

MỘT SỐ LƯU Ý TRONG PHA CHẾ, KIỂM NGHIỆM VÀ SỬ DỤNG DUNG DỊCH RỬA TAY KHÔ

TS. TÔ MINH HÙNG, ThS. NGUYỄN VIỆT QUÂN
Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược
và trang thiết bị y tế Quân đội
Thẩm định khoa học: TS. PHẠM XUÂN CHUNG

TÓM TẮT: Rửa tay khô bằng dung dịch chứa cồn giúp loại bỏ được các chất bẩn, vi sinh vật văng lại trên tay, giảm rủi ro lây truyền các bệnh truyền nhiễm, đặc biệt trong giai đoạn toàn thế giới đang khẩn trương, quyết liệt triển khai, thực hiện các biện pháp phòng, chống dịch COVID-19. Rửa tay khô được sử dụng khi tay không thấy rõ vết bẩn và không có điều kiện rửa tay thường quy. Dung dịch rửa tay khô phải có hiệu quả sát khuẩn tốt, phổ sát khuẩn rộng; ít độc hại với cơ thể và môi trường; an toàn với da tay, không có hoặc rất ít dư lượng chất độc hại không bay hơi tồn đọng tại tay sau khi sử dụng; nguyên liệu phổ biến, giá thành phù hợp, dễ pha chế sử dụng. Bài báo cung cấp một số thông tin cần lưu ý trong quá trình pha chế, kiểm nghiệm và sử dụng đối với các loại dung dịch rửa tay khô.

Từ khóa: Rửa tay, dung dịch chứa cồn.

ABSTRACT: Hand-washing with alcohol-based solution helps remove contaminants, current microorganisms from your hands, reducing the risk of transmission of infectious disease, especially in the current period the whole world is urgently and aggressively implementing measures to prevent and control COVID-19 epidemic. Waterless hand - washing is used when hands are absence of visible stain and there is no condition for routine hand - washing. Waterless hand - washing solutions must have a good antiseptic effect, a wide antiseptic spectrum, is less toxic to the body and the environment, safe to the hand, no or very little residual non-volatile toxic substances on hands after use, common materials, affordable price, easy to produce and use. The article aims to provide some information to be noted during preparation, testing and use of waterless hand - washing solutions.

Keywords: Hand-washing, alcohol-based solution.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Tô Minh Hùng, Email: dshung72@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/2/2020; mời thẩm định khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), vệ sinh tay có tác dụng như một liều vắc-xin tự chế rất đơn giản, dễ thực hiện, hiệu quả cả về chi phí và khả năng bảo vệ sức khỏe. Nhiều nghiên cứu về lĩnh vực kiểm soát nhiễm khuẩn cũng cho rằng các bệnh truyền nhiễm đã và đang diễn ra trong cộng đồng hoàn toàn có thể phòng ngừa được bằng cách giữ gìn vệ sinh, trong đó có vệ sinh tay. Vệ sinh tay đúng cách giúp loại bỏ được chất bẩn, vi sinh vật văng lại trên tay, giảm rủi ro lây truyền các bệnh truyền nhiễm cho bản thân và người tiếp xúc. Nhằm nâng cao nhận thức của mọi người về tầm quan trọng, lợi ích của việc vệ sinh tay - cách phòng bệnh đơn giản, hiệu quả, nằm trong khả năng của tất cả mọi người - từ năm 2008, Bộ Y tế đã phối hợp cùng các ban, bộ, ngành, tổ chức, địa phương trên cả nước hằng năm tổ chức mít tinh, truyền thông, hưởng ứng Ngày thế giới rửa tay với xà phòng do Tổ chức Đối tác rửa tay toàn cầu khởi xướng và Liên hợp quốc phát động. Bộ Y tế đã ban hành văn bản hướng dẫn về quy trình rửa tay thường quy với 6 bước cơ bản. Ngoài vệ sinh tay bằng rửa tay thường quy (với xà phòng và

nước), có thể thực hiện vệ sinh tay bằng biện pháp rửa tay khô với dung dịch chứa cồn (hay dung dịch rửa tay khô). Tuy nhiên, trước tình hình dịch bệnh COVID-19 diễn biến phức tạp, tiềm ẩn nhiều nguy cơ lan rộng trong cộng đồng, nhu cầu vệ sinh tay tăng đột biến, trên thị trường xuất hiện nhiều sản phẩm dung dịch rửa tay khô chưa rõ chất lượng, hiệu quả và độ an toàn.

Chúng tôi cung cấp một số thông tin cần lưu ý trong quá trình pha chế, kiểm nghiệm và sử dụng đối với các loại dung dịch rửa tay khô.

2. LỰA CHỌN CÔNG THỨC PHA CHẾ.

Yêu cầu chính của dung dịch rửa tay khô là có hiệu quả sát khuẩn tốt, phổ sát khuẩn rộng; ít độc hại với cơ thể và môi trường; an toàn với da tay, không có hoặc rất ít dư lượng chất độc hại không bay hơi tồn đọng tại tay sau khi sử dụng; nguyên liệu phổ biến, giá thành phù hợp, dễ pha chế sử dụng.

Theo khuyến cáo của WHO, nên dùng dung dịch rửa tay khô với công thức có chứa ethanol (hoặc isopropanol), hydroperoxid, glycerin và nước cất. Trong đó, ethanol (isopropanol) vừa là dung môi hòa tan, vừa là hoạt chất chính có tác dụng diệt

vi sinh vật phổ rộng bao gồm cả virus; hydroperoxid có tác dụng diệt vi khuẩn và bào tử rơi vào dung dịch trong quá trình pha chế (ethanol, isopropanol không diệt được bào tử); glycerin có tác dụng giữ ẩm và làm mềm da, tạo cảm giác dễ chịu khi sử dụng; nước cất tạo độ ẩm cho da, tránh khô da khi các dung môi bay hơi.

Các công thức pha chế dung dịch rửa tay khô đã được các phòng thí nghiệm tham chiếu của WHO kiểm tra (theo tiêu chuẩn EN 1500), khẳng định hoạt tính tương đương với chất tham chiếu để khử trùng trong vệ sinh tay, không gây dị ứng da và dung nạp tốt hơn so với rửa tay bằng xà phòng và nước. Nhiều nước trên thế giới đã pha chế dung dịch rửa tay khô theo hướng dẫn của WHO. Một số cơ sở bổ sung thêm lượng nhỏ chất làm thơm. Kết quả sử dụng đều cho thấy sản phẩm có hiệu quả sát khuẩn, khả năng dung nạp tốt, độ ổn định cao, giá thành hợp lý. Có những công bố khẳng định, khi bảo quản trong điều kiện khí hậu nhiệt đới, không có điều hòa nhiệt độ và hệ thống thông gió đặc biệt, sản phẩm pha chế theo hướng dẫn của WHO vẫn ổn định trong 19 tháng sau sản xuất.

Các dung dịch rửa tay khô trên thị trường Việt Nam hiện có rất nhiều loại. Một số loại pha chế theo công thức hướng dẫn của WHO nhưng bổ sung thêm chất làm thơm, chất giữ ẩm, chất dưỡng da, chất màu hoặc polymer tạo gel... Một số loại pha chế khác với công thức hướng dẫn của WHO, điển hình là các dung dịch chứa các chất sát khuẩn chlorhexidine, benzalkonium clorid hoặc nano bạc. Tuy nhiên, WHO khuyến cáo phải chứng minh được hiệu quả sát khuẩn, độ an toàn, khả năng tương kỵ của các chất thêm vào với các thành phần khác và độ ổn định của sản phẩm nếu thay đổi công thức đã hướng dẫn. Vì vậy, việc lựa chọn dung dịch rửa tay khô cần được xem xét kỹ trên nhiều khía cạnh, như hiệu quả sát khuẩn, độ an toàn, độ ổn định (hạn dùng), giá thành, hình thức... Trong trường hợp chưa có đầy đủ các bằng chứng khoa học chứng minh, tốt nhất nên dùng loại dung dịch rửa tay khô pha chế theo đúng hướng dẫn của WHO, hạn chế thấp nhất các thành phần khác thêm vào.

3. PHA CHẾ VÀ KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM.

Mỗi loại dung dịch rửa tay khô đều phải được chứng minh về hiệu quả sát khuẩn, tính an toàn và độ ổn định. Trong đó, phải xây dựng được quy trình bào chế và tiêu chuẩn chất lượng phù hợp. Pha chế dung dịch rửa tay khô theo hướng dẫn của WHO đòi hỏi đáp ứng những yêu cầu sau:

- Phòng pha chế và trang bị, dụng cụ pha chế: bảo đảm các điều kiện vệ sinh cần thiết; hạn chế thấp nhất các tạp chất, vi sinh vật gây độc hại với da và cơ thể có thể tiếp xúc, hòa tan.

- Người pha chế: có trình độ chuyên môn phù hợp, bảo đảm điều kiện vệ sinh cá nhân, đủ điều kiện sức khỏe, nắm vững và thực hiện đúng quy trình pha chế.

- Quy trình pha chế, tiêu chuẩn chất lượng: xây dựng, thẩm định và phê duyệt theo quy định.

- An toàn phòng thí nghiệm: đặc biệt chú ý phòng chống cháy nổ, vì ethanol (isopropanol) là những chất dễ cháy ngay cả khi ở nhiệt độ thấp.

- Kiểm soát chất lượng: thực hiện kiểm nghiệm đầy đủ các nguyên liệu đầu vào (ethanol, isopropanol, hydroperoxide, nước cất...), các bán thành phẩm và thành phẩm cuối cùng; theo các tiêu chuẩn của dược điển hoặc tiêu chuẩn cơ sở (không đơn thuần chỉ kiểm nghiệm thành phẩm cuối cùng). Trong đó, hết sức lưu ý:

+ Cồn pha chế: hiện có rất nhiều loại (cồn công nghiệp, cồn y tế, cồn thực phẩm...); nếu dùng loại cồn không đạt chất lượng, có thể làm cho sản phẩm nhiễm thêm tạp chất (kim loại nặng, độc tố, methanol, bào tử vi khuẩn...). Khi rửa tay xong, tạp chất này tồn dư trên tay và gây hại trực tiếp cho da hoặc các cơ quan khác nếu xoa tay lên mắt, mũi hay cầm nắm vào thức ăn. Đặc biệt, tạp chất methanol rất độc với mắt, thường bị trộn lẫn với cồn ethanol công nghiệp. Việc phát hiện và định lượng methanol trong cồn chủ yếu phải sử dụng thiết bị sắc ký khí nên không phải đơn vị kiểm nghiệm nào cũng có thể thực hiện được.

+ Hydroperoxid: phải bảo đảm chất lượng và hàm lượng; nếu hàm lượng thấp, sản phẩm sẽ không có tác dụng tiêu diệt các bào tử nhiễm vào khi pha chế, gây nhiễm thêm vi sinh vật khi rửa tay (ethanol, isopropanol không diệt được bào tử); nếu hàm lượng cao, sản phẩm có thể gây ăn mòn, hại da; nếu nhiễm tạp chất khác, sản phẩm sẽ gây ảnh hưởng đến tác dụng và độ an toàn của dung dịch.

+ Glycerin, nước: nếu không đạt tiêu chuẩn có thể gây nhiễm vi sinh vật, tạp chất, ảnh hưởng đến độ ẩm của da, hiệu quả sát khuẩn và độ ổn định.

4. SỬ DỤNG DUNG DỊCH RỬA TAY KHÔ.

Rửa tay khô bằng dung dịch chứa cồn được coi là biện pháp vệ sinh tay nhiều ưu điểm, với hiệu quả tối ưu. Theo khuyến cáo của WHO, rửa tay khô bằng dung dịch chứa cồn có thể loại bỏ hầu hết các tác nhân gây bệnh (bao gồm cả virus); tốn ít thời gian; dễ dàng sử dụng ở cả nơi không có nước rửa, bồn rửa, xà phòng, khăn lau; an toàn với da tay; nguyên liệu pha chế rẻ tiền, dễ kiếm, không cần các trang bị pha chế, bao bì phức tạp. Vì vậy, rửa tay khô rất thích hợp với yêu cầu vệ sinh tay trong các hội trường, bệnh viện, cơ quan, đơn vị, khu chung cư hoặc những nơi không bố trí được vòi nước và các sản phẩm vệ sinh tay

(Xem tiếp trang 60)

SO SÁNH CÁC BỆNH PHẨM SỬ DỤNG CHO XÉT NGHIỆM SARS-COV-2 BẰNG KỸ THUẬT REAL-TIME RT-PCR

TS. HOÀNG XUÂN SỬ, TS. ĐINH THỊ THU HẰNG,
ThS. NGÔ QUÝ LÂM, PGS.TS. HỒ ANH SƠN

Học viện Quân y

Thẩm định khoa học: GS.TS. NGUYỄN LĨNH TOÀN

TÓM TẮT: Đến giữa tháng 4/2020, đại dịch COVID-19 gây ra do SARS-CoV-2 đã làm hàng triệu người mắc, hàng trăm ngàn người tử vong tại hơn 200 quốc gia, vùng lãnh thổ trên khắp thế giới. COVID-19 hiện vẫn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, chưa có vắc xin phòng bệnh và biện pháp can thiệp chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 (Bộ Y tế ban hành ngày 23/3/2020), tất cả các cơ sở y tế cần tiến hành sàng lọc, phân loại và cách ly ngay khi phát hiện ca bệnh nghi ngờ hoặc xác định mắc COVID-19; các trường hợp bệnh nghi ngờ cần được làm xét nghiệm khẳng định căn nguyên. Các loại bệnh phẩm sử dụng cho xét nghiệm SARS-CoV-2 có thể là dịch đường hô hấp trên (dịch họng, dịch tỵ hầu), dịch đường hô hấp dưới (đờm, dịch hút phế quản, dịch rửa phế nang), máu hoặc phân. Chúng tôi giới thiệu kết quả một số nghiên cứu đã được công bố về các loại bệnh phẩm sử dụng cho xét nghiệm SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật real-time RT-PCR.

Từ khóa: COVID-19, bệnh phẩm, kỹ thuật real-time RT-PCR.

ABSTRACT: Since the first outbreak of COVID-19 in Wuhan, China until mid-April 2020, there were millions of people infected with SARS COV-2 and thousands of deaths have been reported in more 200 other countries and territories around the world. There are still no specific antivirals and effective vaccines for prevention of SARS-CoV-2 infection. The main therapeutic interventions are supportive treatment. According to the Guideline for Diagnosis and Treatment of COVID-19 was released by the Ministry of Health on March 23, 2020), all suspected cases of COVID-19 should test for screening, classification and isolation as soon as a definitive case confirmed in healthcare institutions; Suspected cases must be tested to confirm SARS-CoV-2. Specimens used for SARS-CoV-2 test include upper respiratory tract (nasal swabs, pharyngeal swabs), lower respiratory tract (sputum, bronchoalveolar lavage fluid), blood or stool. We present and review the results of several published studies on the different types of clinical specimens used for detection of SARS-CoV-2 by real-time RT-PCR assay.

Keywords: COVID-19, specimen, real-time RT-PCR assay.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Hoàng Xuân Sử, Email: hoangxuansu@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/4/2020; mời thẩm định khoa học: 16/4/2020; chấp nhận đăng: 20/4/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Đến giữa tháng 4/2020, đại dịch viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2 (COVID-19) đã làm hàng triệu người mắc, hàng ngàn người tử vong tại hơn 200 quốc gia, vùng lãnh thổ trên khắp thế giới. Với biểu hiện lâm sàng đa dạng, từ nhiễm virus không có triệu chứng, viêm đường hô hấp trên, tới những biểu hiện bệnh lí nặng như viêm phổi, suy hô hấp, sốc nhiễm trùng..., bệnh nhân (BN) COVID-19 có thể suy chức năng đa cơ quan và dẫn đến tử vong, đặc biệt ở những người cao tuổi, người có bệnh mạn tính hay suy giảm miễn dịch. COVID-19 hiện vẫn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, chưa có vắc xin phòng bệnh và biện pháp can thiệp chủ yếu là điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp phòng bệnh chính được thống nhất là phát hiện sớm và quản lý cách ly ca bệnh.

Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 (ban hành kèm theo Quyết định số 1344/QĐ-BYT, ngày 23/3/2020 của Bộ Y tế) [1], chẩn đoán xác định ca bệnh COVID-19 khi những trường hợp bệnh nghi ngờ hoặc bất cứ người nào có xét nghiệm dương

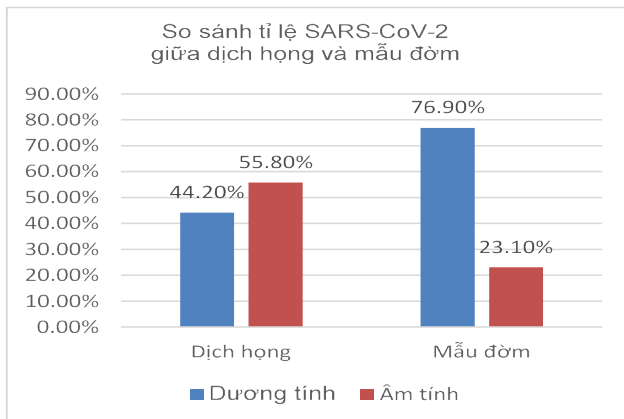
tính với virus SARS-CoV-2, được thực hiện bởi các cơ sở xét nghiệm do Bộ Y tế cho phép khẳng định. Cũng theo hướng dẫn này, việc điều tra, giám sát, xét nghiệm và báo cáo ca bệnh được chỉ rõ: tất cả các cơ sở y tế cần tiến hành sàng lọc, phân loại và cách ly ngay khi phát hiện ca bệnh nghi ngờ hoặc xác định mắc COVID-19; các trường hợp bệnh nghi ngờ cần được làm xét nghiệm khẳng định căn nguyên. Nhanh chóng lấy bệnh phẩm và gửi làm xét nghiệm xác định SARS-CoV-2 càng sớm càng tốt từ các ca bệnh trên, lấy dịch đường hô hấp trên (dịch mũi họng, dịch tỵ hầu) và khi mẫu bệnh phẩm dịch đường hô hấp trên âm tính nhưng vẫn nghi ngờ về lâm sàng, cần lấy dịch đường hô hấp dưới (đờm, dịch hút nội khí quản, dịch rửa phế quản). Nếu người bệnh thở máy, có thể chỉ cần lấy dịch đường hô hấp dưới; trong trường hợp cần thiết và nghi ngờ, có thể lấy máu và mẫu phân. Trường hợp xác định mắc COVID-19, cần lấy mẫu bệnh phẩm dịch hô hấp và xét nghiệm nhắc lại với khoảng cách mỗi 2-4 ngày hoặc ngắn hơn (nếu cần thiết) cho tới khi kết quả âm tính. Những trường hợp bệnh nghi ngờ, kể cả ở những trường hợp đã xác định được

tác nhân thông thường khác, cần làm xét nghiệm khẳng định để xác định SARS-CoV-2 ít nhất một lần... Như vậy, các loại bệnh phẩm sử dụng cho xét nghiệm SARS-CoV-2 được Bộ Y tế xác định có thể là dịch đường hô hấp trên (dịch mũi họng, dịch tỵ hầu), dịch đường hô hấp dưới (đờm, dịch hút nội khí quản, dịch rửa phế quản), máu hoặc phân.

Chúng tôi giới thiệu và tóm tắt kết quả một số nghiên cứu đã được công bố về các loại bệnh phẩm sử dụng cho xét nghiệm SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật real-time RT-PCR.

2. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU SO SÁNH LOẠI BỆNH PHẨM SỬ DỤNG XÉT NGHIỆM SARS-COV-2 BẰNG KỸ THUẬT REAL-TIME RT-PCR.

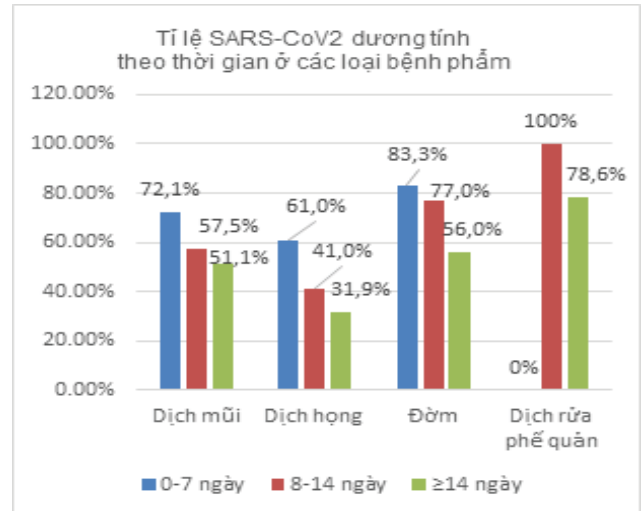
- **Nghiên cứu của Chenyao Lin và cộng sự (Bệnh viện Trung Nam, Đại học Vũ Hán, Trung Quốc) công bố trên trang "MedRxiv.org", ngày 21/2/2020 [2]:** Nghiên cứu thực hiện trên 52 BN nhiễm SARS-CoV-2, so sánh 2 loại bệnh phẩm là dịch họng và mẫu đờm, sử dụng xét nghiệm chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy: tỉ lệ phát hiện SARS-CoV-2 dương tính ở bệnh phẩm đờm (76,9%) cao hơn so với bệnh phẩm dịch họng (44,2%). Trong đó, 51,9% BN có kết quả dương tính hoặc ở trong mẫu dịch họng hoặc trong mẫu đờm; 36,5% BN có kết quả dương tính cả trong mẫu dịch họng và mẫu đờm; 15,4% BN có kết quả âm tính cả trong mẫu dịch họng và mẫu đờm. Tuy nhiên, 40,1% BN có kết quả dương tính trong mẫu đờm nhưng âm tính trong mẫu dịch họng và chỉ có 7,7% BN âm tính trong mẫu đờm nhưng dương tính trong mẫu dịch họng (biểu đồ 1).



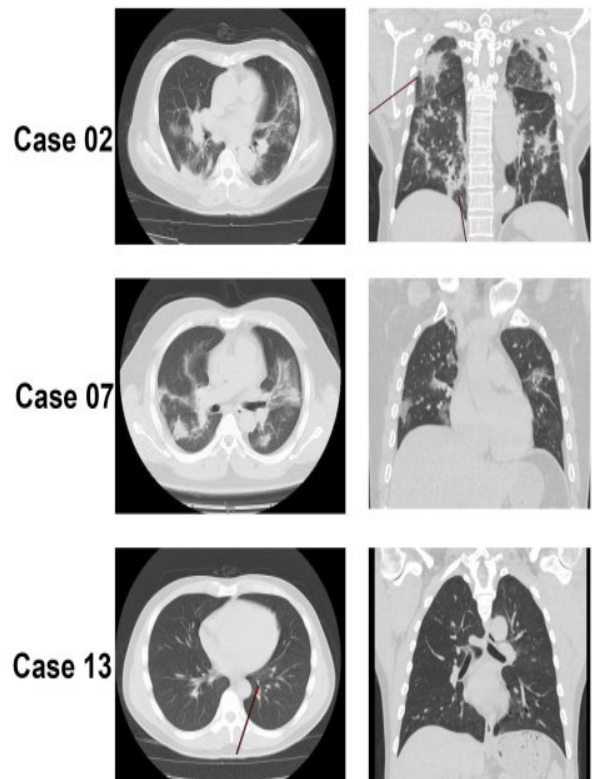
Biểu đồ 1. Tỉ lệ SARS-CoV-2 trong dịch họng và đờm.

- **Nghiên cứu của Yang Yang và cộng sự (Viện Paster Thượng Hải, Viện Hàn lâm khoa học Trung Quốc), công bố trên trang "MedRxiv.org", ngày 11/02/2020 [3]:** Nghiên cứu thực hiện trên 213 BN COVID-19 tại tỉnh Quảng Đông, đánh giá các loại bệnh phẩm khác nhau sử dụng xét nghiệm SARS-CoV-2, cho thấy tỉ lệ nhiễm cao nhất được phát hiện trong bệnh phẩm dịch rửa phế quản (100% trong bệnh phẩm thu thập từ 8-14 ngày và 78,6% bệnh phẩm thu thập sau ít nhất 14 ngày), tiếp theo bệnh phẩm đờm (83,3% trong bệnh phẩm

thu thập từ 0-7 ngày và 77,04% bệnh phẩm thu thập từ 8-14 ngày), dịch mũi (72,14% trong bệnh phẩm thu thập từ 0-7 ngày và 57,5% bệnh phẩm thu thập từ 8-14 ngày) và cuối cùng là dịch họng (61,05% bệnh phẩm thu thập từ 0-7 ngày và 41,2% bệnh phẩm thu thập từ 8-14 ngày). Như vậy, nghiên cứu chỉ ra tỉ lệ dương tính cao khi bệnh phẩm đường hô hấp trên được lấy trong 7 ngày đầu sau khi xuất hiện triệu chứng. Đáng chú ý, nghiên cứu cũng chỉ ra 3 BN có hình ảnh tổn thương điển hình viêm phổi trên CT.scan nhưng xét nghiệm âm tính với SARS-CoV-2 (biểu đồ 2 và hình 1)..



Biểu đồ 2. Tỉ lệ SARS-CoV2 dương tính theo thời gian ở các loại bệnh phẩm.



Hình 1. Hình ảnh CT.scan viêm phổi do SARS-CoV-2.

- **Nghiên cứu của Liang Peng và cộng sự (Bệnh viện Đại học Quảng Đông, Trung Quốc), ngày 21/02/2020 [5]:**

Nghiên cứu trên 9 BN khẳng định nhiễm SARS-CoV-2, cho thấy có thể phát hiện SARS-CoV-2 trong mẫu nước tiểu và mẫu dịch phết hậu môn (bảng dưới).

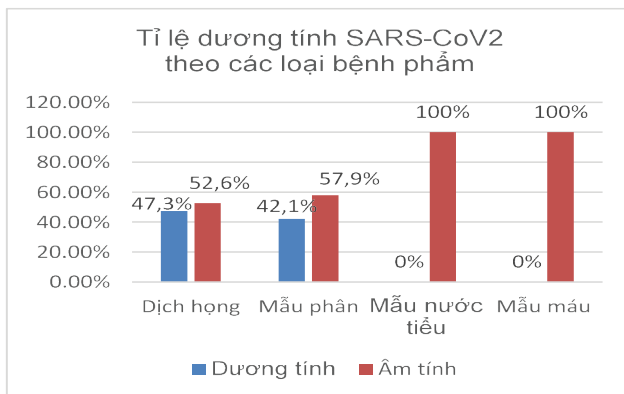
Bảng: Tải lượng SARS-CoV-2 trong các mẫu bệnh phẩm khác nhau.

qRT-PCR, copies/ml

Oropharyngeal swab	ND	4.56E+02	2.41E+04	1.14E+04	ND	6.11E+03	6.77E+04	9.83E+03	2.29E+04	7(78%)
Blood	ND	ND	ND	8.04E+00	ND	ND	ND	9.11E-01	ND	2(22%)
Urine	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.22E+02	ND	ND	1(11%)
Anal swab	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4.47E+02	5.42E+04	2(22%)

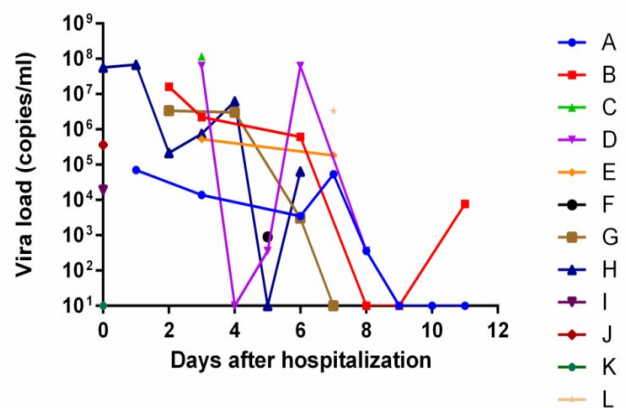
- **Nghiên cứu của Chunbao Xie và cộng sự (Bệnh viện Nhân dân tỉnh Tứ Xuyên, Trung Quốc), công bố trên tạp chí "International journal of Infectious Diseases", ngày 22/02/2020 [4]:**

Nghiên cứu trên 19 BN nghi nhiễm SARS-CoV-2, sử dụng các loại bệnh phẩm khác nhau cho thấy, tỉ lệ dương tính ở 47,36% trong mẫu dịch họng và 42,10% trong mẫu bệnh phẩm phân; không phát hiện SARS-CoV-2 trong mẫu nước tiểu và mẫu máu. Trong khi đó, tỉ lệ BN có hình ảnh viêm phổi trên CT-scan cao hơn so với kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 bằng kĩ thuật real-time RT-PCR. Nghiên cứu đề nghị kết hợp CT-scan trong chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 ở các trường hợp nghi ngờ nhiễm khi kết quả ban đầu cho thấy xét nghiệm virus âm tính (biểu đồ 3).



Biểu đồ 3. Tỉ lệ dương tính SARS-CoV-2 theo các loại bệnh phẩm.

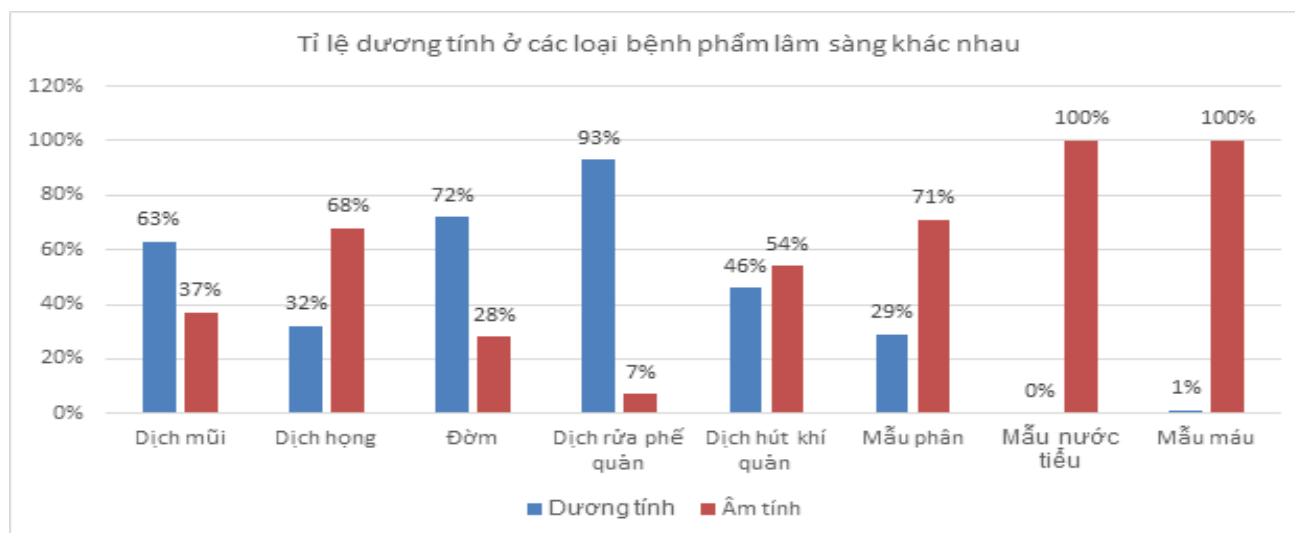
- **Nghiên cứu của Kelvin Kai-Wang To và cộng sự (Đại học Hồng Kông, Trung Quốc), công bố trên tạp chí "Clinical Infectious Diseases" ngày 12/02/2020 [6]:** Nghiên cứu trên 12 BN khẳng định nhiễm SARS-CoV-2, cho thấy có thể phát hiện được SARS-CoV-2 trong mẫu nước bọt ở 11/12 BN (91,7%), với tải lượng virus trung bình là $3,3 \times 10^6$ copies/ml (từ $9,9 \times 10^2$ đến $1,2 \times 10^8$ copies/ml) (biểu đồ 4).



Biểu đồ 4. Tải lượng SARS-CoV-2 trong mẫu nước bọt.

- **Nghiên cứu của Lê Thị Quỳnh Mai và cộng sự, công bố trên Tạp chí "Emerging Infectious Diseases" ngày 02/4/2020 [8]:** Nghiên cứu gần đây trên 12 BN nhiễm SARS-CoV-2 ở Việt Nam, sử dụng quy trình real-time RT-PCR của Tổ chức Y tế thế giới, cho thấy giá trị chu kỳ ngưỡng trung bình đối với gen E, RdRp và N lần lượt là 29,19; 33,03 và 30,97. Trong đó, chu kỳ ngưỡng thấp nhất là 23,0 và cao nhất là > 40,0 đối với gen E. Như vậy, ước tính tải lượng virus trung bình khoảng 10^4 copies/ml.

- **Nghiên cứu của Wenling Wang và cộng sự (Trung tâm Kiểm soát và dự phòng bệnh tật Bắc Kinh, Trung Quốc), công bố trên Tạp chí "JAMA" ngày 11/3/2020 [7]:** Nghiên cứu trên 205 BN xét nghiệm real-time RT-PCR bằng các loại bệnh phẩm khác nhau, cho thấy dịch rửa phế quản có tỉ lệ dương tính cao nhất (93%), tiếp đến mẫu đờm (72%), dịch mũi (63%), dịch hút khí quản (46%), dịch họng (32%), mẫu phân (29%), máu (1%) và nước tiểu (0%). Điểm đáng chú ý là giá trị chu kỳ ngưỡng trung bình (mean Cycle threshold) của các loại bệnh phẩm > 30 (tương ứng tải lượng virus < $2,6 \times 10^4$ copies/ml) ngoại trừ dịch mũi có giá trị chu kỳ ngưỡng 24,3 (tương ứng tải lượng virus $1,4 \times 10^6$ copies/ml), chỉ ra mẫu bệnh phẩm có tải lượng virus cao hơn (biểu đồ 5).



Biểu đồ 5. Tỉ lệ dương tính ở các loại bệnh phẩm lâm sàng khác nhau.

- Nghiên cứu của Roman Wölfel và cộng sự, công bố trên tạp chí "Nature" ngày 24/3/2020 [9]:

Nghiên cứu trên 9 BN, phân tích chi tiết sự nhân lên của SARS-CoV-2, cho thấy virus nhân lên ngay cả ở đường hô hấp trên, mặc dù thụ cảm thể của SARS-CoV-2 là ACE2 (có chủ yếu ở đường hô hấp dưới). Nghiên cứu cũng chỉ ra tải lượng virus cao trong tuần đầu sau khi khởi phát triệu chứng, tải lượng virus trung bình $6,76 \times 10^5$ copies/mẫu cho đến ngày thứ 5. Đối với mẫu bệnh phẩm lấy sau ngày thứ 5, tải lượng virus trung bình là $3,44 \times 10^5$ copies/mẫu và tỉ lệ phát hiện là 39,93%. Mẫu bệnh phẩm vẫn cho kết quả dương tính được lấy ở ngày 28 sau khởi phát triệu chứng. Điểm đáng chú ý tải lượng virus trong mẫu bệnh phẩm đờm là $7,00 \times 10^6$ copies/ml.

Xét nghiệm phát hiện SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật real-time RT-PCR đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định ca bệnh, quản lý cách ly và theo dõi điều trị bệnh nhân COVID-19. Tuy nhiên các mẫu bệnh phẩm lâm sàng sử dụng cho xét nghiệm real-time RT-PCR có tỉ lệ dương tính khác nhau. Các kết quả nghiên cứu cho thấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới như mẫu đờm và dịch rửa phế quản cho tỉ lệ dương tính cao nhất, tiếp đến là mẫu dịch mũi, dịch họng, mẫu phân và thấp nhất là mẫu máu và nước tiểu. Chính vì vậy cần lấy các loại bệnh phẩm khác nhau để cho kết quả xét nghiệm tốt nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (2020), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm đường hô hấp cấp do SARS-CoV-2*, Ban hành kèm theo Quyết định số 1344/QĐ-BYT ngày 25/3/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

2. Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infected pneumonia (COVID-19) | medRxiv [Internet]. [cited

2020 Mar 2]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.21.20026187v1>.

3. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections | medRxiv [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2>.

4. Xie C, Jiang L, Huang G, Pu H, Gong B, Lin H, et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2020 Mar 2];0(0). Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30108-9/abstract](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30108-9/abstract).

5. Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Deng K, Lin B, et al. 2019 Novel Coronavirus can be detected in urine, blood, anal swabs and oropharyngeal swabs samples. medRxiv. 2020 Feb 25;2020.02.21.20026179.

6. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2020 Feb 12.

7. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11.

