NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SEROTONIN HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN PARKINSON VÀ MỐI LIÊN QUAN

BS. TRỊNH VĂN QUỲNH, PGS.TS. NHỮ ĐÌNH SƠN
PGS.TS. LÊ VĂN QUÂN, TS. NGUYỄN ĐỨC THUẬN
ThS. HOÀNG THỊ DUNG - *Bệnh viện Quân y 103*

Phản biện khoa học: PGS.TS. PHAN VIỆT NGA
Chủ nhiệm Bộ môn Nội thần kinh, Học viện Quân y

TÓM TẮT: *Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang về nồng độ serotonin huyết tương và mối liên quan đến một số yếu tố trên 45 bệnh nhân Parkinson (nhóm bệnh) cùng 40 người không mắc bệnh Parkinson (nhóm chứng), tương đồng với nhóm bệnh về tuổi, giới tính.* ***Kết quả:*** *Nhóm bệnh có 91,1% từ 50 tuổi trở lên, trong đó có 42,2% từ 60-69 tuổi. Tuổi trung bình nhóm bệnh (63,98 ± 9,84 tuổi) và nhóm chứng (61,77 ± 9,53 tuổi) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở nhóm bệnh, nhóm bệnh có trầm cảm giảm đáng kể lần lượt so với nhóm chứng, nhóm bệnh không trầm cảm; khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở nhóm bệnh giảm dần theo mức độ nặng và giai đoạn bệnh Parkinson. Nồng độ serotonin huyết tương trung bình và thời gian mắc bệnh ở bệnh nhân Parkinson có mối tương quan nghịch, mức độ chặt chẽ, với hệ số tương quan r = -0,707.*

Từ khóa: Bệnh Parkinson, nồng độ serotonin.

ABSTRACT: *A prospective, cross-sectional study of the level of serotonin in plasma and relationship between some factors on 45 patients with Parkinson's disease and 40 without Parkinson's disease with age-matched, sexual-matched.* ***Results****: The majority of age of patients group was over 50 years old with 91.1%, in which from 60 to 69 years old was 42.2%. The mean age of the patient's group was 63.98 ± 9.84 years old; the controls group was 61.77 ± 9.53 years old. There was no significantly different between two groups with p > 0.05. Plasma serotonin average concentration in the patient group, the patient with depression group was decreased significantly with the control group, the patient without depression group, with p < 0.05. The level of serotonin in plasma were decreased with the disease of levels and stages. There was a negative tight correlation between plasma serotonin concentration and duration of disease with correlated coefficients -0.707.*

Keywords: Parkinson's disease, serotonin concentration.

Chịu trách nhiệm nội dung: BS. Trịnh Văn Quỳnh, Email: trinhvanquynhhvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/10/2019; mời phản biện khoa học: 04/11/2019; chấp nhận đăng: 30/11/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Bệnh Parkinson là bệnh thường gặp thứ 2 trong nhóm bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển mạn tính (sau bệnh Alzhemer's). Bệnh hay gặp ở người cao tuổi, với tỉ lệ mắc bệnh từ 1-2% trong số người trên 65 tuổi [3]. Từ trước đến nay, phần lớn các nghiên cứu tập trung vào cơ chế bệnh sinh của bệnh Parkinson với quan điểm chung là do tổn thương hệ thống tiết dopamin ở liềm đen - thể vân của não. Ngày nay, các nghiên cứu cho rằng, bệnh sinh của Parkinson không chỉ liên quan đến hệ dopaminergic mà còn liên quan đến hệ dẫn truyền thần kinh khác, đặc biệt là hệ serotonergic [8]. Hệ serotonergic không những có vai trò trong cơ chế bệnh Parkinson mà còn có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của trầm cảm. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ serotonin ở bệnh nhân (BN) Parkinson, nhưng ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm nghiên cứu nồng độ serotonin huyết tương ở BN Parkinson và mối liên quan đến một số yếu tố trên người bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Nhóm bệnh: gồm 45 bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định Parkinson (theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Ngân hàng Não và Parkinson Vương quốc Anh); khám bệnh và điều trị tại Khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 9/2018 đến tháng 10/2019

- Nhóm chứng: gồm 40 người không mắc bệnh Parkinson tương đồng về tuổi, giới tính với nhóm bệnh điều trị nội trú tại Khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 cùng thời gian nhóm bệnh.

