự gene *cox1* của sán *C. sinensis* ở nghiên cứu này xác định được 23 điểm sai khác so với *C. sinensis* ở Nga (FJ381664.2), với mỗi cá thể có từ 5 - 8 điểm sai khác. Tuy nhiên, chỉ duy nhất sai khác tại vị trí nucleotide 1244 dẫn đến thay đổi acid amine (từ Thr chuyển thành Met). Nghiên cứu của Chelomina và CS (2014) khi phân tích 65 trình tự gene *cox1* đầy đủ của *C. sinensis* ở Nga và Việt Nam đã ghi nhận 52 điểm sai khác. Trong đó, 6 vị trí là 112, 823, 1189, 1313, 1327 và 1399 dẫn tới thay đổi acide amin (Val→Met, Met→Val, Thr→Ala, Ser→Leu, Phe→Leu và Ile→Val). Thay đổi Val→Met ở một số mẫu tại Việt Nam có thể ảnh hưởng đến chức năng của protein do vị trí của nó nằm ở vùng chức năng [1]. Tuy nhiên, các thay đổi này có thực sự ảnh hưởng tới đặc tính sinh học của chúng

hay không lại không có thông tin. Do vậy, tiếp tục phân tích đa hình di truyền gene ty thể của sán *C. sinensis* là rất cần thiết nhằm cung cấp thông tin để các nghiên cứu tiếp theo giải mã ảnh hưởng của những thay đổi trên gene ty thể đến biểu hiện kiểu hình ở loài sán này. Các phân tích trên chỉ ra gene *cox1* của sán *C. sinensis* là chỉ thị phân tử quan trọng sử dụng trong xác định loài và phân tích đa dạng di truyền.

KẾT LUẬN

Sán lá gan nhỏ thu được từ người tại Yên Bái trong nghiên cứu này được xác định là loài *C. sinensis*.

Phân tích 10 cá thể sán *C. sinensis* cho thấy gene *cox1* có kích thước 1.560bp, tỷ lệ AT/GC từ 1,44 - 1,46. Trên gene này, phát hiện từ 5 - 8 điểm sai khác với tổng 23 điểm sai khác, trong đó, 22 vị trí sai khác kiểu đồng hoán, 1 vị trí sai khác kiểu dị hoán (vị trí số 321). Sai khác tại vị trí 1244 làm thay đổi acide amin từ Threonine thành Methionine.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chelomina GN, Tatonova YV, Hung NM, Ngo HD. Genetic diversity of the Chinese liver fluke *Clonorchis sinensis* from Russia and Vietnam. *International Journal for Parasitology*. 2014; 44(11):795-810.
2. Wang D, Young ND, Korhonen PK, Gasser RB. *Clonorchis sinensis* and Clonorchiasis: The relevance of exploring genetic variation. *Advances in Parasitology*. Volume 100, Academic Press. 2018:155-208.
3. Qian M-B, Utzinger J, Keiser J, Zhou X-N: Clonorchiasis. *The Lancet*. 2016; 387(10020):800-810.
4. Doanh PN, Nawa Y. *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis spp.* in Vietnam: Current status and prospects. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016; 110(1):13-20.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens-Part B: Biological agents. *The Lancet Oncology*. 2009; 10(4):321-322.
6. Ngô Thị Hương. Nghiên cứu giải mã một phần hệ gen ty thể của loài sán lá gan nhỏ *Opisthorchis viverrini* (mẫu Việt Nam) và so sánh với các chủng của thể giới bằng các phương pháp sinh học phân tử. *Luận án Tiến sĩ Sinh học*. Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. 2008.
7. Nguyễn Văn Tuấn, Nguyễn Thị Như Quỳnh, Nguyễn Văn Thoại và CS. Phân tích đa hình gen ty thể *cox1* của sán lá gan nhỏ *Clonorchis sinensis* thu thập tại 2 tỉnh Ninh Bình và Phú Thọ. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng* 108. 2022; 17(4):120-127.

8. Saijuntha W, Sithithaworn P, Wongkham S, et al. Mitochondrial DNA sequence variation among geographical isolates of *Opisthorchis viverrini* in Thailand and Lao PDR, and phylogenetic relationships with other trematodes. *Parasitology*. 2008; 135(12):1479-1486.
9. Tatonova VY, Chelomina NG, Besprozvannykh VV. Genetic diversity of *Clonorchis sinensis* (Trematoda: Opisthorchiidae) in the Russian southern Far East based on mtDNA cox1 sequence variation. *Folia Parasitologica*. 2013; 60(2):155-162.
10. Dung DT, Van De N, Waikagul J, et al. Fishborne Zoonotic Intestinal Trematodes, Vietnam. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(12):1828-1833.
11. Lê Bách Quang, Nguyễn Khắc Lực, Phạm Văn Minh và CS. Thực hành Ký sinh trùng và côn trùng Y học (giáo trình đại học). Học viện Quân y. Nhà xuất bản Quân đội nhân dân. 2011.

**ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG KIẾN THỨC ĐÁP ỨNG Y TẾ
VỚI THẢM HỌA CỦA THÀNH VIÊN CÁC PHÂN ĐỘI QUÂN Y
TUYẾN TRUNG ĐOÀN, SƯ ĐOÀN VÀ BỆNH VIỆN**

*Lương Trung Hiếu^{1,2}, Nguyễn Như Lâm^{2,3}, Hoàng Hải²
Nguyễn Tiến Dũng^{2,3*}, Trần Đình Hùng^{2,3}, Ngô Minh Đức³, Nguyễn Đại¹
Nguyễn Thành Chung³, Lê Quang Thảo³, Nguyễn Thái Ngọc Minh³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa của thành viên các phân đội quân y. **Phương pháp nghiên cứu:** Khảo sát 333 thành viên của 45 phân đội quân y thuộc các trung đoàn, sư đoàn bộ binh đủ quân và 9 bệnh viện quân y tuyến chiến dịch, chiến lược thông qua trả lời bộ câu hỏi trắc nghiệm về thảm họa, đáp ứng y tế trong thảm họa. **Kết quả:** Điểm kiến thức của thành viên các phân đội quân y về đáp ứng y tế với thảm họa đạt ở mức trung bình ($60,74 \pm 12,78\%$). Một số nội dung có điểm kiến thức ở mức thấp bao gồm phương châm 4 tại chỗ (36,34%), vai trò của chỉ huy y tế tại hiện trường (32,73%), nội dung đánh giá nhanh nhu cầu y tế (24,62%), nhiệm vụ phân loại (16,22%), nguyên tắc vận chuyển nạn nhân (25,83%). Điểm kiến thức cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) ở nhóm thành viên là nam giới, tuổi trẻ, bác sỹ và đã được tập huấn ứng phó thảm họa. **Kết luận:** Kiến thức của thành viên các phân đội quân y về đáp ứng y tế trong thảm họa ở mức trung bình, cần có biện pháp tăng cường đào tạo, tập huấn về y học thảm họa.

Từ khoá: Kiến thức; Quân y; Thảm họa.

**ASSESSMENT OF THE STATE OF KNOWLEDGE REGARDING
DISASTER MEDICAL RESPONSE OF MEMBERS OF MILITARY
MEDICAL UNITS OF INFANTRY REGIMENTS, INFANTRY
DIVISIONS, AND HOSPITALS**

Abstract

Objectives: To evaluate knowledge regarding disaster medical response of members of military medical units. **Methods:** A study was conducted on 333 personnel

¹Cục Quân y

²Học viện Quân y

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

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Tiến Dũng (ntzung_0350@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 25/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1035>

who belong to 45 military medical detachments of infantry regiments, divisions, and 9 military hospitals by answering multiple choice questionnaires and some hypothetical disaster scenarios. **Results:** Knowledge of members of military medical units regarding disaster medical response was at medium level ($60.74 \pm 12.78\%$). Some contents had low knowledge scores, including the 4 on-site mottoes (36.34%), the role of the medical commander at the scene (32.73%), the content of rapid health need assessment (24.62%), triage task (16.22%) and principles for transporting victims (25.83%). Knowledge level was significantly higher ($p < 0.01$) in groups of members who were male, younger, doctors and had received disaster response training. **Conclusion:** Knowledge regarding disaster medical response of members of military medical units was at a medium level. It is necessary to conduct more training and education courses in disaster medicine.

Keywords: Knowledge; Military medical; Disaster.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Công tác đáp ứng y tế với thảm họa thường khó khăn do thảm họa xảy ra bất ngờ, số lượng lớn nạn nhân bị ảnh hưởng cùng lúc, cơ cấu tổn thương và bệnh tật phức tạp, ngay lập tức phải huy động số lượng lớn về nhân lực, phương tiện và cơ sở vật chất [1, 2].

Lực lượng quân y hiện nay có mặt tại hầu khắp các tỉnh thành trong cả nước, bên cạnh nguồn lực được trang bị mang tính đặc thù còn có tính kỷ luật cao, đội ngũ được rèn luyện thường xuyên, khả năng cơ động, sẵn sàng cao trong mọi tình huống. Việc kết hợp quân và dân y trong đáp ứng y tế với thảm họa, tai nạn thương tích hàng loạt là cần thiết và cũng là mô hình chung của phần lớn các quốc gia

trên thế giới. Trong xu thế hội nhập, Việt Nam đang tích cực tham gia vào các hoạt động hỗ trợ nhân đạo trên thế giới, điển hình như tháng 02/2023, Bộ Quốc phòng đã cử lực lượng quân y tham gia hỗ trợ y tế cho thảm họa động đất tại Thổ Nhĩ Kỳ. Do đó, thành viên của các phân đội quân y phải có đủ kiến thức, kỹ năng để giải quyết tất cả các tình huống một cách độc lập. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá kiến thức đáp ứng y tế với thảm họa của thành viên các phân đội quân y thuộc trung đoàn, sư đoàn bộ binh đủ quân và bệnh viện quân y tuyến chiến dịch, chiến lược; từ đó, làm cơ sở để đề xuất một số giải pháp tăng cường năng lực đáp ứng y tế với thảm họa của các phân đội quân y.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

333 thành viên của 45 phân đội quân y (đội phẫu thuật cứu chữa bước đầu, cứu chữa cơ bản) thuộc 11 sư đoàn bộ binh đủ quân; 25 trung đoàn bộ binh đủ quân đại diện cho các quân khu, quân đoàn trong toàn quân, 9 bệnh viện tuyến chiến dịch và chiến lược (Bệnh viện Quân y 175, Bộ Quốc phòng; Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y; Bệnh viện Quân y 105, Tổng cục Hậu cần; Bệnh viện quân y 87, Tổng cục Hậu cần; Bệnh viện Quân y 109, Quân khu 2; Bệnh viện Quân y 7, Quân khu 3; Bệnh viện Quân y 4, Quân khu 4; Bệnh viện Quân y 121, Quân khu 9; Bệnh viện Quân y 211, Quân đoàn 3).

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Thành viên là bác sĩ, y sĩ/điều dưỡng có thâm niên tham gia các phân đội quân y từ 1 năm trở lên hoặc đã tham gia đáp ứng y tế, diễn tập đáp ứng y tế với thảm họa trước đây.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: Thành viên là y tá, tài thương, nhân viên hậu cần, dược; thành viên có thâm niên tham gia các phân đội quân y dưới 1 năm.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu*: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6/2023 - 6/2024 tại 45 phân đội quân y.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Bộ câu hỏi khảo sát*: Bộ câu hỏi gồm 18 câu hỏi trắc nghiệm, mỗi câu hỏi đều được xây dựng có 4 phương án trả lời, trong đó có 1 phương án trả lời đúng. Ngoài những thông tin chung về người tham gia khảo sát như tuổi, giới tính, nghề nghiệp, kinh nghiệm tham gia đáp ứng, diễn tập đáp ứng y tế với thảm họa, nội dung bộ câu hỏi khảo sát tập trung vào kiến thức về đáp ứng y tế với thảm họa.

Tổ chức đáp ứng y tế trong thảm họa: Khái niệm, loại hình thảm họa; nguồn lực ứng phó thảm họa; nguyên tắc đáp ứng y tế trong thảm họa; phương châm 4 tại chỗ; tổng chỉ huy ứng phó thảm họa; vai trò của chỉ huy y tế tại hiện trường.

Đội cấp cứu và các nội dung đáp ứng y tế: Loại hình, nhiệm vụ cứu chữa của đội cấp cứu, thời gian triển khai đội cấp cứu; chức năng trung tâm điều phối; sự cần thiết đánh giá nhanh nhu cầu y tế; mục tiêu, nội dung đánh giá nhanh nhu cầu y tế; trách nhiệm tìm kiếm nạn nhân; sự cần thiết tái phân loại nạn nhân; nhiệm vụ tổ phân loại trong thảm họa; nguyên tắc vận chuyển nạn nhân.

** Phương pháp khảo sát và đánh giá:*
Thành viên các phân đội quân y sau khi được rà soát đủ điều kiện sẽ được giới thiệu mục tiêu của khảo sát, hướng dẫn phương pháp và có 15 phút để trả lời các câu hỏi.

Phương pháp đánh giá: Thống kê tỷ lệ các câu trả lời đúng, đánh giá mối liên quan giữa kết quả trả lời với một số chỉ tiêu như giới tính, độ tuổi, nghề nghiệp, đã được tập huấn ứng phó thảm họa/tham gia ứng phó thảm họa chưa.

** Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu được xử lý trên phần mềm Stata 16.0.

Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y theo Quyết định số 64/KHQS ngày 07/02/2023. Số liệu đã được cá nhân, đơn vị chủ quản là các trung đoàn, sư đoàn bộ binh đủ quân, các bệnh viện trong phạm vi nghiên cứu cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 333).

Đặc điểm	Phân nhóm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	324	97,30
	Nữ	09	2,7
Nghề nghiệp	Bác sỹ	81	24,32
	Y sĩ/điều dưỡng	252	75,68
Tập huấn ứng phó thảm họa	Chưa	293	87,99
	Có	40	12,01
Tham gia ứng phó thảm họa	Chưa	270	81,08
	Có	63	18,92
Tuổi (năm), $\bar{X} \pm SD$ (min - max)		37,96 $\pm$ 7,85 (21 - 56)	

Độ tuổi trung bình của thành viên các phân đội quân y là $37,96 \pm 7,58$, nam giới chiếm tỷ lệ rất cao (97,30%). Trong số 333 người, có 81 bác sỹ (24,32%). Phần lớn đối tượng tham gia nghiên cứu chưa được tập huấn về ứng phó trong thảm họa (87,99%) và chưa tham gia ứng phó thảm họa (81,08%).

Bảng 2. Kiến thức về tổ chức đáp ứng y tế trong thảm họa (n = 333).

Nội dung đánh giá	Đúng		Sai	
	n	%	n	%
Khái niệm, loại hình thảm họa	173	51,95	160	48,05
Nguồn lực ứng phó thảm họa	321	96,40	12	3,60
Nguyên tắc đáp ứng y tế trong thảm họa	272	81,68	61	18,32
Phương châm 4 tại chỗ	121	36,34	212	63,66
Tổng chỉ huy ứng phó thảm họa	294	88,29	39	11,71
Vai trò của chỉ huy y tế tại hiện trường	109	32,73	224	67,27

Có 51,95% thành viên các phân đội quân y hiểu đúng về khái niệm và loại hình thảm họa. Kiến thức về nguồn lực ứng phó, nguyên tắc đáp ứng y tế thảm họa của các thành viên chiếm tỷ lệ cao với kết quả lần lượt là 96%, 40% và 81,68%. Tuy nhiên, chỉ 36,34% hiểu đúng về phương châm 4 tại chỗ trong ứng phó thảm họa và 32,73% hiểu đúng về vai trò của chỉ huy y tế tại hiện trường.

Bảng 3. Kiến thức về đội cấp cứu và các nội dung đáp ứng y tế trong thảm họa (n = 333).

Nội dung đánh giá	Đúng		Sai	
	n	%	n	%
Loại hình đội cấp cứu trong thảm họa	56	16,82	277	83,18
Thời gian triển khai đội cấp cứu	266	79,88	67	20,12
Nhiệm vụ cứu chữa của đội cấp cứu	209	62,76	124	37,24
Chức năng trung tâm điều phối	268	80,48	65	19,52
Sự cần thiết đánh giá nhanh nhu cầu y tế	311	93,39	22	6,61
Mục tiêu đánh giá nhanh nhu cầu y tế	178	53,45	155	46,55
Nội dung đánh giá nhanh nhu cầu y tế	82	24,62	251	75,38
Trách nhiệm tìm kiếm nạn nhân	314	94,29	19	5,71
Sự cần thiết tái phân loại nạn nhân	293	87,99	40	12,01
Nhiệm vụ của tổ phân loại trong thảm họa	54	16,22	279	83,78
Nguyên tắc vận chuyển nạn nhân	86	25,83	247	74,17

Chỉ có 16,82% thành viên các phân đội quân y biết được loại hình các đội cấp cứu theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới. Tỷ lệ cao (79,88%) đối tượng nghiên cứu nắm được thời gian triển khai đội cấp cứu, nhiệm vụ cứu chữa của đội cấp cứu (62,76%) và chức năng của trung tâm điều phối các đội cấp cứu (80,48%). Phần lớn các thành viên có kiến thức tốt về sự cần thiết đánh giá nhanh nhu cầu y tế trong thảm họa (93,39%), nhiệm vụ tìm kiếm nạn nhân thảm

họa (94,29%), sự cần thiết của tái phân loại (87,99%). Tuy nhiên, chỉ có 53,45% nắm được mục tiêu và 24,62% nắm được các nội dung đánh giá nhanh nhu cầu y tế. Tỷ lệ trả lời đúng nhiệm vụ của tổ phân loại và nguyên tắc vận chuyển nạn nhân còn thấp (16,22% và 25,83%).

Bảng 4. Kết quả tổng hợp kiến thức của thành viên các phân đội quân y.

Tỷ lệ trả lời đúng số câu hỏi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 50%	79	23,72
51 - 75%	217	65,16
> 75%	37	11,12
$\bar{X} \pm SD$	60,74 ± 12,78	

Trong tổng số 333 thành viên các phân đội quân y được khảo sát, 37 người (11,12%) trả lời đúng > 75% số câu hỏi, 23,72% người trả lời đúng ≤ 50% số câu hỏi. Tỷ lệ trung bình số câu hỏi được trả lời đúng là 60,74%.

Bảng 5. Phân bố tỷ lệ trả lời đúng với một số yếu tố liên quan.

Nội dung	Phân nhóm	Tỷ lệ trả lời đúng (%)	p
Giới tính	Nữ	52,46 ± 12,14	0,048
	Nam	60,97 ± 12,73	
Tuổi, năm	≤ 40	62,86 ± 12,12	0,0003
	> 40	57,70 ± 13,12	
Nghề nghiệp	Bác sỹ	65,36 ± 12,97	0,0002
	Y sỹ, điều dưỡng	59,25 ± 12,37	
Tập huấn ứng phó thảm họa	Có	64,02 ± 10,37	0,041
	Chưa	60,29 ± 13,02	
Đã tham gia ứng phó thảm họa	Có	60,84 ± 12,15	0,94
	Chưa	60,72 ± 12,91	

Điểm kiến thức cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nam giới, nhóm tuổi ≤ 40 ($p < 0,01$). Bác sỹ có tỷ lệ trả lời đúng các câu hỏi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm y sỹ và điều dưỡng ($p < 0,005$). Nhóm đối tượng đã được tập huấn có mức kiến thức cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chưa được tập huấn ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có hoặc chưa từng tham gia đáp ứng y tế với thảm họa.

BÀN LUẬN

Kiến thức và kỹ năng của nhân viên y tế đóng vai trò rất quan trọng trong đáp ứng y tế với thảm họa, bên cạnh kiến thức cụ thể về việc phân loại, cấp cứu, điều trị và vận chuyển cho từng nạn nhân, kiến thức về công tác chỉ huy điều hành, công tác phối kết hợp giữa các bộ phận y tế, các tuyến y tế cũng có vai trò rất quan trọng.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu đánh giá kiến thức của nhân viên y tế trong việc quản lý thảm họa y tế. Kết quả cho thấy mức độ khác nhau giữa các quốc gia, kể cả các nước phát triển và đang phát triển.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa của 333 thành viên các phân đội quân y ở mức trung bình ($60,74 \pm 12,78\%$); kết quả có sự khác biệt không đáng kể so với nghiên cứu năm 2020 ở Ethiopia cho thấy hơn 50% nhân viên y tế có kiến thức chưa đầy đủ về đáp ứng y tế với thảm họa hoặc tình trạng khẩn cấp. Tại Thụy Điển, Nilsson và CS (2016) thông báo kiến thức của nhân viên y tế ở mức trung bình với mức điểm đạt 69,77/100 [2]. Nghiên cứu gần đây ở Pakistan (2022) cũng cho kết quả tương tự [3]. Nguyên nhân kết quả chưa cao có thể do chuyên ngành y học thảm họa chưa được quan tâm đào tạo đúng mực hoặc trong quá trình đào tạo chưa được thực hành đầy

đủ, thực tế về đáp ứng y tế với thảm họa trong quá trình học tập tại nhà trường còn hạn chế; do đó, cần phải có những biện pháp đồng bộ (đào tạo huấn luyện tại học viện nhà trường, tập huấn cập nhật kiến thức kỹ năng, đào tạo liên tục, diễn tập) nhằm nâng cao kiến thức đáp ứng y tế với thảm họa đối với nhân viên y tế trong bối cảnh tần suất, mức độ thảm họa có xu hướng diễn ra ngày càng dày và khốc liệt hơn trên thế giới cũng như tại Việt Nam.

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ trả lời đúng các câu hỏi cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nam giới, tuổi trẻ, bác sỹ và nhóm đã được tập huấn. Tuy nhiên, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về kiến thức giữa nhóm đã tham gia và không tham gia ứng phó thảm họa. Kết quả tương đồng với nghiên cứu Shanableh và CS tại UAE (2023) cho thấy mức độ kiến thức khác nhau đáng kể giữa các nhóm tuổi và các đối tượng nghề nghiệp, giới tính và vị trí làm việc [4]. Năm 2015, Al Thobaity AA và CS thông báo kiến thức của điều dưỡng làm việc ở các bệnh viện quân y tốt hơn so với điều dưỡng làm việc ở các bệnh viện dân y tại Arabia Saudi [5]. Sự chênh lệch về kiến thức đáp ứng y tế với thảm họa khác nhau giữa các nhóm có thể do tiếp cận với kiến thức qua huấn luyện, tập huấn, thực hành hoặc trực tiếp tham gia đáp ứng y tế với thảm họa giữa các nhóm có xu hướng khác nhau:

Bác sỹ thường được cử đi huấn luyện, tập huấn nhiều hơn so với nhóm y sỹ, điều dưỡng.

Năm 2019, King HC và CS đánh giá kiến thức và kỹ năng ứng phó thảm họa của nhân viên quân y của Hoa Kỳ cho thấy kiến thức đạt ở mức trung bình và có 6 yếu tố ảnh hưởng đến kiến thức của nhân viên quân y gồm kinh nghiệm tham gia ứng phó thảm họa, đã tham gia diễn tập ứng phó với thảm họa, đã được tập huấn, trình độ học vấn, thâm niên công tác chuyên ngành, đã tham gia các hoạt động quốc tế [6]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Gia Tiến và CS (2017) cho thấy kiến thức của quân nhân, công nhân viên quốc phòng về sơ cứu nạn nhân bỏng hàng loạt trong thảm họa cháy nổ còn nhiều hạn chế. Tỷ lệ số câu hỏi trả lời đúng là 58,9%, đối tượng bác sỹ có tỷ lệ trả lời đúng cao hơn so với nhóm y sỹ, điều dưỡng ($p < 0,05$) [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy còn nhiều hạn chế trong kiến thức của thành viên các phân đội quân y tại các tuyến về công tác phân loại, vận chuyển và các khía cạnh khác trong tổ chức đáp ứng y tế với thảm họa. Gần 25% thành viên có kiến thức không đạt (trả lời đúng $< 50\%$ tổng số câu hỏi). Các mặt kiến thức còn yếu, cụ thể gồm đội cấp cứu, đánh giá nhanh nhu cầu y tế, phân loại nạn nhân thảm họa, vận chuyển nạn nhân thảm họa. Một trong

những nguyên nhân tạo ra khoảng trống kiến thức như phân tích ở trên là do hạn chế trong chương trình đào tạo, chương trình tập huấn, đào tạo liên tục về y học thảm họa và phần lớn thành viên chưa được tập huấn về ứng phó trong thảm họa (87,99%) và chưa tham gia ứng phó thảm họa (81,08%). Do vậy, tăng cường đào tạo liên tục, cập nhật kiến thức chuyên ngành y học thảm họa cho thành viên các phân đội quân y tại các tuyến bao gồm cả quân và dân y là cần thiết.

KẾT LUẬN

Kiến thức về đáp ứng y tế trong thảm họa của 333 thành viên các phân đội quân y ở mức trung bình ($60,74 \pm 12,78\%$). Phần lớn thành viên các phân đội quân y đã có nhận thức đúng đắn về nguyên tắc và nguồn lực ứng phó thảm họa; chỉ có 25,83% thành viên quân y trả lời đúng về nguyên tắc vận chuyển nạn nhân, 16,22% có kiến thức về nhiệm vụ của tổ phân loại nạn nhân; điều này cho thấy sự thiếu hụt rõ ràng trong việc chuyển giao từ lý thuyết sang thực hành.

Các yếu tố như nghề nghiệp, độ tuổi, thời gian phục vụ, tham gia tập huấn, kinh nghiệm thực tế tham gia đáp ứng y tế với thảm họa đều có ảnh hưởng đáng kể đến kiến thức của các thành viên trong lĩnh vực này. Những người < 40 tuổi và những người có thời gian phục vụ < 10 năm có kiến thức cao hơn đáng kể so với các nhóm khác.

Nguyên nhân tạo ra khoảng trống kiến thức là do hạn chế trong chương trình đào tạo, chương trình tập huấn, đào tạo liên tục về y học thảm họa. Do vậy, tăng cường đào tạo liên tục, cập nhật kiến thức chuyên ngành y học thảm họa cho nhân viên y tế, thành viên các phân đội quân y tại các tuyến bao gồm cả quân và dân y là cần thiết.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn quý cơ quan, đơn vị, cán bộ nhân viên đã nhiệt tình giúp đỡ chúng tôi hoàn thiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sheganew Fetene Tassew, Ermias Sisay Chanie, Tekalign Amara Birle, et al. Knowledge, attitude, and practice of health professionals working in emergency units towards disaster and emergency preparedness in South Gondar Zone hospitals, Ethiopia, 2020. *Pan African Medical Journal*. 2022; 41(314).

2. Nilsson J, Johansson E, Carlsson M, et al. Disaster nursing: Self-reported competence of nursing students and registered nurses, with focus on their readiness to manage violence, serious events and disasters. *Nurse Education in Practice*. 2016; 17:102-108.

3. Gillani AH, Li S, Akbar J, et al. How Prepared Are the Health Care Professionals for Disaster Medicine Management? An Insight from Pakistan.

Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(1):200.

4. Shanableh S, Alomar MJ, Palaian S, et al. Knowledge, attitude, and readiness towards disaster management: A nationwide survey among healthcare practitioners in United Arab Emirates. *PLoS ONE*. 2023; 18(2):e0278056.

5. Al Thobaity A, Plummer V, Innes K, et al. Perceptions of knowledge of disaster management among military and civilian nurses in Saudi Arabia. *Australas Emerg Nurs J*. 2015 Aug; 18(3):156-164.

6. King HC, Spritzer N, Al-Azzeh N. Perceived Knowledge, Skills, and Preparedness for Disaster Management Among Military Health Care Personnel. *Mil Med*. 2019 Oct 1; 184(9-10):e548-e554.

7. Nguyễn Gia Tiên, Chu Anh Tuấn, Nguyễn Như Lâm. Nghiên cứu nhận thức của quân nhân, công nhân viên quốc phòng về sơ cứu nạn nhân bỏng hàng loạt do cháy nổ. *Tạp chí y học Thảm họa và Bỏng*. 2017; 3:20-28.

8. Học viện Quân y. Giáo trình y học thảm họa (Dành cho đào tạo trình độ đại học). Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội. 2022.

9. Lê Thế Trung, Đáp ứng y tế khẩn cấp trong thảm họa thiên tai. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2003.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH NHIỄM HUMAN PAPILLOMAVIRUS VÀ SỰ PHÂN BỐ CÁC TYPE NGUY CƠ CAO Ở PHỤ NỮ ĐẾN KHÁM PHỤ KHOA TẠI BỆNH VIỆN A THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thu Hằng^{1}, Hà Hải Bằng¹, Đào Ngọc Tuấn¹
Chu Thị Hồng Quyên¹, Nguyễn Kim Huệ¹, Vi Huyền Nhung¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát tình hình nhiễm human papillomavirus (HPV) và sự phân bố các type HPV nguy cơ cao ở phụ nữ đến khám phụ khoa tại Bệnh viện A Thái Nguyên. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 914 phụ nữ đến khám và được làm HPV Real-time PCR phát hiện mẫu dương tính; các mẫu dương này được xác định type HPV (14 type nguy cơ cao) tại Bệnh viện A Thái Nguyên từ tháng 3/2023 - 5/2024. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm HPV là 18,82%; đối tượng nhiễm HPV chủ yếu ở nông thôn. Nhóm tuổi ≤ 25 nhiễm HPV (29,7%) cao hơn các nhóm tuổi khác. 14 type nguy cơ cao được khảo sát bao gồm: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 52, 53, 58, 59, 66 và 68; trong đó, 12 type nguy cơ cao khác (62,79%) trừ type 16, 18 có tỷ lệ cao hơn. Đa số trường hợp chỉ nhiễm 1 type HPV (67,44%), 11,05% nhiễm 2 type và 21,51% nhiễm ≥ 3 type. **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ đến khám phụ khoa tại Bệnh viện A Thái Nguyên là 18,82%, tập trung chủ yếu ở nông thôn. Sự phân bố tỷ lệ nhiễm các type HPV nguy cơ cao tương tự một số nghiên cứu khác ở trong nước và trên thế giới.

Từ khóa: Human papillomavirus; HPV genotype; HPV Real-time PCR.

INVESTIGATION OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS PREVALENCE AND THE DISTRIBUTION OF HIGH-RISK GENOTYPES IN WOMEN EXAMINED AT THAI NGUYEN A HOSPITAL

Abstract

Objectives: To determine the human papillomavirus (HPV) prevalence and the distribution of high-risk HPV genotypes in women examined at Thai Nguyen A Hospital.

¹Bệnh viện A Thái Nguyên

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Hằng (Thuhang0703bva@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 19/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.944>

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 914 women examined at Thai Nguyen A Hospital and applied the Real-time PCR technique to detect positive samples; this positive sample will be identified for the HPV type (14 high-risk types) at Thai Nguyen A Hospital from March 2023 to May 2024. **Results:** The prevalence of HPV infection in patients at Thai Nguyen A Hospital was 18.82%; patients ≤ 25 years old had a higher HPV infection rate (29.7%) than other groups, mainly in rural areas. 14 high-risk types included 16, 18, 31, 33, 35, 39, 41, 45, 52, 53, 58, 59, 66, and 68, in which the rate of 12 other high-risk HPV types (62.79%) except 16 and 18 accounted for the highest rate. Only 1 type of HPV infection (67.44%) had a higher rate than 2 types of co-infection (11.05%) and 3 types of co-infection (21.51%). **Conclusion:** The prevalence of genital HPV in women examined at Thai Nguyen A Hospital was 18.82%, mainly in rural areas. The distribution of infection rates with high-risk HPV types is similar to some other studies in Vietnam and worldwide.

Keywords: Human papillomavirus; HPV genotype; HPV Real-time PCR.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là loại ung thư thường gặp, đứng thứ 4 trong số các bệnh ung thư ở phụ nữ và đứng thứ 2 ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, chỉ sau ung thư vú. Độ tuổi thường gặp mắc UTCTC ở Việt Nam là từ 40 - 60, trong đó tuổi trung bình là từ 48 - 52 [1]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nguyên nhân chủ yếu gây UTCTC là do HPV, trong đó HPV type 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 và 58 là nhóm type nguy cơ cao; type gây nguy cơ cao nhất là type 16 và 18 [2]. HPV xâm nhập và nhân lên ở lớp tế bào đáy, từ đó gây tổn thương từ mức độ nhẹ như loạn sản từ 1/3 dưới lớp biểu mô (CIN1) cho tới 1/3 trên (CIN2) và mức độ nặng khi biến đổi hình thái nhân và tế bào của toàn bộ tầng biểu mô (CIN3), sự quá sản dẫn tới phá vỡ màng đáy (ISC) xâm

nhễm xuống lớp dưới biểu mô [3]. Việc sàng lọc nhằm phát hiện sớm UTCTC bằng bộ đôi xét nghiệm tế bào học và HPV có ý nghĩa quan trọng, giúp tăng khả năng dự phòng, phát hiện sớm, điều trị kịp thời tổn thương cổ tử cung nhằm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh. Hiện nay, chưa có nghiên cứu đánh giá tỷ lệ nhiễm HPV, sự phân bố các type HPV ở phụ nữ đến khám phụ khoa tại Bệnh viện A Thái Nguyên. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Tạo cơ sở cho việc thực hiện sàng lọc phòng chống UTCTC hiệu quả hơn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

914 phụ nữ đến khám phụ khoa tại Phòng khám Phụ, Bệnh viện A Thái

Nguyên, được khám phụ khoa, chỉ định xét nghiệm HPV Real-time PCR để phát hiện mẫu dương tính; các mẫu dương này được định type HPV bằng xét nghiệm HPV genotype Real-time PCR từ tháng 3/2023 - 5/2024.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* Phụ nữ đến khám đã quan hệ tình dục; được thực hiện xét nghiệm HPV Real-time PCR; đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Những trường hợp có thụt rửa âm đạo, đặt thuốc, quan hệ tình dục trong vòng 24 giờ, đang hành kinh, viêm nhiễm âm đạo, cổ tử cung nặng; những trường hợp đã can thiệp điều trị cổ tử cung, tử cung, phần phụ như áp lạnh, đốt điện, làm LEEP, khoét chóp, cắt tử cung,...; phụ nữ đã phẫu thuật cắt tử cung toàn phần; đã được tia xạ tại cổ tử cung trước đó; không đồng ý tham gia nghiên cứu.

** Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 3/2023 - 5/2024 tại Phòng khám Phụ, Bệnh viện A Thái Nguyên.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

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

** Các bước tiến hành:* Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện, có 914 mẫu đảm bảo theo tiêu chuẩn lựa chọn được thực hiện kỹ thuật Real-time PCR để phát hiện mẫu dương tính; chọn mẫu dương này để xác định type

HPV bằng kỹ thuật HPV genotype Real-time PCR (14 type nguy cơ cao).

- Quy trình thực hiện xét nghiệm HPV:

+ Thu nhận bệnh phẩm: Dịch phết cổ tử cung;

+ Thực hiện xét nghiệm HPV Real-time PCR theo quy trình QTKT.SHPT.32;

+ Sản phẩm PCR dương tính được sử dụng để định type HPV bằng kỹ thuật Real-time PCR với các probe đặc hiệu cho 14 type nguy cơ cao (16, 18, 33, 31, 45, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 và 68) theo quy trình QTKT.SHPT.33. Tín hiệu dương tính được phát hiện qua phản ứng kênh màu.

** Biến số nghiên cứu:*

Lâm sàng: Tuổi, nghề nghiệp, địa dư.

Cận lâm sàng: Kết quả xét nghiệm HPV Real-time PCR, HPV genotype Real-time PCR, tỷ lệ nhiễm 1 type, 2 type, ≥ 3 type. Tỷ lệ nhiễm type HPV nguy cơ cao: 16, 18, 12 type còn lại.

** Xử lý số liệu:* Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức của Bệnh viện A Thái Nguyên, xét duyệt thông qua đề cương cấp cơ sở theo Quyết định số 1201/QĐ-SYT ngày 17/5/2024. Số liệu được Bệnh viện A Thái Nguyên cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tỷ lệ nhiễm HPV.

Định tính HPV	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Âm tính	742	81,18
Dương tính	172	18,82
Tổng	914	100

Trong 914 phụ nữ tham gia nghiên cứu, có 172 phụ nữ có xét nghiệm HPV Real-time PCR dương tính (18,82%).

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình trạng nhiễm HPV với nhóm tuổi, địa dư và nghề nghiệp.

Đặc điểm		HPV (+) n (%)	HPV (-) n (%)	Tổng n (%)
Tuổi	≤ 25	41 (29,7)	97 (70,3)	138 (100)
	26 - 35	71 (24,7)	216 (75,3)	287 (100)
	36 - 45	43 (16,3)	220 (83,65)	263 (100)
	46 - 55	14 (8,5)	150 (91,5)	164 (100)
	> 55	3 (4,8)	59 (95,2)	62 (100)
Địa dư	Thành thị	51 (16,8)	252 (83,2)	303 (100)
	Nông thôn	121 (19,8)	490 (80,2)	611 (100)
Nghề nghiệp	Làm ruộng	69 (27,0)	187 (73)	256 (100)
	Cán bộ	12 (8,7)	126 (91,3)	138 (100)
	Nội trợ	33 (25,4)	97 (74,6)	130 (100)
	Buôn bán	15 (10,8)	152 (91,0)	167 (100)
	Công nhân	25 (21,6)	91 (78,4)	116 (100)
	Khác	18 (16,8)	89 (83,2)	107 (100)

Trong số những người tham gia nghiên cứu, phụ nữ ≤ 25 tuổi bị nhiễm HPV chiếm tỷ lệ cao nhất (29,7%), tiếp theo là nhóm tuổi từ 26 - 35 (24,7%); thấp nhất ở nhóm phụ nữ > 55 tuổi (4,8%).

Tỷ lệ nhiễm HPV ở nông thôn (19,8%) cao hơn so với thành thị (16,8%) và phụ nữ nhiễm HPV chủ yếu làm nghề làm ruộng (27%).

Bảng 3. Sự phân bố tỷ lệ các type HPV ở bệnh nhân (BN) nhiễm HPV.

Loại type	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
16	36	20,93
18	28	16,28
12 type nguy cơ cao khác	108	62,79

Trong tổng số 172 BN nhiễm HPV, BN nhiễm 12 type nguy cơ cao khác (62,79%) trừ type 16 và 18 chiếm tỷ lệ cao nhất; type 16 chiếm 20,93% và type 18 chiếm 16,28%.

Bảng 4. Phân bố theo số lượng type HPV bị nhiễm.

Số lượng type HPV	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm 1 type	116	67,44
Nhiễm 2 type	19	11,05
Nhiễm ≥ 3 type	37	21,51

Trong 172 BN nhiễm HPV, số BN nhiễm 1 type HPV chiếm đa số với 116 ca (67,44%), nhiễm cả 2 type có 19 ca (11,05%), nhiễm ≥ 3 type có 37 ca (21,51%).

BÀN LUẬN

Ung thư cổ tử cung là loại ung thư thường gặp đứng thứ hai ở phụ nữ trên thế giới với nguyên nhân chủ yếu là do nhiễm HPV, chiếm đến 95% các trường hợp gây UTCTC. Các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới đã chứng minh được mối liên quan giữa HPV và UTCTC, từ đó tạo cơ sở cho sự tiếp cận các biện pháp dự phòng, chẩn đoán và điều trị kịp thời hiệu quả hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện được trong 914 trường hợp được nghiên cứu, có 172 trường hợp (18,82%) nhiễm HPV bằng kỹ thuật

Real-time PCR, kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HPV trong nước, các nước khu vực và trên thế giới. Ước tính tỷ lệ nhiễm HPV hiệu chỉnh chung trên toàn thế giới là khoảng 10% (95%CI: 10,2 - 10,7) [3]. Tỷ lệ nhiễm HPV trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với tỷ lệ mắc tại châu Phi ($\approx 22\%$), Trung Mỹ (20,4%) và cao hơn so với Bắc Mỹ (11,3%), châu Âu (8,1%) và châu Á (8%) [4]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Hữu Huy (2021) tại Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỷ lệ nhiễm HPV là 16,5% [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của

Bùi Thị Thu Hương và CS (2021) tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên, tỷ lệ nhiễm HPV là 28,82% [6]. Tỷ lệ nhiễm HPV khác nhau có thể phụ thuộc vào các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, độ tuổi cũng như đối tượng tham gia nghiên cứu, địa điểm thực hiện, kỹ thuật sinh học phân tử để xác định tình trạng nhiễm HPV, ngoài ra còn liên quan đến trình độ hiểu biết của BN, mức độ quan tâm chăm sóc sức khỏe và phương tiện truyền thông đại chúng. Khi phân tích tỷ lệ nhiễm HPV theo độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi, số phụ nữ ≤ 25 tuổi nhiễm HPV chiếm tỷ lệ cao nhất (29,7%). Theo nghiên cứu của Trần Thanh Tuyền và CS [7] trên 388 sinh viên, có 39,9% đối tượng quan hệ tình dục trước hôn nhân với tuổi quan hệ lần đầu là 20,9 tuổi, kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm HPV ở nông thôn (19,8%) cao hơn so với thành thị (16,8%), khá tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Thu Hương và CS [6], có thể do lựa chọn đối tượng và vùng địa dư nghiên cứu giống nhau. Thái Nguyên là tỉnh miền núi phía Bắc, nơi tiếp giáp nhiều vùng, tỉnh thành ở nông thôn, khoảng cách địa lý gần, BN thuận tiện đến khám và điều trị. Vì vậy, tỷ lệ HPV dương tính với nghề nghiệp làm ruộng cũng cao hơn so các nghề nghiệp khác (27%).

