

NGHIÊN CỨU CƠ CẤU BỆNH LÝ TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN CẤP 2 VIỆT NAM (TẠI BENTIU, NAM XU-ĐĂNG), TỪ THÁNG 8/2019-8/2020

TS. VÕ VĂN HIỀN, TS. TRƯƠNG UYÊN CƯỜNG,
ThS. NGUYỄN QUANG CHIẾN, ThS. NGUYỄN VĂN TÂM,
BSCKI. LƯƠNG THƯƠNG NGHIỆP, BS. TÙ QUANG,
BSCKI. HOÀNG XUÂN BÌNH, CNĐD. NGUYỄN VĂN KHANG,
ĐD. LÊ TRỌNG NGHĨA, ĐD. HOA MINH VƯỢNG
Bệnh viện Dã chiến cấp 2 số 2 Việt Nam

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN VĂN GIANG
(2) BSCKII. TRẦN DUY HƯNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang không đối chứng 1.528 bệnh nhân khám và điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam tại Bentiu, Nam Xu-Đăng từ tháng 8/2019 đến 8/2020. **Kết quả:**

- Bệnh nhân nam (89,46%) nhiều hơn bệnh nhân nữ (10,54%). Tuổi trung bình của bệnh nhân là $38,7 \pm 6,35$ tuổi. Bệnh nhân khám chữa bệnh tại Bệnh viện đến từ 52 quốc gia/vùng lãnh thổ. 100% bệnh nhân sử dụng ngôn ngữ giao tiếp bằng tiếng Anh. Đa số bệnh nhân là quân nhân (63,15%).

- Cơ cấu bệnh: 16,82% mắc bệnh tiêu hóa; 14,86% mắc bệnh cơ - xương và mô liên kết; 10,41% mắc bệnh da và mô dưới da; 9,95% mắc bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng; 8,97% mắc bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa; 9,10% chấn thương, ngộ độc và một số hậu quả khác do nguyên nhân bên ngoài; 8,51% mắc bệnh hô hấp; 6,68% mắc bệnh tuần hoàn; 90,9% bệnh nhân mắc bệnh nội khoa.

- Bệnh sốt rét và rắn cắn là các bệnh thường gặp vào mùa mưa. Bệnh da liễu và bệnh dại là các bệnh thường gặp vào mùa khô.

Từ khóa: Bệnh viện Dã chiến cấp 2, Việt Nam, cơ cấu bệnh lý, bệnh nhân.

ABSTRACT: Uncontrolled cross-sectional descriptive study on 1,528 patients were examined and treated at Vietnam Level 2 Field Hospital, Bentiu, South Sudan from August 2019 to August 2020. **Results:**

- Male patients (89.46%) were more than female patients (10.54%). The average age of the patient was 38.7 ± 6.35 years old. People from 52 countries/territories were examined and treated. All patients spoke English in communication during examination. Majority of all patients were soldiers (63.15%).

- Disease structure: Digestive diseases accounted for 16.82%; diseases of the musculoskeletal system and connective tissue with 14.86%; diseases of the skin and subcutaneous tissue ranked with 10.41%; infectious and parasitic diseases were 9.95%; endocrine, nutritional and metabolic diseases accounted for 8.97%; respiratory diseases were 8.51% and cardiovascular diseases accounted for 6.68%. Internal diseases were the most common (90.9%).

- In the rainy season, malaria and snakebites are popular diseases. In contrast, dermatological diseases and rabies were the most common in the dry season.

Keywords: Level 2 field hospital, Viet Nam, disease structure, patient.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Văn Tâm, Email: bstampttk@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/8/2020; mời phản biện khoa học: 9/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Nam Xu-Đăng là quốc gia nằm ở phía Đông châu Phi, có đường biên giới giáp với 6 quốc gia khác. Tuyên bố độc lập từ năm 2011, nhưng các cuộc xung đột vẫn diễn ra khiến Nam Xu-Đăng trở thành một trong những khu vực bất ổn trên thế giới, điều kiện sống kém phát triển và phụ thuộc vào sự bảo vệ, bảo trợ của Liên Hợp quốc (LHQ). Ở đây có 2 mùa rõ rệt, mùa mưa từ tháng 4 đến tháng 10; mùa khô từ tháng 11 đến tháng 3 năm sau với

đặc điểm nắng nóng khắc nghiệt. Phái bộ Gìn giữ hòa bình LHQ tại Nam Xu-Đăng với hơn 14.000 quân nhân, cảnh sát, nhân viên dân sự có nhiệm vụ ngăn ngừa xung đột, giảm thiểu thương vong, giám sát việc thực thi các thỏa thuận hòa bình, bảo vệ thường dân và trợ giúp nhân đạo [1], [3].

Tháng 10/2018, lần đầu tiên trong lịch sử, Việt Nam triển khai Bệnh viện Dã chiến cấp 2 bên ngoài lãnh thổ, với nhiệm vụ khám chữa bệnh cho hơn 3.000 nhân viên LHQ và người dân tại Bentiu, Nam

Xu-Đặng [1], [2]. Xác định cơ cấu bệnh lí tại thực địa trong điều kiện dã chiến là việc làm hết sức cần thiết, tạo cơ sở khoa học làm căn cứ cho ngành Y tế Việt Nam chuẩn bị tốt công tác huấn luyện, nguồn nhân lực, vật tư, máy móc, thuốc và các trang thiết bị; đồng thời giúp cho chính quyền sở tại, cơ quan quản lí y tế của LHQ và các nước gửi quân trong Phái bộ có căn cứ để xây dựng kế hoạch chăm sóc sức khỏe nhân viên LHQ và người dân một cách toàn diện, đầu tư công tác phòng bệnh có chiều sâu, có trọng điểm.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm nghiên cứu cơ cấu bệnh lí tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam (triển khai tại Bentiu, Nam Xu-Đặng), từ tháng 8/2019-8/2020.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

1.528 bệnh nhân (BN) đến khám và điều trị tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam, từ tháng 8/2019 đến tháng 8/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, không đối chứng.

- Phương pháp nghiên cứu:

+ Sử dụng hồ sơ bệnh án, các báo cáo thống kê của Bệnh viện tại bộ phận lưu trữ.

+ Phân nhóm và xếp loại bệnh tật theo ICD-10 trên cơ sở các khuyến cáo của WHO năm 1993. Toàn bộ danh mục ICD-10 được xếp thành 21 chương mã bệnh, cho phép mã hóa khá chi tiết, đầy đủ các loại bệnh lí và cho phép triển khai sâu tùy từng loại bệnh [4].

+ Kết quả xếp thành các bảng biểu về cơ cấu bệnh lí.

- Chỉ tiêu nghiên cứu: đặc điểm chung (tuổi, giới tính, quốc tịch (quốc gia/vùng lãnh thổ), ngôn ngữ giao tiếp, thành phần bảo đảm); cơ cấu bệnh lí (theo 21 chương bệnh, nhóm mã bệnh của ICD-10); phân bố mặt bệnh theo mùa.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề tài đã được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện.

Bảng 1. Sự phân bố BN theo quốc tịch (quốc gia/vùng lãnh thổ).

TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %	TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %	TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %
1	Ghana	284	18,59	6	Ethiopia	16	1,05	11	Namibia	7	0,46
2	South Sudan	243	15,90	7	Gambia	10	0,65	12	Zambia	12	0,79
3	Malawi	8	0,52	8	Kenya	32	2,09	13	Rwanda	10	0,65
4	Sierra Leone	8	0,52	9	Tunisia	12	0,79	14	Uganda	6	0,39
5	Lesotho	6	0,39	10	Nigeria	9	0,59	15	Congo	8	0,52

Mọi thông tin cá nhân nghiên cứu được bảo mật và chỉ sử dụng vào mục đích khoa học.

- Xử lí số liệu: bằng phần mềm Excel 2013 và SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Đặc điểm chung của BN (n = 1.528):

- Tuổi đời:

+ Từ 20-29 tuổi: 227 BN (14,86%).

+ Từ 30-39 tuổi: 689 BN (45,09%).

+ Từ 40-50 tuổi: 477 BN (31,22%).

+ Trên 50 tuổi: 135 BN (8,83%).

+ Tuổi trung bình: $38,7 \pm 6,35$ tuổi.

Hay gặp nhất là BN từ 30-39 tuổi (45,09%), từ 40-50 tuổi (31,22%) và từ 20-29 tuổi (14,86%), ít gặp nhất là BN trên 50 tuổi (8,83%). Độ tuổi trung bình của BN là $38,7 \pm 6,35$ tuổi. Phần lớn BN đến khám và điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam từ 30-50 tuổi (76,31%) và đều là nhân viên của LHQ, phù hợp với yêu cầu tuyển dụng nhân sự của LHQ (có nhiều kinh nghiệm; có thể lực tốt để đáp ứng yêu cầu nhiệm vụ trong môi trường dã chiến). Có 352 BN (23,03%) tuổi đời từ 20-29 tuổi và trên 50 tuổi, hầu hết là những nhân viên dân sự người bản địa.

- Giới tính:

+ Nam giới: 1.367 BN (89,46%).

+ Nữ giới: 161 BN (10,54%).

BN nam (89,46%) nhiều hơn BN nữ (10,54%); phù hợp với tiêu chuẩn và yêu cầu của LHQ đối với các nước gửi quân (bảo đảm tỉ lệ nữ trên 10,0% [3]).

- Ngôn ngữ giao tiếp: 100% BN sử dụng tiếng Anh là ngôn ngữ giao tiếp chính.

- Nghề nghiệp:

+ Quân nhân: 963 BN (63,15%).

+ Cảnh sát: 292 BN (19,11%).

+ Nhân viên dân sự: 273 BN (17,74%).

Đa số BN là quân nhân (63,15%).

- Quốc tịch của BN nghiên cứu (n = 1.528):

TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %	TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %	TT	Quốc tịch	Số BN	Tỉ lệ %
16	Liberia	10	0,65	29	Norway	8	0,52	42	China	8	0,52
17	Zimbabwe	8	0,52	30	Russia	64	4,19	43	Japan	6	0,39
18	Mozambique	7	0,46	31	Brazil	8	0,52	44	Bangladesh	10	0,65
19	Samoa	6	0,39	32	Argentina	10	0,65	45	Nepal	12	0,79
20	Australia	13	0,85	33	Uruguay	6	0,39	46	Pakistan	14	0,92
21	USA	14	0,92	34	Paraguay	8	0,52	47	Tajikistan	8	0,52
22	UK	82	5,37	35	Guatemala	10	0,65	48	Uzbekistan	6	0,39
23	Portugal	6	0,39	36	Indian	133	8,70	49	Sri Lanka	4	0,26
24	Ireland	9	0,59	37	Mongolia	271	17,74	50	Senegal	8	0,52
25	Poland	4	0,26	38	Cambodia	37	2,42	51	South Africa	10	0,65
26	Kosovo	6	0,39	39	Philippin	9	0,59	52	Cameroon	8	0,52
27	Kyrgyzstan	6	0,39	40	Thailand	12	0,79				
28	Sweden	6	0,39	41	Indonesia	10	0,65				

- BN khám tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam có quốc tịch thuộc 52 quốc gia/vùng lãnh thổ. Trong đó, quốc gia/vùng lãnh thổ có số lượng BN khám lớn nhất là Ghana (284 BN, chiếm 18,59%), tiếp đến là Mongolia (271 BN, chiếm 17,74%), South Sudan (243 BN, chiếm 15,90%), India (133 BN, chiếm 8,70%), UK (82 BN, chiếm 5,37%) và Russia (64 BN, chiếm 4,19%). Đây là những quốc gia/vùng lãnh thổ gửi quân tới Nam Xu-Đẳng với đội hình đơn vị lớn của LHQ tại Phái bộ.

3.2. Cơ cấu bệnh lí theo mã bệnh ICD-10:

Bảng 2. Cơ cấu bệnh lí theo mã bệnh ICD-10 (n = 1.528).

Nhóm chương mã bệnh	Số BN	Tỉ lệ %
Chương I: Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	152	9,95
Chương II: U (u tân sinh)	12	0,79
Chương IV: Bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa	137	8,97
Chương V: Rối loạn tâm thần và hành vi	3	0,20
Chương VI: Bệnh hệ thần kinh	54	3,53
Chương VII: Bệnh mắt và phần phụ	39	2,55
Chương VIII: Bệnh của tai và xương chũm	27	1,77
Chương IX: Bệnh hệ tuần hoàn	102	6,68
Chương X: Bệnh hệ hô hấp	130	8,51
Chương XI: Bệnh hệ tiêu hóa	257	16,82
Chương XII: Bệnh da và mô dưới da	159	10,41
Chương XIII: Bệnh cơ-xương và mô liên kết	227	14,86
Chương XIV: Bệnh hệ tiết niệu-sinh dục	72	4,71
Chương XV: Chửa, đẻ và sau đẻ	18	1,18
Chương XIX: Chấn thương, ngộ độc và một số hậu quả do nguyên nhân bên ngoài	139	9,10
Tổng	1.528	100

Nhóm bệnh tiêu hóa (chương XI) chiếm tỉ lệ cao nhất (16,82%), tiếp đến nhóm bệnh cơ - xương và mô liên kết (chương XIII) chiếm 14,86%; bệnh da và mô dưới da (chương XII) chiếm 10,41%. Nhóm bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng (chương I); bệnh nội tiết, dinh dưỡng,

chuyển hóa (chương IV) và chấn thương, ngộ độc, một số hậu quả khác do nguyên nhân bên ngoài (chương XIX) chiếm tỉ lần lượt là 9,95%, 8,97% và 9,10%. Nhóm bệnh hô hấp (chương X) và tuần hoàn (chương IX) cũng chiếm tỉ lệ khá cao (8,51% và 6,68%).

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG GÂY METHEMOGLOBIN VÀ CẤP CỨU NHIỄM ĐỘC CYANID TRÊN ĐỘNG VẬT CỦA ống AMYL NITRIT 0,5 ML

TS. TÔ MINH HÙNG, ThS. ĐỖ HỒNG HẢI,
ThS. LÊ QUỐC HÙNG - Viện Kiểm nghiệm,
nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội
ThS. NGUYỄN THANH BÌNH - Học viện Quân y
BSCKI. LÊ XUÂN HỮU - BTL Bình chủng Hóa học
Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN HỮU MỸ
(2) TS. PHẠM XUÂN CHUNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu tác dụng gây methemoglobin và tác dụng cấp cứu khi bị nhiễm độc cyanid của ống amyl nitrit 0,5 ml (sản xuất tại Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội) trên động vật thực nghiệm. **Kết quả:** Với mức liều uống từ 0,02-0,08 ml/kg thể trọng, amyl nitrit có thể gây methemoglobin trên thỏ từ 14,7-55,8%. Với mức liều hít từ 14-70 µl/lít không khí trong 20 phút, amyl nitrit có thể gây methemoglobin trên chuột nhắt trắng từ 12,1-58,3%. Sử dụng ống amyl nitrit 0,5 ml kết hợp với hô hấp nhân tạo có thể cứu sống 93,3% số thỏ nhiễm độc kali cyanid 0,1% (mức liều gây độc qua đường tiêm tĩnh mạch 0,75 ml/kg thể trọng) và cứu sống 100% số thỏ nhiễm hơi acid cyanhydric (mức liều gây độc qua đường hô hấp 2.000-3.000 ppb).

Từ khóa: Amyl nitrit, methemoglobin, nhiễm độc cyanid.

ABSTRACT: Study on the effects of causing methemoglobin and emergency effects for cyanide poisoning of amyl nitrite tube 0.5 ml (produced at the Military institute of testing, pharmaceutical research, and medical equipment) in experimental animals. **Results:** with an oral dose of 0.02-0.08 ml/kg body weight, amyl nitrite can cause methemoglobin in rabbits from 14.7 to 55.8%. With an inhaled dose from 14-70 µl/liter of air in 20 minutes, amyl nitrite can cause methemoglobin in white mice from 12.1 to 58.3%. Using amyl nitrite tube 0.5 ml in combination with artificial respiration could save 93.3% of rabbits were poisoned potassium cyanide 0.1% (intravenous toxic dose was 0.75 ml/kg body weight) and could save 100% of rabbits poisoned acid cyanhydric gas (respiratory toxic dose was 2,000-3,000 ppb).

Keywords: Amyl nitrite, methemoglobin, cyanide poisoning.

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

Ngày nhận bài: 03/7/2020; mời phản biện khoa học: 7/2020; chấp nhận đăng: 31/7/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Cyanid là nhóm chất độc quân sự. Các chất độc cyanid xâm nhập vào máu sẽ phân li thành ion CN⁻ và nhanh chóng qua màng tế bào, kết hợp chặt chẽ với enzym cytochromoxydase, gây ức chế enzyme này, làm mất khả năng vận chuyển điện tử để hoạt hóa oxy của enzym cytochromoxydase trong chuỗi hô hấp tế bào.

Amyl nitrit là thuốc có khả năng cấp cứu nhiễm độc cyanid theo cơ chế gây methemoglobin (MetHb). Sau khi hít vào phổi, qua các phế nang, amyl nitrit nhanh chóng được hấp thu vào máu và kết hợp với hemoglobin (chứa Fe²⁺) tạo thành MetHb (chứa Fe³⁺). MetHb kết hợp với CN⁻ trong phức hợp CN-cytochromoxydase để tạo thành cyanmethemoglobin không độc và giải phóng trở lại cytochromoxydase. Trong quân đội nhiều nước trên thế giới, ống amyl nitrit 0,5 ml được sử dụng với vai trò là thuốc đặc hiệu cấp cứu nhiễm độc cyanid.

Tại Việt Nam, ống amyl nitrit 0,5 ml được Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội nghiên cứu, sản xuất. Để có thể sử dụng sản phẩm này, chúng tôi nghiên cứu đánh giá hiệu quả của ống amyl nitrit 0,5 ml (do Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội sản xuất) trên động vật thực nghiệm, thông qua tác dụng gây MetHb và tác dụng cấp cứu khi bị nhiễm độc cyanid.

2. NGUYÊN LIỆU, ĐỘNG VẬT VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Nguyên liệu, động vật nghiên cứu:

- Ống amyl nitrit 0,5 ml, lô 072019, sản xuất tại Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội.

- Thỏ trắng, chủng New Zealand, khỏe mạnh, không mang thai, trọng lượng 2,0-3,0 kg/con.

- Chuột nhắt trắng, dòng Swiss, không phân biệt đực cái, trọng lượng 20 ± 2g.

Chuột và thỏ nghiên cứu được cung cấp bởi Ban Chăn nuôi động vật (Học viện Quân y), nuôi theo quy chuẩn động vật thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Phương pháp đánh giá hàm lượng MetHb trong máu thỏ sau khi sử dụng amyl nitrit qua đường tiêu hóa:

Chia đều ngẫu nhiên 25 con thỏ làm 5 nhóm, mỗi nhóm 5 con. Lần lượt cho thỏ nhóm 1 (nhóm chứng): Uống dung dịch natri clorid 0,9%; thỏ nhóm 2: uống hỗn dịch amyl nitrit, mức liều 0,02 ml/kg thể trọng; thỏ nhóm 3: uống hỗn dịch amyl nitrit, mức liều 0,04 ml/kg thể trọng; thỏ nhóm 4: Uống hỗn dịch amyl nitrit, mức liều 0,06 ml/kg thể trọng; thỏ nhóm 5: Uống hỗn dịch amyl nitrit, mức liều 0,08 ml/kg thể trọng.

Cho thỏ uống chất nghiên cứu vào lúc đói; lấy máu thỏ sau khi uống 15 phút, mỗi lần lấy 1 ml máu tĩnh mạch tai thỏ, xác định hàm lượng MetHb bằng phương pháp đo độ hấp thụ tại bước sóng 635 nm.

2.2.2. Phương pháp đánh giá hàm lượng MetHb trong máu chuột sau khi sử dụng amyl nitrit qua đường hô hấp:

Chia đều ngẫu nhiên 60 con chuột nhắt trắng làm 6 nhóm (1 nhóm chứng và 5 nhóm thử), mỗi nhóm 10 con. Lần lượt cho các nhóm chuột vào buồng kín chuyên dụng có chứa amyl nitrit ở các mức liều khác nhau. Sau 20 phút, lấy 1 ml máu tĩnh mạch mắt chuột, cho vào ống nghiệm có tráng chất chống đông để xác định hàm lượng MetHb.

2.2.3. Phương pháp đánh giá tác dụng của amyl nitrit chống nhiễm độc kali cyanid trên thỏ:

Chia đều ngẫu nhiên 30 con thỏ thành 2 nhóm:

- Nhóm thử 1: gây độc cho thỏ bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm dung dịch KCN 0,1%, liều 0,75 ml/kg thể trọng. Sau tiêm 1-2 phút, khi thỏ xuất hiện các triệu chứng nhiễm độc (thở nhanh nông, niêm mạc mũi miệng đỏ, đồng tử giãn, mất lồi...), nhanh chóng cấp cứu thỏ bằng cách đặt trước mũi thỏ bông thấm dịch chế phẩm mẫu M1 (mẫu sản phẩm amyl nitrit tự bào chế); kết hợp tăng cường thông khí phổi bằng cách bóp lồng ngực cho thỏ.

- Nhóm thử 2: gây độc cho thỏ như với nhóm thử 1. Sau khi thỏ xuất hiện các triệu chứng nhiễm độc, nhanh chóng cấp cứu thỏ bằng mẫu M2 (mẫu đối chứng, bằng amyl nitrit của Trung Quốc); kết hợp tăng cường thông khí phổi bằng cách bóp lồng ngực cho thỏ.

2.2.4. Phương pháp đánh giá tác dụng của amyl nitrit chống nhiễm độc acid cyanhydric trên thỏ:

Sử dụng hệ thống điều chế khí acid cyanhydric (HCN) để gây độc cho thỏ (thực hiện trong phòng tập chuyên dụng). Bơm khí HCN vào ngăn chứa

thỏ, khi thấy các triệu chứng nhiễm độc xuất hiện, nhanh chóng lấy thỏ ra ngoài và cấp cứu bằng cách đặt sát trước mũi thỏ ống amyl nitrit đã đập vỡ (mẫu M1, M2); kết hợp tăng cường thông khí phổi bằng cách bóp lồng ngực cho thỏ đến khi thỏ tỉnh táo hoạt động bình thường; đồng thời, đo hàm lượng khí HCN bằng máy đo chuyên dụng. Theo dõi thời gian hồi phục của thỏ (từ khi cấp cứu đến khi thỏ tỉnh táo bình thường).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Đánh giá hàm lượng MetHb trong máu thỏ sau khi sử dụng amyl nitrit qua đường tiêu hóa:

Bảng 1. Hàm lượng MetHb máu thỏ sau khi uống amyl nitrit ở các liều khác nhau (n = 5).

Nhóm thỏ	Liều amyl nitrit	Tỉ lệ MetHb sau uống amyl nitrit	p
1	0,0 ml/kg	0,9 ± 0,2%	
2	0,02 ml/kg	14,7 ± 4,1%	$p_{2-1} < 0,05$
3	0,04 ml/kg	19,4 ± 6,3%	$p_{3-2} < 0,05$
4	0,06 ml/kg	35,4 ± 11,9%	$p_{4-3} < 0,05$
5	0,08 ml/kg	55,8 ± 9,8%	$p_{5-4} < 0,05$

Với khoảng cách liều amyl nitrit 0,02 ml/kg thể trọng, nồng độ MetHb trong máu thỏ khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỉ lệ % MetHb trong máu thỏ tăng tỉ lệ thuận với liều amyl nitrit qua đường tiêu hóa ở các nồng độ đã khảo sát.