Loại trừ các đối tượng nghiên cứu mắc hội chứng Parkinson; đối tượng mắc bệnh lí ảnh hưởng đến nồng độ serotonin huyết tương; đối tượng không biết chữ, rối loạn chức năng nghe, đọc, viết hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp tiến cứu, phân tích từng trường hợp. Theo dõi cắt ngang: Phân tích các triệu chứng lâm sàng của từng bệnh nhân tương ứng với thời gian lấy máu xét nghiệm định lượng nồng độ serotonin huyết tương.

- Chỉ tiêu nghiên cứu: Đặc điểm chung về tuổi, đánh giá sự thay đổi về nồng độ serotonin giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, mối liên quan giữa nồng độ serotonin và một số yếu tố.

- Mức độ rối loạn vận động theo thang điểm thống nhất đánh giá bệnh Parkinson [4].

- Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr [4].

- Đánh giá trầm cảm theo thang điểm Beck [5].

- Xử lí số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0; so sánh hai tỉ lệ, hai số trung bình và tính hệ số tương quan (r).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Phân bố BN theo tuổi:

Bảng 1. Phân bố BN theo tuổi.

Tuổi (năm)	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	Số BN	Tỉ lệ %	Số BN	Tỉ lệ %
Dưới 40	1	2,2	0	0
Từ 40-49 tuổi	3	6,7	3	7,5
Từ 50-59 tuổi	9	20,0	11	27,5
Từ 60-69 tuổi	19	42,2	18	45,0
≥ 70 tuổi	13	28,9	8	20,0
Tổng	45	100	40	100
Tuổi trung bình	63,98 ± 9,84		61,77 ± 9,53	
p	> 0,05			

91,1% BN Parkinson từ 50 tuổi trở lên, trong đó BN từ 60-69 tuổi chiếm 42,2%. Tuổi trung bình nhóm bệnh là 63,98 ± 9,84 tuổi, nhóm chứng là 61,77 ± 9,53 tuổi, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Kết quả này phù hợp với tuổi trung bình nhóm bệnh Parkinson trong nghiên cứu của Daniel Wiesli và cộng sự (66 ± 8,4 [12]); Nguyễn Bá Nam (62,6 ± 8,78 [2]).

3.2. Nồng độ serotonin huyết tương và mối liên quan với một số yếu tố:

- Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở đối tượng nghiên cứu:

+ Nhóm bệnh (n = 45): 154,20 ± 16,49 ng/ml.

+ Nhóm chứng (n = 40): 184,05 ± 7,92 ng/ml.

Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng, khác biệt có ý nghĩa thông kê (với p < 0,05).

Theo nghiên cứu của Zuo L.J và cộng sự, nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở BN Parkinson (217,323 ng/ml) giảm đáng kể so với người khỏe mạnh (415,812 ng/ml), khác biệt với p < 0,001 [11]. Như vậy, kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Zuo L.J và cộng sự.

- Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở BN Parkinson có trầm cảm và không trầm cảm:

+ Nhóm BN Parkinson có trầm cảm (n = 28): 148,37 ± 18,66 ng/ml.

+ Nhóm BN Parkinson không trầm cảm (n = 17): 163,81 ± 1,49 ng/ml.

Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở BN Parkinson có trầm cảm thấp hơn so với ở BN Parkinson không trầm cảm, khác biệt có ý nghĩa thông kê (với p < 0,001).

Serotonin là chất dẫn truyền thần kinh có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh Parkinson và trầm cảm. Nhiều nghiên cứu nhận ra rằng, nồng độ serotonin huyết tương giảm đáng kể ở BN Parkinson, đặc biệt trên BN Parkinson có trầm cảm. Theo Yildiz G và cộng sự, nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở BN Parkinson có trầm cảm (85,018 ± 79,912 ng/ml) thấp hơn ở BN Parkinson không trầm cảm (189,548 ± 139,385 ng/ml), khác biệt với p < 0,05 [10]; tương đồng với kết quả của chúng tôi.

- Phân bố nồng độ serotonin huyết tương trung bình theo mức độ trầm cảm trên BN Parkinson:

+ Trầm cảm nhẹ (n = 14): 157,27 ± 5,5 ng/ml.