8. Le TQM, Takemura T, Moi ML, Nabeshima T, Nguyen LKH, Hoang VMP, et al. Early Release - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Shedding by Travelers, Vietnam, 2020 - Volume 26, Number 7-July 2020 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2020 Apr 12]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0591_article.

9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 Apr 1. □

KỸ THUẬT MỜ KHÍ QUẢN BẰNG CIAGLIA BLUE RHINO DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM

ThS. NGUYỄN QUANG HUY - Bệnh viện Quân y 103

Thẩm định khoa học: (1) TS. NGUYỄN VĂN GIANG
(2) TS. TÔ VŨ KHƯƠNG

TÓM TẮT: Siêu âm hướng dẫn trong kỹ thuật mờ khí quản nông qua da có thể giúp phát hiện đúng các mốc giải phẫu, các bất thường của cấu trúc khí quản, các mạch máu, tổ chức dễ gây biến chứng. Từ đó, lựa chọn ống nội khí quản phù hợp với đường kính khí quản; xác định vị trí chọc kim tối ưu nhất, kiểm soát được các thao tác thực hiện thủ thuật, làm giảm biến chứng trong và sau thực hiện kỹ thuật, đặc biệt, tránh chọc kim vào thành sau khí quản, thực quản. Mờ khí quản nông qua da bằng dụng cụ Ciaglia Blue Rhino dưới hướng dẫn của siêu âm là kỹ thuật tương đối mới mẻ, an toàn, hiệu quả, hạn chế được các tai biến, biến chứng.

Từ khóa: Mờ khí quản nông qua da, Ciaglia Blue Rhino.

ABSTRACT: Ultrasound guide percutaneous dilational tracheostomy can detect anatomical landmarks, abnormal trachea, vessels, tissue that makes complications. That helps to choose suitable intubation with trachea, select optimal puncture site, control all of period technique, decrease complications peri and postoperative. Specially, avoiding puncture postwall of trachea, esophagus. Percutaneous dilational tracheostomy by Ciaglia Blue Rhino guide by real time ultrasound is a new, safe, effected technique and it restricts complications.

Keywords: Percutaneous dilational tracheostomy, Ciaglia Blue Rhino.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Quang Huy, Email: nguyenguanghuy910@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/11/2019; mời thẩm định khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Mờ khí quản (KQ) là một trong những biện pháp khai thông đường thở khẩn cấp hoặc trên bệnh nhân (BN) có chỉ định thông khí nhân tạo dài ngày. Có 2 nhóm phương pháp mờ KQ chính là phẫu tích và nông qua da. Nhóm phương pháp mờ KQ bằng phẫu tích khá phổ biến, cho đến nay vẫn được sử dụng rộng rãi ở cả các bệnh viện và ở tuyến đơn vị.

Năm 1953, Seldinger giới thiệu thủ thuật kim dẫn đường trong kỹ thuật đặt ống thông động mạch qua da (như kỹ thuật Seldinger). Thủ thuật kim dẫn đường có thể ứng dụng vào nhiều kỹ thuật khác, bao gồm cả mờ KQ nông qua da. Năm 1989, Schachner phát triển kỹ thuật Seldinger bằng cách sử dụng 1 ống nông qua dây dẫn đường trong mờ KQ (rạch da, chọc kim vào khí quản, luồn dây dẫn qua kim vào KQ, đưa ống nông qua dây dẫn vào KQ; sau đó, dùng ống mang đưa ống mờ KQ vào trong lòng KQ [1], [4]). Kỹ thuật mờ KQ nông qua da này có đường rạch da nhỏ; hạn chế tổn thương (do nông dần từ vị trí rạch da đến khi vào KQ); giảm biến chứng chảy máu trong và sau mờ KQ; giảm biến chứng hẹp KQ sau rút ống nội KQ [4]. Tuy nhiên, mờ KQ nông qua da có thể không khảo sát được vị trí chọc kim trước (trường hợp tuyến giáp to, mạch máu trước KQ...), không kiểm soát được kim, dây dẫn đường và dụng cụ nông trong KQ, dẫn đến đặt ống mờ KQ không đúng vị trí hay chọc kim làm tổn thương thành sau KQ, thậm chí

xuyên thủng KQ làm tổn thương thực quản, gây suy hô hấp, tràn khí trung thất, tràn khí khoang màng phổi... Mờ KQ nông qua da dù không thích hợp cho tất cả các BN, song ngày càng được phát triển rộng rãi do tỉ lệ biến chứng thấp, có thể mang lại một số lợi thế so với phương pháp phẫu tích ở BN hồi sức được chọn lọc thích hợp [2]. Để hạn chế các biến chứng khi mờ KQ nông qua da, các nhà lâm sàng đã sử dụng nhiều thiết bị hỗ trợ, như nội soi phế quản ống mềm, siêu âm... trong đó, siêu âm có nhiều ưu điểm hơn cả [3], [4].

Chúng tôi giới thiệu kỹ thuật mờ KQ nông qua da bằng Ciaglia Blue Rhino dưới hướng dẫn của siêu âm - một kỹ thuật tương đối mới mẻ, an toàn, hiệu quả, hạn chế các tai biến, biến chứng để các đồng nghiệp cùng tham khảo.

2. QUY TRÌNH KỸ THUẬT.

2.1. Chỉ định và chống chỉ định:

- Chỉ định: áp dụng cho BN đã được đặt nội KQ; thở máy dài ngày (> 7 ngày); có suy hô hấp do chèn ép phía trên vùng hầu họng.

- Chống chỉ định: BN không hợp tác; nhiễm khuẩn vị trí dự kiến mờ KQ; rối loạn đông máu nặng.

2.2. Chuẩn bị BN và phương tiện kỹ thuật:

- Chuẩn bị BN: giải thích cho BN và gia đình hiểu về kỹ thuật, hiệu quả, các nguy cơ và cam kết thực hiện kỹ thuật. Tăng FiO_2 lên 100%; theo dõi sát các chức năng sống.

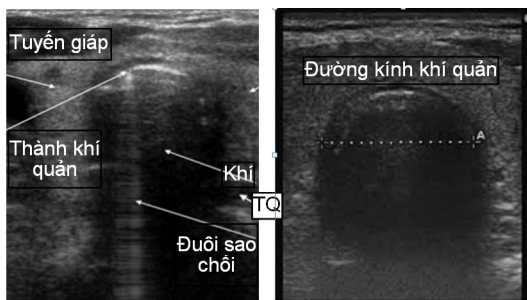
- Chuẩn bị phương tiện, dụng cụ: bộ dụng cụ mở KQ một lần Ciaglia Blue Rhino (hình 1); máy siêu âm có đầu dò phẳng, tần số cao (7,5 MHz); các dụng cụ hồi sức hô hấp, tuần hoàn; máy theo dõi BN đa thông số [1], [2].



Hình 1. Bộ dụng cụ mở KQ Ciaglia Blue Rhino.

2.3. Các bước thực hiện kỹ thuật:

- Trước mở KQ: siêu âm (hình 2) xác định giải phẫu KQ và các bộ phận xung quanh (sụn giáp, sụn nhẫn, sụn KQ); khảo sát các cấu trúc giải phẫu có nguy cơ gây biến chứng (hệ mạch máu trước KQ, tuyến giáp); xác định vị trí chọc kim; đánh giá độ dày giữa da và KQ tại vị trí chọc kim; xác định vị trí của ống nội KQ trong KQ; đo đường kính trong của KQ ở vị trí định chọc kim (trên mặt cắt trực ngang, vuông góc với KQ) [7].



Hình 2. Hình ảnh giải phẫu KQ qua siêu âm.

- Quá trình mở KQ: đặt đầu dò siêu âm vuông góc với KQ tại vị trí chọc kim (quan sát ống nội KQ). Từ từ kéo ống nội KQ lên trên vị trí chọc kim. Gây tê da từng lớp bằng Lidocain 2%, sau đó dụng kim vuông góc với KQ, chọc kim và đẩy kim từ từ vào KQ (quan sát dưới hướng dẫn của siêu âm, thấy đầu kim trong KQ). Luồn dây dẫn vào qua kim tới KQ thì rút kim. Rạch da và tổ chức dưới da, phẫu tích các lớp tổ chức ở vùng cổ, tạo con đường tới KQ. Nong bằng ống thẳng, ngắn, sau đó luồn catheter, rút dây dẫn. Dùng ống nong đẩy vào KQ để nong dần. Lắp ống mở KQ vào ống mang và đẩy vào KQ. Cố định ống mở KQ vào BN [8], [9], [10].

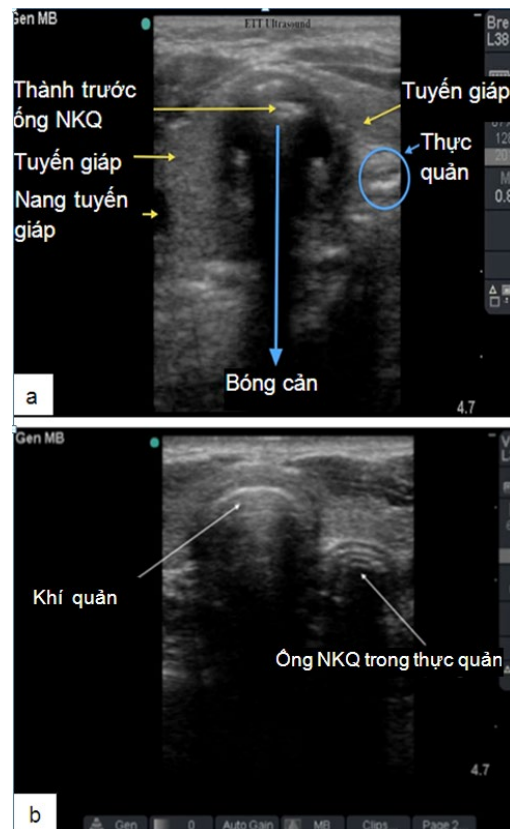
- Sau mở KQ: siêu âm xác định ống nội KQ đã nằm trong KQ theo 4 bước của Nachi Gupta (hình 3) [9]; đánh giá hô hấp của BN, khảo sát biến chứng tràn khí khoang màng phổi (dấu hiệu lung sliding) [11].

+ Bước 1: đặt đầu dò phẳng cắt ngang KQ trên hố ức, dưới sụn giáp.

+ Bước 2: xác định KQ (là cấu trúc hình vòm, tăng âm với hình ảnh đuôi sao chổi và bóng cản).

+ Bước 3: xác định thực quản (cấu trúc dạng hình bầu dục, tăng âm ở trung tâm, cạnh KQ).

+ Bước 4: xác định ống mở KQ đã nằm trong KQ (thấy cấu trúc hình vòm tăng âm thứ 2 nằm trong KQ; nếu ống mở KQ nằm trong thực quản, sẽ thấy cấu trúc tương tự KQ trong lòng thực quản [6] - hình 3).



Hình 3. Hình ảnh ống nội KQ nằm trong KQ (a) và nằm trong thực quản (b).

3. BÀN LUẬN.

- Sử dụng siêu âm trước mở KQ giúp đánh giá các mốc giải phẫu, các bất thường KQ, các mạch máu, tổ chức dễ gây biến chứng, giúp quá trình mở KQ thuận lợi. Siêu âm xác định vị trí ống nội KQ rồi từ từ kéo ống lên trên tránh chọc kim vào ống. Sangwan cũng sử dụng siêu âm trong mở KQ qua da, nhưng khác kỹ thuật này là không siêu âm trước mở KQ. Tác giả ấn vào đầu của ống nội KQ xem khi nào thay đổi áp lực đường thở, sau đó rút ống nội KQ lên trên, bắt đầu chọc kim. Các bước sau làm như kỹ thuật này. Sangwan nghiên cứu 60 BN được mở KQ dưới hướng dẫn của siêu âm, thấy không có BN nào tử vong liên quan đến mở KQ, không có biến chứng tràn khí khoang màng phổi, không đâm kim vào ống nội KQ hoặc thực quản hoặc thành

sau KQ, không có chảy máu lớn và giảm oxy trong/sau quá trình mở KQ, không phải chuyển phương pháp mở KQ, không có biến chứng nhiễm khuẩn vị trí mở KQ [8]. Gobatto thấy siêu âm trước khi mở KQ phát hiện được các mạch máu bất thường trước KQ và xác định đường vào KQ thuận lợi, tránh biến chứng chảy máu. Ngoài ra, siêu âm xác định được đường kính KQ, từ đó chọn ống nội KQ phù hợp. Tác giả này cũng kết luận, siêu âm là công cụ hỗ trợ tốt cho mở KQ nông qua da, giúp quá trình mở KQ an toàn, hiệu quả hơn [7]. Rajajee tiến hành mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của nội soi, gặp biến chứng chảy máu trong quá trình làm thủ thuật, do khi rạch da làm tổn thương mạch máu, phải đưa lên phòng mổ cầm máu [10].

- Siêu âm giúp kiểm soát được kim và các dụng cụ nông khi vào trong KQ, giúp quá trình mở KQ an toàn, tránh tai biến. Periot nghiên cứu 85 BN mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn siêu âm cho kết quả tốt, không có các biến chứng lớn, nguy hiểm (5/85 BN có biến chứng giảm oxy máu và hạ huyết áp thoáng qua, hết sau mở KQ); tác giả cho rằng đây là kỹ thuật an toàn, không có các biến chứng lớn, tỉ lệ biến chứng nhỏ chấp nhận được và nên phát triển trong tương lai [9]. Rajajee so sánh mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của nội soi với dưới hướng dẫn của siêu âm, thấy nhóm sử dụng siêu âm có tỉ lệ biến chứng (1/107 BN) thấp hơn nhiều so với nhóm sử dụng nội soi (9/93 BN); trong đó, nhóm hướng dẫn của nội soi có 1/93 BN chảy máu mức độ nhiều (do vị trí mở KQ ở gần và gây tổn thương động mạch vô danh), sau đó tử vong [10].

- Siêu âm sau mở KQ giúp kiểm tra ống mở KQ đã nằm trong lòng KQ hay chưa và phát hiện sớm các biến chứng, như tràn khí khoang màng phổi, tràn dịch khoang màng phổi. Nghiên cứu của Rajajee thấy, ở nhóm BN mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của nội soi, kiểm tra lại trên siêu âm không phát hiện trường hợp nào biến chứng tràn khí dưới da, tràn khí khoang màng phổi; nhưng sau 1 ngày thấy rò khí, thể tích khí lưu thông giảm trên 30%, tràn khí dưới da, tràn khí trung thất. Nội soi phế quản thấy, vị trí mở KQ ở sâu, cuff bơm không kín nên gây rò khí. BN được thay ống mở KQ to hơn, bơm cuff kín, sau đó diễn biến ổn định [10]. Ravi so sánh giữa nhóm mở KQ nông qua da dùng nội soi và siêu âm, kết luận mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn siêu âm ít biến chứng hơn, quá trình làm thủ thuật thuận lợi hơn. Mặt khác, siêu âm giúp bác sĩ xác định được giải phẫu, những bất thường của KQ, giúp chọn vị trí chọc kim tối ưu nhất [12].

Kỹ thuật mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của siêu âm đã được áp dụng tại Trung tâm hồi sức cấp cứu và chống độc, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 3/2018. Bước đầu kỹ thuật được thực hiện an toàn, thuận lợi, đạt hiệu quả cao.

4. KẾT LUẬN.

Mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của siêu âm giúp xác định được các mốc giải phẫu, các bất thường khí quản, các mạch máu, tổ chức dễ gây các biến chứng, xác định vị trí chọc kim tối ưu nhất và đường kính KQ (giúp chọn ống nội KQ phù hợp). Từ đó, giảm các biến chứng trong và sau thủ thuật. Đồng thời, siêu âm trong quá trình mở KQ giúp kiểm soát được đầu kim, tránh chọc kim vào thành sau KQ, thực quản. Mở KQ nông qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là phương pháp mới, an toàn, hiệu quả và hạn chế được các tai biến, biến chứng,

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (2014), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành hồi sức cấp cứu và chống độc*, Hà Nội, tr. 35-39.
2. Marin Kollef M.W.I (bản dịch), *Hồi sức cấp cứu: Tiếp cận theo các phác đồ 2012*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật Hà Nội, tr. 961-967.
3. Essam G Hassanina et al (2013), *Fiberoptic bronchoscopic guidance in percutaneous dilational tracheotomy The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*, 62 (3).
4. Mehta Y (2013), "Percutaneous dilatational tracheostomy: Guided well with real-time ultrasound", *Indian J Crit Care Med*, 17 (6): p. 335-6.
5. Ravi Kumar A, Senthil K, Gopinath M (2005), "Comparative study of percutaneous dilatational tracheostomy and conventional tracheostomy in the intensive care unit", *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 57(3): p. 202-206.
6. Gupta N (2017), *Use ultrasound for confirmation of endotracheal tube intubation*, *Critical Care*, 1: p. 1-5.
7. Gobatto A.L et al (2015), "Comparison between ultrasound and bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients: a retrospective cohort study", *J Crit Care*, 30 (1): p. 220 e13-7.
8. Sangwan Y.S, Chasse R (2016), "A modified technique for percutaneous dilatational tracheostomy: A retrospective review of 60 cases", *J Crit Care*, 31 (1): p. 144-9.
9. Petiot S et al (2008), *Learning curve for real-time ultrasound-guided percutaneous tracheostomy*, *Anaesth Crit Care Pain Med*, 36 (5): p. 279-283.
10. Rajajee V, Williamson C.A, West B.T (2015), "Impact of real-time ultrasound guidance on complications of percutaneous dilatational tracheostomy: a propensity score analysis", *J Crit Care*, 19: p. 198.
11. Lichtenstein D (2009), *Lung ultrasound in acute respiratory failure an introduction to the BLUE-protocol*, *Minerva anestesioneologica*, 75 (5): p. 313-318.
12. Ravi P.R, Vijay M.N (2015), "Real time ultrasound guided percutaneous tracheostomy: Is it a better option than bronchoscopic guided percutaneous tracheostomy?", *Med J Armed Forces India*, 71 (2): p. 158-64. □

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU KẾT QUẢ PHẪU THUẬT MỜ CẮT TOÀN BỘ MẠC TREO ĐẠI TRÀNG, ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG GIAI ĐOẠN II-III, TẠI BỆNH VIỆN K

ThS. CHỦ QUỐC HOÀN, TS. NGUYỄN TIẾN QUANG

PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU - Bệnh viện K

Phản biện khoa học: (1) GS.TS. LÊ TRUNG HẢI

(2) PGS.TS. NGUYỄN VĂN XUYỀN

TÓM TẮT: Nghiên cứu bước đầu kết quả phẫu thuật mờ, cắt toàn bộ mạc treo đại tràng, điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II-III, tại Bệnh viện K, từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018.

Kết quả: Thời gian phẫu thuật trung bình $121,7 \pm 16,9$ phút, thời gian trung tiện trung bình sau phẫu thuật $3,5 \pm 0,5$ ngày, thời gian nằm viện trung bình sau phẫu thuật $8,7 \pm 1,1$ ngày. Chiều dài đoạn ruột cắt trung bình $31,2 \pm 2,4$ cm, diện cắt trên trung bình 12,8 cm, diện cắt dưới trung bình 9,9 cm. Số lượng hạch vét trung bình là $30,9 \pm 19,3$ hạch (hạch chằng 1 trung bình 12,3 hạch, hạch chằng 2 trung bình 8,9 hạch, hạch chằng 3 trung bình 5,6 hạch, hạch N2O-2A là 4,1 hạch). Gặp 1 bệnh nhân nhồi máu phổi sau mổ (can thiệp lấy huyết khối, ổn định sau 17 ngày); 2 bệnh nhân viêm phổi và rối loạn nhịp tim (bệnh nhân có bệnh lý hô hấp và tim mạch trước đó, điều trị nội khoa ổn định). Không bệnh nhân nào biến chứng chảy máu sau mổ, rò miệng nối, hẹp miệng nối, chảy máu miệng nối sau mổ. Thời gian theo dõi trung bình đến thời điểm hiện tại là 25,1 tháng, chưa ghi nhận trường hợp tái phát hoặc tử vong. Theo dõi trung bình sau phẫu thuật 25,1 tháng, bước đầu thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm chiếm 98,0% và sống thêm toàn bộ 3 năm là 100%.

Từ khóa: Ung thư đại tràng, phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng, sống thêm không bệnh.

ABSTRACT: Describe the first result of open surgery, complete mesocolic excision in stage II, III colon cancer treatment at K hospital, from 1/2017 to 12/2018.

Result: The average surgery time was 121.7 ± 16.9 minutes, the time to first flatus was 3.5 ± 0.5 days, the length of hospital stay was 8.7 ± 1.1 days. The average specimen length was 31.2 ± 2.4 cm, the proximal resection margin was 12.8 cm, the distal resection margin was 9.9 cm. The median number of examined lymph nodes was 30.9 ± 19.3 (the number of lymph nodes in D1 was 12.3, lymph nodes in D2 was 8.9, lymph nodes in D3 was 5.6 lymph nodes and N2O-2A lymph nodes were 4.1 nodes). One patient with postoperative pulmonary infarction (intervened to remove blood clotting, postoperative stabilized after 17 days); 2 patients had pneumonia and arrhythmia after surgery (all of them had history cardiopulmonary disease and stabilized after medical treatment). There were no complications such as postoperative bleeding, anastomotic leak or narrow. The average follow-up to the present time is 25.1 months, no cases of relapse or death have been recorded; the 3-year disease free survival and overall survival was 98% and 100%.

Keyword: Colon cancer, complete mesocolic excision, disease free survival.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Chủ Quốc Hoàn, Email: quochoan201087@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Theo thống kê của GLOBOCAN 2018, ung thư đại trực tràng là bệnh lý ung thư thường gặp, đứng hàng thứ 4 sau ung thư phổi, vú, tiền liệt tuyến trên toàn thế giới. Bệnh gây nên bởi sự phát triển bất thường của các tế bào có khả năng xâm lấn hoặc lan rộng ra các bộ phận khác của cơ thể; tỉ lệ mới mắc hằng năm khoảng 13,4/100.000 dân (gần 1.100.000 ca, chiếm 6,1% tất cả các loại ung thư), trong đó có hơn 550.000 ca tử vong (chiếm 5,8% số ca tử vong do ung thư). Tại Việt Nam, mỗi năm có hơn 14.000 ca mới mắc và hơn 7.800 ca tử vong do ung thư đại trực tràng, đứng hàng thứ 4 ở nam giới, thứ 5 ở nữ giới, thứ 5 ở cả 2 giới sau ung thư gan, phổi, dạ dày và vú.

Ung thư đại tràng (UTĐT) có biểu hiện lâm sàng kín đáo, nên khi phát hiện bệnh thường đã ở giai đoạn muộn. Tại Việt Nam, các biện pháp sàng lọc phát hiện sớm UTĐT chưa được áp dụng rộng rãi, việc chẩn đoán xác định bệnh chủ yếu dựa vào nội soi, sinh thiết làm giải phẫu bệnh; chẩn đoán giai đoạn bệnh sử dụng CT.scan và các biện pháp thăm dò chẩn đoán hình ảnh khác. Với UTĐT giai đoạn tại chỗ, tại vùng (giai đoạn sớm), điều trị phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất, hóa trị có vai trò hỗ trợ sau phẫu thuật (xạ trị ít có vai trò với UTĐT giai đoạn này) [2]. Phẫu thuật triệt căn UTĐT bảo đảm cắt rộng khối u và vét hạch vùng rộng rãi là nguyên tắc căn bản. Tuy nhiên, mức độ

vết hạch đến đâu là đủ vẫn chưa thống nhất trên toàn thế giới. Tại Nhật Bản, với những tổn thương tại chỗ đánh giá T3-T4 hoặc hạch nghi di căn, chỉ định vết hạch D3 hệ thống là quan điểm thống nhất, mang lại kết quả sống thêm không bệnh (disease free survival), sống thêm toàn bộ (overall survival) cho bệnh nhân (BN) UTĐT giai đoạn II, III [3]. Nghiên cứu của Hohenberg (2009) trên cơ sở phôi thai học, mô học, giải phẫu và chuẩn hóa kỹ thuật vết hạch trong phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng (Complete mesocolic excision - CME), thực hiện trên 1.329 BN cho kết quả tốt (giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ và tăng tỉ lệ sống thêm không bệnh) [4]. Về cơ bản, phương pháp vết hạch D3 gần tương tự phương pháp CME. So với các kỹ thuật vết hạch D2 hoặc trước đây, CME giảm thiểu tỉ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng, đặc biệt là tái phát hạch tại vị trí gốc bó mạc treo tràng trên hoặc mạc treo tràng dưới, do cắt mạc treo rộng hơn, cắt đoạn ruột dài hơn và lấy được số lượng hạch tối ưu nhưng không làm tăng nguy cơ biến chứng trong phẫu thuật và hậu phẫu. Tại Bệnh viện K, chúng tôi gặp khá nhiều trường hợp tái phát hạch gốc mạc treo sau phẫu thuật UTĐT, nên quan điểm về CME được đưa vào phẫu thuật UTĐT, nhưng chưa có báo cáo thống kê tính an toàn về ngoại khoa và kết quả điều trị học ung thư.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá bước đầu kết quả phẫu thuật CME trong điều trị UTĐT giai đoạn II, III, tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

50 BN chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại tràng giai đoạn II, III, được phẫu thuật mở, cắt toàn bộ mạc treo đại tràng (phải hoặc trái tùy vị trí tổn thương), tại Khoa Điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện K, từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018.

Loại trừ BN có bệnh lý ung thư khác, BN tử vong trong quá trình theo dõi do bệnh lý khác, BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu kết hợp tiền cứu mô tả.

- Cơ mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm BN: tuổi, giới tính, triệu chứng lâm sàng, giai đoạn bệnh, loại hình phẫu thuật (cấp cứu hay theo kế hoạch).

+ Kết quả điều trị: thời gian phẫu thuật, thời gian nằm viện, số lượng hạch vét, tai biến-biến chứng trong và sau mổ; thời gian sống thêm không bệnh (từ khi BN được phẫu thuật cắt hết tổn thương đạt diện cắt R0 đến khi phát hiện tổn

thương tái phát); thời gian sống thêm toàn bộ (từ khi BN được phẫu thuật đến khi tử vong do ung thư).

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh lợi ích của phẫu thuật CME trong điều trị UTĐT; đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện K.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 2.1, so sánh các biến định lượng bằng thuật toán T-Test, so sánh các biến định tính bằng thuật toán Chi-square.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

- Giới tính: 21 BN (42,0%) nam giới và 29 BN (58,0%) nữ giới.

- Tuổi: BN từ 24-81 tuổi, trung bình $55,3 \pm 13,1$ tuổi.

- Bệnh lý kèm theo:

+ Không có: 38 BN (76,0%).

+ Đái tháo đường: 3 BN (6,0%).

+ Tăng huyết áp: 2 BN (4,0%).

+ Rối loạn nhịp tim: 1 BN (2,0%).

+ Bệnh lý hô hấp: 1 BN (2,0%).

+ Bệnh lý khác: 3 BN (6,0%).

- Biến chứng cấp cứu:

+ Không có: 38 BN (76,0%).

+ Tắc ruột: 4 BN (8,0%).

+ Bán tắc ruột: 5 BN (10,0%).

+ Áp-xe quanh u: 1 BN (2,0%).

+ Tắc ruột + áp-xe quanh u: 1 BN (2,0%).

+ Lòng ruột + bán tắc ruột: 1 BN (2,0%).

- Loại hình phẫu thuật:

+ Theo kế hoạch: 47 BN (94,0%).

+ Cấp cứu: 3 BN (6,0%).

- Đặc điểm u trên nội soi:

+ Chiếm toàn bộ chu vi: 44 BN (88,0%).

+ Chiếm nửa chu vi: 5 BN (10,0%).

+ Chiếm 3/4 chu vi: 1 BN (2,0%).

- Đặc điểm u trên CT.scan:

+ U xâm lấn lớp mỡ xung quanh/các tạng: 46 BN (92,0%).

+ U giới hạn ở thành đại tràng: 4 BN (8,0%).

+ Nghi di căn hạch: 16 BN (32,0%).

- Vị trí u:

+ Đại tràng phải: 25 BN (50,0%).

+ Đại tràng trái: 24 BN (48,0%).

+ Cả 2 bên đại tràng: 1 BN (2,0%).

- Giải phẫu bệnh sau mổ:
- + Carcinoma tuyến biệt hóa vừa: 34 BN (68,0%).
- + Carcinoma tuyến nhầy: 6 BN (12,0%).
- + Carcinoma tuyến kém biệt hóa: 4 BN (8,0%).
- Giai đoạn u (sau mổ):
- + Giai đoạn T2: 1 BN (2,0%).
- + Giai đoạn T4a: 34 BN (68,0%).
- + Giai đoạn T4b: 15 BN (30,0%).
- Giai đoạn hạch (sau mổ):
- + Giai đoạn N0: 26 BN (52,0%).
- + Giai đoạn N1: 14 BN (28,0%).
- + Giai đoạn N2: 10 BN (20,0%).

3.2. Đặc điểm và kết quả phẫu thuật:

- Cắt bỏ toàn bộ mạc treo đại tràng:
- + Mạc treo đại tràng phải: 25 BN (50,0%).
- + Mạc treo đại tràng trái: 24 BN (48,0%).
- + Mạc treo đại tràng phải + trái: 1 BN (2,0%).
- Cắt bỏ đoạn đại tràng:
- + Nửa đại tràng phải: 22 BN (44,0%).
- + Đoạn đại tràng Sigma: 20 BN (40,0%).
- + Nửa đại tràng trái: 4 BN (8,0%).
- + Toàn bộ đại tràng: 3 BN (6,0%).
- + Toàn bộ đại trực tràng: 1 BN (2,0%).
- Thời gian phẫu thuật trung bình: 121,7 ± 16,9 phút.
- Thời gian trung bình BN trung tiện sau phẫu thuật: 3,5 ± 0,5 ngày.
- Thời gian trung bình BN nằm viện sau phẫu thuật: 8,7 ± 1,1 ngày.
- Chiều dài đoạn ruột cắt: từ 16-120 cm, trung bình 31,2 ± 20,4 cm.
- Diện cắt trung bình:
- + Trên khối u: 12,8 cm.
- + Dưới khối u: 9,9 cm.
- Số lượng hạch vét trung bình: 30,9 ± 19,3 hạch, trong đó, số lượng hạch chặng 1 trung bình 12,3 hạch, chặng 2 trung bình 8,9 hạch, chặng 3 trung bình 5,6 hạch và N2O-2A là 4,1 hạch.
- Không gặp trường hợp nào tai biến, biến chứng trong mổ.
- Biến chứng sau mổ: 1 BN (2,0%) nhồi máu phổi, 2 BN (4,0%) viêm phổi và rối loạn nhịp tim.
- Thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ: theo dõi tới tháng 3/2020 (trung bình 25,1 tháng), thấy tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm chiếm 98,0% và sống thêm toàn bộ 3 năm là 100%.

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

- BN nữ (58,0%) nhiều hơn BN nam (42,0%), tỉ lệ BN nam/nữ ≈ 1/1,4. BN từ 24-81 tuổi, trung bình 55,3 tuổi. 24,0% BN có bệnh lý toàn thân (như tim mạch, tăng huyết áp, hô hấp, bệnh lý chuyển hóa, đái tháo đường...), 24,0% BN có biến chứng cấp cứu (như tắc ruột, bán tắc ruột, lồng ruột hoặc áp-xe quanh u). 100% BN được phẫu thuật, trong đó 94,0% BN phẫu thuật theo kế hoạch và 6,0% BN phẫu thuật cấp cứu (vì các biến chứng nêu trên). 88,0% BN u chiếm toàn bộ chu vi lòng đại tràng (qua nội soi). Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính: 92,0% BN có u xâm lấn tổ chức mỡ lân cận và/hoặc xâm lấn các cơ quan khác, 8,0% BN u còn khu trú ở thành đại tràng, 32% BN nghi ngờ di căn hạch. Về đặc điểm tuổi trung bình, kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, ung thư đại trực tràng hiếm gặp ở tuổi dưới 40 và bắt đầu tăng đột biến ở lứa tuổi 40-50. Tỉ lệ nam/nữ của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Hohenberger (tỉ lệ BN nam/nữ là 1,2/1). Tỉ lệ mổ cấp cứu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Honhoberger (9,5% phẫu thuật cấp cứu [4]).

- 50,0% BN u thuộc nửa đại tràng phải, 48,0% BN u thuộc nửa đại tràng trái, 2,0% BN u cả 2 bên đại tràng. Theo đó, 50,0% BN được phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng phải, 48,0% phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng trái, 2,0% cắt toàn bộ mạc treo đại tràng 2 bên. Tất cả các BN đều thực hiện miệng nối, 1 BN (2,0%) phải làm hậu môn nhân tạo hồi tràng để bảo vệ miệng nối (trường hợp mổ cấp cứu cắt toàn bộ đại trực tràng, tạo túi Jpouch, nối hồi tràng-ống hậu môn). Kết quả này của chúng tôi tương đồng nghiên cứu của các tác giả Karim Heminki và Mabel, ung thư đại tràng đoạn xa chiếm hơn 70% trong tổng số các trường hợp ung thư đại trực tràng [5]. Nghiên cứu của Honhoberger trên 1.438 BN, tỉ lệ ung thư đại tràng phải là 23% [4].

- Giải phẫu bệnh sau mổ: 68,0% BN ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa, 24,0% BN ung thư biểu mô tuyến nhầy, 8,0% BN ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa. Giai đoạn ung thư: 68,0% BN ở giai đoạn T4a, 30,0% BN ở giai đoạn T4b, 2,0% BN ở giai đoạn T2; 52,0% BN ở giai đoạn N0, 28,0% BN ở giai đoạn N1, 20,0% BN ở giai đoạn N2. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu ghi nhận ung thư biểu mô tuyến chiếm trên 80% BN ung thư đại trực tràng [3], [4].

4.2. Đặc điểm và kết quả phẫu thuật:

- Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian phẫu thuật trung bình là 121,7 ± 16,9 phút; thấp hơn so với nghiên cứu của Kang (2014), thời gian phẫu thuật trung bình là 192 phút [5]. Sự khác biệt này

do nghiên cứu của Kang thực hiện phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng qua nội soi và chỉ tiến hành trên nhóm BN UTĐT phải. Thời gian trung bình là $3,5 \pm 0,5$ ngày, thời gian nằm viện trung bình là $8,7 \pm 1,1$ ngày; lâu hơn kết quả nghiên cứu của Kang 2014 (thời gian nằm viện trung bình là 5 ngày). Có thể do 100% BN trong nghiên cứu này đều được phẫu thuật mở (trong nghiên cứu của Kang thì 100% BN được phẫu thuật nội soi [6]). Chiều dài đoạn ruột cắt trung bình là $31,2 \pm 20,4$ cm; dài hơn so với nghiên cứu của Kang và cộng sự [6]. Có thể do BN trong nghiên cứu này mắc UTĐT ở mọi vị trí, trong đó có 3 BN (6,0%) cắt toàn bộ đại tràng, 1 BN (2,0%) cắt toàn bộ đại trực tràng; trong khi nghiên cứu của Kang tiến hành trên BN UTĐT phải. Diện cắt trên trung bình là 12,8 cm, diện cắt dưới trung bình là 9,9 cm; tương tự như kết quả nghiên cứu của Kang và cộng sự [6].

- Số lượng hạch vét trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $30,9 \pm 19,3$ hạch; tương tự nghiên cứu của Hohenberger, 2009 (số lượng hạch vét trung bình là 32 hạch [4]). Nghiên cứu cho thấy, 50,0% BN có di căn hạch (số lượng hạch di căn trung bình là 3,8 hạch). Trong nhóm BN có di căn hạch thì 40,0% BN di căn hạch chặng 1, 28,0% BN di căn hạch chặng 2, 12,0% BN di căn hạch chặng 3 và 60,0% BN di căn hạch nhóm N2O-2A. Tất cả những trường hợp di căn nhóm N2O-2A đều có di căn hạch chặng 2 và/hoặc chặng 3. Trong số 12,0% trường hợp di căn hạch chặng 3 thì có 10,0% trường hợp di căn hạch các chặng trước đó và 2,0% di căn hạch nhảy cóc (không có di căn các chặng hạch khác).