3.2. Đánh giá hàm lượng MetHb trong máu chuột sau khi sử dụng amyl nitrit qua đường hô hấp:

Bảng 2. Hàm lượng MetHb trong máu chuột nhắt trắng sau khi sử dụng amyl nitrit qua đường hô hấp ở các liều khác nhau trong 20 phút (n = 10).

Nhóm chuột	Liều amyl nitrit (μl/lít không khí) trong 20 phút	Tỉ lệ (%) MetHb	p
Nhóm chứng	0	1,3 ± 0,6	
Các nhóm thử	14	12,1 ± 4,5	$p_{1-0} < 0,05$
	28	19,4 ± 5,5	$p_{2-1} < 0,05$
	42	39,5 ± 11,1	$p_{3-2} < 0,05$
	56	50,5 ± 15,2	$p_{4-2} < 0,05$
	70	58,3 ± 10,8	$p_{5-2} < 0,05$

Với khoảng cách liều amyl nitrit 14 μl/lít không khí trong 20 phút giữa các nhóm, nồng độ MetHb trong máu chuột nhắt trắng khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỉ lệ % MetHb trong máu chuột tăng tỉ lệ thuận với liều dùng amyl nitrit qua đường hô hấp ở các nồng độ đã khảo sát.

3.3. Đánh giá tác dụng của amyl nitrit cấp cứu nhiễm độc kali cyanid trên thỏ:

Bảng 3. Kết quả cấp cứu thỏ bằng các mẫu amyl nitrit sau khi gây độc bằng KCN (n = 15).

Nhóm thỏ	Mẫu amyl nitrit	Số thỏ nhiễm độc	Số thỏ được cấp cứu	Số thỏ sống	Tỉ lệ thỏ sống	Thời gian phục hồi
Thử 1 (n = 15)	M1	15 con	15 con	14 con	93,3%	10,0 ± 1,5 phút
Thử 2 (n = 15)	M2	15 con	15 con	14 con	93,3%	11,0 ± 2,0 phút

Khi gây độc cho thỏ bằng cách tiêm tĩnh mạch dung dịch kali cyanid 0,1%, liều 0,75 ml/kg thể trọng, thỏ xuất hiện các triệu chứng điển hình của nhiễm độc cyanid. Tiến hành cấp cứu thỏ bằng các mẫu amyl nitrit. Kết quả có 93,3% số thỏ được cấp cứu ở các nhóm đều sống sót. Thời gian hồi phục trung bình ở nhóm sử dụng mẫu M1 (mẫu nghiên cứu) là 10,0 ± 1,5 phút và nhóm sử dụng mẫu M2 (mẫu đối chiếu) là 11,0 ± 2,0 phút, khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.4. Đánh giá tác dụng của amyl nitrit cấp cứu nhiễm acid cyanhydric trên thỏ:

Bảng 4. Kết quả cấp cứu thỏ bằng các mẫu amyl nitrit sau khi gây độc bằng hơi HCN.

Nhóm	Nồng độ hơi HCN	Số thỏ nhiễm độc	Số thỏ được cấp cứu	Số thỏ sống	Tỉ lệ thỏ sống	Thời gian phục hồi
Chứng	2.000-3.000 ppb	7 con	0	0	0	0
Thử 1	2.000-3.000 ppb	13 con	13 con	13 con	100%	7,5 ± 1,5 phút
Thử 2	2.000-3.000 ppb	10 con	10 con	10 con	100%	7,5 ± 2,0 phút

Khi gây độc cho thỏ bằng hơi HCN nồng độ 2.000-3000 ppb, nếu không được cấp cứu kịp thời, thỏ sẽ tử vong. Sau khi thỏ xuất hiện các triệu chứng điển hình của nhiễm độc HCN, tiến hành cấp cứu khẩn trương bằng cách đập dập ống thuốc rồi cho thỏ hít. Kết quả có 100% số thỏ được cấp cứu ở các nhóm đều sống sót. Thời gian hồi phục trung bình ở nhóm 1 là 7,5 ± 1,5 phút và nhóm 2 là 7,5 ± 2,0 phút, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

4. KẾT LUẬN.

Ống amyl nitrit 0,5 ml sản xuất tại Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu được và trang thiết bị y tế Quân đội có tác dụng gây MetHb trên thỏ, chuột và có hiệu quả cấp cứu thỏ bị nhiễm độc sau khi cho sử dụng cyanid. Với mức liều uống từ 0,02-0,08 ml/kg, amyl nitrit có thể gây methemoglobin trên thỏ từ 14,7-55,8%. Với mức liều hít 14-70 µl/lít không khí trong 20 phút, amyl nitrit có thể gây methemoglobin trên chuột nhắt trắng từ 12,1-58,3%. Sử dụng ống amyl nitrit 0,5 ml kết hợp với hô hấp nhân tạo có thể cứu sống 93,3% số thỏ nhiễm độc sau khi cho sử dụng kali cyanid 0,1% (mức liều gây độc qua đường tiêm tĩnh mạch 0,75 ml/kg thể trọng) và cứu sống 100% số thỏ nhiễm độc hơi acid cyanhydric (mức liều gây độc qua đường hô hấp 2.000-3.000 ppb).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ môn Độc học và phóng xạ quân sự, Học viện Quân y (2002), *Độc học và phóng xạ quân sự*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội.
2. Vũ Tá Cúc và cộng sự (1987), *Tổn thương do vũ khí hóa học: cách phòng và điều trị*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, tr. 142-152.
3. Bruno Mégarbane et al (2003), "Antidotal Treatment of Cyanide Poisoning", *Journal of the Chinese Medical Association*, Vol. 66, No. 4, pp. 193-203.
4. Donald W Walsh et al (2005), *Cyanide and Modern Fires: Scientific and Practical Fundamentals for Fire Professionals*, EMD Pharmaceuticals.
5. Harry W Haverkos, John A Dougherty (1988), *Health Hazards of Nitrite Inhalants*, Washington, DC 20402, NIDA Research Monograph, 83.
6. Jillian Hamel M.S, ACNP-BC, CCNS, CCRN (2011), *A review of acute Cyanide poisoning with a treatment update toxicology*, American Association of Critical, Critical Care Nurse, Vol 31, No. 1, pp. 72-81.
7. T.J Meredith, D Jacobsen, J.A Haines, J.C Berger (1993), *Antidotes for poisoning by cyanide*. Vol. 2, Cambridge University press p. 96-102. □

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HOẠT ĐỘ SOD, GPx VÀ TRẠNG THÁI CHỐNG OXY HÓA TOÀN PHẦN VỚI HBeAg VÀ HBV-DNA Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN TÍNH

TS. NGUYỄN BẠCH ĐĂNG - Cục Quân y
Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. HỒ ANH SƠN
(2) TS. LÊ QUANG THUẬN

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang mối liên quan giữa hoạt độ SOD, GPx và trạng thái chống oxy hóa toàn phần với HBeAg, HBV-DNA ở 85 bệnh nhân viêm gan B mạn tính, kết quả cho thấy, hoạt độ SOD, GPx trong huyết tương bệnh nhân cao nhất ở các trường hợp có đồng thời HBe(+) và anti HBe(+). Cụ thể: Trung vị hoạt độ SOD ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 9,33 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 2,96 U/ml; cao hơn nhóm HBe(-) và anti HBe(+) là 3,21 U/ml, tương ứng với $p = 0,02$. Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 10,03 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(+) là 7,73 U/ml, với $p = 0,03$. Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBV-DNA $> 10^8$ copies/ml là 9,12 U/ml, cao hơn so với nhóm HBV-DNA trong phạm vi 10^6 - 10^8 copies/ml là 7,77 U/ml, với $p = 0,03$. Không có sự liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần với HBeAg và HBV-DNA.

Từ khóa: Stress oxy hóa, viêm gan B mạn tính, HBV-DNA.

ABSTRACT: Descriptive cross-sectional study relationship between activity of SOD, GPx and total antioxidant status with HBeAg, HBV-DNA in 85 chronic hepatitis B patients, the results showed that, SOD, GPx activity in patient plasma is highest in the cases of HBe(+) and anti HBe(+). Specifically: The median of SOD activity in the HBe(+) and anti HBe(+) groups was 9.33 U/ml, higher than the HBe(-) and anti HBe(-) group was 2.96 U/ml; higher than HBe(-) and anti-HBe(+) groups was 3.21 U/ml, corresponding to $p = 0.02$. The median of GPx activity in the HBe(+) and anti HBe(+) groups was 10.03 U/ml, higher than the HBe(-) and anti HBe(+) group was 7.73 U/ml, with $p = 0.03$. The median of GPx activity in the HBV-DNA group $> 10^8$ copies/ml was 9.12 U/ml, which was higher than the HBV-DNA group in the 10^6 - 10^8 copies/ml group of 7.77 U/ml, with $p = 0.03$. There was no association between the total antioxidant status with HBeAg and HBV-DNA.

Keywords: Oxydative stress, chronic hepatitis, HBV-DNA.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Bạch Đăng, Email: bsnguyenbachdang@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/7/2020; mời phản biện khoa học: 7/2020; chấp nhận đăng: 31/7/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Nhiễm virus viêm gan B là một yếu tố nguy cơ quan trọng dẫn đến viêm gan mạn tính, xơ gan và ung thư gan [1]. Đột biến vùng lõi, vùng pre-S và gen X (HBx) là những yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư biểu mô tế bào gan [2]. Cả hai yếu tố này đều được gắn liền với quá trình stress oxy hóa (là quá trình có thể gây tổn thương lipid, protein và DNA ở mức độ tế bào). Bản thân HBx có mục tiêu là ty lạp thể và trực tiếp tương tác với kênh anion phụ thuộc vào điện áp. Từ đó, làm thay đổi điện thế màng ty thể và làm tăng ROS nội sinh cấp [3], [4], [5]. HBx cũng gây ra peroxy hóa lipid thông qua sự xuất hiện của selenoprotein P, kết quả làm gia tăng TNF- α [6].

Những điều này cho thấy, mức độ hoạt động của virus (thông qua hệ thống kháng nguyên - kháng thể) và số lượng virus (thông qua nồng độ HBV-DNA) ít hay nhiều sẽ ảnh hưởng đến hoạt độ của các

enzym chống oxy hóa trong cơ thể, như superoxid dismutase (SOD), glutathion peroxidase (GPx)...

Xuất phát từ những vấn đề đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa hoạt độ enzym SOD, GPx và trạng thái chống oxy hóa toàn phần (Total antioxidant status - TAS) trong huyết tương với HBeAg và HBV-DNA ở bệnh nhân (BN) viêm gan B mạn tính.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

85 BN viêm gan B mạn tính, điều trị nội trú tại Khoa Nội truyền nhiễm, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01/2013-01/2015.

- BN lựa chọn vào nghiên cứu đáp ứng các tiêu chuẩn: có HBsAg(+) trên 6 tháng; có nồng độ HBV-DNA $> 10^5$ copies/ml và HBeAg(+) hoặc nồng độ HBV-DNA $> 10^4$ copies/ml và HBeAg(-); có chỉ số hoạt tính mô học (Histologic activity index - HAI) ≥ 4 điểm.

- Loại khỏi nghiên cứu các BN đã được điều trị thuốc kháng virus; BN nghiện rượu, tiếp xúc với hóa chất độc hại, sử dụng thuốc dài ngày; BN có anti HCV(+), anti HIV(+); BN là trẻ em, là phụ nữ có thai; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

- Mẫu máu để xác định hoạt độ enzyme SOD, GPx và TAS được tách lấy huyết thanh ngay sau khi gửi đến Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y. Sau đó, được lưu giữ trong tủ lạnh âm 80°C.

- Xác định hoạt độ enzyme SOD, GPx và TAS trong huyết tương bằng bộ kit ELISA (Human ELISA kit, hãng Sunlong Biotech, Trung Quốc). Ngưỡng phát hiện: SOD $\geq 0,5$ U/ml; GPx: $\geq 0,6$ U/ml; TAS: $\geq 0,05$ U/ml.

- Xét nghiệm HBeAg, anti HBe và HBV-DNA tại Trung tâm Công nghệ cao, Học viện Quân y.

- Đo mật độ quang (OD) tại Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y bằng máy đọc ELISA DAR 800 (hãng Diaglostatic Automation, Inc, Hoa Kỳ).

- Thu thập, xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Xây dựng đường cong chuẩn và tính toán kết quả bằng phần mềm micorosoft Excel 2013.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm HBV-DNA.

HBV-DNA	Số BN	Tỉ lệ
< 10 ⁶ copies/ml	20	23,5%
10 ⁶ -10 ⁸ copies/ml	37	43,6%
> 10 ⁸ copies/ml	28	32,9%
Tổng	85	100%

Chủ yếu BN có mức tăng HBV-DNA > 10⁶ copies/ml (chiếm 76,5%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa hoạt độ SOD trong huyết tương với dấu ấn virus viêm gan B.

Hoạt độ SOD (U/ml)		Số BN	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	p
HBeAg	Âm tính	21	5,03 $\pm$ 4,83	3,21	p* = 0,31
	Dương tính	42	8,51 $\pm$ 10,15	3,56	
	Tổng	63	7,35 $\pm$ 8,85	3,42	
Anti HBe	Âm tính	28	6,42 $\pm$ 8,23	2,96	p* = 0,24
	Dương tính	35	8,09 $\pm$ 9,36	4,63	
	Tổng	63	7,35 $\pm$ 8,85	3,42	
HBe và anti HBe	HBe(-) và anti HBe(+) ⁽¹⁾	21	5,03 $\pm$ 4,83	3,21	p** = 0,04 p* ₁₋₂ = 0,99 p* ₁₋₃ = 0,02 p* ₂₋₃ = 0,02
	HBe(+) và anti HBe(-) ⁽²⁾	28	6,42 $\pm$ 8,23	2,96	
	HBe(+) và anti HBe(+) ⁽³⁾	14	12,68 $\pm$ 12,48	9,33	
	Tổng	63	7,35 $\pm$ 8,85	3,42	
HBV-DNA	< 10 ⁶ copies/ml ⁽¹⁾	13	7,30 $\pm$ 7,07	3,63	p** = 0,31 p* ₁₋₂ = 0,51 p* ₁₋₃ = 0,61 p* ₂₋₃ = 0,12
	10 ⁶ -10 ⁸ copies/ml ⁽²⁾	29	6,31 $\pm$ 9,26	3,02	
	> 10 ⁸ copies/ml ⁽³⁾	21	8,81 $\pm$ 9,43	3,66	
	Tổng	63	7,35 $\pm$ 8,85	3,42	

(*: kiểm định Mann-Whitney; **: kiểm định Anova Kruskal-Wallis).

Bảng 2. Tỉ lệ BN định lượng được hoạt độ SOD, GPx và TAS trong huyết tương.

Hoạt chất		Số BN	Tỉ lệ
SOD	Dưới ngưỡng phát hiện	22	25,9%
	Định lượng được	63	74,1%
	Cộng	85	100%
GPx	Dưới ngưỡng phát hiện	1	1,2%
	Định lượng được	84	98,8%
	Cộng	85	100%
TAS	Dưới ngưỡng phát hiện	13	15,5%
	Định lượng được	72	84,5%
	Cộng	85	100%

Trong 85 BN viêm gan B mạn tính hoạt động, tỉ lệ định lượng được GPx là 98,8%; định lượng được TAS là 84,5% và SOD là 74,1%.

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm HBe và anti HBe.

Kết quả xét nghiệm		Số BN	Tỉ lệ
HBeAg	Âm tính	31	36,5%
	Dương tính	54	63,5%
	Tổng	85	100%
Anti HBe	Âm tính	38	44,7%
	Dương tính	47	55,3%
	Tổng	85	100%
HBe và anti HBe	HBe(-) và anti HBe(+)	31	36,5%
	HBe(+) và anti HBe(-)	38	44,7%
	HBe(+) và anti HBe(+)	16	18,8%
	Tổng	85	100%

55,3% BN có anti HBe(+), tuy nhiên số BN có HBe(+) và anti HBe(-) chỉ chiếm 44,7%; không trường hợp nào có HBe(-) và anti HBe(-).

Mối liên quan với HBe và anti HBe: có sự khác biệt về hoạt độ enzym SOD ở các nhóm xét nghiệm HBe và anti HBe khác nhau ($p = 0,04$). Trung vị hoạt độ SOD ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) 9,33 U/ml cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 2,96 U/ml; cao hơn nhóm HBe(-) và anti HBe(+) là 3,21 U/ml, với $p = 0,02$ tương ứng.

Mối liên quan với HBV-DNA: không có sự khác biệt về hoạt độ SOD ở các nhóm tăng HBV-DNA khác nhau ($p = 0,31$) và cũng không có sự khác biệt về hoạt độ SOD giữa các nhóm HBV-DNA khi phân tích theo cặp.

Bảng 5. Mối liên quan giữa hoạt độ GPx trong huyết tương với dấu ấn virus viêm gan B.

Hoạt độ GPx (U/ml)		Số BN	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	p
HBeAg	Âm tính	31	$12,91 \pm 20,14$	7,73	$p^* = 0,15$
	Dương tính	53	$28,65 \pm 45,06$	8,80	
	Tổng	84	$22,84 \pm 38,43$	8,47	
Anti HBe	Âm tính	37	$25,47 \pm 43,33$	7,94	$p^* = 0,77$
	Dương tính	47	$20,77 \pm 34,44$	8,96	
	Tổng	84	$22,84 \pm 38,43$	8,47	
HBe và anti HBe	HBe(-) và anti HBe(+) ⁽¹⁾	31	$12,91 \pm 20,14$	7,73	$p^{**} = 0,08$ $p_{1-2}^* = 0,48$ $p_{1-3}^* = 0,03$ $p_{2-3}^* = 0,08$
	HBe(+) và anti HBe(-) ⁽²⁾	37	$25,47 \pm 43,33$	7,94	
	HBe(+) và anti HBe (+) ⁽³⁾	16	$46,0 \pm 49,51$	10,03	
	Tổng	84	$22,84 \pm 38,43$	8,47	
HBV-DNA	$< 10^6$ copies/ml ⁽¹⁾	20	$20,18 \pm 42,48$	7,24	$p^{**} = 0,11$ $p_{1-2}^* = 0,99$ $p_{1-3}^* = 0,22$ $p_{2-3}^* = 0,03$
	10^6 - 10^8 copies/ml ⁽²⁾	36	$16,57 \pm 33,72$	7,77	
	$> 10^8$ copies/ml ⁽³⁾	28	$28,52 \pm 41,27$	9,12	
	Tổng	84	$22,84 \pm 38,43$	8,47	

(*: kiểm định Mann-Whitney; **: kiểm định Anova Kruskal-Wallis).

Mối liên quan với HBe và anti HBe: trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 10,03 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(+) là 7,73 U/ml với $p = 0,03$.

Mối liên quan với HBV-DNA: không có sự khác biệt về hoạt độ GPx ở các nhóm tăng HBV-DNA khác nhau ($p = 0,11$), nhưng có sự khác biệt về hoạt độ enzym GPx giữa nhóm 2 và nhóm 3 ($p_{2-3} = 0,03$). Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBV-DNA $> 10^8$ copies/ml là 9,12 U/ml, cao hơn so với nhóm HBV-DNA trong phạm vi 10^6 - 10^8 copies/ml là 7,77 U/ml ($p = 0,03$).

Bảng 6. Mối liên quan giữa hoạt độ TAS trong huyết tương với dấu ấn virus viêm gan B.

Hoạt độ TAS (U/ml)		Số BN	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	p
HBeAg	Âm tính	27	$0,35 \pm 0,34$	0,21	$p^* = 0,24$
	Dương tính	45	$0,54 \pm 0,82$	0,29	
	Tổng	72	$0,47 \pm 0,69$	0,24	
Anti HBe	Âm tính	33	$0,42 \pm 0,38$	0,27	$p^* = 0,98$
	Dương tính	39	$0,51 \pm 0,87$	0,23	
	Tổng	72	$0,47 \pm 0,69$	0,24	
HBe và anti HBe	HBe(-) và anti HBe(+) ⁽¹⁾	27	$0,35 \pm 0,34$	0,21	$p^{**} = 0,69$ $p_{1-2}^* = 0,47$ $p_{1-3}^* = 0,11$ $p_{2-3}^* = 0,24$
	HBe(+) và anti HBe(-) ⁽²⁾	33	$0,42 \pm 0,38$	0,27	
	HBe(+) và anti HBe (+) ⁽³⁾	12	$0,89 \pm 1,46$	0,45	
	Tổng	72	$0,47 \pm 0,69$	0,24	

	Hoạt độ TAS (U/ml)	Số BN	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	p
HBV-DNA	$< 10^6$ copies/ml ⁽¹⁾	16	$0,39 \pm 0,36$	0,23	$p^{**} = 0,69$ $p^*_{1-2} = 0,95$ $p^*_{1-3} = 0,44$ $p^*_{2-3} = 0,47$
	10^6-10^8 copies/ml ⁽²⁾	32	$0,35 \pm 0,29$	0,24	
	$> 10^8$ copies/ml ⁽³⁾	24	$0,68 \pm 1,09$	0,29	
	Tổng	72	$0,47 \pm 0,69$	0,24	

(*: kiểm định Mann-Whitney; **: kiểm định Anova Kruskal-Wallis).

Không có sự liên quan giữa hoạt độ TAS với xét nghiệm HBe, anti HBe và HBV-DNA.

4. BÀN LUẬN.

- Hệ thống kháng nguyên - kháng thể e (HBe và anti HBe): hệ thống kháng nguyên - kháng thể e có giá trị tiên lượng lâu dài, cho phép xác định nguy cơ mạn tính hóa, khả năng lây nhiễm khi mắc viêm gan B cấp tính cũng như chẩn đoán phân biệt người lành mang khuẩn và người mắc viêm gan mạn hoạt động [7]. Khi xét nghiệm HBeAg và anti HBe ở BN viêm gan B mạn tính, có các khả năng sau xảy ra:

+ Viêm gan B mạn tính có HBeAg(+) và anti HBe(-): trường hợp này chứng tỏ virus đang nhân bản, viêm gan tiến triển, lây lan mạnh và chưa có đáp ứng miễn dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này chiếm 44,7%.

+ Viêm gan B mạn tính có HBeAg(-) và Anti-HBe(+): trường hợp này có thể chứng tỏ virus ngừng nhân bản (xét nghiệm định lượng HBV-DNA < 2.000 copies/ml), có miễn dịch một phần, khả năng lây lan giảm. Nhưng cũng có thể là thể đột biến hoang dại, xảy ra do có sự đột biến nhân hoặc tiền nhân, dẫn đến ngừng sản xuất HBeAg, với đặc điểm nồng độ HBV-DNA thấp, tổn thương gan nhanh và nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này chiếm 36,5% (tương đương với công bố về tỉ lệ Hbe(-) gặp ở các BN viêm gan B mạn tính khu vực châu Á - Thái Bình Dương và Địa Trung Hải, dao động từ 35-50% [7]).