+ Trầm cảm vừa (n = 6): 146,31 ± 22,6 ng/ml.

+ Trầm cảm nặng (n = 8): 134,33 ± 23,13 ng/ml.

Mức độ trầm cảm càng nặng thì nồng độ serotonin huyết tương ở BN Parkinson xu hướng càng thấp, khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê giữa nhóm trầm cảm nhẹ và nặng với p < 0,05.

- Phân bố nồng độ serotonin huyết tương trung bình theo giai đoạn bệnh Parkinson:

+ Giai đoạn 1 (n = 9): 162,94 ± 2,07 ng/ml.

+ Giai đoạn 2 (n = 18): 160,17 ± 3,91 ng/ml.

+ Giai đoạn 3 (n = 13): 155,11 ± 9,14 ng/ml.

+ Giai đoạn 4 (n = 2): 135,68 ± 5,06 ng/ml.

+ Giai đoạn 5 (n = 3): 100,61 ± 0,66 ng/ml.

Nồng độ serotonin huyết tương trung bình trên BN Parkinson xu hướng giảm dần theo giai đoạn bệnh, cao nhất ở giai đoạn 1 (162,94 ± 2,07 ng/ml) và thấp nhất ở giai đoạn 5 (100,61 ± 0,66 ng/ml); khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p > 0,05. Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển mạn tính, nên càng ở giai đoạn sau của bệnh, số lượng các tế bào neuron thần kinh thuộc hệ serotonergic sẽ càng bị giảm, dẫn đến mức độ

trầm cảm càng cao và nồng độ serotonin huyết tương càng giảm. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trầm cảm của chúng tôi còn ít (28 BN) nên chưa đủ để rút ra kết luận.

- Phân bố nồng độ serotonin huyết tương trung bình theo mức độ bệnh Parkinson:

+ Mức độ nhẹ (n = 15): 162,65 ± 2,92 ng/ml.

+ Mức độ vừa (n = 16): 158,28 ± 5,42 ng/ml.

+ Mức độ nặng (n = 12): 147,14 ± 18,42 ng/ml.

+ Mức độ rất nặng (n = 2): 100,66 ± 0,93 ng/ml.

Nồng độ serotonin huyết tương trung bình trên BN Parkinson có xu hướng giảm dần theo mức độ bệnh (nồng độ serotonin huyết tương trung bình cao nhất là 162,65 ± 2,92 ng/ml, ở BN Parkinson mức độ nhẹ và thấp nhất là 100,66 ± 0,93 ng/ml, ở BN Parkinson mức độ rất nặng; khác biệt giữa các mức độ không có ý nghĩa thống kê, p > 0,05). Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra mối liên quan thuận giữa mức độ bệnh Parkinson với các triệu chứng trầm cảm [1]. Đó là, mức độ bệnh càng nặng thì tỉ lệ các triệu chứng rối loạn tâm thần càng cao, do sự thoái hóa mạn tính tiến triển của tế bào neuron thần kinh thuộc hệ serotonergic; có thể do yếu tố về tâm lí, bệnh nặng không điều trị được hoặc điều trị kết quả kém, chi phí điều trị cao, hạn chế các hoạt động hàng ngày…

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ serotonin huyết tương với thời gian mắc bệnh Parkinson.

Chỉ số đánh giá tương quan	Nồng độ serotonin huyết tương (ng/ml)		Phương trình tương quan
	r	p	
Thời gian mắc bệnh (năm)	- 0,707	p < 0,05	y = 165,79 - 2,93x

(Y: nồng độ serotonin; X: thời gian mắc bệnh).

Giữa thời gian mắc bệnh Parkinson và nồng độ serotonin huyết tương có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ, với hệ số tương quan r = -0,707, phương trình tương quan: y = 165,79 - 2,93x (thời gian mắc bệnh càng lâu thì nồng độ serotonin huyết tương càng giảm).