- Tai biến, biến chứng: không gặp trường hợp nào có tai biến, biến chứng trong mổ (như chảy máu, tổn thương mạch máu lớn hoặc các tạng lân cận, mất máu hay các biến chứng tim mạch hô hấp). Biến chứng sau mổ: 1 BN (2,0%) nhồi máu phổi, BN được can thiệp mạch cấp cứu lấy huyết khối, sau 17 ngày bệnh ổn định; 2 BN (4,0%) viêm phổi và rối loạn nhịp tim sau mổ (BN này có tiền sử mắc bệnh lý tim mạch, hô hấp), bệnh ổn định sau điều trị nội khoa; không gặp trường hợp nào xuất hiện các biến chứng chảy máu, rò rỉ miệng nối, hẹp miệng nối. Các kết quả này đều thấp hơn so với nghiên cứu của Hohenberger (2009) và nghiên cứu của Kang (2014) (tỉ lệ biến chứng chung lần lượt là 19,7% và 4,6% [4], [6]). Do nghiên cứu này chỉ tiến hành trên 50 BN UTĐT nên đánh giá về các biến chứng trong và sau mổ là chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Thời gian theo dõi trung bình 3/2020 là 25,1 tháng. Trong quá trình theo dõi không ghi nhận trường hợp nào tái phát và tử vong; có 1 BN di căn nhân phúc mạc tiểu khung (2,0%). Dù thời gian theo dõi của chúng tôi chỉ là 25 tháng, tuy nhiên

kết quả của nghiên cứu cho thấy lợi ích về sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển khi thực hiện cắt toàn bộ mạc treo đại tràng, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Hohenberger và Watanabe [3],[4].

Như vậy, có thể thấy tính khả thi, an toàn của phẫu thuật cắt toàn bộ mạc treo đại tràng trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II,III. Tuy nhiên, để đánh giá kết quả dài hạn hơn nữa, chúng tôi cần thời gian theo dõi dài hơn và cỡ mẫu lớn hơn.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu này đánh giá kết quả phẫu thuật CME trong điều trị UTĐT giai đoạn II, III trên 50 BN, tại Khoa Điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện K, từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018, kết luận:

- BN trung bình $55,3 \pm 13,1$ tuổi, phẫu thuật theo kế hoạch 94,0%, phẫu thuật cấp cứu 6,0%. Trên nội soi, 88,0% u chiếm toàn bộ chu vi, 10,0% u chiếm nửa chu vi và 2,0% u chiếm 3/4 chu vi. Trên CT.scan, 92,0% u xâm lấn lớp mỡ xung quanh/các tạng, 8,0% u giới hạn ở thành đại tràng và 32,0% u nghi di căn hạch. 50,0% u ở vị trí đại tràng phải, 48,0% u ở vị trí đại tràng trái và 2,0% u ở cả 2 bên đại tràng. Giải phẫu bệnh sau mổ có 68,0% là carcinoma tuyến biệt hóa vừa, 12,0% là carcinoma tuyến nhầy và 8,0% là carcinoma tuyến kém biệt hóa. Khối u/hạch ở các giai đoạn T2 (2,0%), T4a (68,0%), T4b (30,0%), N0 (52,0%), N1 (28,0%), N2 (20,0%).

- Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ mạc treo đại tràng phải 50,0%, toàn bộ mạc treo đại tràng trái 48,0% và toàn bộ mạc treo đại tràng phải + trái 2,0%; cắt bỏ nửa đại tràng phải 44,0%, đại tràng Sigma 40,0%, nửa đại tràng trái 8,0%, toàn bộ đại tràng 6,0%, toàn bộ đại trực tràng 2,0%; chiều dài đoạn ruột cắt trung bình $31,2 \pm 20,4$ cm. Thời gian phẫu thuật trung bình 121,7 $\pm$ 16,9 phút; thời gian trung bình BN trung tiện sau phẫu thuật $3,5 \pm 0,5$ ngày; thời gian trung bình nằm viện sau phẫu thuật $8,7 \pm 1,1$ ngày. Số lượng hạch vét trung bình: $30,9 \pm 19,3$ hạch (chặng 1 trung bình 12,3 hạch, chặng 2 trung bình 8,9 hạch, chặng 3 trung bình 5,6 hạch và N2O-2A là 4,1 hạch). Tai biến, biến chứng trong và sau mổ gặp 2,0% nhồi máu phổi, 4,0% viêm phổi và rối loạn nhịp tim.

- Với thời gian theo dõi trung bình 25,1 tháng, bước đầu cho thấy tỉ lệ DFS 3 năm chiếm 98,0% và OS 3 năm là 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries" *CA Cancer J Clin*, 68 (6), 394-424.

(Xem tiếp trang 43)

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT SISTRUNK ĐIỀU TRỊ NANG GIÁP MÓNG TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

TS. LÊ MẠNH CƯỜNG
Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN KHANG
(2) TS. LÊ ĐỨC TUẤN

TÓM TẮT: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng 31 bệnh nhân chẩn đoán nang giáp móng, điều trị phẫu thuật theo phương pháp Sistrunk, tại Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 12/2014 đến tháng 12/2018. **Kết quả:**

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là $24,0 \pm 10,7$ tuổi, tỉ lệ bệnh nhân nam/nữ $\approx 1/1,4$. Có 14 bệnh nhân (45,2%) nhìn, sờ thấy khối gồ lên vùng cổ, 17 bệnh nhân (54,8%) do người khác phát hiện. Đa số bệnh nhân có thời gian phát hiện nang giáp móng từ 1-5 năm (51,6%), không viêm nhiễm nang (64,5%), vị trí nang dưới xương móng (83,8%), kích thước nang từ 1-3 cm.

- Kết quả sau phẫu 7-10 ngày: 27 bệnh nhân (87,1%) đạt kết quả tốt, 4 bệnh nhân (12,9%) đạt kết quả khá. Kết quả sau phẫu thuật 6 tháng: 28 bệnh nhân (90,3%) đạt kết quả tốt, 1 bệnh nhân (3,2%) đạt kết quả khá, 2 bệnh nhân (6,5%) kết quả kém (tái phát sau mổ).

Từ khóa: Nang giáp móng, xương móng.

ABSTRACT: A prospective cross sectional, non-controlled study of some clinical and subclinical characteristics on 31 thyroglossal duct cyst patients were treated by Sistrunk at Maxillofacial and Plastic Surgery, Military Hospital 103, from December 2014 to December 2018. **Result:**

- Average age: 24.0 ± 10.7 , male/female ratio $\approx 1/1.4$. There were 14 patients (45.2%) looking at their hands and palpating the lumps on the neck area, 17 patients (54.8%) were discovered by others. The majority of patients had the time to detect the thyroglossal duct cyst from 1-5 years (51.6%), no inflammation of the cyst (64.5%), the location of the cyst were under the hyoid bone (83.8%), the size of cyst 1-3 cm.

- The outcome: Short-term results 87.1% with good result, 12.9% with fair result. Long-term results 90.3% with good result, 3.2% with fair result and 6.5% with poor result (recurrence after surgery).

Keywords: Thyroglossal cyst, hyoid bone.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Lê Mạnh Cường, Email: lemanhcuongb8@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/8/2019; mời phản biện khoa học: 12/2019; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Nang giáp móng là bệnh lí nang và rò bẩm sinh hay gặp vùng cổ [1], [2]. Bệnh có nguồn gốc từ sự phát triển không bình thường của ống giáp lưỡi. Ống này chỉ tồn tại thời kì phôi thai, song vì lí do nào đó, một phần ống giáp lưỡi còn tồn tại mà không teo hết; đến khi trẻ sinh ra, phát triển tạo thành nang.

Nang giáp móng có biểu hiện khá đa dạng về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Nắm chắc các triệu chứng của bệnh giúp chẩn đoán chính xác, từ đó đưa ra phương pháp phẫu thuật (PT) phù hợp, hạn chế sai lầm, giảm tỉ lệ tái phát cũng như tai biến trong điều trị; bảo đảm chức năng và thẩm mĩ cho người bệnh.

Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103 đã điều trị PT theo phương

pháp Sistrunk cho các bệnh nhân (BN) nang giáp móng đạt kết quả khả quan. Để nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả PT Sistrunk điều trị nang giáp móng, tại Bệnh viện Quân y 103.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

31 BN chẩn đoán nang giáp móng, điều trị phẫu thuật theo phương pháp Sistrunk (cắt nang, đường rò và thân xương móng), tại Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 12/2014 đến tháng 12/2018.

Loại trừ BN có tiền sử phẫu thuật nang giáp móng; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: can thiệp lâm sàng, không đối chứng.

- Phương pháp phẫu thuật:

+ Vô cảm: gây mê nội khí quản.

+ Quy trình phẫu thuật cơ bản: đường mổ theo nếp lằn da vùng cổ trước ngay trên nang hoặc hình múi cam (vỡ rò nang giáp móng). Bóc tách sát vỏ nang hoặc đường rò đến chỗ dính vào thân xương móng. Giải phóng các cơ trên và dưới móng, cắt thân xương móng, kiểm tra xem có đường rò sâu (nếu có thì tiếp tục bóc tách đến tận hết lỗ tịt ở gốc lưỡi và cắt đường rò). Cầm máu, đặt dẫn lưu, khâu phục hồi vết mổ theo các lớp, băng ép.

+ Theo dõi, chăm sóc hậu phẫu.

- Đánh giá kết quả sau PT: kết quả gần sau PT 7-10 ngày và kết quả xa sau PT 6 tháng theo các tiêu chí:

Kết quả	Gần (sau PT 7-10 ngày)	Xa (sau PT 6 tháng)
Tốt	Vết mổ liền tốt; không có tai biến, biến chứng	Sẹo mổ đẹp, mờ; không có tai biến, biến chứng
Khá	Vết mổ liền còn nề, có ít máu tụ; không có tai biến, biến chứng	Sẹo mổ thô xấu; không có tai biến, biến chứng
Kém	Vết mổ chậm liền, nhiễm trùng, có dịch; có tai biến, biến chứng	Sẹo mổ thô xấu, lỗ rò tái phát sau mổ; có tai biến, biến chứng

(Tai biến, biến chứng: chảy máu, nhiễm trùng, tổn thương thanh, khí quản, tái phát sau mổ hoặc vẫn còn lỗ rò...).

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm BN nghiên cứu (tuổi, giới tính, lí do đi khám bệnh, thời gian phát hiện bệnh, tình trạng viêm nhiễm, vị trí, kích thước nang giáp móng).

+ Đánh giá kết quả điều trị (kết quả gần: sau PT từ 7-10 ngày, kết quả xa: sau PT 6 tháng).

- Xử lí số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề cương nghiên cứu thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu khoa học Bệnh viện Quân y 103; BN đồng ý tham gia nghiên cứu; mọi thông tin về BN được bảo mật và chỉ sử dụng phục vụ mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Đặc điểm chung BN nghiên cứu:

- Tuổi và giới tính:

Bảng 1. Tuổi và giới tính.

Tuổi	Nam	Nữ	Tổng
≤ 19 tuổi	1 (3,2%)	2 (6,4%)	3 (9,6%)
Từ 20-29 tuổi	8 (25,8%)	8 (25,9%)	16 (51,6%)
Từ 30-39 tuổi	3 (9,7%)	5 (16,2%)	8 (25,9%)
Từ 40-49 tuổi	1 (3,2%)	2 (6,4%)	3 (9,7%)
≥ 50 tuổi	0	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Tổng	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31 (100%)

BN từ 12-58 tuổi, trung bình là $24,0 \pm 10,7$ tuổi. Gặp nhiều nhất BN từ 20-29 tuổi (51,6%), ít nhất là BN trên 50 tuổi (3,2%). BN từ 20-29 tuổi có lượng dịch trong nang đủ lớn, gây biến dạng và tạo khối nổi gồ dưới da, một số trường hợp bội nhiễm nang vỡ mủ (tạo lỗ rò).

BN nữ (58,1%) nhiều hơn nam (41,9%), tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 1/1,4$; khác với nghiên cứu của Holinger L.D (tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 1,5/1$ [4]), Bùi Đặng Minh Trí (tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 1,8/1$ [3]).

Bảng 2. Lí do đi khám bệnh và thời gian phát hiện bệnh.

Thời gian phát hiện	Lí do đi khám bệnh	
	Nhìn, sờ thấy	Người khác phát hiện
Dưới 1 năm	3 (9,7%)	9 (29%)
Từ 1-5 năm	10 (32,3%)	6 (19,3%)
Trên 5 năm	1 (3,2%)	2 (6,5%)
Tổng	14 (45,2%)	17 (54,8%)

14 BN (45,2%) tự nhìn, sờ thấy khối gồ lên vùng cổ, 17 BN (54,8%) do người khác phát hiện; 16 BN (51,6%) có thời gian phát hiện bệnh từ 1-5 năm, 12 BN (38,7%) có thời gian phát hiện bệnh dưới 1 năm, 3 BN (9,7%) có thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm. Kết quả này khác so với nghiên cứu của Kennedy T.L (11,0% BN biểu hiện bệnh kéo dài trên 5 năm [5]); Bùi Đặng Minh Trí (18,7% biểu hiện bệnh kéo dài trên 5 năm [3]).

Nang giáp móng có biểu hiện lâm sàng khá đa dạng, nhưng ít ảnh hưởng tại chỗ và toàn thân (trừ trường hợp nang lớn, bội nhiễm gây vỡ nang để lại lỗ rò), do đó, chủ yếu người bệnh phát hiện khi nang to gây biến dạng vùng cổ hoặc khám sức khỏe định kì (phát hiện qua siêu âm). Một số giả thiết cho rằng, do sự viêm nhiễm tái diễn nhiều lần ở vùng mũi họng, dẫn tới phản ứng viêm lặp đi lặp lại của hạch bạch huyết cạnh ống rò. Sự viêm nhiễm này có thể kích thích các biểu mô của ống rò còn sót lại tăng tiết, gây tích tụ dịch và nhiễm khuẩn.

- Tình trạng viêm nhiễm nang giáp móng/lỗ rò (n = 31):

- + Có viêm nhiễm: 11 BN (35,5%).
- + Không viêm nhiễm: 20 BN (64,5%).

Theo Bùi Đăng Minh Trí, nang/lỗ rò nang giáp móng có viêm nhiễm 15/96 BN (chiếm 15,6%) [3], thấp hơn kết quả nghiên cứu này (11/35 BN, chiếm 31,4%). Có thể do số lượng nghiên cứu của chúng tôi còn ít hoặc do BN đến khám muộn hơn so với nghiên cứu của Bùi Đăng Minh Trí.

- Vị trí nang giáp móng (n = 31):
- + Trên xương móng: 2 BN (6,5%).
- + Ngang xương móng: 3 BN (9,7%).
- + Dưới xương móng: 26 BN (83,8%).

Nang giáp móng được tạo thành do sự phát triển không bình thường của ống giáp lưỡi (tồn tại thời kì phôi thai). Ống giáp lưỡi đi từ eo tuyến giáp đến đỉnh V lưỡi. Vị trí thường sót lại của ống giáp lưỡi từ xương móng đến eo tuyến giáp.

Nghiên cứu của Bùi Đăng Minh Trí thấy 83,3% BN có nang giáp móng hoặc lỗ rò dưới xương móng [3]; Lee K.J thấy có 73,8% BN vị trí nang giáp móng dưới xương móng [6]; phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi (83,8% BN có vị trí nang giáp móng dưới xương móng).

- Kích thước nang giáp móng (n = 31):
- + Dưới 1 cm: 4 BN (12,9%).
- + Từ 1-3 cm: 27 BN (87,1%).
- + Không BN nào có nang giáp móng trên 3cm.

Đa số BN có kích thước nang từ 1-3 cm (87,1%), vì nang đã gây biến dạng vùng cổ làm cho BN hoặc người khác dễ dàng phát hiện.

3.2. Kết quả điều trị:

Bảng 3. Đánh giá kết quả điều trị.

Kết quả	Gần	Xa
Tốt	27 (87,1%)	28 (90,3%)
Khá	4 (12,9%)	1 (3,2%)
Kém	0	2 (6,5%)

Sau phẫu thuật 7-10 ngày: 27 BN (87,1%) đạt kết quả tốt (vết mổ liền, cắt chỉ sau PT 7 ngày); 4 BN (12,9%) đạt kết quả khá (vết mổ còn nề, có chút máu tụ, sau khi lấy bỏ máu tụ vết mổ liền và không có tai biến và biến chứng). Sau PT 6 tháng, 28 BN (90,3%) đạt kết quả tốt (sẹo mổ mờ đẹp, không rò); 1 BN (3,2%) đạt kết quả khá (có sẹo mổ thô rõ, không rò); 2 BN (6,5%) kết quả kém (tái phát sau mổ, do không lấy hết đường rò đoạn từ xương móng vào gốc lưỡi).

Theo kết quả nghiên cứu của Bùi Đăng Minh Trí (2012), sau PT 7-10 ngày có 21/25 BN (84%) đạt kết quả tốt, 1/25 BN (4%) vết mổ có máu tụ, 3/25 BN (12%) nhiễm trùng vết mổ. Sau PT 6 tháng, thấy 24/25 BN (96%) đạt kết quả tốt, 1/25 BN (4%) đạt kết quả kém (tái phát sau mổ) [3]. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đương nghiên cứu trên.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 31 BN nang giáp móng, điều trị phẫu thuật tại Khoa Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 12/2014 đến tháng 12/2018, chúng tôi rút ra kết luận:

- Tuổi trung bình của BN là $24,0 \pm 10,7$ tuổi, tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 1/1,4$. Có 14 BN (45,2%) tự nhìn, sờ thấy khối gồ lên vùng cổ, 17 BN (54,8%) do người khác phát hiện. Đa số BN có thời gian phát hiện nang giáp móng từ 1-5 năm (51,6%), không viêm nhiễm nang (64,5%), vị trí nang dưới xương móng (83,8%), kích thước nang từ 1-3 cm.

- Kết quả sau PT: kết quả gần (sau PT 7-10 ngày), có 27 BN (87,1%) đạt kết quả tốt, 4 BN (12,9%) đạt kết quả khá. Kết quả xa (sau PT 6 tháng), có 28 BN (90,3%) đạt kết quả tốt, 1 BN (3,2%) đạt kết quả khá, 2 BN (6,5%) kết quả kém (tái phát sau mổ).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Trần Văn Hanh (1998), *Phôi thai học người*, Bộ môn Mô phôi, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.
2. Đỗ Kính (1998), *Phôi thai học người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Bùi Đăng Minh Trí (2012), Đánh giá phẫu thuật Sistrunk điều trị nang giáp móng, Luận án thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
4. Holinger L.D (1988), "Laryngocoele and saccular cysts", *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 87: 675.
5. Kennedy T.L (1989), *Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity*, *Laryngoscope*, 99 (Suppl 49): 1.
6. Lee K.J, Klein T.R (1980), *Surgery of cysts and tumors of neck*, 2nd ed, In: Paparella M.M, Shumrick D.A, eds, *Otolaryngology*, Philadelphia: WB Saunders: 2991.
7. Roback S.A, Telander R.L (1994), *Thyroglossal duct and branchial cleft anomalies*, *Seminars in Pediatric surgery*, Vol 3, No3, Aug: 142-147.
8. Barki Y (1992), "Ultrasonographic valuation of neck masses-sonographic patterns in differential diagnosis", *Isr-J-Med-Sci.*, Mar-Apr; 28 (3-4): 212-6. □

TRƯỜNG HỢP UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐÁP ỨNG TỐT VỚI ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH KẾT HỢP HÓA CHẤT BỘ ĐÔI

TS. NGUYỄN TIẾN QUANG - *Bệnh viện K*
Thẩm định khoa học: (1) GS.TS. LÊ TRUNG HẢI
(2) PGS.TS. NGUYỄN VĂN BA

TÓM TẮT: Sự phát triển và ứng dụng liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư đã và đang chứng minh hiệu quả trong việc cải thiện sống thêm cho bệnh nhân, đặc biệt với những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Hiệu quả điều trị hóa chất kết hợp với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 57 tuổi, chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, được điều trị phối hợp liệu pháp miễn dịch và hóa chất bộ đôi đạt đáp ứng và dung nạp tốt.

Từ khóa: Liệu pháp miễn dịch, hóa chất bộ đôi, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

ABSTRACT: The development and application of immunotherapy for cancer treatment has been proven, especially for patient with stage IV non-small cell lung cancer; chemotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors increase overall survival based on results of many trials. We report a 57-year-old female patient case, diagnosed stage IV non-small cell lung cancer, lacking a driver mutation, has a well response and tolerance after treated with pembrolizumab and platinum-doublet chemotherapy.

Keywords: Immunotherapy, platinum-doublet chemotherapy, non-small cell lung cancer.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Tiến Quang, Email: ntienquangbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Theo số liệu của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế năm 2018, ung thư phổi là một trong những ung thư có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong cao hàng đầu trên thế giới [1]. Về mặt giải phẫu bệnh, ung thư phổi được chia thành hai nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (chiếm khoảng 15%) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (chiếm 85%) [2]. Có nhiều phương thức điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, như phẫu thuật, tia xạ, hóa chất, điều trị đích và gần đây được đề cập đến là vai trò của điều trị miễn dịch. Trước đây, với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, di căn không có đột biến gen, điều trị hóa chất là lựa chọn đầu tay. Đến nay, nhiều hướng dẫn thực hành đã thay đổi với sự ra đời của các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, chẩn đoán ban đầu là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, được điều trị bằng hóa chất phối hợp với miễn dịch và có đáp ứng tốt.

2. BÁO CÁO CA BỆNH.

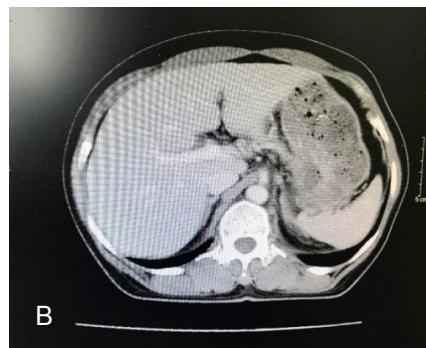
Bệnh nhân nữ 57 tuổi, tiền sử khỏe mạnh.

Tháng 11/2019, bệnh nhân không ho, không khó thở, không gầy sút cân, song tự sờ thấy hạch thượng đòn hai bên.

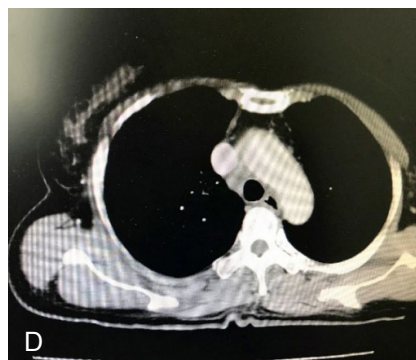
Bệnh nhân vào Bệnh viện K ngay sau đó, được khám lâm sàng, phát hiện hạch thượng đòn hai bên (kích thước lớn nhất 4 cm), ngoài ra không phát hiện bất thường tại các cơ quan khác. Bệnh nhân được sinh thiết mô hạch thượng đòn; kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch là hình ảnh di căn ung thư biểu mô tuyến từ phổi. Sinh học phân tử: EGFR (-), ALK (-), ROS1 (-), PDL-1 30%. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính của bệnh nhân, phát hiện khối u tại phổi trái (kích thước 20 mm), di căn hạch thượng đòn, hạch trung thất và di căn tuyến thượng thận. Không phát hiện tổn thương nào khác trên xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não và nội soi tiêu hóa. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV.

Bệnh nhân được điều trị hóa chất, phác đồ: Pemetrexed (500 mg/m²) + Carboplatin (AUC 5) phối hợp với Pembrolizumab (Keytruda, 200 mg/lần) mỗi 3 tuần. Sau 3 chu kỳ điều trị, bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, có nổi ban da độ I. Trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính, tổn thương u, hạch trung thất và tổn thương thượng thận đáp ứng tốt (giảm 70% kích thước), chỉ điểm u trong giới hạn bình thường. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị đến 6 chu kỳ, kết thúc vào tháng 3/2020.

Sau 6 chu kỳ điều trị, tổn thương u nguyên phát, hạch trung thất và tổn thương di căn hạch trung thất thoái triển 90%.



Hình ảnh di căn tuyến thượng thận trái (A) và thoái triển gần hoàn toàn sau 3 chu kỳ điều trị (B).



Hình ảnh di căn hạch trung thất (C) và thoái triển trên 70% sau 3 chu kỳ điều trị (D).

3. BÀN LUẬN.

Tế bào ung thư có nhiều cách để “trốn tránh” hệ thống miễn dịch của cơ thể. Nhờ đó, chúng sống sót, nhân lên, xâm lấn và di căn đến nhiều nơi. Một trong số đó chính là các tế bào ung thư bộc lộ trên mình những thụ thể PD-L1, trong khi trên bề mặt các tế bào T (thuộc hệ thống miễn dịch tế bào) bộc lộ kháng thể PD-1. PD-L1 khi gắn kết với PD-1 gây ức chế hoạt động của tế bào T, giúp tế bào ung thư thoát khỏi sự tấn công từ hệ thống miễn dịch. Với việc tìm ra cơ chế này, hàng loạt các kháng thể đơn dòng đã lần lượt ra đời nhằm ngăn cản sự gắn kết giữa PD-1 và PD-L1. Từ đó, giải phóng tế bào T khỏi sự ức chế của tế bào u và có thể trở lại hoạt động miễn dịch bình thường. Thay vì tấn công trực tiếp vào tế bào u như hóa chất hay thuốc điều trị đích, điều trị miễn dịch gián tiếp tiêu diệt tế bào u thông qua chính hệ thống miễn dịch của cơ thể [3]. Hiện nay, đã có nhiều thuốc miễn dịch chứng minh được hiệu quả và được đưa vào sử dụng trong lâm sàng, với nhóm ức chế PD-1 (như Pembrolizumab, Nivolumab), nhóm ức chế PDL-1 (như Atezolizumab, Durvalumab và Avelumab).

Liệu pháp điều trị đích đã thay đổi lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân có đột biến gen (EGFR, ALK...) giai đoạn tiến xa của ung thư phổi không tế bào nhỏ, nhưng không đem lại hiệu quả trên những bệnh nhân không có đột biến gen (chiếm phần lớn trong tổng số bệnh nhân ung thư phổi không tế bào

nhỏ). Tuy nhiên, liệu pháp miễn dịch vẫn giúp thay đổi điều trị cho nhóm bệnh nhân này, cải thiện cả về thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống.

Thử nghiệm lâm sàng KEYNOTE-021 đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab kết hợp với Pemetrexed-carboplatin so với nhóm chỉ dùng Pemetrexed-carboplatin trong điều trị bước đầu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, không vảy với 123 bệnh nhân cho mỗi nhóm. Tính đến 1/12/2017 (thời gian theo dõi trung bình 23,9 tháng), thấy tỉ lệ đáp ứng chung (Overall response rate - ORR) là 56,7% với nhóm điều trị hóa chất + Pembrolizumab so với 30,2% của nhóm chỉ điều trị hóa chất; thời gian sống thêm không tiến triển (Progression Free Survival - PFS) được cải thiện rõ ràng ở nhóm có Pembrolizumab (HR = 0,53, 95%CI: 0,33-0,86, p = 0,0049). HR cho sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS) là 0,56 (95% CI: 0,32-0,95, p = 0,0151); tỉ lệ bệnh nhân gặp biến cố liên quan đến điều trị độ 3-5 là 41% ở nhóm có thuốc miễn dịch so với 27% ở nhóm chỉ điều trị hóa chất [4]

Một nghiên cứu khác (mù đôi, pha 3), phân ngẫu nhiên 616 bệnh nhân theo tỉ lệ 2:1 ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy, không có đột biến gen EGFR, ALK điều trị bước một, phác đồ Pemetrexed + Platinum (Cisplatin/Carboplatin) có hoặc không phối hợp với Pembrolizumab 200 mg mỗi 3 tuần cho tổng 4 chu kỳ, sau đó duy trì bằng Pemetrexed có hoặc không có Pembrolizumab

cho đến 2 năm, theo dõi trung bình sau điều trị 10,5 tháng, thấy OS tại thời điểm 1 năm là 69,2% ở nhóm có Pembrolizumab so với 49,4% ở nhóm placebo (HR: 0,49, 95%CI: 0,38-0,64, $p < 0,001$). Sự cải thiện OS không tính đến tỉ lệ bộc lộ PD-L1 (có hiệu quả trên cả 3 nhóm có điểm số tỉ lệ khối u (Tumor Proportion Score - TPS) $< 1\%$, 1-49% và $\geq 50\%$). PFS trung bình là 8,8 tháng ở nhóm Pembrolizumab + Pemetrexed-carboplatin so với 4,9 tháng ở nhóm còn lại (HR = 0,52, 95%CI: 0,43-0,64, $p < 0,001$) [5]. Cả hai thử nghiệm lâm sàng đều cho thấy, kết hợp Pembrolizumab với hóa chất bộ đôi Pemetrexed-platinum trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không vảy, không đột biến gen, chưa từng điều trị gì trước đó, giúp cải thiện cả về ORR, PFS và OS.

Từ kết quả của hai nghiên cứu trên đối với nhóm bệnh nhân loại mô bệnh học không vảy, thử nghiệm KEYNOTE-407 được thực hiện so sánh giữa nhóm điều trị hóa chất (Carboplatin + Paclitaxel/Nab-paclitaxel) có hoặc không kết hợp với Pembrolizumab trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, biểu mô vảy, không có đột biến gen, điều trị bước một, nghiên cứu được tiến hành trên 559 bệnh nhân. Kết quả cho thấy OS trung bình là 15,9 tháng ở nhóm có Pembrolizumab so với 11,3 tháng ở nhóm còn lại (HR: 0,64, 95%CI: 0,49-0,85, $p < 0,001$). Lợi ích về OS cũng không tính đến phần trăm bộc lộ của PD-L1. PFS trung bình cũng được cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kết hợp miễn dịch. Tỉ lệ biến cố tử độ 3 trở lên tương đương ở hai nhóm (thứ tự là 69,8% và 68,2%) [6].

Từ những nghiên cứu này và một số nghiên cứu khác, Hiệp hội ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) đưa ra khuyến cáo: đối với nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không có đột biến gen EGFR hoặc ALK, nếu bệnh nhân thuộc nhóm có phần trăm bộc lộ PD-L1 cao (TPS $\geq 50\%$), cả nhóm biểu mô vảy và không vảy, nên bắt đầu điều trị với Pembrolizumab đơn trị. Với những bệnh nhân có TPS $< 50\%$, không bộc lộ hoặc không làm xét nghiệm PD-L1, nhóm không vảy, nên khởi trị với Pembrolizumab/Carboplatin/Pemetrexed; nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy, điều trị bước một với Pembrolizumab/Carboplatin/(Paclitaxel hoặc Nab-paclitaxel) hoặc hóa chất [7], [8].

Với trường hợp bệnh nhân của chúng tôi (ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, không có đột biến gen EGFR và ALK, nhóm không vảy, với PD-L1 bộc lộ 30%), không có chống chỉ định với thuốc miễn dịch, chúng tôi đã tiến hành khởi trị ngay với phác đồ Pembrolizumab/Pemetrexed/

Carboplatin, kết quả đem lại đáp ứng tốt về giảm kích thước tổn thương và không xảy ra biến cố bất lợi nào cho bệnh nhân, tương tự như kết quả thu được từ những nghiên cứu được nêu.

4. KẾT LUẬN.

Trước đây, ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, không có đột biến gen, điều trị hóa chất là lựa chọn đầu tiên và duy nhất. Đến nay, với sự hiểu biết về cơ chế bệnh lí, các thuốc miễn dịch đưa vào sử dụng đã và đang cho bệnh nhân những lựa chọn điều trị mới, giúp cải thiện thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng như không làm gia tăng các biến cố bất lợi. Điều trị miễn dịch phối hợp với hóa chất là phác đồ ưu tiên cho bệnh nhân không thuộc nhóm bộc lộ PD-L1 cao, cho cả nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy và không vảy, đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
2. Travis W.D, Brambilla E, Nicholson A.G et al. (2015), "The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification", *J Thorac Oncol*, 10(9), 1243-1260.
3. Joshua A, Ardolino L (2019), *Immune checkpoint inhibitors in malignancy*.
4. Langer C, Gadgeel S, Borghaei H et al. (2019), "OA04.05 KEYNOTE-021: TMB and Outcomes for Carboplatin and Pemetrexed With or Without Pembrolizumab for Nonsquamous NSCLC", *J Thorac Oncol*, 14(10), S216.
5. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. (2018), "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, 378(22), 2078-2092.
6. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. (2018), "Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer", *N Engl J Med*, 379(21), 2040-2051.
7. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Non small cell lung cancer version 3.2020.
8. Hanna N.H, Schneider B.J, Temin S et al. (2020), "Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update", *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, JCO1903022. □

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ GHÉP MÀNG ỒI ĐIỀU TRỊ MỘNG THỊT TÁI PHÁT

TS. NGUYỄN ĐÌNH NGÂN - Bệnh viện Quân y 103

TS. LÊ XUÂN CUNG - Bệnh viện Mắt Trung ương

Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. PHẠM NGỌC ĐỒNG

(2) TS. NGUYỄN CHIẾN THẮNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu 36 bệnh nhân với 36 mắt có mộng thịt tái phát (7 mắt mộng độ 2; 25 mắt mộng độ 3 và 4 mắt mộng độ 4), phẫu thuật cắt mộng ghép màng ối, tại Khoa Mắt, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 1/2017-12/2018.

Kết luận: Sau thời gian theo dõi từ 12-24 tháng (trung bình $18,8 \pm 4,5$ tháng), phẫu thuật cho kết quả thành công trên 86,1% bệnh nhân; tỉ lệ tái phát mộng thịt trên giác mạc ở thời điểm sau mổ 12 tháng là 5,6% và thời điểm kết thúc nghiên cứu (sau mổ $18,8 \pm 4,5$ tháng) là 8,3%. Thị lực sau phẫu thuật tăng có ý nghĩa thống kê so với trước phẫu thuật. Các tai biến, biến chứng của phẫu thuật đều nhẹ và gặp với tỉ lệ thấp. Có thể nói cắt mộng thịt ghép màng ối là phương pháp nên sử dụng trong các trường hợp mộng thịt tái phát, đặc biệt trong các trường hợp thiếu hụt kết mạc ghép hoặc cần bảo tồn diện tích kết mạc cho các phẫu thuật sau này như cắt bẻ củng giác mạc.

Từ khóa: Mộng thịt tái phát, cắt mộng, ghép màng ối.

ABSTRACT: Prospective study, non-controlled clinical trial on 36 eyes (7 eyes with grade 2, 25 eyes with grade 3 and 4 eyes with grade 4) of 36 patients with recurrence pterygium in 103 Military Hospital, from January 2017 to December 2018.

Conclusion: After the follow-up period of 12-24 months (18.8 ± 4.5 months), the success rate of pterygium excision and amniotic membrane transplantation was 86.1%; the rate of recurrence on the cornea was 5.6% at 12 months postoperatively and was 8.3% at the end of follow-up time (18.8 ± 4.5 months). The postoperative visual acuity was statically significantly increased compared to before surgery. Complications of the surgery were mild and low rate. Pterygium excision and amniotic membrane transplantation is an effective method to treat recurrent pterygium, especially in case of conjunctival shortage or where the conjunctival area needs to be preserved for later surgery like trabeculectomy.

Keywords: Recurrent pterygium, pterygium excision, amniotic membrane transplantation.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Đình Ngân, Email: ngan.opthal@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Mộng thịt là bệnh lí bề mặt nhãn cầu do tăng sinh tổ chức dưới kết mạc nhãn cầu. Không ảnh hưởng nhiều đến thị lực, song mộng thịt gây ra nhiều khó chịu cho bệnh nhân (BN) như cộm mắt, đỏ mắt (đặc biệt khi tiếp xúc với gió, bụi) và ảnh hưởng nhiều tới thẩm mỹ. Mộng thịt còn có thể gây ra một số biến chứng, như loét giác mạc vô khuẩn Dellen, dính mi cầu, hạn chế vận nhãn và loạn thị giác mạc [4]. Đến nay, điều trị ngoại khoa là phương pháp duy nhất chữa khỏi mộng thịt.