+ Viêm gan B mạn tính có HBeAg(+) và Anti-HBe(+): trường hợp này có sự cân bằng kháng nguyên - kháng thể hoặc do phức hợp miễn dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ này chiếm đến 18,8%.

+ Viêm gan B mạn tính có HBeAg(-) và anti HBe(-): đây là giai đoạn cửa sổ của chuyển đảo huyết thanh hoặc có thể có đột biến tiền nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không trường hợp nào thuộc kiểu này.

- Nồng độ HBV-DNA: nồng độ HBV-DNA trong máu là một yếu tố quyết định, phản ánh sự nhân lên của virus và cũng là yếu tố theo dõi đáp ứng quá trình điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu BN có tăng HBV-DNA ở mức cao (10^6-10^8 copies/ml) chiếm 43,6% và mức rất cao ($> 10^8$ copies/ml) chiếm 32,9%; số BN có mức tăng trung bình ($< 10^6$ copies/ml) chỉ chiếm 23,5%.

- Mối liên quan giữa hoạt độ SOD, GPx và TAS với HBeAg và HBV-DNA: trong bệnh lý gan mạn tính có rất nhiều yếu tố bệnh sinh độc lập với các yếu tố gây bệnh (virus, rượu, phản ứng tự miễn dịch...) gây ra

quá trình tổn thương gan. Trong hầu hết các trường hợp, từ tổn thương gan ban đầu dần dần sẽ dẫn tới viêm gan mạn tính, xơ gan và cuối cùng là ung thư gan. Tình trạng stress oxy hóa có một ý nghĩa nhất định góp phần làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh trong các bệnh gan như bệnh gan do rượu, viêm gan virus mạn tính, bệnh gan tự miễn và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu. Tế bào gan sẽ bị tổn thương khi có dư thừa các gốc tự do trong cơ thể có nguồn gốc từ oxy và nitơ [1]. Bản thân HBx có mục tiêu là ty thể và trực tiếp tương tác với kênh anion phụ thuộc vào điện áp; từ đó, làm thay đổi điện thế màng ty thể và làm tăng ROS nội sinh cấp [3], [4]. HBx gây ra stress oxy hóa thông qua kênh canxi và kích hoạt tế bào kinase, dẫn đến kích hoạt các yếu tố phiên mã NF- κ B, bộ chuyển đổi tín hiệu và kích hoạt phiên mã 3 và những quá trình khác thông qua phosphoryl hóa [5]. Ngoài ra, khi HBV gây ra stress oxy hóa cũng kích thích sự phiên mã của kinase protein Raf-1 đến ty thể. HBx cũng gây ra peroxyl hóa lipid thông qua sự xuất hiện SEP, kết quả làm gia tăng những yếu tố hoại tử khối u - α trong dòng tế bào u nguyên bào gan của con người và HepG2 [6]. Bên cạnh yếu tố HBx, trong cơ chế gây stress oxy hóa do nhiễm virus viêm gan B, người ta còn nhắc đến vai trò của đoạn gen pre-S của HBV. Sự xuất hiện của tế bào Huh-7 mang đột biến pre-S (một hình thức cắt ngắn của Pre/S polypeptide) thể hiện mức độ tăng cao của ROS và tổn thương DNA thông qua lưới nội chất (ER) bằng con đường stress oxy hóa. Stress oxy hóa gây thiệt hại DNA cũng đã được quan sát thấy trong gan của những con chuột biến đổi gen mang đột biến pre-S [8]. Những điều này cho thấy, mức độ hoạt động của virus (thông qua hệ thống kháng nguyên - kháng thể e) và số lượng virus (thông qua nồng độ HBV-DNA) ít hay nhiều sẽ ảnh hưởng đến hoạt độ các enzym chống oxy hóa trong cơ thể.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng ELISA kit để định lượng nồng độ SOD, GPx và TAS trong huyết thanh với ngưỡng phát hiện tương ứng là 0,5 U/ml; 0,6 U/ml và 0,05 U/ml. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy:

+ Liên quan với hệ thống kháng nguyên - kháng thể e: có sự khác biệt về hoạt độ enzym SOD ở các nhóm xét nghiệm HBe và anti HBe khác nhau ($p = 0,04$). Trung vị hoạt độ SOD ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 9,33 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 2,96 U/ml; cao hơn nhóm HBe(-) và anti HBe(+) là 3,21 U/ml, với $p = 0,02$ tương ứng.

Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 10,03 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 7,73 U/ml, với $p = 0,03$. Theo chúng tôi, điều này có thể là do ở nhóm BN viêm gan B mạn tính có HBeAg(+) và anti HBe(+), đã có sự cân bằng kháng nguyên - kháng thể hoặc do phức hợp miễn dịch. Do đó, mức độ hoạt động của virus có thể sẽ thấp hơn so với nhóm BN có virus đang nhân lên (HBeAg(+)) và anti HBe(-) hoặc nhóm BN có HBeAg(-) và anti HBe(+); dẫn đến mức độ stress oxy hóa ở nhóm BN viêm gan B mạn tính có HBeAg(+) và anti HBe(+) sẽ thấp hơn 2 nhóm còn lại, nên hoạt độ SOD, và GPx sẽ cao hơn. Ngoài ra, chúng tôi chưa tìm thấy sự liên quan của GPx và TAS với hệ thống kháng nguyên - kháng thể e.

+ Liên quan với HBV-DNA huyết thanh: chúng tôi thấy rằng, chưa có sự liên quan giữa hoạt độ SOD, GPx và TAS với các mức độ tăng HBV-DNA, ngoại trừ trường hợp trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBV-DNA $> 10^8$ copies/ml (là 9,12 U/ml), cao hơn so với nhóm HBV-DNA trong khoảng 10^6 - 10^8 copies/ml (là 7,77 U/ml), với $p = 0,03$.

Về cơ bản, kết quả của chúng tôi phù hợp với một số nghiên cứu khác, như nghiên cứu của Duygu F và cộng sự (2012), thực hiện trên 65 BN viêm gan B mạn tính, chưa tìm thấy mối liên quan giữa hoạt độ TAS và nồng độ HBV-DNA huyết thanh [9]; nghiên cứu của Tasdelen Fisgin N và cộng sự (2012) cũng chưa thấy có sự liên quan giữa hoạt độ SOD, GPx với nồng độ HBV-DNA huyết thanh [10]. Lẽ ra, theo lý thuyết, khi nồng độ virus tăng lên thì mức độ stress oxy hóa cũng tăng lên, các chất chống oxy hóa sẽ giảm xuống; nhưng ở đây, hoạt độ GPx có biểu hiện ngược lại. Sở dĩ như vậy, theo chúng tôi có thể là do cơ chế hoạt động của GPx, GPx chỉ phân hủy H_2O_2 ở nồng độ thấp với chất xúc tác là glutathion dạng khử (GSH), khi H_2O_2 ở nồng độ cao, enzym catalase sẽ hoạt động phân hủy H_2O_2 mà không cần chất xúc tác GSH. Sự phối hợp của hai enzym này có tác dụng tiết kiệm GSH, một chất chống oxy hóa quan trọng của cơ thể. Tuy nhiên, đây mới chỉ là kết quả bước đầu. Để có những kết luận chính xác hơn, theo chúng tôi, cần có các nghiên cứu lớn hơn với phạm vi rộng hơn.

Từ những kết quả trên, nghiên cứu này đã cho thấy, hoạt độ SOD, GPx trong huyết tương BN viêm gan B mạn tính cao nhất ở các trường hợp có đồng thời HBe(+) và anti HBe(+).

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang mối liên quan giữa hoạt độ SOD, GPx và trạng thái chống oxy hóa toàn phần với HBeAg, HBV-DNA ở 85 BN viêm gan B mạn tính, kết quả:

- Trung vị hoạt độ SOD ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 9,33 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 2,96 U/ml; cao hơn nhóm

HBe(-) và anti HBe(+) là 3,21 U/ml, với $p = 0,02$ tương ứng.

- Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBe(+) và anti HBe(+) là 10,03 U/ml, cao hơn so với nhóm HBe(-) và anti HBe(-) là 7,73 U/ml, với $p = 0,03$.

- Trung vị hoạt độ GPx ở nhóm HBV-DNA $> 10^8$ copies/ml là 9,12 U/ml, cao hơn so với nhóm HBV-DNA trong phạm vi 10^6 - 10^8 copies/ml là 7,77 U/ml, với $p = 0,03$.

- Không có sự liên quan giữa trạng thái chống oxy hóa toàn phần với HBeAg và HBV-DNA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Ha H.L, Shin H.J, Feitelson M.A, et al., (2010), "Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis", *World J Gastroenterol.* 16(48): 6035-6043.
2. Rawat S, Clippinger A.J, Bouchard M.J (2012), "Modulation of Apoptotic Signaling by the Hepatitis B Virus X Protein", *Viruses.* 4: 2945-2972.
3. Lee Y.I, Hwang J.M, Im J.H, et al. (2004) "Human Hepatitis B Virus-X Protein Alters Mitochondrial Function and Physiology in Human Liver Cells", *The Journal of Biological Chemistry*, 279(15): 15460-15471.
4. Rahmani Z, Huh K.W, Lasher R, et al. (2000), "Hepatitis B virus X protein colocalizes to mitochondria with a human voltage-Dependent Anion Channel, HVDAC3 and Alters Its Transmembrane Potential", *Journal of Virology.* 74: 2840-2846.
5. Waris G, Huh K.W, Siddiqui A (2001), "Mitochondrially associated hepatitis B virus X protein constitutively activates transcription factors STAT-3 and NF-kappa B via oxidative stress", *Molecular and Cellular Biology.* 21(22): 7721-7730.
6. Yi Y.S, Park S.G, Byeon S.M, et al. (2003), "Hepatitis B virus X protein induces TNF-alpha expression via down-regulation of selenoprotein P in human hepatoma cell line, HepG2", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1628(2003): 249-256.
7. Bùi Đại, Phạm Ngọc Đình, Châu Hữu Hầu (2009), "Các khía cạnh đáp ứng miễn dịch trong nhiễm HBV", *Viêm gan virút B và D*, Nhà xuất bản Y học: tr 199-216.
8. Hsieh Y.H, Su I.J, Wang H.C, et al. (2004), "Pre-S mutant surface antigens in chronic hepatitis B virus infection induce oxidative stress and DNA damage", *Carcinogenesis.* 25: 2023-2032.
9. Duygu F, Karsen H, Aksoy N, et al. (2012), "Relationship of Oxidative Stress in Hepatitis B Infection Activity with HBV DNA and Fibrosis", *Annals of Laboratory Medicine.* 32: 113-118.
10. Tasdelen Fisgin N, Aydin B.K, Sarikaya H, et al. (2012), "Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B", *Clinical laboratory.* 3-4: 273-280. □

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ GỖ XƯƠNG GÒ MÁ - CUNG TIẾP QUA ĐƯỜNG MỖ CHÂN TÓC MAI

ThS. NGUYỄN VĂN LUẬT, BS. VŨ QUỐC KHÁNH

Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN KHANG

(2) TS. LÊ MẠNH CƯỜNG

TÓM TẮT: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang không đối chứng 41 bệnh nhân gãy xương gò má cung tiếp một bên, đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật kết xương bằng nẹp vít qua đường mổ chân tóc mai, tại Khoa Hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01-9/2020.

Kết quả: Bệnh nhân trung bình $29,34 \pm 11,58$ tuổi; hay gặp nhất từ 19-40 tuổi (82,9%). Tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ $\approx 5,8/1$. Các triệu chứng lâm sàng, gồm đau vùng gò má - cung tiếp, sưng nề bầm tím quanh ổ mắt, biến dạng gò má - cung tiếp, đau chói và mất liên tục xương gặp ở bệnh nhân với tỷ lệ lần lượt là 100%; 97,6%; 97,4%; 87,8%; 87,8%. Vị trí gãy xương phát hiện trên phim chụp CT.Scanner (177 vị trí) nhiều hơn so với chụp X quang (97 vị trí). Đa số bệnh nhân có vị trí kết xương là cung tiếp (85,3%). Kết quả điều trị gần: 85,3% đạt kết quả tốt; 14,6% đạt kết quả khá; không bệnh nhân nào đạt kết quả kém. Kết quả điều trị xa: 86,7% đạt kết quả tốt; 10,0% đạt kết quả khá; 3,3% đạt kết quả kém.

Từ khóa: Gò má cung tiếp, đường mổ chân tóc mai.

ABSTRACT: Non-controlled prospective cross-sectional study on 41 unilateral zygomatic arch fracture patients, estimating result of plate fixation surgical treatment through sideburns incision in Maxillo facial and cosmetic surgery department of 103 Military hospital from 01/2020 to 09/2020.

Result: Average age: 29.34 ± 11.58 , the highest number of patients are from the cohort of age 19-40 (82.9%), male/female ratio is 5.8/1. Pain of zygomatic bone and zygomatic arch area, swelling and bruising around orbital area, malformation of zygomatic bone and zygomatic arch, extreme pain and bone displacement can be seen on almost every patients, the percentage of those symptoms are 100%, 97.6%, 97.4%, 87.8%, 87.8% respectively. Fracture positions detected on CT-scanner (177) is higher than on normal X-ray (97). Majority of fixation position is zygomatic arch (85.3%). Short-term treatment result: the percentage of patient having good, fair and bad treatment outcome are 85.3%, 14.6% and 0% respectively. Long-term treatment result: the percentage of patient having good, fair and bad treatment outcome are 86.7%, 10% and 3.3% respectively.

Keywords: Zygomatic arch fracture, sideburns incision.

Chịu trách nhiệm nội dung: BS. Vũ Quốc Khánh, Email: cyberpaladin93@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/9/2020; mời phản biện khoa học: 10/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Chấn thương, gãy xương vùng hàm mặt chiếm tỷ lệ khoảng 5% trong tổng số các tổn thương gãy xương của toàn cơ thể. Trong đó, chấn thương gãy xương gò má - cung tiếp là loại tổn thương phổ biến nhất, chiếm trên 40% chấn thương, gãy xương vùng hàm mặt. Gãy xương gò má - cung tiếp nếu không được điều trị đầy đủ có thể ảnh hưởng nhiều đến chức năng và thẩm mỹ. Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước về cơ chế chấn thương, triệu chứng lâm sàng, các phương pháp chẩn đoán và điều trị gãy xương gò má cung tiếp nhằm đem lại kết quả tốt nhất cho người bệnh. Có nhiều đường mổ kinh điển tiếp cận vào vị trí gò má - cung tiếp, như đường mổ chân tóc mai, đường mổ ngang trực tiếp vào cung tiếp, đường hemi-coronal, đường mổ thái dương cải biên... Trong đó, đường mổ chân tóc mai điều trị gãy xương gò má - cung tiếp là đường mổ ngắn, nhưng đủ rộng để trực

tiếp giải quyết các tổn thương xương thành ngoài ổ mắt và cung tiếp. Đường mổ này mang tính thẩm mỹ cao, ít để lại di chứng; kỹ thuật thực hiện đơn giản, ít tổn thương mô mềm, quá trình hồi phục nhanh hơn, rút ngắn thời gian điều trị sau phẫu thuật.

Góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị gãy xương gò má - cung tiếp bằng đường mổ chân tóc mai, tại Bệnh viện Quân y 103.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

41 BN có chẩn đoán xác định gãy xương gò má - cung tiếp (dựa trên lâm sàng, cận lâm sàng) một bên; phẫu thuật nắn chỉnh, kết xương bằng nẹp vít tại Khoa Hàm mặt, tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01/2020 đến tháng 9/2020.

Loại trừ BN không có chỉ định phẫu thuật; BN đã được can thiệp phẫu thuật kết xương tại các cơ sở y tế khác; BN có bệnh lý và biến dạng xương gò má hàm trên trước khi chấn thương; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

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

- Chỉ tiêu nghiên cứu: đặc điểm BN (tuổi, giới tính, vị trí tổn thương); triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng; đánh giá kết quả điều trị gần và xa.

- Phương pháp phẫu thuật: rạch da dọc theo mép trước chân tóc mai (lấn vào chân tóc), dài 6-8 cm, đầu trên ngang hoặc cao hơn đỉnh cung mày, đầu dưới đến hết chân tóc mai. Sau khi rạch da, tiến hành bóc tách theo lớp dưới da (dùng kéo đầu tù bóc tách dưới da ra trước, xuống dưới, đến bờ trên xương gò má cung tiếp và sát thành ngoài ổ mắt, tùy vị trí ổ gãy). Rạch lớp cân thái dương nông theo hướng lên trên và ra trước, tạo với cung tiếp một góc 45° (tránh tổn thương nhánh thái dương thần kinh mặt), trên ổ gãy đến bờ xương. Dùng dao rạch màng xương rồi bóc tách màng xương 2 đầu ổ gãy, thành ngoài ổ mắt bờ trên xương gò má cung tiếp (cần bảo tồn tối đa dây chằng góc mắt ngoài).

- Đánh giá kết quả gần (sau phẫu thuật 7-10 ngày): tốt: mặt cân đối, X quang xương không di lệch biến dạng, vết mổ liền tốt; khá: mặt tương đối cân, X quang xương di lệch biến dạng ít, vết mổ liền, nề nhẹ, không có dịch, mủ; kém: mặt mất cân đối, X quang xương còn di lệch biến dạng cần sửa chữa, vết mổ sưng nề, có dịch.

- Đánh giá kết quả xa (sau phẫu thuật 6 tháng): tốt: mặt cân đối, X quang xương liền đúng giải phẫu, sẹo liền đẹp, mờ, nhìn không rõ; khá: mặt tương đối cân, X quang xương liền tốt, sẹo còn rõ khi nhìn gần; kém: mặt mất cân đối còn biến dạng, X quang xương chưa liền, sẹo thô xấu rõ, có rò dịch.

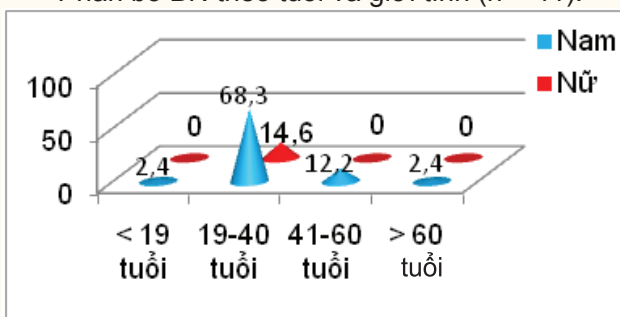
- Đạo đức trong nghiên cứu: BN hiểu và đồng ý tham gia nghiên cứu; mọi thông tin về BN đều được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

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

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

- Phân bố BN theo tuổi và giới tính (n = 41):



BN từ 18-63 tuổi, trung bình $29,34 \pm 11,58$ tuổi. Trong đó, hay gặp nhất là độ tuổi từ 19-40 tuổi (82,9%). Nam giới (85,4%) nhiều hơn nữ giới (14,6%), tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 5,8/1$.

- Vị trí tổn thương (n = 41):

+ Bên phải: 19 BN (46,3%).

+ Bên trái: 22 BN (53,7%).

Tổn thương gãy phức hợp xương gò má - cung tiếp bên trái (53,7%) nhiều hơn so với bên phải (46,3%).

3.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng gây phức hợp gò má - cung tiếp:

- Triệu chứng lâm sàng gây phức hợp gò má - cung tiếp (n = 41):

+ Đau vùng gò má - cung tiếp: 41 BN (100%).

+ Chảy máu mũi: 15 BN (36,6%).

+ Hạn chế há miệng: 23 BN (56,1%).

+ Hạn chế vận động nhãn cầu: 1 BN (2,4%).

+ Giảm thị lực: 2 BN (4,8%).

+ Sưng nề bầm tím quanh ổ mắt: 40 BN (97,6%).

+ Tụ máu kết mạc: 30 BN (73,2%).

+ Biến dạng gò má - cung tiếp: 39 BN (95,1%).

+ Đau chói khi sờ: 36 BN (87,8%).

+ Mất liên tục bờ xương: 36 BN (87,8%).

+ Không BN nào tổn thương nhánh trán.

- Triệu chứng cận lâm sàng:

Bảng 1. Vị trí gãy xương trên phim X quang và CT.Scanner (n = 41).

Vị trí gãy xương	X quang	CT.Scanner
Cung tiếp	35 (38,4%)	41 (23,2%)
Bờ ngoài ổ mắt	29 (29,8%)	41 (23,2%)
Bờ dưới ổ mắt	31 (31,2%)	41 (23,2%)
Thân xương gò má	3 (3,1%)	7 (3,9%)
Thành ngoài ổ mắt	0	41 (23,2%)
Thành trong ổ mắt	0	3 (2,0%)
Gãy tổn khuyết sàn ổ mắt	0	3 (2,0%)
Tổng vị trí gãy	97	177

3.3 Kết quả điều trị:

- Vị trí kết xương trong phẫu thuật điều trị gãy phức hợp gò má - cung tiếp (n = 41):

+ Cung tiếp: 35 BN (85,3%).

+ Bờ dưới ổ mắt: 27 BN (65,9%).

+ Bờ ngoài ổ mắt: 6 BN (14,6%).

+ Thân xương gò má: 1 BN (2,4%).

Vị trí kết xương hay gặp nhất là cung tiếp (85,3%), tiếp đến là bờ dưới ổ mắt (65,9%), bờ ngoài ổ mắt (14,6%), vị trí kết xương ít gặp nhất là thân xương gò má (2,4%).

- Kết quả điều trị gần:

Bảng 2. Kết quả điều trị gần (n = 41).

Kết quả gần	Tốt	Khá
Cân đối gò má - cung tiếp hai bên	34 (82,9%)	7 (17,1%)
Vết mổ liền	41 (100%)	0
Phục hồi thị lực	40 (97,6%)	1 (2,4%)
Phục hồi vận nhãn	41 (100%)	0
Kết quả chung	35 (85,3%)	6 (14,6%)

- Kết quả điều trị xa: sau phẫu thuật 6 tháng, có 30 BN quay lại kiểm tra, do đó chúng tôi đánh giá kết quả xa trên 30 BN này.

Bảng 3. Kết quả điều trị xa (n = 30).

Kết quả	Tốt	Khá	Kém
Cân đối gò má - cung tiếp hai bên	27 (90,0%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
Sẹo vết mổ	28 (93,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Phục hồi thị lực	30	0	0
Phục hồi vận nhãn	30	0	0
Kết quả chung	26 (86,7%)	3 (10,0%)	1 (3,3%)

4. BÀN LUẬN.

- Tuổi BN từ 18-63 tuổi, trung bình $29,34 \pm 11,58$ tuổi. BN nam (85,4%) nhiều hơn BN nữ (14,6%), tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 5,8/1$. Nghiên cứu của Bogusiak Katarzyna thấy, tuổi BN từ 15-85 tuổi, trung bình $37,1 \pm 14,83$ tuổi. BN nam (85,46%) nhiều hơn BN nữ (14,56%), tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 5,88/1$. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Bogusiak Katarzyna về giới tính, nhưng độ tuổi trung bình BN nghiên cứu thấp hơn. Có thể do cách lựa chọn và số lượng mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp, nên độ tuổi trung bình BN thấp.

- Triệu chứng lâm sàng: hầu hết BN có triệu chứng đau vùng gò má - cung tiếp (100%), sưng nề bầm tím quanh ổ mắt (97,6%), biến dạng gò má - cung tiếp (97,4%), đau chói (87,8%) và mất liên tục xương (87,8%). Triệu chứng hạn chế vận động nhãn cầu gặp với tỉ lệ thấp (2,4%) và không có trường hợp nào tổn thương nhánh trán.