Về tỷ lệ nhiễm các type HPV, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 14 type HPV nguy cơ cao, nhóm BN có kết quả dương tính với 1 trong 12 type nguy cơ cao khác trừ type 16, 18 chiếm 62,79%, cao hơn BN chỉ dương tính với type 16 (20,93%) và 18 (16,28%). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Bùi Thị Thu Hương (2021) tại Thái Nguyên, nhóm BN có kết quả dương tính với 1 trong 12 type nguy cơ cao khác chiếm đa số (60,92%) và cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Vũ Văn Tâm và CS [8], số BN nhiễm 1 trong 12 type chiếm đa số trong các BN có kết quả dương tính (66,77%), số BN nhiễm type 16 là 20,4%; type 18 là 12,9%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm 1 type HPV chiếm đa số với 116/172 ca (67,44%), đồng nhiễm 2 type chiếm 11,05%, nhiễm ≥ 3 type chiếm 21,51%. Tham khảo nghiên cứu của Vũ Văn Tâm và CS, nhiễm 1 type HPV là cao nhất (90,2%); 2 type là 6,86% và ≥ 3 type là 2,94% [8]. Kết quả nghiên cứu của Martir P thực hiện tại Madrid cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm 1 type chiếm đa số (65,5%) [9]. Từ những kết quả nghiên cứu trên cho thấy kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ khám phụ khoa tại Bệnh viện A Thái Nguyên là 18,82%. Phụ nữ ≤ 25 tuổi có tỷ lệ nhiễm HPV (29,7%) cao hơn so các nhóm tuổi khác và chủ yếu sống ở nông thôn. Trong nhóm phụ nữ nhiễm HPV nguy cơ cao, tỷ lệ nhiễm HPV với 1 trong 12 type nguy cơ cao khác chiếm đa số (62,79%); trong khi BN chỉ nhiễm HPV type 16 và 18 lần lượt là 20,93% và 16,28%. Tỷ lệ nhiễm 1 type HPV chiếm 67,44%, đồng nhiễm 2 type chiếm 11,05% và nhiễm ≥ 3 type chiếm 21,51%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A review of cervical cancer: Incidence and disparities. *J Natl Med Assoc.* 2020 Apr; 112(2):229-232. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.03.002. Epub 2020 Apr8.
2. Lagheden C, Eklund C, Lamin H, Kleppe SN, Lei J, Elfström KM, Dillner J. Nationwide comprehensive human papillomavirus (HPV) genotyping of invasive cervical cancer. 2018 May; 118(10):1377-1381. DOI: 10.1038/s41416-018-0053-6. Epub 2018 Mar 21.
3. AA Elmi, D Bansal, A Acharya & et al. Human papillomavirus (HPV) infection: Molecular epidemiology, genotyping, seroprevalence and associated risk factors among Arab women in Qatar. *PLoS One.* 2017; 12(1):e0169197.

4. Munoz N, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer. *Lancet.* 2002; 359(9312):1093-1101.

5. Nguyễn Hữu Huy, Lê Minh Khôi, Nguyễn Thị Băng Sương, Nguyễn Hoàng Bắc. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV và sự phân bố các type HPV ở bệnh nhân khám phụ khoa tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 2021:270-274.

6. Bùi Thị Thu Hương. Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm HPV type nguy cơ cao ở bệnh nhân tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên năm 2019 - 2020. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021; DOI: 10.51298/vmj.v498i2.174.

7. Trần Thị Thanh Tuyền, Phạm Văn Hậu. Tình trạng quan hệ tình dục trước hôn nhân và một số yếu tố liên quan của sinh viên một trường cao đẳng tại thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Dự phòng.* 2020; 30.

8. Vũ Văn Tâm, Lê Anh Nam, Phạm Anh Vũ. Tỷ lệ nhiễm human papillomavirus của bệnh nhân tới khám tại Bệnh viện phụ sản Hải Phòng năm 2018 - 2019. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022:127-132.

9. Martin P, Linah K, Diego G, Ana MLGM, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and Correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:316-321.

THỰC TRẠNG MỘT SỐ BỆNH TRUYỀN NHIỄM THƯỜNG GẶP
TẠI 3 TỈNH BIÊN GIỚI THUỘC QUÂN KHU 2 (2014 - 2023)

Trần Quang Trung¹, Nguyễn Đức Kiên^{1}, Đặng Quốc Huy¹
Hoàng Anh Tuấn¹, Nguyễn Đình Việt¹, Phùng Văn Hành¹, Hoàng Văn Hoàn¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả thực trạng một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại 3 tỉnh biên giới (Sơn La, Điện Biên, Lào Cai) thuộc Quân khu 2. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên và Lào Cai. **Kết quả:** Trong số 5 bệnh thường gặp nhất, có 4 bệnh đều xuất hiện tại cả 3 tỉnh. Bệnh cúm hay gặp nhất tại cả 3 tỉnh với số ca mắc/tháng trung bình là 1.519 ± 728 tại Sơn La, 951 (684 - 1.145) tại Điện Biên và 881 (557 - 1.779) tại Lào Cai và số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình > 1.000 ca. Tiếp theo, bệnh tiêu chảy hay gặp thứ 2 tại cả 3 tỉnh với số ca mắc lần lượt ở Sơn La, Điện Biên và Lào Cai là 728 ± 240 ; 784 (605 - 909) và 387 (281 - 661) ca mắc/tháng; số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình tại Sơn La > 1.000 ca, Điện Biên và Lào Cai từ 500 - 1.000 ca. Các bệnh thủy đậu và quai bị có số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình < 100 ca. Bệnh cúm thường xuất hiện vào cuối năm và đầu năm sau; bệnh thủy đậu thường tăng vào khoảng tháng 3 - 5 hàng năm; bệnh quai bị thường đạt đỉnh vào tháng 4; bệnh do Adeno (Lào Cai) tăng mạnh vào tháng 8 - 11. **Kết luận:** 4 bệnh truyền nhiễm thường gặp đều xuất hiện tại cả 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai. Trong đó, cúm và tiêu chảy là 2 bệnh hay gặp nhất. Bệnh cúm, thủy đậu, bệnh quai bị, bệnh do Adeno (Lào Cai) lây truyền qua đường hô hấp phân bố có xu hướng tăng cao tại một số tháng nhất định trong năm.

Từ khóa: Bệnh truyền nhiễm; Biên giới; Quân khu 2.

¹Học viện Quân y

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

Ngày nhận bài: 10/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1013>

CURRENT SITUATION OF SOME COMMON INFECTIOUS DISEASES IN 3 BORDER PROVINCES OF MILITARY ZONE 2 (2014 - 2023)

Abstract

Objectives: To describe the current situation of some common infectious diseases in 3 border provinces (Son La, Dien Bien, and Lao Cai) of Military Zone 2. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on some common infectious diseases in Son La, Dien Bien, and Lao Cai Province. **Results:** Among the 5 most common diseases, 4 diseases occurred in all 3 provinces. Influenza was the most common, with an average of $1,519 \pm 728$ cases per month in Son La, 951 (684 - 1,145) in Dien Bien, and 881 (557 - 1,779) in Lao Cai, with an average $> 1,000$ cases per 100,000 people per month. Diarrhea was the second most common, with cases in Son La, Dien Bien, and Lao Cai averaging 728 ± 240 , 784 (605 - 909), and 387 (281 - 661) per month, respectively. The average cases per 100,000 people per month were $> 1,000$ in Son La and between 500 - 1,000 in Dien Bien and Lao Cai. Chickenpox and mumps had an average of < 100 cases per 100,000 people per month. Influenza typically occurred at the end and beginning of the year; chickenpox increased between March and May; mumps peaked in April; and Adenovirus diseases (in Lao Cai) surged from August to November. **Conclusion:** 4 common infectious diseases appeared in all 3 provinces. Influenza and diarrhea were the most common diseases. Influenza, chickenpox, mumps, and Adenovirus diseases, transmitted through the respiratory route, showed cyclical patterns throughout the year.

Keywords: Infectious disease; Border; Military Zone 2.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, tình hình bệnh truyền nhiễm vẫn tiếp tục diễn biến hết sức khó lường, ghi nhận số ca mắc và tử vong cao do một số bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, mới nổi tại nhiều quốc gia như dịch do virus Ebola với tỷ lệ tử vong khoảng 50%. Đặc biệt là đại dịch cúm A/H1N1 và đại dịch COVID-19 có số ca mắc và tử vong

cao... [1, 2]. Trong đó, một số bệnh có ảnh hưởng rất lớn đến Việt Nam [1]. Cùng với xu thế hội nhập và giao lưu quốc tế thì tình hình bệnh truyền nhiễm càng có xu hướng diễn biến phức tạp, nhất là tại các tỉnh biên giới [1, 3, 4]. Quân khu 2 là địa bàn chiến lược của Tổ quốc với đường biên giới dài tiếp giáp với cả Lào và Trung Quốc còn tiềm ẩn nhiều yếu tố nguy cơ dễ làm

bùng phát dịch bệnh [5]. Nhận thức được tầm quan trọng của việc quản lý và giám sát bệnh truyền nhiễm trong hoạt động chăm sóc bảo vệ sức khỏe bộ đội và nhân dân. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả thực trạng một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại 3 tỉnh biên giới (Sơn La, Điện Biên, Lào Cai) thuộc Quân khu 2.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Một số bệnh truyền nhiễm được thống kê trong hồ sơ là báo cáo tổng hợp bệnh truyền nhiễm 12 tháng của Trung tâm Kiểm soát bệnh tật (CDC) tại 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai thực hiện theo Thông tư 48/2010/TT-BYT [6] và Thông tư 54/2015/TT-BYT của Bộ Y tế [7].

** Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu tiến hành hồi cứu từ tháng 7/2014 - 6/2023 tại 3 tỉnh là Sơn La, Điện Biên, Lào Cai, thuộc địa bàn Quân khu 2; trong đó, Sơn La có biên giới với Lào, Điện Biên có đường biên giới cả Lào và Trung Quốc và Lào Cai có đường biên giới với Trung Quốc.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

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

Chọn toàn bộ các báo cáo số ca mắc các bệnh truyền nhiễm theo Quy định tại Thông tư 48/2010/TT-BYT [6] (giai đoạn 2014 - 2015) và Thông tư 54/2015/TT-BYT của Bộ Y tế (giai đoạn 2016 - 2023) [7]; được thống kê và báo cáo tổng hợp về Trung tâm Kiểm soát bệnh tật của 3 tỉnh địa bàn nghiên cứu.

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

Số ca mắc/tháng và số ca mắc/100.000 người/tháng của một số bệnh thường gặp tại các tỉnh nghiên cứu.

Số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình: Được tính bằng tổng của “Số ca mắc/100.000 người/tháng” trong từng tháng/tổng số tháng theo thời gian nghiên cứu (108 tháng).

Số ca mắc/tháng trong năm: Được tính bằng tổng của “Số ca mắc/tháng” theo từng tháng trong năm/số năm nghiên cứu (9 năm).

** 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 365.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các số liệu được mã hóa và các số liệu, thông tin chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu khoa học. Bài báo là sản phẩm khoa học thuộc đề tài 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”. Trong đó, các số liệu sử dụng trong bài báo không thuộc danh mục bí mật và được Bộ Quốc phòng cho phép công bố theo Quyết định số 3204/QĐ-BQP ngày 23 tháng 8 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Quốc phòng. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Thực trạng 10 bệnh truyền nhiễm thường gặp tại Sơn La, Điện Biên, Lào Cai thuộc Quân khu 2 giai đoạn 2014 - 2023

Bảng 1. Số ca mắc/tháng của một số bệnh thường gặp tại 3 tỉnh giai đoạn 2014 - 2023.

Tên bệnh	Số ca mắc/tháng		
	Sơn La	Điện Biên	Lào Cai
Bệnh do Adeno	0 (0 - 0)	3 (0 - 8)	49 (27 - 72)
Cúm	1519 ± 728	951 (684 - 1145)	881 (557 - 1779)
Ly amip	10 (5 - 19)	7 (3 - 13)	2 (1 - 5)
Ly trực khuẩn	19 (13 - 24)	5 (2 - 10)	11 (2 - 23)
Quai bị	24 (9 - 69)	12 (3 - 36)	22 (6 - 50)
Thủy đậu	48 (23 - 93)	36 (17 - 83)	54 (23 - 101)
Tiêu chảy	728 ± 240	784 (605 - 909)	387 (281 - 661)

(Giá trị: Trung vị (Khoảng tứ phân vị); Trung bình ± Độ lệch chuẩn)

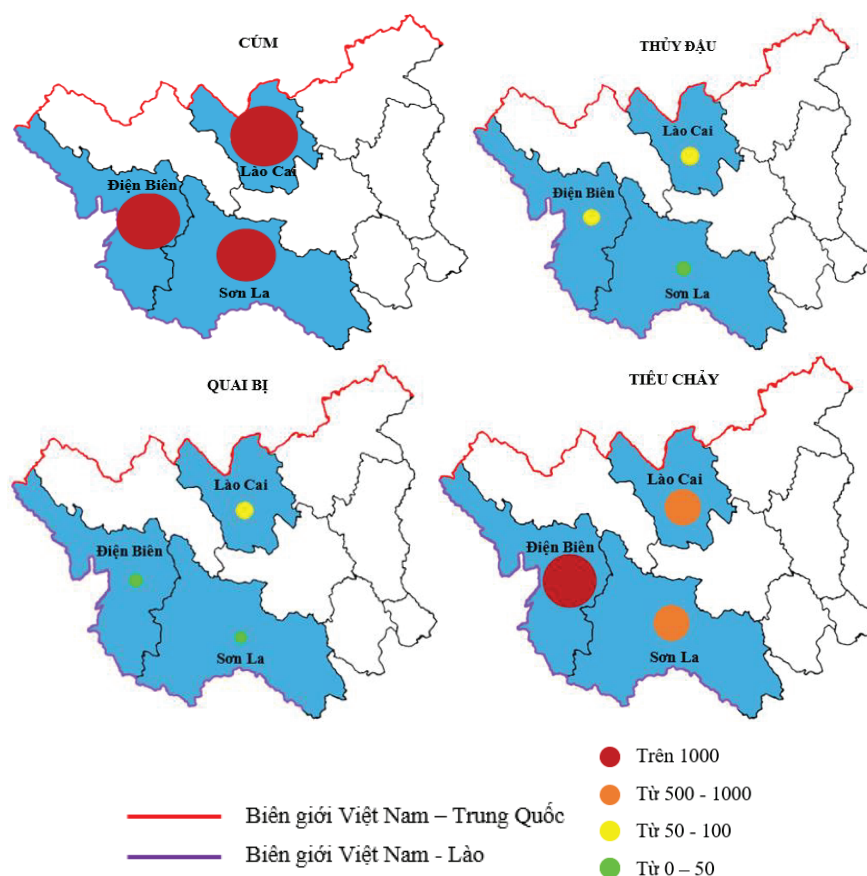
Trong số 5 bệnh thường gặp nhất, có 4 bệnh thường gặp đều xuất hiện tại cả 3 tỉnh theo thứ tự có số ca mắc/tháng cao nhất (bệnh cúm, bệnh tiêu chảy, bệnh thủy đậu, bệnh quai bị) với số liệu cụ thể tại các tỉnh:

Điều tra tại Sơn La, bệnh cúm có số ca mắc trung bình/tháng là 1.519 ca mắc/tháng, bệnh tiêu chảy là 728 ca mắc/tháng. Trung vị của bệnh thủy đậu là

48 (23 - 93), bệnh quai bị là 24 (9 - 69) và bệnh lỵ trực khuẩn là 19 (13 - 24) ca mắc/tháng.

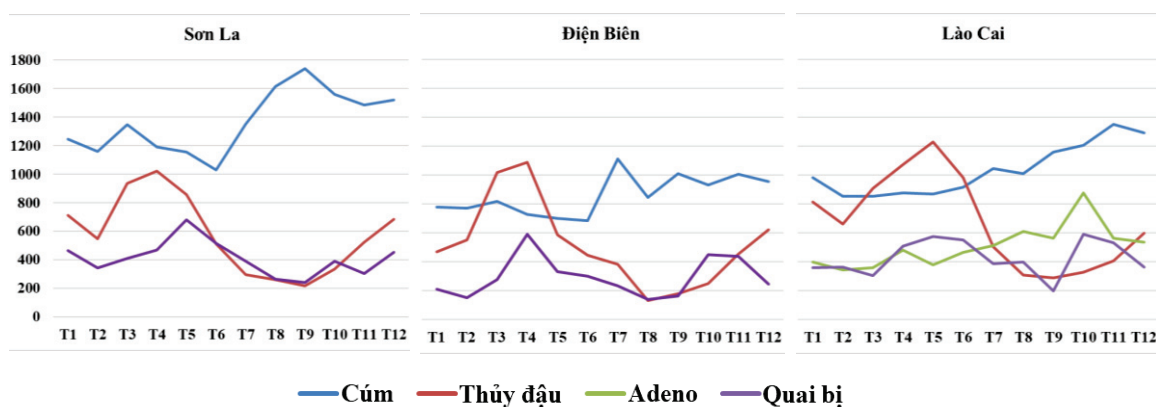
Tại Điện Biên, bệnh cúm có số ca mắc lớn nhất với 951 (684 - 1145) ca mắc/tháng, thứ 2 là bệnh tiêu chảy với trung vị là 784 (605 - 909) ca mắc/tháng. Bệnh lỵ amip là 7 (3 - 13) ca mắc/tháng.

Tại Lào Cai, cúm và tiêu chảy là 2 bệnh có số ca mắc/tháng cao nhất, bệnh cúm là 881 (557 - 1779), tiêu chảy là 387 (281 - 661). Bệnh quai bị có số ca mắc/tháng thấp với 22 (6 - 50) ca mắc/tháng.



Hình 1. Số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình của một số bệnh thường gặp tại 3 tỉnh nghiên cứu giai đoạn 2014 - 2023.

Số ca mắc/100.000 người/tháng trung bình theo các bệnh: Bệnh cúm tại cả 3 tỉnh đều > 1.000 ca; bệnh tiêu chảy tại Sơn La, Lào Cai từ 500 - 1.000 ca; tại Điện Biên là > 1.000 ca; bệnh thủy đậu tại Điện Biên và Lào Cai và bệnh quai bị tại Lào Cai có số ca mắc từ 50 - 100 ca. Bệnh thủy đậu và quai bị tại Sơn La và bệnh quai bị tại Điện Biên có số ca mắc < 50 ca.



Biểu đồ 1. Phân bố số ca mắc/tháng trong năm của các bệnh lây qua đường hô hấp tại 3 tỉnh (2014 - 2023).

(Đơn vị của bệnh cúm (Số ca mắc/tháng) giảm đi 10 lần)

Bệnh cúm thường có xu hướng tăng vào cuối năm, nhất là khoảng từ tháng 8 - 11. Bệnh thủy đậu thường tăng vào khoảng từ tháng 3 - 5 hàng năm. Bệnh quai bị thường tăng vào 2 khoảng thời gian trong năm là tháng 3 - 5 và tháng 9 - 11. Bệnh do Adeno (Lào Cai) thường tăng mạnh vào giai đoạn từ tháng 8 - 11 và đạt đỉnh trong tháng 10.

BÀN LUẬN

1. Một số bệnh truyền nhiễm thường gặp tại 3 tỉnh biên giới thuộc Quân khu 2

Tất cả các bệnh truyền nhiễm trong số 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp ở 3 tỉnh ở địa bàn nghiên cứu đều thuộc bệnh truyền nhiễm nhóm B. Đa số các bệnh đều lây qua đường hô hấp hoặc đường tiêu hóa. Không có bệnh lây qua đường máu hoặc qua da và niêm mạc.

Theo kết quả, trong 5 bệnh truyền nhiễm thường gặp có đến 4 bệnh (bệnh cúm, bệnh tiêu chảy, bệnh thủy đậu,

bệnh quai bị) gặp tại cả 3 tỉnh. Trong đó, bệnh cúm và tiêu chảy là 2 bệnh có số ca mắc cao nhất tại cả 3 tỉnh.

Kết quả của nghiên cứu này khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước, các bệnh truyền nhiễm hay gặp là các bệnh như bệnh cúm, bệnh tiêu chảy, bệnh thủy đậu, bệnh quai bị. Đây là các bệnh hay gặp ở địa bàn vùng rừng núi [3, 4].

Tại địa bàn 3 tỉnh nghiên cứu cũng xuất hiện một số bệnh mang nét riêng của tỉnh như bệnh lỵ trực khuẩn (Sơn La), bệnh lỵ amip (Điện Biên), bệnh do virus Adeno (Lào Cai).

Từ kết quả nghiên cứu cho thấy các bệnh truyền nhiễm thường gặp ở cả 3 tỉnh biên giới là khá tương đồng. Tuy nhiên, ngoài các bệnh hay gặp trên phạm vi cả nước, có một số bệnh mang đặc trưng theo từng vùng, như khu vực Tây Nguyên thì bệnh dại và bệnh sốt xuất huyết lại là bệnh hay gặp [4].

2. Số ca mắc/100.000 người/tháng của một số bệnh

Bệnh cúm với số ca/100.000 người/tháng là cao nhất tại cả 3 tỉnh đều > 1.000 . Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Cục Quân y tại tỉnh Điện Biên (2000 - 2005) [5], cao hơn so với nghiên cứu của Dung Phung và CS (2015) dao động từ 0,3 - 491/100.000 người. Một số kết quả cũng đã chỉ ra tỷ lệ mắc bệnh cao hơn cũng được tìm thấy chủ yếu ở ở khu vực Tây Bắc, đặc biệt trong nghiên cứu của Dung Phung, mối liên quan của cúm với điều kiện tự nhiên và kinh tế-xã hội tại một trong hai cụm là Tây Bắc (Điện Biên, Hà Giang, Bắc Kạn, Lào Cai, Lai Châu, Cao Bằng) [8]. Cúm là bệnh lây truyền qua đường hô hấp có khả năng lây lan nhanh. Địa bàn nghiên cứu tại 3 tỉnh có nhiều địa điểm du lịch đón nhiều du khách có thể là yếu tố thuận lợi cho việc phát triển của bệnh cúm.

Bệnh thủy đậu có số ca mắc/100.000 người/tháng có sự biến động từ 50 - 100 ca/100.000 người/tháng, phù hợp với tình hình bệnh so với giai đoạn 2000 - 2005, cao hơn so với nghiên cứu của Dung Phung và CS (2011 - 2015), khu vực Tây Bắc cũng là 1 cụm được hình thành bởi các tỉnh Điện Biên, Tuyên Quang, Bắc Kạn, Yên Bái, Lào Cai và Lai Châu.

Bệnh quai bị với số ca mắc < 50 ca/100.000 người/tháng, số lượng ca bệnh tương đối ổn định so với thời gian trước [5].

Bệnh tiêu chảy là bệnh có số ca mắc/100.000 người/tháng chỉ sau bệnh cúm, có sự tăng cao đột biến tại tỉnh Điện Biên so với 2 tỉnh còn lại. Các tỉnh biên giới phía Bắc bệnh thường xảy ra một số vụ dịch tiêu chảy [5]. Theo nghiên cứu của Dung Phung và CS, tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy hàng tháng dao động từ 8,8 - 357,4/100.000 dân, tỷ lệ mắc cao hơn ở các tỉnh miền núi Tây Bắc [8].

3. Phân bố số ca mắc trong năm

Kết quả nghiên cứu cho thấy một số bệnh lây qua đường hô hấp phân bố rải rác trong năm nhưng có tính chu kỳ. Bệnh cúm thường tăng cao vào tháng 8 - 01 năm sau và đạt đỉnh ở khoảng tháng 8, 9, 10; rõ ràng nhất tại

Sơn La, tại Điện Biên có thể sớm hơn 1 tháng, tại Lào Cai có thể muộn hơn 1 tháng. Theo y văn, bệnh cúm có tính “mùa” rõ rệt ở vùng ôn đới, vùng nhiệt đới còn chịu tác động của lượng mưa. Ngoài ra, còn chịu tác động của yếu tố dân cư [9]. Bệnh do 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 tần số mắc bệnh thường tập trung vào những tháng Xuân - Hè [3]. Tuy nhiên, tại Lào Cai, bệnh đạt đỉnh rất rõ vào thời điểm giao mùa từ tháng 8 - 10. Đây là vấn đề cần nghiên cứu thêm để xác định mối liên quan của bệnh với yếu tố khí hậu. Bệnh thủy đậu tại cả 3 tỉnh trong nghiên cứu của chúng tôi đều tương đồng với đặc điểm tại Việt Nam, bệnh thủy đậu tăng cao hơn trong các tháng lạnh, thường gặp từ tháng 02 - 6, với đỉnh dịch vào tháng 3, 4 [3]. Bệnh quai bị trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phân bố rải rác quanh năm, đây là bệnh thường xảy ra trong mùa lạnh, không thấy tính chu kỳ rõ rệt của các vụ dịch [3].

KẾT LUẬN

Trong số 5 bệnh hay gặp nhất, có 4 bệnh truyền nhiễm đều xuất hiện tại cả 3 tỉnh Sơn La, Điện Biên, Lào Cai. Trong đó, cúm và tiêu chảy là 2 bệnh

hay gặp nhất. Bệnh cúm, thủy đậu, bệnh quai bị, bệnh do Adeno (Lào Cai) lây truyền qua đường hô hấp phân bố có xu hướng tăng cao tại một số tháng nhất định trong năm.

Tuy nhiên, đề tài hồi cứu số liệu dựa trên các thống kê, báo cáo theo quy định của Bộ Y tế nên có thể bỏ sót bệnh nhân mắc bệnh tại cộng đồng mà không được báo cáo. Một số bệnh chỉ mô tả tên bệnh theo mẫu chưa đi sâu vào phân loại chi tiết của từng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Quyết định số 165/QĐ-BYT ngày 21 tháng 01 năm 2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc "Ban hành kế hoạch Phòng, chống dịch bệnh truyền nhiễm năm 2022". Hà Nội. 2022.
2. CDC Archive. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus) at https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html. Last reviewed at June 11, 2019.
3. Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Atlas các bệnh truyền nhiễm tại Việt Nam giai đoạn 2000 - 2011. Hà Nội. 2014.
4. Nguyễn Văn Chuyên, Nguyễn Trọng Chính, Nguyễn Văn Ba. Thực

trạng các bệnh truyền nhiễm tại khu vực Tây nguyên (2008 - 2014). *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2017; 3:117-126.

5. Cục Quân y. Địa lý y tế quân sự Tây Bắc. Nhà xuất bản Quân đội nhân dân. 2007.

6. Bộ Y tế. Thông tư 48/2010/TT-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2010 của Bộ Y tế về Hướng dẫn chế độ khai báo, thông tin, báo cáo bệnh truyền nhiễm, Hà Nội. 2010.

7. Bộ Y tế. Thông tư 54/2015/TT-BYT ngày 28 tháng 12 năm 2015 của

Bộ Y tế về Hướng dẫn chế độ thông tin báo cáo và khai báo bệnh, dịch bệnh truyền nhiễm, Hà Nội. 2015.

8. Phung D, Nguyen HX, Nguyen HLT, et al. The effects of socioecological factors on variation of communicable diseases: a multiple-disease study at the national scale of Vietnam. *PloS one*. 2018; 13(3):e0193246.

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

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG PHỤ CỦA DUNG DỊCH NHỎ MẮT ATROPINE 0,05% TRONG KIỂM SOÁT TIẾN TRIỂN CẬN THỊ

Trần Đình Minh Huy¹, Hoàng Quang Bình²
Ngô Thị Thanh Tú^{2*}, Trần Văn Kết³

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thay đổi kích thước đồng tử, biên độ điều tiết, các tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân (BN) sử dụng Atropine 0,05% so với nhóm BN sử dụng Natri Clorid (NaCl) 0,9%. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm chứng trên 106 mắt ở BN từ 7 - 12 tuổi được khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ từ tháng 01 - 10/2023. **Kết quả:** Nhóm sử dụng Atropine 0,05% có trung bình thay đổi biên độ điều tiết từ $-3,3 \pm 3,4D$; kích thước đồng tử $0,6 \pm 0,9mm$ so với $-0,6 \pm 3,8D$ ($p < 0,001$); $-0,01 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) tương ứng ở nhóm chứng. Ngoại trừ BN có phản nản chói mắt, các tác dụng phụ khác không khác biệt giữa hai nhóm. **Kết luận:** Atropine 0,05% làm giảm biên độ điều tiết và tăng kích thước đồng tử, dẫn đến tình trạng chói mắt ở 2 tuần nhưng thích nghi tốt hơn sau 6 tháng. Thị lực, độ cong giác mạc, nhãn áp khác biệt không có ý nghĩa so với ban đầu và giữa hai nhóm nghiên cứu.

Từ khóa: Atropine nồng độ thấp; Kiểm soát cận thị; Tiến triển cận thị.

EVALUATION OF THE SIDE EFFECTS OF 0.05% ATROPINE EYE DROPS IN CONTROLLING THE PROGRESSION OF MYOPIA

Abstract

Objectives: To evaluate the change in pupil size, accommodation amplitude, and side effects of the 0.05% Atropine eye drops compared to those using 0.9% Sodium Chloride eye drops. **Methods:** A randomized, placebo-controlled trial

¹Bộ môn Mắt - Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ

³Bệnh viện Mắt Sài Gòn - Cần Thơ

*Tác giả liên hệ: Ngô Thị Thanh Tú (ngothanhtu.dr@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.922>

involving 106 eyes aged 7 - 12 years with myopia at Can Tho Eye - Odontology Hospital from January 2023 to October 2023. **Results:** The mean change in accommodation amplitude was $-3,3 \pm 3,4D$; the pupil diameter was $0,6 \pm 0,9mm$ in the Atropine group compared to $0,6 \pm 3,8D$ ($p < 0.001$) and $-0,01 \pm 0,7$ ($p < 0.01$) in the placebo group, respectively. Except for photophobia, side effects were similar across the two groups. **Conclusion:** 0.05% Atropine reduced accommodative amplitude and increased pupil size, which resulted in photophobia at 2 weeks but became more tolerable after 6 months. Visual acuity, corneal curvature, and intraocular pressure showed no significant difference from baseline and between the two groups.

Keywords: Low concentration atropine; Myopia control; Myopia progression.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tật khúc xạ là nguyên nhân gây giảm thị lực hàng đầu ở người trẻ, trong đó, cận thị cao là nguyên nhân chủ yếu gây mất thị lực ở người trẻ trong độ tuổi lao động [1]. Dự đoán đến năm 2050, có khoảng một nửa dân số toàn cầu mắc cận thị và 10% có cận thị cao nếu không có chiến lược can thiệp hữu hiệu [2]. Trong các phương pháp điều trị hiện nay, Atropine nhỏ mắt là thuốc duy nhất có hiệu quả kiểm soát tiến triển cận thị [3]. Atropine nồng độ thấp ($< 0,1\%$) được chứng minh có lợi ích về hiệu quả điều trị cũng như an toàn trong sử dụng thuốc, trong đó, nồng độ 0,05% có lợi ích tổng thể cao nhất [3, 4]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm: *Đánh giá các tác dụng phụ của Atropine 0,05% trong kiểm soát tiến triển cận thị ở trẻ em.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN từ 7 - 12 tuổi, cận thị $\geq -1.00D$ không hoặc có kèm loạn thị $\leq -2.50D$ ở cả hai mắt.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có các bệnh lý ở mắt ngoài tật khúc xạ; BN có tiền sử hoặc dị ứng với Atropine.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu:* Từ tháng 01 - 10/2023 tại Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm chứng.

* *Cỡ mẫu:* Ước lượng cỡ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu so sánh hai trung bình với α là sai lầm loại I, chọn $\alpha = 0,05$, mức tin cậy 95%; β là sai lầm loại II, chọn $\beta = 0,1$;

lực mẫu 90%. Theo nghiên cứu của Yam và CS [5], $\mu_1 = 1,03\text{mm}$ là trung bình thay đổi kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường của nhóm được điều trị bằng thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%, độ lệch chuẩn $\sigma_1 = 1,02$, $n_1 = 109$; tương ứng nhóm chứng có $\mu_2 = 0,13\text{mm}$, độ lệch chuẩn $\sigma_2 = 1,07$, $n_2 = 111$ [5]. Ước tính khả năng mất mẫu khoảng 10%, số lượng mắt cần cho mỗi nhóm tối thiểu là $n = 32$, cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 64.

** Thuốc sử dụng trong nghiên cứu:* Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%; dung dịch NaCl 0,9%; dung dịch nhỏ mắt liệt điều tiết Cyclopentolate Hydrochloride 1% (Cyclofez).

** Phương tiện nghiên cứu:* Máy đo khúc xạ tự động, máy quang sinh trắc Anterion (Heidelberg Inc., Đức), sinh hiển vi khám mắt, bảng thị lực Snellen, bảng đo thị lực gần, thước đo khoảng cách điều tiết RAF (Royal Air Force).

** Các bước tiến hành nghiên cứu:* BN được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm bằng cách bốc thăm. Phiếu thăm được chuẩn bị bởi cộng tác viên không tham gia khám, tư vấn cho BN và phụ huynh, gồm phiếu ghi số 1 và ghi số 2 theo tỷ lệ 1:1 đặt vào chung một hộp phiếu.

Sau đó, phụ huynh được bốc thăm ngẫu nhiên trong hộp phiếu thăm. Phiếu thăm có số 1 vào nhóm sử dụng

Atropine nhỏ mắt 0,05%, phiếu thăm có số 2 vào nhóm sử dụng NaCl 0,9%. Sau đó, BN được khám mắt, đo thị lực không kính, đo thị lực chỉnh kính tốt nhất, đo thị lực gần, đo biên độ điều tiết bằng cách xác định cận điểm bởi thước RAF theo phương pháp push-down, xác định khoảng cách từ mắt đến cận điểm với đơn vị tính bằng cm, sau đó chuyển sang Diop, đo nhãn áp, đo chiều dài trục nhãn cầu, kích thước đồng tử được đo bằng máy quang sinh trắc Anterion với điều kiện phòng đầy đủ ánh sáng, xác định kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường. Sau đó, cho BN trong phòng tối 15 phút, đo lại trong điều kiện phòng tối (tắt hết đèn trong phòng và kéo rèm kín) xác định kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng yếu, độ cong giác mạc. Sau đó, BN được nhỏ thuốc liệt điều tiết. Khi mắt đã liệt điều tiết, BN được đo khúc xạ khách quan bằng máy đo khúc xạ tự động và phát thuốc, hẹn lần khám tiếp theo.

Tất cả các biến số được ghi nhận ở cả hai mắt vào các lần khám: Lần đầu, sau 2 tuần, 3 tháng, 6 tháng. Sự thay đổi của các biến số tại các thời điểm được so sánh với lần đầu và giữa hai nhóm.

** Xử lý số liệu:* Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA) và SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y sinh học và đã được sự chấp thuận của Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mất Cần Thơ ngày 16/9/2022 và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Đại học Y Dược Thành phố

Hồ Chí Minh theo số 1089/ HĐDD-ĐHYD ngày 22/12/2022. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mất Thành phố Cần Thơ cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 106 mắt được chọn vào nghiên cứu. Trong đó, 56 mắt ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% và 50 mắt ở nhóm NaCl 0,9%.

1. Đặc điểm khúc xạ và sinh trắc nhãn cầu nhóm nghiên cứu**Bảng 1.** Đặc điểm nhóm nghiên cứu thời điểm ban đầu.

Biến số (đơn vị)	Mẫu	Atropine 0,05%	NaCl 0,9%	p
Tuổi ($\bar{X} \pm SD$) (năm)	9,74 $\pm$ 1,3	9,86 $\pm$ 1,4	9,6 $\pm$ 1,2	0,39
Giới tính (nam, %)	45,3	42,9	48,0	0,6
Cha mẹ cận thị (có, %)	32,4	46,4	32,0	0,15
Thời gian nhìn gần ($\bar{X} \pm SD$) (giờ)	2,26 $\pm$ 0,9	2,29 $\pm$ 0,9	2,34 $\pm$ 1,1	0,12
Thời gian ngoài trời ($\bar{X} \pm SD$) (giờ)	2,17 $\pm$ 0,8	2,21 $\pm$ 0,81	2,12 $\pm$ 0,81	0,55
Thị lực xa chính kính tốt nhất (logMAR)	-0,002 $\pm$ 0,02	-0,003 $\pm$ 0,02	-0,001 $\pm$ 0,02	0,6
Thị lực gần (logMAR)	0,17 $\pm$ 0,078	0,167 $\pm$ 0,076	0,172 $\pm$ 0,081	0,86
Biên độ điều tiết ($\bar{X} \pm SD$) (D)	12,96 $\pm$ 3,0	12,33 $\pm$ 2,7	13,67 $\pm$ 3,2	0,06
Kích thước đồng tử ánh sáng bình thường ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	6,4 $\pm$ 0,9	6,5 $\pm$ 0,9	6,4 $\pm$ 0,1	0,83
Kích thước đồng tử ánh sáng yếu ($\bar{X} \pm SD$) (mm)	6,8 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,7	6,6 $\pm$ 1,0	0,05
K1 (D)	43,05 $\pm$ 1,4	43,26 $\pm$ 1,7	42,82 $\pm$ 0,9	0,1
K2 (D)	44,57 $\pm$ 1,5	44,71 $\pm$ 1,6	44,42 $\pm$ 1,3	0,3
K trung bình (D)	43,81 $\pm$ 1,38	43,97 $\pm$ 1,61	43,63 $\pm$ 1,06	0,16
Nhãn áp (mmHg)	17,21 $\pm$ 2,22	17,04 $\pm$ 2,34	17,4 $\pm$ 2,09	0,4

2. Thay đổi các biến số trong 6 tháng**Bảng 2.** So sánh trung bình các biến số giữa hai nhóm thời điểm 3 và 6 tháng.

Biến số	Atropine 0,05% ($\bar{X} \pm SD$)	NaCl 0,9% ($\bar{X} \pm SD$)	p
Thị lực xa chỉnh kính tốt nhất (LogMAR):			
3 tháng	0,00 $\pm$ 0,02	0,003 $\pm$ 0,02	0,3
6 tháng	-0,002 $\pm$ 0,02	0,0 $\pm$ 0,02	0,58
Thị lực gần (LogMAR):			
3 tháng	0,15 $\pm$ 0,06	0,14 $\pm$ 0,05	0,2
6 tháng	0,157 $\pm$ 0,058	0,156 $\pm$ 0,056	0,97
Biên độ điều tiết (D):			
3 tháng	8,67 $\pm$ 3,12	13,59 $\pm$ 2,79	< 0,0001
6 tháng	9,02 $\pm$ 2,41	13,1 $\pm$ 2,4	< 0,0001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng bình thường (mm):			
3 tháng	7,19 $\pm$ 0,66	6,42 $\pm$ 0,8	< 0,0001
6 tháng	7,06 $\pm$ 0,71	6,41 $\pm$ 0,92	0,0005
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng yếu (mm):			
3 tháng	7,33 $\pm$ 0,67	6,65 $\pm$ 0,77	< 0,0001
6 tháng	7,28 $\pm$ 0,67	6,85 $\pm$ 0,76	0,002
K1 (D):			
3 tháng	43,26 $\pm$ 1,65	42,76 $\pm$ 0,93	0,04
6 tháng	43,27 $\pm$ 1,66	42,77 $\pm$ 0,93	0,06
K2 (D):			
3 tháng	44,72 $\pm$ 1,63	44,42 $\pm$ 1,16	0,26
6 tháng	44,76 $\pm$ 1,64	44,47 $\pm$ 1,15	0,3
K trung bình (D):			
3 tháng	43,96 $\pm$ 1,61	43,75 $\pm$ 0,97	0,12
6 tháng	44,0 $\pm$ 1,62	43,6 $\pm$ 0,97	0,12
Nhãn áp (mmHg):			
3 tháng	18,2 $\pm$ 2,37	18,3 $\pm$ 1,97	0,8
6 tháng	16,6 $\pm$ 1,92	17,9 $\pm$ 1,74	0,0004

Thời điểm 3 tháng, 6 tháng, trung bình biên độ điều tiết, kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường và trong môi trường ánh sáng yếu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu.