Có nhiều phương pháp phẫu thuật mộng thịt đã được sử dụng, như cắt mộng đơn thuần, cắt mộng chuyển vật kết mạc, cắt mộng có ghép kết mạc, cắt mộng có ghép màng ối... với tỉ lệ thành công khác nhau [3], [4]. Các nghiên cứu đã chứng minh cắt mộng ghép kết mạc tự thân là phương pháp đơn giản, có nhiều ưu điểm về thẩm mỹ sau phẫu thuật và tỉ lệ tái phát thấp nhất [3], [4], [5],

[6], [8]. Tuy nhiên, với các trường hợp mộng thịt tái phát (đặc biệt là mộng cả 2 mắt hoặc mộng kép), việc tiếp tục phẫu thuật cắt mộng ghép kết mạc tự thân thường gặp khó khăn do không có đủ mảnh kết mạc ghép và nguy cơ suy tế bào gốc vùng rìa (trong trường hợp mảnh ghép là kết mạc rìa). Vì vậy, các phương pháp phẫu thuật sử dụng vật liệu tự thân hay đồng loại trong điều trị mộng tái phát đã được nghiên cứu, thử nghiệm. Màng ối với các đặc tính ưu việt của mình đã được sử dụng thay thế kết mạc, giác mạc trong điều trị các bệnh lí bề mặt nhãn cầu khác nhau và cũng đã sử dụng trong điều trị mộng nguyên phát, tái phát [7].

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu sử dụng màng ối trong phẫu thuật cắt mộng thịt cho kết quả khả quan. Tuy nhiên, do kĩ thuật cắt mộng thịt, kĩ thuật ghép màng ối và đặc điểm mộng thịt ở từng vùng địa lí, chủng tộc rất khác nhau, nên kết quả có những khác biệt, tỉ lệ tái phát sau phẫu

thuật từ 3,8-52,6% [5], [6], [9]. Tại Việt Nam, có một số nghiên cứu đánh giá phẫu thuật cắt mộng thịt ghép màng ối trên nhóm BN mộng thịt nguyên phát [1], [2], song chưa có nghiên cứu nào sử dụng màng ối điều trị mộng thịt tái phát.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tính an toàn và kết quả phẫu thuật cắt mộng thịt ghép màng ối trên các BN mộng thịt tái phát.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

36 mắt trên 36 BN chẩn đoán mộng thịt tái phát, có chỉ định và được phẫu thuật cắt mộng thịt ghép màng ối, tại Khoa Mắt, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2018.

Lựa chọn vào nghiên cứu các BN mộng thịt tái phát sau phẫu thuật ít nhất 6 tháng, mộng thịt từ độ 2 trở lên; BN chấp nhận tham gia nghiên cứu. Loại trừ các BN có viêm nhiễm cấp tính hoặc mạn tính bề mặt nhãn cầu (hội chứng Stevens Jonhson, Pemphigoid, Sjogren, khô mắt nặng), BN không đủ điều kiện sức khỏe phẫu thuật.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, so sánh dọc trước và sau điều trị.

- Phương tiện nghiên cứu: bộ dụng cụ vi phẫu thuật mộng thịt, kính hiển vi phẫu thuật, chỉ nylon 10/0; màng ối (Ngân hàng Mắt, Bệnh viện Mắt Trung ương sản xuất, đáp ứng tiêu chuẩn cơ sở, bảo quản trong dung dịch DMEM và Glycerin tỉ lệ 1:1 ở nhiệt độ âm 70°C).

- Phương pháp tiến hành:

+ Khám bệnh: khai thác tiền sử bệnh lý mắt và phẫu thuật mộng thịt lần gần nhất (thời gian, kỹ thuật, can thiệp); khám chuyên khoa mắt (thị lực, khúc xạ, nhãn cầu); đánh giá đặc điểm mộng thịt (phân độ theo tiêu chuẩn của Bệnh viện Mắt trung ương [2], tình trạng xơ dính của mộng thịt với củng đồ, mi mắt).

+ Thực hiện phẫu thuật: gây tê cạnh nhãn cầu bằng Lidocain 2%; đặt vành mi bộc lộ nhãn cầu. Dùng kéo Vannas cắt ngang thân mộng, thay đổi vị trí cắt tùy theo mức độ xơ co của mộng để tiết kiệm mô kết mạc còn lại (thường cắt ngang thân mộng, cách rìa 1-2 mm; có thể cắt ngang thân và sát đầu mộng thịt khi mộng xơ co nhiều hoặc có dính mi cầu). Cắt dọc 2 bên cánh mộng đến sát rìa; bóc tách kết mạc khỏi thân mộng đi về phía củng đồ; bóc tách tổ chức xơ ở 2 bên cánh mộng đi về phía kết mạc 2-3 mm. Làm sạch các tổ chức xơ sợi ở vị trí vừa cắt bỏ mộng để bộc lộ hoàn toàn củng mạc; gọt đầu mộng trên giác mạc tạo diện phẳng. Đặt mảnh màng ối lên diện củng mạc vừa làm sạch (kích thước mảnh màng ối rộng hơn

2 mm so với diện củng mạc), mặt biểu mô quay lên trên. Luồn bờ mảnh màng ối dưới mép kết mạc (bờ phía giác mạc được đặt sát rìa). Khâu cố định màng ối bằng 8 mũi chỉ nylon rời (4 mũi ở 4 góc, 2 mũi ở phía tiếp giáp kết mạc củng đồ, 2 mũi ở 2 cạnh trên dưới); khâu cố định 2- 3 mũi chỉ vào giữa mảnh màng ối nếu diện ghép lớn; tra mỡ kháng sinh, băng mắt.

+ Theo dõi, chăm sóc hậu phẫu: ngay ngày đầu tiên sau mổ, tra kháng sinh (Moxifloxacin x 4 lần/ngày, đến khi cắt chỉ màng ối), tăng liên biểu mô (Hyaluronat 01% x 6 lần/ngày), corticoid (Flumetholone 0,1% x 4 lần/ngày, giảm liều dần và cắt sau 2 tháng). Cắt chỉ khi giác mạc và màng ối đã biểu mô hóa hoàn toàn (thông thường từ 10-14 ngày).

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung của BN (tuổi, giới tính...).

+ Thị lực trước và sau mổ.

+ Thời gian biểu mô hóa trên giác mạc, trên màng ối.

+ Biến chứng sớm (nhiễm trùng, xuất huyết dưới màng ối, bong hoại tử màng ối, loét chỉ, loét giác mạc) và biến chứng muộn (mộng tái phát, dính mi cầu).

+ Kết quả phẫu thuật (tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng sau phẫu thuật và kết thúc theo dõi): 4 mức độ theo Solomon (2001) [9], gồm độ 1 (diện ghép trong, bóng; mạch máu quanh rìa hoàn toàn bình thường), độ 2 (xuất hiện mạch máu thượng củng mạc trong vùng đã cắt mộng, đi theo hướng vuông góc với rìa tới sát rìa nhưng không kèm theo tổ chức xơ), độ 3 (có tổ chức xơ mạch tại vùng đã cắt mộng, đi tới sát vùng rìa nhưng chưa xâm nhập vào giác mạc - tái phát mộng kết mạc) và độ 4 (có màng xơ mạch xâm lấn vào giác mạc - tái phát mộng thật sự). Phẫu thuật được coi là thành công nếu kết quả đạt độ 1 và độ 2 ở lần thăm khám cuối cùng.

- Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 18.0.

- Đạo đức trong nghiên cứu: đề cương nghiên cứu thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu khoa học Bệnh viện Quân y 103. Các BN đều được kí cam kết tham gia nghiên cứu; mọi thông tin về BN được bảo mật, chỉ phục vụ nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN và tổn thương:

- Tuổi: BN từ 36-71 tuổi, trung bình $53,6 \pm 11,2$ tuổi, trong đó có 26 BN (72,2%) dưới 50 tuổi.

- Giới tính: 19 BN (52,8%) nam giới và 17 BN (47,2%) nữ giới.

- Đặc điểm tổn thương mộng thịt:

Bảng 1. Biểu chứng và phân độ mộng thịt.

Biểu chứng	Phân độ mộng thịt			Tổng
	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Dính mí cầu	1	3	2	6
Loét Dellen	1	1	0	2
Hạn chế vận nhãn	1	2	0	3
Tổng	7	25	4	36

- Đặc điểm tái phát mộng thịt:

+ Tái phát lần 1: 32 mắt (86,1%), trong đó có 21 mắt tái phát sau phẫu thuật cắt mộng thịt ghép kết mạc rìa, 11 mắt sau phẫu thuật cắt mộng thịt đơn thuần.

+ Tái phát lần 2: 3 mắt (8,3%).

+ Tái phát lần 3: 1 mắt (2,8%).

Các mắt tái phát lần 2, lần 3 đều được cắt mộng thịt ghép kết mạc ở lần mổ gần nhất.

- Thị lực trước phẫu thuật: từ đếm ngón tay (ĐNT) 2m đến 20/25, trong đó 5 mắt thị lực dưới ĐNT 3m, 8 mắt thị lực từ ĐNT 3m đến dưới 20/60, 14 mắt thị lực từ 20/60 đến dưới 20/25 và 9 mắt thị lực 20/25.

3.2. Kết quả sau phẫu thuật:

- Thời gian theo dõi sau phẫu thuật: từ 12-24 tháng, trung bình $18,8 \pm 4,5$ tháng.

- Thời gian biểu mô hóa giác mạc và màng ối: các mắt được nhuộm fluorescein để đánh giá tình trạng biểu mô hóa trên giác mạc và màng ối hằng ngày sau phẫu thuật. Kết quả cụ thể:

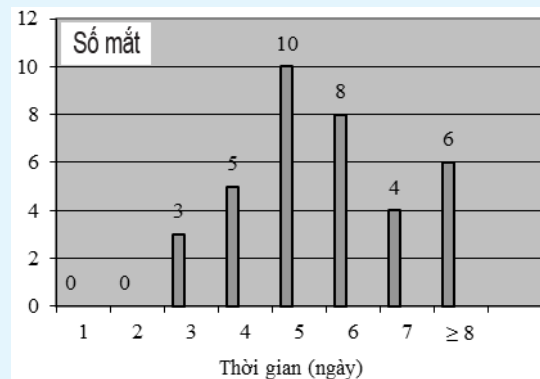
+ Biểu mô hóa giác mạc:

Bảng 2. Thời gian biểu mô hóa giác mạc.

Thời gian biểu mô hóa	Phân độ mộng thịt			Tổng
	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Dưới 3 ngày	6	19	0	25
Từ 3-7 ngày	1	5	2	8
Trên 7 ngày	0	1	2	3
Tổng	7	25	4	36

Thời gian biểu mô hóa trên giác mạc kéo dài từ 3-8 ngày, trung bình là $3,1 \pm 2,2$ ngày. Chỉ 3 mắt có thời gian biểu mô hóa giác mạc hoàn toàn vào ngày thứ 8, gồm 2 mắt có loét Dellen từ trước phẫu thuật và 1 mắt mộng thịt độ 4 tái phát 3 lần.

+ Biểu mô hóa màng ối: thời gian biểu mô hóa hoàn toàn màng ối từ 3-11 ngày (trung bình $5,7 \pm 2,5$ ngày), trong đó có 6 mắt liền biểu mô trong tuần thứ 2 (từ ngày thứ 8-11 sau phẫu thuật). Thời gian liền biểu mô mảnh ghép màng ối của nhóm 6 mắt có dính mí cầu ($8,3 \pm 2,1$ ngày) dài hơn so với nhóm còn lại ($4,9 \pm 2,1$ ngày), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1: Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn mảnh ghép màng ối.

- Biến đổi thị lực trước và sau phẫu thuật:

Bảng 2. Thị lực trước và sau phẫu thuật.

Thị lực	Trước PT	Sau PT 12 tháng	Kết thúc theo dõi
< ĐNT 3m	5	0	0
ĐNT 3m-<20/60	8	6	5
20/60-20/25	14	17	15
> 20/25	9	13	16

Sau phẫu thuật 12 tháng, đa số BN có thị lực ổn định với thị lực trung bình $0,48 \pm 0,23$ logMAR, tăng có ý nghĩa thống kê so với trước mổ ($0,61 \pm 0,34$ logMAR), $p = 0,02$. Thời điểm kết thúc theo dõi, thị lực trung bình là $0,69 \pm 0,29$ logMAR, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật (thị lực trung bình tăng nhẹ có thể do 3 BN trong nhóm nghiên cứu đã phẫu thuật thay thể thủy tinh).

- Kết quả phẫu thuật ở từng thời điểm:

Bảng 3. Kết quả phẫu thuật theo Solomon [9].

Thời điểm sau phẫu thuật	Kết quả phẫu thuật			
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
6 tháng	35	1	0	0
12 tháng	30	3	1	2
Kết thúc theo dõi	28	3	2	3

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, có 31 mắt (86,1%) đạt kết quả thành công; 5 mắt (15,9%) đạt kết quả không thành công, trong đó có 3 mắt kết quả độ 4 (mộng thịt tái phát xâm nhập vào giác mạc), đều ở BN độ tuổi từ 50-60 tuổi, 1 mắt trước mổ tái phát 2 lần, 2 mắt trước mổ tái phát 1 lần.

- Tai biến, biến chứng của phẫu thuật:

+ Lộn mảnh ghép: 1 mắt (2,7%).

+ Rách màng ối: 4 mắt (11,1%).

+ Xuất huyết dưới màng ối: 5 mắt (13,9%), trong đó, 1 BN phải rạch tháo máu dưới màng ối, các BN còn lại không cần can thiệp.

+ U hạt kết mạc: 1 mắt (2,7%).

+ Dính mi cầu: 2 mắt (5,4%), cả 2 mắt này đều đã có dính mi cầu trước phẫu thuật, mức độ dính mi cầu nhẹ, không ảnh hưởng đến hoạt động của mi (nhắm mắt) và nhãn cầu (vận nhãn).

4. BÀN LUẬN.

Chúng tôi gặp tỉ lệ BN nam/nữ là 1,1/1, tương tự kết quả nghiên cứu ghép màng ối trên BN mộng thịt nguyên phát của Nguyễn Thanh Hải (2011) [1] và BN mộng thịt thứ phát của Luanratanakorn (2006) [6], song khác biệt khá lớn với nghiên cứu của Lê Như Tùng (2007) [2]. Các tác giả tổng kết đặc điểm mộng thịt, thấy tỉ lệ BN nam/nữ của từng nghiên cứu khác nhau, tùy thuộc đặc điểm khí hậu, lao động ở từng vùng và thói quen chịu đựng của BN. Trong nghiên cứu này, BN dưới 50 tuổi chiếm đa số (72,2%), khá khác biệt so với một số nghiên cứu trên BN mộng thịt nguyên phát. Nguyễn Thanh Hải (2011) thấy mộng thịt tập trung ở BN từ 20-60 tuổi (69,44%), Lê Như Tùng (2006) thấy BN trên 50 tuổi chiếm 66,7% [1], [2]. Sự khác biệt này có thể do chúng tôi lựa chọn BN mộng thịt tái phát sau phẫu thuật (có nguy cơ tái phát mộng thịt cao nhất). Bradley (2009) đánh giá cơ chế hình thành mộng thịt, thấy các BN trẻ tuổi (< 40 tuổi) và trung niên là nhóm có nguy cơ phát triển mộng nhanh nhất và nguy cơ tái phát cao nhất sau phẫu thuật [4].

Tỉ lệ BN có mộng thịt lan vào giác mạc (độ 3, độ 4) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 80,6%. Đánh giá đặc điểm tổn thương của mộng thịt tái phát trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy sự khác biệt giữa tần suất các biến chứng (dính mi cầu, loét Dellen, hạn chế vận nhãn...) với mức độ mộng trên giác mạc ($p > 0,05$). Đặc biệt, 3 BN hạn chế vận nhãn đều do mổ mộng góc trong có ghép kết mạc; 1 mắt tái phát mộng sau 3 lần phẫu thuật, 2 mắt tái phát mộng sau 1 lần phẫu thuật. Theo chúng tôi, có thể khi thực hiện cắt mộng ghép kết mạc, các phẫu thuật viên thường cắt rộng rãi kết mạc trên thân mộng và tổ chức xơ dưới kết mạc xung quanh, nên dễ có nguy cơ tổn thương cơ trực; đồng thời, khi mảnh ghép kết mạc quá nhỏ sẽ làm gây thiếu hụt kết mạc góc trong, dẫn đến hạn chế vận nhãn ngoài. Trong khi ở phẫu thuật cắt mộng đơn thuần, diện cắt kết mạc thường nhỏ hơn, ít gây tổn thương cơ trực và thiếu kết mạc nhiều góc trong nên không gặp biến chứng hạn chế vận nhãn.

Thời gian biểu mô hóa giác mạc sau phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố, như diện tích giác mạc bị tổn thương (độ mộng), kĩ thuật gọt giác mạc tạo diện phẳng, nhãn và tình trạng nuôi dưỡng của bề mặt nhãn cầu [1], [9]. BN nghiên cứu của chúng tôi có thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc từ 3-8 ngày (trung bình $3,1 \pm 2,2$ ngày), tương tự với

các nghiên cứu trước đây [1], [2]. Dù thời gian liền biểu mô hoàn toàn giác mạc có xu hướng kéo dài ở mắt mộng lớn hơn (lần lượt là $2,8 \pm 1,0$ ngày ở mộng độ 2; $3,6 \pm 1,6$ ngày ở mộng độ 3; $4,2 \pm 1,5$ ngày ở mộng độ 4), nhưng chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời gian biểu mô hóa với các mức độ mộng (có thể do số lượng BN nghiên cứu còn ít). Tuy nhiên, 3 mắt có thời gian liền biểu mô kéo dài hơn 1 tuần đều liên quan đến các yếu tố ảnh hưởng nêu trên; 2 mắt có loét Dellen trước phẫu thuật và có khô mắt, 1 mắt mộng độ 4 tái phát 3 lần nên khi gọt tổ chức giác mạc xơ, mỏng, diện khuyết biểu mô giác mạc sau phẫu thuật lớn.

Màng ối khi được ghép vào diện cùng mạc đã cắt mộng giúp kích thích biểu mô kết - giác mạc phát triển trên bề mặt nó. Biểu mô che phủ trên màng ối có thể từ giác mạc hoặc kết mạc lân cận đi vào. Nhuộm fluorescein hàng ngày cho thấy đa số các trường hợp cả biểu mô giác mạc từ vùng rìa và biểu mô của kết mạc lân cận đi vào màng ối, trong đó biểu mô giác mạc có xu hướng nhanh hơn. Thời gian biểu mô hóa mảnh ghép màng ối trong nghiên cứu từ 3-11 ngày (trung bình $5,7 \pm 2,5$ ngày). Có 83,3% mắt liền biểu mô hoàn toàn trong tuần đầu sau phẫu thuật; 16,7% mắt liền biểu mô trong tuần thứ 2 (2 mắt rách màng ối trong phẫu thuật, 3 mắt xuất huyết dưới màng ối, 1 mắt dính mi cầu nặng). Thời gian liền biểu mô của mảnh ghép màng ối ở BN dính mi cầu dài hơn so với các BN còn lại, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng BN nghiên cứu chưa nhiều.

Thị lực trung bình ở tháng thứ 12 sau phẫu thuật tăng có ý nghĩa so với trước mổ, nhưng không khác biệt so với thời điểm kết thúc theo dõi. Sau phẫu thuật, thị lực cải thiện rõ rệt trên các mắt ở mức độ mù lòa (thị lực < ĐNT 3m). Đa số các trường hợp này là mộng thịt độ 4, sau phẫu thuật được giải phóng trục thị giác, giảm độ loạn thị sẽ giúp thị lực tăng rõ rệt.

Một trong những yếu tố quan trọng đánh giá chất lượng phương pháp phẫu thuật là tỉ lệ tái phát mộng thịt. Cơ chế tái phát mộng thịt đến nay chưa hoàn toàn rõ ràng, nhưng nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tái phát liên quan chặt chẽ đến sự tồn tại của các tế bào biểu mô dương tính với p53 (tế bào mộng) sau phẫu thuật và cơ chế liền vết thương trên bề mặt nhãn cầu [4]. Hai yếu tố này có vẻ mâu thuẫn nhau do khi cắt triệt để giúp loại bỏ hoàn toàn các tế bào mộng thì dễ lại khuyết hổng lớn dễ gây tăng sinh xơ viêm, dẫn đến xơ mạch xâm nhập vào giác mạc. Sử dụng mảnh ghép sinh học giúp che phủ cùng mạc, liền biểu mô sẽ giải quyết được mâu thuẫn này và chính vì vậy, cắt mộng ghép kết mạc tự thân được coi là phương pháp sinh lí, có tỉ lệ

thành công cao nhất [3]. Ngoài ra, màng ối là một chất liệu có nhiều ưu việt, đặc điểm giống màng đáy kết giác mạc, có các yếu tố tăng trưởng giúp tăng sinh biểu mô, có khả năng ức chế viêm, ức chế tăng sinh tân mạch nên được sử dụng trong phẫu thuật mộng [5], [7]. Tuy nhiên, tùy từng phương pháp phẫu thuật, loại màng ối sử dụng... mà các tác giả cho kết quả khác nhau. Solomon (2001) nghiên cứu phẫu thuật cắt mộng ghép màng ối, thấy tỉ lệ tái phát 3% với mộng nguyên phát (theo dõi 12,8 ± 4,3 tháng) và 9,5% với mộng tái phát (theo dõi 14,3 ± 4,9 tháng) [9]. Luanratanakorn (2006) nghiên cứu so sánh ghép màng ối và kết mạc trong mộng tái phát, thấy tỉ lệ lần lượt là 7,1% và 10,5% (theo dõi 6 tháng). Tuy nhiên, nếu tính cả nhóm tái phát kết mạc (kết quả độ 3) thì tỉ lệ tái phát khá cao (21,5% và 52,6% [6]). Ronald Rosen (2018) ghép màng ối phối hợp áp mitomycin 0,02% trong mổ, thấy tỉ lệ tái phát khá thấp (tái phát giác mạc độ 4 là 3,6% và tái phát kết mạc độ 3 là 2,2% với thời gian theo dõi 17,3 ± 0,8 tháng [8]). Các nghiên cứu ở Việt Nam đến nay cho thấy tỉ lệ tái phát thấp, nhưng đều theo dõi trong thời gian khá ngắn, như Nguyễn Thanh Hải 2011 (tỉ lệ tái phát 2,08% sau phẫu thuật 3 tháng), Lê Như Tùng 2006 (tỉ lệ tái phát 9,8% sau phẫu thuật 6 tháng) [1], [2]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ tái phát trên giác mạc thời điểm sau mổ 12 tháng là 5,6% và thời điểm kết thúc nghiên cứu (18,8 ± 4,5 tháng) là 8,3%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài và thấp hơn một số tác giả trong nước. Theo chúng tôi, tỉ lệ thành công cao trong nghiên cứu là do màng ối dùng trong phẫu thuật đã được chuẩn hóa tương đối, bảo đảm chất lượng hơn các nghiên cứu trước đây. Ngoài ra, chúng tôi có một số cải tiến nhỏ trong phẫu thuật, như khâu cố định chính giữa màng ối vào nền củng mạc (giúp màng ối cố định tốt hơn) và đặt rìa màng ối nằm chồng dưới kết mạc khoảng 2 mm (giúp chống tăng sinh xơ vào diện ghép).

Các tai biến, biến chứng trong phẫu thuật khá thấp và không có biến chứng nặng. Chúng tôi không gặp các tai biến như thủng giác mạc, xuất huyết tiền phòng, hay bong, hoại tử màng ối, nhiễm trùng sau phẫu thuật... Có 1 mắt bị lộn mảnh ghép màng ối nhưng được phát hiện ngay trong phẫu thuật. Các trường hợp rách màng ối đều nhỏ, chỉ có 1 mắt phải khâu lại vị trí rách. Sau phẫu thuật, có 2 mắt trong 6 mắt dính mi cầu trước mổ tái phát dính sau 12 tháng.

Như vậy, có thể nói cắt mộng thịt ghép màng ối là phương pháp nên sử dụng trong các trường hợp mộng thịt tái phát, thiếu hụt kết mạc ghép hoặc các trường hợp cần bảo tồn diện tích kết

mạc cho các phẫu thuật sau này như cắt bè củng giác mạc.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 36 mắt mộng thịt tái phát (7 mắt mộng độ 2; 25 mắt mộng độ 3 và 4 mắt mộng độ 4), được phẫu thuật cắt mộng ghép màng ối, tại Khoa Mắt, Bệnh viện Quân y 103, thấy: với thời gian theo dõi từ 12-24 tháng (trung bình 18,8 ± 4,5 tháng), phẫu thuật cho kết quả thành công 86,1%; tỉ lệ tái phát trên giác mạc thời điểm sau mổ 12 tháng là 5,6% và thời điểm kết thúc nghiên cứu (18,8 ± 4,5 tháng) là 8,3%. Thị lực sau phẫu thuật tăng có ý nghĩa thống kê so với trước phẫu thuật. Các tai biến, biến chứng của phẫu thuật đều nhẹ và gặp với tỉ lệ thấp. Các biến chứng kèm theo là 6 mắt dính mi cầu, 2 mắt loét Dellen, 3 mắt hạn chế vận nhãn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Thanh Hải, Phạm Như Vĩnh Tuyên, Nguyễn Quốc Việt (2011), "Kết quả điều trị mộng thịt nguyên phát bằng phẫu thuật ghép màng ối", *Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, số 21, tr. 40-44.
2. Lê Như Tùng (2007), Đánh giá hiệu quả của phương pháp cắt mộng ghép màng ối trong điều trị mộng nguyên phát, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
3. Ang L.P, Chua J.L, Tan D.T (2007), "Current concepts and techniques in pterygium treatment", *Current Opinion in Ophthalmology*, 18:308-313.
4. Bradley J.C, Yang W, Bradley R.H, Reid T.W, Schwab I.R (2009), "The science of pterygia", *Br J Ophthalmol*, 94:815-820.
5. Kuxcukerdonmez C, Akova Y.A, Altinors D.D (2007), "Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery surgical and cosmetic outcome", *Cornea*, 26:407-413.
6. Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwanapichon O, Chuck R.S (2006), "Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision", *Br J Ophthalmol*, 90: 1476-1480.
7. Malhotra C, Jain A.K (2014), "Human amniotic membrane transplantation (2014); different modalities of its use in ophthalmology", *World J Transplant*, 4(2): 111-121.
8. Ronald Rosen (2018), "Amniotic membrane grafts to reduce pterygium recurrence", *Cornea*, 37:189-193.
9. Solomon A, Pires R.T, Tseng S.C (2001), "Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia", *Ophthalmology*, 108: 449-60. □

NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG BIỂU MÔ GIÁC MẠC KÉO DÀI BẰNG HUYẾT THANH TỰ THÂN

TS. LÊ XUÂN CUNG - Bệnh viện Mắt Trung ương

TS. NGUYỄN ĐÌNH NGÂN - Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. PHẠM NGỌC ĐÔNG

(2) TS. NGUYỄN CHIẾN THẮNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng không đối chứng điều trị tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài bằng huyết thanh tự thân 20% trên 43 mắt của 43 bệnh nhân, từ tháng 4/2018 đến tháng 9/2019, kết quả:

- Bệnh nhân trung bình $56,35 \pm 14,01$ tuổi; thời gian tổn thương biểu mô từ 4-90 ngày (trung bình $19,6 \pm 16,2$ ngày); diện tích tổn thương giác mạc từ 4-49 mm² (trung bình $19,01 \pm 11,65$ mm²); độ sâu ổ tổn thương phổ biến nhỏ hơn 2/3 chiều dày giác mạc (90,7%); với các tổn thương phối hợp gồm khô mắt (20 mắt), rối loạn chức năng tuyến Meibomius (10 mắt), giảm cảm giác giác mạc (26 mắt), xuất tiết tiền phòng (11 mắt). Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc trung bình $18,3 \pm 10,4$ ngày; kết quả chung thành công 34 mắt (79,1%), thất bại 9 mắt (20,9%).

- Các yếu tố không ảnh hưởng đến thời gian biểu mô hóa giác mạc gồm thời gian tổn thương biểu mô, diện tích tổn thương, độ sâu ổ tổn thương giác mạc. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài của huyết thanh tự thân 20% gồm những tổn thương phối hợp tại mắt: khô mắt, rối loạn chức năng tuyến Meibomius, giảm cảm giác giác mạc, xuất tiết tiền phòng.

Từ khóa: Tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài, huyết thanh tự thân.

ABSTRACT: Prospective, non-controlled clinical trial for treatment of corneal persistent epithelial defect with autologous serum 20% on 43 eyes of 43 patients, from April 2018 to September 2019, with results:

- The average age of the patient was 56.35 ± 14.01 years old. The time of epithelial defect lasted from 4 to 90 days (average of 19.6 ± 16.2 days); the size of corneal epithelial defect was from 4 to 49 mm² (average of 19.01 ± 11.65 mm²); common depth of corneal ulcer was less than 2/3 of corneal thickness (90.7%); with associated lesions including dry eyes (20 eyes), Meibomius gland dysfunction (10 eyes), decreased corneal sensation (26 eyes), and anterior chamber discharge (11 eyes). The average time for total corneal epithelialization was 18.3 ± 10.4 days; overall results were successful in 34 eyes (79.1%), and failure in 9 eyes (20.9%).

- The factors that did not affect on corneal epithelialization time including epithelial defect time, the size and depth of corneal lesion. The factors affected the effectiveness of 20% autologous on the treatment of corneal epithelial defect were dry eye, Meibomius gland dysfunction, decreased corneal sensation, and anterior chamber discharge.

Keywords: Persistent epithelial defect, autologous serum.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Đình Ngân, Email: ngan.opthal@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Trong nhiều trường hợp bệnh lý giác mạc, dù đã xử trí các nguyên nhân gây bệnh (như nhiễm trùng, loại trừ chất gây bỏng...), nhưng sau 2 tuần điều trị, giác mạc vẫn không biểu mô hóa; tổn thương sâu dần vào nhu mô có thể gây loét, thủng giác mạc. Khi những phương pháp điều trị nội khoa thông thường không hiệu quả như vậy, các phẫu thuật kiến tạo bề mặt nhãn cầu có thể được áp dụng.

Trên thế giới, huyết thanh tự thân đã được nghiên cứu, áp dụng và được chứng minh có hiệu

quả trong điều trị bệnh lý khô mắt và tổn thương biểu mô kéo dài [1], [3], [4], giúp bệnh nhân (BN) tránh phải điều trị bằng phẫu thuật. Nếu cần phẫu thuật, huyết thanh tự thân giúp rút ngắn thời gian hậu phẫu. Tuy nhiên, huyết thanh tự thân vẫn tỏ ra kém hiệu quả trong nhiều trường hợp.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài của huyết thanh tự thân.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

43 BN với 43 mắt tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài, điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương và Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 1/2017 đến tháng 6/2018.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN tổn thương biểu mô giác mạc đã điều trị các nguyên nhân gây bệnh nhưng sau 2 tuần không biểu mô hóa được.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN tổn thương giác mạc do miễn dịch (loét Mooren, do viêm khớp dạng thấp), BN loét giác mạc do chấn thương hoặc đã thủng, BN có kèm theo quặm hoặc biến dạng, hờ mi nặng, khô mắt rất nặng, tổn thương tế bào gốc vùng rìa giác mạc nặng (như bỏng nặng, hội chứng Steven - Johnson, pemphigoid...), có xét nghiệm HIV, HbsAg dương tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

- Phương tiện nghiên cứu: bảng thị lực Snellen; thuốc nhuộm fluorescein; băng giấy dùng để test Schirmer; sinh hiển vi đèn khe gắn máy chụp ảnh; bệnh án nghiên cứu; huyết thanh tự thân 20% được pha chế tại Khoa Dược, Bệnh viện Mắt Trung ương theo tiêu chuẩn cơ sở, đã được thông qua hội đồng khoa học Bệnh viện [0].

- Các bước tiến hành nghiên cứu:

+ Khai thác tiền sử, bệnh sử: qua hồ sơ bệnh lý đã có của BN, qua BN và người hậu tổng (thông tin về BN, các yếu tố khởi phát bệnh, số lần tái phát, triệu chứng cơ năng, thời gian mắc bệnh, thời gian tổn thương biểu mô kéo dài từ khi ổ tổn thương bắt đầu có biểu hiện khó hàn gắn đến khi bắt đầu dùng huyết thanh tự thân, các biện pháp đã điều trị, các bệnh toàn thân phối hợp...).

+ Khám bệnh: khám thị lực (theo bảng Snellen); khám mắt mô tả đặc điểm ổ tổn thương, các tổn thương liên quan, nguyên nhân ban đầu gây tổn thương giác mạc.

+ Điều trị: tra huyết thanh tự thân 20% trên mắt tổn thương 10 lần/ngày (lọ huyết thanh dùng trong ngày). Khám lại sau điều trị 2 tuần 1 lần đến khi ổ tổn thương biểu mô hóa hoàn toàn. Sau đó, tiếp tục tra huyết thanh 1 tuần thì dừng điều trị và tiếp tục theo dõi sau 2 tuần và 2 tháng.

- Các chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung BN (tuổi, giới tính, thời gian mắc bệnh).

+ Đặc điểm tổn thương: nguyên nhân tổn thương (dựa vào kết quả vi sinh soi tươi, nhuộm soi, nuôi cấy, xét nghiệm tế bào học), thời gian tổn thương kéo dài, đặc điểm ổ tổn thương giác mạc (vị trí, diện tích, độ sâu, tình trạng bờ và đáy, tân mạch giác mạc; diện tích ổ tổn thương bằng đường kính lớn nhất của diện khuyết biểu mô nhân với đường vuông góc với nó trong diện khuyết), tổn thương phối hợp trên mắt (bờ mi, kết mạc, cảm giác giác mạc, tiền phòng, chế tiết nước mắt - dựa vào test Schirmer, khô mắt khi test Schirmer < 5 mm).

+ Thời gian biểu mô hóa sau điều trị, kết quả điều trị, các tác dụng không mong muốn (nếu có) và mối liên quan giữa thời gian biểu mô hóa giác mạc với một số yếu tố.

- Xử lý số liệu: bằng chương trình thống kê y học SPSS 16.0.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề cương nghiên cứu thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu khoa học Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Mắt Trung ương. Các BN đều được ký cam kết tham gia nghiên cứu; mọi thông tin về BN được bảo mật, chỉ phục vụ nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN và kết quả điều trị:

- Tuổi: BN phân bố từ 24-81 tuổi, trung bình $56,35 \pm 14,01$ tuổi.

- Giới tính: 23 BN (53,5%) nam và 20 BN (46,5%) nữ.

- Nguyên nhân ban đầu gây tổn thương giác mạc:

+ Do nhiễm khuẩn: 33 BN (76,7%), trong đó do virus 19 BN (44,2%), do vi khuẩn 9 BN (20,9%), do nấm 4 BN (9,3%) và Microsporidia 1 BN (2,3%).

+ Sau phẫu thuật: 8 BN (18,6%).

+ Sau chấn thương (bỏng mắt): 2 BN (4,7%).

Khác biệt tỉ lệ giữa các nhóm nguyên nhân có ý nghĩa thống kê với $p = 0$ (test χ^2).

- Thời gian mắc bệnh: BN có thời gian mắc bệnh từ 20-132 ngày, trung bình $48,9 \pm 24,5$ ngày; không có sự khác biệt về thời gian mắc bệnh ở các nhóm nguyên nhân khởi phát với $p > 0,05$.

- Thời gian tổn thương biểu mô kéo dài: từ 4-90 ngày, trung bình $19,6 \pm 16,2$ ngày; không có sự khác biệt giữa thời gian trung bình bị bệnh ở các nhóm có và không có tổn thương phối hợp, $p > 0,05$.

- Đặc điểm ổ tổn thương giác mạc:

+ Bờ tổn thương: 27 BN (62,8%) có gờ cuộn biểu mô và 16 BN (37,2%) có bờ gọn.

+ Đáy tổn thương: 23 BN (53,5%) đáy sạch, 16 BN (37,2%) đáy nhầy, 4 BN (9,3%) đáy gỗ ghè.

+ Diện tích ổ tổn thương: từ 4-49 mm², trung bình 19,01 ± 11,65 mm².

+ Độ sâu ổ tổn thương: 39 BN (90,7%) có ổ tổn thương sâu không quá 2/3 chiều dày giác mạc và 4 BN (9,3%) có ổ tổn thương sâu quá 2/3 chiều dày giác mạc.

- Tổn thương phối hợp: khô mắt (20 mắt), rối loạn chức năng tuyến Meibomius (10 mắt), giảm cảm giác giác mạc (26 mắt), xuất tiết tiền phòng (11 mắt).

3.2. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan:

3.2.1. Kết quả điều trị:

Bảng 1. Liên quan giữa thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc với nguyên nhân gây tổn thương ban đầu.