- Triệu chứng cận lâm sàng: số vị trí gãy phát hiện trên phim chụp CT.Scanner (177 vị trí) nhiều hơn so với chụp X quang (97 vị trí). Trên phim chụp CT.Scanner, ngoài phát hiện được các vị trí gãy như phim chụp X quang, còn phát hiện được các vị trí gãy sâu, như sần, thành trong ổ mắt, thành ngoài ổ mắt...

- Kết quả điều trị gần: Cân đối gò má - cung tiếp hai bên: 82,9% BN đạt tốt, 17,1% đạt khá (thời điểm trước phẫu thuật có 39/41 BN mất cân đối gò má - cung tiếp hai bên; khác biệt trước và sau phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$). Vết mổ: 100% liền tốt, liền kì đầu, không BN nào bị nhiễm trùng, chảy dịch, chảy mủ vết mổ. Phục hồi thị lực: 1 BN (2,4%) giảm thị lực, 40 BN (97,6%) thị lực tốt. Trước phẫu thuật, 4 BN (9,8%) giảm thị lực, 37 BN (90,2%) thị lực bình thường. Kết quả chung: 85,3% đạt kết quả tốt, 14,6% đạt kết quả khá và không BN nào đạt kết quả kém. Như vậy, kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Trương Mạnh Dũng, Nguyễn Danh Toàn năm 2011 (kết quả tốt 89,5%, khá 10,5%), Đặng Xuân Lộc năm 2015 (kết quả tốt 85,7%, khá 12,5%, kém 1,8%).

- Kết quả xa: cân đối gò má - cung tiếp hai bên: 90,0% đạt tốt, 6,7% đạt khá, 3,3% đạt kém; cao hơn nghiên cứu của Van Hout năm 2016 (sau phẫu thuật 6 tháng, 86,0% BN đạt kết quả tốt). Sẹo vết mổ: 93,3% BN đạt tốt (sẹo mờ), 3,3% BN đạt khá (sẹo rõ chân tóc mai khi nhìn xa), 3,3% BN đạt kém (sẹo có biến chứng gây trĩ mi dưới), không trường hợp nào nhiễm khuẩn, rò dịch; tốt hơn so với nghiên cứu của Thomas Starch năm 2018 (11,0% BN quay lại khám có biểu hiện nhiễm khuẩn, rò dịch vết mổ) và Van Hout năm 2016 (4,0% BN quay lại khám có biểu hiện nhiễm khuẩn, rò dịch vết mổ). Phục hồi thị lực, vận nhãn: sau phẫu thuật 6 tháng, 100% BN thị lực phục hồi tốt và không có BN nào hạn chế vận nhãn. Kết quả chung: 86,7% đạt tốt, 10,0% đạt khá, 3,3% đạt kém. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Đặng Xuân Lộc năm 2015 (tốt 83,9%, khá 14,3%, kém 1,8%).

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 41 BN gãy xương gò má - cung tiếp, điều trị phẫu thuật bằng đường mổ chân tóc mai, tại Khoa Hàm mặt và tạo hình, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 01/2020-9/2020, kết luận:

- BN từ 18-63 tuổi, trung bình $29,34 \pm 11,58$ tuổi; hay gặp nhất là BN từ 19-40 tuổi (82,9%). Nam giới (85,4%) nhiều hơn nữ giới (14,6%), tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 5,8/1$.

- Tổn thương gãy phức hợp xương gò má - cung tiếp bên trái (53,7%) nhiều hơn bên phải (46,3%). Các triệu chứng đau vùng gò má - cung tiếp, sưng nề bầm tím quanh ổ mắt, biến dạng gò má - cung tiếp, đau chói và mất liên tục xương gặp ở hầu hết trên các BN (lần lượt là 100%, 97,6%, 97,4%, 87,8%, 87,8%). Vị trí gãy xương phát hiện trên phim chụp CT.Scanner (177 vị trí) nhiều hơn so với chụp X quang (97 vị trí).

(Xem tiếp trang 64)

GÂY TÊ ĐÁM RỐI THẦN KINH CẢNH TAY CHO PHẪU THUẬT CHI TRÊN BẰNG HỖN HỢP LIDOCAIN, ADRENALIN VÀ DEXAMETHASON DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

BS. TRƯƠNG VĂN KHƯƠNG,

PGS.TS. TRẦN ĐẮC TIỆP - Bệnh viện Quân y 103

Phản biện khoa học: (1) TS. HOÀNG VĂN CHƯƠNG

(2) PGS.TS. NGUYỄN NGỌC THẠCH

TÓM TẮT: Nghiên cứu tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với mục tiêu đánh giá hiệu quả vô cảm của gây tê đám rối thần kinh cánh tay dưới hướng dẫn siêu âm bằng hỗn hợp lidocain-adrenalin-dexamethason cho 30 bệnh nhân phẫu thuật theo kế hoạch ở cánh tay, cẳng tay và bàn tay, tại Khoa Gây mê, Bệnh viện Quân y 103, từ 10/2019-05/2020. **Kết quả:** Thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác và vận động của nhóm 1 (lần lượt là $13,4 \pm 0,83$ phút và $15,98 \pm 0,64$ phút) ngắn hơn so với nhóm 2 (lần lượt là $15,97 \pm 0,59$ phút và $19,25 \pm 1,26$ phút); thời gian kéo dài ức chế cảm giác và vận động của nhóm 1 (lần lượt là $325,95 \pm 1,67$ phút và $290,13 \pm 3,46$ phút) dài hơn so với nhóm 2 (lần lượt là $159,16 \pm 2,22$ phút và $135,44 \pm 1,41$ phút). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. **Kết luận:** Gây tê đám rối thần kinh cánh tay dưới hướng dẫn siêu âm và phối hợp thuốc tê với dexamethason làm giảm thời gian khởi phát tác dụng gây tê, kéo dài thời gian tác dụng vô cảm, giảm đau sau mổ, hạn chế tỉ lệ thất bại, và đạt hiệu quả vô cảm tốt trong phẫu thuật.

Từ khóa: Gây tê đám rối thần kinh cánh tay dưới hướng dẫn siêu âm, dexamethason.

ABSTRACT: Prospective, randomized control clinical trial, with the aim of evaluating the anesthetic effect of ultrasound - guided brachial plexus block with a lidocaine-adrenalin-dexamethasone mixture for 30 patients arm, forearm and hand session surgery at the Anesthesia Department, Military Hospital 103, from 10/2019 to 5/2020. **Results:** The onset time block of sensory and motor of group 1 (13.4 ± 0.83 minutes and 15.98 ± 0.64 minutes) was shorter than that of group 2 (15.97 ± 0.59 minutes and 19.25 ± 1.26 minutes); The duration time block of sensory and motor of group 1 (325.95 ± 1.67 minutes and 290.13 ± 3.46 minutes) was longer than that of group 2 (159.16 ± 2.22 minutes and 135.44 ± 1.41 minutes). The difference was statistically significant with $p < 0.05$. The patients all achieved good anesthetic performance. **Conclusion:** Ultrasonic-guided brachial plexus blockade and the combination of anesthetic with dexamethasone reduce the onset time block, prolong the duration time block, and postoperative analgesia; reduce the rate of failure and good anesthetic effect in surgery.

Keywords: Ultrasound - guided brachial plexus block, dexamethasone.

Chịu trách nhiệm nội dung: BS. Trương Văn Khương, Email: doctorkhuong89@gmail.com

Ngày nhận bài: 13/9/2020; mời phản biện khoa học: 10/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Gây tê đám rối thần kinh cánh tay (ĐRTKCT) là kỹ thuật vô cảm chủ yếu cho phẫu thuật chi trên. Gây tê đường gian cơ bậc thang dưới hướng dẫn siêu âm có thể vô cảm cho tất cả các phẫu thuật chi trên, tránh được các biến chứng tràn khí khoang màng phổi, tiêm thuốc tê vào mạch máu, tổn thương thần kinh không hồi phục... Có nhiều phương pháp kéo dài thời gian vô cảm trong gây tê ĐRTKCT, như lưu kim và tiêm thuốc cách quãng, sử dụng thuốc tê hoạt tính cao (bupivacain, ropivacain). Tuy nhiên, lưu kim gây tê tạo cảm giác khó chịu cho người bệnh, vị trí kim dễ bị lệch khỏi đám rối, nguy cơ ngộ độc thuốc tê tăng lên, bên cạnh đó, việc sử dụng các thuốc tê như bupivacain, ropivacain lại cho thời gian tiềm tàng kéo dài, độc tính với tim mạch cao hơn.

Nghiên cứu của Prashant A năm 2013 so sánh hai nhóm gây tê bằng hỗn hợp lidocain-adrenalin-dexamethason và nhóm gây tê bằng lidocain-adrenalin, thấy nhóm gây tê bằng hỗn hợp lidocain-adrenalin-dexamethason có thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác ($13,4 \pm 2,8$ phút) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm gây tê không có dexamethason; thời gian kéo dài tác dụng ức chế cảm giác ($326 \pm 58,6$ phút) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($159 \pm 20,1$ phút) [3]. Như vậy, phối hợp thuốc tê với dexamethason làm giảm thời gian chờ tác dụng và kéo dài thời gian tác dụng ức chế. Cũng theo nghiên cứu của Ali Movafegh năm 2006, gây tê bằng hỗn hợp lidocain-dexamethason có thời gian kéo dài tác dụng ức chế cảm giác lần lượt là 242 ± 76 phút dài hơn nhóm chứng là 98 ± 33 phút [4] với $p < 0,05$. Hiện nay, ở Việt Nam, các nghiên cứu này còn ít,

đặc biệt, khi kết hợp gây tê dưới hướng dẫn siêu âm thì chưa có công bố nào.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả vô cảm của kĩ thuật gây tê ĐRTKCT dưới hướng dẫn siêu âm bằng hỗn hợp thuốc lidocain-adrenalin-dexamethason cho phẫu thuật chi trên.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

60 bệnh nhân (BN) phẫu thuật theo kế hoạch vùng chi trên (cánh tay, cẳng tay và bàn tay), vô cảm bằng phương pháp gây tê ĐRTKCT đường cơ bậc thang, dưới hướng dẫn siêu âm, tại Khoa Gây mê, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 10/2019 đến tháng 5/2020.

Loại trừ BN tình trạng sức khỏe ASA III-IV; BN < 16 tuổi; BN chống chỉ định gây tê ĐRTKCT bằng hỗn hợp thuốc lidocain-adrenalin-dexamethason; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

- Phương tiện, vật liệu nghiên cứu: các thuốc do Xí nghiệp Dược phẩm Trung ương 1 sản xuất (lidocain 40 mg/2 ml, adrenalin 1 mg/1 ml, dexamethason); bơm tiêm nhựa 20 ml, dây nối và kim gây tê chuyên dụng; máy theo dõi Life Scope 8 (hãng Nihon Kohden, Nhật Bản), thước đo độ đau VAS (hãng AstrZeneca), máy siêu âm Ezono Medision; thuốc và phương tiện hồi sức...

- Chia ngẫu nhiên 60 BN thành 2 nhóm:

+ Nhóm 1 (gồm 30 BN): gây tê ĐRTKCT bằng hỗn hợp lidocain (liều 7 mg/kg), adrenalin 100 µg, dexamethason (liều 8 mg/kg), pha với nước cất vừa đủ 25 ml.

+ Nhóm 2 (gồm 30 BN): gây tê ĐRTKCT bằng hỗn hợp lidocain (liều 7 mg/kg) và adrenalin 100 µg, pha với nước cất vừa đủ 25 ml.

- Phương pháp tiến hành:

+ Chuẩn bị: tất cả BN đều được khám trước phẫu thuật, giải thích về phương pháp vô cảm, hướng dẫn sử dụng thước đo độ đau VAS. Đặt đường truyền ngoại vi với kim lùn 20G, truyền NaCl 0,9%. Tiêm tĩnh mạch seduxen 0,1 mg/kg trước gây tê 10 phút.

+ Thực hiện kĩ thuật: BN nằm ngửa, mặt quay sang bên đối diện, sát khuẩn vùng gây tê, đặt đầu dò siêu âm vuông góc với khe giữa các cơ bậc thang đi ngang qua sụn nhĩ, di chuyển đầu dò để tìm các thân của ĐRTKCT; chọc kim gây tê theo phương pháp "in plane", mũi kim nằm trong mặt phẳng siêu âm; tiêm hỗn hợp thuốc tê vào cạnh các thân của ĐRTKCT sao cho phù hợp.

- Chỉ tiêu nghiên cứu:

+ Đặc điểm BN nghiên cứu: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, phân loại sức khỏe ASA.

+ Đánh giá tác dụng của hỗn hợp thuốc gây tê: tỉ lệ thành công/thất bại, thời gian ức chế cảm giác đau, thời gian ức chế vận động, chất lượng vô cảm trong phẫu thuật.

- Chỉ tiêu đánh giá:

+ Vô cảm thất bại đối với các trường hợp: sau 10 phút chưa thực hiện xong thủ thuật; sau 30 phút gây tê, điểm Hollmen dưới 2, phải chuyển vị trí gây tê; phải dùng thêm thuốc giảm đau tĩnh mạch trong mổ trên 2 mcg/kg fentanyl; mức độ vô cảm không đủ để phẫu thuật, phải chuyển phương pháp vô cảm (gây mê).

+ Thời gian chờ tác dụng giảm đau: tính từ lúc tiêm thuốc tê xong đến khi ức chế cảm giác đau từ mức 2 trở lên ở vùng da xuất hiện mất cảm giác sớm nhất, theo thang điểm Hollmen (1 điểm: cảm giác bằng kim đầu tù bình thường; 2 điểm: cảm giác yếu hơn so với bên đối diện; 3 điểm: có cảm giác chạm của vật tù; 4 điểm: không nhận biết được cảm giác chạm).

+ Thời gian kéo dài ức chế cảm giác đau: tính từ khi đạt được mức tê phẫu thuật đến khi bắt đầu xuất hiện lại cảm giác đau trên vùng phẫu thuật theo thước đo độ đau VAS ($VAS \geq 4$ điểm).

+ Thời gian chờ ức chế vận động: tính từ sau gây tê đến khi đạt độ 1 (ức chế ít) theo thang điểm Modified Bromage scale (độ 0 - không ức chế: gấp khuỷu và cổ tay bình thường; độ 1 - ức chế ít: gấp cổ tay bình thường, khuỷu tay chỉ uốn cong được; độ 2 - ức chế không hoàn toàn: không gấp được khuỷu tay, chỉ gấp được cổ tay; độ 3 - ức chế hoàn toàn: liệt hoàn toàn).

+ Thời gian kéo dài ức chế vận động: từ khi ức chế (độ 1) đến khi cơ cơ bình thường (độ 0).

+ Chất lượng vô cảm trong phẫu thuật theo Abouleish E, gồm 4 mức độ: tốt (BN hoàn toàn không đau); khá (BN có cảm giác hơi khó chịu, không cần thêm thuốc giảm đau); trung bình (BN đau nhẹ, chịu đựng được nhưng phải thêm thuốc giảm đau, an thần); kém (BN không thể chịu đựng được dù đã thêm thuốc giảm đau an thần, phải chuyển gây mê nội khí quản). Theo dõi BN mỗi 10 phút 1 lần.

- Các thời điểm lấy số liệu nghiên cứu: trước phẫu thuật; trước tiêm thuốc tê; sau tiêm thuốc tê 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 6 giờ, 9 giờ, 12 giờ, 18 giờ và 24 giờ.

- Xử lí số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0 và Excel. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\pm$ SD, khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Tuổi (năm)	45,6 ± 3,69	38,3 ± 2,77	> 0,05
BMI (kg/m ²)	21,53 ± 0,37	21,52 ± 0,48	> 0,05
Giới tính	Nữ	10	11
	Nam	20	19
Sức khỏe	ASA I	26 (86,7%)	24 (80%)
	ASA II	04 (13,3%)	06 (20%)

3.2. Đánh giá tác dụng vô cảm của hỗn hợp thuốc gây tê và tai biến, biến chứng:

- Tỷ lệ thành công/thất bại: 100% BN ở cả 2 nhóm nghiên cứu đều vô cảm thành công.

- Hiệu quả vô cảm trong phẫu thuật (theo Abouleish E):

Bảng 2. Hiệu quả vô cảm trong phẫu thuật.

Mức độ	Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)
Tốt	27 (90%)	28 (93,3%)
Khá	3 (10%)	2 (6,7%)

- Thời gian ức chế cảm giác và vận động:

Bảng 3. Thời gian ức chế cảm giác và vận động.

Thời gian ức chế (phút)		Nhóm 1 (n = 30)	Nhóm 2 (n = 30)	p
Chờ tác dụng	Cảm giác	13,4 ± 0,15	15,97 ± 0,1	< 0,05
	Vận động	15,98 ± 0,12	19,25 ± 0,23	
Kéo dài vô cảm	Cảm giác	325,95 ± 0,3	159,16 ± 0,4	< 0,05
	Vận động	290,13 ± 0,63	135,44 ± 0,26	

- Tai biến, biến chứng: chúng tôi không gặp BN nào có tai biến, biến chứng trong quá trình vô cảm, phẫu thuật và sau phẫu thuật.

4. BÀN LUẬN.

- Đặc điểm BN: BN 2 nhóm tương đồng về tuổi, chiều cao, cân nặng, tỷ lệ giới tính và phân loại sức khỏe ASA (p > 0,05). Các kết quả này cũng tương tự đặc điểm BN trong một số nghiên cứu khác [1], [3], [4]. Sự tương đồng giữa 2 nhóm về thể trạng và ASA là yếu tố quan trọng để so sánh, đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu ở 2 nhóm.

- Tỷ lệ thành công/thất bại: cả 2 nhóm sử dụng siêu âm khi gây tê đều cho tỷ lệ thành công 100%. Nguyễn Viết Quang [2] năm 2014 thực hiện trên 30 BN sử dụng siêu âm dùng đường liên cơ bậc thang (cho tỷ lệ thành công 96,7%; tương tự kết quả của chúng tôi). Tỷ lệ thành công cao khi ứng dụng siêu âm trong gây tê ĐRTKCT cho thấy tính ưu việt của phương pháp này.

- Chất lượng vô cảm trong phẫu thuật: 100% BN ở cả 2 nhóm có kết quả vô cảm mức tốt và khá (theo Abouleish E). Một số nghiên cứu chỉ ra tính ưu việt của siêu âm trong gây tê, như nghiên cứu của Gamo K [5] năm 2014 với các BN sử dụng ropivacain 0,75%, lidocain 1%, adrenalin 1/200.000 gây tê đường trên đòn dưới hướng dẫn siêu âm có tỷ lệ tốt và khá đạt 100% [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Viết Quang [2] năm 2014 thấy, gây tê đường liên cơ bậc thang dưới hướng dẫn siêu âm cho chất lượng giảm đau trong mổ: 96,7% BN tốt, 3,3% BN khá. Điều này cho thấy, gây tê dưới hướng dẫn siêu âm sẽ cải thiện chất lượng vô cảm trong phẫu thuật.

- Thời gian ức chế cảm giác và vận động: nhóm dùng thuốc có dexamethason thì thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác (13,4 ± 0,83 phút) và vận động (15,98 ± 0,64 phút) ngắn hơn so với nhóm đối chứng (lần lượt là 15,97 ± 0,59 và 19,25 ± 1,26 phút), khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Theo Prashant A [3] (2013), thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác và vận động ở nhóm sử dụng hỗn hợp thuốc lidocain-adrenalin - dexamethason (lần lượt là 13,4 ± 2,8 và 16,0 ± 2,7 phút) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sử dụng hỗn hợp lidocain-adrenalin (lần lượt là 16,0 ± 2,3 và 18,7 ± 2,8 phút). Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Phạm Văn Quỳnh [2] năm 2014, nghiên cứu thấy thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác ở nhóm sử dụng hỗn hợp lidocain-dexamethason (8,30 ± 1,28 phút) ngắn hơn so với nhóm chứng (13,45 ± 2,06 phút) và ngắn hơn kết quả của chúng tôi (có thể do tác giả không kết hợp tê với adrenalin). Chúng tôi thấy khi kết hợp thuốc tê với dexamethason sẽ có tác dụng rút ngắn thời gian tiềm tàng. Thời gian kéo dài tác dụng ức chế cảm giác và vận động ở BN nhóm 1 (lần lượt là 325,95 ± 1,67 và 290,13 ± 3,46 phút) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 2 (lần lượt là 159,16 ± 2,22 và 135,44 ± 1,41 phút). Nghiên cứu của Prashant A [3] năm 2013, so sánh nhóm sử dụng lidocain-adrenalin-dexamethason với nhóm sử dụng lidocain-adrenalin, thấy nhóm gây tê có dexamethason thì thời gian kéo dài tác dụng ức chế cảm giác và vận động (lần lượt là 326,0 ± 58,6 và 290,6 ± 52,7 phút) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng lidocain-adrenalin (lần lượt là 159,0 ± 20,1 và 135,5 ± 20,3 phút); tương tự kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu của Ali Movafegh [4] năm 2006 gây tê sử dụng máy kích thích thần kinh đánh giá hiệu quả vô cảm của hỗn hợp lidocain-dexamethason cho kết quả thời gian ức chế cảm giác đau của nhóm có dexamethason là 242 ± 76 phút, dài hơn nhóm chứng sử dụng lidocain đơn thuần là 98 ± 33 phút, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05; nhỏ hơn kết quả của chúng tôi, có thể do tác giả không kết hợp với adrenalin. Như vậy, kết hợp thuốc tê với dexamethason giúp kéo dài thời gian vô cảm.

(Xem tiếp trang 37)

THỰC TRẠNG KIỂM SOÁT GLUCOSE MÁU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2, TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 91

BSCKII. TRẦN XUÂN TRƯỜNG, BS. NGUYỄN THỊ CHINH

Bệnh viện Quân y 91

BS. LÊ TRƯƠNG TUYẾT MINH, BS. NGUYỄN HỒNG TỐT

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. NGUYỄN MINH NÚI

(2) TS. NGUYỄN DUY TOÀN

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực trạng kiểm soát glucose máu và các yếu tố nguy cơ tim mạch trên 170 bệnh nhân đái tháo đường típ 2, được quản lý sức khỏe tại Phòng Khám bệnh mạn tính, Bệnh viện Quân y 91, từ tháng 01 đến tháng 12/2019.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,93 \pm 10,07$ tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam giới (62,94%) nhiều hơn nữ giới (37,06%). 30,59% bệnh nhân có thừa cân/béo phì. Thời gian phát hiện bệnh trung bình là $7,56 \pm 3,21$ năm, trong đó, hay gặp nhất là bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm (44,71%). 67,06% bệnh nhân không kiểm soát được chỉ số glucose máu lúc đói. 71,76% bệnh nhân không kiểm soát được chỉ số HbA1c. Yếu tố nguy cơ tim mạch: 60,59% bệnh nhân có tăng huyết áp, 76,87% bệnh nhân có rối loạn lipid máu. Biến chứng: 40,59% bệnh nhân có bất thường albumin niệu, 27,65% bệnh nhân suy thận.

Từ khóa: Kiểm soát đường máu, yếu tố nguy cơ tim mạch, Bệnh viện Quân y 91.