Bảng 3. So sánh trung bình thay đổi các biến số giữa hai nhóm tại thời điểm 6 tháng so với ban đầu.

Biến số	Atropine 0,05% ($\bar{X} \pm SD$)	NaCl 0,9% ($\bar{X} \pm SD$)	Giá trị p
Thị lực xa chính kính tốt nhất (logMAR)	0,001 $\pm$ 0,03	0,001 $\pm$ 0,03	0,9
Thị lực gần (logMAR)	-0,01 $\pm$ 0,06	- 0,02 $\pm$ 0,09	0,8
Biên độ điều tiết (D)	-3,3 $\pm$ 3,4	-0,6 $\pm$ 3,8	< 0,001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng bình thường (mm)	0,6 $\pm$ 0,9	- 0,01 $\pm$ 0,7	< 0,001
Kích thước đồng tử môi trường ánh sáng yếu (mm)	0,3 $\pm$ 0,6	0,3 $\pm$ 0,8	0,8
K1 (D)	0,015 $\pm$ 0,21	-0,049 $\pm$ 0,23	0,2
K2 (D)	0,046 $\pm$ 0,29	0,049 $\pm$ 0,38	0,8
K trung bình (D)	0,04 $\pm$ 0,21	- 0,03 $\pm$ 0,31	0,5
Nhãn áp (mmHg)	-0,48 $\pm$ 2,6	0,46 $\pm$ 2,7	0,1

Sau 6 tháng, nhóm sử dụng Atropine 0,05% có trung bình thay đổi biên độ điều tiết, kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng NaCl 0,9%.

Bảng 4. So sánh tỷ lệ tác dụng phụ giữa hai nhóm trong 6 tháng.

Biến số	Atropine 0,05% n (%)		NaCl 0,9% n (%)		Giá trị p
	Có	Không	Có	Không	
Phản nản chói mắt	20 (35,7)	36 (64,3)	0 (0)	50 (100)	< 0,001
Phản nản khó khăn khi nhìn gần	4 (7,1)	52 (92,9)	0 (0)	50 (100)	0,12
Dị ứng tại mắt	2 (3,6)	54 (96,4)	2 (4,0)	48 (96,0)	1,0

Tỷ lệ BN phản nản chói mắt giữa hai nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

Tăng kích thước đồng tử dẫn đến tình trạng sợ ánh sáng và giảm lực điều tiết là yếu tố quan trọng quyết định nồng độ Atropine ban đầu được lựa chọn để kiểm soát tiến triển cận thị [4, 6].

Kết quả nghiên cứu Atropine 0,05% làm tăng kích thước đồng tử trong môi trường ánh sáng bình thường. Quá trình thay đổi kích thước đồng tử không tăng theo thời gian sử dụng thuốc theo ghi nhận từ thời điểm 3 tháng ($0,75 \pm 0,77\text{mm}$) đến 6 tháng ($0,6 \pm 0,9\text{mm}$), phù hợp với nhận định theo nghiên cứu 2 năm của một báo cáo thuộc giai đoạn 2 của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng điều trị Atropine nồng độ thấp tại Hồng Kông [7]. Tỷ lệ BN phản nản chói mắt xảy ra trong nghiên cứu ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% của chúng tôi là 35,7% (95%CI: 24,5 - 48,8). Các trường hợp chói mắt được ghi nhận vào thời điểm trong 2 tuần sau dùng thuốc, khi BN tiếp xúc với ánh sáng ngoài trời vào buổi sáng. Đến 6 tháng, hầu hết BN đều dung nạp tốt. Kết quả này phù hợp với nhận định sự nhạy cảm với ánh sáng liên quan đến tăng kích thước đồng tử sau khi sử dụng Atropine 0,05% xảy ra tạm thời, không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống liên quan đến thị giác của BN [5, 8].

Kết quả thay đổi biên độ điều tiết trong nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Yam và CS [5], nhóm sử dụng Atropine 0,05% khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chứng. Cảm giác khó khăn khi nhìn gần chỉ có ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% với tỷ lệ 7,1% (04 mắt; 02 BN) được phát hiện trong 2 tuần đầu sau dùng thuốc, tại lần khám 3 tháng, BN không còn triệu chứng này, có thể vì việc khó khăn khi nhìn gần không đáng kể và BN thích nghi tốt.

Thị lực xa chính kính tốt nhất, độ cong giác mạc, nhãn áp ở cả hai nhóm thay đổi không đáng kể trong thời gian nghiên cứu và không khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Yam và CS [5] và nghiên cứu phân tích tổng hợp dạng hệ thống của Lawrenson và CS [3]. Li FF và CS [9] không ghi nhận sự khác biệt về thay đổi độ cong giác mạc của Atropine 0,05% với giả dược. Tác dụng kiểm soát cận thị của Atropine nồng độ thấp chủ yếu làm chậm kéo dài trục nhãn cầu, không làm thay đổi đáng kể độ cong giác mạc.

Tỷ lệ viêm kết mạc dị ứng được ghi nhận ở cả hai nhóm tương đương với nghiên cứu của Yam [6] và Zhang [10]. Chúng tôi không ghi nhận được các tác dụng phụ khác liên quan đến Atropine trong nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05% làm giảm biên độ điều tiết, tăng kích thước đồng tử gây cảm giác chói mắt ở BN. Tuy nhiên, BN thích nghi được và ổn định sau 2 tuần. Các tác dụng phụ khác thay đổi không đáng kể giữa hai nhóm.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả trân trọng cảm ơn Bộ môn Mắt, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Mắt - Răng Hàm Mặt Cần Thơ, Bệnh viện Mắt - Sài Gòn - Cần Thơ và các cộng tác viên của nhóm nghiên cứu đã hỗ trợ chúng tôi thực hiện thành công nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Blindness and vision impairment. Accessed. 27/03, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
2. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global Prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. May 2016; 123(5): 1036-42. DOI:10.1016/j.ophtha.2016.01.006
3. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al. Interventions for myopia control in children: A living systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. Feb 16 2023; 2(2):CD014758. DOI:10.1002/14651858.CD014758.pub2
4. Ha A, Kim SJ, Shim SR, Kim YK, Jung JH. Efficacy and safety of 8 atropine concentrations for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology*. Mar 2022; 129(3):322-333. doi:10.1016/j.ophtha.2021.10.016
5. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) Study: A Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology*. Jan 2019; 126(1):113-124. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.05.029
6. Tran HDM, Sankaridurg P, Naduvilath T, et al. A meta-analysis assessing change in pupillary diameter, accommodative amplitude, and efficacy of atropine for myopia control. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. Aug 27 2021; 10(5):450-460. DOI: 10.1097/APO.0000000000000414
7. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: Phase 2 report. *Ophthalmology*. Jul 2020; 127(7):910-919. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.12.011

8. Hsieh MW, Chang HC, Chen YH, Chien KH. Classification-based approaches to myopia control in a Taiwanese cohort. *Frontiers in medicine*. 2022; 9:879210. DOI:10.3389/fmed.2022.879210
9. Li FF, Kam KW, Zhang Y, et al. Differential effects on ocular biometrics by 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: Low-Concentration atropine for myopia progression study. *Ophthalmology*. Dec 2020; 127(12): 1603-1611. DOI:10.1016/j.ophtha.2020.06.004
10. Zhang H, Yang P, Li Y, Zhang W, Li S. Effect of low-concentration atropine eye drops in controlling the progression of myopia in children: A one- and two-year follow-up study. *Ophthalmic epidemiology*. Jun 2024; 31(3):240-248. DOI:10.1080/09286586.2023.223246.

XÂY DỰNG ĐỐI CHỨNG CHUẨN CHO KỸ THUẬT MULTIPLEX qPCR XÁC ĐỊNH *BACTEROIDES FRAGILIS*, *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM*, *AKKERMANSIA MUCINIPHILA* VÀ *ESCHERICHIA COLI* Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Vũ Sơn Giang^{1*}, Nguyễn Thị Thân¹, Nguyễn Linh Toàn², Hồ Văn Sơn¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng được đối chứng dương giúp phát hiện đồng thời *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF), *Fusobacterium nucleatum* (Fn), *Akkermansia muciniphila* (Am), *Escherichia coli* (E.coli) với độ đặc hiệu và độ nhạy cao trong khối u sinh thiết từ bệnh nhân (BN) ung thư đại trực tràng (UTĐTT).

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng phương pháp qPCR đa môi, thiết kế các cặp môi đặc hiệu với các gen của ETBF, Fn, Am, E.coli, xây dựng mẫu chuẩn và tối ưu điều kiện qPCR đa môi. **Kết quả:** Tạo ra 4 plasmid tái tổ hợp cho các chủng vi khuẩn. Ngưỡng phát hiện của kỹ thuật đạt đến 10 bản sao vi khuẩn trên một phản ứng, với hệ số tương quan $R^2 > 0,99$; hiệu suất phản ứng $> 94\%$ và có thể sử dụng làm đối chứng chuẩn để phân tích trên mẫu bệnh phẩm. Đồng thời, qua khảo sát trên 100 mẫu UTĐTT nhận thấy tỷ lệ nhiễm vi khuẩn ETBF, Fn, Am, E.coli lần lượt là 61%, 60%, 44% và 39%. **Kết luận:** Bước đầu cho thấy những thay đổi của hệ vi sinh vật có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học để phát hiện sớm UTĐTT.

Từ khóa: *Bacteroides fragilis*; *Fusobacterium nucleatum*; *Akkermansia muciniphila*; *Escherichia coli*; Ung thư đại trực tràng; qPCR đa môi.

DEVELOPMENT OF STANDARD CONTROLS FOR MULTIPLEX qPCR TECHNIQUE TO QUANTIFY *BACTEROIDES FRAGILIS*, *FUSOBACTERIUM NUCLEATUM*, *AKKERMANSIA MUCINIPHILA*, AND *ESCHERICHIA COLI* IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Abstract

Objectives: To develop a standard calibrator for the simultaneous detection of *Enterotoxigenic Bacteroides fragilis* (ETBF), *Fusobacterium nucleatum* (Fn),

¹Bệnh viện Quân y 175

²Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Vũ Sơn Giang (bsgiang175@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1023>

Akkermansia muciniphila (*Am*), and *Escherichia coli* (*E.coli*) with high specificity and sensitivity in tumor tissues of colorectal cancer (CRC) patients. **Methods:** The specific primers and probes were designed based on the highly conserved regions of *ETBF*, *Fn*, *Am*, and *E.coli*, built a standard calibrator, and optimized multiplex qPCR conditions. **Results:** 4 recombinant plasmids containing specific regions were successfully synthesized. The sensitivity of the technique reaches 10 copies/reaction, with correlation coefficient $R^2 > 0.99$ and $E > 94\%$, and can be used as a standard control for analyzing the specimens from patients. At the same time, detected positivity for *ETBF*, *Fn*, *A.m*, and *E.coli* in 61%, 60%, 44%, and 39% of the samples respectively ($n = 100$). **Conclusion:** These preliminary findings suggest that an imbalance in the gut microbiota has the potential to serve as a biomarker for the early detection of CRC.

Keywords: *Bacteroides fragilis*; *Fusobacterium nucleatum*; *Akkermansia muciniphila*; *Escherichia coli*; Colorectal cancer; Multiplex qPCR.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ung thư phổ biến, đứng thứ ba về tỷ lệ mắc mới và thứ hai về tỷ lệ tử vong trên toàn thế giới, với > 1,9 triệu trường hợp mắc mới và gần 930.000 trường hợp tử vong trong năm 2022 [1]. Sự phát triển của UTĐTT gần như là kết quả của đột biến gen, quá trình methyl hóa DNA và rối loạn vi sinh vật đường ruột [2, 3].

Hệ vi sinh vật đường ruột chứa khoảng 40 nghìn tỷ vi sinh vật sống trong hệ tiêu hóa của người [4]. Thành phần của hệ vi sinh vật đường ruột ở người bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn uống, tuổi tác, vị trí địa lý, chủng tộc và kiểu gen của vật chủ [5, 6]. Các phân tích so sánh về metagenomic và metataxonomic hệ vi sinh vật đường ruột được tìm thấy trong đại tràng của BN ung thư và

người khỏe mạnh cho thấy một số vi khuẩn đường ruột như *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli* có liên quan đến sự khởi phát và tiến triển của UTĐTT [5, 6, 7].

Tại Việt Nam, Tran và CS (2022) đã kết hợp giải trình tự 16S rRNA, phân tích dữ liệu vi khuẩn kỵ khí và giải trình tự toàn bộ hệ gen, *Fn* đã được phát hiện ở BN UTĐTT [8]. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu về các vi khuẩn khác gây ung thư, đặc biệt là mối quan hệ của chúng với nhau ở BN UTĐTT. Gần đây, đợt sàng lọc UTĐTT đầu tiên (2018 - 2019) được thực hiện tại Hà Nội bằng xét nghiệm miễn dịch hóa học - máu ẩn trong phân (iFOBT) và những người tham gia FOBT dương tính sau đó được thực hiện bằng phương pháp nội soi, nâng tỷ lệ UTĐTT từ 1,7 - 16,4% [9]. Tuy nhiên, FOBT bị giới hạn về độ nhạy

(33%) và độ chính xác (11%) trong phát hiện các khối u tuyến tiền triển, làm tăng nhu cầu ứng dụng dấu ấn sinh học DNA chính xác hơn. Vì vậy, việc phát triển một kỹ thuật đơn giản, chính xác và thông lượng cao để phát hiện đồng thời các chủng vi khuẩn gây ung thư, từ đó, kỹ thuật qPCR đa môi được thiết lập nhằm phát hiện đồng thời các vi khuẩn *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli*. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên dựa vào kỹ thuật qPCR đa môi để phát hiện vi khuẩn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xây dựng đối chứng dương giúp phát hiện đồng thời Fn, ETBF, Am và E.coli với độ đặc hiệu và độ nhạy cao.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- * *Mẫu bệnh phẩm*: 100 mẫu mô ung thư từ BN mắc UTĐTT đã được phân loại mô bệnh học tại Bệnh viện Quân y 175 trong năm 2023.
- * *Cặp môi tự thiết kế*: Chúng tôi đã thiết kế các cặp môi đặc hiệu với các chủng *ETBF*, *Fn*, *Am*, *E.coli* dựa trên các gene tiết các độc tố hoặc các chất kích hoạt oncogen. Các cặp môi/đầu dò được tổng hợp bởi hãng IDT (Singapore) với trình tự được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Trình tự các cặp môi/đầu dò trong nghiên cứu.

Vi khuẩn	Trình tự (5'-3')
<i>B.fragilis</i> (gene <i>Bft-1</i>)	F: GTACATGTTTCTATGGATAAGCGT R: CCAGTATAAAGCTGGTAGAATCC P: Hex-TCCCTGCCGTTGAACAGACGGACA
<i>Fn</i> (gene <i>nusG</i>)	F: CCATTACTTTAACTCTACCATGTTC R: TTGACTTTACTGAGGGAGATTATG P: FAM-CAATTTTCAGCAACTTGTCCTTCTTGATC
<i>Am</i> (gene <i>RluA</i>)	F: GAAGACGGAGGACGGA ACT R: CCCGGCTCTGGGATTTGAA P: Hex-CTTTCCCGTATTCTGTCCGTTGAAGC
<i>E.coli</i> (gene <i>eae</i>)	F: TGTAAACTATACTCCGATTCCTC R: GGAAGTGCATTGAGTAAAGGAG P: FAM-ACCCGTACCATGACGGTAATCGATCC
Nội kiểm (<i>SLCO2A1</i>)	F: CAGGCAGCAAGCACAGTCA R: GCAATCCCCAAAGCACCTG P: Cy5-TCACAGACATTTCCTGAGAGGCCAAGA

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Tách chiết DNA tổng số*: DNA được tách từ mẫu bệnh phẩm theo hướng dẫn của kit PureLink Genomic DNA (Invitrogen). Nồng độ và độ sạch DNA được đánh giá bằng máy đo quang phổ hấp thụ NanoDrop 2000 (Invitrogen).

* *Kỹ thuật PCR*: Phương pháp PCR được xây dựng với các cặp mồi thiết kế đặc hiệu với từng chủng vi khuẩn, sử dụng 1X GoTaq Mastermix (Promega). Nồng độ mồi sử dụng là 0,2μM, lượng DNA là 150ng cho mỗi phản ứng. Điều kiện phản ứng: 95°C - 2 phút, (95°C - 30 giây, 60°C - 30 giây, 72°C - 30 giây) x 45, 72°C - 5 phút.

* *Tách dòng sản phẩm PCR*: Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit GenJET PCR Purification (Thermo Scientific), tách dòng bằng kit pGEM-T Vector Systems (Promega).

* *Xác định số bản sao plasmid*: Nồng độ DNA được xác định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ trên máy NanoDrop2000, sau đó sẽ được tính toán đưa về số bản sao/μL theo công thức: Số bản sao plasmid/μL = $(6,02 \times 10^{23} \text{ copy}/\mu\text{L}) \times (X \text{ ng}/\mu\text{L} \times 10^{-9}) / \text{kích thước plasmid (bp)}$.

Các plasmid được pha loãng bậc 10 và phối trộn với nhau tạo thành dải nồng độ có tỷ lệ được trình bày trong bảng 2 để lần lượt tạo ra các mẫu chuẩn.

* *Kỹ thuật qPCR*: Phản ứng qPCR đa mồi khuếch đại trình tự đích (*Bft-1*; *nusG*; *eae*, *RluA*) và trình tự tham chiếu (*SLCO2A1*) được thực hiện từ các đường chuẩn phối trộn với nhau (Bảng 2), sử dụng Paltinum qPCR Mastermix (Invitrogen). Điều kiện phản ứng: 95°C - 2 phút (95°C - 30 giây, 60°C - 30 giây) x 45 chu kỳ. Đọc tín hiệu tại 60°C.

Bảng 2. Tỷ lệ phối trộn các plasmid để tạo mẫu chuẩn.

Phản ứng	Plasmid	Số bản copy						
Multi 1	p.Bft-1	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10	
	p.nusG	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10	
	gDNA vi khuẩn <i>E.coli JM109</i>	50ng						
Multi 2	p.RluA	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10	
	p.eae	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10	
	p.SLCO2A1	10 ⁶	10 ⁵	10 ⁴	10 ³	10 ²	10	
	gDNA vi khuẩn <i>E.coli JM109</i>	50ng						

* *Phân tích thống kê*: Dữ liệu được tổng hợp, xử lý bằng Excel, sử dụng phần mềm Graphpad Prism 9 để lập đồ thị và phân tích. Đường hồi quy tuyến tính được biểu diễn thông qua các giá trị Ct trung bình của dải nồng độ plasmid được pha loãng bậc 10 để tìm ra hệ số tuyến tính R^2 và hiệu suất phản ứng E.

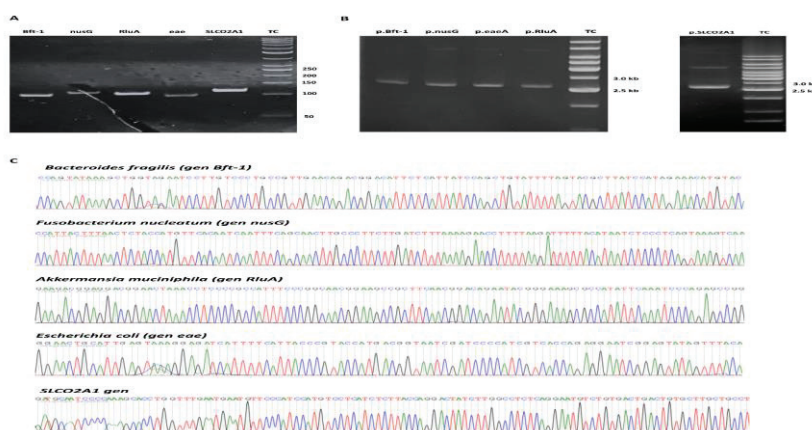
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 175 (Giấy chứng nhận số 58/GCN-HĐĐĐ ngày 10/01/2023). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 175 cho phép sử dụng và công bố. Các kết quả xét nghiệm chỉ có giá trị trong nghiên cứu và không áp dụng trong điều trị hay cho bất kỳ mục đích thương mại. Thông tin của BN được đảm bảo giữ bí mật. Nhóm tác giả cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Tách dòng trình tự khảo sát và trình tự tham chiếu

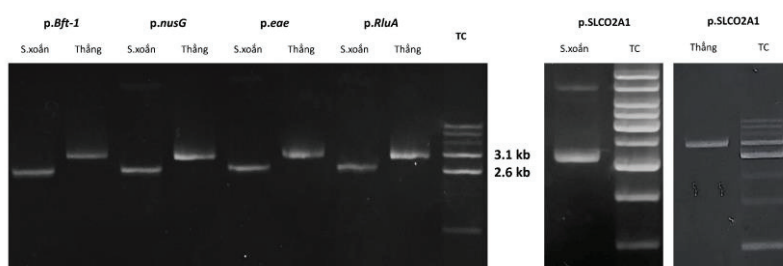
Sản phẩm sau khi được khuếch đại với các cặp mồi đặc hiệu với các chủng vi khuẩn, kết quả điện di trên gel polyacrylamide 8% cho thấy các băng sáng rõ nét, đúng kích thước (Hình 1A). Sản phẩm PCR tinh sạch được đưa vào vector pGEM-T, nối và biến nạp vào tế bào khả biến *E.coli* JM109 theo phương pháp sốc nhiệt. Sàng lọc trên môi trường kháng sinh ampicillin, thu nhận được plasmid tái tổ hợp. Lần lượt chọn 1 khuẩn lạc mang đoạn chèn để tách plasmid tái tổ hợp (Hình 1B), sau đó giải trình tự với cặp mồi vector. Kết quả so sánh trình tự nucleotide thu được với ngân hàng dữ liệu cho thấy đoạn DNA khuếch đại bởi cặp mồi chúng tôi thiết kế tương đồng với các trình tự tương ứng gene *Bft-1*, *nusG*, *RluA*, *eae* và *SLCO2A1* (Hình 1C).



Hình 1. (A) Kết quả sản phẩm PCR chứa các gene *Bft-1*, *eae*, *RluA*, *nusG* và *SLCO2A1* sau tinh sạch; (B) Plasmid sau tách chiết; (C) Kết quả giải trình tự đoạn chèn *Bft-1*, *nusG*, *RluA*, *eae* và *SLCO2A1* đại diện cho *B.fragilis*, *Fn*, *Am* và *E.coli*.

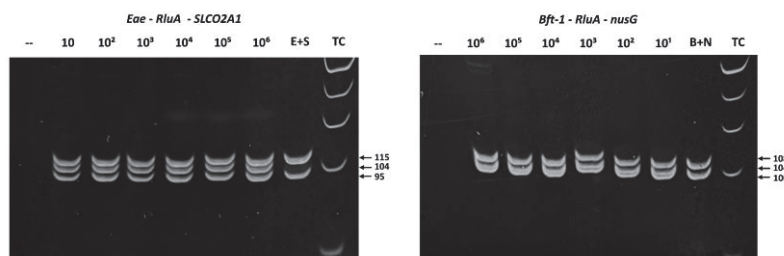
2. Xác định hiệu suất phản ứng của phản ứng PCR đa môi

Các nghiên cứu trước đây đã chỉ ra cấu hình plasmid ảnh hưởng đến độ nhạy phát hiện phản ứng PCR [10]. Theo đó, DNA plasmid dạng thẳng làm khuôn trong phản ứng PCR có độ nhạy tốt hơn so với plasmid ở dạng siêu xoắn. Chính vì vậy, các plasmid dạng thẳng được tổng hợp bằng phương pháp PCR đảo. Sau khi tinh sạch, sản phẩm được đo nồng độ và điện di kiểm tra trên gel agarose 1% (Hình 2). Ảnh điện di cho thấy các băng plasmid dạng thẳng sau khi tinh sạch rõ nét, đúng với kích thước như tính toán.



Hình 2. Kết quả điện di 1 µL plasmid dạng thẳng sau tinh sạch trên gel agarose 1% sau khi tinh sạch.
(TC: Thang chuẩn DNA SY- 4,6kb)

DNA plasmid thẳng được pha loãng thành một dải nồng độ theo bậc 10 từ 10^6 - 10 bản sao. Dựa vào sự chênh lệch kích thước các plasmid được phối trộn với nhau để làm khuôn cho 2 phản ứng PCR đa môi nhằm xác định độ đặc hiệu và độ nhạy phản ứng. Qua ảnh điện di, 5 cặp môi phối trộn trong 2 phản ứng PCR đa môi cho phép phát hiện 3 băng DNA của 4 chủng vi khuẩn, đồng thời, độ nhạy của các đường chuẩn phát hiện đến 10 bản sao vi khuẩn (Hình 3). Như vậy, chúng tôi đã tối ưu thành công và lựa chọn hai phản ứng PCR đa môi bao gồm phản ứng 1 (*Bft-1* và *nusG*) và phản ứng 2 (*eae*, *RluA*, *SLCO2A1*).



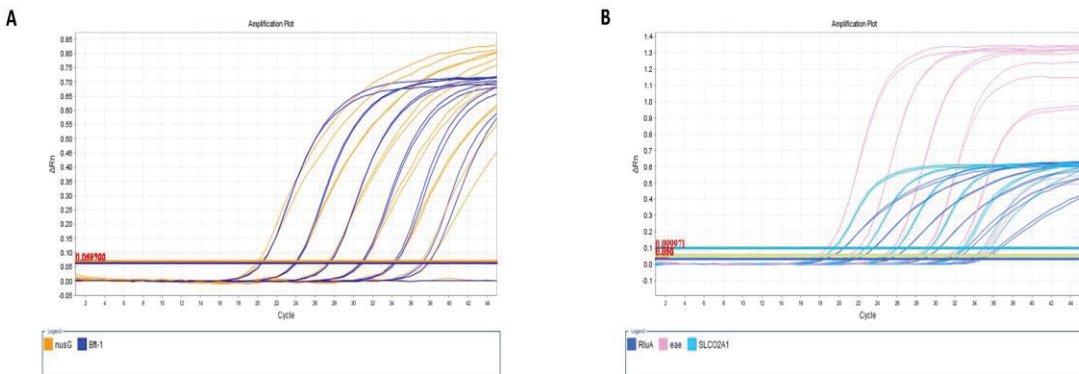
Hình 3. Kết quả điện di sản phẩm PCR đa môi từ mẫu đối chứng chuẩn trên gel Polyacrylamide 12%.

(Giếng B+N: Sản phẩm PCR đơn của cặp môi *Bft1* và *nusG*; giếng E+S: Sản phẩm PCR đơn của cặp môi *eae* và *SLCO2A1*. Mẫu đối chứng âm (--): Không cho khuôn DNA. TC: Thang chuẩn DNA 50bp (ThermoScientific).

3. Xác định hiệu suất, ngưỡng phát hiện của phản ứng qPCR đa môi

Để chứng minh 2 phản ứng qPCR đa môi đảm bảo độ tin cậy và ổn định, chúng tôi đã dựa trên các tiêu chí: (i) Hình dạng của đường cong huỳnh quang; (ii) Giá trị tuyến tính R^2 , hiệu suất E thu được từ đường hồi quy tuyến tính; (iii) Giá trị C_t của đối chứng dương đã biết trước số bản sao. Từ đó, chúng tôi tiến hành xây dựng 5 đường chuẩn từ 2 phản ứng qPCR đa môi, sử dụng khuôn là các plasmid ở

các nồng độ khác nhau từ 10^6 - 10 bản sao; thí nghiệm được lặp lại ít nhất 10 lần. Chất lượng của các đường tín hiệu huỳnh quang của các kênh màu được kiểm tra. Hình 4 cho thấy đường cong khuếch đại của 5 gene đều ở dạng điển hình, thể hiện được sự phân tách rõ ràng các đường tín hiệu huỳnh quang tương ứng với các bậc pha loãng khác nhau. Đường threshold được sử dụng cao hơn tín hiệu nền, dưới pha bão hòa và thuộc pha lũy thừa của đường tín hiệu.



Hình 4. Đường cong khuếch đại của hai phản ứng qPCR đa môi.

(A) Phản ứng 1: Gene *Bft-I-Hex* và *nusG-FAM*;

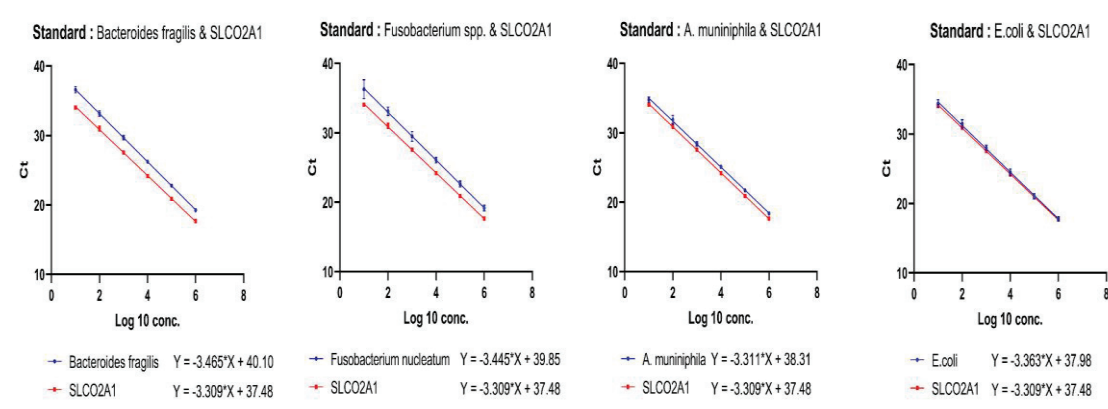
(B) Phản ứng 2: Gene *RluA-Hex*, *eae-FAM* và *SLCO2A1-Cy5*.

Các đường chuẩn được trình bày trên hình 5 có hiệu suất ổn định trong khoảng từ 90 - 105% và giá trị $R^2 > 0,99$ (Hình 5 và Bảng 3); điều này chứng minh phản ứng qPCR có hiệu suất khuếch đại tốt và ổn định. Mỗi đường chuẩn đều đạt ngưỡng

phát hiện 10 bản sao vi khuẩn trên một phản ứng. Để xác nhận việc ghép đa môi cho phản ứng qPCR không bị ảnh hưởng đến việc khuếch đại của từng gene, chúng tôi quan tâm đến giá trị C_t của mỗi gene trong từng phản ứng đa môi. Giá trị C_t của các đường

chuẩn được hiển thị dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) được trình bày trong bảng 4. Các giá trị Ct của dải nồng độ pha loãng từ plasmid (*p.Bft-1*; *p.nusG*) trong phản ứng 1; phản ứng 2 (*p.RluA*; *p.eae* và *p.SLCO2A1*) đều không chênh lệch nhau quá 0,5 Ct. Điều này, cho thấy hiệu suất khuếch đại của các gene là như nhau trong mỗi phản ứng. Dựa vào

đường chuẩn của trình tự tham chiếu *SLCO2A1* (màu đỏ - Hình 5), các mẫu có Ct $\geq 34,1$ được coi là không đủ lượng khuôn để xác định vi khuẩn. Với đường chuẩn của *p.Bft-1*; *p.nusG*; *p.RluA* và *p.eae* cho thấy các mẫu có Ct lớn hơn lần lượt 36,6; 36,3; 34,7 và 34,4 được coi là âm tính với vi khuẩn hoặc mẫu nằm ngoài giới hạn phát hiện.



Hình 5. Đường chuẩn *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli* lần lượt được so sánh với gen *SLCO2A1*.

Bảng 3. Các thông số của đường chuẩn.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Hiệu suất phản ứng	Hệ số tuyến tính	Độ dốc
<i>B. fragilis</i>	94,37%	1	-3,465
<i>Fn</i>	95,12%	0,9998	-3,445
<i>Am</i>	100,45%	0,9995	-3,311
<i>E.coli</i>	98,32%	0,9995	-3,363
<i>SLCO2A1</i>	100,55%	0,9998	-3,309

Bảng 4. Giá trị Ct trung bình của đường chuẩn *Fn*, *ETBF*, *Am*, *E.coli* và *SLCO2A1*.

Target	<i>B.fragilis</i>			<i>Fn</i>			<i>Am</i>			<i>E.coli</i>			<i>SLCO2A1</i>		
Copy	Ct	SD	n	Ct	SD	n	Ct	SD	n	Ct	SD	n	Ct	SD	n
10 ⁶	19,272	0,171	13	19,157	0,405	13	18,394	0,160	13	17,795	0,315	13	17,668	0,240	13
10 ⁵	22,796	0,208	13	22,639	0,418	13	21,702	0,145	13	21,074	0,398	13	20,893	0,233	13
10 ⁴	26,271	0,171	13	26,073	0,409	13	25,188	0,161	13	24,513	0,455	13	24,157	0,244	13
10 ³	29,693	0,332	13	29,480	0,699	13	28,443	0,337	13	27,976	0,407	13	27,598	0,194	13
10 ²	33,193	0,394	13	33,124	0,611	13	31,896	0,612	13	31,465	0,614	13	31,029	0,384	13
10	36,602	0,454	12	36,297	1,373	12	34,791	0,369	12	34,408	0,535	12	34,059	0,203	10

4. Khảo sát tải lượng vi khuẩn trên mẫu phẩm

Với điều kiện đã được tối ưu, chúng tôi tiến hành định lượng vi khuẩn ở 100 mẫu mô UTĐTT. Sử dụng cho phản ứng qPCR đa môi, chúng tôi thu được tỷ lệ dương tính *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli* lần lượt là 61%, 60%, 44% và 39% ở BN UTĐTT. So sánh với các công bố trước đây, tỷ lệ này tương đồng với các quốc gia châu Á như Malaysia, Trung Quốc, Iran [6, 7, 8].

KẾT LUẬN

Thiết kế được bốn plasmid tái tổ hợp (*Bft-1*, *nusG*, *eae*, *RluA*) nhằm định lượng vi khuẩn *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli*. Xây dựng và tối ưu các thông số của đường chuẩn (hệ số tuyến tính R^2 , hiệu suất khuếch đại E) phản ứng qPCR đa môi, ngưỡng phát hiện đạt 10 bản sao trên một phản ứng, với hệ số tuyến tính $R^2 > 0,99$; hiệu suất phản ứng $> 94\%$ và có thể sử dụng làm đối chứng chuẩn để phân tích trên mẫu bệnh phẩm. Khảo sát 100 mẫu mô UTĐTT thấy tỷ lệ nhiễm vi khuẩn *Fn*, *ETBF*, *Am* và *E.coli* lần lượt là 65%, 66%, 62% và 36%. Kết quả này bước

đầu cho thấy những thay đổi của hệ vi sinh vật có tiềm năng trở thành dấu ấn sinh học để phát hiện sớm UTĐTT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2022; 72(2):338-344. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327736
2. Pandey H, Tang DWT, Wong SH, Lal D. Gut Microbiota in colorectal cancer: Biological role and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3). DOI:10.3390/CANCERS15030866

3. Wang Q, Ye J, Fang D, et al. Multi-omic profiling reveals associations between the gut mucosal microbiome, the metabolome, and host DNA methylation associated gene expression in patients with colorectal cancer. *BMC Microbiol.* 2020; 20(1). DOI:10.1186/S12866-020-01762-2
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* 2016; 14(8). DOI:10.1371/JOURNAL.PBIO.1002533
5. Zhou Y, He H, Xu H, et al. Oncotarget 80794 www.impactjournals.com/oncotarget Association of oncogenic bacteria with colorectal cancer in South China. *Oncotarget.* 2016; 7(49):80794-80802. www.impactjournals.com/oncotarget/
6. Osman MA, Neoh H min, Ab Mutalib NS, et al. Parvimonas micra, Peptostreptococcus stomatis, Fusobacterium nucleatum and Akkermansia muciniphila as a four-bacteria biomarker panel of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2021; 11(1):1-12. DOI:10.1038/s41598-021-82465-0
7. Shariati A, Razavi S, Ghaznavi-Rad E, et al. Association between colorectal cancer and Fusobacterium nucleatum and Bacteroides fragilis bacteria in Iranian patients: A preliminary study. *Infect Agent Cancer.* 2021; 16(1):1-10. DOI:10.1186/s13027-021-00381-4
8. Tran HNH, Thu TNH, Nguyen PH, et al. Tumour microbiomes and Fusobacterium genomics in Vietnamese colorectal cancer patients. *npj Biofilms Microbiomes* 2022 81. 2022; 8(1):1-13. DOI:10.1038/s41522-022-00351-7
9. Tran CT Du, Nguyen MVT, Tran MT, et al. Findings from the first colorectal cancer screening among 103 542 individuals in Vietnam with systematic review of colorectal cancer screening programs in Asia-Pacific region. *Jpn J Clin Oncol.* 2022; 52(7):699-707. DOI:10.1093/JJCO/HYAC043
10. Hou Y, Zhang H, Miranda L, Lin S. Serious overestimation in quantitative pcr by circular (supercoiled) plasmid standard: Microalgal pcna as the Model Gene. *PLoS One.* 2010; 5(3):e9545. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0009545

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ ĐỘ PHÂN BỐ HỒNG CẦU Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾT XƯƠNG

Hà Văn Quang^{1*}, Nguyễn Đức Thuận¹, Nguyễn Thị Thu¹, Srin Vatha²

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số độ phân bố hồng cầu (red cell distribution with - RDW) ở bệnh nhân (BN) đa u tủy xương (ĐUTX) điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, theo dõi dọc trên 65 BN được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã Chiến, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2014 - 8/2024. **Kết quả:** BN ở giai đoạn ISS (international staging system) III có chỉ số RDW cao hơn so với BN ở giai đoạn ISS II hoặc ISS I. BN ở nhóm RDW $\leq 14\%$ có tỷ lệ đáp ứng điều trị là 87,1% cao hơn so với BN ở nhóm RDW $> 14\%$ (76,5%). Sau điều trị, chỉ số RDW giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần. Chỉ số RDW $> 14\%$ làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh gấp 2,895 lần và nguy cơ tử vong tăng 2,402 lần ở BN ĐUTX. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (progression-free survival - PFS) (23,1 tháng) và thời gian sống còn toàn bộ (overall survival - OS) và OS (32,1 tháng) trung bình của nhóm BN có chỉ số RDW $> 14\%$ nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS (29,4 tháng) và OS (52,7 tháng) trung bình của nhóm BN có chỉ số RDW $\leq 14\%$, với các giá trị lần lượt là $p = 0,039$ và $p = 0,012$. **Kết luận:** RDW có liên quan đến giai đoạn bệnh ISS và có thể là một yếu tố có giá trị độc lập trong tiên lượng ở BN ĐUTX.

Từ khóa: Đa u tủy xương; Độ phân bố hồng cầu; Bệnh viện Quân y 103.

RESEARCH ON THE PROGNOSTIC VALUE OF THE RED BLOOD CELL DISTRIBUTION INDEX IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Abstract

Objectives: To investigate the prognostic value of the RDW (red cell distribution with) index in patients with multiple myeloma treated at Military Hospital 103.