Nguyên nhân	Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc					Tổng
	≤ 7 ngày	8-14 ngày	15-21 ngày	22-30 ngày	> 30 ngày	
Virus	2 (4,6%)	5 (11,6%)	1 (2,3%)	4 (9,2%)	7 (16,1%)	19 (43,7%)
Vi khuẩn	1 (2,3%)	3 (6,9%)	1 (2,3%)	3 (6,9%)	1 (2,3%)	9 (20,7%)
Nấm	0	0	3 (6,9%)	0	1 (2,3%)	4 (9,2%)
Kí sinh trùng	0	0	0	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Sau phẫu thuật	1 (2,3%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)	3 (6,9%)	0	8 (18,4%)
Chấn thương	0	2 (4,6%)	0	0	0	2 (4,6%)
Tổng	4 (9,2%)	12 (27,6%)	7 (16,1%)	11 (25,3%)	9 (20,7%)	43 (100%)

Không có sự khác biệt về thời gian biểu mô hóa giữa các nhóm nguyên nhân ban đầu gây tổn thương giác mạc ($p > 0,05$).

- Liên quan với thời gian mắc bệnh:

Bảng 2. Liên quan giữa thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc với thời gian mắc bệnh.

Thời gian mắc bệnh	Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc					Tổng
	≤ 7 ngày	8-14 ngày	15-21 ngày	22-30 ngày	> 30 ngày	
< 60 ngày	2 (4,6%)	9 (20,7%)	4 (9,2%)	6 (13,8%)	6 (13,8%)	27 (62,1%)
60-90 ngày	2 (4,6%)	3 (6,9%)	3 (6,9%)	4 (9,2%)	3 (6,9%)	15 (34,5%)
> 90 ngày	0	0	0	1 (2,3%)	0	1 (2,3%)
Tổng	4 (9,2%)	12 (27,6%)	7 (16,1%)	11 (25,3%)	9 (20,7%)	43 (100%)

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc giữa các nhóm có thời gian mắc bệnh khác nhau ($p > 0,05$).

- Liên quan với thời gian tổn thương biểu mô kéo dài:

Bảng 3. Liên quan giữa thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc với thời gian tổn thương biểu mô kéo dài.

Thời gian tổn thương biểu mô kéo dài	Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc					Tổng
	≤ 7 ngày	8-14 ngày	15-21 ngày	22-30 ngày	> 30 ngày	
≤ 14 ngày	1 (2,3%)	7 (16,1%)	3 (6,9%)	3 (6,9%)	5 (11,5%)	19 (43,7%)
15-30 ngày	3 (6,9%)	4 (9,2%)	4 (9,2%)	6 (13,8%)	3 (6,9%)	20 (46%)
> 30 ngày	0	1 (2,3%)	0	2 (4,6%)	1 (2,3%)	4 (9,2%)
Tổng	4 (9,2%)	12 (27,6%)	7 (16,1%)	11 (25,3%)	9 (20,7%)	43 (100%)

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc giữa các nhóm tổn thương biểu mô kéo dài khác nhau ($p > 0,05$).

- Liên quan với diện tích ổ tổn thương biểu mô:

Bảng 4. Liên quan giữa thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc với diện tích ổ tổn thương biểu mô.

Diện tích ổ tổn thương	Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc				
	≤ 7 ngày	8-14 ngày	15-21 ngày	22-30 ngày	> 30 ngày
Nhỏ nhất	8 mm ²	4,5 mm ²	10,5 mm ²	6 mm ²	4 mm ²
Lớn nhất	25 mm ²	36 mm ²	30 mm ²	49 mm ²	48 mm ²
Trung bình	13,56 $\pm$ 7,84	17 $\pm$ 8,65	16 $\pm$ 7,46	25,73 $\pm$ 13,8	23,58 $\pm$ 14,91
Tổng	4 (9,2%)	12 (27,6%)	7 (16,1%)	11 (25,3%)	9 (20,7%)

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa diện tích ổ tổn thương trước điều trị với thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc ($p > 0,05$).

- Liên quan với độ sâu ổ tổn thương:

Bảng 5. Liên quan giữa kết quả điều trị với độ sâu ổ tổn thương.

Độ sâu ổ tổn thương	Kết quả điều trị		Tổng
	Thành công	Thất bại	
$< 1/3$ chiều dày giác mạc	16 (94,4%)	2 (5,6%)	18 (100%)
$1/3-2/3$ chiều dày giác mạc	16 (76,2%)	5 (23,8%)	21 (100%)
$> 2/3$ chiều dày giác mạc	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)
Tổng	34 (79,1%)	9 (20,9%)	43 (100%)

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa độ sâu ổ tổn thương với kết quả điều trị ($p > 0,05$).

- Liên quan với tổn thương mắt phối hợp:

Bảng 6. Liên quan giữa thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc với tổn thương mắt phối hợp.

Tổn thương phối hợp		Thời gian liên biểu mô (ngày)	p
Khô mắt	Có	19,59 $\pm$ 10,13	0,0364
	Không	13,71 $\pm$ 10,63	
Lông quặm, MGD	Có	17,14 $\pm$ 7,96	0,796
	Không	15,58 $\pm$ 10,2	
Xuất tiết tiền phòng	Có	21,22 $\pm$ 8,53	0,461
	Không	17,71 $\pm$ 10,91	
Giảm cảm giác giác mạc	Có	19,23 $\pm$ 12,2	0,0433
	Không	10,06 $\pm$ 7,42	

Những mắt có giảm cảm giác giác mạc và khô mắt kèm theo thì có thời gian biểu mô hóa dài hơn những mắt không có tổn thương, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN.

Chúng tôi thấy, các mắt tổn thương biểu mô do virus có tỉ lệ liên biểu mô kém nhất: chỉ 12/19 mắt điều trị thành công (chiếm 63,15%). Tỉ lệ thành công cao hơn ở các nhóm nguyên nhân khác, như do vi khuẩn (88,89%), do nấm (75%), sau phẫu thuật và chấn thương (100%); song, sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa các nhóm nguyên nhân không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, test Fisher's Exact). Theo chúng tôi, có thể tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài liên quan đến herpes do nhiều cơ chế phối hợp (bao gồm tổn thương thần kinh dinh dưỡng, gây giảm cảm giác giác mạc, ức chế tăng sinh tế bào biểu mô và do hiện tượng viêm trong nhu mô). Đồng thời, những mắt có tổn thương do herpes thường bị tái phát nhiều lần, làm đáy tổn thương sần sùi, trơ, tế bào biểu mô khó di chuyển và bám dính vào tổ chức phía dưới. Trong khi ở các nhóm nguyên nhân khác hầu như chỉ có một cơ chế gây bệnh là do tình trạng viêm của bề mặt nhãn cầu (ở nhóm nguyên nhân vi khuẩn và nấm), là do tổn thương thần kinh dinh dưỡng (ở nhóm nguyên nhân sau phẫu thuật), hay là do tổn thương tế bào gốc mức độ vừa và tình trạng viêm của bề mặt nhãn cầu (ở nhóm chấn thương, bỏng nhẹ). Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Aneeq [5] về tác dụng của huyết thanh tự thân 20% trên BN tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài.

Phân tích kết quả liên biểu mô giữa các nhóm khác nhau về thời gian mắc bệnh, thời gian tổn thương biểu mô kéo dài, chúng tôi không thấy sự khác biệt ($p > 0,05$, Fisher's exact test). Nghiên cứu của Aneeq [5] cũng cho kết luận tương tự. Điều này chứng tỏ thời gian mắc bệnh và thời gian tổn thương biểu mô kéo dài không giúp tiên lượng được kết quả điều trị trong nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên, nghiên cứu của Tsubota [6] lại cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về kết quả điều trị giữa các nhóm khác nhau về thời gian tổn thương biểu mô kéo dài ($p < 0,05$, test Mann - Whitney). Theo chúng tôi, sự khác nhau này là do trong nghiên cứu của Tsubota, đối tượng nghiên cứu có mức độ bệnh nặng hơn, bao gồm cả những BN suy giảm tế bào gốc nặng, thời gian tổn thương biểu mô lâu hơn và điều trị khó khăn hơn.

So sánh diện tích tổn thương biểu mô trung bình giữa các nhóm thời gian biểu mô hóa khác nhau, chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$, Kruskal wallis test). Điều này cho thấy diện tích ổ tổn thương không phải là yếu tố tiên lượng kết quả điều trị.

Khi xét mối liên quan giữa độ sâu tổn thương với kết quả điều trị, chúng tôi thấy kết quả thành công cao hơn ở những BN có tổn thương nông hơn, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$, Fisher's exact test). Nghiên cứu của Souza [7] cho thấy sự khác biệt rõ rệt ($p < 0,05$) giữa các mức độ nông sâu của ổ tổn thương đến thời gian liền biểu mô. Sự khác nhau này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi (43 mắt) nhỏ hơn mẫu nghiên cứu của Souza (70 mắt).

Phân tích thời gian biểu mô hóa ở các BN có tổn thương phối hợp, chúng tôi thấy thời gian biểu mô hóa trung bình ở BN giảm chế tiết nước mắt ($19,59 \pm 10,13$ ngày) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tổn thương tương ứng ($13,71 \pm 10,63$ ngày) với $p < 0,05$. Điều này chứng tỏ nước mắt có vai trò quan trọng trong quá trình biểu mô hóa giác mạc. Nhờ chứa các thành phần dinh dưỡng, các thành phần làm lành tổn thương như fibronectin, vitamin, các yếu tố tăng trưởng (EGF, TGF, FGF, NGF, PDGF) cũng như các lysozyme, IgG và bổ thể, nước mắt vừa có chức năng bôi trơn, rửa trôi, vừa có tính kháng khuẩn, nuôi dưỡng, tái tạo biểu mô, góp phần thúc đẩy quá trình biểu mô hóa của giác mạc. Vì vậy, khi giảm chế tiết nước mắt sẽ gây ra những tổn thương bề mặt nhãn cầu phức tạp, lâu dài, thời gian hàn gắn tổn thương biểu mô lâu hơn so với không giảm chế tiết nước mắt. Đồng thời, chế tiết nước mắt ổn định còn giúp tế bào biểu mô được nuôi dưỡng và bám dính lâu trên bề mặt nhãn cầu, tránh hiện tượng bong tái phát của biểu mô. Các nghiên cứu khác khi sử dụng huyết thanh tự thân điều trị tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài cũng cho kết luận tương tự [1], [5].

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ BN có giảm cảm giác giác mạc khá cao (26/43 mắt, chiếm 60,45%). Thời gian liền biểu mô trung bình của BN có giảm cảm giác giác mạc là $19,23 \pm 12,2$ ngày, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với các mắt còn lại ($10,06 \pm 7,42$ ngày, $p < 0,05$, test Man - Whitney). Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của yếu tố thần kinh cảm giác trong quá trình liền biểu mô. Tsubota [6] cũng thấy tốc độ liền biểu mô chậm hơn ở các mắt có giảm cảm giác giác mạc so với mắt có cảm giác bình thường khi điều trị bằng huyết thanh tự thân.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu tiền cứu, thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên 43 mắt tổn thương biểu mô

giác mạc kéo dài của 43 BN, điều trị bằng huyết thanh tự thân 20% (tra mắt 10 lần/ngày), từ tháng 4/2018 đến tháng 9/2019, kết quả:

- BN trung bình $56,35 \pm 14,01$ tuổi; thời gian tổn thương biểu mô từ 4-90 ngày (trung bình $19,6 \pm 16,2$ ngày); diện tích tổn thương giác mạc từ 4-49 mm² (trung bình $19,01 \pm 11,65$ mm²); độ sâu ổ tổn thương phổ biến nhỏ hơn 2/3 chiều dày giác mạc (90,7%); với các tổn thương phối hợp gồm khô mắt (20 mắt), rối loạn chức năng tuyến Meibomius (10 mắt), giảm cảm giác giác mạc (26 mắt), xuất tiết tiền phòng (11 mắt).

- Kết quả điều trị: thời gian biểu mô hóa hoàn toàn giác mạc từ 5-45 ngày (trung bình $18,3 \pm 10,4$ ngày); kết quả thành công 34 BN (79,1%), thất bại 9 BN (20,9%). Các yếu tố thời gian tổn thương biểu mô, diện tích tổn thương, độ sâu ổ tổn thương giác mạc không ảnh hưởng đến thời gian biểu mô hóa giác mạc. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị tổn thương biểu mô giác mạc kéo dài của huyết thanh tự thân 20% tra mắt là những tổn thương phối hợp tại mắt, như khô mắt, rối loạn chức năng tuyến Meibomius, giảm cảm giác giác mạc, xuất tiết tiền phòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Đình Ngân (2014), *Nghiên cứu sử dụng tẩm biểu mô cuồng rốn nuôi cấy điều trị loét giác mạc khó hàn gắn*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Đình Ngân (2013), "Nghiên cứu sử dụng huyết thanh tự thân dạng TGM điều trị khô mắt mức độ trung bình và nặng", *Tạp chí Y dược học Quân sự*, 7.
3. Chiang C.C, Chen W.L, et al (2009), "Allogeneic serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defect", *Eye*, 23(2), 290-293.
3. Lekhanont K, Jongkhajornpong P, et al (2016), "Undiluted Serum Eye Drops for the Treatment of Persistent Corneal Epithelial Defects", *Sci Rep*, 6, 381-43.
4. Mirza A.U.B, Ghani N, Khan A.B (2008), "Epitheliotropic effect of autologous serum in persistent corneal epithelial defects", *Pak J Ophthalmol*, 24(1).
5. Tsubota K, Goto E, et al (1999), "Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application", *Ophthalmology*, 106(10), 1984-1989.
6. Souza R.F de, Kruse F.E, Seitz B (2001), "Autologous Serum bei sonst therapieresistenten Hornhautepitheldefekten - Prospektive Studie an den ersten 70 Augen", *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*, 218(11), 720-726. □

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP QUÂN NHÂN TRẺ TUỔI ĐỘT TỬ NGHỊ DO HỘI CHỨNG BRUGADA

ThS. NGUYỄN TẮT THỌ, ThS. TRỊNH THANH HIỆP,
BS. MAI THU TRANG - Viện Pháp y Quân đội

Thẩm định khoa học: (1) TS. ĐẶNG VIỆT ĐỨC
(2) BSCKII. NGUYỄN VĂN HÒA

TÓM TẮT: Đột tử ở người trẻ tuổi không hiếm gặp và rất cần được làm rõ nguyên nhân. Thông thường, nguyên nhân đột tử ở người trưởng thành phần lớn do bệnh tim hoặc chưa rõ nguyên nhân. Có nhiều bệnh lý tim có thể gây đột tử như bệnh tim di truyền, bệnh lý cấu trúc cơ tim (bệnh cơ tim phì đại) hay các bất thường nhịp tim (hội chứng QT dài, hội chứng Brugada)... Tuy nhiên, xác định nguyên nhân đột tử đến nay còn gặp nhiều khó khăn, kể cả trong giám định pháp y. Vấn đề này đòi hỏi một nghiên cứu đa ngành, bao gồm bác sĩ tim mạch, nhà di truyền học lâm sàng và bác sĩ pháp y liên quan trực tiếp đến trường hợp đột tử. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp quân nhân trẻ tuổi đột tử có đặc điểm bệnh lý nghĩ tới hội chứng Brugada. Đây là hội chứng về những rối loạn nhịp tim tiên phát có liên quan chặt chẽ đến đột tử do tim ở người trẻ tuổi.

Từ khóa: Đột tử, rối loạn nhịp tim tiên phát, hội chứng Brugada.

ABSTRACT: The sudden death of a young adults is not uncommon and needs to be determined cause of death. Most commonly, cardiac causes significantly predominated or unexplained causes. Many of the causes of sudden cardiac death are due to genetic heart disease, which can lead to both structural (eg, hypertrophic cardiomyopathy) and inherited primary arrhythmia syndromes (eg, long QT syndrome, Brugada syndrome). However, forensic examination to determine the cause of sudden death still faces many difficulties. This requires a multidisciplinary approach, including a cardiologist, clinical geneticist and forensic doctor directly related to sudden death. In this report, two cases of sudden cardiac death in young men with pathological characteristics are considered in Brugada syndrome. It is a syndrome of inherited primary arrhythmia that are closely related to sudden cardiac death of a young adults.

Keywords: Sudden death, inherited primary arrhythmia syndromes, Brugada syndrome.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Tấn Thọ, Email: nguyentatto1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/3/2020; mời thẩm định khoa học: 3/2020, chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

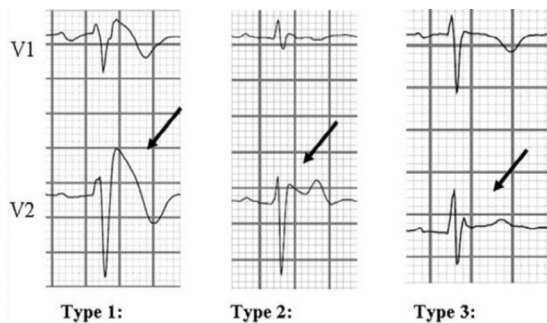
Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới năm 2010 (ICD-10), đột tử là cái chết tự nhiên, không dự đoán trước được, xảy ra trong 24 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng [3]. Trong các ca đột tử được báo cáo, hội chứng đột tử về đêm (Sudden unexpected nocturnal death syndrome) gia tăng báo động tại các nước châu Á (tăng từ 20/100.000 dân năm 2010 lên 574/100.000 dân năm 2014) [2]. Đột tử ở người trẻ tuổi (từ 20-40 tuổi - độ tuổi lao động chính) gây ảnh hưởng lớn đến gia đình và xã hội, gây hoang mang cho những người xung quanh.

Nguyên nhân đột tử ở người trưởng thành phần lớn do bệnh tim (Sudden cardiac death) hoặc chưa rõ nguyên nhân (Sudden unexplained death syndrome). Một số nghiên cứu cho rằng, đột tử chưa rõ nguyên nhân có yếu tố di truyền, xảy ra khi ngủ ở nam thanh niên khỏe mạnh, trong độ tuổi từ 30-35, chiếm khoảng 5-30% các trường hợp đột tử. Rối loạn nhịp tim tiên phát được cho có liên quan nhiều nhất đến đột tử ở người trưởng thành

[4]. Trong nhóm bệnh rối loạn nhịp tim tiên phát, hội chứng Brugada là nguyên nhân gây đột tử có tỉ lệ cao nhất. Hội chứng Brugada được mô tả lần đầu năm 1992 bởi anh em bác sĩ Brugada. Sau đó, được Hội Tim mạch học châu Âu tổ chức hội nghị đồng thuận tiêu chuẩn chẩn đoán. Theo đó, hội chứng Brugada là bệnh lý của kênh ion và rối loạn hoạt động điện tiên phát của tim, đặc trưng trên điện tim bởi đoạn ST chênh lên ở chuyển đạo trước tim bên phải và không có bất thường về cấu trúc giải phẫu của tim [6]. Biểu hiện lâm sàng nạn nhân có cơn ngất hoặc đột tử do nhịp nhanh thất hoặc rung thất và thường gặp ở nam giới, lứa tuổi trung niên (từ 30-40 tuổi).

Hội chứng Brugada có 3 thể lâm sàng là: (1) Thể có triệu chứng với biểu hiện ngất hoặc đột tử, thường xảy ra ban đêm do rối loạn nhịp thất; (2) Thể không có triệu chứng, trên điện tâm đồ có hình ảnh đặc trưng nhưng bệnh nhân (BN) không có biểu hiện lâm sàng; (3) Thể ẩn, BN có mang đột biến gen nhưng không có biểu hiện lâm sàng và điện tâm đồ.

Hội chứng Brugada có nguy cơ cao dẫn đến đột tử (chiếm 4-12% các nguyên nhân); trong đó, đa số BN đột tử có cấu trúc tim bình thường, tần suất có thể gặp 5/10.000 dân. Đặc điểm di truyền của hội chứng chủ yếu do đột biến gen mã hóa tiểu đơn vị α kênh natri của tim hay còn gọi là SCN5a nằm trên nhiễm sắc thể (NST) số 3 (NST thường, tính trội) [5]. Đột biến gen gây giảm mức độ mở kênh natri dẫn đến giảm dòng ion Na^+ và gia tăng sự bất hoạt kênh Na^+ . Hiện nay, việc chẩn đoán và phát hiện hội chứng Brugada không đơn giản, thường do các bác sĩ chuyên ngành sâu về tim mạch phát hiện những biến đổi đặc hiệu trên điện tim.



Hình 1. Hình ảnh các type điện tâm đồ hội chứng Brugada (type 1: chênh lên dạng vòm, sóng J hoặc ST chênh lên ≥ 2 mm, theo sau đó là một sóng T âm; type 2: sóng J chênh lên ≥ 2 mm, ST xuống thấp dần nhưng vẫn chênh lên ≥ 1 mm, sau cùng là một sóng T dương; type 3: ST chênh lên ở các chuyển đạo tim phải (V1-V3) dưới 1 mm, sóng J chênh).

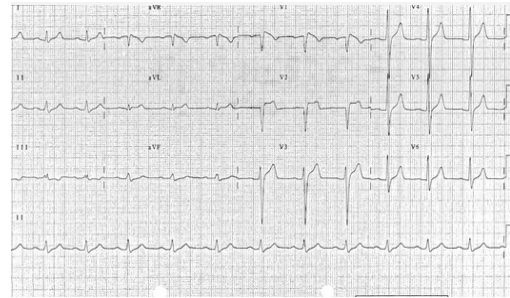
2. GIỚI THIỆU CA BỆNH.

Ca bệnh thứ nhất: BN Nguyễn Hồng V., nam giới, 35 tuổi.

- Diễn biến: BN không có dấu hiệu sức khỏe bất thường. Khoảng 13 giờ ngày 28/11/2019, BN biểu hiện mặt tái nhợt, miệng chảy nước dãi, bất tỉnh và được người cùng đơn vị chuyển đến bệnh viện. Bệnh viện xác định BN tử vong trước khi nhập viện.

- Hồ sơ sức khỏe BN (ngày 08/10/2019): tiền sử gia đình và bản thân không có bất thường. BMI 23,9 kg/m²; huyết áp 110/65 mmHg; mạch 89 nhịp/phút. Khám nội lâm sàng tổng quát: các cơ quan trong giới hạn bình thường. Siêu âm tim: LA 29,5 mm, Ao 36 mm, Dd 44 mm, Ds 29 mm, Vd 88 ml, Vs 31 ml, EF 65%, RV 27 mm, bề dày vách liên thất tâm trương 7 mm, bề dày vách liên thất tâm thu 11 mm, bề dày thành sau thất trái tâm trương 8 mm, bề dày thành sau thất trái tâm thu 13 mm, van hai lá bình thường, van động mạch chủ bình thường, hở nhẹ van động mạch phổi, hở rất nhẹ van ba lá, màng ngoài tim không có dịch, không có huyết khối trong các buồng nhĩ, không thấy rối loạn vận động vùng thất trái. Xét nghiệm máu: có tăng nhẹ HGB; tăng cholesterol, tăng triglycerid. X quang lồng ngực thẳng không có bất thường. Điện tâm đồ

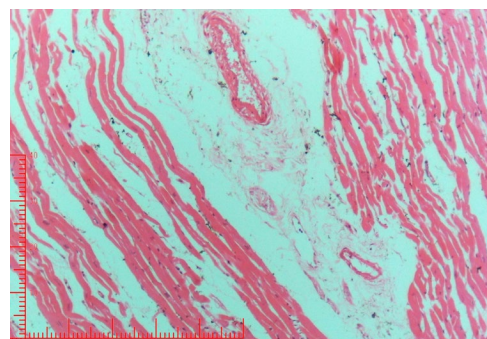
(hình 2): nhịp tim 89 lần/phút, trục trung gian, điện tâm đồ bình thường.



Hình 2. Điện tâm đồ BN Nguyễn Hồng V.

- Khám nghiệm tử thi: có dấu hiệu tử vong nhanh (hoen tử thi số lượng nhiều, đậm màu). Tử chi, ngực, bụng, vùng đầu mặt, hộp sọ không phát hiện tổn thương. Hai phổi xung huyết, hơi căng, bề mặt có nhiều chấm chảy máu nhỏ, lòng khí - phế quản có ít dịch bọt hồng, lòng ngực không có dịch. Thượng tâm mạc tim có nhiều chấm xuất huyết, trong các buồng tim không có máu. Hệ thống cơ tim và van tim bình thường. Động mạch chủ rải rác vài nốt xơ mỡ nhỏ. Động mạch vành thông suốt, không tìm thấy mảng xơ mỡ khi phẫu tích các nhánh của động mạch vành. Tổ chức não không phát hiện xuất huyết. Ổ bụng khô, các tạng xung huyết.

- Mô bệnh học: khe cơ tim giãn, chứa dịch phù, nhiều mao mạch xung huyết, tế bào cơ tim một số vị trí đứt đoạn xen kẽ lượn sóng, nhân tế bào rõ. Động mạch vành thành dày, tăng sinh tổ chức liên kết (hình 3). Nhu mô phổi thâm nhiễm một số tế bào viêm mạn tính. Nhiều phế nang xẹp xen kẽ phế nang thành dày, mao mạch phế nang xung huyết. Một số phế quản tận có chứa dịch phù. Các tạng khác xung huyết.



Hình 3. Mô bệnh học cơ tim BN Nguyễn Hồng V.

Ca bệnh thứ hai: BN Trịnh Nhật L., nam giới, 41 tuổi.

- Diễn biến: ngày 26/6/2019, BN làm việc tại đơn vị; sau đó, tham gia đá bóng sân mini và liên hoan cùng đội bóng. Quá trình công tác, thể thao không có dấu hiệu sức khỏe bất thường. BN về nhà, sinh hoạt cùng gia đình; đến 22 giờ 30 phút cùng ngày,

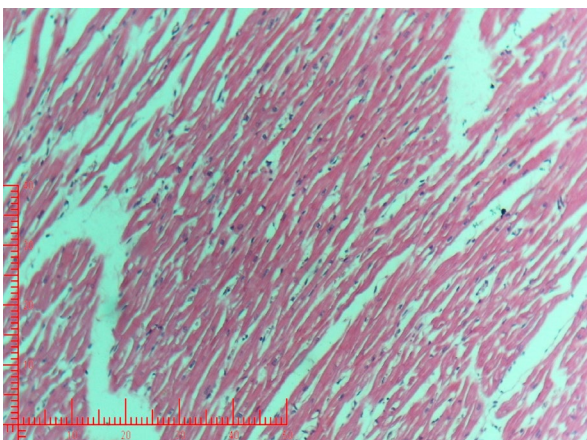
người nhà phát hiện BN có biểu hiện khó thở, gọi hỏi không tỉnh, đã gọi cấp cứu thực hiện ép tim, bóp bóng rồi chuyển bệnh viện gần nhà. Hồi 00 giờ 40 phút, ngày 27/6/2019, bệnh viện xác định BN tử vong trước khi nhập viện.

- Kết quả điện tâm đồ (đơn vị cung cấp): nhịp tim 85 lần/phút, trục trung gian, điện tâm đồ bình thường (hình 4).



Hình 4. Điện tâm đồ BN Trịnh Nhật L.

- Khám nghiệm tử thi: có dấu hiệu tử vong nhanh (vết hoen tử thi đậm màu, trên nền tử thi có các chấm xuất huyết dưới da); dịch hồng chảy ra từ miệng khi thay đổi tư thế. Tứ chi, ngực, bụng, vùng đầu mặt, hộp sọ không phát hiện tổn thương. Không phát hiện tổn thương sọ não, không xuất huyết não. Hai phổi xung huyết, trong lòng khí - phế quản có dịch bọt, niêm mạc phế quản xung huyết. Xuất huyết chấm nhỏ tại bề mặt thượng tâm mạc ở mặt sau tâm thất phải và trái. Trong các buồng tim có ít máu không đông. Động mạch chủ và động mạch vành có các nốt xơ mỡ nhỏ, các nhánh động mạch vành thông suốt.



Hình 5. Mô bệnh học cơ tim BN Trịnh Nhật L.

- Mô bệnh học: các bó cơ tim bóc tách, khe cơ tim giãn, tế bào cơ tim lượn sóng, một số vị trí đứt rách (hình 5). Các mạch máu phổi xung huyết, có dịch phù trong kẽ phế nang. Các tạng còn lại xung huyết.

3. BÀN LUẬN.

Trong “Hồ sơ sức khỏe”, cả 2 BN cơ bản đều được ghi nhận tình trạng sức khỏe bình thường (bao gồm cả lâm sàng và điện tâm đồ). Kết quả khám nghiệm pháp y, giải phẫu thi thể và xét nghiệm giải phẫu bệnh không phát hiện các dấu hiệu bệnh lý nghiêm trọng. Như vậy, cho đến khi giải phẫu thi thể và làm các xét nghiệm pháp y, bằng chứng thuyết phục làm rõ nguyên nhân tử vong vẫn chưa được tìm ra. Tuy nhiên, nghiên cứu kĩ điện tâm đồ các BN, chúng tôi thấy:

- Trường hợp 1: ở chuyển đạo V1, điểm J chênh lên 2 mm và sóng T đảo chiều âm. Đây là hình ảnh điện tâm đồ của hội chứng Brugada típ 1.

- Trường hợp 2: ở đạo trình V2, hình ảnh ST chênh lên trên 2 mm. Đây là hình ảnh điện tâm đồ điển hình của hội chứng Brugada típ 2.

Tuy nhiên, trên cả 2 BN này, chúng tôi đều không thu thập thêm được những triệu chứng khác, như tiền sử gia đình (có người đã bị đột tử hay không), tiền sử BN (đã có những lần bị ngất, khó thở về đêm hay không)... Như vậy, bằng chứng để xác định nguyên nhân tử vong trên cả 2 BN đều khá mờ nhạt, ngoại trừ điện tâm đồ có hình ảnh điển hình của hội chứng Brugada.

Chúng tôi đặt vấn đề nghi ngờ nguyên nhân tử vong trên 2 BN này là do hội chứng Brugada với những căn cứ sau:

- Về yếu tố dịch tễ và nguy cơ: cả 2 BN đều là nam giới, trong độ tuổi trẻ (35 tuổi và 41 tuổi), đang làm việc và sinh hoạt bình thường (không có biểu hiện bất thường về sức khỏe).

- Kết quả giải phẫu thi thể: có dấu hiệu tử vong nhanh, không phát hiện những tổn thương đại thể hoặc vi thể của các cơ quan, mô, tổ chức.

- Kết quả điện tâm đồ: có hình ảnh điển hình của hội chứng Brugada típ 1 (trường hợp 1) và hội chứng Brugada típ 2 (trường hợp 2).

Những vấn đề gặp trên 2 BN này phù hợp với một số báo cáo của các tác giả nước ngoài nghiên cứu về đột tử tim và các gen có liên quan đến đột tử tim. Theo nghiên cứu của Hertz C.L năm 2014, tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Rigshospitalet (Copenhagen, Đan Mạch), trong 29 trường hợp đột tử tim có 12 BN (41%) bị hội chứng QT kéo dài (long QT syndrome), 9 BN (31%) bị hội chứng Brugada, 1 BN (3%) bị hội chứng QT ngắn (short QT syndrome) và 7 BN (24%) không chẩn đoán được nguyên nhân với triệu chứng và phát hiện gợi ý các bệnh lý kênh ion. Tất cả các BN đều trẻ tuổi (< 50 tuổi), được chẩn đoán chủ yếu dựa trên kết quả điện tâm đồ và các triệu chứng lâm sàng. Kết quả giải phẫu tử thi mang lại rất ít bằng chứng về nguyên nhân tử vong [7]. Đặc điểm tương tự cũng được chỉ ra tại nghiên cứu của Juan Jimenez-Jaimes và cộng sự năm 2017 [8] cùng một số nghiên cứu khác.

Để có thêm bằng chứng và sự hiểu biết về nguyên nhân đột tử trên người trẻ tuổi, nhiều nhà khoa học trên thế giới đã đặt vấn đề nghiên cứu đặc điểm một số gen như SCN5a, KCNH1, KCNH2, KCNQ1... Hiện nay, nguyên nhân của hội chứng Brugada được xác định là hậu quả của các biến đổi gen, như SCN5A (gặp từ 18-30%), RYR2, KCNQ1 và hơn 28 gen khác. Các đột biến này gây ra bất thường về cấu trúc và chức năng của các kênh ion (Na^+ , K^+ và Ca^{++}) của màng tế bào cơ tim, gây rối loạn quá trình khử cực và tái cực cơ tim, dẫn tới rối loạn nhịp tim phức tạp và ngừng tim.

Đột tử nói chung vẫn đang là vấn đề rất được quan tâm ở nhiều nước trên thế giới, nhất là ở những nước có nền y học phát triển như Hoa Kỳ, Nhật Bản, các nước Tây Âu... Vấn đề đặc biệt nghiêm trọng dựa trên một số nghiên cứu gần đây chỉ ra tỉ lệ đột tử ở người châu Á tăng rõ rệt, trong đó có Việt Nam. Mặc dù nhiều nghiên cứu tiếp cận rất sâu về cấp độ bệnh học phân tử, nhưng đột tử vẫn đang là bí ẩn chứa nhiều thách thức với các nhà khoa học.

Theo thống kê 351 trường hợp đột tử, tử vong nhanh trong quân đội, tuổi dưới 30 chiếm 26,8% (94 trường hợp), tuổi từ 31-40 chiếm 27,1% (95 trường hợp). Như vậy, trong số các trường hợp đột tử, gặp tỉ lệ cao (53,9%) là những người trẻ tuổi (≤ 40 tuổi). Thực tế là trước khi nhập ngũ, các quân nhân đều đã được khám tuyển sức khỏe và đạt tiêu chí sức khỏe tuyển quân, tuyển sinh quân sự. Hằng năm, quân nhân tiếp tục được khám sức khỏe định kì; một số đối tượng được thực hiện các xét nghiệm cơ bản như chụp X quang, điện tim, siêu âm, xét nghiệm máu... và có kết luận đánh giá tình trạng sức khỏe của y tế cơ sở. Tuy nhiên, tình trạng đột tử ở đối tượng quân nhân trẻ tuổi hằng năm vẫn xảy ra. Những trường hợp tử vong này nếu không được giải thích rõ nguyên nhân tử vong sẽ ảnh hưởng đến uy tín công tác quản lí sức khỏe quân nhân, ảnh hưởng đến công tác chính sách và công tác hậu phương quân đội.

Có thể nói đến nay, đột tử vẫn là một khoảng trống lớn trong khoa học thế giới. Sự hiểu biết một cách cặn kẽ về nguyên nhân đột tử vẫn đang tiếp tục được giới khoa học nghiên cứu. Những phát triển của khoa học công nghệ gần đây ngày càng đưa ra được nhiều bằng chứng xác đáng về nguyên nhân của đột tử. Một thành tựu đáng kể nhất chính là sự phát triển công nghệ gen, đặc biệt là công nghệ giải trình tự thế hệ mới, kết hợp với công nghệ tin-sinh học. Do vậy, cần đặt vấn đề nghiên cứu xét nghiệm ADN trong quy trình chẩn đoán và sàng lọc một số bệnh tim mạch (như hội chứng Brugada, bệnh cơ tim phì đại, hội chứng QT kéo dài...) đối với một số đối tượng có biểu hiện lâm sàng hoặc biến đổi điện tim.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu hai trường hợp quân nhân trẻ tuổi đột tử, chúng tôi thấy rằng:

- Hai trường hợp trên phù hợp với một số đặc điểm về dịch tễ của các nghiên cứu trên thế giới về đột tử do hội chứng Brugada (trẻ tuổi, triệu chứng lâm sàng không xuất hiện, không tìm thấy tổn thương thực thể tại hệ thống tim mạch), đặc biệt là có hình ảnh điện tim rất đặc hiệu của hội chứng Brugada type 1 và type 2.

- Những biến đổi trên điện tâm đồ có giá trị rất quan trọng trong việc xác định nguyên nhân đột tử do tim mạch, song không phải tất cả các bác sĩ ở tuyến cơ sở có đủ kiến thức để xác định và theo dõi để dự phòng.