ABSTRACT: Cross-sectional descriptive study on the real situation of blood glucose control and cardiovascular risk factors in 170 patients with type 2 diabetes, who were well-managed at the clinic of chronic diseases, Military hospital 91, from January to December 2019.

Results: The average age of the patient was 56.93 ± 10.07 years. The rate of male patients was (62.94%), more than female patients (37.06%). There were 30.59% of patients with overweight/obese. The average time of disease detection was 7.56 ± 3.21 years, of which the most common were patients with disease detection for more than five years (44.71%). 67.06% of patients could not control the fasting blood glucose index. 71.76% of patients could not control the HbA1c index. The cardiovascular risk factors were: 60.59% of patients with hypertension, 76.87% of patients with dyslipidemia. The complications were: 40.59% of patients with abnormal albuminuria, 27.65% of patients with renal failure.

Keywords: Blood glucose control, cardiovascular risk factors, Military hospital 91.

Chịu trách nhiệm nội dung: BSCKII. Trần Xuân Trường, Email: tranxuantruongqk1@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2020; mời phản biện khoa học: 10/2020; chấp nhận đăng: 23/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính, đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu (GM), kết hợp với những bất thường về chuyển hóa carbohydrat, lipid, protein do hậu quả của sự thiếu hụt, giảm hoạt động của insulin hoặc kết hợp cả hai. Tăng GM mạn tính trong ĐTĐ sẽ gây tổn thương, rối loạn và suy chức năng nhiều cơ quan, đặc biệt, tổn thương ở mắt, thận, thần kinh và tim mạch [1]. Hiệp Hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) khuyến cáo, bệnh nhân (BN) ĐTĐ típ 2 ngoài việc kiểm soát tốt GM còn phải kiểm soát tốt các yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch, như tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid, dự phòng và phát hiện sớm các biến chứng [2].

Xuất phát từ yêu cầu trên, Phòng Khám bệnh mạn tính, Bệnh viện Quân y 91 đã tổ chức khám,

điều trị, kiểm soát GM và các yếu tố nguy cơ, biến chứng tim mạch trên nhóm BN này, nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm khảo sát thực trạng kiểm soát GM và các yếu tố nguy cơ tim mạch trên BN ĐTĐ típ 2 được quản lý sức khỏe tại Phòng Khám bệnh mạn tính, Bệnh viện Quân y 91.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

170 BN ĐTĐ típ 2 được quản lý sức khỏe tại Phòng Khám bệnh mạn tính, Bệnh viện Quân y 91, từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019.

Loại trừ BN có biến chứng nặng hoặc mắc kèm theo bệnh mạn tính khác cần nhập viện điều trị; BN không đủ thông tin theo mẫu nghiên cứu; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang.
- Chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới năm 1999, khi có 1 trong 4 tiêu chuẩn sau [3]:

+ GM lúc đói (sau ăn ít nhất 8 giờ) ≥ 126 mg/dl (hoặc ≥ 7 mmol/l).

+ GM thời điểm bất kì ≥ 200 mg/dl (hoặc $\geq 11,1$ mmol/l), kèm theo các triệu chứng của ĐTĐ như uống nhiều, khát nhiều, gầy sút cân...

+ Sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp 75g glucose, nồng độ GM ≥ 200 mg/dl (hoặc $\geq 11,1$ mmol/l).

+ Nồng độ HbA1c $\geq 6,5\%$.

- Phương pháp tiến hành: tất cả BN đều được thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, phát hiện các yếu tố nguy cơ, các biến chứng của bệnh ĐTĐ. Thu thập số liệu nghiên cứu theo mẫu bệnh án thống nhất.

- Đánh giá mức kiểm soát GM, HbA1c theo ADA năm 2017 [2]:

Chỉ tiêu	Tốt/chấp nhận được	Kém
GM lúc đói	4,4-7,2 mmol/l	$> 7,2$ mmol/l
HbA1c	$< 7,5\%$	$\geq 7,5\%$

- Đánh giá chỉ khối cơ thể (body mass index - BMI) dành riêng cho người châu Á: BMI $< 18,5$ (gầy); BMI từ 18,5-23 (bình thường); BMI > 23 (thừa cân/béo phì).

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đề tài đã được hội đồng đạo đức bệnh viện thông qua. Tất cả BN đều được giả thích rõ ý nghĩa của nghiên cứu và đồng ý tham gia. Các thông tin của BN được bảo mật và chỉ sử dụng cho nghiên cứu.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm Excel 2010 và phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

Bảng 1. Đặc điểm BN nghiên cứu (n = 170).

Chỉ số	Số BN
Tuổi trung bình ($\pm$ SD)	56,93 $\pm$ 10,07
Giới tính	
Nam	107 (62,94%)
Nữ	63 (37,06%)
BMI	
$< 18,5$	22 (12,94%)
18,5-23	96 (56,47%)
> 23	52 (30,59%)

Tuổi trung bình của BN là 56,93 $\pm$ 10,07 tuổi. Nam giới (62,94%) nhiều hơn nữ giới (37,06%). 30,59% BN có thừa cân/béo phì.

- Phân bố BN theo thời gian phát hiện bệnh (n = 170).

+ Dưới 1 năm: 34 BN (20,0%).

+ Từ 1-5 năm: 60 BN (35,29%).

+ Trên 5 năm: 76 BN (44,71%).

+ Trung bình: 7,56 $\pm$ 3,21 năm.

- Số BN ĐTĐ tip 2 được chẩn đoán lần đầu: 21/170 BN (12,35%).

Thời gian phát hiện bệnh trung bình là 7,56 $\pm$ 3,21 năm. Trong đó, hay gặp nhất là BN có thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm (44,71%) và có 21 BN (12,35%) được chẩn đoán ĐTĐ tip 2 lần đầu.

3.2. Hiệu quả kiểm soát GM và các yếu tố nguy cơ tim mạch:

Bảng 2. Mức kiểm soát GM của BN nghiên cứu.

Chỉ tiêu	Số BN	Tỉ lệ %
GM lúc đói (n = 170)	Tốt/chấp nhận được	56
	Kém	114
	$\pm$ SD	9,3 $\pm$ 3,35
HbA1c (n = 165)	Tốt/chấp nhận được	48
	Kém	122
	$\pm$ SD	8,36 $\pm$ 2,35

Hầu hết BN kiểm soát GM chưa tốt với 67,06% không kiểm soát được chỉ số GM lúc đói và 71,76% BN không kiểm soát được chỉ số HbA1c.

Bảng 3. Một số yếu tố nguy cơ tim mạch và biến chứng ở BN nghiên cứu.

Đặc điểm	Kết quả
Tăng huyết áp (n = 170)	Huyết áp tâm thu
	86 (50,56%)
	Huyết áp tâm trương
	43 (25,29%)
	Chung
	103 (60,59%)
Rối loạn lipid máu (n = 147)	Cholesterol (mmol/l)
	5,54 $\pm$ 1,76
	Triglycerid (mmol/l)
	4,89 $\pm$ 2,13
	HDL-C (mmol/l)
	1,01 $\pm$ 0,45
	LDL-C (mmol/l)
	3,67 $\pm$ 0,86
	Chung (%)
	113 (76,87%)
Albumin niệu (n = 170)	Bình thường
	101 (59,41%)
	Microalbumin
	47 (27,65%)
	Macroalbumin
	22 (12,94%)
	Trung bình ($\pm$ SD)
	79,29 $\pm$ 113,21
Suy thận (n = 170)	Có
	47 (27,65%)
	Không
	123 (72,35%)

Yếu tố nguy cơ tim mạch: 60,59% BN có tăng huyết áp, trong đó, 50,56% BN tăng huyết áp tâm thu và 25,29% BN tăng huyết áp tâm trương. 76,87% BN có rối loạn lipid máu, trong đó, tăng triglyceride, LDL-C và cholesterol toàn phần chiếm ưu thế.

Biến chứng: 40,59% BN có bất thường microalbumin niệu, trong đó, 22/49 BN (12,94%) có macroalbumin niệu. 27,65% BN suy thận, nhưng không trường hợp nào phải điều trị bằng phương pháp thay thế thận.

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm BN nghiên cứu:

- Tuổi đời là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu của ĐTĐ típ 2 (tuổi càng cao, sự suy giảm chức năng tế bào β của tụy đảo càng tăng). Do vậy, nguy cơ mắc ĐTĐ típ 2 cũng tăng lên; nguy cơ mắc mới thường tăng nhanh trên nhóm BN trên 45 tuổi. Kết quả nghiên cứu này thấy, tuổi trung bình của BN là $56,93 \pm 10,07$ tuổi; tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Phi Nga tiến hành tại Bệnh viện Quân y 103 (tuổi trung bình của BN là $60,1 \pm 10,3$ tuổi) [4].

- Giới tính: tỉ lệ mắc bệnh ĐTĐ típ 2 ở nam giới và nữ giới thay đổi tùy thuộc vào các vùng dân cư. Các nghiên cứu trong nước cho thấy, tỉ lệ mắc ĐTĐ típ 2 ở hai giới là tương đương nhau. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy, tỉ lệ mắc ĐTĐ típ 2 ở nam giới (62,94%) nhiều hơn nữ giới (37,06%); tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Minh Hải năm 2016 (nam giới chiếm 65,91%, nhiều hơn tỉ lệ 34,09% của nữ giới [5]), nhưng khác với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo (tỉ lệ nam giới 48% tương đồng với nữ giới: 52% [6]). Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm thu dung, điều trị của Bệnh viện Quân đội, chủ yếu điều trị cho BN quân, nên tỉ lệ BN nam thường cao hơn BN nữ.

- BMI: tỉ lệ thừa cân/béo phì đang gia tăng ở nhiều quốc gia, đặc biệt là khu vực Bắc Mỹ, châu Âu và các nước châu Á. Milto và cộng sự nghiên cứu mối liên quan giữa BMI và các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành (trong đó có ĐTĐ), thấy khi cân nặng đối tượng vượt quá 20% cân nặng lí tưởng thì có nguy cơ cao phát triển bệnh ĐTĐ [7]. Trong nghiên cứu này, 30,59% BN nghiên cứu thừa cân/béo phì, 12,94% BN có BMI < 18,5.

ĐTĐ típ 2 là bệnh lí mạn tính, diễn biến thầm lặng, người bệnh có thể không phát hiện bệnh trong thời gian dài. Ở thời kì đầu của bệnh, nồng độ GM tăng nhưng không đủ cao đến mức gây ra các triệu chứng kinh điển của bệnh ĐTĐ (ăn nhiều, uống nhiều, đói nhiều), BN phát hiện bệnh thông qua khám sức khỏe định kì hoặc vào viện vì bệnh

lí khác. Nhưng có nhiều BN phát hiện ĐTĐ vì các biểu hiện kinh điển của bệnh hoặc khi bệnh đã có các biến cố, nhất là các biến chứng cấp tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy, thời gian phát hiện bệnh trung bình là $7,56 \pm 3,21$ năm, trong đó, hay gặp nhất là BN có thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm (44,71%). Đặc biệt, có 21 BN (12,35%) chẩn đoán ĐTĐ típ 2 lần đầu. Điều này cho thấy, việc phát hiện sớm bệnh ĐTĐ típ 2 đã và đang được chú ý nhiều hơn.

4.2. Hiệu quả kiểm soát GM và các yếu tố nguy cơ tim mạch:

- Để đánh giá hiệu quả kiểm soát GM, chúng tôi căn cứ vào nồng độ GM lúc đói và HbA1c. Đa số các nghiên cứu trong và ngoài nước đều kết luận, việc kiểm soát GM ở BN phải nhập viện còn kém. Tại Hoa Kỳ có 64% BN ĐTĐ xét nghiệm thấy HbA1c > 7,5% và ở châu Á là 79%. Nghiên cứu của Ngô Thị Thu Trang thấy, nồng độ GM trung bình là $12,15 \pm 6,17$ mmol/l, nồng độ HbA1c trung bình là $9,69 \pm 2,80$ %; BN có mức GM lúc đói tốt/chấp nhận được (20%), thấp hơn so với nhóm BN có mức GM kém (80%); 70% BN có mức HbA1c kém [7]. Trong nghiên cứu này, hầu hết BN kiểm soát GM chưa tốt (67,06% không kiểm soát được chỉ số GM lúc đói và 71,76% BN không kiểm soát được chỉ số HbA1c). Điều này có thể do sự thiếu hiểu biết về bệnh, việc tuân thủ điều trị và sự tự theo dõi của BN còn hạn chế. Đây cũng là một trong những nguyên nhân chủ yếu dẫn đến việc xuất hiện sớm, nhiều biến chứng mạn tính, làm gia tăng gánh nặng đối với BN và gia đình người bệnh ĐTĐ. Do vậy, cần có những chương trình tập huấn cho người bệnh, người nhà người bệnh về bệnh ĐTĐ, mục tiêu điều trị, nguy cơ và các biến chứng của bệnh để tuân thủ điều trị tốt nhất.

- Rối loạn lipid máu là một trong những yếu tố nguy cơ chính làm tăng tỉ lệ tử vong do biến cố tim mạch ở BN ĐTĐ, đồng thời là yếu tố đóng vai trò chủ yếu gây ra vữa xơ động mạch. Trong nghiên cứu này, 76,87% BN được ghi nhận có rối loạn lipid máu, trong đó tăng triglyceride, LDL-C và cholesterol toàn phần chiếm ưu thế. Tỉ lệ rối loạn lipid máu cao cùng với tình trạng kiểm soát GM kém dẫn đến việc xuất hiện sớm các biến chứng mạch máu ảnh hưởng đến nhiều cơ quan trong cơ thể. Tăng huyết áp vừa là “bạn đồng hành” của ĐTĐ típ 2, vừa là một biến cố tim mạch thường gặp ở nhóm bệnh này. Đó là hậu quả của tình trạng vữa xơ động mạch và cũng là điều khó tránh khỏi khi ĐTĐ đã có tổn thương cầu thận. Kết quả nghiên cứu thấy 60,59% BN tăng huyết áp, trong đó 50,56% BN tăng huyết áp tâm thu và 25,29% BN tăng huyết áp tâm trương.

- Biến chứng mạch máu trong bệnh ĐTĐ gây tổn thương thận. Đây là một yếu tố góp phần đánh giá mức độ trầm trọng và nguy cơ xuất hiện các biến chứng khác ở BN ĐTĐ cũng như có giá trị tiên lượng tử vong. Tổn thương quan trọng và đặc hiệu nhất là xơ hóa các tiểu cầu thận, các tổn thương này thường diễn tiến theo thời gian mắc bệnh với các mức độ từ nhẹ đến nặng là sự xuất hiện microalbumin niệu, macroalbumin niệu, hội chứng thận hư và cuối cùng là suy thận mạn tính. Trong đó, microalbumin niệu là một dấu hiệu phát hiện sớm, có giá trị tiên lượng khả năng xuất hiện các biến cố khác cũng như tỉ lệ tử vong ở BN ĐTĐ típ 2. Nguyễn Khoa Diệu Vân (1999) nghiên cứu định lượng microalbumin niệu trên 40 BN ĐTĐ típ 2 tại Bệnh viện Bạch Mai, thấy tần suất xuất hiện microalbumin niệu ở BN ĐTĐ típ 1 là 33,1%, ở BN ĐTĐ típ 2 là 31,6%. Microalbumin niệu có giá trị tiên lượng sớm việc xuất hiện biến chứng cầu thận, mặc dù chưa có biến đổi chức năng thận. Đồng thời, microalbumin niệu cũng tương quan thuận với thời gian phát hiện bệnh và các tổn thương cầu thận trên sinh thiết thận [8]. Trong nghiên cứu này, 69 BN (40,59%) có albumin niệu, trong đó, 22 BN (12,94%) có macroalbumin niệu. 27,65% BN có suy thận, nhưng không BN nào phải điều trị bằng phương pháp thay thế thận (chạy thận nhân tạo).

Nghiên cứu của chúng tôi thấy các BN ĐTĐ nghiên cứu có mức kiểm soát kém và đã có nhiều biến chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu về thực trạng kiểm soát ĐTĐ ở Việt Nam. Viên Văn Đoan và cộng sự nghiên cứu kết quả kiểm soát một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở BN ĐTĐ típ 2 được quản lý, điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai, từ 2006-2010 thấy, tỉ lệ BN kiểm soát được huyết áp ở mức tốt chiếm 24,5%, BN kiểm soát được các rối loạn lipid máu chiếm 38,45% [9].

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 170 BN ĐTĐ típ 2, được quản lý sức khỏe tại Phòng Khám bệnh mạn tính, Bệnh viện Quân y 91, từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2019, kết luận:

- Tuổi trung bình của BN là $56,93 \pm 10,07$ tuổi. Nam giới (62,94%) nhiều hơn nữ giới (37,06%). 30,59% BN có thừa cân/béo phì. Thời gian phát hiện bệnh trung bình là $7,56 \pm 3,21$ năm, trong đó, chiếm tỉ lệ cao nhất là BN có thời gian phát hiện bệnh trên 5 năm (44,71%).

- 67,06% BN không kiểm soát được chỉ số GM lúc đói, 71,76% BN không kiểm soát được chỉ số HbA1c. Yếu tố nguy cơ tim mạch: 60,59% BN có tăng huyết áp, 76,87% BN có rối loạn lipid máu. Biến chứng: 40,59% có bất thường albumin niệu, 27,65% BN suy thận.

Qua kết quả nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị: cần có kế hoạch tập huấn cho BN, người nhà người bệnh về bệnh ĐTĐ, yếu tố nguy cơ tim mạch và các biến chứng để hiểu rõ và tuân thủ điều trị, nhằm đạt được các mục tiêu điều trị, hạn chế các biến chứng bệnh lí ĐTĐ típ 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y Tế (2011), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường típ 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. tr. 1- 3.
2. American Diabetes Association (2017), "Standards of Medical Care in Diabetes", *Diabetes care*, Vol 40, pp. 48-56.
3. World Health Organization (1999), *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications*, pp. 2-11.
4. Nguyễn Thị Phi Nga (2009), *Nghiên cứu nồng độ TNF α , CRP huyết thanh liên quan với hình thái, chức năng động mạch cảnh gốc bằng siêu âm Doppler mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
5. Nguyễn Minh Hải (2016), *Khảo sát nồng độ Amyloid beta 1 - 42 huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Học viện Quân y.
6. Nguyễn Thị Thu Thảo (2013), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 mới được chẩn đoán*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.
7. Ngô Thị Thu Trang (2013), *Nghiên cứu mật độ xương, tỉ lệ loãng xương ở bệnh nhân nữ đái tháo đường típ 2*, Luận văn thạc sĩ y học, Học viện Quân y.
8. Nguyễn Khoa Diệu Vân (1999), *Nghiên cứu định lượng nồng độ microalbumin niệu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2*, *Luận văn bác sĩ chuyên khoa 2*, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. Viên Văn Đoan, Nguyễn Thị Hồng Vân (2015), "Kết quả kiểm soát một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường được quản lý, điều trị ngoại trú tại Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Bạch Mai", *Hội nghị Tim mạch học toàn quốc*. □

MỐI LIÊN QUAN GIỮA THANG ĐIỂM OSWESTRY VỚI MỨC ĐỘ ĐAU VÀ HÌNH ẢNH CỘNG HƯỞNG TỪ Ở BỆNH NHÂN THOÁT VỊ ĐĨA ĐỆM CỘT SỐNG THẮT LƯNG

TS. NGUYỄN VĂN TUẤN, CN. TRẦN ĐẠI TUẾ
ThS. HOÀNG VĂN THẮNG - Bệnh viện Quân y 103
Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. LÊ VĂN QUÂN
(2) TS. NGUYỄN THÀNH BẮC

TÓM TẮT: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, phân tích mối liên quan giữa thang điểm Oswestry với mức độ đau và hình ảnh cộng hưởng từ trên 100 bệnh nhân thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng, điều trị nội trú, từ tháng 9/2019 đến tháng 5/2020. **Kết quả:** Bệnh nhân trung bình $55,66 \pm 12,98$ tuổi; tỉ lệ bệnh nhân nam/nữ $\approx 1,27/1$. Chủ yếu bệnh nhân rất đau (47,0%) và đau vừa (42,0%); điểm VAS trung bình $6,26 \pm 1,67$ điểm. Chỉ số hạn chế chức năng ODI% trung bình là $53,81 \pm 14,96\%$, chủ yếu hạn chế chức năng mức độ nặng (45,0%). Đa số bệnh nhân thoát vị 1 đĩa đệm (55,0%) và thoát vị đĩa đệm thể lệch bên (63,0%). Bệnh nhân thoát vị 2 đĩa đệm và thoát vị thể trung tâm có điểm Oswestry lần lượt là $55,45 \pm 14,09$ và $55,45 \pm 14,63$ điểm; cao hơn so với nhóm khác, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có mối liên quan chặt chẽ giữa điểm Oswestry và mức độ đau với $r = 0,82$, $p < 0,001$. Phương trình tương quan giữa điểm Oswestry và mức độ đau là $y = 7,338.x + 7,877$.

Từ khóa: Thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng, thang điểm VAS, điểm Oswestry.

ABSTRACT: Descriptive cross-sectional study, analyzing the relationship between the Oswestry score with pain level and magnetic resonance imaging per 100 patients who had lumbar disc herniation, inpatient treatment, from September 2019 to May 2020. **Results:** Average years of patients was 55.66 ± 12.98 ; ratio of male/female patients $\approx 1.27/1$. Mostly, patients had very pain (47.0%) and moderate pain (42.0%); VAS score averaged was 6.26 ± 1.67 points. The average Oswestry Disability Index (ODI) which was $53.81 \pm 14.96\%$, mainly was severe ODI (45.0%). The majority of patients had 1 disc herniation (55.0%) and lateral displacement disc herniation (63.0%). Patients with 2-disc herniation and central herniation had Oswestry scores of 55.45 ± 14.09 and 55.45 ± 14.63 points respectively; higher than the other group, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was a strong relationship between Oswestry score and pain level with $r = 0.82$, $p < 0.001$. The correlation equation between Oswestry score and pain level: $y = 7,338.x + 7,877$.

Keywords: Lumbar disc herniation, VAS scale, Oswestry score.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Hoàng Văn Thắng, Email: hoangthanghvqy@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/9/2020; mời phản biện khoa học: 9/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Thoát vị đĩa đệm (TVĐĐ) cột sống thắt lưng (CSTL) là bệnh tương đối hay gặp, chiếm tỉ lệ 3-5% dân số [1]. Biểu hiện lâm sàng của bệnh là hội chứng thắt lưng hông (với 95-97% trường hợp mắc hội chứng thắt lưng hông do TVĐĐ CSTL L4-L5 hoặc L5-S1). Theo nghiên cứu của Heliovaara M, 30% bệnh nhân (BN) có các triệu chứng kéo dài 1 năm, 53% BN có triệu chứng kéo dài trên 4 năm, 20% phải nghỉ việc và 5-15% phải phẫu thuật [2]. Như vậy, TVĐĐ không chỉ gây những hậu quả về sức khỏe thể chất mà còn ảnh hưởng tới tinh thần người bệnh.