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Hà Văn Quang (haquangss@gmail.com)

Ngày nhận bài: 19/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1024>

Methods: A prospective, descriptive, longitudinal study was conducted on 65 patients diagnosed and treated for multiple myeloma at Field Internal Medicine Center, Military Hospital 103, from January 2014 to August 2024. **Results:** Compared to patients with stage I or II ISS, those with stage III ISS showed a higher RDW index. Patients in the $RDW \leq 14\%$ group had a treatment response rate of 87.1%, higher than that of patients in the $RDW > 14\%$ group (76.5%). After therapy, the RDW index considerably decreased in the complete response or partial response group. The RDW index $> 14\%$ increased the risk of progression and death in patients with multiple myeloma by 2.895 times and 2.402 times, respectively. The progression-free survival (PFS = 23.1 months) and overall survival (OS = 32.1 months) means of patients in the $RDW > 14\%$ group were statistically significantly lower compared to PFS (29.4 months) and OS (52.7 months) means of patients in the $RDW \leq 14\%$, with p-values of $p = 0.039$ and $p = 0.012$, respectively. **Conclusion:** RDW is related to the ISS stage and may be an independent prognostic indicator in patients with multiple myeloma.

Keywords: Multiple myeloma; Red blood cell distribution; Military Hospital 103.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiều hệ thống phân loại đã được áp dụng để tiên lượng cho bệnh ĐUTX như hệ thống phân loại Durie-Salmon trước đây và hiện nay là hệ thống phân loại quốc tế (ISS, R-ISS hoặc R2-ISS) [1, 2, 3]. Phân loại giai đoạn theo ISS, R-ISS và R2-ISS dựa trên sự kết hợp của nồng độ albumin, beta 2 microglobulin, lactate dehydrogenase và các bất thường về di truyền tế bào [1, 2, 3]. Tuy nhiên, có sự khác biệt về kết cục lâm sàng ở những BN ĐUTX có cùng giai đoạn bệnh và được điều trị cùng phác đồ [4]. Điều này cho thấy hệ thống phân loại hiện tại không đủ toàn diện để dự đoán kết cục lâm sàng của BN ĐUTX.

Ngoài ra, một số xét nghiệm có giá trị tiên lượng như nhiễm sắc thể, FISH, dấu ấn miễn dịch... nhưng chi phí cao và yêu cầu kỹ thuật hiện đại khiến việc ứng dụng thường quy trở nên không thực tế. Do đó, bên cạnh hệ thống phân loại bệnh hiện nay thì việc nghiên cứu các dấu hiệu sinh học khác đơn giản hơn, chi phí thấp, dễ thực hiện để tiên lượng cho BN ĐUTX là cần thiết.

Độ phân bố hồng cầu là một thông số đơn giản, không tốn kém, được đo thường quy và tự động, phản ánh mức độ hồng cầu không đồng đều trong máu ngoại vi. RDW cũng đã được chứng minh có liên quan đến mức độ đáp ứng với điều trị, thời gian sống

thêm bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) ở BN ĐUTX [6]. Tuy nhiên, tại Việt Nam, nghiên cứu về mối liên quan của RDW với kết cục lâm sàng ở bệnh ĐUTX còn chưa được quan tâm nhiều. Bên cạnh đó, Bệnh viện Quân y 103 là một trong các bệnh viện tiếp nhận và điều trị chuyên khoa cho nhiều BN ĐUTX. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Nghiên cứu giá trị tiên lượng của chỉ số RDW và mối liên quan của nó với giai đoạn bệnh theo ISS ở BN ĐUTX điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong giai đoạn từ năm 2014 - 2024.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

65 BN được chẩn đoán và điều trị ĐUTX tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2014 - 8/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán ĐUTX; BN ≥ 18 tuổi và đồng ý tham gia nghiên cứu

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN bị bệnh lý ung thư khác kèm theo; BN bị mắc một số bệnh nhiễm trùng khác như bệnh thận cấp tính hoặc mạn tính không phải là biến chứng của ĐUTX, bệnh phổi mãn tính,... ; BN thiếu máu do các nguyên nhân khác như thiếu

máu do suy tủy xương, thiếu máu do tan máu, thiếu máu do bệnh lý huyết sắc tố,...; BN không có đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu, cỡ mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ.

* *Các biến số nghiên cứu và cách xác định*:

RDW: Là thông số biến thiên (%) của thể tích hồng cầu. Được tính theo công thức $RDW = (SD/MCV) \times 100\%$ (standard deviation - SD: Độ lệch chuẩn của thể tích hồng cầu; mean corpuscular volume - MCV: Thể tích trung bình hồng cầu). Giá trị tham chiếu của RDW là 11,0 - 14,0% và trong nghiên cứu của Zhou và CS (2018), giá trị cut-off của RDW là 14% [6]. Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi dựa vào giá trị của RDW để chia 65 BN vào thành 2 nhóm nghiên cứu: Nhóm có $RDW \leq 14\%$ (31 BN) và nhóm $RDW > 14\%$ (34 BN).

Phân loại giai đoạn bệnh theo ISS: Đánh giá đáp ứng điều trị sau một liệu trình điều trị theo tiêu chuẩn của WHO (2008 hoặc 2016) gồm có 3 mức đáp ứng là một phần, hoàn toàn hoặc không đáp ứng. Các xét nghiệm sinh

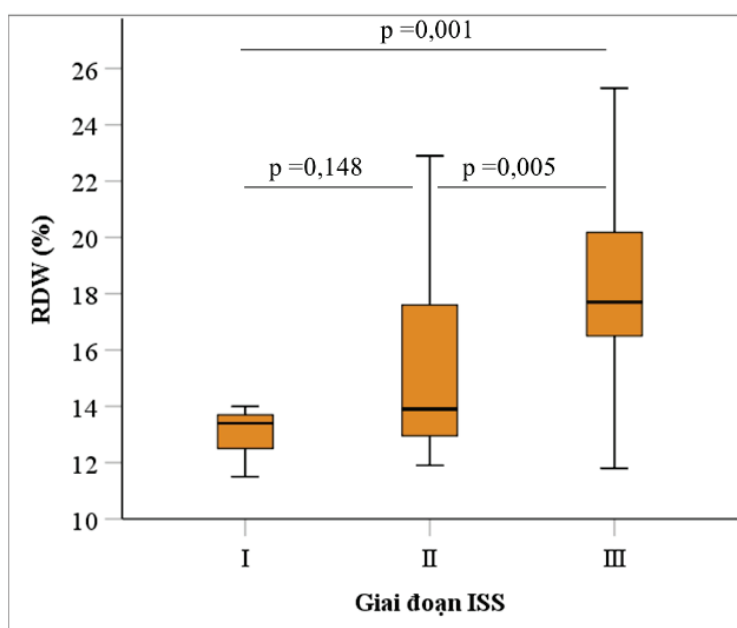
hoá và huyết học được thực hiện tại Bệnh viện Quân y 103. Phân nhóm tuổi, hemoglobin, số lượng tiểu cầu, tỷ lệ plasmo trong tủy xương, nồng độ creatinine, LDH, Ca^{2+} , C-reactive protein, tiêu xương trên hình ảnh X-quang theo Wang và CS (2017) [7]. Xét nghiệm huyết học được thực hiện trên máy SYSMEX XN1000.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân theo các quy định về y đức và được thực hiện nhằm phục vụ cho việc đánh giá và tiên lượng bệnh ĐUTX, không can thiệp trên đối tượng nghiên cứu. Số liệu trong nghiên cứu được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Mối liên quan giữa RDW với giai đoạn bệnh ISS.
(Giá trị p được xác định bằng kiểm định Mann-Whitney)

BN ở giai đoạn ISS III có giá trị trung vị của chỉ số RDW cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn ISS I và ISS II, với các giá trị của p tương ứng lần lượt là $p = 0,001$ và $p = 0,005$; tuy nhiên, giá trị p của hai giai đoạn này không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 1. Mối liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị với chỉ số RDW ở BN đa u tủy xương.

Chỉ tiêu nghiên cứu		RDW $\leq$ 14% (n = 31)	RDW > 14% (n = 34)	χ^2	p
Phương pháp điều trị (%)	Có Bortetomid (n = 21)	12 (57,1%)	9 (42,9%)	1,111	0,292
	Không có Bortetomid (n = 44)	19 (43,2%)	25 (56,8%)		
Đáp ứng điều trị (%)	Không đáp ứng (n = 12)	4 (12,9%)	8 (23,5%)	9,499	0,009
	Đáp ứng hoàn toàn (n = 43)	26 (83,9%)	17 (50,0%)		
	Đáp ứng một phần (n = 10)	1 (3,2%)	9 (26,5%)		

(Giá trị p được xác định bằng kiểm định Chi bình phương)

Không có sự khác biệt về tỷ lệ BN có sử dụng bortetomid và BN không sử dụng bortetomid trong phác đồ hoá trị, với $p > 0,05$. Tuy nhiên, có sự khác biệt về mức độ đáp ứng điều trị giữa nhóm BN có chỉ số RDW $\leq 14\%$ và nhóm BN có chỉ số RDW $> 14\%$, với $p = 0,009$. Ở nhóm RDW $\leq 14\%$, 87,1% BN đáp ứng với điều trị và 12,9% BN không đáp ứng điều trị. Trong khi đó, ở nhóm RDW $> 14\%$, 76,5% BN đáp ứng với điều trị và 23,5% BN không đáp ứng điều trị.

Bảng 2. Sự thay đổi chỉ số RDW trước và sau khi hoá trị theo mức độ đáp ứng điều trị.

Mức độ đáp ứng điều trị	RDW (%), trung vị (25 - 75%)		Z	p
	Trước điều trị	Sau điều trị		
Không đáp ứng	17,3 (13,4 - 23,0)	16,7 (15,5 - 18,0)	-0,314	0,754
Đáp ứng hoàn toàn	13,8 (12,9 - 18,4)	12,7 (11,8 - 14,6)	-5,302	0,0001
Đáp ứng một phần	17,7 (16,3 - 18,9)	14,5 (14,0 - 15,2)	-2,668	0,008

(Giá trị p được xác định bằng kiểm định Wilcoxon)

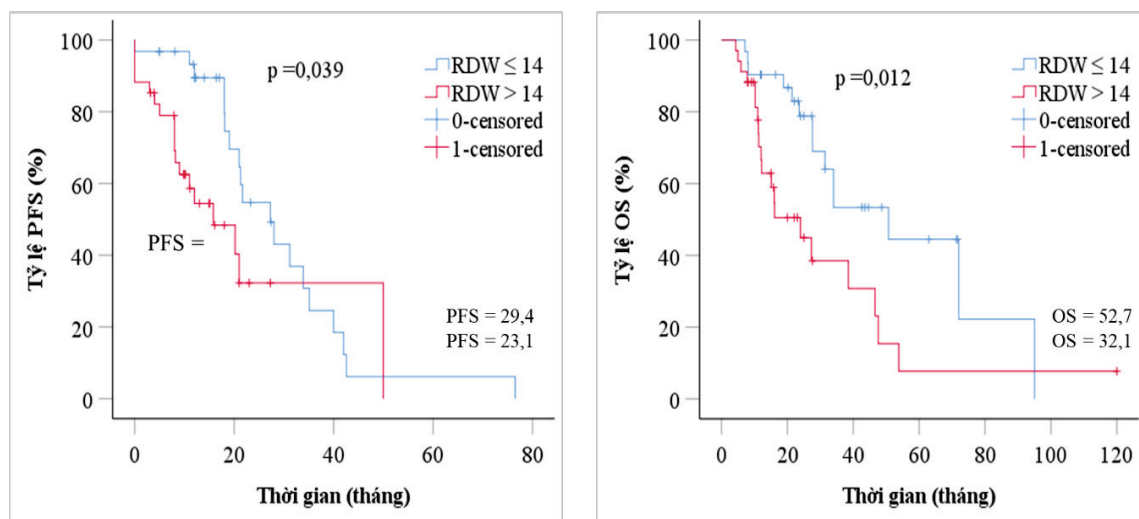
Sau điều trị, chỉ số RDW ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và nhóm đáp ứng một phần giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, với các giá trị của p lần lượt là $p = 0,0001$ và $p = 0,008$. Tuy nhiên, chúng tôi không quan sát thấy sự thay đổi của chỉ số RDW ở nhóm không đáp ứng điều trị, với $p > 0,05$.

Bảng 3. Mối liên quan của một số chỉ số tiên lượng với PFS và OS trong phân tích đa biến.

Chỉ tiêu nghiên cứu	p	PFS HR (95%CI)	p	OS HR (95%CI)
Tuổi < 65	0,246	0,574 (0,225 - 1,465)	0,673	1,207 (0,503 - 2,897)
Giai đoạn ISS III	0,098	1,862 (0,891 - 3,891)	0,668	1,136 (0,634 - 2,036)
LDH < 240 U/L	0,021	0,347 (0,141 - 0,852)	0,249	0,611 (0,264 - 1,413)
Plasmocyte > 30%	0,001	3,897 (1,741 - 8,726)	0,015	2,674 (1,210 - 5,913)
C-reactive protein > 10 mg/L	0,554	1,337 (0,511 - 3,496)	0,493	1,351 (0,571 - 3,197)
HgB < 100 g/L	0,005	3,517 (1,451 - 8,523)	0,040	2,530 (1,045 - 6,128)
Tiêu cầu $\geq 100 \times 10^9$	0,809	0,908 (0,415 - 1,986)	0,745	0,876 (0,395 - 1,944)
Tiêu xương	0,041	2,998 (1,046 - 8,589)	0,818	0,893 (0,342 - 2,334)
$\text{Ca}^{2+} \leq 2,75$ mmol/L	0,237	0,579 (0,234 - 1,432)	0,256	0,588 (0,235 - 1,471)
Creatinine > 177 $\mu\text{mol/L}$	0,001	7,243 (2,307 - 2,736)	0,328	1,583 (0,630 - 3,974)
RDW > 14%	0,030	2,895 (1,111 - 7,547)	0,044	2,402 (1,025 - 5,633)

(Chỉ số HR và giá trị p được xác định bằng mô hình hồi quy Cox)

BN có chỉ số RDW > 14% có nguy cơ tiến triển bệnh tăng 2,895 lần và nguy cơ tử vong tăng 2,402 lần so với BN có chỉ số RDW $\leq 14\%$, với các giá trị của p lần lượt là $p = 0,03$ và $p = 0,044$.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ PFS và OS theo nhóm RDW.

(Sử dụng kiểm định Kaplan-Meier để so sánh PFS và OS theo nhóm RDW)

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 37 BN có biểu hiện tiến triển bệnh và 34 BN tử vong. Phân tích trên các BN này cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS và OS theo nhóm RDW ($> 14\%$; $\leq 14\%$), với các giá trị p lần lượt là $p = 0,039$ và $p = 0,012$. Ở nhóm RDW $\leq 14\%$, giá trị trung bình của PFS = 29,4 tháng và OS = 52,7 tháng, trong khi đó, ở nhóm RDW $> 14\%$, giá trị trung bình của PFS = 23,1 tháng và OS = 32,1 tháng.

BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu đã xác định được giá trị cut-off của chỉ số RDW trong phân tích OS ở BN ĐUTX dao động từ 14 - 18,05% [6, 7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn giá trị cut-off của RDW trong phân tích OS theo Zhou và CS (2018) ở BN ĐUTX là 14%. Phân tích kết quả nghiên cứu trên 65 BN ĐUTX cho thấy chỉ số RDW ở giai đoạn ISS III lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số RDW của BN ở giai đoạn ISS I và ISS II, với các giá trị

p lần lượt là $p = 0,001$ và $p = 0,005$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về chỉ số RDW của BN ở giai đoạn ISS I và ISS II, với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Lee và CS (2014) cho thấy giá trị RDW của BN ở giai đoạn ISS II hoặc ISS III lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị RDW của BN ở giai đoạn ISS I, với $p < 0,001$, nhưng không có sự khác biệt về giá trị RDW của BN ở giai đoạn ISS II và ISS III [5]. Tương tự, theo nghiên cứu của Zhou và CS (2017), có sự khác biệt về giai đoạn bệnh theo ISS của BN ĐUTX theo

nhóm RDW [6]. Như vậy, các kết quả nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa chỉ số RDW với giai đoạn ISS. BN có chỉ số RDW càng cao thì khả năng bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 21/65 BN được điều trị bằng phác đồ có borteromid và không có sự khác biệt về tỷ lệ BN có hoặc không sử dụng borteromid trong phác đồ điều trị giữa nhóm có RDW > 14% và nhóm RDW ≤ 14%. Tương tự, theo Lee và CS (2014), không có sự khác biệt về tỷ lệ BN được điều trị bằng phương pháp điều trị khác nhau theo nhóm RDW [5]. Phân tích mối liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị với chỉ số RDW, chúng tôi nhận thấy BN ĐUTX ở nhóm RDW ≤ 14% đáp ứng với điều trị tốt hơn so với BN ở nhóm RDW > 14%. Tỷ lệ BN được kiểm soát bệnh sau điều trị ở nhóm RDW ≤ 14% là 87,1% (83,9% BN đáp ứng hoàn toàn và 3,2% BN đáp ứng một phần) so với 76,5% BN ở nhóm RDW > 14% (50% BN đáp ứng hoàn toàn và 26,5% BN đáp ứng một phần). Theo dõi chỉ số RDW sau một liệu trình điều trị, chúng tôi nhận thấy ở nhóm BN đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần chỉ số RDW giảm có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sự thay đổi của chỉ số RDW không quan sát thấy ở nhóm BN không đáp ứng với điều trị. Theo

nghiên cứu của Wang và CS (2017), tỷ lệ BN đáp ứng điều trị ở nhóm RDW cao là 88%, thấp hơn so với tỷ lệ BN đáp ứng điều trị ở nhóm RDW thấp (94,5%), $p = 0,019$. Trong đó, tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn ở nhóm RDW cao là 12%, thấp hơn so với tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn ở nhóm RDW thấp (32,2%), $p = 0,006$. Đồng thời, tác giả cũng nhận thấy ở những BN được điều trị bằng phác đồ có borteromib, giá trị RDW ở nhóm đáp ứng hoàn toàn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đáp ứng hoàn toàn, với $p = 0,03$. Tuy nhiên, tác giả không quan sát thấy sự khác biệt về chỉ số RDW ở nhóm đáp ứng hoàn toàn và nhóm không đáp ứng hoàn toàn ở những BN được điều trị bằng phác đồ không có borteromib, với $p = 0,164$ [7]. Tương tự, theo Lee và CS (2014) BN có chỉ số RDW cao trước điều trị có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 13,5%, thấp hơn tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của BN ở nhóm RDW bình thường (36,6%), với $p = 0,005$. [5]. Theo nghiên cứu của Zhou và CS (2018), có sự liên quan giữa mức độ đáp ứng điều trị với chỉ số RDW, tỷ lệ BN đáp ứng điều trị giảm khi chỉ số RDW tăng. Tiến hành theo dõi 24 BN đáp ứng hoàn toàn và sau đó tiến triển trong quá trình điều trị, tác giả nhận thấy giá trị RDW sau điều trị giảm so với trước điều trị và khi bệnh tiến triển thì chỉ số RDW tăng trở lại, sự khác biệt

này có ý nghĩa thống kê, với các giá trị của p tương ứng lần lượt là $p < 0,01$ và $p = 0,01$. Tuy nhiên, xu hướng tương tự không được quan sát thấy ở nhóm RDW bình thường [6]. Phát hiện này cho thấy RDW có thể được sử dụng như một chỉ số đơn giản, dễ xác định để bổ sung, đánh giá đáp ứng điều trị, tái phát hoặc tiến triển của BN ĐUTX có RDW cao trước khi điều trị. Tuy nhiên, cần phải loại trừ một số bệnh lý có thể gây ảnh hưởng đến giá trị RDW như bệnh thận cấp tính và mạn tính, bệnh phổi mãn tính, các bệnh nhiễm trùng nặng, suy tim, ung thư khác...

Giá trị tiên lượng của chỉ số RDW đã được nghiên cứu ở nhiều BN ung thư là yếu tố độc lập đối với tiên lượng ở BN ĐUTX [8, 9]. Theo nghiên cứu của Meng và CS (2017), PFS và OS của BN ĐUTX ở nhóm RDW $> 14\%$ ngắn hơn so với PFS và OS của BN ở nhóm RDW $\leq 14\%$, với các giá trị của p lần lượt là $p = 0,038$ và $p = 0,021$ [8]; nghiên cứu của Lee và CS (2014) cho thấy PFS của BN ở nhóm RDW $> 14,5\%$ là 17 tháng, ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS của BN ở nhóm RDW $\leq 14,5\%$ (PFS = 24,2 tháng), với $p = 0,029$, nhưng không có sự khác biệt về OS theo nhóm RDW, với $p = 0,236$ [5]; nghiên cứu của Zhou và CS (2018) cho thấy có sự khác biệt về PFS của BN ĐUTX theo nhóm RDW cao và RDW thấp, tuy nhiên,

không có sự khác biệt về OS giữa hai nhóm này [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi quan sát thấy PFS của BN ở nhóm RDW $> 14\%$ tại thời điểm chẩn đoán là 23,1 tháng, ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với PFS của BN ở nhóm RDW $\leq 14\%$ (29,4 tháng), với $p = 0,039$. OS của nhóm RDW $> 14\%$ là 32,1 tháng ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với OS của nhóm RDW $\leq 14\%$ (52,7 tháng), với $p = 0,012$. Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy PFS và OS của BN ĐUTX có chỉ số RDW cao tại thời điểm trước khi điều trị thường ngắn hơn so với PFS và OS của BN có chỉ số RDW thấp. Do đó, chỉ số RDW cao có thể được sử dụng để xác định những BN có khả năng gặp phải kết quả lâm sàng bất lợi trong quá trình điều trị.

Tiến hành phân tích đa biến để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng đến sự tiến triển của bệnh và tử vong. Kết quả nghiên cứu chỉ ra chỉ số RDW có liên quan đến PFS và OS. Những BN có chỉ số RDW $> 14\%$ thì nguy cơ tiến triển bệnh tăng 2,895 lần và nguy cơ tử vong tăng 2,402 lần. Tương tự, theo nghiên cứu của Ma và CS (2018), nguy cơ tiến triển bệnh tăng 3,891 lần và nguy cơ tử vong tăng 5,623 lần ở BN ĐUTX có chỉ số RDW $\geq 15,5\%$ [9]. Theo nghiên cứu của Lee và CS (2014), chỉ số RDW $> 14,5\%$ làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh gấp

1,69 lần ở BN ĐUTX và 3,21 lần ở BN ĐUTX có sử dụng thalidomid trong phác đồ hoá trị [5]. Như vậy, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy RDW có liên quan đến sự tiến triển và tử vong của BN ĐUTX. Điều này có thể do ở những BN có chỉ số RDW cao thì có liên quan đến sự gia tăng nồng độ cytokin như interleukin-6 (IL-6), yếu tố hoại tử u (TNF- α) và hepcidin trong máu. TNF α là một yếu tố có khả năng kích hoạt NF- κ B và điều hòa tăng đáng kể quá trình tiết IL-6 (là yếu tố chính trong sự tồn tại và phát triển của tương bào trong tủy xương). Do đó, việc sản xuất quá mức IL-6 sẽ ảnh hưởng tới sự tăng sinh tương bào trong tủy xương. Tăng sinh ác tính tương bào trong tủy xương làm giảm khả năng đáp ứng điều trị, cũng như tiên lượng xấu về PFS và OS ở BN ĐUTX [8, 10]. Bên cạnh đó, RDW là một chỉ số được xác định đơn giản, chi phí thấp, nhanh chóng và chính xác trong xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi ở ngay tại thời điểm chẩn đoán bệnh. Do đó, chỉ số RDW nên được xem xét sử dụng để tiên lượng cho BN ĐUTX.

KẾT LUẬN

Chỉ số RDW có liên quan đến giai đoạn bệnh theo ISS và mức độ đáp ứng điều trị ở BN ĐUTX. RDW cao có thể là chỉ số có ý nghĩa trong việc theo dõi đáp ứng với điều trị ở BN ĐUTX. Chỉ

số RDW > 14% có thể là một trong các yếu tố làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh và giảm thời gian sống còn toàn bộ của BN ĐUTX.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả chân thành cảm ơn Bệnh viện Quân y 103 và các BN đã đồng ý tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 01/2014 - 8/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greipp PR, Miguel JS, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(15):3412-3420.
2. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(26):2863-2869.
3. D'agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma: A European Myeloma Network (EMN) report within the HARMONY project. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(29):3406-3418.
4. González-Calle V, Slack A, Keane N, et al. Evaluation of Revised International Staging System (R-ISS) for transplant-eligible multiple myeloma patients. *Annals of Hematology*. 2018; 97:1453-1462.

5. Lee H, Kong S-Y, Sohn JY, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *BioMed Research International*. 2014; 2014(1):145619.
6. Zhou D, Xu P, Peng M, et al. Pre-treatment red blood cell distribution width provides prognostic information in multiple myeloma. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 481:34-41.
7. Wang J, Xie X, Cheng F, et al. Evaluation of pretreatment red cell distribution width in patients with multiple myeloma. *Cancer Biomarkers*. 2017; 20(3):267-272.
8. Meng S, Ma Z, Lu C, et al. Prognostic value of elevated red blood cell distribution width in Chinese patients with multiple myeloma. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2017; 47(3):282-290.
9. Ma Y, Jin Z, Zhou S, et al. Prognostic significance of the red blood cell distribution width that maintain at high level following completion of first line therapy in mutiple myeloma patients. *Oncotarget*. 2018; 9(11):10118.
10. Atanackovic D, Hildebrandt Y, Templin J, et al. Role of interleukin 16 in multiple myeloma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(13):1005-1020.

NGHIÊN CỨU MỨC ĐỘ KHÁNG KHÁNG SINH
CỦA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PHÂN LẬP ĐƯỢC TỪ BỆNH NHÂN
ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 (2020 - 2022)

Hà Thị Thu Vân^{1*}, Hoàng Xuân Quảng¹, Nguyễn Hùng Cường¹
Nguyễn Lê Vân¹, Nguyễn Văn An¹, Pol Darong², Hak Kimseng²

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và phân tích xu hướng kháng kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) phân lập tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ các loại bệnh phẩm của bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2020 - 2022. Lấy bệnh phẩm, phân lập vi khuẩn theo hướng dẫn của WHO. Thực hiện kháng sinh đồ theo hướng dẫn của Viện các Tiêu chuẩn về Lâm sàng và Xét nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI). Phân tích mức độ kháng kháng sinh, mức độ đa kháng bằng phần mềm Whonet2020; đánh giá xu hướng bằng Cochran-armitage trend test (Z, p). **Kết quả:** Tổng số vi khuẩn *K. pneumoniae* phân lập được là 702 chủng. *K. pneumoniae* kháng > 50% với hầu hết các loại kháng sinh thử nghiệm, bao gồm: SXT (68,9%), NOR (68,77%), CIP (73,53%), CTX (69,97%), CAZ (69,13%), FEP (63,95%), AMC (67,58%). *K. pneumoniae* có xu hướng kháng tăng dần theo thời gian với MEM, IMP, AN (p < 0,05). *K. pneumoniae* kháng IMP từ 53,99% (2020) - 65,57% (2022); MEM từ 56,08% (2020) - 68,38% (2022); AN từ 9,58% (2020) - 29,13% (2022). *K. pneumoniae* có xu hướng làm tăng tỷ lệ MDR; XDR; PDR trong suốt giai đoạn nghiên cứu. Có sự chuyển dịch kiểu vi khuẩn XDR thay thế các vi khuẩn MDR thông thường. **Kết luận:** *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng cao với đa số các kháng sinh thử nghiệm và đang có xu hướng gia tăng tính kháng nhanh chóng. Cần chú ý thực hiện chặt chẽ công tác quản lý và sử dụng kháng sinh với vi khuẩn này.

Từ khóa: *Klebsiella pneumoniae*; Kháng kháng sinh; Vi khuẩn đa kháng (MDR); Vi khuẩn kháng mở rộng (XDR); Vi khuẩn toàn kháng (PDR).

¹Bộ môn - Khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Hà Thị Thu Vân (havan864@gmail.com)

Ngày nhận bài: 29/8/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1000>

**STUDY ON THE ANTIBIOTIC RESISTANCE LEVEL OF
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ISOLATED FROM PATIENTS TREATED
AT MILITARY HOSPITAL 103 (2020 - 2022)**

Abstract

Objectives: To determine the rate and analyze the antibiotic resistance trend of *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) isolated at Military Hospital 103. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on *K. pneumoniae* strains isolated from patients treated at Military Hospital 103 from 2020 to 2022. Specimens were collected, and bacteria were isolated according to WHO guidelines. Antibiotic susceptibility testing according to Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. Analyzing antibiotic resistance and multi-resistance levels using Whonet2020 software; evaluating trends using the Cochran-Armitage trend test (Z, p). The recommended level of statistical significance is $p < 0.05$. **Results:** The total number of *K. pneumoniae* isolated was 702 strains. *K. pneumoniae* is $> 50\%$ resistant to most antibiotics tested, including SXT (68.9%), NOR (68.77%), CIP (73.53%), CTX (69.97%), CAZ (69.13%), FEP (63.95%), and AMC (67.58%). *K. pneumoniae* resistance increased with MEM, IMP, and AN ($p < 0.05$). *K. pneumoniae* resistance to IMP from 53.99% (2020) - 65.57% (2022), MEM 56.08% (2020) to 68.38% (2022), AN 9.58% (2020) - 29.13% (2022). *K. pneumoniae* tended to increase the rate of MDR, XDR, and PDR throughout the study period. There was a shift in the type of XDR bacteria replacing conventional MDR bacteria. **Conclusion:** *K. pneumoniae* has high resistance rates to most tested antibiotics and is rapidly evolving. Attention should be paid to strictly implementing the management and use of antibiotics with this bacteria.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*; Antibiotic resistance; Multi-drug resistance (MDR); Extensive drug resistance (XDR); Pan drug resistance (PDR).

ĐẶT VẤN ĐỀ

K. pneumoniae được biết đến là một trong những căn nguyên gây ra nhiễm trùng bệnh viện điển hình. Vi khuẩn này có thể gây ra nhiều loại nhiễm khuẩn như nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn huyết, áp xe gan và nhiễm khuẩn tiết niệu [1]. Bên cạnh đó, việc tiếp nhận thường xuyên các gene chức năng thông qua các thành phần di động đã làm tăng khả năng kháng thuốc và độc lực của *K. pneumoniae* [2]. Từ khi được phát hiện cho đến nay, *K. pneumoniae* với độc tính và khả năng đa kháng thuốc của nó đã là mối đe dọa trên toàn cầu. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã liệt kê *K. pneumoniae* vào danh sách vi khuẩn kháng thuốc cần ưu tiên nghiên cứu và sản xuất các loại kháng sinh mới để điều trị [3]. Trước thực trạng trên, để xác định tình hình kháng kháng sinh của *K. pneumoniae* tại Bệnh viện Quân y 103, nhằm hỗ trợ cho việc quản lý và chiến lược sử dụng kháng sinh phù hợp, ngăn chặn sự lan tràn của vi khuẩn đa kháng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định tỷ lệ và phân tích xu hướng kháng kháng sinh của K. pneumoniae giai đoạn 2020 - 2022.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Các chủng *K. pneumoniae* phân lập được từ các loại bệnh phẩm của bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian từ ngày 01/01/2020 - 31/12/2022.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Toàn bộ các chủng *K. pneumoniae* phân lập được trong giai đoạn nghiên cứu.

* *Kỹ thuật nghiên cứu:*

Định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ: Định danh vi khuẩn bằng hệ thống tự động Vitek 2 - Compact. Xác định mức độ kháng thuốc của các chủng *K. pneumoniae* trên máy tự động Vitek 2 - Compact, sử dụng chủng chuẩn là *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853. Kết quả được phiên giải theo khuyến cáo của CLSI [4], thực hiện tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103.

* *Xử lý số liệu:* Nhập liệu và xử lý số liệu bằng Microsoft Excel. Phân tích mức độ kháng kháng sinh, mức độ đa kháng bằng phần mềm WHONET 2020; so sánh các tỷ lệ (χ^2 , p); đánh giá

xu hướng bằng Cochran-armitage trend test (Z, p). Mức khác biệt có ý nghĩa thống kê được đề nghị là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức theo Quyết định số 2575/QĐ-HVQY ngày 30/6/2023 và

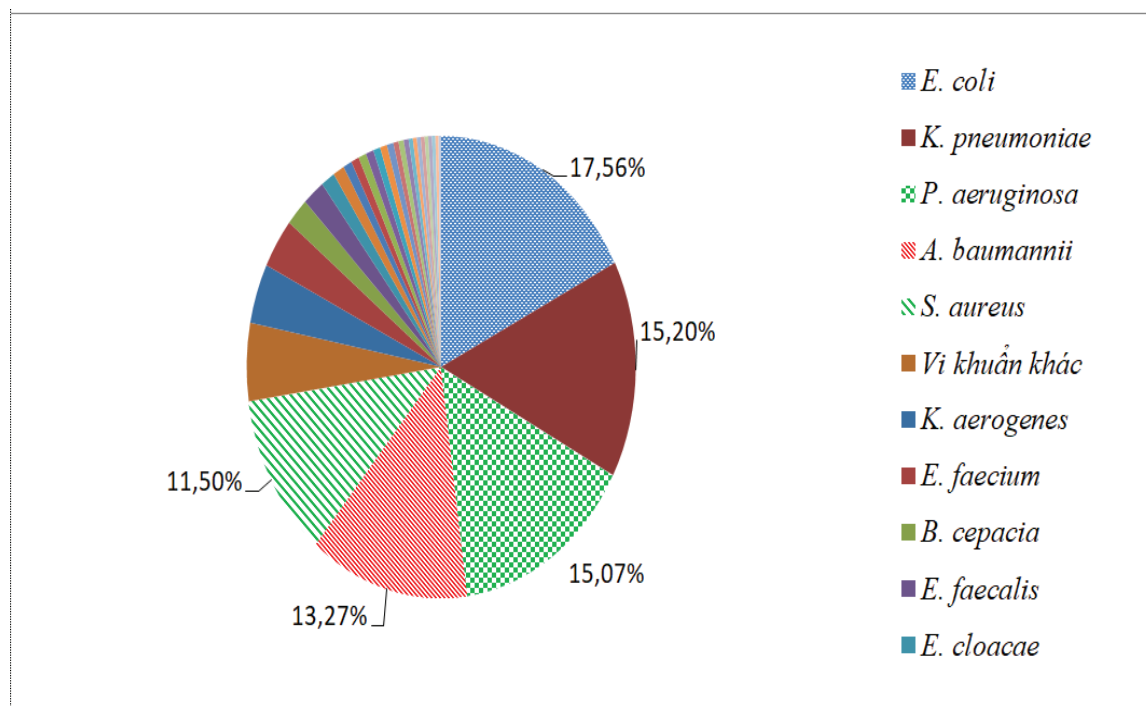
Quyết định giao nhiệm vụ số 3389/QĐ-HVQY ngày 17/8/2023. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm nghiên cứu cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Mức độ kháng kháng sinh của *K. pneumoniae*

* Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được:

Trong giai đoạn 2020 - 2022, tổng cộng phân lập được 4.618 chủng vi khuẩn, trong đó, *K. pneumoniae* là 702 chủng (15,20%) (Hình 1).



Hình 1. Tỷ lệ các vi khuẩn phân lập được tại Bệnh viện Quân y 103 (2020 - 2022).

* *Mức độ kháng kháng sinh của K. pneumoniae theo năm:*

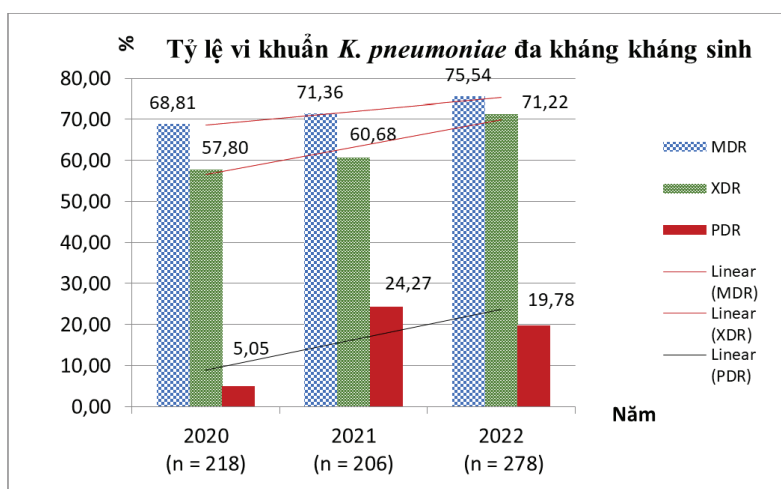
Bảng 1. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *K. pneumoniae* theo năm.

Kháng sinh	2020		2021		2022		Tổng		P
	nR/n	%R	nR/n	%R	nR/n	%R	nR/n	%R	
SXT	139/213	65,25	141/206	68,45	194/272	71,32	474/688	68,90	> 0,05
NOR	137/208	65,86	132/200	66	189/258	73,26	458/666	68,77	> 0,05
CIP	150/213	70,42	146/206	70,87	215/276	77,9	511/695	73,53	> 0,05
GEN	96/213	45,07	102/206	49,51	109/277	39,35	307/696	44,11	> 0,05
AMK	21/213	9,85	60/206	29,13	62/270	22,96	143/689	20,75	< 0,05
MEM	121/218	55,51	120/206	58,25	186/278	66,91	427/702	60,83	< 0,05
IPM	115/218	52,75	116/206	56,25	179/278	64,39	410/702	58,40	< 0,05
FEP	126/213	59,15	123/206	59,71	191/269	70,99	440/688	63,95	> 0,05
CTX	134/208	64,42	139/200	69,5	200/268	74,63	473/676	69,97	> 0,05
CAZ	139/213	65,25	136/200	68	202/277	72,92	477/690	69,13	> 0,05
AMC	130/208	62,5	130/190	68,42	186/262	70,99	446/660	67,58	> 0,05

(SXT: Trimethoprim/sulfamethoxazole; NOR: Norfloxacin; CIP: Ciprofloxacin; GEN: Gentamicin; AMK: Amikacin; MEM: Meropenem; IPM: Imipenem; FEP: Cefepime; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; AMC: Amoxicillin/clavulanic acid; AMP: Ampicillin; n: Số chủng được thử nghiệm; nR: Số chủng kháng)

K. pneumoniae có tỷ lệ kháng cao với hầu hết các các nhóm kháng sinh như quinolones, cephalosporin thế hệ 3 trong đó ciprofloxacin, cefotaxime, ceftazidime có tỷ lệ kháng lần lượt là 73,53%, 69,97% và 69,13%. Với các kháng sinh nhóm carbapenem (meropenem; imipenem), *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng từ khoảng 20 - 60% và có xu hướng tăng dần theo thời gian ($p < 0,05$). *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng với amikacin dao động từ 9,58 - 29,13% (Bảng 1).

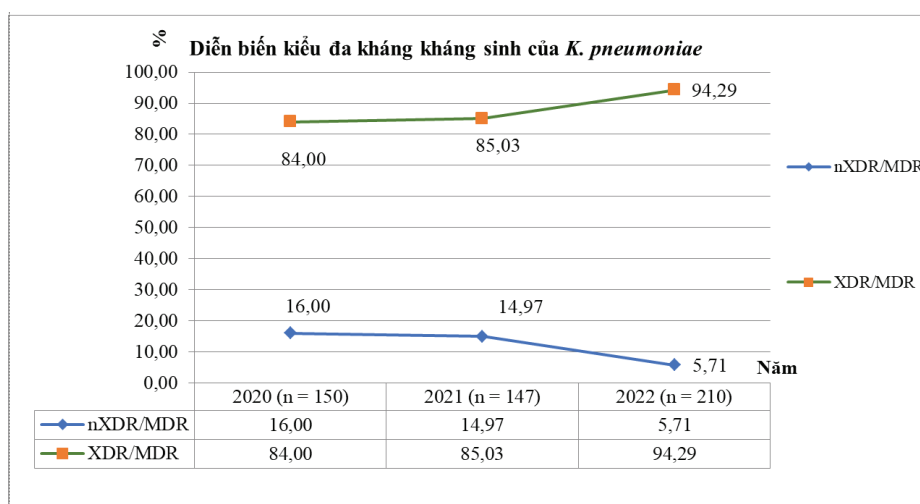
* *Mức độ đa kháng kháng sinh của K. pneumoniae:*



Hình 2. Tỷ lệ đa kháng kháng sinh của *K. pneumoniae*.
(MDR: Vi khuẩn đa kháng; XDR: Vi khuẩn kháng mở rộng;
PDR: Vi khuẩn toàn kháng)

K. pneumoniae có xu hướng tăng tỷ lệ vi khuẩn đa kháng kháng sinh, kháng mở rộng và toàn kháng. Tỷ lệ MDR cao, từ 68,81% (2020) - 75,54% (2022). Tỷ lệ vi khuẩn kháng mở rộng (XDR) từ 57,80% (2020) - 71,22% (2022). Tỷ lệ vi khuẩn toàn kháng (PDR) tăng từ 5,05% (2020) - 19,78% (2022) ($p < 0,05$; $Z > 0$) (Hình 2).