Sự thay đổi nồng độ serotonin huyết tương có liên quan đến nhiều bệnh lí khác nhau, trong đó có bệnh Parkinson. Các tác giả trên thế giới đều thống nhất có sự giảm nồng độ serotonin huyết tương trên BN Parkinson [9]; phù hợp với nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự giảm nồng độ serotonin huyết tương trên BN Parkison so với nhóm chứng. Đặc biệt, mức độ bệnh Parkison càng nặng và giai đoạn bệnh Parkison càng muộn, nồng độ serotonin huyết tương của BN càng giảm. Chúng tôi còn phát hiện có mối tương quan giữa thời gian mắc bệnh Parkison với nồng độ serotonin trong máu (thời gian mắc bệnh càng lâu, nồng độ serotonin huyết tương càng giảm). Một số nghiên cứu cho rằng, nồng độ serotonin trong huyết tương có thể bị ảnh hưởng bởi serotinin giải phóng từ tiểu cầu. Tuy nhiên, nồng độ serotonin huyết tương giảm trong nghiên cứu này có liên quan trực tiếp đến tình trạng rối loạn bệnh lí trên BN Parkinson, vì nồng độ serotonin giải phóng từ tiểu cầu không giải thích được sự thay đổi nồng độ serotonin huyết tương trên BN Parkinson so với nhóm chứng và theo thời gian mắc bệnh, mức độ bệnh, giai đoạn bệnh Parkinson. Sự thay đổi nồng độ serotonin huyết tương giải phóng trên BN Parkison có thể liên quan đến sự giảm nồng độ serotonin ở các vùng vỏ não và dưới vỏ trên BN Parkinson (các nghiên cứu trước đây đã ghi nhận) [7]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy, trầm cảm là một trong những nguyên nhân gây giảm nồng độ serotonin huyết tương và có khoảng 45% BN Parkinson có biểu hiện triệu chứng trầm cảm đi kèm, nhất là BN Parkison mức độ nặng hoặc giai đoạn muộn [6]. Có thể trầm cảm cũng góp phần nào đó làm giảm nồng độ serotonin huyết tương trên BN Parkinson.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu nhóm bệnh gồm 45 BN chẩn đoán xác định Parkinson và nhóm chứng gồm 40 người không mắc bệnh Parkinson tương đồng về tuổi, giới tính với nhóm bệnh, chúng tôi kết luận:

- 91,1% BN Parkinson từ 50 tuổi trở lên, trong đó 42,2% BN từ 60-69 tuổi; tuổi trung bình của nhóm bệnh là 63,98 ± 9,84 tuổi, nhóm chứng là 61,77 ± 9,53 tuổi.

- Nồng độ serotonin huyết tương trung bình ở nhóm bệnh, nhóm bệnh có trầm cảm giảm đáng kể lần lượt so với nhóm chứng, nhóm bệnh không trầm cảm; khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Nồng độ serotonin huyết tương trung bình nhóm bệnh có xu hướng giảm dần theo mức độ và giai đoạn bệnh Parkinson. Có mối tương quan nghịch mức độ chặt chẽ giữa nồng độ serotonin huyết tương trung bình với thời gian mắc bệnh Parkinson, hệ số tương quan r = -0,707.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Lê Quang Cường (2002), *Bệnh và hội chứng Parkinson*, Nhà xuất bản Y học, tr. 46-54.

2. Nguyễn Bá Nam (2016), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và nồng độ homocysteine huyết tương ở BN mắc bệnh Parkinson*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y, tr.38-40.

3. Chuquilin - Arista, Alvarez - Avellon F.T, Menendez - Gonzalez M (2019), "Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain", *J Geriatr Psychiatry Neurol*. p.1-7.

(*Xem tiếp trang 43*)

trên một tỉ lệ nhất định; 1 cho thấy sự thống nhất nội bộ tuyệt đối. Giá trị alpha trên 0,7-0,8 thường được coi là chấp nhận được và thỏa đáng, trên 0,8-0,9 thường được coi là khá tốt và trên 0,9 đến < 1 được coi là phản ánh rất tốt độ tin cậy nội tại. Trong các nghiên cứu trong y học, giá trị alpha trên 0,7 thường được coi là có ý nghĩa [5].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy, hệ số tương quan biến tổng của từng câu hỏi đều lớn hơn 0,4 (đều có giá trị trong thang đo lường). Chỉ số alpha chung là 0,829. Hệ số α khi bỏ biến của tất cả câu hỏi đều nhỏ hơn hệ số α chung. Như vậy, thang đo lường rất tốt, không có câu hỏi nào ít có giá trị trong 8 câu hỏi trên.