Chẩn đoán TVĐĐ CSTL dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, đặc biệt là hình ảnh cộng hưởng từ (MRI) cho kết quả nhanh và chính xác. Để đánh giá chức năng vùng CSTL, các nhà lâm sàng có thể sử dụng rất nhiều thang điểm, như thang điểm Oswestry, thang điểm SF-

36, thang điểm Quebec, thang điểm JOA [3]... Trong đó, thang điểm Oswestry do John O'Brien và cộng sự xây dựng năm 1976 được sử dụng rộng rãi nhất [4]. Thang điểm Oswestry dựa trên 10 mục, với tổng tối đa là 50 điểm. Thang điểm rất có hiệu quả trong việc đánh giá đau CSTL trong giai đoạn cấp và đánh giá mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, mối liên quan giữa thang điểm Oswestry với hình ảnh MRI ở BN TVĐĐ CSTL chưa được nghiên cứu nhiều.

Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá mối liên quan giữa thang điểm Oswestry với mức độ đau và hình ảnh MRI ở BN TVĐĐ CSTL.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

100 BN chẩn đoán xác định TVĐĐ CSTL, điều trị tại Khoa Nội thần kinh, Khoa Phục hồi chức

năng, Bệnh viện Quân y 103 và Khoa Nội thần kinh, Khoa Phục hồi chức năng, Bệnh viện Quân y 354, từ tháng 9/2019 đến tháng 5/2020.

Loại trừ BN TVĐĐ CSTL có chỉ định phẫu thuật, như hội chứng đuôi ngựa, hội chứng giả u, giai đoạn 3b trở lên, trượt đốt sống độ II trở lên...; BN có bệnh lý kết hợp, như bệnh cột sống do viêm (viêm cột sống dính khớp), do di căn ung thư, lao cột sống, viêm do nhiễm trùng...; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang và phân tích.
- Chẩn đoán TVĐĐ CSTL: lâm sàng có 4/6 tiêu chuẩn của Saporita (1970); trên phim MRI có hình ảnh TVĐĐ CSTL.

- Đánh giá chức năng cột sống theo thang điểm ODI [4].

- Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS, gồm mức 0 (không đau): 4 điểm; mức 1-3 (đau nhẹ): 3 điểm; mức 4-6 (đau vừa): 2 điểm; mức 7-8 (rất đau): 1 điểm; mức 9-10 (đau không chịu nổi): 0 điểm.

- Đánh giá chỉ số hạn chế chức năng theo thang điểm Oswestry [4]:

+ Thang điểm Oswestry có 10 câu hỏi để BN tự điền phiếu, mỗi câu cho từ 0-5 điểm (ví dụ câu 1, không đau chút nào: 0 điểm, đau không chịu nổi: 5 điểm); tối đa thang điểm Oswestry là 50 điểm; số điểm càng cao, tình trạng chức năng CSTL của BN càng kém.

+ Cách tính chỉ số hạn chế chức năng (ODI%) theo thang điểm Oswestry:

$$ODI\% = (\text{điểm thực tế} / \text{điểm lý thuyết}) \times 100\%.$$

Trong đó, điểm thực tế là tổng điểm của các tiêu chí được chọn; điểm lý thuyết là số điểm tối đa của mỗi tiêu chí 'x' được chọn.

+ Đánh giá mức độ ảnh hưởng chức năng theo chỉ số ODI%, gồm mức nhẹ: ODI% từ 0-20%; mức vừa: ODI% từ 21-40%; mức nặng: ODI% từ 41-60%; mức rất nặng: ODI% từ 61-80%; mức tối tệ: ODI% từ 81-100%.

- Chỉ tiêu nghiên cứu: đặc điểm lâm sàng của BN (tuổi, giới tính, mức độ đau theo thang điểm VAS, chỉ số hạn chế chức năng ODI%, mức độ ảnh hưởng chức năng theo ODI%) và hình ảnh MRI (số lượng đĩa đệm thoát vị và thể thoát vị); mối tương quan giữa điểm Oswestry với mức độ đau và hình ảnh thoát vị đĩa đệm trên MRI.

- Đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức bệnh viện; các BN được giải thích rõ và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin của BN được bảo mật.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 16.0. Phân tích mối liên quan giữa thang điểm Oswestry

với mức độ đau và hình ảnh MRI. Sự tương quan được thể hiện bằng phương trình hồi quy tuyến tính; tương quan có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh MRI của BN TVĐĐ CSTL (n = 100):

- Tuổi: BN trung bình $55,66 \pm 12,98$ tuổi. Trong đó, BN từ 46-60 tuổi chiếm 36,0%, BN trên 60 tuổi chiếm 40,0%.

- Giới tính: 56 BN (56,0%) là nam giới, 44 BN (44,0%) là nữ giới. Tỷ lệ BN nam/nữ $\approx 1,27/1$.

- Mức độ đau theo thang điểm VAS:

+ Đau nhẹ: 1 BN (1,0%).

+ Đau vừa: 42 BN (42,0%).

+ Rất đau: 47 BN (47,0%).

+ Đau chịu không nổi: 10 BN (10,0%).

+ Điểm VAS trung bình: $6,26 \pm 1,67$ điểm.

Chủ yếu BN có mức độ đau vừa (42,0%) và rất đau (47,0%).

- Điểm Oswestry và chỉ số ODI%:

Bảng 1. Điểm Oswestry và chỉ số ODI%.

TT	Câu hỏi đánh giá	Giá trị trung bình
1	Mức độ đau (điểm)	$3,0 \pm 0,77$
2	Sinh hoạt cá nhân (điểm)	$2,46 \pm 1,02$
3	Nâng vật nặng (điểm)	$2,68 \pm 1,17$
4	Đi bộ (điểm)	$2,54 \pm 0,90$
5	Ngồi (điểm)	$2,66 \pm 0,91$
6	Đứng (điểm)	$2,99 \pm 0,91$
7	Ngủ (điểm)	$2,58 \pm 1,02$
8	Sinh hoạt tình dục (điểm)	$2,55 \pm 0,93$
9	Sinh hoạt xã hội (điểm)	$2,44 \pm 0,94$
10	Đi chơi, du lịch (điểm)	$2,41 \pm 0,88$
Chỉ số ODI%		$53,81 \pm 14,96\%$

Các giá trị đánh giá của thang điểm Oswestry có mức điểm vừa và nặng, chỉ số ODI% trung bình là $53,81 \pm 14,96\%$, chủ yếu hạn chế chức năng mức độ nặng.

- Mức độ ảnh hưởng chức năng theo chỉ số ODI%:

+ Mức nhẹ: 2 BN (2,0%).

+ Mức trung bình: 22 BN (22,0%).

+ Mức nặng: 45 BN (45,0%).

+ Mức rất nặng: 28 BN (28,0%).

+ Mức tối tệ: 3 BN (3,0%).

Chủ yếu BN có mức độ ảnh hưởng chức năng theo chỉ số ODI% ở mức nặng (45,0%).

- Hình ảnh MRI đĩa đệm CSTL:

Bảng 2. Số lượng đĩa đệm thoát vị và thể thoát vị trên hình ảnh MRI.

Hình ảnh MRI	Số BN	Tỉ lệ
Số lượng đĩa đệm thoát vị	1 đĩa đệm	55
	2 đĩa đệm	37
	Đa tầng	8
Thể thoát vị đĩa đệm	Thể lệch bên	63
	Thể trung tâm	30
	Thể khác	7

Đa số BN thoát vị 1 đĩa đệm (55,0%) và thoát vị đĩa đệm thể lệch bên (63,0%).

3.2. Mối tương quan giữa điểm ODI với mức độ đau và hình ảnh thoát vị đĩa đệm:

Bảng 3. Mối tương quan giữa điểm Oswestry với mức độ đau và hình ảnh TVĐĐ CSTL.

Mức độ đau và hình ảnh MRI	Điểm Oswestry	p
Số lượng đĩa đệm thoát vị	1 đĩa đệm (n = 55)	53,58 ± 15,27
	2 đĩa đệm (n = 37)	55,45 ± 14,09
	Đa tầng (n = 8)	52,0 ± 13,06
Thể thoát vị	Thể lệch bên (n = 63)	53,66 ± 14,24
	Thể trung tâm (n = 33)	55,45 ± 14,63
	Thể khác (n = 4)	52,0 ± 25,50
Mức độ đau	$y = 7,338.x + 7,877; r = 0,82$	
		< 0,001

BN thoát vị 2 đĩa đệm và thoát vị thể trung tâm có điểm Oswestry cao nhất (lần lượt là $55,45 \pm 14,09$ điểm và $55,45 \pm 14,63$), nhưng không có sự khác biệt với các nhóm khác ($p > 0,05$).

Điểm Oswestry và mức độ đau của BN TVĐĐ CSTL có mối liên quan chặt chẽ, với $r = 0,82$, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Phương trình tương quan giữa điểm ODI và mức độ đau: $y = 7,338.x + 7,877$.

4. BÀN LUẬN.

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh MRI của TVĐĐ CSTL:

Đau là triệu chứng thường xuyên và hay gặp nhất ở BN TVĐĐ CSTL. Đau cũng là triệu chứng khởi đầu, giúp đánh giá và theo dõi quá trình điều trị. Chúng tôi gặp chủ yếu BN đau mức độ vừa (42,0%) và rất đau (47,0%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của các tác giả trong nước [5], [6].

Chỉ số hạn chế chức năng ODI%: BN TVĐĐ CSTL sẽ gây ảnh hưởng đến chức năng của cột sống cũng như các sinh hoạt hằng ngày. Dựa trên thang điểm Oswestry, có thể đánh giá được mức độ tổn thương và ảnh hưởng tới các chức năng sinh hoạt của BN. Kết quả nghiên cứu này thấy, BN có chỉ số hạn chế chức năng ODI% trung bình là $53,81 \pm 14,96\%$; tương

đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng (ODI% trung bình $49,64 \pm 16,36\%$), Nguyễn Tuấn Lượng (ODI% trung bình $48,12 \pm 10,11\%$) [5], [6]. Theo thang điểm Oswestry, đa số BN ảnh hưởng tới chức năng (hay mức độ tàn tật) ở mức nặng (45,0%) và tàn phế (28,0%); phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng [5].

Trong nghiên cứu này, chủ yếu BN thoát vị 1 đĩa đệm (55,0%), thoát vị đĩa đệm thể lệch bên (63,0%); phù hợp với các nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước. Các tác giả cho rằng, TVĐĐ hay gặp ở một tầng L4-L5 hoặc L5-S1 và hay gặp thể sau bên [7].

4.2. Mối liên quan giữa điểm Oswestry với mức độ đau và hình ảnh trên MRI ở BN:

Có mối liên quan chặt giữa thang điểm Oswestry với mức độ đau ở BN, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $r = 0,8$; $p < 0,001$. Phương trình tương quan giữa điểm Oswestry với mức độ đau là $y = 7,338.x + 7,877$. Khi mức độ đau của BN càng nặng thì càng ảnh hưởng tới chức năng cột sống và sinh hoạt của người bệnh (điểm Oswestry trung bình càng cao). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Derya B.H, Jishan Yuan và cộng sự [7], [8].

Mối tương quan giữa điểm Oswestry và MRI: chỉ số ODI% trung bình của BN có thoát vị 2 đĩa đệm ($55,45 \pm 14,09\%$) và thể thoát vị trung tâm ($55,45 \pm 14,63\%$) cao hơn so với các thể khác, nhưng chưa tìm thấy mối tương quan giữa điểm Oswestry với hình ảnh MRI. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ji Hee Hong và cộng sự [8]. Điều này có nghĩa, TVĐĐ L4-L5 hay L5-S1, thể trung tâm hay lệch bên thì mức độ nặng lâm sàng, chỉ số hạn chế chức năng ODI% không có mối liên quan đến hình ảnh MRI.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 100 BN TVĐĐ CSTL, điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện Quân y 354, từ tháng 9/2019 đến tháng 5/2020, kết luận:

- Tuổi trung bình của BN $55,66 \pm 12,98$ tuổi. Tỉ lệ BN nam/nữ $\approx 1,27/1$. Chủ yếu BN có mức độ đau vừa (42,0%) và rất đau (47,0%). Điểm VAS trung bình là $6,26 \pm 1,67$ điểm. Chỉ số hạn chế chức năng ODI% trung bình là $53,81 \pm 14,96\%$, chủ yếu hạn chế chức năng mức độ nặng (45,0% BN). Đa số BN thoát vị 1 đĩa đệm (55,0% BN) và thoát vị đĩa đệm thể lệch bên (63,0% BN).

- BN thoát vị 2 đĩa đệm và thoát vị thể trung tâm có điểm Oswestry (lần lượt là $55,45 \pm 14,09$ điểm và $55,45 \pm 14,63$) cao hơn so với nhóm khác, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có mối liên quan chặt giữa điểm Oswestry

với mức độ đau ($r = 0,82$, $p < 0,001$); phương trình tương quan là $y = 7,338.x + 7,877$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. James A Berry, Christopher Elia, Harneel S Saini et al (2019), *A Review of Lumbar Radiculopathy, Diagnosis, and Treatment*, Cureus 2019 Oct; 11 (10): e5934.
2. Heliovaara M, Impivaara O, Sievers K et al (1987), "Lumbar disc syndrome in Finland," *J Epidemiol Community Health*, 41: 251-8.
3. Mousavi S.J, Parnianpour M, Mehdian H et al (2006), "The Oswestry Disability index, the Rolan-Morris Disability Questionnaire, and the Quebec Back Pain Disability Scale: translation and validation studies of the Iranian versions", *Spine*, 31 (14), 454-459.
4. Fairbank J.C.T, Pynsent P.B (2000), "The Oswestry Disability index", *Spine*, 25 (22): 2940-2953.
5. Nguyễn Văn Hùng, Phạm Hoài Thu, Phạm Hoài Giang (2015), "Mối liên quan giữa thang điểm Oswestry và đặc điểm lâm sàng, hình ảnh cộng hưởng từ ở BN đau thần kinh tọa do TVĐĐ", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 97, Tr. 42-49.
6. Nguyễn Tuấn Lượng, Nguyễn Hữu Công, Nguyễn Văn Liệu (2018), "Đánh giá mức độ nặng lâm sàng dựa vào thang điểm Oswestry ở bệnh nhân thoát vị đĩa đệm cột sống thắt lưng cùng", *Báo cáo hội nghị thần kinh đột quy*.
7. Derya Burcu Hazer, Aarsal Acarbaş, and Hans Eric Rosberg (2018), "The outcome of epiduroscopy treatment in patients with chronic low back pain and radicular pain, operated or non-operated for lumbar disc herniation: A retrospective study in 88 patients", *Korean J Pain*, April, Vol. 31, No. 2: 109-115.
8. Ji Hee Hong, Mi Young Lee, Sung Won Jung et al (2015), "Does spinal stenosis correlate with MRI findings and pain, psychologic factor and quality of life?", *Korean J Anesthesiol*, Oct, 68 (5): 481- 487. □

NGHIÊN CỨU CƠ CẤU BỆNH LÝ TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN CẤP 2...

(Tiếp theo trang 10)

- Chứa, đẻ và sau đẻ (chương XV): 18 sản phụ (1,18%) khám thai.
- Trong 139 BN (9,10%) chấn thương, ngộ độc và một số hậu quả khác do nguyên nhân bên ngoài (chương XIX), có 2 BN vết thương thấu bụng, thủng dạ dày - ruột cần phẫu thuật cấp cứu khẩn cấp; đặc biệt, có 2 BN bị rấn cần cần xử trí cấp cứu tối khẩn cấp.

3.3. Cơ cấu bệnh lý theo mùa:

Bảng 3. Cơ cấu một số bệnh lý theo mùa.

Tên bệnh	Mùa mưa	Mùa khô	Tổng
Viêm da	24 (23,30%)	79 (76,70%)	103
Mề đay dị ứng	15 (31,91%)	32 (68,09%)	47
Dại	6 (24,43%)	22 (75,57%)	28
Sốt rét	46 (100%)	0	46
Rấn cần	2 (100%)	0	2

100% BN bị sốt rét và rấn cần xảy ra vào mùa mưa. Đây là thời điểm phát triển mạnh của muỗi, rấn và các loại côn trùng. Trong khi đó, nhân viên LHQ thường xuyên phải di chuyển, hành quân làm nhiệm vụ, nên nguy cơ cao mắc các bệnh này. Đối lập với các bệnh hay gặp trong mùa mưa, bệnh thường gặp ở mùa khô là viêm da dị ứng (76,7%) và mề đay dị ứng (68,09%). Bệnh đại cũng gặp chủ yếu vào mùa khô (75,57%).

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 1.528 BN đến khám và điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam (tại Bentiu, Nam Xu-Đãng), từ tháng 8/2019-8/2020, kết luận:

- BN khám bệnh, điều trị tại Bệnh viện Dã chiến cấp 2 Việt Nam đến từ 52 quốc gia/vùng lãnh thổ trên thế giới; 100% BN sử dụng ngôn ngữ giao tiếp là tiếng Anh; đa số BN là quân nhân (63,15%); tỉ lệ BN nam (89,46%) nhiều hơn BN nữ (10,54%). BN trung bình $38,7 \pm 6,35$ tuổi.
- Cơ cấu bệnh lý: 16,82% mắc bệnh tiêu hóa; 14,86% mắc bệnh cơ-xương và mô liên kết; 10,41% mắc bệnh da và mô dưới da; 9,95% mắc bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng; 8,97% mắc bệnh nội tiết, dinh dưỡng và chuyển hóa; 9,10% chấn thương, ngộ độc và một số hậu quả do nguyên nhân bên ngoài; 8,51% mắc bệnh hô hấp; 6,68% mắc bệnh tuần hoàn; 90,9% mắc bệnh nội khoa.
- Bệnh sốt rét và rấn cần là các bệnh thường gặp vào mùa mưa. Bệnh da liễu và bệnh đại thường gặp vào mùa khô.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Trần Quỳnh Hương (2019), "Những sứ giả hòa bình đến từ Việt Nam", *Tạp chí Y học Quân sự*, số 340 năm 2019, tr. 4-6.
2. *Memorandum of understanding between the United Nations and the Government of the socialist republic of Vietnam contributing resources to U.N mission in the republic of South Sudan* (2018).
3. United Nations (2015), *United Nations department of peacekeeping operations and department of field support: Medical Support Manual for United Nations Field Missions*, 3rd Edition, pp. 46-60.
4. World Health Organization (1993), *ICD-10, International Classification of Diseases*, 10th Revision. □

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GÂY CHẾT TẾ BÀO HEP2 THEO CHƯƠNG TRÌNH GIAI ĐOẠN SỚM IN VITRO CỦA VIRUS VACCIN SỞI VÀ NIMOTUZUMAB

PGS.TS. HỒ ANH SƠN, TS. NGÔ THU HẰNG

Học viện Quân y

Phản biện khoa học: (1) PGS.TS. CẦN VĂN MÃO

(2) PGS.TS. NGUYỄN VĂN BA

TÓM TẮT: Nghiên cứu đánh giá hiệu quả gây chết tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ (Hep2) theo chương trình giai đoạn sớm in vitro của virus vaccin sởi (MeV) và kháng thể đơn dòng Nimotuzumab. Tế bào Hep2 tiếp xúc MeV và Nimotuzumab được thu thập ở thời điểm 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ để phân tích bằng flow cytometry. **Kết quả:** Tỷ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm ở các nhóm điều trị nhiều hơn có nghĩa thống kê so với nhóm chứng. **Kết luận:** Vaccin sởi và Nimotuzumab có tác dụng gây chết theo chương trình giai đoạn sớm trên dòng tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ Hep2.

Từ khóa: Ung thư biểu mô vảy đầu cổ, virus vaccin sởi, chết theo chương trình.

ABSTRACT: The study aims to evaluate the early apoptosis effectiveness of vaccine-strain measles virus (MeV) and Nimotuzumab monoclonal antibody on head and neck squamous carcinoma cells (Hep2) in vitro. MeV and Nimotuzumab treated Hep2 cells were collected at 48 hours, 72 hours and 96 hours to perform flow cytometry. **Results:** the proportion of early apoptosis cells in treated groups was significantly higher than control group. **Conclusion:** MeV and Nimotuzumab increases early apoptosis on head and neck squamous carcinoma Hep2 cell line.

Keywords: Head and neck squamous-cell carcinoma, measles virus vaccine, apoptosis.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Hồ Anh Sơn, Email: hoanhsonghp@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/9/2020; mời phản biện khoa học: 9/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Ung thư đầu cổ là thuật ngữ dùng cho nhiều khối u ác tính phát triển trong khu vực đầu cổ (bao gồm xoang mũi, xoang cạnh mũi, vòm mũi họng, thanh quản, hạ họng, khoang miệng và hầu họng). Khoảng 90% ung thư đầu cổ có mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào vảy [1]. Trên thế giới, ung thư đầu cổ đứng hàng thứ 7 và chiếm khoảng 4,8% tổng số các ca ung thư mới chẩn đoán. Ở Việt Nam, trong tổng số các bệnh nhân ung thư mới phát hiện hằng năm, khoảng 7,8% có chẩn đoán là ung thư đầu cổ [2].

Trị liệu bằng virus li giải tế bào ung thư (Oncolytic virus - OLV) dựa trên cơ chế các OLV có khả năng xâm nhập đặc hiệu vào các tế bào ung thư của khối u, nhân lên, giải phóng và gây li giải tế bào ung thư; kích thích các tế bào ung thư chết theo chương trình (apoptosis); kích thích đáp ứng miễn dịch chống ung thư [3]. Các nghiên cứu đã cho thấy, virus vaccin sởi (Measles virus vaccine - MeV) là một OLV an toàn và có khả năng phân giải tế bào ung thư in vitro, in vivo và đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên người [4], [5].

Nimotuzumab là kháng thể đơn dòng kháng thụ thể EGFR (Epidermal growth factor receptor)

gắn vào miền ngoại bào của EGFR, ngăn cản hai tiểu phần của EGFR gắn kết để hoạt hóa nội bào, gây cản trở truyền tín hiệu vào trong tế bào; có tác dụng chống tăng sinh mạch, kìm hãm tăng sinh tế bào, cảm ứng tế bào chết theo chương trình, làm tế bào tăng nhạy cảm với xạ trị và hóa trị liệu [6]. Tuy nhiên, đến nay, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả gây chết theo chương trình sớm đối với tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ dưới tác dụng của MeV và Nimotuzumab.

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả gây chết tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ Hep2 theo chương trình giai đoạn sớm của MeV và Nimotuzumab in vitro.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu:

- Tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ người Hep-2 (ATCC CCL-23, laryngeal SCC), cung cấp bởi Công ty ATCC (American Type Culture Collection, P.O Box 1549, Manassas, VA 20108 USA); bảo quản tại labo nghiên cứu ung thư của Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y.

- MeV chủng Edmonton được phân lập, tăng sinh từ vaccin Priorix (Glaxosmith Kline, Anh).

- Chế phẩm kháng thể đơn dòng Nimotuzumab (dưới tên CIMaHer, nhập khẩu từ Cuba, hàm lượng 5 mg/ml).

- Bộ kit PE Annexin V Apoptosis Detection kit (BD); môi trường nuôi cấy tế bào và các dụng cụ, hóa chất tiêu hao khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu thực nghiệm, mô tả cắt ngang có đối chứng.

- Các kĩ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

+ Kĩ thuật nuôi cấy tế bào thận khỉ (Vero cells): bằng môi trường M199, phục vụ cho mục đích tăng sinh virus.