* *Diễn biến kiểu đa kháng kháng sinh của K. pneumoniae:*



Hình 3. Diễn biến kiểu đa kháng kháng sinh của *K. pneumoniae*.
(XDR/MDR: Vi khuẩn đa kháng có kháng mở rộng;
nXDR/MDR: Vi khuẩn đa kháng không kháng mở rộng)

K. pneumoniae có tỷ lệ vi khuẩn kháng mở rộng trong số các vi khuẩn đa kháng (XDR/MDR) cao và có xu hướng tăng theo thời gian. Tỷ lệ này tăng trong suốt giai đoạn nghiên cứu, từ 84,00% (2020) - 94,29% (2022) (Hình 3).

BÀN LUẬN

Nhiễm khuẩn bệnh viện luôn là thách thức và mối lo ngại trong điều trị, đặc biệt là ngày càng gia tăng các chủng đa kháng thuốc, toàn kháng. Trong các tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện, *K. pneumoniae* luôn được nhắc đến với vai trò là những tác nhân quan trọng bởi khả năng tồn tại trong môi trường bệnh viện và khả năng kháng lại kháng sinh của chúng [5]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, trong số các căn nguyên phân lập được, *K. pneumoniae* đứng thứ 2, sau *E. coli* (Hình 1). Kết quả này phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu tại các giai đoạn và địa điểm khác nhau ở Việt Nam cũng như trên thế giới [6, 7].

Sự ra đời của kháng sinh đã mang lại thành tựu to lớn trong việc điều trị các bệnh nhiễm trùng, tuy nhiên, chỉ một thời gian ngắn sau khi kháng sinh được đưa vào sử dụng, vi khuẩn đã có thể kháng lại các kháng sinh này. Các nghiên cứu cho thấy càng sử dụng

nhiều kháng sinh, chúng càng nhanh bị kháng thuốc. Trong cuộc chạy đua giữa việc tìm ra một loại kháng sinh mới và tốc độ gia tăng khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn, có thể thấy vi khuẩn luôn chiếm thế chủ động. Áp lực chọn lọc tự nhiên và cuộc đấu tranh sinh tồn giữa các vi khuẩn đã giúp chúng có khả năng kháng thuốc kháng sinh. Hơn nữa, việc phối hợp nhiều kháng sinh trong điều trị dẫn đến vi khuẩn kháng đa thuốc [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng cao với hầu hết các nhóm kháng sinh được thử nghiệm. Trong đó phải kể đến các kháng sinh nhóm carbapenem, vi khuẩn có tỷ lệ kháng từ 52,75 - 69,91% và có xu hướng kháng tăng theo thời gian (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra, *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao là MDR (68,81 - 75,54%), XDR (57,80 - 71,22%), PDR (5,05 - 24,27%) (Hình 2). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ với *K. pneumoniae* kháng nhiều loại kháng sinh với tỷ lệ kháng kháng sinh cao (ampicillin là 99,4%, cephalosporins từ 61,2 - 76,5%, piperacilin/tazobactam là 52,2%, ciprofloxacin là 69,9%, carbapenems từ 43,2 - 49,0%) và tỷ lệ chủng *K. pneumoniae* đa kháng thuốc trong nghiên cứu này là 75,7% [9].

K. pneumoniae phân lập được trong nghiên cứu của chúng tôi có mức độ kháng kháng sinh cao hơn so với kết quả nghiên cứu tại Mexico (2018). Tuy nhiên, *K. pneumoniae* trong nghiên cứu tại Mexico kháng carbapenem với tỷ lệ 12,5% và tỷ lệ vi khuẩn đa kháng là 22,6% cũng là những con số đáng báo động [10].

Tình trạng vi khuẩn *K. pneumoniae* có tỷ lệ đa kháng, kháng mở rộng, toàn kháng cao, đặc biệt vi khuẩn này đang tăng tính kháng với các kháng sinh nhóm carbapenem trong khi nhóm kháng sinh này (là nhóm kháng sinh dự trữ), được ưu tiên để điều trị các chủng đa kháng. Điều này gây khó khăn cho bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh trong điều trị.

KẾT LUẬN

Trong giai đoạn 2020 - 2022, *K. pneumoniae* phân lập được với tỷ lệ cao (15,20% trong tổng số vi khuẩn phân lập được). *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng cao > 50% với hầu hết các loại kháng sinh thử nghiệm như các kháng sinh nhóm quinolon; cephalosporin; trimethoprim/sulfamethoxazole. Với các kháng sinh carbapenem, vi khuẩn kháng meropenem và imipenem với tỷ lệ lần lượt là 61,69% và 59,25%, xu hướng tăng dần tính kháng theo thời gian ($p < 0,05$; $Z > 0$). *K. pneumoniae*

có tỷ lệ kháng thấp hơn với các kháng sinh nhóm aminoglycosid (tỷ lệ kháng gentamicin là 44,11%; kháng amikacin là 20,75%). *K. pneumoniae* MDR (68,81 - 75,54%), XDR (57,80 - 71,22%), PDR (5,05 - 24,27%), có gia tăng tỷ lệ MDR, XDR, PDR trong giai đoạn nghiên cứu.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Học viện Quân y, Ban giám đốc Bệnh viện Quân y 103, tập thể Bộ môn khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103 đã tạo điều kiện, giúp đỡ để chúng tôi nghiên cứu, hoàn thành nhiệm vụ được giao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu W, Chen G, Dou K, et al. Eugenol eliminates carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* via reactive oxygen species mechanism. *Front Microbiol.* 2023; 14,1090787.
2. Ai M, Pu B, Wang Y, et al. A Plasmid with conserved phage genes helps *Klebsiella pneumoniae* defend against the invasion of transferable DNA elements at the cost of reduced virulence. *Front Microbiol.* 2022; 13, 827545.
3. WHO. Bacterial priority pathogens List. 2024.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.* 2021.

5. Pertics BZ, Kovacs T, Schneider G. Characterization of a lytic bacteriophage and demonstration of its combined lytic effect with a K2 depolymerase on the Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Strain 52145. *Microorganisms*. 2023; 11(3).
6. Vu TVD, Choisy M, Do TTN, et al. Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016-2017. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021; 10(1)78.
7. Haque M, Sartelli M, McKimm J, et al. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resist*. 2018; 11:2321-2333.
8. Tanvir U, Arka C, Ameer K, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*. 2021; 14:1750 -1766.
9. Nguyễn Chí Nguyễn, Trần Đỗ Hùng, Phạm Thị Ngọc Nga và CS. Tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cần Thơ và Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2021 - 2022. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 517(2).
10. Garza-González E, Morfín-Otero R. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PloS One*. 2019; 14(3):e0209865.

NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG CỦA HUYẾT TƯƠNG GIÀU TIỂU CẦU
TỪ MÁU CUỐNG Rốn ĐẾN TĂNG SINH VÀ
DI CƯ NGUYÊN BÀO SỢI DA

Ngô Minh Đức^{1,2}, Chu Anh Tuấn², Đỗ Xuân Hai¹, Đinh Văn Hân²
Nguyễn Thị Hương², Nguyễn Văn Phòng³, Kheng Monysoksonvann⁴*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá ảnh hưởng của huyết tương giàu tiểu cầu (platelet-rich plasma - PRP) máu cuống rốn (MCR) của người với nồng độ khác nhau đến hình thái, sự tăng sinh và di cư của nguyên bào sợi (NBS) da người. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu trên 6 mẫu MCR khoẻ mạnh được tách chiết PRP bằng bộ New-PRP Pro kit GeneWorld V.10. PRP với các nồng độ 5%, 10%, 15% và 20% được đưa vào môi trường nuôi cấy; đánh giá hình thái, sự tăng sinh và di cư của NBS da người. **Kết quả:** PRP ở các nồng độ đều kích thích tăng sinh và di cư NBS tốt hơn nhóm chứng, với hình thái NBS bình thường, khoẻ, ở nồng độ 15% là tốt nhất; ở nồng độ 20%, tế bào (TB) có tăng sinh, di cư nhiều hơn nhóm nghiên cứu nhưng có hiện tượng TB già, chết. **Kết luận:** Trong *in vitro*, huyết tương giàu tiểu cầu từ MCR có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư của NBS da người.

Từ khoá: Huyết tương giàu tiểu cầu; Máu cuống rốn; Tăng sinh; Di cư; Nguyên bào sợi.

STUDY ON THE EFFECT OF UMBILICAL CORD BLOOD
PLATELET-RICH PLASMA ON THE PROLIFERATION AND
MIGRATION OF SKIN FIBROBLASTS

Abstract

Objectives: To evaluate the effects of human umbilical cord blood platelet-rich plasma (PRP) at different concentrations on the morphology, proliferation, and migration

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y

³Bệnh viện Quốc tế Sản Nhi Hải Phòng

⁴Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Ngô Minh Đức (yducqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 05/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1030>

of human skin fibroblasts. **Methods:** A prospective study was conducted using 6 healthy umbilical cord blood samples with PRP extracted using the New-PRP Pro kit GeneWorld V.10. PRP at concentrations of 5%, 10%, 15%, and 20% was added to the culture medium and evaluated the morphology, proliferation, and migration of human skin fibroblasts. **Results:** PRP at all concentrations stimulated fibroblast proliferation and migration better than the control group, with normal, healthy fibroblast morphology, the concentration of 15% was the most effective; at a concentration of 20%, cells showed increased proliferation and migration compared to the study group, but there was also a phenomenon of cell aging and death. **Conclusion:** *In vitro*, PRP from umbilical cord blood stimulates proliferation and migration of human dermal fibroblasts.

Keywords: Platelet-rich plasma; Umbilical cord blood; Proliferation; Migration; Fibroblast.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiểu cầu kích hoạt tiết ra các yếu tố tăng trưởng giúp bắt đầu quá trình liền vết thương sinh lý, bao gồm yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (Platelet-derived growth factor - PDGF), yếu tố tăng trưởng biến đổi - beta (Transforming growth factor beta - TGF- β), yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (Insulin-like growth factor - IGF-1), yếu tố tăng trưởng biểu bì (Epidermal growth factor - EGF) và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor - VEGF), cũng như các thành phần huyết tương fibrin, fibronectin và vitronectin [1]. PRP được ứng dụng rộng rãi trong điều trị vết thương mạn tính thông qua sửa chữa nhiều loại tế bào, trong đó có NBS [2]. Những vết thương mạn tính, lâu liền thường xuất

hiện trên cơ địa bệnh nhân có bệnh lý kèm theo; việc áp dụng PRP tự thân có nhiều ưu điểm nhưng trên những bệnh nhân này lại gặp khó khăn trong ứng dụng. PRP từ MCR người là nguồn máu với nhiều ưu điểm như sẵn có, quy trình thu hồi, tách chiết không quá phức tạp, chứa hàm lượng các yếu tố tăng trưởng (GF) cao. Để xác định vai trò của PRP MCR trong liền vết thương, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự tăng sinh và di cư của NBS da người.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

6 mẫu MCR ngay sau sinh từ thai phụ khỏe mạnh.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Sản phụ không có các bệnh lý kèm theo như bệnh bẩm sinh, bệnh lao, bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh tâm thần, được sàng lọc HIV, HBV, HCV có kết quả âm tính, độ tuổi 20 - 45; sản phụ không có tiền sử các bệnh lý về sản khoa, không có các tai biến sản khoa. Tuổi thai từ > 36 tuần; sinh trước 24 giờ tính từ lúc vỡ ối; cân nặng của trẻ sơ sinh $\geq 2,800\text{g}$.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Lấy MCR tại Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Quân y 103; nghiên cứu *in vitro*

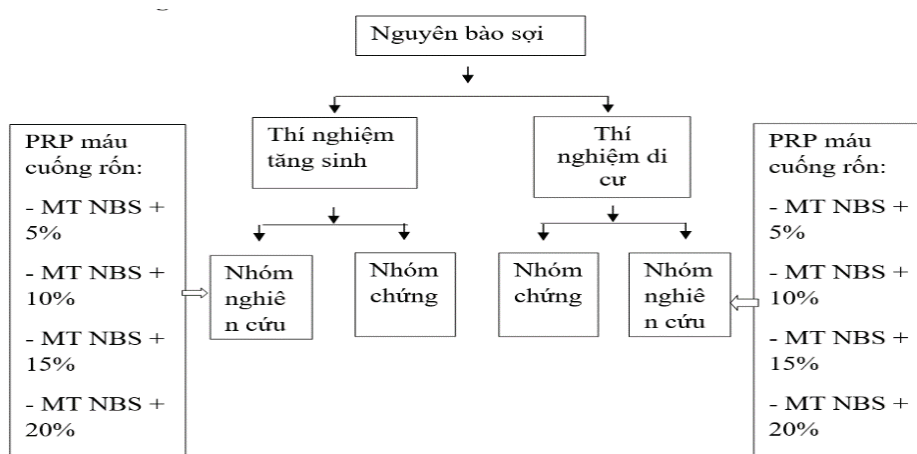
tại Labo nghiên cứu thuộc Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác, Học viện Quân y. Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2023 - 12/2023.

2. Nguyên vật liệu, trang thiết bị

Phòng sạch nuôi cấy TB tiêu chuẩn, đầy đủ các trang thiết bị, hoá chất. Bộ dụng cụ tách chiết PRP: Bộ kit New-PRP Pro kit GeneWorld (bộ kit tách chiết PRP đạt chuẩn được Bộ Y tế cấp phép); NBS da người (Dermal Fibroblasts; Normal, Human, Adult, Code 'PCS-201-012' hãng ATCC sản xuất).

3. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu thuận tiện.



Hình 1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.

* *Tăng sinh nhân rộng NBS:* Mẫu NBS sau khi được bảo quản lạnh sâu sẽ được rã đông, nuôi cấy, nhân rộng số lượng NBS bằng quy trình cấy chuyển dùng Trypsin/EDTA với số lượng 0,1 mL/cm². Cấy chuyển đạt mật độ 5.000 TB/cm² và sử dụng vào nội dung nghiên cứu.

* *Xác định số lượng, tỷ lệ sống và chất lượng của TB:*

Đếm số lượng TB trong buồng đếm Neubauer, nhuộm Trypan Blue: Đếm số lượng TB dưới kính hiển vi trên đơn vị diện tích bằng 1mm^2 , tại trung tâm và 4 góc (5 khu vực) trong buồng đếm Neubauer, sau đó chia 5. Số lượng TB được tính theo công thức: $C = n/v$. Trong đó, n: Số lượng TB đã đếm được trong buồng đếm; v: Thể tích đếm (mL); C: Nồng độ TB (TB/mL). Trong buồng đếm Neubaeur có thể tích $0,1\text{mm}^3 = 1.10^{-4} \text{ mL}$ do đó, công thức tính là: $C = n \times 10^4/\text{mL}$.

Xác định tỷ lệ sống của fibroblasts nuôi cấy: Nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp nhuộm xanh trypan của Kaltenbach và CS (1958) [3]. Thu hỗn dịch TB trong chai nuôi cấy bằng quá trình sử dụng trypsin và ly tâm. Trộn lẫn 1mL giọt hỗn dịch TB với 1mL giọt xanh trypan 0,4%. Đưa hỗn dịch TB và xanh trypan đã trộn lẫn vào buồng đếm, đếm tổng số TB và số TB bắt màu xanh (TB chết). Tỷ lệ TB chết có trong mẫu được xác định như sau: Tỷ lệ TB chết (%) = $(\text{Số TB chết}/\text{Tổng số TB}) \times 100\%$.

Đánh giá chất lượng TB: Theo dõi hình dạng TB, tình trạng bào tương và nhân TB bằng cách soi TB trên kính

hiển vi đảo ngược (TB sống), kính hiển vi quang học (tiêu bản nhuộm Giemsa) ở độ phóng đại 40 - 400X.

TB NBS bình thường: TB dạng hình thoi, hình sao, các TB nằm sát nhau, phát triển hình cuộn xoắn. Bào tương trải dài về 2 cực TB, không có không bào. Nhân hình tròn, bắt màu Giemsa đậm, không có hình nhân quái, nhân chia. Trạng thái già của TB (senescence): TB thuôn dài, mất hình dạng đặc trưng là hình sao. Quần thể TB thưa thớt, không mọc hình cuộn xoắn mặc dù thay môi trường nhiều lần. Số lượng TB giảm dần, có nhiều mảnh vỡ của TB, bào tương có chứa các không bào.

* *Đánh giá sự tăng sinh của NBS nuôi cấy:*

Bước 1. Cấy NBS mật độ $5.000/\text{cm}^2$ vào đĩa nuôi cấy 6 giếng trong môi trường tăng trưởng của NBS là DMEM có 10%FBS, 1% AB trong 24 giờ để các TB kết dính vào bề mặt nuôi cấy.

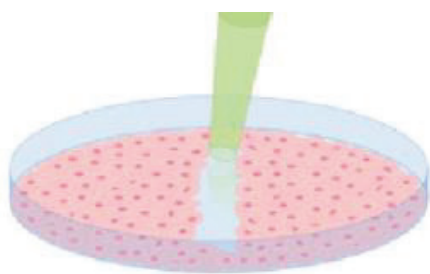
Bước 2. Chia thí nghiệm làm 2 nhóm: Nhóm I (nhóm chứng thay môi trường tăng trưởng của NBS); nhóm II (nhóm nghiên cứu lần lượt thay các môi trường có bổ sung PRP MCR) lần lượt là: MT NBS + PRP 5%; MT NBS + PRP 10%; MT NBS + PRP 15% và MT NBS + PRP 20%. 24 giờ sau khi các TB bám dính vào bề mặt nuôi cấy, hút bỏ môi trường tăng trưởng NBS.

Sau đó, thay các môi trường tăng trưởng NBS vào nhóm chứng và môi trường có bổ sung PRP MCR vào nhóm nghiên cứu.

Bước 3. Hàng ngày thay môi trường nghiên cứu. Sau 72 giờ, tiến hành thu hoạch TB bằng quy trình trypsin, đếm số lượng TB và đánh giá tỷ lệ sống chết của TB.

** Đánh giá sự di cư của NBS nuôi cấy tại vết thương:*

Bước 1. Cấy NBS mật độ 5.000/cm² vào đĩa nuôi cấy 6 giếng trong môi trường tăng trưởng của NBS là DMEM có 10%FBS, 1% AB trong cho đến khi đạt độ che phủ khảng 80% đĩa nuôi cấy. Dùng đầu pipet 5mL vô trùng tạo một vết thương thực nghiệm trên đĩa nuôi cấy.



Hình 2. Hình ảnh tạo vết thương *in vitro*.

Bước 2. Chia thí nghiệm làm 2 nhóm: Nhóm I (nhóm chứng thay môi trường tăng trưởng của NBS), nhóm II (nhóm nghiên cứu lần lượt thay các môi trường có bổ sung PRP MCR) lần

lượt là: MT NBS + PRP 5%; MT NBS + PRP 10%; MT NBS + PRP 15% và MT NBS + PRP 20%. 24 giờ sau khi các TB bám dính vào bề mặt nuôi cấy thì hút bỏ môi trường tăng trưởng NBS. Sau đó, thay các môi trường tăng trưởng NBS vào nhóm chứng và môi trường có bổ sung PRP MCR vào nhóm nghiên cứu.

Bước 3. Hình ảnh khu vực vết thương được chụp sau mỗi 24 giờ bằng kính hiển vi đối pha. Từ đó, đánh giá hình ảnh vết thương khép kín dần. Thay môi trường nghiên cứu sau mỗi 24 giờ cho đến khi các vết thương lành thì kết thúc thí nghiệm.

** Xử lý số liệu:* Các kết quả nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các số liệu được thể hiện dưới dạng giá trị $\bar{X} \pm SD$. Giá trị p có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu được thông qua Tiểu ban chuyên môn đánh giá theo Quyết định số 4692/QĐ-HĐTSSDH ngày 18/11/2022, được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Quân y 103 (chứng nhận số 14/CNChT-HĐĐĐ ngày 06/01/2023). Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

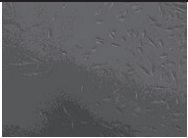
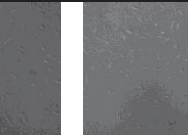
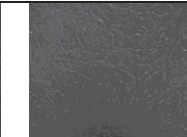
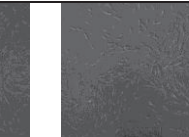
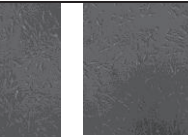
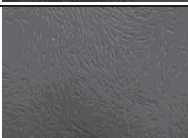
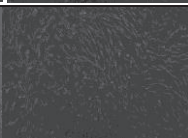
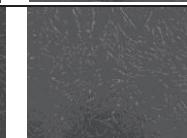
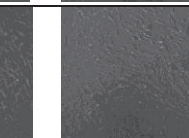
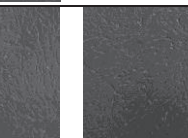
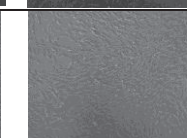
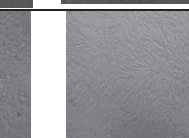
1. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự tăng sinh của NBS

Bảng 1. Số lượng trung bình NBS trên vi trường đánh giá tăng sinh của TB.

Mẫu PRP	Nhóm chứng (1)	Môi trường nuôi cấy với các nồng độ PRP			
		PRP 5% (2)	PRP 10% (3)	PRP 15% (4)	PRP 20% (5)
PRP1	5,7	6,1	6,7	7,5`	6,6 (0,4% TB chết)
PRP2	5,8	7,4	7,8	7,4	7,3
PRP3	6,2	6,5	7,2	7,4	7,6 (1,25% TB chết)
PRP4	6,3	6,9	7,8	7,9 (0,3% TB chết)	7,7 (0,4% TB chết)
PRP5	6,4	7,5	7,2	7,9	7,5
PRP6	6,5	7,6	7,0	7,8	7,6
Trung bình	6,15 ± 0,33	7 ± 0,61	7,28 ± 0,44	7,65 ± 0,24	7,38 ± 0,41
		P _{1,2} = 0,009	P _{2,3} = 0,298	P _{3,4} = 0,123 P _{2,4} = 0,03	p _{4,5} = 0,135

(Đơn vị tính: x 10⁴/mL)

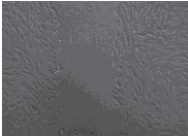
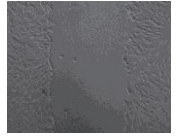
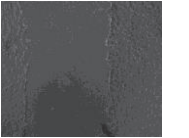
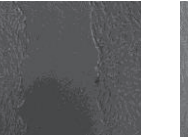
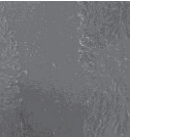
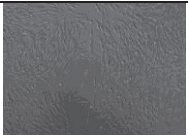
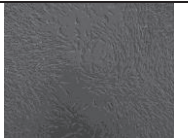
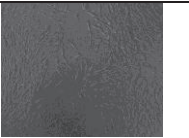
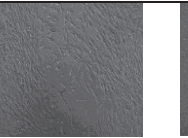
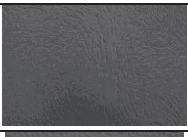
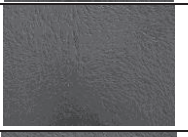
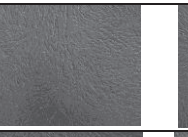
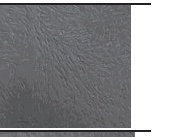
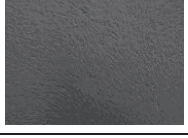
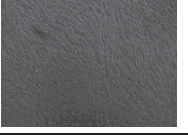
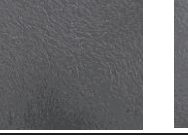
Ở môi trường PRP MCR có nồng độ 5%, 10%, 15% thấy NBS tăng sinh tốt, ở nồng độ 15% là tốt nhất; ở nồng độ 20%, TB có tăng sinh, số lượng TB sau trypsin cao hơn nhóm nghiên cứu nhưng có hiện tượng TB chết.

Ngày	Nhóm chứng	PRP 5%	PRP 10%	PRP 15%	PRP 20%
N0					
N1					
N2					
N3					

Hình 3. Hình ảnh kết quả đánh giá ảnh hưởng PRP MCR lên sự tăng sinh của NBS da.

Môi trường nuôi cấy có PRP MCR, NBS phát triển đều, hình thái TB non. Ở nồng độ PRP 20% vào môi trường nuôi cấy có hiện tượng NBS bị già hóa, có hiện tượng TB chết nổi lên.

2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự di cư của NBS

Ngày	Nhóm chứng	PRP 5%	PRP 10%	PRP 15%	PRP 20%
N0					
N1					
N2					
N3					

Hình 4. Hình ảnh kết quả nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của PRP MCR đến sự di cư của NBS.

Nguyên bào sợi sau 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ có hiện tượng di cư che kín vết thương ở cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu. Sau 24 giờ, 48 giờ, ở PRP 15% có hiện tượng che kín vết thương sớm hơn các nhóm khác. Ở nồng độ PRP 20% vào môi trường nuôi cấy có hiện tượng NBS bị già hóa, có hiện tượng TB chết nổi lên.

BÀN LUẬN

Nguyên bào sợi được kích thích bởi các yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu và đóng vai trò quan trọng trong tất cả giai đoạn liền vết thương. Chúng điều phối toàn bộ quá trình sửa chữa bằng cách tạo ra một số phân tử điều hòa và liên kết TB khác có liên quan đến cơ chế chữa lành. Trong giai đoạn viêm, các NBS giúp tăng cường đáp ứng miễn dịch tại chỗ và kích hoạt các TB miễn dịch theo nhiều cách. NBS cũng rất quan trọng trong giai đoạn tăng sinh, được điều hòa bởi các chất trung gian gây viêm như C5a, fibronectin, PDGF, yếu tố tăng trưởng NBS (Fibroblast growth factor - FGF) và TGF- β , các NBS tăng sinh và góp phần tạo mạch cũng như hình thành mô hạt bằng cách tiết ra các phân tử tạo mạch, bao gồm VEGF, FGF, angiopoietin 1 (Ang-1) và Thrombospondin (TSP). Trong giai đoạn cuối cùng của quá trình liền vết thương, NBS còn có vai trò co rút vết thương.

Sử dụng PRP trong điều trị liền vết thương do thấy được vai trò của các yếu tố tăng trưởng (Growth factor - GF) giúp liền vết thương với nhiều cơ chế, trong đó có kích thích NBS. Các nghiên cứu trong nước chỉ ra PRP tự thân có hiệu quả làm giảm quá trình viêm, tăng sinh mạch máu và NBS, từ đó, tái cấu trúc lại chất nền ngoại bào tại chỗ vết thương mạn tính [4, 5]. Vì số lượng tiểu cầu thay đổi tùy theo các kit tách chiết PRP khác nhau, nghiên cứu của Kim và CS cho thấy khả năng kích hoạt tăng sinh NBS cao hơn khi sử dụng 5% PRP, khi so sánh với sử dụng 0% (đối chứng) và 10% PRP [6]. Nghiên cứu của LJ Xian chỉ ra PRP 10% thúc đẩy quá trình tái tạo vết thương, PRP 20% giúp tăng cường tình trạng viêm và lắng đọng collagen [7].

Hiện nay, nghiên cứu về PRP MCR chưa nhiều, một số nghiên cứu sử dụng PRP từ máu người cho khỏe mạnh. Các nghiên cứu về PRP MCR và PRP máu ngoại vi chỉ ra PRP trong MCR chứa hàm lượng PDGF-AB/BB và FGF-2 cao hơn đáng kể và có tác dụng tăng sinh các TB gốc trung mô. PRP được tạo ra từ MCR cũng chứa lượng VEGF lớn hơn, một GF quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình hình thành mạch và tân mạch. Ngược lại, PRP có nguồn gốc từ máu ngoại vi của người trưởng thành chứa nhiều yếu tố 1 (Stromal cell-derived factor-1 - SDF-1)

có nguồn gốc từ TB mô đệm (SDF-1), có tác dụng kích thích hóa hướng động của TB gốc trung mô [8].

Nghiên cứu của E Anitua và CS với tỷ lệ cô đặc PRP tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, mức độ làm giàu tiểu cầu trung bình lần lượt đạt 2,4 lần và 2 lần ở các nhóm 18 - 35 tuổi và > 50 tuổi, mức độ tăng sinh và di cư NBS da phụ thuộc vào nồng độ PRP và cao nhất ở nồng độ 20% [9]. SS Hashemi và CS bằng phương thức chuẩn bị PRP của mình, đã so sánh PRP từ máu dây rốn và máu ngoại vi thấy tất cả nồng độ PRP MCR đều có tác dụng tăng sinh NBS da, tăng cao hơn ở nồng độ 10% và 20%, giảm hơn ở nồng độ 5% và 50% [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả nồng độ PRP đều có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư NBS da tương tự như tác dụng của PRP máu ngoại vi người khỏe mạnh đã được nghiên cứu. Về hình thái TB, TB phát triển bình thường, TB dạng hình thoi, hình sao, các TB nằm sát nhau, phát triển hình cuộn xoắn. Bào tương trải dài về 2 cực TB, không có không bào. Nhân hình tròn, bắt màu Giemsa đậm, không có hình nhân quái, nhân chia. Về số lượng TB, các nồng độ khác nhau của PRP đều có số lượng TB NBS non nhiều hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). PRP ở nồng độ 5%, 10%, 15% và 20% đều kích thích tăng sinh NBS hơn nhóm chứng ($p < 0,05$), sự kích thích NBS

tăng dần theo nồng độ từ 5 - 15%, ở 15% là kích thích tăng số lượng NBS cao nhất. Đến nồng độ cao hơn, từ 20% thấy có hiện tượng TB già và chết, có thể đây là hiện tượng nồng độ PRP cao, độ pH thay đổi, nồng độ yếu tố tăng trưởng cao có thể cũng gây ức chế các hoạt động tăng sinh TB. Mẫu nghiên cứu PRP 20% với nồng độ các yếu tố tăng trưởng tiêu biểu là EGF và VEGF cao hơn ngưỡng tối ưu của sự phát triển NBS sử dụng dẫn tới ảnh hưởng đến khả năng tăng sinh của NBS. PRP MCR ở các nồng độ có tính an toàn với NBS, ở nồng độ 20% xảy ra hiện tượng TB chết, nhưng tỷ lệ thấp; các tỷ lệ PRP thấp hơn thì an toàn cao hơn, không có hiện tượng NBS chết.

Như vậy, trong trường hợp không có sẵn PRP tự thân, PRP từ MCR có thể được sử dụng với kỳ vọng tạo ra tác dụng tương tự hoặc tốt hơn đối với sự tăng sinh và di chuyển TB cần thiết và an toàn trong quá trình liền vết thương.

KẾT LUẬN

Trong *in vitro*, huyết tương giàu tiểu cầu từ MCR có tác dụng kích thích tăng sinh và di cư của NBS da người.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Bộ môn - Khoa Phụ sản, Bệnh viện Quân y 103, Khoa Cận lâm sàng, Khoa Labo nghiên cứu, ứng dụng trong điều trị vết thương, bỏng, Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác,

cán bộ nhân viên các cơ quan đơn vị và các đối tượng tham gia nghiên cứu đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi lấy số liệu và hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Setiawati EMJIJoT and Disease I. Natural growth factor: Platelet rich plasma stimulates proliferation of fibroblast cell culture. 2010; 1(2):102-104.

2. Bainbridge PJJowc. Wound healing and the role of fibroblasts. 2013; 22(8).

3. Kaltenbach J, Kaltenbach MH and Lyons WJECR. Nigrosin as a dye for differentiating live and dead ascites cells. 1958; 15(1):112-117.

4. Nguyễn Tiến Dũng và Nguyễn Ngọc Tuấn. Nghiên cứu biến đổi hóa mô miễn dịch tại chỗ vết thương mạn tính được điều trị bằng huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*. 2022; (3):74-81.

5. Phạm Minh Quyết, Nguyễn Tiến Dũng, Đoàn Thị Hằng và CS. Đặc điểm hình thái vi thể và hóa mô miễn dịch tại vết thương mạn tính điều trị huyết tương giàu tiểu cầu tự thân. *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*. 2024; (2):18-26.

6. Kim DH, Je YJ, Kim CD, et al. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011; 23(4):424-431.

7. Xian LJ, Chowdhury SR, Saim AB, et al. Concentration-dependent effect of platelet-rich plasma on keratinocyte and fibroblast wound healing. 2015; 17(3):293-300.

8. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. 2012; 33(21):5308-5316.

9. Anitua E, Pino A and Orive GJJowc. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. 2016; 25(11):680-687.

10. Hashemi SS, Mahmoodi M, Rafati AR, et al. The role of human adult peripheral and umbilical cord blood platelet-rich plasma on proliferation and migration of human skin fibroblasts. 2017; 6(2):198.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ GIAI ĐOẠN III ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TÂN BỔ TRỢ VÀ PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Trương Thiện^{1*}, Lê Hồng Quang², Nguyễn Ngọc Trung¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân (BN) ung thư biểu mô tuyến vú (UTBMTV) giai đoạn III được điều trị hóa chất tân bổ trợ (HCTBT) và phẫu thuật. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp với tiền cứu trên 250 BN tại Khoa Ngoại vú, Bệnh viện K từ tháng 8/2021 - 6/2024. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $50,14 \pm 11,60$. Vị trí u thường gặp là 1/4 trên ngoài (54%), mật độ cứng chắc (90%) và di động kém (62%). Hạch nách ghi nhận ở 92,8% BN. Siêu âm (SA) cho thấy kích thước u từ 2 - 5cm (69,20%), phân độ BIRADS ≥ 5 (56,4%). Giai đoạn u cT (clinic tumor) 4 và hạch cN (clinic node) 2 lần lượt là 62,40% và 69,20%. Giai đoạn lâm sàng IIIA, IIIB, IIIC lần lượt là 32%, 46,8% và 21,2%. Mô bệnh học chủ yếu là ung thư xâm nhập không đặc biệt (no special type - NST), độ mô học II chiếm 82,40% và 44,80%. Loại phân tử Luminal B và HER2+ có tỷ lệ cao (55,60% và 41,20%). **Kết luận:** BN chủ yếu ở giai đoạn IIIB, mật độ cứng chắc, di động kém, thâm nhiễm da hoặc thành ngực. Hạch nách chủ yếu ở giai đoạn cN2. Thể NST và độ II phổ biến nhất, cùng với tỷ lệ cao các phân nhóm Luminal B và HER2+.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến vú; Giai đoạn III; Hóa chất tân bổ trợ; Phẫu thuật cắt vú tiết căn cải biên; Đặc điểm lâm sàng; Cận lâm sàng.

CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF STAGE III BREAST CANCER TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND SURGERY AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical and paraclinical characteristics of stage III breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and surgery.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện K (cơ sở Tân Triều)

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Trương Thiện (bsnguyentruongthien@gmail.com)

Ngày nhận bài: 03/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1006>

Methods: A retrospective, prospective, descriptive study was conducted on 250 patients at the Breast Surgery Department, Vietnam National Cancer Hospital, from August 2021 to June 2024. **Results:** The mean age was 50.14 ± 11.60 years. The most common tumor location was the upper outer quadrant (54%), with firm consistency (90%) and poor mobility (62%). Axillary lymph nodes were detected in 92.8% of patients. Ultrasound showed tumor sizes ranging from 2 to 5 cm (69.20%), with a BIRADS score ≥ 5 (56.4%). Tumor stage cT (clinic tumor) 4 and nodal stage cN (clinic node) 2 accounted for 62.40% and 69.20%, respectively. Clinical stages IIIA, IIIB, and IIIC were observed in 32%, 46.8%, and 21.2% of patients, respectively. Histopathology revealed no special type (NST) invasive carcinoma, with histological grade II observed in 82.40% and 44.80% of cases. The most common molecular subtypes were Luminal B (55.60%) and HER2+ (41.20%). **Conclusion:** Most patients were classified as stage IIIB, with firm, poorly mobile tumors and skin or chest wall infiltration. Axillary lymph nodes were predominantly in stage cN2. The NST subtype and grade II were the most common, along with a high proportion of Luminal B and HER2+ molecular subtypes.

Keywords: Breast cancer; Stage III; Neoadjuvant chemotherapy; Modified radical mastectomy; Clinical characteristic; Paraclinical characteristic.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, UTBMTV được chẩn đoán sớm hơn nhờ các chương trình sàng lọc. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều BN được phát hiện ở giai đoạn muộn, làm tăng nguy cơ tái phát, di căn và giảm hiệu quả điều trị. UTBMTV giai đoạn III là ung thư tiến triển tại chỗ, nghĩa là khối u đã xâm lấn các mô xung quanh và có thể đã di căn đến các hạch bạch huyết hoặc cơ quan lân cận, nhưng chưa di căn đến các cơ quan xa. Giai đoạn này được chia thành IIIA, IIIB và IIIC dựa trên kích thước khối u và mức độ lan rộng [1]. Trong điều trị có thể chia thành hai nhóm: Nhóm có thể và nhóm không thể phẫu thuật ngay.

Đối với nhóm có thể phẫu thuật ngay, thường áp dụng phẫu thuật đoạn nhũ tiết căn kết hợp nạo hạch và hóa chất bổ trợ sau mổ. Đối với nhóm không thể phẫu thuật ngay, HCTBT được sử dụng để giảm kích thước khối u và tình trạng hạch vùng, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật sau đó. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy HCTBT có đáp ứng tốt, đặc biệt là trong trường hợp UTBMTV tiến triển [2]. Hiện tại, các nghiên cứu riêng biệt về giai đoạn III vẫn còn hạn chế. Phần lớn kết quả đến từ các nghiên cứu ở giai đoạn sớm hơn hoặc muộn hơn, như giai đoạn II hoặc IV. Điều này có thể làm ảnh hưởng đến tính chính xác khi đánh giá

đặc điểm và đáp ứng điều trị của nhóm BN giai đoạn III. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Đánh giá các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN UTBMTV giai đoạn III theo phân loại AJCC (American Joint Committee on Cancer) lần thứ 8 năm 2017, với chỉ định điều trị HCTBT và phẫu thuật tại Bệnh viện K, tạo cơ sở tiếp theo cho đánh giá sâu hơn về hiệu quả và kết quả điều trị.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

250 BN điều trị tại Khoa Ngoại vú, Bệnh viện K từ tháng 8/2021 - 6/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN nữ ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán UTBMTV giai đoạn III một bên vú dựa trên thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học. Phân loại giai đoạn lâm sàng dựa theo phân loại TNM (Tumor: Khối u, Node: Hạch, Metastase: Di căn) theo AJCC (2017); BN được chỉ định điều trị HCTBT tại các khoa nội, sau đó phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú tiết căn (MRM), có hoặc không kèm theo tái tạo vú, hoặc phẫu thuật tiết căn từ tháng 8/2021 đến kết thúc theo dõi vào tháng 6/2024 tại Khoa Ngoại Vú, Bệnh viện K.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN không có đầy đủ thông tin hồ sơ bệnh án, hoặc không tuân thủ phác đồ HCTBT với

các lý do từ người bệnh; BN có bệnh nền nghiêm trọng ảnh hưởng đến HCTBT và phẫu thuật; BN có tiền sử ung thư khác.

* *Thời gian và địa điểm nghiên cứu*: Bắt đầu tiến hành từ tháng 8/2021 đến khi kết thúc theo dõi BN vào tháng 6/2024 tại Bệnh viện K.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp với tiến cứu.