4.2. Đánh giá hiệu lực của bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến:

Hiệu lực thường được định nghĩa là mức độ tính chính xác mà kết quả của một công cụ đo lường mang lại. Nói cách khác, hiệu lực phản ánh mức độ trung thực của kết quả. Vì vậy, nó đòi hỏi công cụ nghiên cứu (bảng câu hỏi) để đo lường chính xác các khái niệm trong nghiên cứu. Hiệu lực có 4 loại, bao gồm nội dung, hình thức, cấu trúc và hiệu lực liên quan đến tiêu chuẩn chẩn đoán. Trong đó, hiệu lực liên quan đến tiêu chuẩn cần so sánh tương quan với kết quả của một hệ thống tiêu chuẩn chính thức nào đó. Trong y học, hiệu lực này được đánh giá thông qua sự tương quan với hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán của một bệnh bất kì. Kết quả nghiên cứu cho thấy, có 35 trường hợp dương tính (nghi ngờ và chẩn đoán xác định), thì có đến 31 trường hợp (88,57%) mắc trầm cảm. Như vậy, mức độ phù hợp cũng như tính sàng lọc là rất tốt.

Test Beck là bộ test đánh giá trầm cảm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (93,5% và 96%) [6]. Đánh giá tương quan giữa bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến với kết quả thực hiện test Beck, cho thấy hai bộ test có sự tương quan thuận mức độ mạnh, với r = 0,9 (p < 0,001). Mặt khác, độ đồng thuận giữa kết quả bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến với DSM-5 rất tốt, với chỉ số kappa = 0,939 (p < 0,001). Như vậy, hiệu lực của bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến là rất tốt.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu cho thấy bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến là thang đo lường có độ tin cậy và hiệu lực tốt trong sàng lọc trầm cảm ở các đơn vị trong quân đội. Bộ test tự đánh giá trầm cảm cải tiến có thể áp dụng rộng rãi trong khám sức khỏe tuyển quân, khám phúc tra sức khỏe và khám sức khỏe định kì trong quân đội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bùi Quang Huy (2016), *Rối loạn trầm cảm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

2. Organization World Health (2015), *Depression and other common disorders*, Global Health Estimates.

3. UK Minister of Defence (2019), *UK Armed Forces Mental Health: Annual Summary & Trends Over Time*, 2007/08 - 2018/19.

4. American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition,* American Psychiatric Association Publishing, Washington D.C.

5. Mohsen Tavakol, Reg Dennick (2011), "Making sense of Cronbach's alpha", *International journal of medical education*, No.2, pp. 53-55.

6. Furlanetto L.M, Mendlowicz M.V, Bueno J.R (2005), "The validity of the Beck Depression Inventory-Short Form as a screening and diagnostic instrument for moderate and severe depression in medical inpatients", *J Affect Disord*, No 86 (1), pp. 87-91. ❑

****

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SEROTONIN HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN...

(*Tiếp theo trang 40*)

4. Goetz C.G et al (2008), *The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale,* International Parkinson and Movement Disorder Society. p.17-26.

5. Koku G.J (2016), *Beck Depression Inventory*, Occupational Medecine, 66: p174-175.

6. Lemke M.R (2008), "Depressive symptoms in Parkinson's disease", *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1: p. 21-5.

7. Ohno Y (2019), "Serotonin Receptors as the Therapeutic Target for Central Nervous System Disorders, in Serotonin", *Pilowsky P.M, Editor. 2019, Academic Press: Boston*, p. 369-390.

8. Politis M, Loane C (2011), "Serotonergic dysfunction in Parkinson's disease and its relevance to disability", *Scientific World Journal*, 11: p. 1726-34.

9. Tong Q et al (2015), *Reduced plasma serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in Parkinson's disease are associated with nonmotor symptoms*, Parkinsonism Relat Disord, 21 (8): p. 882-7.

10. Yildiz G et al (2017), *Serum serotonin, leptin and adiponectin changes in women with postpartum depression: controlled study*, Arch Gynecol Obstet, 295 (4): p. 853-858.

11. Zuo L.J et al (2016), *Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease*, Sci Rep, 6 (1): p. 19.

12. Wiesli D et al (2017), *Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease*, Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 7 (3): p. 297-308. ❑