+ Kĩ thuật nuôi cấy tế bào Hep2: trên chai nuôi cấy tế bào có bổ sung 10% FBS, 1% Penicillin và Streptomycin, nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ (thu tế bào Hep2 bằng Trypsin EDTA, sau đó li tâm để loại bỏ môi trường thu tế bào). Chuẩn độ để được dung dịch tế bào Hep2 có nồng độ 10⁵ tế bào/ml.

Cho 3 ml dung dịch đã chuẩn độ vào mỗi giếng trên 6 phiên 6 giếng, ủ trong tủ ẩm 37°C, 5% CO₂. Sau 24 giờ, tế bào bám đáy, thay môi trường nuôi cấy với từng nhóm như sau:

* Nhóm chứng: 3 ml môi trường nuôi cấy mới.

* Nhóm MeV: môi trường nuôi cấy có bổ sung MeV liều MOI = 1.

* Nhóm Nimotuzumab: môi trường nuôi cấy có bổ sung Nimotuzumab nồng độ 100 µg/ml.

* Nhóm MeV + Nimotuzumab: môi trường nuôi cấy có bổ sung MeV liều MOI = 1 và Nimotuzumab nồng độ 100 µg/ml.

Sau 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ tiếp xúc với MeV và Nimotuzumab, tiến hành thu tế bào để chạy flow cytometry, đo tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm.

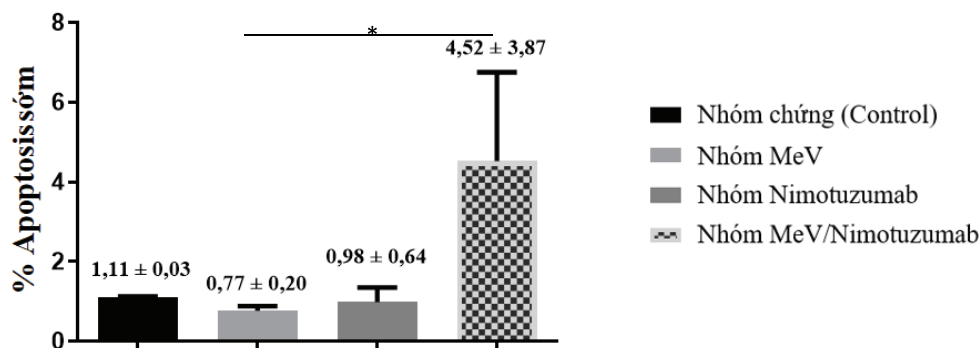
+ Kĩ thuật phân tích tế bào dòng chảy, đánh giá tế bào chết theo chương trình: sử dụng kháng thể kháng Annexin V gắn với tác nhân phát huỳnh quang PE và chất nhuộm nhân tế bào 7AAD (có dải sóng kích thích/phát xạ trùng với PerCP-Cy5-5-A). Tế bào được xử lý và nhuộm theo quy trình và hóa chất của bộ kit PE Annexin V Apoptosis Detection kit (BD).

+ Đánh giá tỉ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm trên hệ thống FACS CANTO 2 (BD): xác định quần thể tế bào cần đánh giá, xác định vùng giá trị huỳnh quang (PE và PerCP) âm tính, xác định tỉ lệ tế bào chết theo chương trình/hoạt tử. Tín hiệu PE cho thấy sự biểu hiện của Annexin V. Tín hiệu của PerCP-Cy5-5A cho thấy sự biểu hiện của 7AAD. Số tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm là tổng của vùng Q1.

- Xử lý số liệu: so sánh trung bình của 2 nhóm độc lập bằng T-test, so sánh trung bình của 3 nhóm bằng phân tích phương sai ANOVA. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và GraphPad Prism 6. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

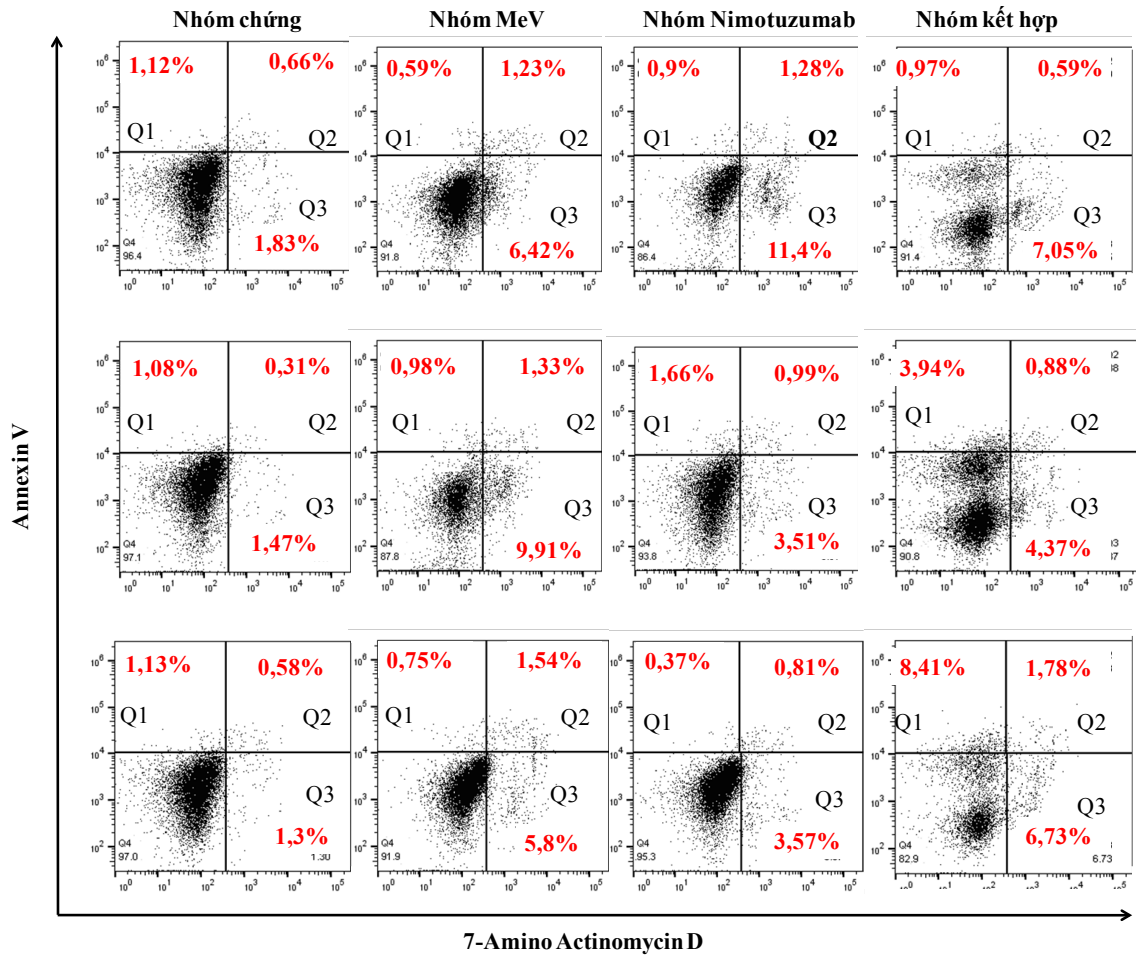
3.1. Tế bào Hep2 chết theo chương trình giai đoạn sớm ở thời điểm 48 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab:



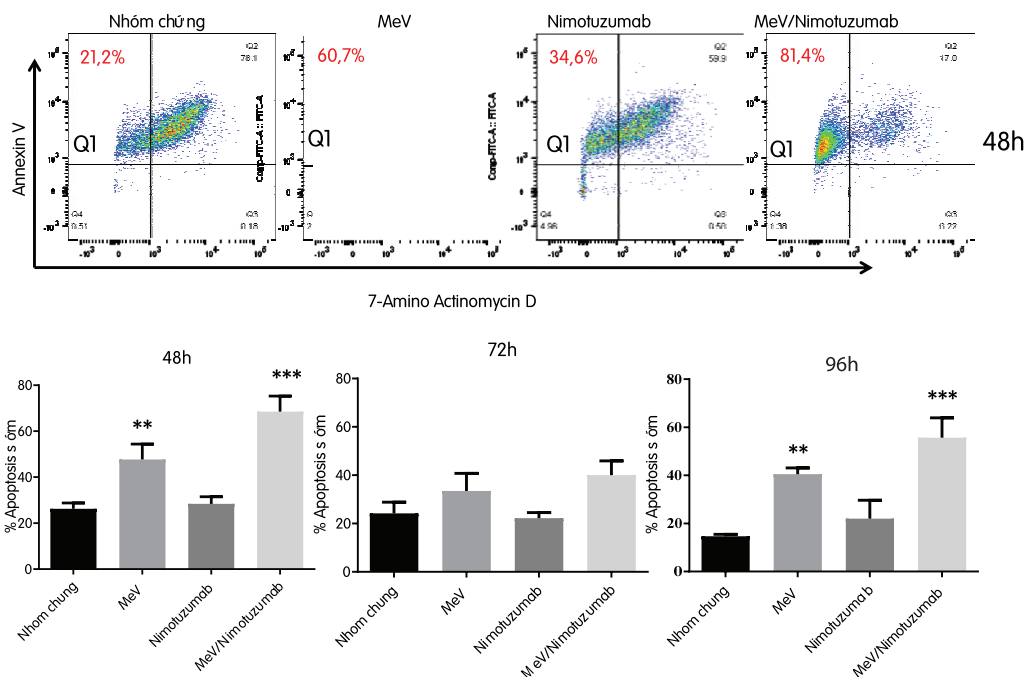
Hình 1. Tỉ lệ tế bào apoptosis sớm ở thời điểm 48 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab (*: $p < 0,05$).

Kết quả cho thấy tỉ lệ tế bào chết theo chương trình ở nhóm điều trị cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$), ở nhóm điều trị kết hợp cao hơn nhóm điều trị đơn (hình 1, hình 2). Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chúng tôi lặp lại thí nghiệm này với liều MOI = 2 và cũng cho kết quả tương tự: tỉ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm ở các nhóm điều trị cao hơn nhóm chứng, ở nhóm điều trị kết hợp cao hơn nhóm điều trị đơn tại cả 3 thời điểm 48 giờ, 72 giờ và 96 giờ; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ giữa nhóm điều trị MeV với nhóm chứng và $p < 0,0001$ giữa nhóm điều trị kết hợp so với nhóm chứng (hình 3).

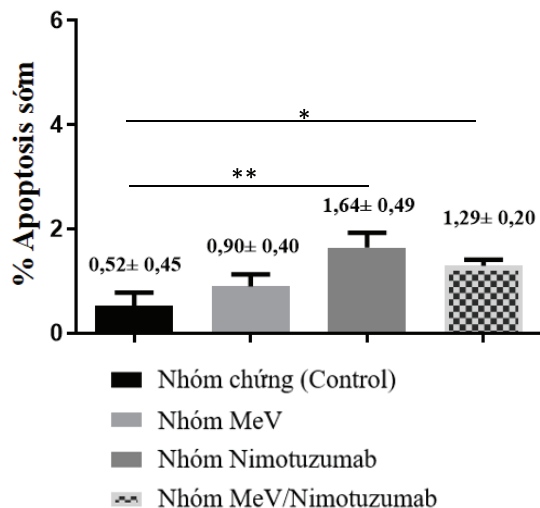


Hình 2. Kết quả chạy flow cytometry tế bào Hep2 ở thời điểm 48 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab (Q1 là vùng tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm).



Hình 3. Kết quả chạy flow cytometry tế bào Hep2 ở các thời điểm sau điều trị MeV và Nimotuzumab liều MOI = 2 (Q1 là vùng tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,0001$).

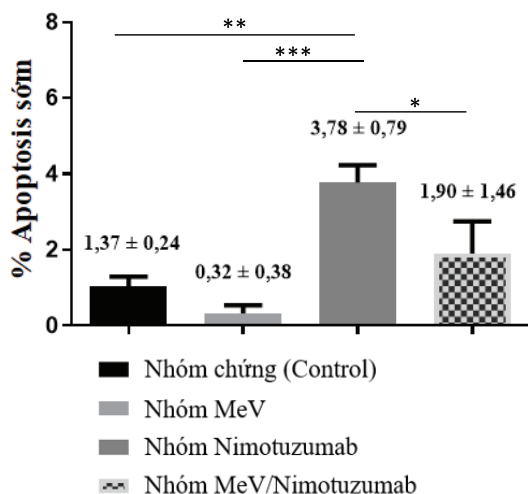
3.2. Tế bào Hep2 chết theo chương trình giai đoạn sớm ở thời điểm 72 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab:



Hình 4. Kết quả chạy flow cytometry tế bào Hep2 thời điểm 72 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Tại thời điểm 72 giờ sau điều trị, tỉ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm ở nhóm điều trị bằng Nimotuzumab và nhóm phối hợp MeV + Nimotuzumab cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, với $p_{\text{MeV-Control}} = 0,284$; $p_{\text{Nimotuzumab-Control}} = 0,009$; $p_{\text{MeV+Nimotuzumab-Control}} = 0,046$. So sánh kết quả ở 2 nhóm điều trị đơn MeV và Nimotuzumab, thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (hình 4).

3.3. Tế bào Hep2 chết theo chương trình giai đoạn sớm ở thời điểm 96 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab:



Hình 5. Kết quả chạy flow cytometry tế bào Hep2 thời điểm 96 giờ sau điều trị bằng MeV và Nimotuzumab (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$).

Tại thời điểm 96 giờ sau điều trị, quan sát dưới kính hiển vi thấy số lượng tế bào ở nhóm điều trị bằng MeV và nhóm phối hợp MeV với Nimotuzumab chết rất nhiều. Những tế bào này bong ra khỏi bề mặt đĩa nuôi cấy và tạo thành từng đám tế bào hoại tử trôi nổi trên bề mặt môi trường nuôi cấy. Ở nhóm Nimotuzumab và nhóm đối chứng, số lượng tế bào chết tăng lên hơn so với thời điểm 72 giờ. Cũng tại thời điểm 96 giờ, tỉ lệ tế bào Hep2 chết theo chương trình giai đoạn sớm ở các nhóm điều trị bằng Nimotuzumab tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại, với $p_{\text{Nimotuzumab-Control}} = 0,009$; $p_{\text{Nimotuzumab-MeV}} = 0,001$; $p_{\text{Nimotuzumab-MeV/Nimotuzumab}} = 0,029$. Tỉ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm ở nhóm phối hợp cao hơn nhóm điều trị MeV và nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (hình 5).

4. BÀN LUẬN.

Kết quả đã chứng minh MeV và Nimotuzumab có khả năng li giải tế bào Hep2 in vitro qua trung gian kích hoạt con đường tế bào chết theo chương trình ở tất cả các thời điểm nghiên cứu (từ thời điểm 48 giờ, tăng cao nhất tại thời điểm 72 giờ và giảm xuống tại thời điểm 96 giờ). Tỉ lệ tế bào chết theo chương trình ở nhóm chứng thấp hơn ở 3 nhóm điều trị tại cả 3 thời điểm ($p < 0,05$). Tỉ lệ tế bào chết theo chương trình giai đoạn sớm ở nhóm kết hợp (MeV + Nimotuzumab) cao nhất ngay tại thời điểm 72 giờ, sau đó giảm xuống thấp nhất tại thời điểm 96 giờ; ở nhóm MeV cao nhất ngay tại thời điểm 48 giờ, sau đó giảm xuống thấp nhất tại thời điểm 72 giờ và ở nhóm Nimotuzumab tăng dần theo thời gian, thấp nhất tại thời điểm 48 giờ, sau đó tăng dần lên tại thời điểm 72 giờ và 96 giờ.

Sử dụng Nimotuzumab trong nuôi cấy các tế bào ung thư in vitro để đánh giá tác dụng kháng ung thư của Nimotuzumab trên một số dòng tế bào ung thư biểu mô có biểu lộ mức cao EGFR thông qua cơ chế gây chết tế bào theo chương trình bằng phương pháp flow cytometry đã được nhiều nhóm tác giả nghiên cứu, như Huang Y và cộng sự (2013) nghiên cứu tác dụng chết theo chương trình của Nimotuzumab trên tế bào ung thư biểu mô tuyến nước bọt [7], [8], [9]. Thử nghiệm của chúng tôi cũng khẳng định kháng thể đơn dòng Nimotuzumab có tác dụng tăng cường quá trình chết theo chương trình trên dòng tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ người Hep2.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã khẳng định khi kết hợp MeV và Nimotuzumab thì làm tăng tế bào chết theo chương trình so với điều trị đơn MeV hoặc Nimotuzumab tại các thời điểm nghiên cứu; tuy nhiên, khác biệt chưa có

ý nghĩa thống kê. Nhưng những kết quả này đã cho thấy rõ dấu hiệu tích cực về hiệu quả điều trị ung thư của phức hợp khi kết hợp MeV và Nimotuzumab.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu này đã cho thấy MeV và Nimotuzumab gây tăng khả năng chết theo chương trình giai đoạn sớm trên tế bào ung thư biểu mô vảy đầu cổ Hep2 in vitro. Kết hợp MeV và Nimotuzumab gây chết theo chương trình giai đoạn sớm khác biệt chưa rõ so với điều trị đơn MeV hoặc Nimotuzumab trên dòng tế bào Hep2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Vigneswaran N, Williams M.D (2014), "Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis", *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 26(2): p. 123-41.
2. Ferlay J et al. (2015), "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136(5): p. E359-86.
3. Msaouel P et al. (2013), "Oncolytic measles virus strains as novel anticancer agents", *Expert Opin Biol Ther*, 13(4): p. 483-502.
4. Galanis E et al. (2015), "Oncolytic measles virus expressing the sodium iodide symporter to treat drug-resistant ovarian cancer", *Cancer Res*, 75(1): p. 22-30.
5. Son H.A et al. (2018), "Combination of Vaccine - Strain Measles and Mumps Viruses Enhances Oncolytic Activity against Human Solid Malignancies", *Cancer Invest*, 36(2): p. 106-117.
6. Qu Y.Y et al. (2013), "Nimotuzumab enhances the radiosensitivity of cancer cells in vitro by inhibiting radiation-induced DNA damage repair", *PLoS One*, 8(8): p. e70727.
7. Yang X, Ji Y, Kang X, et al. (2016), "Study on chemotherapeutic sensitizing effect of nimotuzumab on different human esophageal squamous carcinoma cells", *Oncol Lett.*, 11(2): 973-978.
8. Li J, Wang L, Qiu Z et al. (2019), "Time profile of nimotuzumab for enhancing radiosensitivity of the Eca109 cell line", *Oncol Lett.*, 17(3): 2763-2769.
9. Zhao L, He L.R, Xi M, et al. (2012), "Nimotuzumab promotes radiosensitivity of EGFR-overexpression esophageal squamous cell carcinoma cells by upregulating IGFBP-3", *J Transl Med.*, 10:249.
10. Huang Y, Yu T, et al. (2013), "EGFR inhibition prevents in vitro tumor growth of salivary adenoid cystic carcinoma", *BMC Cell Biol.*, 14:13. □

GÂY TÊ ĐÁM RỐI THẦN KINH CẢNH TAY...

(Tiếp theo trang 24)

- Chất lượng vô cảm trong phẫu thuật: nghiên cứu này thấy, 100% BN ở cả 2 nhóm thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm đều cho kết quả tốt, khá (theo Abouleish E). Một số nghiên cứu chỉ ra tính ưu việt của siêu âm trong gây tê, như nghiên cứu của Gamo K [5] năm 2014 với các BN sử dụng ropivacain 0,75%, lidocain 1%, adrenalin 1/200.000 gây tê đường trên đòn dưới hướng dẫn siêu âm có tỉ lệ tốt và khá đạt 100% [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Viết Quang [2] năm 2014 thấy, gây tê đường liên cơ bậc thang dưới hướng dẫn siêu âm cho chất lượng giảm đau trong mổ: 96,7% BN tốt, 3,3% BN khá. Điều này cho thấy, gây tê dưới hướng dẫn siêu âm sẽ cải thiện chất lượng vô cảm trong phẫu thuật.

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu 30 BN phẫu thuật theo kế hoạch vùng cánh tay, cẳng tay và bàn tay, vô cảm bằng phương pháp gây tê ĐRTKCT đường gian cơ bậc thang, dưới hướng dẫn siêu âm, tại Khoa Gây mê, Bệnh viện Quân y 103, từ tháng 10/2019 đến tháng 5/2020, kết luận:

- Cả hai nhóm thực hiện kĩ thuật gây tê dưới hướng dẫn siêu âm cho tỉ lệ thành công 100%.
- Thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác và vận động của nhóm có dexamethason (lần lượt là $13,4 \pm 0,83$ và $15,98 \pm 0,64$ phút) ngắn hơn so với nhóm đối chứng (lần lượt là $15,97 \pm 0,59$ và $19,25 \pm 1,26$ phút); thời gian kéo dài ức chế cảm giác và vận động của nhóm có dexamethason (lần lượt là $325,95 \pm 1,67$ và $290,13 \pm 3,46$ phút) dài hơn so với nhóm đối chứng (lần lượt là $159,16 \pm 2,22$ và $135,44 \pm 1,41$ phút). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Chất lượng vô cảm trong mổ theo Abouleish E đều ở mức tốt trở lên (nhóm 1 tốt 90%, khá 10% và nhóm 2 tốt 93,3%, khá 6,7%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Phạm Văn Quỳnh (2014), "Nghiên cứu gây tê ĐRTKCT đường gian cơ bậc thang bằng lidocain phối hợp dexamethason cho phẫu thuật chi trên", *Tạp chí Y học thực hành*, (1) tr. 6-8.
2. Nguyễn Viết Quang (2014), "Đánh giá kết quả bước đầu gây tê ĐRTKCT dưới hướng dẫn của siêu âm", *Tạp chí Y học thực hành*, (1), tr. 21-25.
3. Prashant A et al (2013), "Effect of dexamethasone added to lidocaine in supraclavicular brachial plexus block": A prospective, randomised, double-blind study", *Indian J Anaesth*, 57(2), pp. 180-184.
4. Ali Movafegh, Mehran Razazian (2006) "Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade" *Anesth Analg*. 102(1):pp. 263-267.
5. Gamo K, Kuriyama K, Higuchi H et al (2014), "Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block in upper limb surgery", *Bone & joint journal*, 96(6), pp. 795-799. □

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH XÁC ĐỊNH CADIMI TRONG NƯỚC SẮC THUỐC THANG ĐÓNG TÚI BẰNG PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ HẤP THỤ NGUYÊN TỬ

ThS. NGUYỄN QUANG HIỆU và cộng sự
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 xây dựng quy trình xác định cadimi trong nước sắc thuốc thang đóng túi bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử tại Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội. **Kết quả:** Phương pháp có độ đúng (thông qua độ thu hồi) dao động từ 95,47-104,08%; độ lặp lại tốt ($RSD = 2,26\%$); có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa độ hấp thụ và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ từ 0,2-2,5 ppb, hệ số tương quan $R = 0,99999$ và phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,39935x + 0,01205$; giới hạn phát hiện 0,005 ppb và giới hạn định lượng 0,015 ppb.

Kết luận: Có thể sử dụng quy trình này để định lượng cadimi trong nước sắc thuốc thang đóng túi, các thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền hoặc thực phẩm chức năng với dạng bào chế tương tự.