* *Cỡ mẫu*: Dựa trên công thức ước lượng cỡ mẫu theo tỷ lệ phần trăm. Theo nghiên cứu của Lê Thanh Đức về tỷ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) sau HCTBT, với giá trị $p = 16,8\%$ [3], cỡ mẫu tối thiểu là 215 BN.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*: Các chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án và được xác định tại thời điểm từ lúc BN nhập viện và hội chẩn trước điều trị hóa chất.

Lâm sàng: Vị trí, kích thước u (cm), tính chất, đặc điểm khối u và hạch vùng.

Cận lâm sàng: Các kết quả cận lâm sàng được chỉ định để khảo sát tuyến vú bao gồm siêu âm tuyến vú, X-quang tuyến vú, cộng hưởng từ (MRI), cắt lớp vi tính lồng ngực (CLVT); kèm theo các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác để khảo sát và loại trừ tình trạng di căn xa. Mô bệnh học được thực hiện qua sinh thiết kim lõi để xác định thể mô học và hóa mô miễn dịch.

Phân loại giai đoạn bệnh theo TNM (AJCC - 2017). Phân loại tếp phân tử theo Hội nghị đồng thuận St.Gallen 2015 [4].

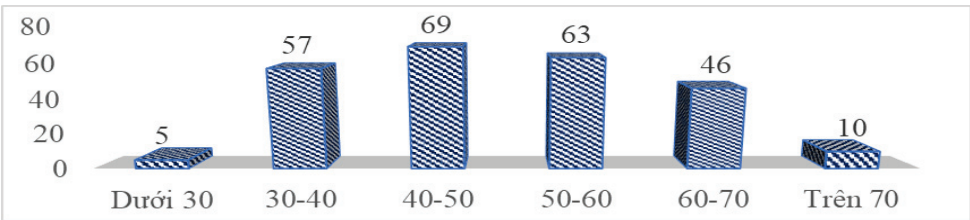
* *Xử lý số liệu*: Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 26. Các thuật toán được sử dụng bao gồm kiểm định T-test và phân tích phương sai (ANOVA), với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện K thẩm định và cấp giấy chứng nhận chấp thuận số 1951/BVK-HĐĐĐ ngày 01/8/2022. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện K cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng của BN



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi.

Tuổi BN thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 80 tuổi, nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 40 - 50 tuổi và từ 50 - 60 tuổi, với độ tuổi trung bình là $50,14 \pm 11,60$.

Bảng 1. Lý do vào viện và thời gian phát hiện bệnh (n = 250).

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Lý do vào viện	Tự sờ thấy khối u	219	87,60
	Đau vú/Sờ thấy hạch	11	4,40
	Khác	9	3,06
Thời gian phát hiện bệnh	< 6 tháng	186	74,40
	6 - 12 tháng	39	15,60
	> 12 tháng	25	10,00

Lý do vào viện do tự sờ thấy khối u với 219 BN (87,60%). Thời gian phát hiện bệnh thường < 6 tháng với 186 BN (74,4%).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng khối u và hạch (n = 250).

	Đặc điểm lâm sàng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	1/4 trên ngoài	135	54,00
	1/4 trên trong	56	22,40
	1/4 dưới trong	21	8,40
	1/4 dưới ngoài	13	5,20
	Trung tâm/Toàn bộ vú	11	4,40
	Không thấy u	03	1,20
Mật độ khối u	Chắc	225	90,00
	Mềm	16	6,40
	Hỗn hợp	6	2,40
	Không rõ u	3	1,20
Di động	Kém	155	62,00
	Dính da hoặc/và thành ngực	85	34,00
Thay đổi hình thái vú	Dấu hiệu vò cam	14	5,60
	Mất đối xứng	38	15,20
	Tụt núm vú	43	17,20
Đặc điểm hạch vùng	Sờ thấy hạch nách	232	92,80
	Hạch thượng đòn	29	11,60
	Không thấy hạch	18	7,20
Tính chất hạch	Di động	58	23,20
	Di động hạn chế	75	30,00
	Hạch dính	84	33,60
	Hạch dính nhau tạo khối	15	6,00
Mật độ	Cứng chắc	211	84,40

Vị trí thường gặp nhất là 1/4 trên ngoài (54%). Mật độ chắc (90,0%) và kém di động (62,0%), dính vào da hoặc thành ngực (34,0%). Về hạch, 92,8% BN sờ thấy hạch nách, hầu hết có 1 hạch với mật độ cứng chắc (84,4%). Di động hạn chế, hạch dính và hạch dính nhau tương ứng là 30,0%, 33,6% và 6,00%.

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng.

Đặc điểm cận lâm sàng		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng u trên siêu âm	Không thấy u	2	0,80
	1 khối u	213	85,20
	≥ 2 khối u	35	14
Kích thước	$< 2\text{cm}$	35	14,00
	Từ 2 - 5cm	173	69,20
	$> 5\text{cm}$	40	16,00
Tính chất u trên siêu âm	Vi vôi hóa	32	12,80
	Tăng sinh mạch	27	10,80
	Thâm nhiễm da	80	32,00
	Thâm nhiễm thành ngực	50	20,00
Phân độ BIRADS	< 5	84	32,00
	≥ 5	146	56,40
Hạch vùng nghi ngờ	Vùng nách	194	77,60
	Thượng đòn	12	4,80
	Hạ đòn	2	0,80
Số lượng hạch	Một hạch	95	38,00
	Nhiều hạch	113	45,20
Thể mô bệnh học	Thể NST	208	83,20
	Thể ống xâm nhập	18	7,20
	Tiểu thùy xâm nhập	4	1,60
	Các thể xâm nhập khác	18	7,20
	Tổn thương di căn hạch	2	0,80
Độ mô học	Không xác định	92	36,80
	Độ I	2	0,80
	Độ II	112	44,80
	Độ III	44	17,60

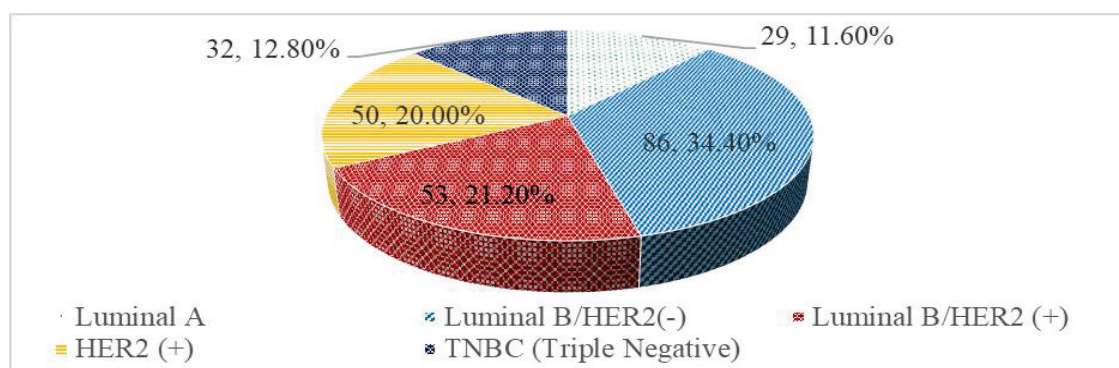
85,20% có 1 khối u. Kích thước u từ 2 - 5cm là 69,20%. Thâm nhiễm da và thâm nhiễm thành ngực tương ứng là 32,26% và 20,16%. Hạch nách và hạch

thượng đòn tương ứng là 77,6% và 4,80%. Ung thư thể NST chiếm 82,4%. Độ mô học II nhiều nhất với 44,8%.

Bảng 4. Phân loại giai đoạn cTNM theo AJCC 8th.

Giai đoạn	cN0 (n)	cN1 (n)	cN2 (n)	cN3 (n)	Tổng n (%)
cT0	-	-	2	-	2 (0,80)
cT1	-	-	1	1	2 (0,80)
cT2	-	-	43	9	52 (20,80)
cT3	-	1	33	4	38 (15,20)
cT4	4	19	94	39	156 (62,40)
Tổng	4 (1,60)	20 (8,00)	173 (69,20)	53 (21,20)	250 (100)

Giai đoạn cT4 chiếm tỷ lệ cao với 156 BN (62,40%). Hạch cN2 chiếm tỷ lệ cao nhất với 173 BN (69,2%). Giai đoạn cTNM nhiều nhất là giai đoạn IIIB (cT4N0, cT4N1, cT4N2) với 117 BN (46,80%). Giai đoạn IIIA (cT3N1, cT3N2, cT2N2, cT1N2, cT0N2) với 80 BN (32%). Giai đoạn IIIC (cT bất kỳ, N3) với 53 BN (21,20%).



Biểu đồ 2. Phân nhóm phân tử theo St.Gallen 2015.

Nhóm Luminal B/HER2- với 34,40%, Luminal B/HER2+ với 21,2%. Nhóm HER2+ không lòng ống với 20%. Các nhóm gặp tỷ lệ thấp hơn là nhóm Luminal A và TNBC (Triple negative breast cancer: Thể bộ 3 âm tính) lần lượt chiếm 12,8% và 11,6%. Tổng số BN có Luminal B là 55,60% và HER2+ là 41,20%.

BÀN LUẬN**1. Đặc điểm lâm sàng**** Đặc điểm chung:*

Độ tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $50,14 \pm 11,60$, với nhóm tuổi từ 40 - 50 và 50 - 60 có tỷ lệ lớn nhất tương ứng là 27,6% và 25,2%. UTBMTV thường gặp nhất ở phụ nữ tuổi trung niên [5]. Tuy nhiên, độ tuổi phụ thuộc vào phác đồ HCTBT sử dụng, theo nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Mai có 75,76% BN > 50 tuổi với phác đồ không Anthracycline [6], ngược lại, theo nghiên cứu của Lê Thanh Đức, phần lớn là BN < 50 tuổi với phác đồ có Anthracycline [3].

BN thường tự phát hiện u (87,6%), nhưng vẫn còn tình trạng phát hiện muộn, chỉ có 74,4% BN phát hiện bệnh trong khoảng thời gian < 6 tháng.

** Đặc điểm lâm sàng khối u và hạch:*

Có 1,2% BN có khối u trên lâm sàng, chỉ biểu hiện ở hạch nách, gây khó khăn trong đánh giá sau điều trị HCTBT. Các nghiên cứu thường không ghi nhận các trường hợp tương tự [3, 6]. Vị trí thường gặp là ở 1/4 trên ngoài (54%), phù hợp với cấu trúc giải phẫu của tuyến vú, nơi có nhiều mô tuyến nhất. Điều này cũng phù hợp với nhận định của Lê Hồng Quang về vị trí có nguy cơ cao di căn hạch nách [7]. Khối u thường có mật độ chắc (90%) và di động kém (62%). Các dấu hiệu như tụt núm vú (17,2%), dấu hiệu vò

cam (5,6%) và loét da (5,2%) báo hiệu khối u đã xâm lấn [5].

Hạch nách chiếm 92,8% và 11,6% có hạch thượng đòn, thường cứng chắc và di động hạn chế, phản ánh sự xâm lấn của ung thư vào hệ bạch huyết [8].

2. Đặc điểm cận lâm sàng** Siêu âm tuyến vú:*

Siêu âm trên 0,80% số BN không phát hiện khối u so với 1,2% số BN khám lâm sàng. Điều đó cho thấy vai trò của SA trong phát hiện các tổn thương khó hoặc không điển hình trên lâm sàng. Kích thước khối u thường từ 2 - 5cm và > 5cm tương ứng với 69,20% và 16%. Có thâm nhiễm da và thành ngực tương ứng trên SA là 32% và 20%, bổ sung giá trị cho phân loại u, nhất là giai đoạn cT4 [8]. BIRADS ≥ 5 với 56,4%, phản ánh khả năng ác tính cao trước khi có kết quả mô bệnh học. Hạch nghi ngờ ghi nhận ở 83,2%, thường là hạch nách (77,6%). Kết quả này cũng khá phù hợp với các chỉ số khám lâm sàng.

** Phân loại TNM:*

Giai đoạn cT4 với 62,4% là những khối u xâm lấn da và thành ngực. Đây là một dấu hiệu xấu trong tiên lượng và được xem là chỉ định quan trọng cho việc điều trị HCTBT trước phẫu thuật [8]. Hạch cN2 - cN3 chiếm tỷ lệ cao tương ứng 69,2% và 21,2%. Trong nghiên cứu, chỉ có 01 BN giai đoạn cT3N1M0 được chỉ định HCTBT với

đặc điểm lâm sàng cụ thể tuyến vú bé, kèm theo kích thước u vú 5,5cm chiếm gần toàn bộ vú. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng không phải tất cả các trường hợp ở giai đoạn cT3N1M0 đều có thể phẫu thuật được ngay, nhất là đối với phụ nữ Á Đông [9]. Kết quả cho thấy giai đoạn IIIA và IIIB chiếm phần lớn trong nghiên cứu tương ứng 46,8% và 32%. Giai đoạn IIIC chỉ chiếm 21,2%.

** Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch:*

Về mô bệnh học, NST chiếm 83,2%, thể ống xâm nhập chiếm 7,2%. Độ mô học II và III chiếm 44,88% và 17,6% cho thấy sự phân bố đáng kể của các dạng mô học ác tính, liên quan đến tiên lượng xấu của UTBMTV giai đoạn III, điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây [3, 10].

Type phân tử, nhóm Luminal B/HER2- cao nhất với 34,4%, tiếp theo là Luminal B/HER2+ với 21,2% và HER2+ không lòng ống với 20%. Nhóm Luminal A và TNBC có tỷ lệ thấp hơn, lần lượt là 12,8% và 11,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (2016) trên 495 BN UTBMTV, trong nhóm giai đoạn III có tỷ lệ bộc lộ HER2+ là cao nhất (27,3%), ngược lại, nhóm Luminal B chỉ có 4,1%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có thể do khác biệt trong lựa chọn BN, khi nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào nhóm BN UTBMTV giai

đoạn III cần điều trị HCTBT trước phẫu thuật [10]. Điều này phản ánh tính đa dạng trong sinh học của UTBMTV giai đoạn III và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cá nhân hóa điều trị.

KẾT LUẬN

Về đặc điểm lâm sàng, nhóm BN nghiên cứu chủ yếu tự phát hiện khối u ở giai đoạn muộn, vị trí phổ biến là 1/4 trên ngoài, mật độ chắc và di động kém. Hạch nách sờ thấy ở 92,8%, cho thấy sự lan rộng tại chỗ và vùng. Về cận lâm sàng, SA đóng vai trò hỗ trợ trong chẩn đoán và cung cấp các thông tin bổ sung chi tiết về kích thước và tính chất của khối u, giúp hỗ trợ phân loại giai đoạn bệnh chính xác hơn. Mô bệnh học chủ yếu là NST, với mức độ ác tính cao (độ II, III). Hóa mô miễn dịch cho thấy tỷ lệ cao nhóm Luminal B và HER2+.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Campbell JI, Yau C, Krass P, et al. Comparison of residual cancer burden, American Joint Committee on Cancer staging and pathologic complete response in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017; 165(1):181-91.

2. Krug D, Baumann R, Budach W, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer-background for the indication of locoregional treatment. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft*. 2018; 194(9):797-805.
3. Le DT, Bui LT, Nguyen CV, et al. Neoadjuvant doxorubicin-paclitaxel combined chemotherapy in patients with inoperable stage iii breast cancer: A retrospective cohort study with 10 years of follow-up in Vietnam. *Oncology and Therapy*. 2023; 11(3):327-41.
4. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care*. 2015; 10(2):124-30.
5. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast*. 2022; 62(1):58-62.
6. Đỗ Thị Thanh Mai, Nguyễn Tiên Quang, Phạm Văn Quân. Kết quả hoá trị trước phẫu thuật bệnh ung thư vú giai đoạn II, III bằng phác đồ TCH. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022; 519(2).
7. Lê Hồng Quang, Đào Minh Thế. Đánh giá tình trạng di căn hạch nách và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-IIIa tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 3/2022; 512(2):55-9.
8. Pawloski KR, Barrio AV, Gemignani ML, et al. Reconstruction in women with t4 breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: When is it safe? *Journal of the American College of Surgeons*. 2021.
9. Yu AYL, Thomas SM, DiLalla GD, et al. Disease characteristics and mortality among Asian women with breast cancer. *Cancer*. 2022; 128(5): 1024-37.
10. Nguyễn Văn Chủ. Nghiên cứu áp dụng phân loại phân tử ung thư biểu mô tuyến vú bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. Hà Nội: Đại học y Hà Nội; 2016.

ĐÁP ỨNG TẠO KHÁNG THỂ SAU TIÊM VACCINE PHÒNG COVID-19 TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN GIAI ĐOẠN CUỐI LỌC MÁU CHU KỲ TẠI BỆNH VIỆN THẬN HÀ NỘI

*Nguyễn Phương Hoa¹, Nguyễn Thị Thúy Mậu¹, Nguyễn Thị Diệp²
Trần Mai Linh¹, Ngô Trung Dũng², Phan Tùng Linh², Lê Ngọc Anh^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 sau tiêm vaccine và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân (BN) bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 103 BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Thận Hà Nội. Định lượng nồng độ kháng thể IgG kháng protein S của SARS-CoV-2 bằng ELISA. **Kết quả:** Tỷ lệ BN có đáp ứng dương tính sau tiêm vaccine phòng COVID-19 ở các thời điểm sau mũi 1, mũi 2 và mũi 3 lần lượt là 92,23%; 97,09% và 98,04%. Sau mỗi lần tiêm, nồng độ kháng thể tăng có ý nghĩa thống kê, mức tăng trung bình lần lượt là 51,85 U/mL; 122,47 U/mL và 136 U/mL. BMI, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể sau tiêm; các yếu tố khác như tuổi, giới tính và thời gian lọc máu không liên quan. **Kết luận:** Sau khi tiêm vaccine phòng COVID-19, phần lớn BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ có đáp ứng dương tính, đồng thời, nồng độ kháng thể tăng lên đáng kể sau mỗi lần tiêm. BMI, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim và rối loạn lipid máu là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể sau tiêm.

Từ khóa: SARS-CoV-2; Vaccine phòng COVID-19; Lọc máu chu kỳ.

ANTIBODY RESPONSE AFTER COVID-19 VACCINATION IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS AT HANOI NEPHROLOGY HOSPITAL

Abstract

Objectives: To determine the levels of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies following COVID-19 vaccination and related factors in end-stage renal disease (ESRD)

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Bệnh viện Thận Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Lê Ngọc Anh (lengocanh.ump@vnu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 16/10/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1059>

patients on maintenance hemodialysis. **Methods:** A descriptive study was conducted on 103 ESRD patients on maintenance hemodialysis at Hanoi Nephrology Hospital. IgG antibodies against the SARS-CoV-2 spike protein were quantified using ELISA. **Results:** The proportion of patients showing a positive antibody response after the first, second, and third doses of the COVID-19 vaccine were 92.23%, 97.09%, and 98.04%, respectively. A statistically significant increase in antibody levels was observed after each dose, averaging 51.85 U/mL, 122.47 U/mL, and 136 U/mL. Factors such as BMI, diabetes, hypertension, and dyslipidemia were found to influence post-vaccination antibody levels, whereas age, gender, and hemodialysis duration had no significant effect. **Conclusion:** Most ESRD patients on maintenance hemodialysis demonstrated a positive antibody response after COVID-19 vaccination, with a substantial rise in antibody levels following each dose. BMI, diabetes, hypertension, heart failure, and dyslipidemia were identified as factors affecting antibody levels post-vaccination.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19 vaccine; Hemodialysis.

ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh hô hấp cấp tính do SARS-CoV-2 do virus corona mới gây ra. Trên toàn cầu, tính đến tháng 6/2024, đã có 775,63 triệu trường hợp được xác định mắc COVID-19, trong đó có 7,05 triệu trường hợp tử vong [1]. Tại Việt Nam, 11.624.000 trường hợp mắc COVID-19 đã được ghi nhận, trong đó có 43.206 người tử vong. Theo WHO, các BN mắc bệnh mạn tính như đái tháo đường, HIV, bệnh thận mạn, là những bệnh lý có suy giảm miễn dịch, nên dễ mắc COVID-19 cũng như diễn biến và có nguy cơ tử vong [2]. Ước tính có khoảng 20 - 30% số ca bệnh thận mạn giai đoạn cuối tử vong sau mắc COVID-19 [3]. Đã có nhiều loại vaccine chống virus SARS-CoV-2 được phát triển, góp phần làm giảm nguy cơ tiến triển nặng

cũng như nguy cơ tử vong do COVID-19. Trên thế giới, đã có các nghiên cứu về tính sinh miễn dịch của vaccine phòng COVID-19 trên BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Tuy nhiên, tại Việt Nam, nghiên cứu về đáp ứng với vaccine phòng COVID-19 ở BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định nồng độ kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 sau tiêm vaccine và các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tạo kháng thể ở BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Thận Hà Nội.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

103 BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ tại Bệnh viện Thận Hà Nội.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ đang điều trị tại Bệnh viện Thận Hà Nội; BN được tiêm vaccine theo liệu trình gồm 3 mũi lần lượt: Pfizer BioNTech (BNT162b2) - Pfizer BioNTech (BNT162b2) - Moderna (mARN-1273) cách nhau 3 tháng, trong đó mũi đầu tiên bắt đầu vào tháng 10/2021.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN bị nhiễm SARS-CoV-2 trong quá trình nghiên cứu hoặc không được xét nghiệm sàng lọc; đang mắc các bệnh cấp tính tại thời điểm tiêm vaccine; chuyển địa điểm lọc máu hoặc không đồng ý tham gia.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Thu thập mẫu tại Bệnh viện Thận Hà Nội và phân tích mẫu tại Bộ môn Y Dược học cơ sở, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội trong thời gian từ tháng 10/2021 - 7/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: 103 BN, chọn mẫu thuận tiện.

* *Phương pháp thu thập số liệu và các biến số nghiên cứu*: Thu thập mẫu máu và định lượng nồng độ kháng thể IgG chống SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật ELISA. Thu thập thông tin theo bệnh án đối với các biến: Tuổi, BMI, giới tính, các bệnh mắc kèm, thời gian điều trị lọc máu, kết quả xét nghiệm máu.

* *Quy trình nghiên cứu*:

Lựa chọn đối tượng nghiên cứu đủ điều kiện và thu thập thông tin về tình

trạng bệnh, chẩn đoán, các xét nghiệm của từng BN.

Thời điểm 3 tháng sau tiêm mũi một, mũi hai và mũi ba: Thu thập mẫu huyết thanh BN và lưu trữ ở -30°C cho đến khi xét nghiệm.

Định lượng nồng độ kháng thể chống SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật ELISA sử dụng bộ kit của hãng AESKULISA® (Đức): Xây dựng đường cong chuẩn và xác định mức đáp ứng bằng cách so sánh OD của mẫu huyết thanh BN với OD của mẫu chuẩn CAL B có sẵn trong kit. Nếu OD mẫu BN nằm trong phạm vi OD CAL B $\pm 20\%$ thì được coi là nghi ngờ, nếu cao hơn là dương tính và thấp hơn là âm tính.

Phân tích kết quả: Xác định nồng độ kháng thể chống SARS-CoV-2 ở thời điểm 3 tháng sau mỗi mũi tiêm vaccine; đánh giá hiệu quả tạo kháng thể và các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng tạo kháng thể chống SARS-CoV-2.

* *Xử lý số liệu*: Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 26 và R 4.4.1. Sử dụng Wilcoxon signed-rank test hoặc T-test tùy vào phân bố của biến, với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức theo Quyết định số 016/QĐ/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 12/01/2023. Số liệu được Bệnh viện Thận Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Thông tin BN tham gia được bảo mật. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

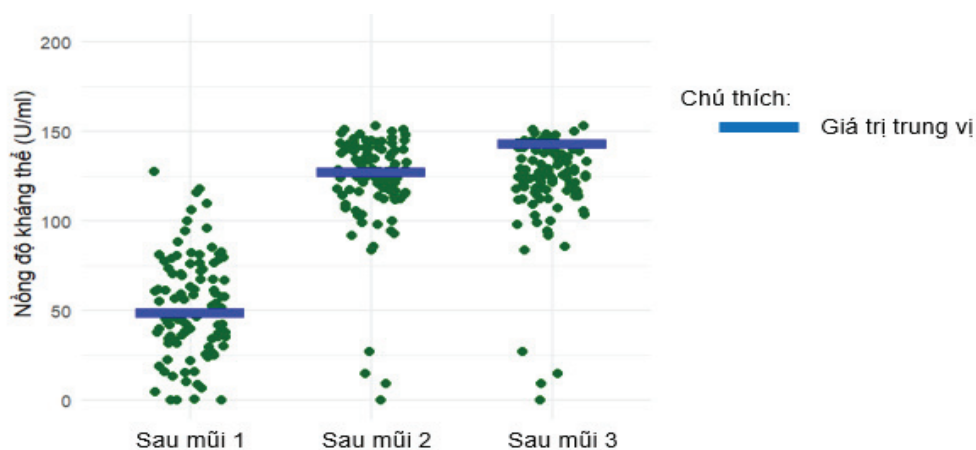
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi		
18 - 40	22	21,36
41 - 60	42	40,78
> 60	39	37,86
$\bar{X} \pm SD$	53,29 $\pm$ 14,49	
Giới tính		
Nữ	51	49,51
Nam	52	50,49
BMI		
< 18,5	27	26,21
18,5 - 22,9	68	66,02
≥ 23	8	7,77
$\bar{X} \pm SD$	19,71 $\pm$ 2,47	
Bệnh mắc kèm		
Bệnh lý tại thận	32	33,98
Đái tháo đường	39	37,86
Tăng huyết áp	26	25,24
Suy tim	41	39,81
Gút	101	98,06
Thiếu máu	89	86,41
Rối loạn lipid máu	62	60,14
Giảm Albumin	5	4,85
Số năm lọc máu		
< 5 năm	44	42,72
≥ 5 năm	59	57,28
$\bar{X} \pm SD$	7,04 $\pm$ 4,97	

Nghiên cứu gồm 103 BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ, trong đó, đa số BN > 40 tuổi (78,64%). Tỷ lệ nữ giới và nam giới cân bằng, lần lượt là 49,51% và 50,49%. Về chỉ số BMI, phần lớn BN có BMI từ 18,5 - 22,9 (66,02%), số BN thừa cân (BMI > 23) chỉ chiếm 7,77%. Liên quan đến các bệnh

mắc kèm, bệnh gút là bệnh mắc kèm phổ biến nhất (98,06%), tiếp theo là thiếu máu (86,41%). Các bệnh lý khác cũng chiếm tỷ lệ đáng kể như suy tim (39,81%), đái tháo đường (37,86%), bệnh lý tại thận (33,98%) và tăng huyết áp (25,24%).

2. Nồng độ kháng thể IgG kháng Sars-CoV-2 sau tiêm vaccine



Biểu đồ 1. Nồng độ IgG sau mỗi lần tiêm vaccine.

Trung vị (khoảng tứ phân vị) nồng độ IgG chống lại SARS-CoV-2 tại 3 thời điểm (3 - 4 tháng sau tiêm mũi 1, mũi 2 và mũi 3) lần lượt là 48,69 (34,16 - 71,69), 126,91 (27,18 - 150,04) và 142,81 (127,40 - 155,99). Trong nghiên cứu của Masatoshi Matsunami và CS [4], trung vị nồng độ kháng thể của nhóm 70 BN lọc máu chu kỳ là 185,5 (95,1 - 323,5) U/mL, kết quả này cao hơn so với kết quả của chúng tôi. Tuy nhiên, khi xét trên tỷ lệ BN có đáp ứng dương tính với kháng thể IgG kháng SARS-CoV-2 thì có sự tương đồng giữa hai nghiên cứu.

Bảng 2. Tỷ lệ BN đáp ứng sau mỗi lần tiêm vaccine.

Phân loại đáp ứng	Sau mũi 1		Sau mũi 2		Sau mũi 3	
	n	%	n	%	n	%
Âm tính	5	4,85	1	0,97	2	1,96
Nghi ngờ	3	2,91	2	1,94	0	0,00
Dương tính	95	92,23	100	97,09	100	98,04
Tổng	103	100	103	100	102	100

Số BN có đáp ứng dương tính sau tiêm vaccine chống SARS-CoV-2 tăng lên sau mỗi lần tiêm các mũi 1, mũi 2 và mũi 3 với tỷ lệ lần lượt là 92,23% (95/103 BN),

97,09% (100/103 BN) và 98,04% (100/102 BN). Nghiên cứu của Masatoshi Matsunami và CS [4] thực hiện trên nhóm BN bệnh thận mạn cho thấy sau mũi tiêm thứ 2, nồng độ IgG kháng protein S của SARS-CoV-2 dương tính ở tất cả BN bệnh thận mạn giai đoạn 4 và giai đoạn 5 không điều trị thay thế thận, tỷ lệ này là 98,5% ở các BN đang lọc máu chu kỳ. Kết quả này tương đồng với kết quả của chúng tôi, đều cho thấy tỷ lệ đáp ứng dương tính cao với vaccine phòng COVID-19 ở nhóm BN bệnh thận mạn điều trị lọc máu chu kỳ.

Bảng 3. Sự khác biệt nồng độ kháng thể tại các thời điểm sau tiêm vaccine.

Thời điểm	Wilcoxon signed-rank test			T-test ghép cặp		
	Trung vị	Z	p	TB	Khác biệt TB (95%CI)	p
Sau mũi 2	126,91	8,694	< 0,0001	122,47	70,62	< 0,0001
Sau mũi 1	48,69			51,85	(63,89 - 77,34)	
Sau mũi 3	142,81	5,263	< 0,0001	136,01	13,50	< 0,0001
Sau mũi 2	126,91			122,47	(8,25 - 18,75)	

(TB: Trung bình)

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra sau mỗi lần tiêm, nồng độ kháng thể IgG kháng protein S của virus SARS-CoV-2 trên nhóm BN này tăng lên, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$; trong đó, sau lần 2 và lần 3 tăng trung bình lần lượt là 70,62 và 13,50 U/mL. Malgorzata Lysek và CS [5] thực hiện nghiên cứu đánh giá nồng độ kháng thể này trên nhóm người tham gia tình nguyện, không loại trừ các BN mắc bệnh mạn tính. Nghiên cứu này định lượng nồng độ kháng thể tại 4 thời điểm: 2 tuần trước, 10 - 12

tuần sau, 18 - 20 tuần sau và 24 - 26 tuần sau tiêm mũi 3. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy thời điểm 2 tuần trước và 10 - 12 tuần sau tiêm mũi 3, nồng độ kháng thể khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Kết quả này tương đồng với kết quả của chúng tôi khi so sánh nồng độ kháng thể tại hai thời điểm sau tiêm mũi 2 và sau tiêm mũi 3. Nghiên cứu của Rizky Andhika và CS [6] cũng chỉ ra phản ứng miễn dịch ở nhóm BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối cũng tăng lên đáng kể sau khi tiêm vaccine

phòng COVID-19 đầy đủ. Tương tự, 90% BN lọc máu chu kỳ trong nghiên cứu của Didier Ducloux và CS [7] có đáp ứng dương tính sau tiêm 2 liều vaccine BNT mRNA COVID-19. Cũng trong nghiên cứu này, liều vaccine thứ 3 làm tăng cường phản ứng miễn dịch dịch thể ở hầu hết các BN. Như vậy, trong nghiên cứu

của chúng tôi, nồng độ kháng thể sau mỗi lần tiêm vaccine phòng COVID-19 đều tăng lên có ý nghĩa thống kê, tương đồng với nhiều nghiên cứu khác, chứng minh vai trò của tiêm nhắc lại vaccine trong tăng cường phản ứng miễn dịch chống lại SARS-CoV-2 trên đối tượng BN bệnh thận mạn giai đoạn cuối.

3. Mối liên quan giữa nồng độ kháng thể và các yếu tố khác

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ kháng thể với một số yếu tố.

Nhóm BN	Sau mũi 1		Sau mũi 2		Sau mũi 3	
	Trung vị	p	Trung vị	p	Trung vị	p
Tuổi						
18 - 40	57,71		121,60		121,60	
41 - 60	49,09	0,5362	134,48	0,09899	134,48	0,4121
> 60	42,25		128,73		128,73	
Giới tính						
Nam	52,11	0,7168	127,72	0,4783	143,08	0,9067
Nữ	47,69		125,30		142,40	
BMI						
< 18,5	55,06		125,27		151,90	
18,5 - 22,9	52,55	0,0058	128,20	0,149	137,60	0,4433
≥ 23	23,67		120,74		150,16	
Đái tháo đường						
Không	48,03	0,2957	124,20	0,0311	145,40	0,2711
Có	50,12		134,03		136,18	

Nhóm BN	Sau mũi 1		Sau mũi 2		Sau mũi 3	
	Trung vị	p	Trung vị	p	Trung vị	p
Tăng huyết áp						
Không	46,22	0,7614	128,90	0,0393	142,80	0,5189
Có	51,05		119,59		140,82	
Suy tim						
Không	50,52	0,9812	125,50	0,8319	146,90	0,0232
Có	46,22		128,73		131,53	
Gút						
Không	44,37	0,7379	129,90	0,8279	144,80	0,9039
Có	48,69		126,90		142,80	
Thiếu máu						
Không	64,13	0,08851	125,13	0,8099	153,20	0,06752
Có	46,22		127,50		142,30	
Rối loạn lipid máu						
Không	46,25	0,8162	129,15	0,0436	143,40	0,9727
Có	50,52		120,90		142,81	
Giảm Albumin máu						
Không	50,52	0,2083	127,20	0,7706	143,50	0,5507
Có	35,72		125,30		135,77	
Số năm lọc máu						
< 5 năm	53,53	0,1784	132,40	0,4713	148,40	0,5365
≥ 5 năm	56,23		118,50		137,30	

Sau mũi 1, sự khác biệt về nồng độ kháng thể của các BN theo BMI có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0058$). Sau mũi 2, sự khác biệt về nồng độ kháng thể có liên quan đến tình trạng mắc đái tháo đường ($p = 0,0311$), tăng huyết áp ($p = 0,0393$) và rối loạn lipid máu ($p = 0,0436$). Sau mũi 3, sự khác biệt này chỉ quan sát thấy khi so sánh nhóm BN có suy tim và không suy tim ($p = 0,0232$). Các yếu tố khác như tuổi, giới tính, thiếu máu, giảm albumin máu và thời gian lọc máu chu kỳ không liên quan đến đáp ứng kháng thể khác nhau trên các BN này. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Rizky Andhika và CS [6], các yếu tố như tuổi, giới tính và thời gian lọc máu chu kỳ dài hơn không liên quan đến phản ứng kháng thể thấp hơn.

Như vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi quan sát thấy một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể như BMI, các bệnh mắc kèm như đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu. Mặc dù mỗi yếu tố chỉ ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể ở 1 trong 3 thời điểm sau tiêm, sự khác biệt này vẫn có ý nghĩa gợi ý đến việc cần chú ý hơn và thực hiện thêm các nghiên cứu để tìm hiểu và phân tích sâu hơn đến các yếu tố này, từ đó có chiến lược theo dõi, đưa ra liệu trình tiêm vaccine cũng như điều trị phù hợp.

KẾT LUẬN

Bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn cuối lọc máu chu kỳ có đáp ứng dương tính sau tiêm vaccine phòng COVID-19 ở cả 3 mũi tiêm với tỷ lệ lần lượt là 92,23%, 97,095 và 98,04%. Nồng độ kháng thể tăng lên đáng kể sau mỗi lần tiêm vaccine. BMI, đái tháo đường, tăng huyết áp, suy tim và rối loạn lipid máu là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ kháng thể sau tiêm.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Trung tâm Hỗ trợ nghiên cứu châu Á, Đại học Quốc gia Hà Nội đã tài trợ từ nguồn kinh phí của Viện Nghiên cứu Cao cấp CHEY mã số CA.22.3A.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). *Our World in Data*. March 5, 2020. Accessed July 13, 2024. <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
2. Fekadu G, Bekele F, Tolossa T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic diseases care follow-up and current perspectives in low resource settings: A narrative review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2021; 13(3):86-93.
3. Weinhandl ED, Wetmore JB, Peng Y, Liu J, Gilbertson DT, Johansen KL. Initial effects of COVID-19 on patients with ESKD.

- J Am Soc Nephrol JASN*. 2021; 32(6):1444-1453. DOI: 10.1681/ASN.2021010009.
4. Matsunami M, Suzuki T, Fukuda J, et al. Comparison of antibody response following the second dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in elderly patients with late-stage chronic kidney disease. *Ren Replace Ther*. 2022; 8(1):13. DOI: 10.1186/s41100-022-00402-x.
5. Łysek-Gładysińska M, Starz M, Borowiec-Sęk A, et al. The levels of anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG antibodies before and after the third dose of vaccination against COVID-19. *J Inflamm Res*. 2023; 16:145-160. DOI: 10.2147/JIR.S394760.
6. Andhika R, Anand MI, Tiara MR, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with end-stage kidney disease on hemodialysis. *Vaccines*. 2023; 11(12):1802. DOI: 10.3390/vaccines11121802.
7. Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, Yannaraki M, Courivaud C. Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis. *Kidney Int*. 2021; 100(3):702-704. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.025.

**KHẢO SÁT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
Ở BỆNH NHÂN U LYMPHO ÁC TÍNH NON-HODGKIN
NGUYÊN PHÁT NGOÀI HẠCH**

Phan Thị Hoài Trang^{1}, Nguyễn Thị Thảo¹, Chy Kimheng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân (BN) u lympho ác tính non-Hodgkin (ULATNH) nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2018 - 2024.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 47 BN được chẩn đoán ULATNH nguyên phát ngoài hạch điều trị tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103.

Kết quả: Tuổi trung bình là $60,51 \pm 15,66$; tỷ lệ nam/nữ = 1,35. Thời gian phát hiện bệnh thường < 3 tháng. Triệu chứng thường gặp gồm triệu chứng B (40,4%) và thiếu máu (53,2%). Vị trí tổn thương hay gặp nhất là ở đường tiêu hóa (34,8%). Thể mô bệnh học tế bào B lớn lan tỏa chiếm ưu thế (70,2%). Hầu hết BN thuộc nhóm tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%). Có mối liên quan giữa tiên lượng nguy cơ bệnh với thời gian phát hiện bệnh, thể mô bệnh học, giảm albumin máu, nồng độ $\beta 2M > 2,22 \mu g/mL$ ($p < 0,05$).

Kết luận: Triệu chứng lâm sàng của bệnh ULATNH không đặc hiệu. Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh.

Từ khóa: U lympho ác tính non-Hodgkin; Nguyên phát ngoài hạch; Đặc điểm lâm sàng; Cận lâm sàng.

**SURVEY ON SOME CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS
IN PRIMARY EXTRANODAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATIENTS**

Abstract

Objectives: To evaluate some clinical and subclinical features of primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (pENL) patients in the Field Internal Medicine Center,

¹Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Phan Thị Hoài Trang (trangphannt15@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/10/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 15/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1057>

Military Hospital 103. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 47 patients with pENL in the Field Internal Medicine Center, Military Hospital 103. **Results:** The average age was 60.51 ± 15.66 years; the male/female ratio was 1.35/1. The disease onset usually lasts < 3 months. Common symptoms included B symptoms (40.4%) and anemia (53.2%). The most common damage site was in the digestive tract (34.8%). Diffuse large B-cell histopathology was predominated (70.2%). Most patients were in the low-risk prognostic group (59.6%). There was a correlation between the disease prognostic indicators and the onset of the disease, histopathological type, hypoalbuminemia, and serum $\beta 2M$ level $> 2.22 \mu\text{g/mL}$ ($p < 0.05$). **Conclusion:** The clinical symptoms of pENL are non-specific. The onset time, histopathological type, and serum $\beta 2M$ level $> 2.22 \mu\text{g/mL}$ are independent factors with significant prognostic value.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; Extranodal primary; Clinical feature; Subclinical feature.

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính non-Hodgkin nguyên phát ngoài hạch là các trường hợp ULATNH phát sinh từ các mô không phải hạch bạch huyết, thậm chí từ các vị trí thường không chứa mô bạch huyết, chiếm khoảng 20 - 40% tổng số các trường hợp ULATNH [1, 2]. Việc chẩn đoán, đánh giá giai đoạn bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị ULATNH nguyên phát ngoài hạch gặp nhiều khó khăn hơn so với ULATNH nguyên phát tại hạch do tính đa dạng về các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Ở Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu về ULATNH nói chung và ULATNH nguyên phát tại hạch nói riêng, nhưng chỉ mới có một số nghiên cứu về ULATNH nguyên phát ngoài hạch [3].