- Khi xác định được những dấu hiệu nghi ngờ trên điện tâm đồ, cần tiếp tục tầm soát bằng các kĩ thuật chuyên sâu (Holter điện tim 24 giờ, nghiệm pháp chẩn đoán bằng thuốc hoặc thăm dò điện sinh lí tim, xét nghiệm ADN...).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Brugada P, Brugada J (1996), "Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report", *J Am Coll Cardiol*; 1992, 20(6), pp. 1391-6.
2. Chugh S.S, Kelly K.L, Titus J.L (2000), "Sudden cardiac death with apparently normal heart", *Circulation*; 2000, Vol 102, pp. 649-654.
3. European Society of Cardiology (2015), *Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*.
4. Juan Sieira, Pedro Brugada (2017), "The definition of the Brugada syndrome", *European Heart Journal*, 2017, 38 (40), pp. 3029-3034.
5. Li W, Yin L, Shen C et al (2018), "SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders", *Front Physiol*, 2018, 9 (1372).
6. Wilde A.A, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *European Heart Journal*; 2002, pp. 1623-1648.
7. Hertz C.L, Christiansen S.L, Ferrero-Miliani L et al (2014), *Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases*.
8. Jime'nez-Ja'imez,a, Vicente Alcalde Marti'nez, Miriam Jime'nez Fern'andez, et al (2017), *Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death Juan*. □

ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG HÔ HẤP BẰNG DAO ĐỘNG XUNG KÍ TRÊN BỆNH NHÂN CÓ RỐI LOẠN THÔNG KHÍ TẮC NGHẼN TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

BS. NGUYỄN THỊ NGỌC, ThS. TRẦN LÊ NGUYỆT MINH
ThS. NGUYỄN THỊ LÝ, PGS.TS. LÊ VĂN QUÂN
Học viện Quân y

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN MINH HẢI
(2) PGS.TS. VŨ ĐĂNG NGUYỄN

TÓM TẮT: Đánh giá chức năng hô hấp 28 bệnh nhân rối loạn thông khí tắc nghẽn, từ 7-79 tuổi, bằng kĩ thuật dao động xung kí và hô hấp kí, tại Bệnh viện Quân y 103, trong tháng 2/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân thực hiện được kĩ thuật hô hấp kí (82,14%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ bệnh nhân thực hiện được kĩ thuật IOS (100%), với $p < 0,05$. Các thông số của kĩ thuật dao động xung kí (gồm R5, R20, X5, Fres, AX) ở bệnh nhân có rối loạn thông khí tắc nghẽn đều lớn hơn so với ở bệnh nhân không có rối loạn thông khí tắc nghẽn và tăng theo mức độ bệnh (với p đều $< 0,05$). **Kết luận:** Nghiên cứu đưa ra bằng chứng về giá trị và ý nghĩa của kĩ thuật dao động xung kí trong đánh giá chức năng hô hấp trên bệnh nhân rối loạn thông khí tắc nghẽn.

Từ khóa: Dao động xung kí, rối loạn thông khí tắc nghẽn.

ABSTRACT: Assessment of respiratory function of 28 patients with airflow obstruction disorders, aged 7-79 years, by oscillometry impulse and basic respiratory technique, at Military Medical Hospital 103, in February 2020. **Results:** The percentage of patients who performed the basic respiratory technique (82.14%) was significantly lower than the rate of patients who performed the oscillometry impulse technique (100%) ($p < 0.05$). The parameters of oscillometry impulse technique (including R5, R20, X5, Fres, AX) in patients with airflow obstruction disorders are larger than in patients without airflow obstruction disorders and increase with the severity of the disease ($p < 0.05$). **Conclusion:** The study provides evidence of the value and significance of the oscillometry impulse technique in evaluating respiratory function in patients with airflow obstruction disorders.

Keywords: Impulse oscillometry, airflow obstruction disorders.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Lê Văn Quân, Email: levanquan2002@yahoo.com

Ngày nhận bài: 03/3/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Hô hấp kí là nghiệm pháp cơ bản trong chẩn đoán và phân nhóm rối loạn thông khí tắc nghẽn. Kĩ thuật viên thực hiện đo hô hấp kí phải hướng dẫn người bệnh tuân thủ đúng, đủ quy trình đo (hít thật sâu, thở thật mạnh và kéo dài). Tuy nhiên, các yêu cầu gắng sức của phương pháp này gây nhiều khó khăn cho bệnh nhân (BN) lớn tuổi, bệnh nặng, không có khả năng tư duy đầy đủ và bệnh nhi. Vì vậy, cần thiết có một kĩ thuật mới để hoàn thiện khả năng đánh giá chức năng hô hấp cho các đối tượng BN này.

Dao động xung kí (Impulse oscillometry - IOS) được xem như một kĩ thuật thay thế và bổ trợ cho hô hấp kí. Nguyên tắc của IOS là phát ra các xung với tần số từ 5-35Hz phóng vào đường dẫn khí của người đo. Sau đó, các cảm biến thu về các tín hiệu kết hợp với các thuật toán để tính toán được kháng trở, kháng lực và một số thông số khác của đường hô hấp. Do đó, BN đo bằng IOS không cần gắng sức, ít đòi hỏi người bệnh hợp tác, thời gian đo từ 30-60 giây. Hiện nay, Hội Hô hấp châu Âu (ERS)

xem đây là phương pháp thăm dò chức năng hô hấp thường quy cho trẻ em và người lớn và đã phối hợp với Hội lồng ngực Hoa Kỳ hướng dẫn về thăm dò chức năng hô hấp ở trẻ, trong đó có giới thiệu đến IOS.

Xuất phát từ những ưu điểm và tính thiết thực của IOS đối với việc đánh giá chức năng hô hấp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá chức năng hô hấp bằng phương pháp IOS trên các BN rối loạn thông khí tắc nghẽn (gồm chỉ số R5, X5, R20, Fres, AX)

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

28 BN từ 7-79 tuổi, đo chức năng hô hấp bằng phương pháp IOS và hô hấp kí tại Bệnh viện Quân y 103, trong tháng 2/2020.

Loại trừ BN đặt ống nội khí quản, mở khí quản, bất thường giải phẫu, bông vùng hàm mặt, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, rối loạn ý thức, điếc, suy hô hấp hoặc huyết động không ổn định; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

- Phương pháp đo hô hấp kị (theo quy trình của Bộ Y tế): hướng dẫn BN xử trí các tình huống và tự đánh giá trước khi đo chức năng hô hấp; thực hiện đo FVC (hít thở bình thường, hít thở gắng sức), yêu cầu BN làm thử và đo 3-8 lần. Đánh giá các thông số trong phiếu tự điền (nhập tên, tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao vào máy đo) và đánh giá sơ bộ các tiêu chuẩn của chức năng hô hấp.

- Phương pháp đo IOS: nhập tên, ngày sinh, giới tính, chiều cao, cân nặng, chủng tộc, mô đun dự đoán của BN vào máy; hướng dẫn BN tư thế ngồi đo (thẳng lưng, kẹp mũi bằng dụng cụ, hai tay giữ má, ngậm chặt ống), hít thở bình thường trong khoảng 40 giây; thực hiện đo 3 lần và chọn ra kết quả đo tốt nhất. Đánh giá kết quả đo.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm EXCEL theo tỉ lệ phần trăm và phần mềm SPSS.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu sử dụng kỹ thuật không xâm lấn, bệnh nhân được giải thích về ý nghĩa và quy trình thực hiện kỹ thuật và tự nguyện tham gia nghiên cứu; mọi số liệu nghiên cứu được bảo mật và chỉ sử dụng phục vụ mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm của BN nghiên cứu:

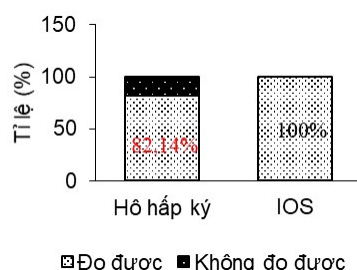
- Tuổi và giới tính:

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm	Số BN	Tỉ lệ %	p
Giới tính	Nam	20	71,43	< 0,01
	Nữ	8	28,57	
Tuổi	Dưới 15 tuổi	2	7,14	< 0,01
	Từ 15-60 tuổi	14	50,00	
	Trên 60 tuổi	12	42,86	

Tỉ lệ BN nam (71,43%) nhiều hơn BN nữ (28,57%), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Chủ yếu BN trên 15 tuổi (92,86%).

- Tỉ lệ BN đo được ở từng phương pháp:



Biểu đồ 1. Tỉ lệ BN đo được ở từng phương pháp.

Tỉ lệ BN thực hiện được kỹ thuật IOS (100%) cao hơn so với thực hiện được kỹ thuật hô hấp kị (82,14%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Các thông số trên IOS ở BN nghiên cứu.

Thông số	Rối loạn thông khí tắc nghẽn		p
	Không (n = 7)	Có (n = 21)	
R5	91,714 ± 22,860	173,714 ± 57,600	< 0,01
X5	0,084 ± 0,042	0,336 ± 0,201	< 0,01
R20	85,857 ± 22,923	114,429 ± 28,970	< 0,05
Fres	15,869 ± 5,026	26,041 ± 7,950	< 0,01
AX	0,449 ± 0,382	3,5852 ± 2,635	< 0,01

Sử dụng phương pháp thống kê student t-test cho 2 chuỗi số độc lập cho thấy, giá trị trung bình của các thông số R5, X5, R20, Fres, AX ở BN không có rối loạn thông khí tắc nghẽn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

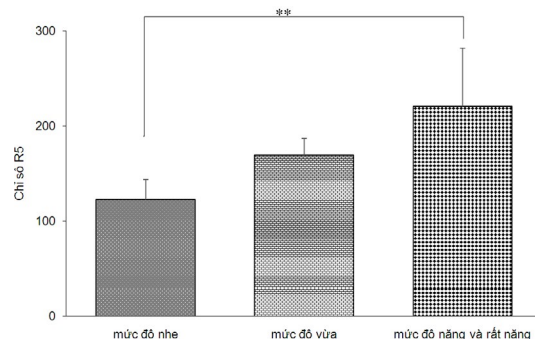
- Phân bố BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn theo mức độ (n = 21):

+ Mức độ nhẹ: 7 BN (33,33%).

+ Mức độ vừa: 6 BN (28,57%).

+ Mức độ nặng và rất nặng: 8 BN (38,10%).

- Phân tích chỉ số R5 ở các BN nghiên cứu:

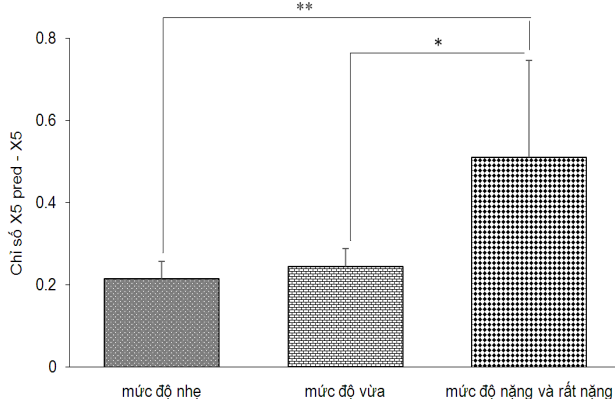


Biểu đồ 2. Thông số R5 ở BN nghiên cứu.

Giá trị trung bình của thông số R5 ở nhóm BN rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ là 123,000 ± 21,087, mức độ vừa là 169,833 ± 17,509, mức độ nặng và rất nặng là 221,000 ± 61,146. So sánh phương sai 1 nhân tố không lặp cho thấy, giá trị của thông số R5 ở nhóm BN mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị này ở nhóm BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,01$).

- Phân tích thông số X5 (X5 pred - X5) ở các BN nghiên cứu:

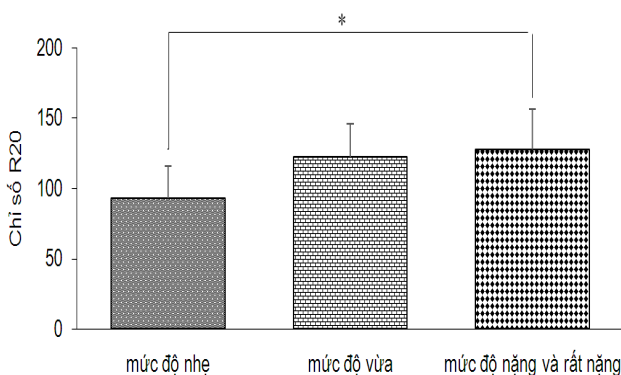
Giá trị trung bình của thông số X5 ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ là $0,214 \pm 0,043$, mức độ vừa là $0,245 \pm 0,044$, mức độ nặng và rất nặng ($n = 8$) là $0,511 \pm 0,235$. So sánh phương sai 1 nhân tố không lặp cho thấy, giá trị của thông số X5 ở BN mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị này ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,01$) và BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ vừa (Tukey test, $p < 0,05$).



Biểu đồ 3. Thông số X5 ở BN nghiên cứu.

- Phân tích thông số R20 ở BN nghiên cứu:

Giá trị trung bình của thông số R20 ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ là $92,714 \pm 23,457$, mức độ vừa là $122,333 \pm 23,269$, mức độ nặng và rất nặng là $127,500 \pm 28,621$. So sánh phương sai 1 nhân tố không lặp cho thấy, giá trị của thông số R20 ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị này ở nhóm BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,05$).

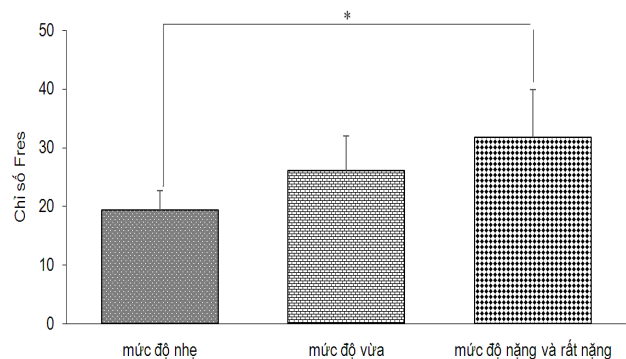


Biểu đồ 4. Thông số R20 ở BN nghiên cứu.

- Phân tích thông số Fres ở BN nghiên cứu:

Giá trị trung bình thông số Fres ở BN rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ là $19,397 \pm 3,247$, mức độ vừa là $26,108 \pm 5,827$, mức độ nặng và rất nặng là $31,805 \pm 8,073$. So sánh phương sai 1 nhân tố không lặp cho thấy, giá trị của thông số

Fres ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giá trị này ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,05$).

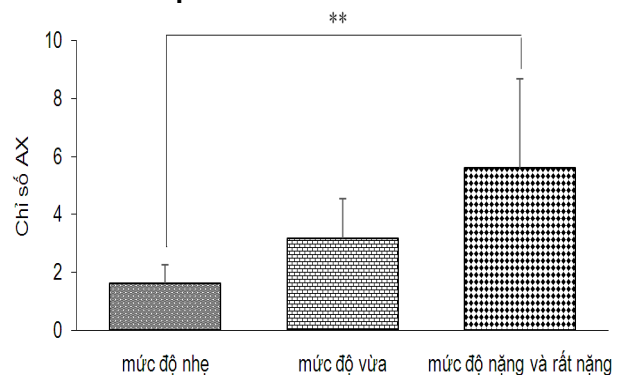


Biểu đồ 5. Thông số Fres ở BN nghiên cứu.

- Phân tích chỉ số AX ở các BN nghiên cứu:

Giá trị trung bình của thông số AX ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ là $1,623 \pm 0,649$, mức độ vừa là $3,173 \pm 1,377$, mức độ nặng và rất nặng là $5,611 \pm 3,073$. So sánh phương sai 1 nhân tố không lặp cho thấy, giá trị của thông số Fres ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,01$).

4. BÀN LUẬN.



Biểu đồ 6. Thông số AX ở BN nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành đo chức năng hô hấp bằng kĩ thuật IOS và phân tích ý nghĩa của các thông số R5, X5, R20, Fres, AX trong hội chứng rối loạn thông khí tắc nghẽn. Hiện nay, chưa có các nghiên cứu đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn thông khí tắc nghẽn trên IOS ở người Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành phân tích sự thay đổi các thông số của IOS dựa trên đánh giá rối loạn thông khí tắc nghẽn trên hô hấp kí. Từ đó, tìm ra các thông số của IOS có liên quan chặt chẽ đến rối loạn thông khí tắc nghẽn. Để tiến hành nghiên cứu, chúng tôi đo hô hấp kí cho đối tượng nghi ngờ có rối loạn thông khí tắc nghẽn. Chúng tôi chia đối tượng nghiên cứu thành các nhóm có

hoặc không có rối loạn thông khí tắc nghẽn; các nhóm có mức độ rối loạn thông khí tắc nghẽn khác nhau (nhẹ, vừa, nặng và rất nặng; số lượng BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng không nhiều, nên gộp hai đối tượng này vào một nhóm).

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa số BN là nam giới (71,43%), từ 16-60 tuổi (50,0%). Điều này là phù hợp, do nam giới có các yếu tố nguy cơ mắc các bệnh có rối loạn thông khí tắc nghẽn, như hút thuốc lá, làm việc trong môi trường ô nhiễm, độc hại...; độ tuổi từ 16-60 tuổi có khả năng gắng sức khi đo bằng hô hấp kí hơn so với trẻ em (dưới 16 tuổi) và người cao tuổi (trên 60 tuổi). Các thông số về kháng lực và trở kháng đường dẫn khí (R5, X5 pred - X5, R20, Fres, AX) ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn đều lớn hơn so với BN không có rối loạn thông khí tắc nghẽn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$ và $p < 0,001$. Các thông số này tăng lên theo mức độ bệnh (nhẹ, vừa, nặng và rất nặng). Nghiên cứu chỉ ra, thông số R5, X5, R20, Fres, AX ở BN rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở BN rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ nhẹ (Tukey test, $p < 0,01$).

82,14% BN đo được chức năng hô hấp bằng kĩ thuật hô hấp kí (do yêu cầu phải gắng sức khi đo), 100% BN đo được chức năng hô hấp bằng kĩ thuật IOS; phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Theo Trần Xuân Tấn và cộng sự (năm 2014), thông số R5 tăng trên BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn so với BN không có rối loạn thông khí tắc nghẽn [1]. Theo Zhonghui Liu và cộng sự (năm 2017), các thông số R5, X5, R20, Fres tăng đáng kể giữa nhóm BN COPD và nhóm bình thường [2]. Hô hấp kí là một phương pháp đánh giá rối loạn thông khí tắc nghẽn và mức độ rối loạn thông khí tắc nghẽn. Tuy nhiên, đối với người cao tuổi, trẻ em, đối tượng không gắng sức được thì khó thực hiện được kĩ thuật này một cách đúng tiêu chuẩn. Dao động xung kí giải quyết được vấn đề này do không đòi hỏi gắng sức. Vì vậy, kĩ thuật IOS có thể bổ trợ hoặc thay thế cho hô hấp kí trong chẩn đoán một số bệnh về hô hấp, nhất là chẩn đoán rối loạn thông khí tắc nghẽn đối với những BN không có khả năng gắng sức.

Trong nghiên cứu này, cỡ mẫu không lớn, nhất là đối tượng BN mức độ nặng và rất nặng. Vì vậy, trong thời gian tới chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu thêm để có những kết luận khách quan hơn.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 28 BN từ 7-79 tuổi, đo chức năng hô hấp bằng kĩ thuật IOS và hô hấp kí tại Bệnh viện Quân y 103 trong tháng 2/2020, kết luận:

- Đa số BN là nam giới (71,43%), từ 16-60 tuổi (50,0%).

- Các thông số về kháng lực và trở kháng đường dẫn khí (R5, X5, R20, Fres, AX) ở BN có rối loạn thông khí tắc nghẽn đều lớn hơn so với BN không có rối loạn thông khí tắc nghẽn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$ và $p < 0,001$; các thông số này tăng lên theo mức độ bệnh (nhẹ, vừa, nặng và rất nặng).

- 82,14% BN đo được chức năng hô hấp bằng kĩ thuật hô hấp kí (do yêu cầu phải gắng sức khi đo), 100% BN đo được chức năng hô hấp bằng kĩ thuật IOS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Trần Xuân Tấn, Võ Văn Tới, Trương Quang Đăng Khoa và CS (2014), "Phân tích dữ liệu dao động xung kí của BN bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Trung tâm Chăm sóc sức khỏe cộng đồng thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 18, phụ bản số 1.
2. Zhonghui Liu, Lianjun Lin, Xinmin Liu (2017), "Clinical application value of impulse oscillometry in geriatric patients with COPD", *International Journal of COPD*, 12: 897-905. □

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU KẾT QUẢ PHẪU THUẬT MỞ CẮT TOÀN BỘ...

(Tiếp theo trang 19)

2. Nguyễn Văn Hiếu (2015), *Ung thư đại tràng*, Trong: Ung thư học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y et al (2018), "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer", *Int J Clin Oncol*, 23 (1), 1-34.
4. Hohenberger W, Weber K, Matzel K et al (2009), "Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation - technical notes and outcome", *Colorectal Dis*, 11(4), 354-364.
5. Hemminki, Kari, Santi, Irene, Weires, Marianne, et al. (2010). Tumor location and patient characteristics of colon and rectal adenocarcinomas in relation to survival and TNM classes. *BMC Cancer*, 10, 688-688.
6. Kang J, Kim I, Kang S.I et al (2014), "Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision", *Surg Endosc*, 28(9), 2747-2751. □

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ PHỤC HỒI CHỨC NĂNG HAI CA BỆNH LIỆT TỬ CHI DO LAO DỤC TỦY SỐNG

TS. NGUYỄN VĂN TUẤN,
ThS. HÒA TẠ QUANG HÙNG, ThS. THÁI ANH TUẤN,
KTV. LÊ VĂN VIỄN, ĐD. TRẦN ĐẠI TUẾ,
BSCKII. LÊ THỊ KIỀU HOA - Bệnh viện Quân y 103
BS. NGUYỄN NGỌC PHƯƠNG TRANG - Học viện Quân y
Thẩm định khoa học: (1) PGS.TS. HÀ HOÀNG KIÊM
(2) TS. NGUYỄN LÂM

TÓM TẮT: Lao màng não kết hợp lao dục tủy sống là một bệnh rất hiếm gặp. Tổn thương tủy sống có thể do xâm nhiễm vi khuẩn lao trực tiếp, có thể do cơ chế tự miễn dịch. Bệnh cảnh lâm sàng thường nặng, phức tạp, khó phát hiện được tổn thương viêm dục tủy sống do lao. Hai ca lâm sàng chúng tôi gặp là nam giới, mắc bệnh thời điểm 20 tuổi và 21 tuổi, liệt tứ chi (2 chân liệt hoàn toàn), có hội chứng màng não giai đoạn cấp. Chẩn đoán điều trị sớm lao màng não, dùng phác đồ IIIA, kết hợp corticoid liều 2 mg/kg giai đoạn cấp; kết quả phục hồi chức năng thần kinh rất kém. Hai ca bệnh đều có chẩn đoán tổn thương kết hợp viêm dục tủy sống do lao vào giai đoạn muộn. Điều trị phục hồi chức năng giúp phòng tránh các biến chứng loét, cải thiện chức năng tứ chi và cải thiện tốt các rối loạn thần kinh thực vật nặng.

Từ khóa: Viêm tủy ngang, lao màng não, phục hồi chức năng.

ABSTRACT: Tuberculosis associated with longitudinally extensive transverse myelitis is a very rare disease, the mechanism of spinal tuberculosis damage may be due to the direct infection of tuberculosis bacteria, possibly by autoimmune mechanism. Clinical situation which are severe and complicated, are difficult to detect longitudinally extensive transverse myelitis due to tuberculosis. Both 2 clinical cases which were male, infected as 20 and 21 year-old, had quadriplegic and meningeal syndrome in acute stage. Early diagnosis and treatment of tuberculous meningitis, which were treated IIIA regimen, corticoid combination dose of 2 mg/kg of acute phase, resulting in very poor neurological rehabilitation. However, two late diagnosed cases had associated lesions along the spinal cord infection due to tuberculosis. Recover function which helped prevent ulcer complications, improved quadratic function and treated well severe autonomic nervous system disorders.

Keywords: Transverse myelitis, tuberculous meningitis, rehabilitation.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Văn Tuấn, Email: bstuanvqy103@yahoo.com

Ngày nhận bài: 10/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tổn thương hệ thần kinh trung ương do lao có bệnh cảnh lâm sàng rất nặng nề, được ghi nhận từ 5-10% các trường hợp mắc lao ngoài phổi và chiếm khoảng 1% trong tất cả các trường hợp mắc lao [2], [4]. Theo phân loại của Ravindra K.G (1999), lao hệ thần kinh trung ương gồm lao nội sọ và lao màng não, lao não, lao mạch máu và áp xe não, lao tủy sống (chứng liệt do phá hủy cột sống của Pott, bệnh lao cột sống không xâm lấn và viêm màng não cột sống do lao - Spinal meningitis) [2]. Viêm tủy ngang kéo dài được đặc trưng bởi các tổn thương viêm tiếp giáp của tủy sống kéo dài đến trên ba đoạn đốt sống. Nguyên nhân của viêm tủy ngang hay gặp hơn là viêm tủy thị thần kinh, nhiễm trùng, viêm não lan tỏa cấp tính và các bệnh tự miễn. Viêm tủy ngang do vi khuẩn gây bệnh lao *Mycobacterium* là nguyên nhân rất hiếm gặp [2], [3].

Trong những năm gần đây, trên thế giới ngày càng có nhiều công bố về ca bệnh lao phổi bị các triệu chứng viêm tủy ngang. Qua đó, cho thấy mối liên hệ tiềm năng giữa nhiễm trùng lao và viêm dục tủy ngang. Việt Nam là nước có tỉ lệ người mắc lao cao, với gần 126.000 ca mắc lao được phát hiện năm 2018 [1]. Tuy nhiên, chưa có số liệu cụ thể về tỉ lệ lao hệ thần kinh trung ương, đặc biệt chưa có báo cáo về viêm tủy ngang do trực khuẩn lao được công bố.

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo hai trường hợp bệnh nhân (BN) chẩn đoán và điều trị lao màng não, kết hợp viêm tủy ngang kéo dài do vi khuẩn lao, đồng thời đưa ra nhận xét về quá trình điều trị và phục hồi chức năng.

2. HAI TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG.

Ca bệnh thứ nhất: BN nam, 23 tuổi.

Bệnh khởi phát bệnh đột ngột từ giữa năm 2018, biểu hiện sốt nhẹ về chiều, sau đó sốt cao,

kèm theo liệt tứ chi, đại tiểu tiện khó khăn. Sau đó bệnh nhân rối loạn ý thức, đau đầu nhiều và nôn.

Tháng 6/2018, BN nhập Khoa Lao và bệnh phổi, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, được khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào và sinh hóa dịch não tủy, nuôi cấy BK ở môi trường lỏng, xét nghiệm AFB, PCR và Xpert MTB/RIF lao dịch não tủy. BN có chẩn đoán xác định viêm màng não do lao; được điều trị theo phác đồ IIIA 2RHZE/ 10RHE của Bộ Y tế (Isoniazid = H, Rifampicin = R, Pyrazinamid = Z, Streptomycin = S, Ethambutol = E). Giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng (dùng RHZE kết hợp tiêm Streptomycin và corticosteroid liều 2 mg/kg cân nặng, giảm dần trong tháng đầu tiên); giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng (dùng 3 thuốc RHE). Quá trình điều trị lao theo phác đồ, đúng thời gian, tri giác người bệnh trở lại bình thường, hết sốt, thể trạng tốt lên và khỏi lao.

Sau một năm điều trị thuốc lao theo phác đồ, nhiều triệu chứng thần kinh nặng không hồi phục. BN vẫn liệt hoàn toàn 2 chân với sức cơ liệt độ 0/5 và liệt 2 tay độ 2/5; mất cảm giác nông và cảm giác sâu từ bờ xương đòn xuống cả thân người, hai chân và hai tay. Đồng thời, rối loạn tăng tiết mồ hôi nhiều từ xương đòn xuống 2 tay và toàn thân, mồ hôi hay ra tự nhiên rất nhiều lần trong ngày; đại tiện thường táo bón và tiểu tiện không tự chủ. BN không có khả năng tự vận động và di chuyển, không thể tự ngồi dậy, không thể ngồi độc lập, không thể tự làm vệ sinh cá nhân như tắm rửa, đánh răng và không thể tự ăn uống.

Tháng 10/2019, BN vào Khoa Phục hồi chức năng, Bệnh viện Quân y 103. Tại đây, BN được thăm khám định khu lâm sàng và xác định chẩn đoán liệt tứ chi do tổn thương tủy cổ ở người lao màng não. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu trong giới hạn bình thường. Chụp X quang phổi thẳng - nghiêng thấy nhu mô phổi bình thường; X quang cột sống thấy hình thể cột sống cổ, ngực và cột sống thắt lưng bình thường, không có lún hoặc xẹp đốt sống. Trên phim cộng hưởng từ (MRI) cột sống cổ - ngực (chụp sau 20 tuần bị bệnh), thấy từ vùng cầu não xuống toàn bộ tủy sống có hình ảnh tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2 và Flair, nhu mô tủy không đồng nhất, viền tủy không rõ nét, đoạn tủy D10-D11 tăng khẩu kính, bờ viền khá rõ, tăng nhiều tín hiệu trên T2 và ngấm thuốc đối quang từ.

Hội chẩn liên khoa xác định BN liệt tứ chi, 2 chân dưới liệt cứng hoàn toàn, 2 tay liệt mức độ nặng (độ 2/5), rối loạn tăng tiết mồ hôi nhiều, rối loạn cơ vòng. BN không tự di chuyển và không tự chăm sóc được bản thân, phải cần sự giúp đỡ hoàn toàn ở người khác. BN dùng đủ 12 tháng thuốc chống lao theo phác đồ IIIA (đã khỏi lao).

Về điều trị, BN được tập vận động thụ động và chủ động, chú trọng cải thiện chức năng 2 tay và tư thế ngồi; điện xung điều chỉnh rối loạn thần kinh thực vật, chiếu đèn hồng ngoại để tăng tuần hoàn vùng lưng - mông và lật giở tư thế để phòng chống loét; bảo đảm dinh dưỡng phù hợp.

Sau 2 tháng điều trị phục hồi chức năng theo kế hoạch, sức cơ 2 tay cải thiện rõ rệt (còn liệt độ 4/5), chức năng bàn tay cải thiện, BN đã điều khiển được xe lăn, tự ngồi dậy được, ngồi vững vàng trên xe lăn, tự làm được một số hoạt động sinh hoạt và vệ sinh cá nhân; hết rối loạn tiết mồ hôi, cải thiện rối loạn cơ vòng, thể trạng và tinh thần chung tốt hơn. Như vậy, BN đã đạt được mục tiêu điều trị là cải thiện sức cơ và chức năng 2 tay, hết các biểu hiện rối loạn tăng tiết mồ hôi.

Ca bệnh thứ hai: BN nam, 20 tuổi.

BN có tiền sử khỏe mạnh, biểu hiện bệnh từ tháng 6/2019 với các triệu chứng sốt về chiều, sau vài ngày đau đầu nhiều, nôn, liệt 2 chân, rối loạn ý thức, đại tiểu tiện không tự chủ. BN vào Bệnh viện Bạch Mai và chuyển sang Bệnh viện Phổi Trung ương, tháng 6/2019; khám lâm sàng có hội chứng màng não, liệt 2 chi dưới độ 0/5, liệt 2 tay độ 3/5, rối loạn cơ vòng, rối loạn cảm giác toàn thân; xét nghiệm tế bào và sinh hóa dịch não tủy; nuôi cấy BK ở môi trường lỏng, xét nghiệm AFB, PCR và Xpert MTB/RIF lao dịch não tủy tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Phổi Trung ương; chẩn đoán xác định lao kê và lao não màng não. BN được điều trị theo phác đồ IIIA 2RHZE/10RHE của Bộ Y tế; giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng (dùng RHZE kết hợp tiêm Streptomycin và corticosteroid liều 2 mg/kg cân nặng, giảm dần trong tháng đầu tiên), sau đó duy trì 3 thuốc kháng lao RHE; tình trạng lâm sàng chung tốt lên, hết sốt, các xét nghiệm BK tháng thứ 3 âm tính, công thức máu và sinh hóa máu thường quy trở về bình thường.

Tháng 9/2019, BN vào Khoa Phục hồi chức năng, Bệnh viện Quân y 103 điều trị trong tình trạng ý thức tỉnh, trí nhớ bình thường, đại tiểu tiện không tự chủ, tăng tiết mồ hôi nhiều toàn thân, thể trạng suy mòn, gầy yếu và loét vùng cùi cụt 6 x 4 cm sâu xuống cơ. Sức cơ tay 3/5, sức cơ chân 0/5; giảm cảm giác nông, cảm giác sâu 2 tay, giảm cảm giác nông, sâu từ dưới bờ sườn xuống 2 chân, giảm trương lực cơ toàn thân. Chức năng di chuyển và vận động ảnh hưởng, có khả năng tự ngồi dậy độc lập và di chuyển từ giường ra xe lăn; có thể tự làm vệ sinh cá nhân như tắm rửa, đánh răng, có thể tự ăn uống, chăm sóc bản thân; không có khả năng làm việc nhà và tham gia các hoạt động sinh hoạt bình thường. Thang điểm đánh giá chỉ số KATZ = 3 điểm.

Khám lâm sàng thần kinh, hội chẩn liên khoa xác định BN có tổn thương tủy ngực đoạn D7-D8.

Chụp MRI cột sống ngực có hình ảnh toàn bộ tủy ngực tăng tín hiệu nhẹ trên T2 và Flair, khâu kính tủy tăng nhẹ, dọc thân tủy mờ không rõ nét, tín hiệu tủy không đều, không thấy ổ khu trú; kết luận hình ảnh viêm tủy ngực lan tỏa không đặc hiệu. BN vẫn duy trì thuốc chống lao giai đoạn ổn định của Bệnh viện Lao Trung ương, tăng cường nuôi dưỡng và các thuốc nâng đỡ thể trạng.

BN được tập vận động toàn thân, chú trọng tập vận động trị liệu 2 chi dưới, hoạt động trị liệu 2 tay; điện xung điều chỉnh rối loạn thần kinh thực vật; lật gờ tư thế, chiếu đèn hồng ngoại vùng lưng và vết loét, thay băng chăm sóc vết loét. Sau 30 ngày kết hợp vật lý trị liệu, thể trạng BN tốt lên, ăn uống tốt hơn, vết loét thu hẹp còn 2 cm, tổ chức hạt mọc tốt; sức cơ và chức năng chi trên gần như bình thường, tự di chuyển và điều khiển bằng xe lăn; 2 chi dưới không cải thiện liệt, nhưng cơ nở hơn, đặc biệt giải quyết được tình trạng ra mồ hôi đầm đìa từ thắt lưng xuống 2 chân.

3. BÀN LUẬN.

Theo Tổ chức Y tế thế giới (2011), trong số ước tính 8,7 triệu ca mắc lao hằng năm trên toàn cầu, lao thần kinh chiếm 1%. Lao cột sống biểu hiện các tổn thương khác nhau, viêm cột sống do lao là phổ biến nhất (60%), tiếp theo là viêm màng cứng (20%), viêm màng não (12%) và tổn thương tủy sống (8%). Lao màng não là dạng phổ biến nhất của tổn thương nội sọ. Lâm sàng của lao tủy sống giống với u tủy sống. Viêm tủy do lao là tương đối hiếm gặp, cơ chế bệnh sinh khác thường, có thể do nhiễm khuẩn lao hoặc do tự miễn dịch [10].

Hai ca bệnh nêu trên có điểm chung đều là nam giới, tuổi phát bệnh trẻ (20 và 21 tuổi), tiền sử khỏe mạnh; diễn biến khá cấp tính với sốt, đau đầu, rối loạn ý thức, liệt 2 chân hoàn toàn, liệt nhẹ 2 tay; khác nhau là ca bệnh thứ hai có lao phổi thể lao kê, diễn biến cấp tính và nặng nề hơn; ca bệnh thứ nhất sau 8 tháng liệt 2 tay nặng hơn. Như vậy, cả 2 BN đều được chẩn đoán chính xác và điều trị lao màng não theo phác đồ chống lao 4 thuốc, có dùng corticoid liều 2 mg/kg. Mặt khác, ở giai đoạn đầu, cả 2 BN phát hiện lao màng não, nhưng chưa phát hiện kịp thời có kết hợp tổn thương tủy sống. Sau điều trị 18 tháng (ca thứ nhất) và 5 tháng (ca thứ hai), cả 2 đều ổn định toàn thân, kiểm soát tốt bệnh lao, ý thức tỉnh. Tuy nhiên, 2 BN không có dấu hiệu phục hồi liệt chi dưới (liệt độ 0/5), 2 chi trên phục hồi chậm, không thể tự di chuyển, phải được hỗ trợ bằng xe lăn.

Bộ Y tế Việt Nam đã ban hành phác đồ điều trị các thể lao (năm 2015), trong đó thể lao màng não là phác đồ IIIA 2RHZE/10RHE, giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng (dùng RHZE), giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng (dùng RHE); phác đồ IIIB 2RHZE/10RH, giai đoạn tấn công kéo dài 2 tháng

(dùng HRZE hằng ngày), giai đoạn duy trì kéo dài 10 tháng (dùng RH hằng ngày). Cả 2 phác đồ đều sử dụng corticosteroid liều 2 mg/kg cân nặng và giảm dần trong tháng đầu tiên, đồng thời tiêm Streptomycin.