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở BN ULATNH nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2018 - 2024, góp phần tạo một bức tranh toàn cảnh hơn về ULATNH nguyên phát ngoài hạch.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

47 BN mới được chẩn đoán xác định ULATNH nguyên phát ngoài hạch tại Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2018 - 5/2024.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Phương pháp chọn mẫu*: Chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu: Toàn bộ.

* *Thông tin thu thập*: Tuổi, giới tính, thời gian diễn biến bệnh, ECOG, triệu chứng toàn thân, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, nồng độ albumin, LDH và β 2M huyết thanh.

* *Các tiêu chuẩn đánh giá*:

Tiêu chuẩn chẩn đoán ULATNH nguyên phát ngoài hạch [4]: BN được chẩn đoán xác định ULATNH với tổn thương ở một hoặc nhiều vị trí ngoài hạch và sau khi thực hiện các chẩn đoán hình ảnh để phân chia giai đoạn bệnh (PET-CT, CT Scanner toàn thân...) không có sự tham gia của hạch hoặc chỉ có sự tham gia hạch ở mức độ “nhỏ” ($< 25\%$) với thành phần ngoài hạch chiếm ưu thế ($> 75\%$).

Phân loại mô bệnh học theo WHO (2016).

Phân chia giai đoạn bệnh theo Ann - Arbor (1971).

Triệu chứng B: Có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng: Sốt $> 38^{\circ}\text{C}$; gầy sút cân

$> 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng; đổ mồ hôi trộm.

Chỉ số tiên lượng: U lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL): NCCN-IPI; Mantle cell (MCL): MIPI; u lympho vùng rìa (MALT): MALT-IPI; u lympho thể nang (FL): FLIPI; tế bào T: IPI. Tiên lượng nguy cơ bệnh được chia làm 2 nhóm: Nhóm tiên lượng nguy cơ thấp (nguy cơ thấp và trung bình - thấp) và nhóm tiên lượng nguy cơ cao (nguy cơ trung bình - cao và cao).

Phân loại thiếu máu theo WHO (dựa vào Hemoglobin: Phụ nữ không mang thai $< 120 \text{ g/L}$, nam giới $< 130 \text{ g/L}$).

Giảm tiểu cầu khi số lượng tiểu cầu $< 150 \text{ G/L}$; giảm albumin huyết thanh khi nồng độ albumin huyết thanh $< 35 \text{ g/L}$.

* *Xử lý số liệu*: Bằng phần mềm SPSS 21.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Thông tin BN được bảo mật. Số liệu thu thập trong nghiên cứu đảm bảo chính xác, trung thực và được Bộ môn - Trung tâm Nội Dã chiến, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

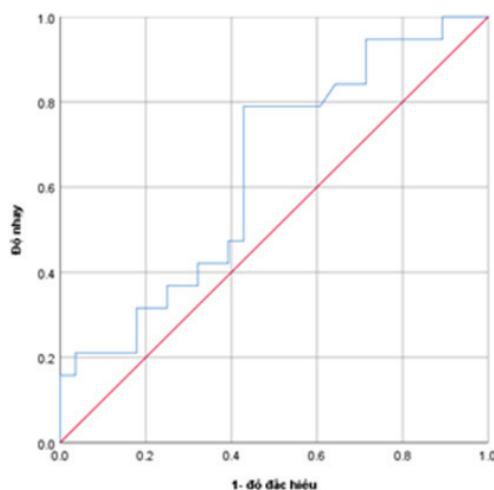
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của BN nghiên cứu.

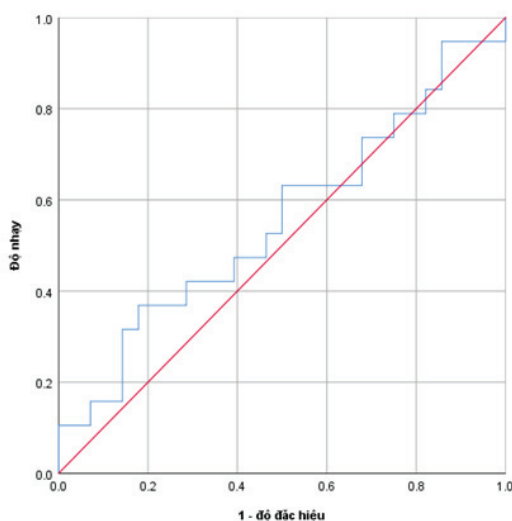
Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≤ 40	6	12,8
	41 - 60	11	23,4
	> 60	30	63,8
	Trung bình	$60,51 \pm 15,66$	
Giới tính	Nam	27	57,4
	Nữ	20	42,6
Thời gian khởi phát (tháng)	< 1	19	40,4
	1 - 3	18	38,3
	> 3	10	21,3
ECOG	0 - 1	28	59,6
	2 - 4	19	40,4
Có triệu chứng B	Sốt	6	12,8
	Gầy sút cân	17	36,2
	Ra mồ hôi trộm	4	8,5
	Có ít nhất 1 triệu chứng B	19	40,4
Vị trí tổn thương		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đường tiêu hóa	Dạ dày	9	19,1
	Hỗng - hồi tràng	4	8,5
	Đại - trực tràng	3	6,4
Xương		7	14,9
Não		6	12,8
Phổi + màng phổi		6	12,8
Da + tổ chức dưới da		4	8,5
Cơ quan sinh dục		4	8,5
Vị trí ít gặp	Tim	1	2,1
	Gan	1	2,1
	Mũi	2	4,3

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $60,51 \pm 15,66$, tuổi của BN từ 20 - 92 tuổi. Nhóm tuổi > 60 gặp chủ yếu (63,8%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1. Hầu hết BN nhập viện trong vòng 3 tháng kể từ khi có triệu chứng bệnh đầu tiên (78,7%). 59,6% BN có toàn trạng tốt, 19 BN có ít nhất 1 triệu chứng B.

Vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch hay gặp nhất là tại ống tiêu hóa với 16 trường hợp (34%). Các vị trí tổn thương khác là xương (14,9%) và não (12,8%). Đặc biệt, có 1 BN tổn thương nguyên phát tại tim nhập viện với bệnh cảnh sốc.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC cho $\beta 2M$.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC cho LDH.

Diện tích dưới đường cong (AUC) ROC đối với $\beta 2M$ là 0,638 (95%CI: 0,477 - 0,799), giá trị cut-off là 2,22 với độ nhạy (Se) là 78,9% và độ đặc hiệu (Sp) là 57,1% ($p = 0,11$). AUC ROC đối với LDH là 0,555 (95%CI: 0,381 - 0,728), giá trị cut-off là 309,1 với Se là 36,8% và Sp là 82,1% ($p = 0,53$).

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm BN nghiên cứu.

Đặc điểm		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Thiếu máu		25	53,2
$\beta 2M > 2,22$ ($\mu\text{g/mL}$)		27	57,4
LDH $> 309,1$ (U/L)		12	25,5
Giảm albumin		12	25,5
Giảm tiểu cầu		9	19,1
Thể mô bệnh học	Thể MALT	4	8,5
	FL	2	4,3
	DLBCL	33	70,2
	MCL	1	2,1
	Tế bào B		
Tế bào T		7	14,9
Giai đoạn	I - II	26	55,3
	III - IV	21	44,7
Tiên lượng nguy cơ	Nguy cơ thấp	28	59,6
	Nguy cơ cao	19	40,4

U lympho tế bào B gặp chủ yếu với tỷ lệ 85,1%, trong đó, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%). 55,3% số BN được phân chia giai đoạn bệnh I - II. 28 BN được xếp loại tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%).

2. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng với nguy cơ tiên lượng bệnh

Bảng 3. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với tiên lượng nguy cơ bệnh trong phân tích đơn biến.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Nguy cơ thấp (n = 28)	Nguy cơ cao (n = 19)	Cramer's V	p
Giới tính n (%)	Nam	13 (46,4)	14 (73,7)	0,271	> 0,05
	Nữ	15 (53,6)	5 (26,3)		
Thời gian khởi phát (tháng) n (%)	< 1	7 (25)	12 (63,2)	0,386	0,03
	1 - 3	13 (46,4)	5 (26,3)		
	> 3	8 (28,6)	2 (10,5)		
Triệu chứng B n (%)	Không	16 (57,1)	12 (63,2)	0,06	> 0,05
	Có	12 (42,9)	7 (36,8)		
Thể mô bệnh học n (%)	Tế bào T	7 (25)	0 (0)	0,345	0,018
	Tế bào B	21 (75)	19 (100)		
Giảm albumin n (%)	Có	4 (14,3)	8 (42,1)	0,313	0,032
	Không	24 (85,7)	11 (57,9)		
Nhóm LDH n (%)	≤ 309,1	23 (82,1)	12 (63,2)	0,214	> 0,05
	> 309,1	5 (17,9)	7 (36,8)		
Nhóm β2M n (%)	≤ 2,22	16 (57,1)	4 (21,1)	0,358	0,014
	> 2,22	12 (42,9)	15 (78,9)		

Tiên lượng nguy cơ bệnh có mối liên quan có ý nghĩa với thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học, tình trạng giảm albumin máu và nồng độ β2M, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với tiên lượng nguy cơ bệnh trong phân tích đa biến.

Chỉ tiêu	Thời gian khởi phát	Thể mô bệnh học	Giảm albumin	Nhóm $\beta 2M$
B	-0,277	0,272	0,19	0,305
p	0,033	0,036	0,142	0,02

Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22$ ($\mu g/mL$) là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p < 0,05$). Giảm albumin máu không phải là yếu tố độc lập có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $60,51 \pm 15,66$. Nhóm tuổi > 60 gặp chủ yếu (63,8%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó [2, 5, 6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 19 BN (40,4%) có ít nhất một triệu chứng B tại thời điểm nhập viện, cao hơn nghiên cứu của Narang và CS (28,5%) [5].

Vị trí tổn thương nguyên phát ngoài hạch hay gặp nhất là tại ống tiêu hóa với 16 trường hợp (34%), sau đó là tổn thương xương (14,9%), não (12,8%), phổi và màng phổi (12,8%). Nghiên cứu của chúng tôi không gặp BN có tổn thương nguyên phát vùng đầu - cổ. Hệ thống phân loại Ann-Arbor coi amidan và vòng Waldeyer là các vị trí

bạch huyết; tuy nhiên, khi chúng được xếp vào loại u lympho ngoài hạch, các vị trí đầu và cổ là vị trí thường gặp của ULATNH nguyên phát ngoài hạch trong các nghiên cứu trước đây. Veenita Yogi và CS (2019) tổng kết trên 84 BN ULATNH nguyên phát ngoài hạch và đưa ra nhận xét: Vị trí tổn thương hay gặp nhất là vùng đầu - cổ, sau đó mới đến đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu của Hanying Shen và CS (2021), vị trí tổn thương ngoài hạch thường gặp nhất là đường tiêu hóa, sau đó là vùng đầu - cổ [6].

Đối với ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa, tổn thương hay gặp nhất là ở dạ dày, sau đó đến hồng - hồi tràng và cuối cùng là đại trực tràng. Type mô bệnh phổ biến nhất là DLBCL, gặp ở 66,6% các trường hợp

ULATNH dạ dày và 85,7% các trường hợp u lympho ở ruột. U lympho thể MALT chiếm 33,3% u lympho dạ dày nguyên phát. Không gặp trường hợp ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa nào có thể mô bệnh học là FL và u lympho tế bào T. MCL gặp ở 1 BN tổn thương đa polyp ở đại tràng Sigma. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của các nhóm tác giả trước đó. Peter Koch và CS (2001) nghiên cứu trên 351 BN ULATNH nguyên phát đường tiêu hóa và đưa ra nhận xét: Tổn thương thường gặp nhất là ở dạ dày và ít gặp nhất ở đại - trực tràng; DLBCL là type mô bệnh học phổ biến nhất.

Thời gian khởi phát bệnh được tính từ khi BN có triệu chứng đầu tiên cho đến khi BN đến điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. Việc chậm trễ trong chẩn đoán bệnh ác tính có thể gây các biến cố bất lợi trong quá trình theo dõi và điều trị bệnh [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết BN nhập viện trong vòng 3 tháng kể từ khi có triệu chứng bệnh đầu tiên (78,7%) và BN có thời gian khởi phát bệnh càng dài thì tiên lượng nguy cơ bệnh càng kém ($p < 0,05$). Đối với bệnh ULATNH nói chung, nghiên cứu của Austėja và CS (2019) chưa ghi nhận thấy mối liên quan giữa thời gian khởi phát và tiên lượng bệnh [8]. Sự khác biệt này có thể là do cách

lựa chọn đối tượng BN cũng như số lượng BN tham gia nghiên cứu.

ULATNH được chia làm hai thể mô bệnh học: Tế bào B và tế bào T. BN được chẩn đoán ULATNH tế bào T có tiên lượng xấu hơn so với BN ULATNH tế bào B [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, u lympho tế bào B gặp chủ yếu với tỷ lệ là 85,1%, trong đó, thể DLBCL chiếm tỷ lệ cao nhất (70,2%); đồng thời, BN ULATNH tế bào B có nguy cơ tiên lượng bệnh tốt hơn BN ULATNH tế bào T ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Shen và CS (2021) [6]. 55,3% BN được phân chia giai đoạn bệnh I - II (theo hệ thống phân loại của Ann- Arbor). 28 BN được xếp loại tiên lượng nguy cơ thấp (59,6%). Các đặc điểm về thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh tương đồng với các nghiên cứu của một số các tác giả trước đó [2, 5, 6]: Thể mô bệnh học DLBCL chiếm ưu thế và hầu hết các BN ở giai đoạn khu trú của bệnh.

Các nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh tăng cao có liên quan đến thời gian nhân lên của tế bào khối u ngắn hơn và tiên lượng kém hơn đối với ULATNH có độ ác tính cao [10]. Ngoài ra, $\beta 2M$ huyết thanh được coi là yếu tố tiên lượng xấu đối với OS và PFS ở BN. $\beta 2M$ cũng đã được đưa vào mô hình tiên lượng mới hoặc được sửa đổi nhằm xác định các nhóm nguy cơ

khác nhau trong u lympho nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ tiên lượng bệnh ($p < 0,05$), phù hợp với nghiên cứu của Shen và CS (2021) [6].

KẾT LUẬN

Tuổi trung bình là $60,51 \pm 15,66$, thời gian phát hiện bệnh thường < 3 tháng. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Đường tiêu hóa là vị trí tổn thương hay gặp nhất (34%). U lympho tế bào B chiếm ưu thế (85,1%). Thời gian khởi phát bệnh, thể mô bệnh học và nồng độ $\beta 2M$ huyết thanh $> 2,22 \mu g/mL$ là yếu tố độc lập, có ý nghĩa dự đoán tiên lượng bệnh ($p < 0,05$).

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Quân y 103 và các BN đã đồng ý tham gia nghiên cứu trong thời gian từ tháng 01/2018 - 5/2024.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Evans Linda S, Hancock Barry W. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2003; 362(9378):139-146.

2. Milano Anthony F. Non-hodgkin lymphoma - nodal and extranodal: 20-year comparative mortality, survival & biologic behavior analysis by age, sex, race, stage, cell morphology/histology, cohort entry time-period and

disease duration: A systematic review of 384,651 total nhl cases including 261,144 nodal and 123,507 extranodal cases for diagnosis years 1975-2016: (SEER*Stat 8.3.6). *Journal of Insurance Medicine*. 2023; 50(1):1-35.

3. Nghiêm Thị Minh Châu. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho ác tính non-Hodgkin nguyên phát ngoài hạch tại Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2008 - 2014. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2014; 8:106-111.

4. d'Amore Francesco, Christensen Bjarne E, Brincker Hans, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1991; 27(10):1201-1208.

5. Narang Vikram, Steffi, Singh Aminder, et al. Primary extranodal non-hodgkin lymphomas: A first tertiary care experience from Punjab, North India. *South Asian J Cancer*. 2020; 9(04):230-232.

6. Shen H, Jiang L, Nie L, et al. prognostic analysis of patients with primary extranodal lymphoma: A retrospective study. *Cancer Manag Res*. 2021; 13:2171-2180.

7. Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic

cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015; 112, 1(1):92-107.

8. Dapkevičiūtė A, Šapoka V, Martynova E, et al. Time from symptom onset to diagnosis and treatment among haematological malignancies: Influencing factors and associated negative outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(6).

9. Toki H, Okabe K, Kimura Y, et al. Difference in prognosis between T-

and B-cell lymphomas: Clinical study at Shikoku Cancer Center Hospital. *Jpn J Clin Oncol*. 1986; 16(1):41-48.

10. Bento L, Díaz-López A, Barranco G, et al. New prognosis score including absolute lymphocyte/monocyte ratio, red blood cell distribution width and beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: Spanish lymphoma group experience (GELTAMO). *Br J Haematol*. 2020; 188(6):888-897.

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA TRẺ NGỪNG TIM
NHẬP KHOA CẤP CỨU CHỐNG ĐỘC VÀ TRUNG TÂM SƠ SINH,
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Lê Ngọc Duy^{1}, Đặng Thị Thuý Nga¹, Trịnh Tuấn Anh¹
Cần Văn Quỳnh¹, Lê Thị Hà¹, Lê Thị Thuý Hằng²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở trẻ em bị ngừng tim (NT) nhằm cải thiện hiệu quả cấp cứu NT. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, kết hợp hồi cứu từ tháng 01/2019 - 9/2020 và tiền cứu từ tháng 10/2020 - 6/2021 trên 203 bệnh nhân (BN) NT tại Khoa Cấp cứu Chống độc và Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương. **Kết quả:** 203 BN gồm 112 trẻ trai (55,2%) và 91 trẻ gái (44,8%). Trong nhóm trẻ NT, lứa tuổi sơ sinh chiếm tỷ lệ cao (53,7%) và giảm dần ở các nhóm tuổi lớn hơn. BN vào viện trong tình trạng suy hô hấp nặng là 95,1%, tình trạng suy tuần hoàn là 76,8% và chỉ có 26,1% được hỗ trợ vận mạch và/hoặc bolus dịch. Có 87,7% BN bị rối loạn ý thức. trong đó 48,8% hôn mê và 38,9% li bì. Tình trạng toan chuyển hóa nặng chiếm 46,8%, tăng lactate máu $\geq 6,5$ mmol/L chiếm 56,7%. Tỷ lệ tử vong và xin về lại chiếm 78,8%, chỉ có 21,2% sống sót, trong đó 4,4% có di chứng về thần kinh. **Kết luận:** Trẻ em bị NT, đặc biệt là trẻ sơ sinh, thường nhập viện trong tình trạng nguy kịch với tỷ lệ tử vong cao.

Từ khoá: Ngừng tim trẻ em; Sơ sinh; Hồi sức tim phổi.

**CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF
PEDIATRIC CARDIAC ARREST IN THE DEPARTMENT OF
EMERGENCY AND POISON CONTROL AND NEONATAL CENTER,
NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL**

Abstract

Objectives: To describe the clinical and subclinical characteristics of pediatric cardiac arrest to improve the effectiveness of pediatric resuscitation.

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Bộ môn - Khoa Nhi, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Lê Ngọc Duy (Drduy2411@gmail.com)

Ngày nhận bài: 05/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 19/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.993>

Methods: A descriptive, retrospective study was conducted from January 2019 to September 2020, and a prospective study was conducted from October 2020 to June 2021 in the Department of Emergency and Poison Control and the Neonatal Center, National Children's Hospital. **Results:** A total of 203 patients were included, consisting of 112 boys (55.2%) and 91 girls (44.8%). In the cardiac arrest group, newborns accounted for a high proportion (53.7%) and gradually decreased in older age groups. On admission, 95.1% of patients presented with severe respiratory failure, 76.8% with circulatory failure, and only 26.1% received vasopressor support and/or fluid bolus. Additionally, 87.7% of patients experienced altered consciousness, with 48.8% in a coma and 38.9% in a stuporous state. Severe metabolic acidosis was observed in 46.8% of patients, and blood lactate levels ≥ 6.5 mmol/L were found in 56.7%. The mortality rate and cases of discharge against medical advice accounted for 78.8%, with only 21.2% surviving, of which 4.4% had neurological sequelae. **Conclusion:** Children with cardiac arrest, especially newborns, are often admitted in critical condition with a high mortality rate.

Keywords: Pediatric cardiac arrest; Neonate; Cardiopulmonary resuscitation.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngừng tim là tình trạng cấp cứu tối khẩn cấp có tỷ lệ tử vong cao hoặc để lại di chứng thần kinh nặng nề. Tỷ lệ NT ở trẻ em khoảng từ 8,3/100.000 trẻ mỗi năm và chỉ có khoảng 6 - 27% trẻ sống sót sau khi xuất viện, tùy thuộc vào từng nghiên cứu. Đáng chú ý, tỷ lệ tử vong do NT ở trẻ em tại đơn vị cấp cứu cao gấp đôi so với các khoa khác trong bệnh viện [1, 2]. Cho đến nay, việc nhận biết và cấp cứu NT ở trẻ em còn nhiều thách thức do sự khác biệt về sinh lý học giữa trẻ em và người lớn cũng như chưa có nhiều nghiên cứu về lĩnh vực này ở nước ta. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN NT

nhằm: *Phát hiện sớm, xử lý sớm giúp nâng cao hiệu quả cấp cứu NT ở trẻ em.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

203 trẻ em bị NT điều trị tại Khoa Cấp cứu Chống độc và Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Trẻ em < 16 tuổi được cấp cứu NT; chẩn đoán NT theo Hiệp hội Hồi sức châu Âu (2015) [2] gồm không bắt được mạch trung tâm, mất ý thức đột ngột, ngừng thở.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Tử vong ngoại viện; thông tin hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu:* Tại Khoa Cấp cứu Chống độc và Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2019 - 6/2021.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, kết hợp hồi cứu từ tháng 01/2019 - 9/2020 và tiền cứu từ tháng 10/2020 - 6/2021.

* *Cỡ mẫu:* Theo công thức ước lượng cỡ mẫu cho một tỷ lệ như sau:

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

n là cỡ mẫu tối thiểu;

$Z_{1-\alpha/2}^2$ là độ tin cậy ở ngưỡng $\alpha = 0,05$;

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; p: Tỷ lệ ước tính NT; $p = 0,0037$; d: Độ lệch ước tính = 0,01;

$n = 141$. Thực tế cỡ mẫu thu được là 203 BN.

* *Các biến số nghiên cứu chính:* Đánh giá BN theo trình tự ABCD theo APLS. Suy hô hấp: Dựa vào mức độ các triệu chứng lâm sàng và khí máu để phân chia làm 3 mức độ nhẹ, vừa và nặng. Suy tuần hoàn đánh giá theo tiêu chuẩn của IPSCC 2005. Suy tuần hoàn khi đã bù dung dịch đẳng trương > 40 mL/kg trong 1 giờ nhưng: Hạ HA < 5 bách phân vị so với tuổi hoặc huyết áp tâm thu $< -2SD$ so với tuổi hoặc cần sử dụng vận mạch để duy trì huyết áp bình thường (dopamine > 5 μ g/kg/phút

hoặc dobutamine, epinephrine, norepinephrine) hoặc hai trong các tiêu chuẩn sau: Nhiễm toan chuyển hóa không giải thích được (thiếu hụt BE > 5 mEq/L); lactate máu > 2 lần giá trị bình thường; thiếu niệu: Lượng nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ; refill > 5 giây; thân nhiệt trung tâm tăng $> 3^\circ\text{C}$. Các chỉ số cận lâm sàng chính gồm công thức máu, khí máu, đông máu và các chỉ số sinh hoá máu.

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương chấp thuận theo quyết định số 836/BVNTW-VNCSKTE ngày 10/5/2021. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Nhi Trung ương cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, có 203 BN gồm 112 trẻ trai (55,2%) và 91 trẻ gái (44,8%), tỷ lệ trai/gái là 1,23. Trẻ sơ sinh gặp nhiều nhất với 109 BN (53,7%), nhóm tuổi lớn hơn có xu hướng giảm. Tuổi trung bình là 14,94 tháng (từ 1 giờ tuổi đến 13 tuổi). Tỷ lệ cấp cứu NT lần đầu thành công là 66% nhưng kết quả cuối cùng BN tử vong và xin về chiếm 78,8%. Chỉ có 21,2% khỏi ra viện, trong đó 4,4% có di chứng về mặt thần kinh.

1. Đặc điểm lâm sàng của BN khi nhập viện* *Đặc điểm hô hấp, tuần hoàn và thần kinh:***Bảng 1.** Đặc điểm về hô hấp, tuần hoàn và thần kinh khi nhập viện.

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	
Hô hấp	Kiểu thở	Bình thường	7	3,4
		Ngừng thở	148	72,9
		Chậm, ngáp	18	8,9
		Nhanh	30	14,8
	Mức độ suy hô hấp	Không	4	2,0
		Nhẹ	1	0,5
		Vừa	5	2,5
		Nặng	193	95,1
	Hỗ trợ hô hấp	Không cần	5	2,5
		Không được hỗ trợ	41	20,2
		Thở oxy	45	22,2
		Bóp bóng	112	55,2
Tuần hoàn	Nhịp tim	NT	63	31,0
		Chậm rời rạc	44	21,7
		Bình thường	64	31,5
		Nhanh	32	15,8
	Mạch	Không bắt được	99	48,8
		Yếu	55	27,1
		Rõ	49	24,1
	Huyết áp	Không đo được	99	48,8
		Giảm	38	18,7
		Bình thường	64	31,5
		Tăng	2	1,0
	Suy tuần hoàn		156	76,8
Thần kinh	Ý thức	Hôn mê	99	48,8
		Li bì	79	38,9
		Tỉnh táo	24	11,8
		Kích thích	1	0,5
	Co giật		3	1,5
	Dấu hiệu thần kinh khu trú		11	5,4
	Trương lực cơ	Giảm	12	5,9
		Tăng	1	0,5
	Đồng tử	Giãn	57	28,1
		PXAS (-)	63	31,0

Phần lớn BN nhập viện trong tình trạng suy hô hấp nặng (95,1%), trong đó 17,7% ngừng thở và 8,9% thở chậm hoặc thở ngáp. Suy tuần hoàn chiếm 76,8%, trong đó 50,7% không được hỗ trợ tuần hoàn và chỉ có 26,1% được dùng thuốc vận mạch, 31% BN bị NT ngay lúc nhập viện và 21,7% BN sắp NT. Có 87,7% rối loạn ý thức gồm 48,8% hôn mê và 38,9% li bì.

** Đặc điểm về các triệu chứng toàn thân khi nhập viện:*

Bảng 2. Đặc điểm về các triệu chứng toàn thân khi nhập viện.

Triệu chứng toàn thân		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thân nhiệt	Hạ	83	40,9
	Tăng	20	9,9
Thiếu máu		94	46,3
Xuất huyết		70	34,5
Thể trạng non yếu, cân nặng thấp		135	66,5
Mất nước	Vừa	3	1,5
	Nặng	18	8,9
Bất thường hình thái bẩm sinh		10	4,9
Chấn thương phần mềm		4	2,0
Phù		3	1,5
Vàng da		3	1,5
Khác*		7	3,5

(: Nốt phỏng nước tay chân, nốt loét cũ, bỏng vùng đùi, hoại tử ngón chân)*

Trên 50% BN có rối loạn thân nhiệt, trong đó 40,9% hạ thân nhiệt và 9,9% sốt. Có 46,3% trẻ bị thiếu máu, 66,5% cân nặng thấp và 34,5% trẻ bị xuất huyết dưới da hoặc niêm mạc. Có 9,3% BN trong tình trạng mất nước.

2. Đặc điểm cận lâm sàng của BN khi nhập viện**Bảng 3.** Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng chính khi nhập viện.

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Trung bình
Khí máu	pH < 7,0	81	46,8	
	PaO ₂ < 60 mmHg	103	50,7	
	PaCO ₂ > 50 mmHg	90	44,3	
	Lactate ≥ 6,5 mmol/L	115	56,7	
Huyết học	Bạch cầu < 4 (G/L)	8	3,9	19,40 ± 13,53 (0,32 - 88)
	4 - 12	51	25,1	
	> 12	121	59,6	
	Huyết sắc tố < 10 g/L	52	25,6	121 ± 34 (31 - 191)
	Tiểu cầu < 50 G/L	8	3,9	240 ± 146 (7 - 759)
Đông máu	PT (%) < 70	129	63,5	
	APTT (giây) > 50	95	46,8	
	Fib (g/L) < 1	37	18,2	
Sinh hóa	CRP > 6 mg/L	61	30,0	18,3 ± 49,7 (0,03 - 398)
	LDH > 1500 U/L	17	8,4	3108 ± 3370 (295 - 3976)
	K ⁺ > 5 mmol/L	69	34,0	5,3 ± 1,8 (1,5 - 11)
	Na ⁺	Tăng	16	137,7 ± 8,4 (110 - 175)
		Hạ	69	
	Glucose < 2,6 mmol/L	19	9,4	
	Suy thận	57	27,6	
	Suy gan	106	52,2	

BN NT có toan chuyển hóa nặng là 46,8%, tăng lactate máu ≥ 6,5 mmol/L là 56,7%, giảm oxy máu < 60mmHg là 50,7% và tăng CO₂ máu > 50mmHg là 44,3%. Tăng bạch cầu chiếm 59,6%, thiếu máu chiếm 25,6%, giảm tiểu cầu nặng chiếm 3,9%. Prothrombin giảm là 63,5%, APTT kéo dài là 46,8% và fibrinogen giảm nặng là 18,2%. Suy gan chiếm 52,2% và suy thận chiếm 27,6%.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra NT có thể xảy ra ở mọi độ tuổi, trung bình là khoảng 15 tháng tuổi (từ 1 giờ - 13 tuổi). Trong đó, trẻ sơ sinh chiếm tỷ lệ lớn nhất (53,7%) và trẻ > 8 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (5,4%). Theo Rodríguez-Núñez A nghiên cứu ở Tây Ban Nha (2006) trên 116 trẻ bị NT cho thấy tuổi trung bình là $37,7 \pm 48,7$ tháng (từ 3 ngày - 204 tháng), nhóm 1 - 12 tháng chiếm 41,4%, nhóm > 8 tuổi chiếm 12,9% và nhóm sơ sinh chiếm 7,7% [3]. Lý do là đối với trẻ < 12 tháng, các cơ quan đang trong quá trình phát triển và chưa ổn định, nhất là trẻ sinh non, hệ hô hấp, tuần hoàn, thần kinh và miễn dịch chưa hoàn thiện, dễ dẫn đến các tình trạng như suy hô hấp, suy tuần hoàn và nhiễm khuẩn. Đây là những nguyên nhân chính gây ra NT ở trẻ nhỏ. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ trẻ trai bị NT (55,2%) chiếm ưu thế so với trẻ gái (44,8%) với tỷ lệ trai/gái là 1,23. Kết quả này cũng tương tự so với kết quả nghiên cứu của Rodríguez-Núñez A, 61,2% trẻ trai so với 38,8% trẻ gái [3]. Nadkarni và CS (2006) nghiên cứu trên 880 BN cho thấy tỷ lệ sống ra viện đã tăng đáng kể (27%) [4]. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng, tỷ lệ tử vong và xin về chiếm tới 78,8%, chỉ có 21,2% khỏi ra viện, trong đó 4,4% có di chứng về mặt thần kinh.

2. Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện

* *Đặc điểm hô hấp*: Đa số BN nhập viện đều trong tình trạng suy hô hấp nặng (95,1%) với 17,7% ngừng thở lúc nhập viện và 8,9% thở chậm ngáp hoặc chuẩn bị ngừng thở. Có tới 20,2% BN suy hô hấp nặng nhưng không được hỗ trợ về hô hấp, kể cả thở oxy. Điều này giải thích cho tỷ lệ NT trong vòng 24 giờ đầu nhập viện cao (Bảng 1). Theo Sutton (2019), tỷ lệ suy hô hấp trước khi NT là 46,8% [5], cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do quần thể nghiên cứu là nước phát triển, BN tiếp cận với y tế sớm hơn, do đó, tình trạng nặng lên sẽ ít hơn hoặc có thể quá trình vận chuyển BN đảm bảo an toàn hơn so với thực trạng ở nước ta.

* *Đặc điểm tuần hoàn*: Bảng 1 cho thấy BN suy tuần hoàn là 76,8%, có 31% BN NT và 21,7% nhịp tim chậm rời rạc chuẩn bị NT, 26,1% được hỗ trợ vận mạch, bolus dịch, còn lại 50,7% BN không được hỗ trợ về tuần hoàn. Kết quả này phản ánh tình trạng BN, xử trí ban đầu và quá trình vận chuyển BN trước khi đến bệnh viện còn nhiều hạn chế. Nhịp tim chậm là phổ biến nhất ở trẻ bị NT [4], một nghiên cứu khác trên 279 BN chỉ ra trước khi xảy ra tình trạng NT, có 67,3% BN suy tuần hoàn, trong đó 47,3% cần phải sử dụng thuốc vận mạch [6].

* *Đặc điểm thần kinh*: BN rối loạn ý thức là 87,7%, trong đó 48,8% hôn mê. Đặc biệt, 28,1% BN bị giãn đồng tử, 31% đồng tử mất phản xạ ánh sáng. Ngoài ra, có 1,5% BN co giật lúc nhập viện, 6,4% bất thường về trương lực cơ và 4,9% có dấu hiệu thần kinh khu trú (Bảng 1). Hôn mê và đồng tử giãn là các dấu hiệu nặng, muộn và yếu tố tiên lượng tử vong [7].

* *Các dấu hiệu toàn thân*: 50,8% BN có rối loạn thân nhiệt lúc nhập viện, chủ yếu là hạ nhiệt độ (40,9%) (Bảng 1); hạ thân nhiệt nghiêm trọng là một trong những nguyên nhân dẫn đến NT nếu không được phát hiện và can thiệp kịp thời. Số BN bị thiếu máu, cân nặng thấp và xuất huyết chiếm tỷ lệ không nhỏ, lần lượt là 46,3%, 43,3% và 34,5%. Thiếu máu, xuất huyết, cân nặng thấp là những yếu tố nguy cơ của NT và ảnh hưởng đến kết quả điều trị, đặc biệt nhóm sinh non có cân nặng rất thấp và cực thấp. Theo Assar và CS (2016), nhóm BN có cân nặng thấp ghi nhận tỷ lệ tử vong cao hơn so với nhóm có cân nặng bình thường, với giá trị $p = 0,04$ [6]. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi có 8,9% BN bị mất nước nặng mà chưa được xử trí trước đó. Mất nước nặng sẽ gây sốc giảm thể tích nếu không được bù dịch sớm sẽ dẫn sốc mất bù và hậu quả cuối cùng là NT.

3. Đặc điểm cận lâm sàng của BN khi nhập viện

* *Toan chuyển hóa nặng*: Tình trạng này phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý trước khi NT và khoảng thời gian từ lúc NT đến khi tim đập trở lại. Tình trạng này thường xuất hiện khi NT kéo dài, trên thực tế, toan chuyển hóa nặng có thể gây ra sốc kéo dài, không đáp ứng với thuốc vận mạch, làm giảm hiệu quả của quá trình cấp cứu. Theo bảng 3, nhóm BN toan chuyển hóa rất nặng: $pH < 7,0$ và lactate $> 6,5$ mmol/L thì nguy cơ cấp cứu thất bại cao hơn nhóm còn lại lần lượt là 3,4 và 6,1 lần (95%CI không chứa 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Jamme, đó là nguy cơ cấp cứu thất bại của nhóm toan chuyển hóa rất nặng cao gấp 3 lần nhóm còn lại [8].

* *Giảm oxy máu*: Del Castillo và CS (2012) báo cáo tỷ lệ BN giảm oxy máu sau khi cấp cứu NT là 26,5%, trong khi tỷ lệ BN tăng oxy máu là 8,5%. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong giữa các nhóm không có sự khác biệt rõ rệt [9]. Trái với kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi phát hiện nhóm BN giảm oxy máu sau NT có nguy cơ tử vong cao gấp 2,2 lần so với nhóm có $PaO_2 \geq 60$ mmHg.

* *Tăng kali máu (K^+)*: Đây có thể vừa là nguyên nhân cũng như hậu quả của NT. Tăng K^+ máu thường xảy ra

do NT kéo dài, dẫn đến toan chuyển hóa nặng và tổn thương tế bào, từ đó K⁺ được giải phóng từ bên trong tế bào. Mục tiêu của quá trình hồi sức là điều chỉnh nồng độ K⁺ về mức bình thường nhằm ngăn ngừa các biến chứng như rối loạn nhịp tim [4]. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm BN có tăng K⁺ sau cấp cứu NT có nguy cơ tử vong cao gấp 6,2 lần so với nhóm có K⁺ máu ≤ 5 mmol/L.

* *Rối loạn đông máu*: Tỷ lệ prothrombin < 70% có nguy cơ thất bại trong cấp cứu cao gấp 3,74 lần so với nhóm không bị rối loạn đông máu; BN sau khi cấp cứu có prothrombin < 70% và fibrinogen < 1 g/L có nguy cơ tử vong cao hơn, lần lượt là 6,1 và 3,9 lần so với nhóm khác (Bảng 3). Như vậy, sự hình thành fibrin trong lòng mạch và huyết khối vi mạch sau NT có thể dẫn đến rối loạn chức năng của các cơ quan, bao gồm cả suy giảm chức năng thần kinh, ảnh hưởng xấu đến kết quả cấp cứu BN [10].

KẾT LUẬN

Ngừng tim ở trẻ em có tỷ lệ tử vong cao và có những di chứng thần kinh nặng. Suy hô hấp, suy tuần hoàn, rối loạn ý thức, toan chuyển hóa và tăng lactate máu là những biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng chính cần phải đánh giá ngay khi vào viện và có kế hoạch can thiệp kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mir T, Shafi OM, Uddin M, Nadiger M, Sibghat Tul Llah F, Qureshi WT. Pediatric cardiac arrest outcomes in the United States: A nationwide database cohort study. *Cureus*. 2022 Jul 1; 14(7):e26505. DOI: 10.7759/cureus.26505. PMID: 35923483; PMCID: PMC9339595.
2. Monsieurs KG, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015; 95:1-80.
3. Rodríguez-Núñez A, et al. Effectiveness and long-term outcome of cardiopulmonary resuscitation in pediatric intensive care units in Spain. *Resuscitation*. 2006; 71(3):301-309. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2005.11.020.
4. Nadkarni VM, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA*. 2006; 295(1):50-57. DOI: 10.1001/jama.295.1.50.
5. Sutton RM, et al. Ventilation rates and pediatric in-hospital cardiac arrest survival outcomes. *Crit Care Med*. 2019; 47(11):1627-1636. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003898.
6. Assar S, Husseinzadeh M, et al. The success rate of pediatric in-hospital cardiopulmonary resuscitation in ahvaz

- training hospitals. *Scientifica (Cairo)*. 2016;9648140. DOI: 10.1155/2016/9648140.
7. Elmer J, et al. Resuscitation outcomes consortium. Association of early withdrawal of life-sustaining therapy for perceived neurological prognosis with mortality after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016; 102:127-135. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.01.016.
8. Jamme M, et al. Severe metabolic acidosis after out-of-hospital cardiac arrest: Risk factors and association with outcome. *Ann Intensive Care*. 2018; 8(1):62. Published 2018 May 8. DOI: 10.1186/s13613-018-0409-3.
9. Del Castillo J, et al. Hyperoxia, hypocapnia and hypercapnia as outcome factors after cardiac arrest in children. *Resuscitation*. 2012; 83(12): 1456-1461.
10. Adrie C, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(1):21-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.046.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT MỞ ỐNG MẬT CHỦ KẾT HỢP NỘI SOI ĐƯỜNG MẬT TRONG MỔ ĐIỀU TRỊ SỎI ĐƯỜNG MẬT CHÍNH TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Vanhnavong Mahasamout¹, Đỗ Sơn Hải^{2}, Nguyễn Quang Nam²
Phetphouthay Khamphouvong¹, Nay Haysan³, Navy Ravy³, Rom Phalla³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật mở ống mật chủ (OMC) kết hợp nội soi đường mật (NSĐM) trong mổ điều trị sỏi đường mật chính tại Bệnh viện Quân y 103. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, không nhóm chứng trên 47 bệnh nhân (BN) sỏi đường mật chính được phẫu thuật mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ tại Khoa Gan, Mật, Tụy - Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2022 - 5/2024. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của BN là $59,62 \pm 12,58$; tỷ lệ nữ/nam = 1,93/1; 47,8% BN có tiền sử sỏi mật. Sỏi nhiều viên chiếm đa số (80,85%) và có đồng thời ở cả đường mật trong và ngoài gan với hình thái đa dạng. Các phương pháp lấy sỏi gồm Mirizzi, rọ; tán sỏi bằng điện thủy lực, laser. Tỷ lệ sạch sỏi nhìn chung đạt 74,46%, sót sỏi là 25,54%. Tỷ lệ tai biến trong mổ là 12,76%, biến chứng sau mổ là 14,88%. Phân loại kết quả sau phẫu thuật: Kết quả tốt chiếm 74,47%, không có BN tử vong hoặc biến chứng nặng phải mổ lại. **Kết luận:** Phẫu thuật mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ bước đầu là một phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị sỏi đường mật chính. Phương pháp này cho tỷ lệ sạch sỏi cao, tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp.