Theo Kiran K.R và cộng sự (2020), BN nam giới 16 tuổi người Ấn Độ, phát hiện bệnh sau 3 tuần với liệt 2 chân độ 3/5; phim MRI cột sống cho thấy tổn thương dạng viêm, phù tủy nhẹ từ C7 đến D7. BN được chẩn đoán xác định lao phổi kết hợp viêm tủy ngang kéo dài. Điều trị lao theo phác đồ 4 thuốc (HRZE), kết hợp Solumedrol truyền tĩnh mạch 1 g/ngày trong 3 ngày, duy trì uống prednisolone 1 mg/kg/ngày trong 6 tuần. Sau 1 tháng, lao phổi được kiểm soát, liệt chân đỡ nhiều và phục hồi hoàn toàn sau 3 tháng cả trên lâm sàng và hình ảnh MRI cột sống [10].

Theo Yu Zhang và cộng sự (2018, Bệnh viện Đại học Jilin, Changchun, Trung Quốc), ca bệnh thứ nhất là 1 phụ nữ 20 tuổi, tiền sử lao phổi, liệt 2 chân độ 3/5, tê và đau ở chân, tay. Hình ảnh MRI tủy sống cổ và sống ngực có tổn thương tăng tín hiệu trên T2 và Flair kéo dài từ C3 đến T8. Chẩn đoán viêm tủy thị thần kinh do lao; điều trị với methylprednisolone 500 mg/3 ngày, duy trì nửa liều trong 3 ngày tiếp theo. Kết quả lâm sàng tốt, hết liệt, thang điểm đánh giá mức độ tàn phế (The expanded disability status scale - EDSS) cải thiện (giảm từ 6,5 còn 0 điểm) sau 12 tháng, phim MRI cột sống tủy thấy giảm tổn thương có ý nghĩa [8]. Ca bệnh thứ hai là nữ giới, 21 tuổi, tiền sử lao phổi không được điều trị, bị tê từ ngực xuống 2 chân, liệt 2 chân độ 4/5 MRC. Hình ảnh MRI tủy sống cổ và sống ngực cho thấy tín hiệu tăng âm lan tỏa kéo dài từ C3 đến T11 trên xung T2, Flair và tín hiệu giảm âm trên hình ảnh T1W. Sau 3 tháng điều trị thuốc chống lao kết hợp liệu pháp corticoid, BN hết liệt, điểm EDSS giảm từ 4,5 xuống 0 điểm [8].

Các ca bệnh được mô tả trên thế giới có điểm chung với 2 ca bệnh trong nghiên cứu này. Đó là tuổi trẻ (< 30 tuổi), liệt 2 chi dưới, có tổn thương dạng viêm tủy kéo dài trên phim MRI cột sống. Tuy nhiên, 2 ca bệnh của chúng tôi có bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn; đều có liệt cả 2 tay, viêm màng não và viêm não (rối loạn ý thức, hội chứng màng não); tổn thương lan tỏa hệ thần kinh trung ương từ màng não xuống tủy sống; ca thứ nhất không thấy tổn thương phổi, ca thứ hai có lao kê ở phổi. Kết quả điều trị 2 BN của chúng tôi khỏi bệnh lao, nhưng triệu chứng thần kinh khu trú (liệt tứ chi) ít cải thiện (đặc biệt là chi dưới), BN liệt hoàn toàn 2 chân, rối loạn thần kinh thực vật nặng và rối loạn cơ vòng. Các ca bệnh trên thế giới công bố có sự phục hồi thần kinh tốt hơn, có thể do không tổn thương màng não kết hợp, được chẩn đoán và điều trị sớm hơn [4], [6], [7], [9], [10]. BN rối loạn ý thức giai đoạn đầu, có thể là lí do khiến thầy thuốc

khó phát hiện tổn thương tủy sống kết hợp do lao. Mặt khác, ở Việt Nam, thường phát hiện hạ liệt do lao thân đốt sống phá hủy gây chèn ép tủy, chưa có thông báo hoặc nghiên cứu nào về viêm tủy ngang kéo dài do lao. Đây có thể là lí do khiến các bác sĩ chuyên khoa lao - phổi bỏ sót các tổn thương thần kinh khu trú như viêm tủy ngang ở nghiên cứu này. Mặt khác, ca bệnh thứ nhất chưa được quan tâm phục hồi chức năng sớm, nên 2 chi trên yếu và không tự vận động, chăm sóc tối thiểu bản thân được. Ca bệnh thứ 2 được kết hợp điều trị phục hồi chức năng sớm hơn, nên có kết quả chuyển biến tích cực về thể trạng chung và chức năng chi thể.

4. KẾT LUẬN.

Lao màng não kết hợp lao dọc tủy sống là bệnh lí rất hiếm gặp, cơ chế tổn thương lao tủy sống có thể do xâm nhiễm vi khuẩn lao trực tiếp, có thể do cơ chế tự miễn dịch. Bệnh cảnh lâm sàng thường nặng, phức tạp, khó phát hiện tổn thương viêm dọc tủy sống do lao. Điều trị thuốc kháng lao kết hợp corticoid giai đoạn cấp, nếu dùng liều 2 mg/kg thì kết quả phục hồi chức năng thần kinh rất kém, cần cân nhắc dùng corticoid như điều trị bệnh tự miễn dịch. Kết hợp điều trị phục hồi chức năng sớm có vai trò đặc biệt quan trọng, vừa giúp phòng tránh biến chứng, vừa giúp cải thiện các chức năng thần kinh.

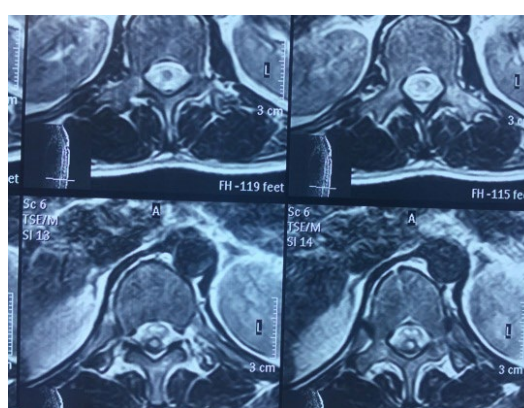
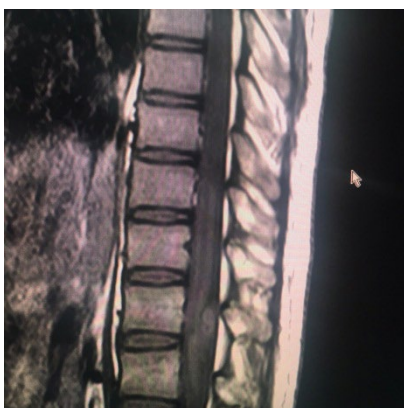
Từ 2 ca bệnh này và tham khảo y văn cùng các ca bệnh đã được thông báo, chúng tôi đề xuất một số lưu ý trong chẩn đoán và điều trị:

- Trên BN lao có liệt 2 chi dưới hoặc liệt tứ chi, cần kiểm tra kĩ khả năng viêm tủy ngang kết hợp do lao.
- Điều trị giai đoạn cấp viêm tủy ngang kết hợp do lao nên hội chẩn và tham khảo chuyên gia về phác đồ bệnh tự miễn dịch với corticoid, liều 20 mg/kg trong 3-5 ngày đầu.
- Nên kết hợp điều trị phục hồi chức năng sớm, bao gồm bảo đảm đủ dinh dưỡng, phòng chống loét, tập vận động và hoạt động trị liệu tứ chi; điện

xung vùng cột sống và chi dưới có thể là giải pháp giúp cải thiện tình trạng rối loạn thần kinh thực vật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng lao*, Ban hành kèm theo Quyết định số 4263 /QĐ-BYT ngày 13/10/2015.
2. Cherian A, Thomas S.V (2011), "Central nervous system tuberculosis", *Afr Health Sci.*, 2011 Mar, 11(1): 116-127.
3. Helen Nightingale, Jonathan Witherick, Alastair Wilkins (2011), "Diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis", *BMJ Case Rep.*, 2011.
4. Tobin W.O, Weinshenker B.G, Lucchinetti C.F (2014), "Longitudinally extensive transverse myelitis", *Curr Opin Neurol.*, 2014 Jun; 27(3): 279-89.
5. Vasa M, Ohikhuare C, Brickner L (2009), "Primary sternal tuberculosis osteomyelitis: A case report and discussion", *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2009 Winter; 20(4): 181-4.
6. Sahu SK, et al. (2014), "Longitudinal extensive transverse myelitis due to tuberculosis: a report of four case", *J Postgrad Med.*, 2014 Oct-Dec; 60(4): 409-12.
7. Jain R.S, Kumar S, Tejwani S (2015), "A rare association of tuberculous longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) with brain tuberculoma", *Springerplus*, 2015 Sep 4; 4:476.
8. Yu Zhang, et al (2018), "Longitudinally extensive transverse myelitis with pulmonary tuberculosis, Two case reports", *Medicine (Baltimore)*, 2018 Jan; 97(3): e9676.
9. Alberto Ortega Rosales et al (2019), *A rare neurological complication of tuberculosis: Transverse myelitis*, Published online, 2019 May 24.
10. Kiran Kumar Ramineni, Ravi Kanth Jakkani, Swamy B.V.G, Sravan Kumar M (2020), "Pulmonary Tuberculosis with Longitudinally Extensive Transverse Myelitis", *J Neurosci Rural Pract.*, 2020 Jan; 11 (1): 178-182. □



Hình ảnh tăng tín hiệu trên T2 và Flair; giảm tín hiệu T1 lan tỏa không thuần nhất dọc tủy cổ đến phình thất lưng; D10-D11 có khối tăng tín hiệu rõ nét, kích thước 28 x 34 mm ngấm thuốc đối quang từ (BN thứ nhất).

TRIỆU CHỨNG NGOÀI VẬN ĐỘNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG CHẤT TRẮNG TRÊN MRI Ở 65 BỆNH NHÂN PARKINSON

BSCKI. NGUYỄN ĐÌNH CƯƠNG - Bệnh viện Quân y 4/QK4

TS. NGUYỄN ĐỨC THUẬN - Bệnh viện Quân y 103

ThS. DƯƠNG THANH HẢI - Cục Quân y

Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. PHAN VIỆT NGÀ

(2) PGS.TS. NHỮ ĐÌNH SƠN

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang các triệu chứng ngoài vận động và mối liên quan với mức độ tổn thương chất trắng trên hình ảnh MRI ở 65 bệnh nhân bệnh Parkinson, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 6/2019-3/2020.

Kết quả: Bệnh nhân từ 27-86 tuổi, trung bình $63,15 \pm 11,23$ tuổi; tỉ lệ bệnh nhân nam/nữ = 2,25/1. Tỉ lệ bệnh nhân có triệu chứng ngoài vận động, gồm rối loạn trầm cảm (53,85%), suy giảm nhận thức (30,77%); rối loạn thần kinh thực vật (93,85%), đau (95,38%). Trên MRI, 56,92% bệnh nhân có hình ảnh tổn thương chất trắng Fazekas 1 và 43,08% bệnh nhân có tổn thương chất trắng Fazekas 2. Tỉ lệ rối loạn trầm cảm, suy giảm nhận thức (mức độ vừa, mức độ nặng), hoang tưởng, ảo giác ở bệnh nhân tổn thương chất trắng Fazekas 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở bệnh nhân tổn thương chất trắng Fazekas 1 ($p < 0,05$).

Từ khóa: Triệu chứng ngoài vận động, tổn thương chất trắng, bệnh Parkinson.

ABSTRACT: To conduct the cross-sectional research about non-motor symptoms and relationship with level of white matter lesions on MRI imaging in 65 patients with Parkinson disease, treated at 103 Military Hospital, from 6/2019 to 3/2020.

Results: Patients's years from 27 to 86, means $63,15 \pm 11,23$ years, proportion of female/male: 2.25/1. Most of patients with non-motor symptoms: depression (53.85%), cognitive impairment (30.77%), autonomic nervous system disorders (93.85%), pain (95.38%), On MRI imaging, 56.92% patients have white matter lesions with Fazekas 1 and 43.08% patients have white matter lesions with Fazekas 2. Proportion of moderate and severe depression, moderate and severe cognitive impairment, delusion, hallucination in patients with Fazekas 2 are statistically significant higher than in patients with Fazekas 1 ($p < 0.05$).

Keywords: Non-motor symptoms, white matter lesions, Parkinson disease.

Chịu trách nhiệm nội dung: BSCKI. Nguyễn Đình Cường, Email: bacsycuongbenhvienquany4@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/02/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Parkinson là bệnh lí thoái hóa của hệ thần kinh trung ương, đặc trưng bởi quá trình thoái hóa các neuron dopaminergic thể vân - liềm đen, gây mất cân bằng về sinh hóa và chức năng hệ thống ngoại tháp. Đến nay, nguyên nhân gây bệnh còn chưa được làm rõ.

Triệu chứng lâm sàng điển hình của bệnh Parkinson là run, cứng đờ, giảm động. Gần đây, các triệu chứng rối loạn ngoài vận động như đau, dị cảm, rối loạn giấc ngủ, rối loạn tiêu hóa, hạ huyết áp tư thế đứng, trầm cảm, lo âu... trong bệnh lí Parkinson cũng được nhiều tác giả quan tâm. Các triệu chứng rối loạn ngoài vận động không góp phần chẩn đoán bệnh, nhưng ảnh hưởng đến bằng lâm sàng và chất lượng cuộc sống người bệnh; có ý nghĩa trong việc điều trị và tiên lượng bệnh.

Nghiên cứu hình ảnh MRI sọ não trên bệnh nhân (BN) Parkinson, thấy tổn thương chất trắng là triệu chứng xuất hiện thường xuyên. Các nghiên cứu trên thế giới cũng thấy rằng, tổn thương chất trắng có ảnh hưởng đến các triệu chứng ngoài vận động ở BN Parkinson.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm khảo sát các triệu chứng ngoài vận động trên BN Parkinson và mối liên quan với mức độ tổn thương chất trắng trên hình ảnh MRI ở các BN này.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

65 BN chẩn đoán xác định bệnh Parkinson, điều trị tại Khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 6/2019 đến tháng 3/2020.

Loại trừ BN tai biến mạch máu não nhiều đợt

kèm các triệu chứng giống Parkinson; BN chấn thương sọ não; BN có tiền sử viêm não; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

- Phương pháp tiến hành nghiên cứu: BN vào viện được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm lâm sàng chẩn đoán bệnh Parkinson. Chụp MRI sọ não, đánh giá mức độ tổn thương chất trắng. Đánh giá các triệu chứng ngoài vận động và tìm mối liên quan giữa tổn thương chất trắng và các rối loạn ngoài vận động ở BN Parkinson.

- Tiêu chuẩn dừng trong nghiên cứu:

+ Chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn IP - MDS 2015.

+ Đánh giá hình ảnh tổn thương chất trắng (tình trạng tăng tín hiệu) trên MRI (tốt nhất trên FLAIR hoặc T2W cắt ngang) theo thang điểm Fazekas, với các mức: Fazekas 0 (không hoặc có đám tổn thương chất trắng đơn độc); Fazekas 1 (có nhiều đám tổn thương chất trắng); Fazekas 2 (bắt đầu liên kết giữa các tổn thương, tạo thành cầu nối); Fazekas 3 (mảng tổn thương lớn).

+ Chẩn đoán trầm cảm theo thang điểm BECK.

+ Đánh giá rối loạn nhận thức theo thang điểm đánh giá tâm thần tối thiểu MMSE.

+ Đánh giá triệu chứng đau theo thang điểm KING.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm excel và thống kê y học SPSS 20.0; so sánh hai giá trị trung bình bằng t-test; hai tỉ lệ bằng phương pháp X^2 .

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y học Bệnh viện Quân y 103; số liệu và thông tin cá nhân BN được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Một số đặc điểm BN nghiên cứu:

- Tuổi: BN từ 27-86 tuổi, trung bình $63,15 \pm 11,23$ tuổi. Trong đó hay gặp nhất là BN từ 60 tuổi trở lên (66,16%).

- Giới tính: tỉ lệ BN nữ/nam = $45/20 = 2,25/1$.

- Rối loạn trầm cảm (theo thang điểm BECK):

+ Không rối loạn trầm cảm: 30 BN (46,15%).

+ Rối loạn trầm cảm nhẹ: 18 BN (27,69%).

+ Rối loạn trầm cảm vừa: 15 BN (23,08%).

+ Rối loạn trầm cảm nặng: 2 BN (3,08%).

Có 35 BN (53,85%) rối loạn trầm cảm từ nhẹ đến nặng.

- Suy giảm nhận thức (theo thang điểm MMSE):

+ Không suy giảm: 45 BN (69,23%).

+ Suy giảm nhẹ: 5 BN (7,69%).

+ Suy giảm vừa: 14 BN (21,54%).

+ Suy giảm nặng: 1 BN (1,54%).

Có 20 BN (30,77%) suy giảm nhận thức từ mức độ nhẹ đến mức độ nặng.

- Rối loạn thần kinh thực vật:

+ Không rối loạn: 4 BN (6,15%).

+ Tăng tiết mồ hôi: 50 BN (76,92%).

+ Táo bón: 41 BN (63,08%).

+ Hạ huyết áp tư thế: 5 BN (7,69%).

+ Rối loạn chức năng bàng quang: 18 BN (27,69%).

+ Rối loạn chức năng sinh dục: 11 BN (16,92%).

+ Rối loạn khứu giác: 5 BN (7,69%).

Có 61 BN (93,85%) biểu hiện ít nhất 1 rối loạn thần kinh thực vật.

- Một số triệu chứng ngoài vận động khác:

+ Hoang tưởng: 16 BN (24,62%).

+ Ảo giác: 17 BN (26,15%).

+ Đau: 62 BN (95,38%).

+ Hội chứng chân không yên: 18 BN (27,69%).

Có 62 BN (95,38%) biểu hiện ít nhất 1 triệu chứng ngoài vận động khác.

3.2. Mức độ tổn thương chất trắng trên hình ảnh MRI và mối liên quan đến các triệu chứng ngoài vận động:

- Mức độ tổn thương chất trắng trên hình ảnh MRI (theo thang điểm Fazekas):

+ Fazekas 1: 37 BN (56,92%).

+ Fazekas 2: 28 BN (43,08%).

- Mối liên quan giữa mức độ tổn thương chất trắng với rối loạn trầm cảm:

Bảng 1. Mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với rối loạn trầm cảm.

Mức độ rối loạn trầm cảm	Tổn thương chất trắng		p
	Fazekas 1 (n = 37)	Fazekas 2 (n = 28)	
Không và nhẹ	32 (86,49%)	16 (57,14%)	< 0,05
Vừa và nặng	5 (13,51%)	12 (42,86%)	< 0,05

- Mối liên quan giữa mức độ tổn thương chất trắng với suy giảm nhận thức:

Bảng 2. Mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với suy giảm nhận thức.

Mức độ suy giảm nhận thức	Tổn thương chất trắng		p
	Fazekas 1 (n = 37)	Fazekas 2 (n = 28)	
Không và nhẹ	33 (89,19%)	17 (60,71%)	< 0,05
Vừa và nặng	4 (10,81%)	11 (39,29%)	< 0,05

- Mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với rối loạn thần kinh thực vật:

Bảng 3. Mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với rối loạn thần kinh thực vật.

Rối loạn thần kinh thực vật	Tổn thương chất trắng		p
	Fazekas 1 (n = 37)	Fazekas 2 (n = 28)	
Không	3 (8,11%)	1 (3,57%)	> 0,05
Có	34 (91,89%)	27 (96,43%)	> 0,05

- Mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với các rối loạn ngoài vận động khác:

Bảng 4. Liên quan giữa tổn thương chất trắng với các rối loạn ngoài vận động khác.

Rối loạn ngoài vận động	Tổn thương chất trắng		p
	Fazekas 1	Fazekas 2	
Hoang tưởng	4 (10,81%)	12 (42,86%)	< 0,05
Ảo giác	5 (13,51%)	12 (42,86%)	< 0,05
Đau	34 (91,89%)	28 (100%)	> 0,05

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

- Giới tính và tuổi: tỉ lệ BN nữ/nam = 2,25/1. BN trung bình $63,15 \pm 11,23$ tuổi, hay gặp nhất là BN từ 60 tuổi trở lên (66,16%). Đặc điểm tỉ lệ giới tính và lứa tuổi BN trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Nhữ Đình Sơn (tỉ lệ BN nữ/nam là 2,25, trung bình $60,51 \pm 10,73$ tuổi) [5], Hoàng Thị Dung (BN trung bình $61,5 \pm 10,2$ tuổi) [2]).

- Mức độ trầm cảm theo thang điểm BECK: chúng tôi gặp 53,85% BN rối loạn trầm cảm, trong đó 27,69% trầm cảm mức độ nhẹ, 23,08% trầm cảm mức độ vừa và 3,08% trầm cảm mức độ nặng; phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Quảng (43,33% BN Parkinson có rối loạn trầm cảm [4]), Hoàng Thị Dung (65% BN Parkinson có rối loạn trầm cảm [2]).

- Mức độ suy giảm nhận thức (theo thang điểm MMSE): trong nghiên cứu này, 69,23% BN không suy giảm nhận thức, 30,77% BN suy giảm nhận

thức (với 5/20 BN mức độ nhẹ, 14 BN mức độ vừa và 1 BN mức độ nặng). Tỉ lệ BN suy giảm nhận thức của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu khác, như Nhữ Đình Sơn (55,86%) [5]; Đỗ Phương Vịnh (45,2%) [1]; Trịnh Thị Thu Hương (41,8%) [6].

- Rối loạn thần kinh thực vật: là một trong những triệu chứng thường gặp trên BN Parkinson và có ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống. Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa số BN có các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật (93,85%); với các biểu hiện tăng tiết mồ hôi (76,92%), táo bón (63,08%), rối loạn chức năng bàng quang (27,69%), hạ huyết áp tư thế và rối loạn chức năng khứu giác (7,69%). Các tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu của Nhữ Đình Sơn (72,41% BN có ít nhất 1 rối loạn thần kinh thực vật, với táo bón 66,67%, hạ huyết áp tư thế 14,94%, tăng tiết mồ hôi 59,77% [5]), Hoàng Thị Dung (85% BN có rối loạn thần kinh thực vật, với táo bón 45%, hạ huyết áp tư thế 42,50%, tăng tiết mồ hôi 45%, rối loạn chức năng bàng quang 42,5% [2]).

- Ngoài ra, chúng tôi còn gặp trên BN một số triệu chứng ngoài vận động khác, như đau (95,38%), hoang tưởng (24,62%), ảo giác (26,15%), hội chứng chân không yên (27,69%).

4.2. Mức độ tổn thương chất trắng và mối liên quan đến các triệu chứng ngoài vận động:

- Khảo sát tổn thương chất trắng trên MRI theo thang điểm Fazekas, chúng tôi thấy 56,92% BN có tổn thương chất trắng mức Fazekas 1 (nhiều đám tổn thương chất trắng), 43,08% BN tổn thương chất trắng mức Fazekas 2 (bắt đầu liên kết giữa các tổn thương) và không BN nào tổn thương chất trắng mức Fazekas 3 (mảng tổn thương lớn). Theo nghiên cứu của De Groot J.C và cộng sự (2000), BN có tổn thương chất trắng thì khả năng có các triệu chứng trầm cảm cao gấp 3-5 lần [8]. Nghiên cứu của Li Wang và cộng sự (2014) thấy, tổn thương chất trắng sâu liên quan có ý nghĩa thống kê với trầm cảm (OR: 1,02, 95%CI: 1,00-1,04, $p = 0,02$ [12]). Nghiên cứu của Igor N Petrovic và cộng sự kết luận, tổn thương vùng chất trắng sâu có thể ảnh hưởng đến triệu chứng trầm cảm ở BN Parkinson [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả các nghiên cứu trên, tỉ lệ trầm cảm vừa và nặng ở nhóm BN tổn thương chất trắng mức Fazekas 2 cao hơn nhóm mức Fazekas 1 (khác biệt với $p < 0,05$). Ngược lại, tỉ lệ không bị trầm cảm và trầm cảm nhẹ ở nhóm Fazekas 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm Fazekas 2. Mặt khác, tổn thương chất trắng còn liên quan đến suy giảm chức năng vận động và nhận thức (đánh giá bằng các test tâm thần kinh chuẩn), có thể do suy giảm tốc độ hoặc cường độ dẫn truyền các tín hiệu thần kinh.

Pantone và cộng sự tóm tắt 16 nghiên cứu khác nhau, thấy tương quan giữa tổn thương chất trắng

và suy giảm nhận thức có thể bị ảnh hưởng bởi phạm vi nhận thức được đánh giá, nhưng tác động của tổn thương chất trắng với nhận thức lúc nào cũng tồn tại. Nghiên cứu của Beyer và cộng sự so sánh nhóm BN Parkinson có sa sút trí tuệ với nhóm BN Parkinson không sa sút trí tuệ và nhóm chứng, thấy BN Parkinson sa sút trí tuệ có tổn thương chất trắng ở vùng sâu và quanh não thất nhiều hơn nhóm không sa sút trí tuệ [7]. Kết quả nghiên cứu này, tỉ lệ suy giảm nhận thức vừa và nặng ở nhóm Fazekas 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm Fazekas 1; ngược lại, tỉ lệ không suy giảm nhận thức và suy giảm nhận thức nhẹ ở nhóm Fazekas 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với nhóm Fazekas 2. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa đánh giá được tổn thương chất trắng của từng vùng và khảo sát mối liên quan giữa từng vùng riêng biệt với trầm cảm và sa sút trí tuệ ở BN Parkinson.

Khi đánh giá mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với triệu chứng hoang tưởng, ảo giác, chúng tôi thấy rằng nhóm BN Parkinson tổn thương chất trắng Fazekas 2 có tỉ lệ xuất hiện triệu chứng hoang tưởng và ảo giác cao hơn nhóm Fazekas 1. Tuy nhiên, một số nghiên cứu trên thế giới lại không thấy được mối liên quan giữa tổn thương chất trắng với hoang tưởng và ảo giác, như nghiên cứu của Kraft E và cộng sự (1999): ảo thị giác không liên quan đến sự phân bố tổn thương chất trắng [9]; Kuan-Pin Su và cộng sự (2001): chưa tìm được mối quan hệ nhân quả giữa các tổn thương não do biến đổi mạch máu với hoang tưởng ở BN Parkinson [11].

Chúng tôi không tìm được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm Fazekas 1 và Fazekas 2 về tỉ lệ rối loạn thần kinh thực vật ($p > 0,05$) và triệu chứng đau ở BN Parkinson.

Nghiên cứu về mối liên quan giữa các triệu chứng rối loạn ngoài vận động và tổn thương chất trắng ở BN Parkinson này cùng với các nghiên cứu khác trên thế giới giúp hiểu hơn về ảnh hưởng của tổn thương chất trắng đối với các triệu chứng ngoài vận động ở BN Parkinson, từ đó cải thiện quá trình đánh giá, tiên lượng và điều trị BN bệnh Parkinson.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 65 BN chẩn đoán xác định bệnh Parkinson, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 6/2019 đến tháng 3/2020, kết luận:

- BN từ 27-86 tuổi, trung bình $63,15 \pm 11,23$ tuổi; tỉ lệ BN nam/nữ = 2,25/1. BN có các triệu chứng ngoài vận động gồm rối loạn trầm cảm (53,85%), suy giảm nhận thức (30,77%), rối loạn thần kinh thực vật (93,85%), đau (95,38%).

- Trên MRI, 56,92% BN có hình ảnh tổn thương chất trắng Fazekas 1 và 43,08% BN có hình ảnh tổn thương chất trắng Fazekas 2. Tỉ lệ rối loạn trầm cảm và suy giảm nhận thức mức độ vừa và mức độ nặng, tỉ lệ hoang tưởng, ảo giác trên BN Parkinson tổn thương chất trắng Fazekas 2 cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với tổn thương chất trắng Fazekas 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Đỗ Phương Vịnh (2006), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bệnh Parkinson ở người cao tuổi và tác dụng của Piribedil trong giai đoạn sớm*, Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội.
2. Hoàng Thị Dung (2014), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và định lượng nồng độ dopamin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
3. Nguyễn Văn Chương, Nhữ Đình Sơn (1999), "Đặc điểm lâm sàng và điều trị 60 BN bệnh Parkinson điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh, Viện Quân y 103", *Công trình Y học quân sự*, 1, tr. 16-19.
4. Nguyễn Văn Quảng (2013), *Nghiên cứu một số đặc điểm rối loạn ngoài vận động ở BN Parkinson*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
5. Nhữ Đình Sơn (2004), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ bệnh Parkinson*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
6. Trương Thị Thu Hương (2006), *Nghiên cứu rối loạn nhận thức ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Beyer M.K, et al. (2006), "Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease", *Mov Disord*, 21(2), 223-9.
8. De Groot J.C et al. (2000), "Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults", *Arch Gen Psychiatry*, 57(11), 1071-6.
9. Kraft E et al. (1999), "Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease", *Acta Neurol Scand*, 99(6), 362-7.
10. Petrovic I.N et al. (2012), "White matter lesions and depression in patients with Parkinson's disease", *J Neurol Sci*, 322(1-2), 132-6.
11. Su K.P et al. (2001), "Magnetic resonance imaging findings in patients with delusional disorder due to diffuse cerebrovascular disease: a report of seven cases", *Psychiatry Clin Neurosci*, 55(2), 121-6.
12. Wang L et al. (2014), "White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis", *J Psychiatr Res*, 56, 56-64. □

KHẢO SÁT MỘT SỐ TÁC NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ GÂY VIÊM NHIỄM ĐƯỜNG SINH DỤC DƯỚI Ở LAO ĐỘNG NỮ TẠI MỘT SỐ ĐƠN VỊ QUÂN ĐỘI

BSCKII. NGÔ THỊ ĐỨC HẠNH
Viện Y học dự phòng Quân đội

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN CHÍNH PHONG
(2) TS. NGUYỄN KIÊN CƯỜNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp mô tả cắt ngang 400 lao động nữ tại một số nhà máy, kho, đơn vị... thuộc Tổng cục Hậu cần, Tổng cục Kỹ thuật, Tổng cục Công nghiệp Quốc phòng, từ tháng 01 đến tháng 12/2019. **Kết quả:**

- Đa số lao động nữ nghiên cứu từ 30-49 tuổi (76,0%), làm việc trong nhà (64,5%), có trình độ phổ thông trung học trở lên (50,8%); với các tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới gặp là trực khuẩn Gram âm (33,8%), vi khuẩn khác (30,0%), nấm Candida (22,0%). Lao động nữ có 2 tác nhân gây viêm nhiễm chiếm 10-15%; có 3 tác nhân chiếm 6% và có 4 tác nhân chiếm 2%.

- Lao động nữ có trình độ văn hóa tiểu học, làm việc ngoài trời thì có nguy cơ viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn từ 1,6-1,7 lần so với lao động nữ có trình độ văn hóa trung học trở lên, làm việc trong nhà. Lao động nữ sử dụng nước không sạch, không được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt, thay băng vệ sinh khi hành kinh dưới 3 lần/ngày, không vệ sinh ngay sau giao hợp, phơi quần lót ở nơi ít ánh sáng thì có tỉ lệ viêm nhiễm cao hơn từ 1,5-2,2 lần so với lao động nữ sử dụng nước sạch, được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt, thay băng vệ sinh khi hành kinh ít nhất 3 lần/ngày, có vệ sinh sau giao hợp, phơi quần lót ở nơi nhiều ánh sáng; khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Từ khóa: Đường sinh dục dưới, viêm âm đạo, viêm cổ tử cung.

ABSTRACT: Retrospective study combined with the cross-sectional description of 400 female workers in some factories, warehouses, units... of the General Department of Logistics, General Department of Technology, General Department of Defense Industry, from January to December 2019. **Result:**

- The majority of female workers were 30-49 years old (76.0%), worked indoors (64.5%), had secondary education or higher (50.8%); with the common pathogens of lower genital tract infection were Gram-negative bacillus (33.8%), other bacteria (30.0%), Candida fungus (22.0%). Female workers with 2 agents of infection accounted for 10-15%; with 3 agents of infection accounted for 6% and with 4 agents of infection accounted for 2%.

- Female workers with primary education worked outdoors, the risk of lower genital tract infection was 1.6-1.7 times higher than female workers with secondary education or higher and worked indoors. Female workers used unclean water, were not instructed to have personal hygiene during menstruation, changed sanitary napkins when menstruating less than 3 times a day, did not clean immediately after sexual intercourse, hang to dry underwear in low-light places, the rate of infection was 1.5-2.2 times higher than female workers, who used clean water, instructed to have personal hygiene during menstruation, changed sanitary napkins when menstruating at least 3 times a day, had personal hygiene after sexual intercourse, hang to dry underwear in bright -light places; The difference was statistically significant with $p < 0.05$.

Keywords: Lower genital tract, vaginitis, cervicitis

Chịu trách nhiệm nội dung: BSCKII. Ngô Thị Đức Hạnh, Email: bsngoduchanh.yhdp@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/01/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Viêm nhiễm đường sinh dục dưới là bệnh lí phụ khoa rất phổ biến, song có sự khác biệt về tỉ lệ mắc, cơ cấu bệnh, tác nhân, yếu tố nguy cơ gây bệnh... giữa các cộng đồng dân cư và giữa các quốc gia trên thế giới. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng ra khí hư màu trắng/xám, có mùi hôi, gây ảnh hưởng lớn đến sức khỏe và khả

năng lao động của người bệnh [4], [5]. Ở Hoa Kỳ, viêm nhiễm đường sinh dục dưới gặp nhiều ở phụ nữ gốc Phi và gốc Tây Ban Nha [6]. Ở Việt Nam và một số nước đang phát triển, viêm nhiễm đường sinh dục dưới chiếm khoảng 50% các bệnh lí phụ khoa; trong đó, viêm âm đạo, viêm cổ tử cung chiếm từ 34-89% [1].

Bình thường, vi khuẩn tồn tại ở đường sinh dục

dưới trong trạng thái cân bằng động. Tình trạng viêm nhiễm xảy ra nếu sự cân bằng động này bị phá vỡ. Nguyên nhân phá vỡ sự cân bằng thường do sự có mặt của các tác nhân gây viêm, như vi khuẩn (*gardnerella*, *bacteroides* sp), kí sinh trùng (*trichomonas*), nấm...

Tại các nhà máy, xí nghiệp, kho, xưởng sản xuất... thuộc Tổng cục Hậu cần, Tổng cục Kỹ thuật, Tổng cục Công nghiệp Quốc phòng, có nhiều nữ sĩ quan, quân nhân chuyên nghiệp, công nhân, viên chức quốc phòng (sau đây gọi tắt là lao động nữ) đang trong độ tuổi sinh đẻ. Môi trường lao động ở đây có những tác nhân gây hại mà lao động nữ phải tiếp xúc thường xuyên, như hóa chất, bụi, môi trường làm việc ngoài trời, làm ca, điều kiện vệ sinh cá nhân chưa tốt trong những ngày kinh nguyệt... Phát hiện tác nhân và yếu tố nguy cơ gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở lao động nữ có ý nghĩa lớn trong dự phòng và điều trị, giúp nâng cao sức khỏe người lao động, tăng cường chất lượng hoàn thành nhiệm vụ của đơn vị.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm khảo sát một số tác nhân và yếu tố nguy cơ gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở lao động nữ tại một số đơn vị quân đội nêu trên.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

400 lao động nữ công tác tại một số nhà máy, xí nghiệp, kho, xưởng sản xuất... thuộc Tổng cục Kỹ thuật, Tổng cục Hậu cần, Tổng cục Công nghiệp Quốc phòng, trong thời gian từ tháng 01 đến tháng 12/2019.

Loại trừ các đối tượng chưa có gia đình, đang mang thai, không đủ thông tin nghiên cứu hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu kết hợp mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu nghiên cứu tính theo công thức:

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

Trong đó: n là cỡ mẫu nghiên cứu; p là tỉ lệ hiện mắc (ước lượng số lao động nữ mắc ít nhất 1 triệu chứng của viêm nhiễm đường sinh dục dưới là 50% [1]); d là tỉ lệ sai lệch cho phép giữa mẫu và quần thể (chọn d = 5%); $Z_{(1-\alpha/2)}$ là độ tin cậy (ở mức xác suất 95%, $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$). Từ đó, tính được cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu là 380 đối tượng. Trên thực tế, chúng tôi nghiên cứu 400 lao động nữ thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu.

- Phương pháp thu thập số liệu (nhóm nghiên cứu trực tiếp đến các đơn vị khám phụ khoa, lập hồ sơ sức khỏe theo mẫu nghiên cứu chung):

+ Hồi cứu hồ sơ bệnh án; phỏng vấn đối tượng nghiên cứu và kết hợp khám phụ khoa.

+ Xét nghiệm tìm tác nhân gây viêm nhiễm: bằng phương pháp nhuộm Gram dịch âm đạo và dịch cổ tử cung (thực hiện tại Khoa Vi sinh vật, Viện Y học dự phòng Quân đội).

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: độ tuổi, môi trường làm việc, trình độ học vấn.

+ Tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới: loại vi khuẩn, nấm, kí sinh trùng...

+ Mối liên quan giữa đặc điểm đối tượng nghiên cứu, tác nhân gây viêm nhiễm... với tình trạng viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

- Xử lí số liệu: bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 15.0.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: mọi số liệu, thông tin cá nhân đều được bảo mật và chỉ sử dụng phục vụ mục tiêu nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi đời: đối tượng nghiên cứu từ 22-55 tuổi, phân bố theo các độ tuổi như sau:

+ Từ 22-29 tuổi: 24 người (6,0%).

+ Từ 30-39 tuổi: 141 người (35,2%).

+ Từ 40-49 tuổi: 163 người (40,8%).

+ Từ 50-55 tuổi: 72 người (18,0%).

Hay gặp nhất là lao động nữ từ 30-49 tuổi (76,0%), tiếp đến là từ 50-55 tuổi (18,0%), ít gặp nhất là độ tuổi dưới 30 tuổi (6,0%).

- Điều kiện môi trường làm việc:

+ Trong nhà: 258 người (64,5%).

+ Ngoài trời: 13 người (3,2%).

+ Khi trong nhà, khi ngoài trời: 129 người (32,2%).

Đa số lao động nữ làm việc trong nhà (64,5%).

- Trình độ văn hóa:

+ Tiểu học: 17 người (4,2%).

+ Trung học cơ sở: 107 người (26,8%).

+ Phổ thông trung học: 180 người (45,0%).

+ Đại học: 96 người (24,0%).

45,0% lao động nữ có trình độ phổ thông trung học, 26,8% có trình độ trung học cơ sở, 24,0% có trình độ đại học và 4,2% có trình độ tiểu học.

3.2. Tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở đối tượng nghiên cứu:

- Tác nhân gây viêm nhiễm:

Bảng 1. Các tác nhân gây viêm nhiễm.

Tác nhân gây viêm nhiễm	Dương tính	Âm tính
Nấm <i>Candida</i>	88 (22,0%)	312 (78,0%)
<i>Bacterial vaginosis</i>	5 (1,2%)	395 (98,8%)
Lậu cầu	0	400 (100%)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	400 (100%)
Trực khuẩn Gram âm	135 (33,8%)	265 (66,2%)
Vi khuẩn khác	120 (30,0%)	280 (70,0%)
Cầu khuẩn	35 (8,8%)	365 (91,2%)

Tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới gặp theo tỉ lệ giảm dần là trực khuẩn Gram âm (33,8%), vi khuẩn khác (30,0%), nấm *Candida* (22,0%), cầu khuẩn (8,8%) và *Bacteria vaginosis* (1,2%). Không trường hợp nào nhiễm lậu cầu và *Trichomonas*, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu thấp và thời gian nghiên cứu ngắn. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, như nghiên cứu của Phạm Văn Hiến, năm 2005, thấy tỉ lệ mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới là 66,6%, nguyên nhân chủ yếu là viêm nhiễm nội sinh do *Candida* và vi khuẩn tại âm đạo [2].

Theo Trung tâm Giám sát sức khỏe lực quân Hoa Kỳ, từ năm 2000-2012, cơ quan này phát hiện tổng số 87.462 lao động nữ trong quân đội Hoa Kỳ nhiễm *Chlamydia* và 11.403 trường hợp nhiễm lậu cầu; tỉ lệ lao động nữ trong quân đội nhiễm *Chlamydia* và lậu cầu cao hơn phụ nữ ngoài quân đội. Sự khác biệt này có thể do các yếu tố nguy cơ tình dục và môi trường lao động trong quân đội khác nghiệt hơn so với ngoài quân đội, cũng có thể là do các bệnh lây truyền qua đường tình dục được khám sàng lọc kĩ hằng năm đối với các lao động nữ trong quân đội [7].

- Phối hợp tác nhân gây viêm nhiễm:

Bảng 2. Phối hợp các tác nhân gây viêm nhiễm.

Tác nhân gây viêm nhiễm	Dương tính	Âm tính
Nấm <i>Candida</i> + trực khuẩn Gram âm	60 (15,0%)	340 (85,0%)
Nấm <i>Candida</i> + vi khuẩn khác	48 (12,0%)	352 (88,0%)
Trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác	40 (10,0%)	360 (90,0%)
Nấm <i>Candida</i> + trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác	24 (6,0%)	376 (94,0%)
Nấm <i>Candida</i> + trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác + cầu khuẩn	8 (2,0%)	392 (98,0%)

Lao động nữ có 2 tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới (như nấm *Candida* + trực

khẩn Gram âm; nấm *Candida* + vi khuẩn khác; trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác) chiếm lần lượt là 15,0%, 12,0% và 10,0%. Lao động nữ có 3 tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới (nấm *Candida* + trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác) chiếm 6%. Lao động nữ có 4 tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới (nấm *Candida* + trực khuẩn Gram âm + vi khuẩn khác + cầu khuẩn) chiếm 2%.

Nghiên cứu của Nguyễn Duy Ánh về tình trạng viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở phụ nữ độ tuổi 18-49 đã có chồng, tại quận Cầu Giấy và huyện Đông Anh (Hà Nội) giai đoạn 2005-2006, thấy nguyên nhân do *Bacterial vaginosis* chiếm tỉ lệ cao nhất (47,1%), tiếp đến là do nấm *Candida* (30,7%), *Chlamydia trachomatis* (22,1%), do HPV (9,3%), liên cầu, tụ cầu (5,4%) và thấp nhất là do *Trichomonas vaginalis* (2,5%) [3].

Nghiên cứu của Allsworth J.E và Peipert J.F (2011) chỉ ra rằng, viêm nhiễm đường sinh dục dưới do vi khuẩn là yếu tố nguy cơ của việc lây nhiễm các mầm bệnh như HIV, virus herpes simplex typ 2, papillomavirus... ở người. Tác giả cũng chỉ ra rằng, những phụ nữ có mức độ viêm nhiễm nghiêm trọng thì có nguy cơ mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục cao gấp 2,7 lần [8].

3.3. Liên quan giữa một số yếu tố với tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới:

- Liên quan giữa độ tuổi với tình trạng mắc:

Bảng 3. Mối liên quan giữa độ tuổi với tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

Độ tuổi	Tình trạng bệnh		OR 95% CI
	Có mắc	Không mắc	
Dưới 30 tuổi	11 (45,8%)	13 (54,2%)	1
Từ 30-39 tuổi	75 (53,2%)	66 (46,8%)	1,1 0,44-2,48
Từ 40-49 tuổi	83 (50,9%)	80 (49,1%)	1,1 0,35-1,79
≥ 50 tuổi	33 (45,8%)	39 (54,2%)	1 -
p	> 0,05		

Tỉ lệ mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao nhất ở lao động nữ từ 30-39 tuổi (53,2%), tiếp theo là lao động nữ từ 40-49 tuổi (50,9%), thấp nhất là ở lao động nữ ≥ 50 tuổi và dưới 30 tuổi (đều chiếm 45,8%). Khác biệt về tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở các độ tuổi trong người lao động là không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

- Liên quan giữa trình độ văn hóa với tình trạng mắc:

Bảng 4. Liên quan giữa trình độ văn hóa với tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

Trình độ văn hóa	Tình trạng bệnh		OR 95% CI
	Có mắc	Không mắc	
Tiểu học ⁽¹⁾	13 (76,5%)	4 (23,5%)	1
Trung học cơ sở ⁽²⁾	45 (42,1%)	62 (57,9%)	0,2 0,06-0,78
Trung học PT + đại học ⁽³⁾	146 (52,8%)	130 (47,2%)	0,4 0,12-0,89
p	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05		

76,5% lao động nữ có trình độ tiểu học, 52,8% lao động nữ có trình độ phổ thông trung học trở lên, 42,1% lao động nữ có trình độ phổ thông cơ sở mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới. Sự khác biệt giữa tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở nhóm lao động nữ có trình độ văn hóa tiểu học khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nhóm nữ lao động có trình độ trung học cơ sở trở lên.

Kết quả của chúng tôi khá phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước: kiến thức, thái độ và thực hành vệ sinh có mối liên quan chặt chẽ với tình trạng viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở giới nữ. Một số tác giả trong và ngoài nước đã tổng kết rằng, trong số các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng tới tình trạng viêm nhiễm đường sinh dục dưới, thì trình độ học vấn giữ vai trò rất quan trọng [3], [8], [9].

- Liên quan giữa môi trường lao động với tình trạng mắc:

Bảng 5. Liên quan giữa môi trường lao động với tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

Môi trường lao động	Tình trạng bệnh		OR 95% CI
	Có mắc	Không mắc	
Trong nhà ⁽¹⁾	125 (48,4%)	133 (51,6%)	1
Ngoài trời ⁽²⁾	8 (61,5%)	5 (38,5%)	1,5 1,12-3,21
Khi trong nhà, khi ngoài trời ⁽³⁾	69 (53,5%)	60 (46,5%)	1,3 0,34-3,04
p	p ₁₋₂ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,05; p ₂₋₃ > 0,05		

Tỉ lệ mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao nhất ở nhóm lao động nữ làm việc ngoài trời (61,5%), tiếp theo là nhóm làm việc khi ngoài trời, khi trong nhà (53,5%), nhóm làm việc trong nhà có tỉ lệ viêm nhiễm thấp nhất (48,4%). Sự khác biệt giữa tình trạng mắc viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở nhóm lao động nữ có môi trường lao động trong nhà khác biệt có ý nghĩa thống kê so với các nhóm lao động nữ còn lại.

- Liên quan giữa một số yếu tố cá nhân với tình

trạng mắc:

Bảng 6. Phân tích đa biến về một số yếu tố đặc trưng cá nhân và viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở lao động nữ nghiên cứu.

Đặc trưng cá nhân	OR	95% CI	p
Dưới < 30 tuổi/≥ 30 tuổi	0,9	0,71-1,16	> 0,05
Trình độ tiểu học/trung học cơ sở trở lên)	1,6	1,11-3,36	< 0,05
Làm việc ngoài trời/trong nhà hoặc cả trong và ngoài nhà)	1,7	1,23-4,09	< 0,05

Lao động nữ dưới 30 tuổi có tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục dưới thấp hơn 0,9 lần so với lao động nữ từ 30 tuổi trở lên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05; 95% CI dao động trong khoảng từ 0,71-1,16.

Lao động nữ trình độ văn hóa tiểu học có tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn 1,6 lần so với lao động nữ trình độ văn hóa từ trung học cơ sở trở lên, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; 95% CI dao động trong khoảng 1,11-3,36.

Lao động nữ làm việc ngoài trời có tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn 1,7 lần so với lao động nữ làm việc trong nhà hoặc khi ngoài trời, khi trong nhà, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; 95% CI dao động trong khoảng từ 1,23-4,09.

Bảng 7. Phân tích đa biến về một số yếu tố nguy cơ và viêm nhiễm đường sinh dục dưới.

Yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Nguồn nước vệ sinh (sạch/không sạch)	0,5	0,26-0,92	< 0,05
Được Hướng vệ sinh trong ngày hành kinh (không/có)	1,8	1,13-4,78	< 0,05
Thay băng vệ sinh/ngày (dưới 3 lần/≥ 3 lần)	2,2	1,32-5,00	< 0,05
Vệ sinh sau giao hợp (không/có)	1,9	1,12-4,10	< 0,05
Nơi phơi quần lót (không có ánh sáng/có ánh sáng)	1,5	1,21-2,81	< 0,05
Đã sinh con (không/có)	0,8	0,44-1,30	> 0,05
Sảy thai (không/có)	0,7	0,39-1,09	> 0,05
Tiền sử đặt dụng cụ tử cung (không/có)	0,9	0,62-1,56	> 0,05

Lao động nữ sử dụng nước không sạch, không được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt,

thay băng vệ sinh khi hành kinh dưới 3 lần/ngày, không vệ sinh ngay sau giao hợp, phơi quần lót ở những nơi ít ánh sáng có tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn những lao động nữ sử dụng nước sạch, được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt, thay băng vệ sinh khi hành kinh ≥ 3 lần/ngày, có vệ sinh sau giao hợp, phơi quần lót ở những nơi nhiều ánh sáng; khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Riêng lao động nữ đã sinh con, có tiền sử sảy thai và có tiền sử đặt dụng cụ tử cung thì nguy cơ viêm nhiễm đường sinh dục thấp hơn từ 0,7-0,9 lần so với lao động nữ khác, song sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 400 lao động nữ tại một số nhà máy, xí nghiệp, kho, phân xưởng sản xuất thuộc Tổng cục Kỹ thuật, Tổng cục Hậu cần, Tổng cục Công nghiệp Quốc phòng, từ tháng 01 đến tháng 12/2019, kết luận:

- Đa số lao động nữ trong độ tuổi từ 30-49 tuổi (76,0%), làm việc trong nhà (64,5%) và có trình độ phổ thông trung học trở lên (50,8%).

- Tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới gặp ở đối tượng nghiên cứu gồm: trực khuẩn Gram (-) 33,8%, vi khuẩn khác 30,0%, nấm *Candida* 22,0%, cầu khuẩn 8,8%, *Bacteria vaginosis* là 1,2%. Lao động nữ có 2 tác nhân gây viêm nhiễm đường sinh dục dưới chiếm 10-15%; có 3 tác nhân gây viêm nhiễm chiếm 6% và có 4 tác nhân gây viêm nhiễm chiếm 2%.

- Lao động nữ có trình độ văn hóa tiểu học, làm việc ngoài trời thì có nguy cơ mắc các viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn 1,6-1,7 lần so với lao động nữ có trình độ văn hóa trung học trở nên, làm việc trong nhà, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Lao động nữ sử dụng nước không sạch, không được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt, thay băng vệ sinh khi hành kinh dưới 3 lần/ngày, không vệ sinh ngay sau giao hợp, phơi quần lót ở những nơi ít ánh sáng thì có tỉ lệ viêm nhiễm đường sinh dục dưới cao hơn từ 0,5-2,2 lần so với những lao động nữ sử dụng nước sạch, được hướng dẫn vệ sinh trong kì kinh nguyệt, thay băng vệ sinh khi hành kinh ≥ 3 lần/ngày, có vệ sinh sau giao hợp, phơi quần lót ở những nơi nhiều ánh sáng, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi kiến nghị: các đơn vị cần tăng cường công tác truyền thông về các yếu tố nguy cơ và các biện pháp phòng tránh viêm nhiễm đường sinh dục dưới cho lao động nữ; thực hiện khám phụ khoa định kì, đặc biệt cần cho đi khám ngay khi lao động nữ có các dấu hiệu lâm sàng bệnh phụ khoa (ngứa, ra dịch bất thường...);

tư vấn xét nghiệm tế bào dịch cổ tử cung, dịch âm đạo nhằm sàng lọc bệnh viêm nhiễm mạn tính và phát hiện sớm ung thư cổ tử cung (nếu có) ở các lao động nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Phạm Văn Hiền (1998), "Cách thức lây truyền và biện pháp phòng chống bệnh nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục, tình hình bệnh nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục - những khó khăn, giải pháp và khuyến cáo", *Nội san Da liễu*, tr. 1-11.

2. Phạm Văn Hiền (2005), *Giám sát các nhiễm khuẩn lây truyền qua đường tình dục gắn kết với giám sát trọng điểm HIV tại 5 tỉnh của Việt Nam: Hải Phòng, Quảng Ninh, Hà Nội, thành phố Hồ Chí Minh và Đà Nẵng*.

3. Nguyễn Duy Ánh (2010), *Nghiên cứu viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở phụ nữ độ tuổi 18-49 đã có chồng, tại quận Cầu Giấy và huyện Đông Anh (Hà Nội) giai đoạn 2005-2006*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

4. Koumans E.H, Sternberg M, Bruce C et al (2007), "The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health", *Sex Transm Dis*, 34 (11), pp. 864-869.

5. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T (2013), "The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review", *Am J Obstet Gynecol*, 209 (6), pp. 505-523.

6. Koumans E.H, Markowitz L.E, Hogan V, CDC BV Working Group (2002), "Indications for therapy and treatment recommendations for bacterial vaginosis in nonpregnant and pregnant women: a synthesis of data", *Clin Infect Dis*, 35 (suppl 2), pp. S152-S172.

7. Armed Forces Health Surveillance Center (2013), "Sexually transmitted infections, active component, U.S. Armed Forces, 2000-2012," *MSMR*, 20 (2), pp. 5-10.

8. Allsworth J.E, Peipert J.F (2011), "Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection", *Am J Obstet Gynecol*, 205 (2) (2011), p. 113.

9. Christian T Bautista, Eyako K Wurapa et al (2017), "Association of Bacterial Vaginosis With Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S Army", *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 52, Issue 5, p. 632-639. □

NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG DEET TRONG KEM XUA MUỖI BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÍ LỎNG HIỆU NĂNG CAO

ThS. LÊ VIỆT ĐỨC, TS. NGUYỄN DUY CHÍ,
ThS. NGUYỄN THANH TUYẾN, ThS. NGUYỄN VIỆT QUÂN,
ThS. ĐỖ HỒNG HẢI, DS. CAO THANH HÀ
Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội
Phản biện khoa học: (1) TS. PHẠM XUÂN CHUNG
(2) TS. TÔ MINH HÙNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu định lượng DEET trong kem xua muỗi bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao, kết luận: Xây dựng thành công phương pháp định lượng DEET trong kem xua muỗi bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao, sử dụng cột sắc kí Phenomenex Luna C18 (4,6 mm × 150 mm, 5 µm); pha động là dung dịch phosphoric acid 0,1% - methanol (tỉ lệ 30:70); tốc độ dòng 1,0 ml/phút; detector UV-VIS ở bước sóng 235 nm; thể tích tiêm mẫu 20 µl. Phương pháp có độ đúng cao (thu hồi từ 98,99% đến 99,51%), độ lặp lại tốt (RSD = 1,79%), có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ từ 6-120 µg/ml với hệ số tương quan $r \approx 1,000$. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng lần lượt là 0,014 µg/ml và 0,048 µg/ml.

Từ khóa: DEET, Diethyl toluamid, HPLC, kem xua muỗi.

ABSTRACT: Quantitative study of DEET in mosquito repellent cream by high-performance liquid chromatography, conclusions: Successfully developed DEET quantitative method in mosquito repellent cream by high-performance liquid chromatography, using Phenomenex Luna C18 chromatography column (4.6 mm × 150 mm, 5 µm); mobile phase is a 0.1% phosphoric acid solution - methanol (ratio 30:70); flow rate of 1.0 ml/min; UV-VIS detector at 235 nm; injection volume of 20 µl. The method has high accuracy (recovery from 98.99% to 99.51%), good repeatability (RSD = 1.79%), there is a close linear correlation between the area and the substance concentration analyzed in the concentration range of 6-120 µg/ml with a correlation coefficient $r \approx 1,000$. Detection and quantitative limits are 0.014 µg/ml and 0.048 µg/ml, respectively.

Keywords: DEET; Diethyl toluamid; HPLC; mosquito repellent cream.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Lê Việt Đức, Email: levietduc85@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/3/2020; mời phản biện khoa học: 3/2020; chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Muỗi là loài côn trùng phổ biến ở các nước nhiệt đới gió mùa, là vật trung gian truyền bệnh giữa người với người, giữa người với động vật, trong đó có nhiều loại bệnh nguy hiểm và lây lan rất nhanh, như sốt rét, sốt xuất huyết, Zika... [1], [3], [4]. Để tránh tác hại của muỗi và sự bùng phát của dịch bệnh, ngoài các biện pháp diệt trừ muỗi, như phát quang bụi rậm, làm sạch môi trường và phun thuốc diệt muỗi, có thể sử dụng một số chế phẩm bôi, xịt ngoài da (tác dụng xua đuổi côn trùng) chứa các hoạt chất DMP, DEET (Diethyl toluamid), picaridin IR3535...

DEET là thuốc chống côn trùng được sử dụng nhiều trên thế giới, mặc dù vẫn có một số tác dụng không mong muốn. Các nghiên cứu đã chứng minh sử dụng DEET ở nồng độ có tác dụng với côn trùng thì vẫn bảo đảm an toàn đối với cơ thể con người. Tuy nhiên, Dược điển Việt Nam và dược điển nhiều nước chưa nêu được

phương pháp định lượng DEET trong kem xua muỗi. Dược điển Hoa Kỳ 38 đã đưa ra chuyên luận định lượng nguyên liệu DEET bằng phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC), nhưng chưa có chuyên luận cho các dạng bào chế cụ thể [7]. Vì vậy, việc nghiên cứu định lượng DEET trong các chế phẩm này bằng phương pháp HPLC để kiểm soát chất lượng với độ chính xác cao là rất cần thiết [4], [5].

Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội hiện đang nghiên cứu, bào chế kem xua muỗi có chứa thành phần DEET 15% để trang bị cho bộ đội. Chúng tôi đưa kết quả nghiên cứu này nhằm nêu phương pháp định lượng DEET trong kem xua muỗi bằng phương pháp HPLC.

2. NGUYÊN LIỆU, THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Nguyên liệu, thiết bị nghiên cứu:

- Nguyên liệu: chế phẩm kem xua muỗi 15% DEET được sản xuất bởi Khoa Bào chế, Viện Kiểm

nghiệm, nghiên cứu được và trang thiết bị y tế Quân đội. Chuẩn DEET (hàm lượng 98,5%, Sigma Aldrich), methanol, acid phosphoric, nước cất đạt tiêu chuẩn HPLC; các hóa chất dung môi khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích (PA).

- Thiết bị: máy sắc ký lỏng hiệu năng cao (Agilent HP1100, Hoa Kỳ), cân phân tích và các thiết bị khác đạt tiêu chuẩn dùng trong phân tích.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu chuẩn: là dung dịch chuẩn gốc có nồng độ chính xác khoảng 600 µg/ml từ chất chuẩn DEET với dung môi là hỗn hợp methanol - nước (45:55). Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với cùng dung môi để có các dung dịch chuẩn làm việc.

+ Mẫu trắng: hỗn hợp methanol - nước (tỉ lệ 45:55).

+ Mẫu thử: cân lượng kem xua muối tương đương khoảng 12,5 mg DEET vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml hỗn hợp methanol - nước (45:55), lắc siêu âm 10 phút, để nguội, bổ sung vừa đủ đến vạch với cùng dung môi. Pha loãng tiếp 10 lần dung dịch trong bình định mức, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

- Khảo sát lựa chọn điều kiện sắc ký: tham khảo các điều kiện sắc ký đã được công bố để lựa chọn xây dựng phương pháp phân tích phù hợp.

- Thẩm định phương pháp phân tích: phương pháp phân tích được thẩm định theo yêu cầu chung của ICH (International Conference on Harmonisation) về thẩm định phương pháp phân tích hoạt chất hóa dược dạng nguyên liệu hoặc trong thành phẩm với các chỉ tiêu tính tương thích hệ thống, tính chọn lọc và độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, độ đúng, độ lặp lại, giới hạn phát hiện (LoD) và giới hạn định lượng (LoQ) [2].

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

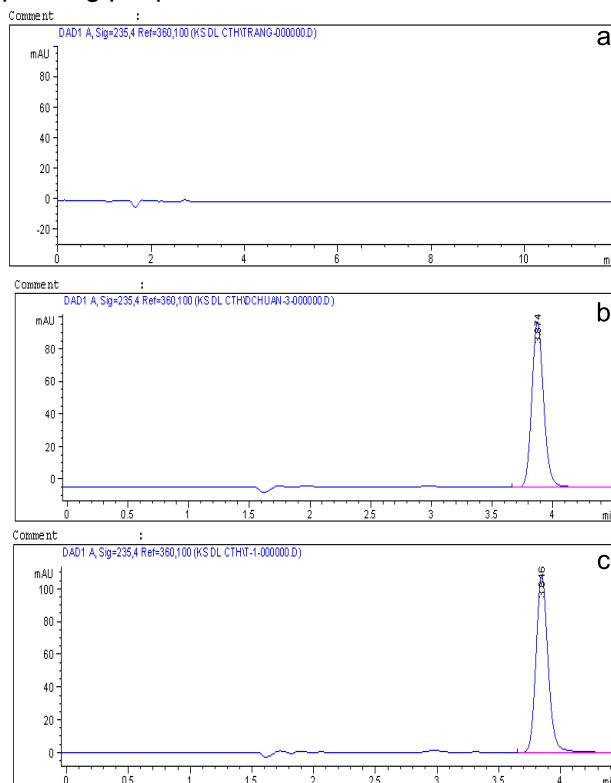
3.1. Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký:

Trên cơ sở tham khảo các tài liệu [6], [7] và qua khảo sát tìm điều kiện sắc ký phù hợp, chúng tôi lựa chọn được điều kiện sắc ký cho định lượng DEET như sau:

- Cột Phenomenex Luna C18 (4,6 mm × 150 mm, 5 µm) hoặc cột tương đương.
- Pha động: dung dịch phosphoric acid 0,1% - MeOH (với tỉ lệ 30:70).
- Tốc độ dòng 1ml/phút.
- Detector UV-VIS ở bước sóng 235 nm.
- Thể tích tiêm mẫu 20 µl.

Với các điều kiện đã lựa chọn, kết quả trên sắc ký đồ (hình bên) cho thấy, pic của DEET đẹp, cân

đối và thời gian lưu khoảng 3,87 phút, phù hợp cho phân tích DEET trong kem xua muối 15%. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn điều kiện này để thẩm định phương pháp sắc ký.



Sắc ký đồ mẫu trắng (a), mẫu chuẩn (b) và mẫu thử (c).

3.2. Kết quả thẩm định phương pháp:

3.2.1. Tính tương thích của hệ thống và độ đặc hiệu của phương pháp:

Tiến hành sắc ký mẫu chuẩn DEET, nồng độ khoảng 25 µg/ml lặp lại 6 lần. Kết quả thấy, độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu (RSD = 0,11%) và diện tích pic chuẩn DEET (RSD = 1,14%) đều dưới 2%, chứng tỏ phương pháp phân tích bảo đảm tính tương thích của hệ thống sắc ký.

Tiến hành sắc ký mẫu chuẩn DEET, mẫu trắng và mẫu thử. Kết quả cho thấy, trên sắc ký đồ, tại vị trí xuất hiện pic của DEET trên mẫu chuẩn và mẫu thử, không xuất hiện pic tương ứng trên sắc ký đồ của mẫu trắng. Đồng thời, pic DEET trên sắc ký đồ của mẫu thử tách hoàn toàn khỏi các pic khác, pic cân đối, sắc nét, độ rộng chân pic nhỏ. Như vậy, phương pháp có độ đặc hiệu cao.

3.2.2. Độ tuyến tính và khoảng xác định:

Tiến hành sắc ký dãy dung dịch chuẩn DEET có nồng độ chính xác khoảng 6, 12, 24, 60 và 120 µg/ml theo điều kiện đã lựa chọn được. Kết quả thấy, trong khoảng khảo sát, có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích.

Bảng 1. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính của DEET.

Lần 1	Nồng độ (µg/ml)	5,87	11,75	23,5	58,75	117,49
	Diện tích pic (µAU.s)	174,56	343,42	685,9	1.708,54	3.416,65
	Phương trình hồi quy	$y = 29,052x + 2,8987$				
	Hệ số tương quan r	$r \approx 1,000$				
Lần 2	Nồng độ (µg/ml)	6,44	12,88	25,76	64,40	128,80
	Diện tích pic (µAU.s)	187,83	376,72	748,27	1.880,82	3.741,42
	Phương trình hồi quy	$y = 29,053x + 2,4602$				
	Hệ số tương quan r	$r \approx 1,000$				
Lần 3	Nồng độ (µg/ml)	6,34	12,69	25,37	63,43	126,87
	Diện tích pic (µAU.s)	186,11	367,79	733,63	1.831,65	3.682,42
	Phương trình hồi quy	$y = 29,009x - 1,4144$				
	Hệ số tương quan r	$r \approx 1,000$				

3.2.3. Độ đúng:

Độ đúng của phương pháp được thực hiện bằng phương pháp thêm chuẩn vào dung dịch thử (chuẩn bị từ chế phẩm kem xua muỗi chứa 15% DEET) có nồng độ khoảng 15 µg/ml với lượng bằng khoảng 40%, 60% và 100% so với lượng sẵn có. Tiến hành sắc kí theo quy trình đã lựa chọn. Tính toán lượng ban đầu có trong mẫu thử, lượng thêm vào, lượng tìm lại theo phương trình đường chuẩn, từ đó xác định % tìm lại. Tỷ lệ phần trăm tìm lại của lượng DEET so với lượng thêm vào ban đầu được xác định là độ đúng của phương pháp. Kết quả cho thấy, ở 3 điểm khảo sát, lượng tìm lại của chất phân tích đều lớn hơn 95%. Do vậy, phương pháp có độ đúng cao.

Bảng 2. Kết quả xác định độ đúng của phương pháp.

Lần	Lượng có sẵn (mg)	Lượng thêm vào (mg)	Lượng tìm lại (mg)	% tìm lại	Trung bình % tìm lại
Thứ 1	0,772	0,304	0,301	99,13	99,07
	0,852	0,342	0,341	99,45	
	0,828	0,331	0,326	98,64	
Thứ 2	0,772	0,456	0,451	99,02	98,99
	0,852	0,514	0,508	98,94	
	0,828	0,496	0,492	99,01	
Thứ 3	0,772	0,760	0,761	100,19	99,51
	0,852	0,856	0,847	98,98	
	0,828	0,827	0,822	99,36	

3.2.4. Độ lặp lại:

Độ lặp lại của phương pháp được thực hiện khi tiến hành lặp lại trên 6 mẫu thử riêng biệt có nồng độ khoảng 25 µg/ml. Tính kết quả dựa vào phương trình đường chuẩn. Kết quả cho thấy, phương pháp có độ lặp lại tốt với độ lệch chuẩn tương đối của kết quả định lượng RSD = 1,79%. Như vậy, phương pháp phân tích bảo đảm độ lặp lại trên mẫu thử kem xua muỗi chứa 15% DEET.

Bảng 3. Kết quả xác định độ lặp lại của phương pháp.

Mẫu thử	1	2	3	4	5	6
Khối lượng mẫu thử (mg)	85,01	89,90	88,05	81,15	86,17	82,06
Hàm lượng (%)	14,71	15,35	15,41	15,38	15,34	15,42
% so với nhãn	98,09	102,34	102,73	102,51	102,28	102,81
TB % so nhãn	101,7					
RSD (%)	1,79					

3.2.5. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng:

Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn nhiều lần rồi tiến hành sắc kí song song với mẫu trắng cho tới khi tỉ lệ chiều cao của pic so với nhiễu đường nền khoảng 3/1 thì lấy làm giới hạn phát hiện. Giới hạn định lượng được tính bằng 3,33 lần giới hạn phát hiện. Kết quả nghiên cứu đã xác định được giới hạn phát hiện của phương pháp là 0,014 µg/ml giới hạn định lượng là 0,048 µg/ml.

4. KẾT LUẬN.

Xây dựng được phương pháp định lượng DEET trong kem xua muỗi bằng phương pháp HPLC, sử dụng cột sắc kí Phenomenex Luna C18 (4,6 mm × 150 mm, 5 µm); pha động là dung dịch phosphoric acid 0,1% - methanol (với tỉ lệ 30:70); tốc độ dòng 1,0 ml/phút; detector UV-VIS ở bước sóng 235 nm; thể tích tiêm mẫu 20 µl. Phương pháp có độ đúng cao (độ thu hồi từ 98,99% đến 99,51%), độ lặp lại tốt (RSD = 1,79%), có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ từ 6-120 µg/ml với hệ số tương quan $r \approx 1,000$. Có thể sử dụng phương pháp HPLC để định lượng DEET trong kem xua muỗi cũng như các chế phẩm chứa 15% DEET.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. De Carvalho N.S, De Carvalho B.F, Fugaca C.A, Doris B, Biscaia E.S (2016), "Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data", *Braz J. of Infect. Dis*, 20, pp. 282-289.
2. ICH (2005), *Validation of analytical procedures, text and methodology*, Q2R1.
3. Licciardi S, Erve J.P.H, Darriet F, Hougard J.M, Corbel V (2006), "Lethal and behavioural effects of three synthetic repellents (DEET, IR3535 and KBR 3023) on *Aedes aegypti* mosquitoes in laboratory assays", *Med. Vet. Entomol*, 20, pp. 288-293.
4. Costanzo S.D, Watkinson A.J, Murby E.J, Kolpin D.W, Sandstrom M.W (2007), "Is there a risk associated with the insect repellent DEET (N,N diethyl m toluamide) commonly found in aquatic environments?", *Sci. Total Environ*, 384, pp. 214-220.
5. Islam J, Zaman K, Duarah S, Raju P.S, Chattopadhyay P (2017), "Mosquito repellents: An insight into the chronological perspectives and novel discoveries", *Acta Trop*, 167, pp. 216-230.
6. Sibaja A.M.A, Fandaruff C & Delgado M.T.L (2013), "N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET) in repellent solutions development and validation of an analytical method", *Rev. Bras. Farm*, 94 (3): 273-278.
7. *The United States Pharmacopoeia* 38 (2015), pages 3106. □

MỘT SỐ LƯU Ý TRONG PHA CHẾ...

(Tiếp theo trang 8)

...thông thường như xà phòng, đặc biệt trong giai đoạn toàn thể giới đang khẩn trương, quyết liệt triển khai, thực hiện các biện pháp phòng, chống dịch COVID-19.

Rửa tay khô được sử dụng khi tay không thấy rõ vết bẩn và không có điều kiện rửa tay thường quy. Nếu tay thấy rõ vết bẩn, nên vệ sinh tay bằng rửa tay với xà phòng và nước. Cách rửa tay khô được thực hiện: cho từ 3-5 ml dung dịch rửa tay khô vào lòng bàn tay; chà hai tay vào nhau theo các bước tương tự rửa tay thường quy trong ít nhất 20-30 giây hoặc đến khi tay khô.

Thời gian qua, trong toàn quân, đã có nhiều đơn vị triển khai pha chế dung dịch rửa tay khô đáp ứng nhu cầu vệ sinh tay trong phòng, chống dịch COVID-19. Căn cứ vào chức năng, nhiệm vụ đơn vị, Cục Quân y đã giao Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội bảo chế, sản xuất "Dung dịch sát khuẩn da VKN-20" để cấp phát đến các đơn vị. Dung dịch này được bảo chế theo công thức của WHO, trong đó có bổ sung tối thiểu chất làm thơm, được Cục Quân y cấp sổ đăng kí lưu hành trong Quân đội. Việc pha chế dung dịch rửa tay khô không quá phức tạp, khó khăn. Tuy nhiên, nếu triển khai pha chế, sử dụng nội bộ, các đơn vị cần tham khảo công thức hướng dẫn của WHO và thực hiện đầy đủ các quy định về pha chế, kiểm nghiệm; trong đó lưu ý đến các nội dung khuyến cáo trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Thị Thu Hà, Trần Đức Hùng, Kiều Chí Thành (2015), *Đánh giá kiến thức và sự tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế tại một số khoa lâm sàng Bệnh viện Quân y 103*, Hội nghị khoa học điều dưỡng Bệnh viện Quân y 103, năm 2015.
2. Bộ Y tế (2007), *Quy trình rửa tay thường quy*, Ban hành kèm theo Công văn số 7517/BYT-ĐTr, ngày 12/10/2007 của Bộ Y tế.
3. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the (2002), *Guideline for hand hygiene in Health-care Settings*, Recommendation and Reports MMWR, Vol.51, No.RR16.
4. Mohan Lal. (2015), *Hand hygiene - effective way to prevent infections*, International Journal of Current Research, Vol. 7, Issue 3, pp. 13448-13449.
5. WHO (2009), *Recommended handrub formulations*.
6. WHO, Media centre (2019), *Global Hand Hygiene Day 2019: "Clean care for all - it's in your hands"*. □