Từ khóa: Mở ống mật chủ; Nội soi đường mật trong mổ; Sỏi đường mật chính.

EVALUATION OF RESULTS OF CHOLEDOCHOTOMY COMBINED WITH INTRAOPERATIVE CHOLANGIOSCOPY FOR THE TREATMENT OF PRIMARY BILE DUCT STONES AT MILITARY HOSPITAL 103

ABSTRACT

Objective: To evaluate the results of choledochotomy combined with intraoperative cholangioscopy for the treatment of primary bile duct stones at Military Hospital 103.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 103, Cộng hòa Dân chủ Nhân dân Lào

²Bộ môn - Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

³Bệnh viện Quân y Trung ương 179 Campuchia

*Tác giả liên hệ: Đỗ Sơn Hải (dosonhai@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 06/10/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 14/11/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1046>

Methods: A prospective, descriptive, and uncontrolled study was conducted on 47 patients with primary bile duct stones treated by choledochotomy combined with intraoperative at Hepatobiliary and Pancreatic Surgery Department, Military Hospital 103, from May 2022 to May 2024. **Results:** The average age was 59.62 ± 12.58 ; the female/male ratio = 1.93/1; 47.8% of patients had a history of biliary stones. Multiple stones accounted for the majority (80.85%) and were present simultaneously in the intrahepatic and extrahepatic bile ducts with diverse morphology. Stone removal methods were done by Mirizi forceps and baskets; stone lithotripsies were electrohydraulic and laser. The overall stone clearance rate was 74.46%, and the remaining stone rate was 25.54%. The ratio of intraoperative complications was 12.76%, and postoperative complications were 14.88%. Postoperative outcome classification showed that 74.47% had good results and no deaths or severe complications requiring re-operation. **Conclusion:** Choledochotomy combined with intraoperative cholangioscopy is initially a safe and effective method for treating primary bile duct stones. This method has a high rate of stone clearance and a low rate of complications.

Keywords: Choledochotomy; Intraoperative cholangioscopy; Primary bile duct stone.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sỏi đường mật là bệnh lý phổ biến của vùng Đông Á, Đông Nam Á nói chung và Việt Nam nói riêng. Bệnh lý này gây ra những biến chứng cấp tính ảnh hưởng tới tình trạng sức khỏe của BN như sỏi mật, viêm phúc mạc mật..., nếu không được điều trị kịp thời có thể dẫn đến tử vong. Ngoài ra, sỏi đường mật có xu hướng tái phát. Vấn đề lớn trong điều trị sỏi đường mật là sỏi sỏi. Năm 1982, lần đầu tiên Yamakawa ứng dụng NSĐM trong

điều trị sỏi sỏi. Đến nay, phương pháp này đã chứng minh được nhiều ưu điểm. Quan sát trực tiếp cho phép chẩn đoán được các thương tổn của đường mật như viêm, chảy máu... cũng như tình trạng giãn, hẹp đường mật... Đặc biệt, NSĐM cho thấy hình ảnh trực tiếp của toàn bộ sỏi trong đường mật, giúp lấy sỏi triệt để, tránh bỏ sỏi.

Gần đây, nhiều nhà nghiên cứu đã kết hợp phẫu thuật mở OMC kinh điển với NSĐM trong mổ để làm giảm tỷ lệ sỏi sỏi. Nghiên cứu của Võ Đại Dũng

(2021) thực hiện trên 141 trường hợp [1], La Văn Phú (2022) thực hiện trên 72 trường hợp [2]. Tại Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi đã thực hiện NSĐM trong mổ mở OMC từ năm 2016 và nhận thấy kết quả khả quan. Từ những căn cứ trên, nghiên cứu được đặt ra với câu hỏi “Hiệu quả của phẫu thuật mở OMC kết hợp với NSĐM trong mổ như thế nào trong điều trị sỏi đường mật chính?”. Để giải đáp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá kết quả phẫu thuật mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ điều trị sỏi đường mật chính tại Bệnh viện Quân y 103.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

47 BN được chẩn đoán sỏi đường mật chính, điều trị bằng phương pháp phẫu thuật mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ tại Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2022 - 5/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN được chẩn đoán xác định sỏi đường mật chính qua siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ và được điều trị bằng phẫu thuật mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ. Bệnh án đầy đủ dữ liệu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có rối loạn đông máu nặng, mắc các bệnh lý mạn tính nặng, có chống chỉ định với gây mê nội khí quản và phẫu thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, không nhóm chứng.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Chọn cỡ mẫu thuận tiện, lựa chọn tất cả các đối tượng đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2022 - 5/2024.

* Quy trình nghiên cứu:

BN vào viện được thăm khám và làm các xét nghiệm chẩn đoán sỏi đường mật chính. Sau đó, thông qua mổ mở OMC kết hợp NSĐM trong mổ.

Phẫu thuật mở OMC: Phẫu tích bộc lộ và mở OMC. Sau đó, sử dụng Mirizzi thẳng để lấy sỏi ở đoạn thấp OMC và trong gan phải; sỏi trong gan trái dùng Mirizzi cong. Cố gắng lấy tối đa sỏi, sau đó bơm rửa đường mật và NSĐM trong mổ.

NSĐM trong mổ: Chúng tôi sử dụng ống soi mềm đường mật tiêu chuẩn CHF-V của hãng Olympus có đường kính ngoài 16Fr. Đưa ống soi qua lỗ mở OMC vào đường mật, đầu tiên tìm đường xuống cơ Oddi và kiểm tra lưu thông mật ruột. Sau đó, lần lượt đưa ống soi vào kiểm tra đường mật trong các phân thùy, hạ phân thùy (HPT) để

đánh giá và tìm sỏi. Khi thấy sỏi, tiến hành tán bằng điện thủy lực, laser, dùng rọ lấy sỏi hoặc bơm rửa đẩy sỏi xuống tá tràng.

** Chỉ tiêu nghiên cứu:*

Tuổi, giới tính, tiền sử điều trị sỏi mật.

Vị trí sỏi, số lượng sỏi, dạng sỏi.

Tỷ lệ sạch sỏi sau mổ: Được đánh giá bằng lâm sàng, siêu âm và chụp đường mật sau phẫu thuật (sạch sỏi, sỏi sỏi theo vị trí cây đường mật và tại các HPT).

Đánh giá tỷ lệ hẹp đường mật (HDM): Trong nghiên cứu này, chúng tôi áp dụng định nghĩa HDM theo đồng thuận của Hiệp hội Gan - Mật - Tụy thế giới năm 2022 (IHPBA consensus guideline 2022): “HDM là sự giảm khu trú khẩu kính đường mật so với phần đường mật kế cận với nó, có thể đi kèm với giãn đường mật bên trên vị trí hẹp” [3]. Vị trí HDM được xác định dựa trên chẩn đoán hình ảnh trước mổ và NSDM trong mổ.

Tai biến, biến chứng, thời gian phẫu thuật, số ngày nằm viện sau mổ.

Phân loại kết quả: Trong nghiên cứu, chúng tôi áp dụng bảng phân loại kết quả sau mổ của Hiệp hội Gan - Mật - Tụy thế giới (2022) (IHPBA consensus guideline 2022) [3]: Tốt (BN hết sỏi,

không có biến chứng); khá (BN còn sỏi sỏi hoặc đã sạch sỏi nhưng có biến chứng nhẹ như sỏi, nhiễm khuẩn vết mổ); trung bình (BN còn sỏi sỏi sau mổ và có biến chứng nặng như chảy máu, viêm phổi, rò mật, nhiễm khuẩn huyết); kém (biến chứng nặng phải mổ lại hoặc tử vong).

** Xử lý số liệu:* Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ được tiến hành khi được sự đồng thuận của BN. Quy trình nghiên cứu đã được thông qua và chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Quân y 103 theo Quyết định số 56/CNCHT-HĐĐĐ ngày 10/5/2022. Số liệu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 5/2022 - 5/2024, chúng tôi nghiên cứu trên 47 trường hợp thỏa mãn tiêu chuẩn. Tuổi thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 88 tuổi. Độ tuổi trung bình là $59,62 \pm 12,58$. Nhóm tuổi tập trung nhiều nhất từ 59 - 69 (29,79%). Tỷ lệ nữ/nam là 1,93/1. 47,8% số BN có tiền sử sỏi mật.

Bảng 1. Đặc điểm của sỏi mật.

Đặc điểm	Giá trị
Vị trí sỏi (%)	
Sỏi OMC đơn thuần	19,1
Sỏi trong gan đơn thuần	4,3
Sỏi gan phải và sỏi OMC	23,4
Sỏi gan trái và sỏi OMC	27,7
Sỏi trong gan hai bên và sỏi OMC	25,5
Vị trí sỏi mức HPT, n (%)	
HPT II	15/27 (55,6)
HPT III	12/27 (44,5)
HPT V	6/24 (25,0)
HPTVI	5/24 (20,8)
HPT VII	9/24 (37,5)
HPT VIII	4/24 (16,7)
Số lượng sỏi:	
Một viên	19,1
Nhiều viên	80,9

Tất cả các BN đều được phẫu thuật mở OMC lấy sỏi, NSDM trong mổ. Các phương pháp lấy sỏi là bằng Mirizzi, rọ, tán sỏi bằng điện thủy lực, laser.

Bảng 2. Tỷ lệ sạch sỏi.

	Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
	OMC (n = 45)	39	86,66
Vị trí sạch sỏi sau phẫu thuật	Gan trái (n = 27)	26	96,29
	Gan phải (n = 24)	19	79,16
	Trong gan 2 bên (n = 13)	13	100
Kết quả chung	Sạch sỏi	35	74,47
	Sót sỏi	12	25,53

Bảng 3. Các kết quả khác.

Đặc điểm	Giá trị, n (%)
Tỷ lệ sạch sỏi ở các HPT:	
HPT II	14/15 (93,3)
HPT III	12/12 (100)
HPT V	4/6 (66,7)
HPTVI	4/5 (80,0)
HPT VII	8/9 (88,9)
HPT VIII	3/4 (75,0)
Hình thái tổn thương:	%
Có hẹp đường mật	76,6
Không hẹp đường mật	23,4
Tai biến trong mổ:	12,76
Tổn thương thanh mạc cơ hồng tràng	8,51
Tổn thương thanh mạc cơ đại tràng ngang	4,25
Biến chứng sau mổ:	14,88
Nhiễm khuẩn vết mổ	10,64
Rò mật	2,12
Nhiễm khuẩn huyết	2,12

Thời gian phẫu thuật trung bình là $152,02 \pm 5,21$ phút. Thời gian tán sỏi trung bình là $73,19 \pm 26,16$ phút. Số ngày nằm viện sau mổ trung bình là $14,36 \pm 4,93$ ngày.

Bảng 4. Phân loại kết quả sau phẫu thuật.

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	35	74,47
Khá	10	21,28
Trung bình	2	4,25
Kém	0	0

BÀN LUẬN

Qua số liệu nghiên cứu, chúng tôi thấy sỏi mật có thể gặp ở nhiều lứa tuổi với độ tuổi trung bình là $59,62 \pm 12,58$. Nhóm tuổi phổ biến nhất là 59 - 69 (29,79%). Bệnh thường gặp ở BN nữ nhiều hơn BN nam với tỷ lệ nữ/nam là 1,93/1. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Văn Cường (2012) cho thấy tỷ lệ nữ/nam là 1,54/1 [4] và La Văn Phú (2022) với tỷ lệ nữ/nam là 1,7/1 [2].

47,81% BN có tiền sử điều trị sỏi mật, trong đó có 17,02% BN mổ 1 lần, tiền sử mổ 2 lần là 10,64% BN, còn lại 4,26% BN mổ 3 lần. Theo số liệu nghiên cứu của Phạm Văn Cường (2012) cho thấy 51,10% BN sỏi mật mổ lại, số lần mổ > 3 chiếm 2,19% BN [4]. Võ Đại Dũng (2021) nghiên cứu trên 75 trường hợp có tiền sử phẫu thuật mở OMC (53,2%), trong đó, 64 BN đã từng mổ một lần và 11 BN từng mổ nhiều lần [1]. Tiền sử phẫu thuật và số lần phẫu thuật của BN giúp tiên lượng trước mổ. Với những BN chưa mổ hoặc số lần mổ ít thường phẫu thuật thuận lợi hơn BN có tiền sử mổ nhiều. Về đặc điểm sỏi, qua 47 trường hợp, chúng tôi thấy sỏi thường có số lượng nhiều với các kích thước và hình dạng khác nhau phân bố khắp đường mật. Nếu chỉ xét vị trí sỏi mức HPT thì sỏi ở HPT 2 và 3 chiếm tỷ lệ lớn nhất (55,6% và 44,4%). Đối chiếu với các tác giả trong và ngoài nước như Chen

CH (2005) cho thấy sỏi HPT 2 chiếm 55%; sỏi HPT 3 chiếm 45%[5]. Nghiên cứu của Lê Văn Lợi (2024) cho thấy sỏi trong các HPT trái chiếm 96%, trong đó, HPT 2 chiếm 50% và HPT 3 chiếm 46% [6].

Trong nghiên cứu, chúng tôi kết hợp các phương pháp lấy sỏi bằng cơ học (Mirizzi, rọ) và tán sỏi bằng điện thủy lực, laser. Ưu điểm của lấy sỏi cơ học là đơn giản, dễ thực hiện, do đó, thường được tiến hành trước các phương pháp khác. Tuy nhiên, nhược điểm là khó lấy sỏi triệt để nên cần kết hợp với tán sỏi. Khi đó, lấy sỏi cơ học cần được thực hiện xen kẽ trước và sau mỗi lần tán. Tán sỏi điện thủy lực thích hợp cho sỏi cứng, tuy nhiên, bất lợi là nguy cơ cao gây tổn thương đường mật, các mảnh sỏi bị vỡ có kích thước lớn, khó có thể lấy ra ngay mà phải tán nhiều lần. Tán sỏi laser có hệ thống tự động ngưng phát tia khi tiếp xúc với thành đường mật nên ít tai biến nhưng do mức năng lượng thấp hơn nên thời gian tán sỏi dài hơn so với điện thủy lực. Theo số liệu của bảng 2, tỷ lệ sạch sỏi sau phẫu thuật đạt 74,47%, sót sỏi là 25,53%. Đặc biệt, số liệu ở bảng 3 cho thấy tỷ lệ sạch sỏi tại các vị trí đường mật mức HPT cao (66,67 - 96,29%). Như vậy, việc ứng dụng NSĐM trong mổ đã làm giảm tỷ lệ đáng kể sót sỏi trong gan. Nghiên cứu của Lê Văn Lợi (2024) ghi nhận 83,3% BN sạch sỏi, 16,7% BN sót sỏi [6]. Theo nghiên cứu của Lê Nguyên Khôi (2010), Phạm Văn Cường (2012) và Võ Đại Dũng (2021),

tỷ lệ sạch sỏi sau phẫu thuật từ 73 - 77% [7,4,1]. Buxbaum J (2018) cho kết quả sạch sỏi cao hơn (91,6%) [8]. Các tác giả cũng đồng thuận với nguyên nhân sỏi sỏi là do ống mật gấp góc hoặc hẹp đường mật. Tỷ lệ gấp hẹp đường mật của chúng tôi là 76,6%. Đây là một tỷ lệ khá cao so với nghiên cứu của các tác giả trước đó như Buxbaum J (2018), Chen CH (2005), Lê Nguyên Khôi (2011), tỷ lệ này lần lượt là 44,03%, 50%, 31,4% [8, 5, 7]. Chúng tôi cũng nhận thấy hẹp đường mật là yếu tố chính gây sỏi sỏi và sỏi tái phát.

Tỷ lệ tai biến trong mổ của chúng tôi là 12,76%, gồm tổn thương thanh mạc cơ hồng tràng và đại tràng ngang. Tai biến xảy ra khi bóc tách các tạng này dính lên thành bụng dưới vết mổ cũ. Chúng tôi xử trí bằng cách khâu phục hồi thanh mạc cơ. Sau mổ, các BN ổn định và ra viện. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả như Shojaiefard A (2014) cho thấy tỷ lệ biến chứng trong mổ là 2,5% do thủng tá tràng [9]; Lê Quan Anh Tuấn (2023) cho thấy tỷ lệ là 10% gồm chảy máu đường mật và nhiễm khuẩn vết mổ [10]. Lê Văn Lợi (2024) cũng nhận thấy tỷ lệ tai biến chiếm 3,29%, trong đó, chảy máu là 2,63%, tổn thương tá tràng là 0,66% (chỉ xảy ra trường hợp đã mổ sỏi mật lại) [6]. Về biến chứng sau mổ, có 10,64% trường hợp nhiễm khuẩn vết mổ. Các trường hợp này đều được thay băng hàng ngày và khâu da kỳ hai. Rò mật ở 1 BN và được thay băng vết mổ

và chân dẫn lưu hàng ngày kết hợp điều trị nội khoa không can thiệp lại, sau đó BN ổn định và ra viện. Có 1 trường hợp (2,12%) nhiễm khuẩn huyết sau mổ, chúng tôi tiến hành cấy khuẩn và điều trị nội khoa theo kháng sinh đồ, BN này sau đó đã ổn định và ra viện. Theo nghiên cứu của Buxbaum J (2018), tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật chiếm 24,69%, trong đó, rò mật chiếm 2,46%, rò tiêu hóa là 1,23%; nhiễm trùng vết mổ là 12,34% [8].

Trong nghiên cứu, thời gian phẫu thuật trung bình là $152,02 \pm 57,21$ phút (45 - 270 phút). Thời gian tán sỏi trung bình là $73,19 \pm 26,16$ phút (30 - 130 phút). Một số tác giả cho rằng, thời gian mổ kéo dài là do lấy và tán sỏi khó khăn [1, 6, 9]. Theo chúng tôi, lý do khiến thời gian mổ kéo dài còn là quá trình gỡ dính trên BN đã có tiền sử phẫu thuật. Thời gian nằm viện trung bình sau mổ của chúng tôi là $14,36 \pm 4,93$ ngày, cũng lâu hơn các tác giả trên vì những BN được xác định sạch sỏi sau mổ cần chờ 9 - 10 ngày để chụp X-quang đường mật đánh giá. Sau phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy kết quả tốt đạt 74,47%, khá là 21,28% và trung bình là 4,25%. Theo nghiên cứu của Lê Quan Anh Tuấn (2021), NSĐM giúp cho tỷ lệ kết quả tốt sau mổ tăng lên đáng kể so với phẫu thuật mở OMC kinh điển [10]. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong hoặc có biến chứng nặng phải mổ lại.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 47 BN được chẩn đoán sỏi đường mật chính được phẫu thuật mở OMC kết hợp NSDM trong mổ từ tháng 5/2022 - 5/2024, chúng tôi nhận thấy: Phẫu thuật mở OMC kết hợp NSDM trong mổ là một phương pháp an toàn và hiệu quả để điều trị sỏi đường mật chính. Phương pháp này cho tỷ lệ sạch sỏi cao, có tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Đại Dũng, Nguyễn Trung Hiếu, Trịnh Du Dương. Kết quả phẫu thuật nội soi điều trị sỏi trong gan tại Bệnh viện Trung Vương. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2021; 25(1):155-161.

2. La Văn Phú, Phạm Văn Linh, Võ Huỳnh Trang. Kết quả điều trị sỏi đường mật chính bằng PTNS kết hợp NSDM trong mổ. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2022; 45:206-213.

3. Angsuwatcharakon P, Kulpatcharapong S, Moon JH, Ramchandani M, Lau J, Isayama H & Rerknimitr R. Consensus guidelines on the role of cholangioscopy to diagnose indeterminate biliary stricture. *International Hepato-pancreato-biliary-association journal*. 2022; 24(1):17-29.

4. Phạm Văn Cường. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sớm điều trị phẫu thuật sỏi trong gan tại Bệnh viện Việt Đức. *Y học thực hành*. 2012; 813(3):50-54.

5. Chen CH, Huang MH, Yang JC, et al. Reappraisal of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for primary hepatolithiasis. *Surg Endosc*. 2015; 19:505-509.

6. Loi Van Le, Quang Van Vu, Thanh Van Le, et al. Outcomes of laparoscopic choledochotomy using cholangioscopy via percutaneous-choledochal tube for the treatment of hepatolithiasis and choledocholithiasis: A preliminary Vietnamese study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2024; 28:42-47.

7. Lê Nguyên Khôi, Đoàn Văn Trân. Hiệu quả của phẫu thuật ít xâm hại trong điều trị sỏi đường mật chính. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2010; 14(2):1-8.

8. Buxbaum J, Sahakian A, Ko C, et al. Randomized trial of cholangioscopy-guided laser lithotripsy versus conventional therapy for large bile duct stones. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018; 87(4):1050-1060.

9. Shojaiefard A, Khorgami Z, Ghafouri A, et al. Outcome of common bile duct exploration without intraoperative cholangiography: A case series and review of literature. *Acad J Surg*. 2014; 1(2):60-65.

10. Lê Quan Anh Tuấn. Điều trị sỏi đường mật trong gan qua đường hầm ống Kehr bằng ống soi mềm. *Luận án tiến sĩ y học*. Đại học y dược TP Hồ Chí Minh. 2021.

KẾT QUẢ SỚM CỦA CẮT POLYP ĐẠI TRỰC TRÀNG KÍCH THƯỚC ≥ 1 CM QUA NỘI SOI TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

Đào Đức Tiến^{1*}, Đoàn Vũ Nam¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm và các biến chứng sau cắt polyp đại trực tràng (ĐTT) kích thước ≥ 1 cm qua nội soi tại Bệnh viện Quân y 175. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang có phân tích trên 126 bệnh nhân (BN) có 157 polyp ĐTT kích thước ≥ 1 cm, được cắt qua nội soi tại Bệnh viện Quân y 175, từ tháng 01/2022 - 12/2023. **Kết quả:** Tỷ lệ polyp cắt bằng thông lọng điện đơn thuần là 41,1%. Có 54,8% polyp sử dụng kẹp clip dự phòng chảy máu và 14 polyp (8,9%) được tiêm dưới niêm mạc và cắt bằng phương pháp nội soi cắt hót niêm mạc (Endoscopic mucosal resection - EMR). Tỷ lệ cắt polyp bằng thông lọng điện đơn thuần ở nhóm polyp 10 - 19mm cao hơn so với nhóm polyp ≥ 2 cm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). 4 BN có biến chứng chảy máu sau cắt đã được xử lý bằng kẹp clip thành công, không có BN biến chứng nặng. Không có mối liên quan giữa biến chứng chảy máu sau cắt với kích thước và hình thái cuống polyp. **Kết luận:** Nội soi cắt polyp kích thước ≥ 1 cm là phương pháp hiệu quả, an toàn. Phần lớn polyp được cắt bằng thông lọng điện, polyp kích thước lớn và/hoặc không cuống cần kết hợp tiêm dưới niêm mạc và kẹp clip để dự phòng chảy máu.

Từ khóa: Nội soi can thiệp; Polyp đại trực tràng; Kích thước ≥ 1 cm.

EARLY RESULTS OF ENDOSCOPIC REMOVAL OF POLYP ≥ 1 CM IN SIZE AT MILITARY HOSPITAL 175

Abstract

Objectives: To evaluate the early results and complications after endoscopic resection of colorectal polyps ≥ 1 cm in size at Military Hospital 175. **Methods:** A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 126 patients

¹Bệnh viện Quân y 175

*Tác giả liên hệ: Đào Đức Tiến (ddtien1101@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i1.1029>

with 157 colorectal polyps $\geq 1\text{cm}$ in size, removed endoscopically at Military Hospital 175, from January 2022 until December 2023. **Results:** The rate of hot snare polypectomy without clips and submucosal injection was 41.1%. There were 54.8% polyps using hemoclips, and 14 polyps (8.9%) were injected submucosally and removed by endoscopic mucosal resection. The rate of hot snare polypectomy without clips and submucosal injection in the group of polyps 10 - 19mm in size was higher than that in the group of polyps $\geq 2\text{cm}$ in size, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). There were 4 patients with post-cut bleeding complications, which were successfully treated with clips, and there were no patients with serious complications. There was no correlation between post-cut bleeding complications and the size and morphology of the polyps. **Conclusion:** Endoscopic resection of polyps $\geq 1\text{cm}$ in size was an effective and safe method. Most polyps were cut by hot snare polypectomy; large and/or sessile polyps required a combination of submucosal injection and clips to prevent bleeding.

Keywords: Endoscopic polypectomy; Colorectal polyp; $\geq 1\text{cm}$ in size.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Polyp đại trực tràng là bệnh lý phổ biến của đường tiêu hóa dưới. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra, ung thư ĐTT phần lớn khởi phát từ polyp tuyến, khi tích lũy đủ đột biến, dẫn đến sự biến đổi thành loạn sản và sau đó xâm nhập vào lớp dưới niêm mạc. Polyp kích thước $\geq 1\text{cm}$ được xem là tổn thương nguy cơ cao, có khả năng tiến triển thành ung thư, đặc biệt khi có thành phần nhung mao hoặc loạn sản mức độ cao [1]. Nội soi ĐTT là phương pháp hiệu quả để xác định chính xác hình thái,

vị trí và số lượng polyp, đồng thời, cho phép can thiệp cắt bỏ sớm, giảm nguy cơ biến chứng nghiêm trọng như ung thư hóa [2]. Các biện pháp hỗ trợ như EMR và kẹp clip giúp giảm thiểu tai biến, đặc biệt trong trường hợp polyp lớn [3]. Tuy nhiên, hiệu quả của những biện pháp này vẫn còn nhiều tranh cãi trong các nghiên cứu khác nhau. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá kết quả sớm và các biến chứng sau cắt polyp ĐTT kích thước $\geq 1\text{cm}$ qua nội soi tại Bệnh viện Quân y 175.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

126 BN có polyp ĐTT kích thước $\geq 1\text{cm}$, được cắt qua nội soi tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 175, từ tháng 01/2022 - 12/2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN có polyp ĐTT kích thước $\geq 1\text{cm}$ và được nội soi can thiệp cắt polyp; BN có đầy đủ hồ sơ bệnh án nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN < 18 tuổi hoặc BN có toàn bộ polyp kích thước < 1cm; BN có polyp kích thước $\geq 1\text{cm}$ nhưng không có kết quả mô bệnh học.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

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

* *Phương pháp nghiên cứu*: Lập danh sách BN điều trị cắt polyp ĐTT qua nội soi tại Khoa Nội Tiêu hóa, Bệnh viện Quân y 175. Lựa chọn các BN thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, khai thác thông tin từ hồ sơ bệnh án của BN, bao gồm tuổi, giới tính, đặc điểm hình ảnh nội soi, phương pháp cắt polyp và các biến chứng trong và sau thủ thuật.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*: Đặc điểm tuổi, giới tính của BN; đặc điểm của

polyp trên nội soi (vị trí của polyp được xác định theo giải phẫu học). Các polyp nằm từ góc lách của đại tràng về trước là polyp ĐTT đoạn gần, những polyp nằm sau góc lách là polyp ĐTT đoạn xa; kích thước polyp; hình thái polyp bao gồm polyp có cuống, không cuống và polyp bán cuống theo Phân loại Paris (2002) [4]; phân loại mô bệnh học polyp ĐTT theo WHO (2019) [5].

Phương pháp cắt polyp: Sử dụng thông lọng điện đơn thuần (hot snare) hoặc sử dụng các biện pháp hỗ trợ như EMR, kẹp clip dự phòng...

Biến chứng: Chảy máu (được xác định bằng biểu hiện lâm sàng BN đại tiện ra máu và nội soi có hình ảnh chảy máu từ vị trí cắt polyp), thủng đại tràng (BN đau bụng, chụp X-quang có hình ảnh liềm hơi, nội soi thấy vị trí thủng...).

* *Xử lý số liệu*: Dữ liệu được mã hóa, nhập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân theo các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Các thông tin của BN được bảo mật và phục vụ mục đích nghiên cứu. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 175 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm tuổi, giới tính của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới tính của BN (n = 126).

	Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nữ	19	15,1
	Nam	107	84,9
Nhóm tuổi	< 30	1	0,8
	30 - 59	63	50,0
	≥ 60	62	49,2
Tuổi trung bình		58,8 ± 10,2	

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 58,8 ± 10,2. Tỷ lệ nam/nữ là 5,6/1.

2. Đặc điểm của polyp trên nội soi

Bảng 2. Phân bố vị trí và kích thước polyp (n = 157).

Đặc điểm		Số polyp (n)	Tỷ lệ (%)	
Vị trí	Trực tràng	28	17,8	
	Đại tràng Sigma	73	46,5	
	Đại tràng xa	Đại tràng xuống	18	11,5
	Đại tràng góc lách	1	0,6	
	Tổng	120	76,4	
	Đại tràng ngang	15	9,5	
	Đại tràng góc gan	4	2,5	
	Đại tràng gần	Đại tràng lên	16	10,3
	Manh tràng	2	1,3	
	Tổng	37	23,6	
Kích thước	10 - 19mm	127	80,9	
	≥ 2cm	30	19,1	
Cuồng	Không cuồng	68	43,3	
	Có cuồng	81	51,6	
	Bán cuồng	8	5,1	

76,4% polyp được phát hiện ở đoạn đại tràng xa, trong đó, đại tràng Sigma chiếm 46,5% và trực tràng chiếm 17,8%. Đại tràng góc lách (0,6%) và manh

tràng (1,3%) là hai vị trí ít gặp. Phần lớn polyp có kích thước từ 10 - 19mm (80,9%), polyp có kích thước $\geq 2\text{cm}$ chỉ chiếm 19,1%. Tỷ lệ polyp không cuống, có cuống và bán cuống lần lượt là 43,3%, 51,6% và 5,1%.

3. Kết quả điều trị polyp đại trực tràng

Bảng 3. Phương pháp cắt và biện pháp hỗ trợ trong cắt polyp đại trực tràng (n = 157).

Phương pháp cắt polyp/ biện pháp hỗ trợ	Polyp 10 - 19mm		Polyp $\geq 2\text{cm}$		Tổng số		p
	Số polyp	%	Số polyp	%	Số polyp	%	
Thông lọng điện	62	48,8	3	10	65	41,1	p = 0,000
Thông lọng điện /kẹp clip	56	44,1	22	73,3	78	49,7	
Thông lọng điện + EMR	1	0,8	5	16,7	6	3,8	
Thông lọng điện + EMR + kẹp clip	8	6,3	0	0	8	5,1	

Tỷ lệ polyp cắt bằng thông lọng điện đơn thuần là 41,1%. Có 54,8% polyp sử dụng kẹp clip dự phòng chảy máu và 14 polyp (8,9%) được cắt bằng phương pháp EMR. Tỷ lệ cắt polyp bằng thông lọng điện đơn thuần ở nhóm polyp 10 - 19mm cao hơn so với nhóm polyp $\geq 2\text{cm}$ và tỷ lệ sử dụng kẹp clip ở nhóm polyp $\geq 2\text{cm}$ cao hơn so với nhóm polyp 10 - 19mm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 4. Kết quả giải phẫu bệnh polyp đại trực tràng (n = 157).

Mô bệnh học	Polyp 10 - 19mm (n, %)	Polyp $\geq 2\text{cm}$ (n, %)	p
Carcinoma	6 (4,7)	6 (20)	0,002
Adenoma	101 (79,5)	24 (80)	
Khác	20 (15,8)	0 (0)	

Tỷ lệ polyp ung thư hóa ở nhóm polyp $\geq 2\text{cm}$ là 20%, cao hơn so với nhóm polyp 10 - 19mm (4,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Biến chứng sau cắt polyp ĐTT: 4 BN có biến chứng chảy máu sau cắt polyp ĐTT. Không có biến chứng thủng đại tràng.

Bảng 5. Mối liên quan giữa biến chứng chảy máu sau cắt với một số yếu tố (n = 157).

Đặc điểm polyp		Không chảy máu		Chảy máu		P
		Số polyp	%	Số polyp	%	
Kích thước	10 - 19mm	124	97,6	3	2,4	0,576
	≥ 2cm	29	96,7	1	3,3	
Hình thái	Không cuống	67	98,5	1	1,5	0,343
	Có cuống + bán cuống	86	96,6	3	3,4	

Không có mối liên quan giữa chảy máu sau cắt với kích thước và hình thái cuống polyp.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm tuổi, giới tính của đối tượng nghiên cứu

Phân bố tuổi của BN trong nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Sousa Andrade C (2008) [1] và Trần Thanh Hà (2022) [6]. Tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới được cho là liên quan đến thói quen sinh hoạt như ăn nhiều thịt đỏ, thịt chế biến, hút thuốc, uống rượu, xu hướng tích mỡ nội tạng...

2. Đặc điểm của polyp trên nội soi

Vị trí phân bố, hình thái và kích thước polyp trong nghiên cứu phù hợp so với nghiên cứu của Trần Thanh Hà (2022) [6]. Polyp ở vị trí đại tràng đoạn xa và kích thước lớn liên quan đến tỷ lệ mô học tiến triển cao hơn, vì

vậy, cần có chỉ định cắt bỏ sớm để phòng ngừa biến chứng ung thư hóa. Polyp có cuống sẽ tạo thuận lợi cho bắt trọn polyp bằng thông lọng điện.

3. Kết quả điều trị sớm của cắt polyp đại trực tràng qua nội soi

- Phương pháp cắt và biện pháp hỗ trợ trong cắt đốt polyp ĐTT:

Tỷ lệ polyp ≥ 1cm được cắt bằng thông lọng điện đơn thuần và polyp sử dụng kẹp clip hỗ trợ dự phòng chảy máu trong nghiên cứu của chúng tôi là 41,1% và 54,8%, cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thái và CS, với tỷ lệ lần lượt là 25,2% và 49,5% [7]. Tỷ lệ polyp được cắt bằng phương pháp EMR trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Phương pháp

EMR sử dụng EMR tạo lớp đệm có tác dụng tách lớp niêm mạc ra khỏi lớp cơ và lớp thanh mạc bên dưới, vì vậy, làm giảm nguy cơ thủng đại tràng, thường áp dụng đối với các polyp không cuống hoặc cuống ngắn, ở các vị trí khó can thiệp như đại tràng Sigma, góc lách, đại tràng góc gan; thường kết hợp kẹp clip dự phòng biến chứng sau thủ thuật, tránh trường hợp nội soi can thiệp lại. Tuy nhiên, EMR làm tăng diện tích bề mặt của tổn thương, giảm sự khác biệt về mức độ tổn thương so với niêm mạc xung quanh, làm cho việc cắt bằng thông lọng trở nên khó khăn hơn. Việc sử dụng EMR hay không phụ thuộc vào đặc điểm polyp và kinh nghiệm, kỹ năng của bác sĩ nội soi.

Tỷ lệ cắt polyp bằng thông lọng điện đơn thuần ở nhóm polyp 10 - 19mm cao hơn so với nhóm polyp ≥ 2 cm. Phương pháp này chủ yếu được áp dụng đối với các polyp kích thước < 2 cm, chân nhỏ, cuống dài và mạch máu nuôi dưỡng kém, khi thực hiện cần lưu ý thời gian đốt lâu hơn, đề phòng biến chứng chảy máu.

Tỷ lệ polyp ung thư hóa trong nghiên cứu phù hợp với nhận định tỷ lệ polyp ĐTT ung thư hóa tăng theo kích thước. Theo Turner KO và CS (2018), tỷ lệ ung thư ĐTT chiếm 0,1% ở nhóm polyp 6 - 9mm, 0,5% ở nhóm polyp

10 - 19mm và 2,2% ở nhóm polyp ≥ 2 cm [8].

Có 4 BN biến chứng chảy máu sau cắt polyp. Các polyp trên đều được kẹp clip dự phòng sau cắt, tuy nhiên, có 3 ca bị tụt clip và 1 ca có thể do cầm máu bằng đốt điện không kĩ. Các polyp này đều được nội soi lần 2, kẹp clip cầm máu bổ sung và không bị chảy máu tái phát.

Không có mối liên quan giữa biến chứng chảy máu sau cắt, kích thước và hình thái polyp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với Jaruvongvanich, kích thước polyp ≥ 10 mm liên quan đến nguy cơ chảy máu sau thủ thuật cao gấp 3,4 lần [9]. Mối liên quan giữa biến chứng chảy máu sau cắt và hình thái polyp khác nhau trong các nghiên cứu. Một số nghiên cứu cho rằng các polyp không cuống có thể có nguy cơ tổn thương mạch máu dưới niêm mạc cao hơn do các tổn thương không cuống có khoảng cách ngắn hơn giữa mô tân sinh và mô bình thường bên dưới; các nghiên cứu hồi cứu khác đã cho thấy nhiều trường hợp chảy máu muộn hơn ở những BN polyp có cuống. Các mạch máu có đường kính lớn trong cuống polyp có thể dẫn đến cả chảy máu ngay khi cắt polyp và chảy máu sau nội soi cắt polyp [10].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ polyp cắt bằng thông lộng điện đơn thuần là 41,1%. Có 54,8% polyp sử dụng kẹp clip dự phòng chảy máu và 14 polyp (8,9%) được cắt bằng phương pháp EMR. Tỷ lệ cắt polyp bằng thông lộng điện đơn thuần ở nhóm polyp 10 - 19mm cao hơn so với nhóm polyp ≥ 2 cm và tỷ lệ sử dụng clip ở nhóm polyp ≥ 2 cm cao hơn so với nhóm polyp 10 - 19mm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Có 4 BN có biến chứng chảy máu sau cắt polyp ĐTT. Không có mối liên quan giữa biến chứng chảy máu sau cắt với kích thước và hình thái cuống polyp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sousa Andrade C, Figueiredo P, Lopes S, et al. A thousand total colonoscopies: What is the relationship between distal and proximal findings?. *Acta Med Port.* 2008; 21(5):461-6.
2. Ramon Rabago L, Delgado Galan M. Precision in detecting colon lesions: A key to effective screening policy but will it improve overall outcomes?. *World J Gastrointest Endosc.* 2024; 16(3):102-107.
3. Anderloni A, Jovani M, Hassan C, et al. Advances, problems, and complications of polypectomy. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014; 7:285-96.
4. Inoue H, Kashida H, Kudo H, et al. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58(6):3-43.
5. Iris Nagtegaal D, Robert Odze D, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020; 76(2):182-188.
6. Trần Thanh Hà, Nguyễn Linh Toàn, Nguyễn Quang Duật và CS. Nghiên cứu hình ảnh nội soi, mô bệnh học của polyp đại trực tràng kích thước trên 10mm. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022; 517(2):136-140.
7. Nguyễn Văn Thái, Trần Thị Ánh Tuyết, Nguyễn Xuân Quỳnh và CS. Kết quả điều trị qua nội soi 365 polyp đại trực tràng. *Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108.* 2019; 14(2):78-85.
8. Turner Kevin O, Robert Genta M. Sonnenberg A. Lesions of all types exist in colon polyps of all sizes. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(2):303-306.
9. Jaruvongvanich V, Prasitlumkum N, Assavapongpaiboon B, et al. Risk factors for delayed colonic post-polypectomy bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017; 32(10):1399-1406.
10. Bendall O, Jame J, Pawlak K, et al. Delayed bleeding after endoscopic resection of colorectal polyps: Identifying High-risk patients. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021; 14:477-492.

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, vv) 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 200/GP-BTTTT ngày 22 tháng 7 năm 2024 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