Từ khóa: Cadimi, thuốc sắc đóng túi, quang phổ hấp thụ nguyên tử.

ABSTRACT: The process of determination of cadmium in bagged decoction of medicinal plant using atomic absorption spectroscopy has been studied and developed in Military institute of drug, medical equipment quality control and research. **Results:** The accuracy of method (through recovery) ranges from 95.47 to 104.08 %; good repeatability ($RSD = 2.26\%$); there is a strong linear correlation between the absorbance and the analyte concentration in the concentration range from 0.2-2.5 ppb, the correlation coefficient $R = 0.99999$ and the linear regression equation $y = 0.39935x + 0.01205$; detection limit of 0.005 ppb and the quantitative limit of 0.015 ppb.

Conclusion: This method can be used to quantify cadmium in bagged decoction, herbal medicines, traditional medicines, or functional foods with similar dosage forms.

Keywords: cadmium, bagged decoction, atomic absorption spectroscopy.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Quang Hiệu, E-mail: hieu09ds@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/7/2020; mời phản biện khoa học: 7/2020; chấp nhận đăng: 31/8/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Tại Việt Nam và nhiều nước trên thế giới, thuốc cổ truyền, thuốc dược liệu ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị và nâng cao sức khỏe con người do có tính an toàn cao. Vì vậy, trong giai đoạn phát triển mới của ngành dược liệu, rất cần quan tâm nghiên cứu các chất có hoạt tính sinh học sử dụng làm thuốc và kiểm soát các chất có hại, ảnh hưởng trực tiếp đến sức khỏe người sử dụng bằng các phương pháp kiểm nghiệm có độ tin cậy, độ nhạy cao. Tuy nhiên, các dược liệu sử dụng có thể nhiễm một số kim loại nặng từ đất, nước, không khí...

Do tính tiện lợi và dễ sử dụng, tại khoa y học cổ truyền ở nhiều bệnh viện, việc sử dụng thuốc sắc đông y đóng túi trong phòng bệnh và chữa bệnh hiện rất phổ biến. Song, thuốc sắc đông y đóng túi ở nhiều cơ sở còn chưa được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng, nhất là các kim loại nặng như chì, thủy ngân, arsen..., đặc biệt là cadimi - một kim loại nặng có độc tính cao.

Xuất phát từ yêu cầu thực tế, góp phần bảo đảm chất lượng thuốc đông y, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xây dựng quy trình xác định cadimi trong nước sắc thuốc thang đóng túi bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử.

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

2.1. Nguyên liệu, thiết bị nghiên cứu:

- Nguyên liệu nghiên cứu: mẫu nước sắc thuốc thang đóng túi tại Khoa Y học cổ truyền, Bệnh viện Quân y 105 (mẫu M).

- Thiết bị nghiên cứu: hệ thống quang phổ hấp thụ nguyên tử AA - 7000SHMADZU (Nhật Bản); lò phá mẫu Questron QLAB PRO - Canada; các thiết bị và dụng cụ đạt tiêu chuẩn theo quy định để sử dụng cho máy AAS.

- Hóa chất: chất chuẩn, hóa chất sử dụng trong nghiên cứu đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình vô cơ hóa mẫu (xử lý mẫu). Sau đó lựa chọn các chất hoặc hỗn hợp các chất có khả năng oxy hóa mạnh nhất, nhanh nhất để làm tác nhân vô cơ hóa mẫu trong lò vi sóng với chương trình nhiệt phù hợp.

- Chuẩn bị mẫu:

+ Mẫu thử và mẫu thử thêm chuẩn (thêm 8,0 ml dung dịch chuẩn Cd 10 ppb): lấy chính xác 0,5 ml mẫu, thêm tác nhân vô cơ hóa, tiến hành vô cơ hóa trong lò vi sóng với các điều kiện được xây dựng trên. Thêm vừa đủ 100 ml nước khử ion.

+ Mẫu trắng thử: lấy 0,5 ml nước khử ion, tiến hành như đối với mẫu thử.

+ Dây cadimi chuẩn: pha loãng dung dịch chuẩn cadimi 1.000 ppm bằng nước khử ion, được dung dịch cadimi có nồng độ 10 ppb. Từ dung dịch chuẩn cadimi 10 ppb, pha loãng bằng acid nitric 0,1N thành các dung dịch chuẩn cadimi có nồng độ 0,0 (mẫu trắng chuẩn); 0,2; 0,6; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 ppb.

- Sử dụng kỹ thuật nguyên tử hóa không ngọn lửa trong cuvet graphit với môi trường khí trơ (argon) để khảo sát các thông số đo phù hợp, như cường độ đèn catot rỗng, độ rộng khe sáng, thời gian và nhiệt độ tro hóa, nguyên tử hóa. Sử dụng phương pháp đường chuẩn trực tiếp để xác định cadimi trong mẫu thuốc sắc đóng túi.

- Thẩm định quy trình phân tích: đánh giá các chỉ tiêu độ chọn lọc, độ tuyến tính và khoảng xác định, giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ), độ lặp lại, độ đúng (độ thu hồi).

- Xử lý số liệu: bằng phương pháp thống kê, sử dụng phần mềm Excel với các tham số (giá trị trung bình, độ lệch chuẩn tương đối...) và đưa ra kết luận.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ NHẬN XÉT.

3.1. Xây dựng phương pháp xử lý mẫu:

- Qua thực nghiệm, chọn được hỗn hợp hóa chất gồm: 10 ml acid nitric 65% và 2 ml hydroxygen peroxide 30% làm tác nhân vô cơ hóa trong lò vi sóng.

- Lựa chọn được chương trình nhiệt để vô cơ hóa bằng lò vi sóng với các thông số: giai đoạn 1 (nhiệt độ 130°C, thời gian gia nhiệt 10 phút, thời gian duy trì 2 phút); giai đoạn 2 (nhiệt độ 150°C, thời gian gia nhiệt 5 phút, thời gian duy trì 5 phút); giai đoạn 3 (nhiệt độ 200°C, thời gian gia nhiệt 5 phút, thời gian duy trì 10 phút). Kết quả thực nghiệm cho dung dịch trong, không màu (chứng tỏ mẫu đã được vô cơ hóa hoàn toàn bằng lò vi sóng).

3.2. Xây dựng các điều kiện phù hợp để định tính, định lượng cadimi:

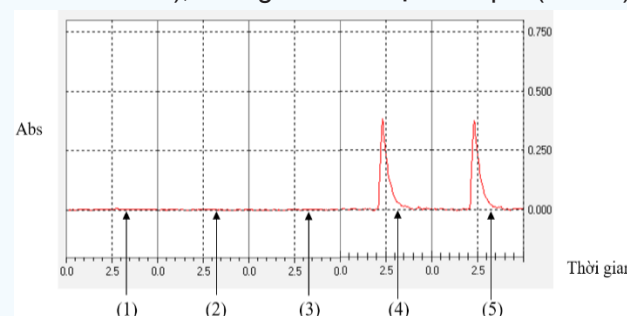
Thực hiện định lượng dung dịch cadimi chuẩn (1 ppb) và thay đổi các yếu tố ảnh hưởng, dựa vào kết quả độ hấp thụ đo được, lựa chọn điều kiện cho độ hấp thụ cao nhất làm điều kiện định tính, định lượng cadimi (bảng 1).

Bảng 1. Quy trình định tính, định lượng cadimi trong thuốc sắc đóng túi bằng máy AAS.

Các thông số chung	Bước sóng phát hiện	228,8 nm
	Loại đèn	Cadimi catot rỗng
	Cường độ dòng đèn	4 mA
	Độ rộng khe sáng	0,7 nm
	Chế độ đèn đo	BGC-D2
	Cuvet graphit	Graphite Tube. pyrolytic
Chương trình nhiệt phân tích cadimi	Thể tích bơm mẫu	20 µl
	Nhiệt độ làm khô	120°C (20 giây) 200°C (10 giây)
	Nhiệt độ tro hóa	300°C (13 giây)
	Nhiệt độ nguyên tử hóa	1.500°C (3 giây)
	Nhiệt độ làm sạch lò	2.500°C (3 giây)

3.3. Thẩm định phương pháp phân tích cadimi trên mẫu M:

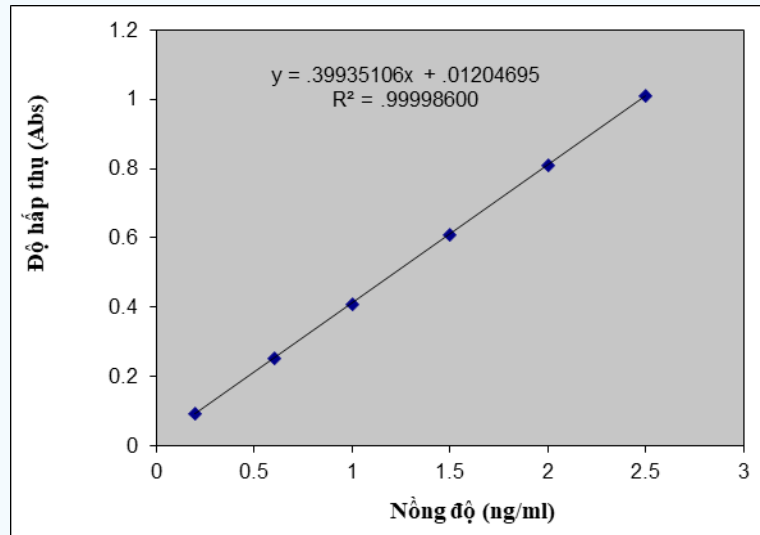
- Độ chọn lọc: sau khi tiến hành đo độ hấp thụ mẫu trắng chuẩn, mẫu trắng thử, mẫu thử, mẫu chuẩn (0,8 ppb), mẫu thử thêm chuẩn (thêm 8,0 ml dung dịch chuẩn cadimi 10 ppb vào 0,5 ml mẫu thử rồi vô cơ hóa), chúng tôi thu được kết quả (hình 1).



Hình 1. Pic hấp thụ của các dung dịch cadimi: (1) mẫu trắng chuẩn; (2) mẫu trắng thử; (3) mẫu thử; (4) mẫu chuẩn cadimi; (5) mẫu thử thêm chuẩn.

Các dung dịch mẫu trắng chuẩn, mẫu trắng thử và mẫu thử thuốc cho độ hấp thụ không đáng kể ($Abs < 0,0005$), dung dịch mẫu chuẩn và dung dịch mẫu thử thêm chuẩn có độ hấp thụ lớn hơn (đều $> 0,36$) tại bước sóng đặc trưng của cadimi là 228,8 nm.

- Đường chuẩn cadimi (hình 2):



Hình 2. Đường chuẩn cadimi tại nồng độ 0,2-2,5 ppb.

Trong khoảng nồng độ khảo sát từ 0,2-2,5 ppb, có độ tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa nồng độ cadimi (ppb) và độ hấp thụ (Abs).

Hệ số tương quan là: $R = 0,99999$.

Phương trình hồi quy tuyến tính là: $y = 0,39935x + 0,01205$.

- Độ tuyến tính và khoảng xác định (bảng 2):

Bảng 2. Kết quả thẩm định độ tuyến tính và khoảng xác định của cadimi.

Lần đo		Nồng độ (ng/ml)					
		0,2	0,6	1,0	1,5	2,0	2,5
Độ hấp thụ (Abs)	n1	0,0902	0,2548	0,4096	0,6065	0,8143	1,0127
	n2	0,0969	0,2515	0,4118	0,6093	0,8022	1,0095
	n3	0,0915	0,2532	0,4075	0,6043	0,8029	1,0085
	n4	0,0931	0,2575	0,4096	0,6107	0,8123	1,0072
	n5	0,0909	0,2481	0,4095	0,6189	0,8206	1,0205
	TB	0,0925	0,2530	0,4096	0,6099	0,8105	1,0117

- Độ đúng: xác định độ đúng của phương pháp thông qua độ thu hồi. Xác định độ thu hồi trên mẫu M bằng cách thêm chính xác một lượng dung dịch cadimi chuẩn đã biết trước nồng độ vào mẫu ban đầu. Sau đó xác định hàm lượng cadimi trong mẫu đã thêm chuẩn và so sánh, đánh giá độ thu hồi của phương pháp (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ thu hồi cadimi trên mẫu M.

Lượng mẫu (ml)	Lượng Cd chuẩn thêm vào (ng)	Độ hấp thụ trung bình (Abs)				Lượng Cd đo được (ng)	Hiệu suất thu hồi (%)	RSD (%)
		Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình			
0,5	0,6	0,2422	0,2441	0,2401	0,2421	0,5943	99,04	4,31
0,5	0,6	0,2333	0,2347	0,2327	0,2336	0,5728	95,47	
0,5	0,6	0,2556	0,2542	0,2523	0,2540	0,6241	104,01	
0,5	1,0	0,4201	0,4205	0,4208	0,4205	1,0408	104,08	2,48
0,5	1,0	0,4144	0,4161	0,4124	0,4143	1,0254	102,54	
0,5	1,0	0,4003	0,4012	0,4007	0,4007	0,9914	99,14	
0,5	1,5	0,6223	0,6207	0,6217	0,6216	1,5444	102,96	1,75
0,5	1,5	0,6154	0,6131	0,6175	0,6153	1,5288	101,92	
0,5	1,5	0,6008	0,6017	0,6001	0,6009	1,4926	99,50	

- Độ lặp lại: tiến hành thử trên mẫu M bằng phương pháp thêm chuẩn (1,0 ppb). Lấy chính xác 0,5 ml mẫu (mỗi mã thêm 1 ml dung dịch chuẩn cadimi 100 ppb); tiến hành theo phương pháp xử lý mẫu và chương trình nhiệt vô cơ hóa bằng lò vi sóng, lặp lại 6 lần. Đo độ hấp thụ của cadimi trong các dung dịch thu được theo các thông số trong bảng 1 (mỗi nồng độ đo 3 lần), tính toán nồng độ trong dung dịch dựa vào đường chuẩn; từ đó, suy ra hàm lượng cadimi trong mẫu thuốc sắc đóng túi, kết quả:

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ lặp lại cadimi trên mẫu M.

STT	Lượng mẫu	Độ hấp thụ (Abs)				Nồng độ cadimi đo được (ng/ml)
		Lần 1	Lần 2	Lần 3	TB	
1	0,5 ml	0,4201	0,4205	0,4208	0,4205	1,0408
2	0,5 ml	0,4144	0,4161	0,4124	0,4143	1,0254
3	0,5 ml	0,4003	0,4012	0,4007	0,4007	0,9914
4	0,5 ml	0,4211	0,4215	0,4209	0,4212	1,0426
5	0,5 ml	0,4013	0,3993	0,4031	0,4012	0,9927
6	0,5 ml	0,4168	0,4196	0,4138	0,4167	1,0315
TB						1,0207
RSD						2,26%

Phương pháp có độ lặp lại cao, với RSD là 2,26% trên nền mẫu M. Hiệu suất thu hồi của mẫu M tương đối tốt, định lượng tại nồng độ rất thấp (ng/ml), độ thu hồi (độ đúng) dao động từ 95,47%-104,08%.

- Xác định LOD, LOQ (bảng 5):

Bảng 5. Độ lệch chuẩn của 10 lần đo lặp lại mẫu trắng cadimi.

Độ hấp thụ và độ lệch chuẩn	Lần đo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Độ hấp thụ (Abs)	0,0000	0,0016	0,0003	0,0015	0,0011	0,0005	0,0017	0,0007	0,0009	0,0001
Độ lệch chuẩn (SD)	0,0006									

LOD (ng/ml) = $3,3.SD/a = 0,005$ ppb (a là hệ số góc).

LOQ (ng/ml) = $10.SD/a = 0,015$ ppb.

Như vậy, phương pháp định tính, định lượng cadimi bằng kỹ thuật AAS có giới hạn phát hiện là 0,005 ppb, giới hạn định lượng là 0,015 ppb.

4. KẾT LUẬN.

Xây dựng thành công quy trình xác định cadimi trong nước sắc thuốc thang đóng túi bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử, kết quả:

Độ đúng dao động từ 95,47-104,08%; độ lặp lại tốt (RSD = 2,26%). Có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa độ hấp thụ và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ từ 0,2-2,5 ppb (ng/ml), với hệ số tương quan $R = 0,99999$ và phương trình hồi quy tuyến tính $y = 0,39935x + 0,01205$; giới hạn phát hiện LOD = 0,005 ppb, giới hạn định lượng LOQ = 0,015 ppb.

Từ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi kết luận: có thể sử dụng quy trình đã xây dựng trên để định lượng cadimi trong nước sắc thuốc thang đóng túi, các thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền hoặc thực phẩm chức năng ở dạng bào chế tương tự.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y Tế (2017), *Dược điển Việt Nam 5*, Nhà xuất bản Y học.
2. Bộ Y Tế (2007), *Quyết định về việc ban hành "Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm"*, Quyết định số 46/2007/QĐ-BYT, Hà Nội.
3. Bộ Y Tế (2011), *Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với giới hạn kim loại nặng trong thực phẩm*, QCVN 8-2: 2011/BYT.
4. Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương (2019), *Xác định các kim loại nặng trong thuốc đông dược, dược liệu và trong mẫu mỹ phẩm*, Tài liệu tập huấn.
5. *United States Pharmacopoeia 41* (2018), Vol 2, Part 1, p.2058-2560, 3050-3053.
6. Ari Schoen, Barbara Beck, Raj Sharma, Eric Dube (2004), *Arsenic and cadimi toxicity at low doses epidemiological and mode of action considerations*, Toxicology and Applied Pharmacology 198, p. 253-267. □

NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT ALLEN 21 LOCUS ĐA HÌNH STR Ở QUẦN THỂ NGƯỜI KINH VIỆT NAM

CN. ĐỖ THỊ XAO MAI, ThS. TRỊNH THANH HIỆP

Viện Pháp y Quân đội

Phản biện khoa học: (1) BSKII. NGUYỄN VĂN HÒA

(2) TS. TRẦN MINH ĐỨC

TÓM TẮT: Tiến hành nghiên cứu tần suất alen của 21 locus đa hình STR (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, VWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, D12S391, D1S1656, D2S441, D10S1248, D22S1045 và SE33) ở 200 cá thể người Kinh Việt Nam (khỏe mạnh, ở mọi lứa tuổi, giới tính, không có quan hệ huyết thống ít nhất 3 đời). Sử dụng các kỹ thuật tách chiết mẫu bằng chelex, kỹ thuật PCR, kỹ thuật Realtime PCR, kỹ thuật điện di mao quản; phân tích kết quả thu được bằng phần mềm Genmapper ID_X, tính toán các chỉ số pháp y dựa trên các phương pháp thống kê. Kết quả: tần suất phân bố alen của 21 locus STR cho thấy tất cả các locus đều ở trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) sau khi áp dụng hiệu chỉnh Bonferroni. Locus SE33 là đa hình nhất trong 21 locus nghiên cứu và locus TH01 là ít đa hình nhất. Alen 8 trong TPOX có tần số alen cao nhất là 0,6. Locus SE33 cho thấy chỉ số khả năng phân biệt PD cao nhất trong quần thể nghiên cứu, trong khi TPOX cho giá trị PD thấp nhất. Nghiên cứu phát hiện ra nhiều alen lạ, không có trong thang alen tiêu chuẩn trong các mẫu khác nhau tại 8 locus SE33, FGA, D19S443, D2S441, D21S11, TH01, D7S820 và D1S1656. Từ kết quả này, có thể kết luận: 21 locus STR trên nhiễm sắc thể thường rất đa hình trong quần thể người Kinh Việt Nam và có thể được sử dụng như một công cụ thiết yếu trong pháp y, phân tích di truyền dân số (bao gồm xét nghiệm quan hệ cha con, xác định truy nguyên cá thể).

Từ khóa: Tần suất alen, locus STR, quần thể người Kinh Việt Nam.

ABSTRACT: In this study, we studied allele frequency of 21 polymorphic loci STR: D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, VWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, D12S391, D1S1656, D2S441, D10S1248, D22S1045 and SE33 in 200 Kinh Vietnamese individuals (healthy, of any age, sex, not related by blood for at least 3 generations). The methods used include chelex sample extraction technique, PCR technique, Realtime PCR technique, Capillary electrophoresis technique, analysis of results obtained by Genemapper ID-X software, calculation of forensic indicators based on statistical methods. Allele distribution frequency of 21 STR locus showed that all locus were in Hardy - Weinberg Equilibrium (HWE) after applying Bonferroni correction. Locus SE33 was the most polymorphic of the 21 locus studied and the TH01 locus was the least polymorphic. Allele 8 in TPOX locus has the highest allele frequency of 0.6. Locus SE33 showed the highest PD differentiation index in the study population, While TPOX showed the lowest PD value. We also detected many strange alleles, which are absent in the standard allele, in different samples at 8 locus SE33, FGA, D19S443, D2S441, D21S11, TH01, D7S820 and D1S1656. Our research indicates that twenty - one locus STR on autosome very polymorphic in Kinh population of Vietnamese and can be used as an essential tool in forensics and population genetic analysis including paternity testing and identification of individual traceables.

Keywords: Allele frequency, STR loci, Kinh population of Vietnamese.

Chịu trách nhiệm nội dung: CN. Đỗ Thị Xao Mai, Email: domai1987mifm@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/9/2020; mời phản biện khoa học: 10/2020; chấp nhận đăng: 15/10/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Trên thế giới, công tác giám định pháp y, đặc biệt giám định pháp y trong khoa học hình sự chủ yếu đang sử dụng các marker STR (Short Tandem Repeat). Đây là các đoạn ADN có cấu trúc lặp lại từ 2-6 bp, có tính bảo thủ cao, được di truyền qua các thế hệ và mang tính đặc trưng

cá thể. Một locus STR được sử dụng cho mục đích nhận dạng và xác định cá thể phải có tính đa hình và mức độ dị hợp tử cao, có kích thước ngắn từ 100-500 bp và phải có tính di truyền độc lập [1]. Trên thực tế, tần suất xuất hiện các alen của locus STR trong quần thể ở các nước khác nhau, các tộc người khác nhau cũng có sự khác biệt. Có những alen chỉ thấy xuất hiện

ở tộc người này nhưng không thấy xuất hiện ở tộc người khác hoặc rất hiếm gặp. Vì thế, việc nghiên cứu tần suất alen của các tộc người khác nhau có ý nghĩa quan trọng trong việc đánh giá và áp dụng có hiệu quả thông qua phân tích các locus STR, giúp truy nguyên cá thể một cách nhanh chóng, chính xác [2], [9], [10].

Tại Viện Pháp y Quân đội, công tác giám định pháp y hiện đang sử dụng bộ kit nhân gen Globalfiler 24 locus. Hằng năm, Viện tiếp nhận và thực hiện hàng trăm ca giám định nhận dạng truy nguyên cá thể và xác định huyết thống, phục vụ xác định nạn nhân trong các vụ thảm họa và khẳng định dấu vết sinh học các vụ án hình sự nghiêm trọng. Tuy nhiên, hầu hết dấu vết trong các vụ án cướp của, giết người, hiếp dâm... thường rất nghèo nàn, nhiều mẫu bị phân hủy không có khả năng phân tích đủ 24 locus trong nhận dạng. Do đó, để đánh giá độ chính xác hay mức độ tin cậy của xét nghiệm này cần có các thống kê cụ thể về tần suất alen, tần suất dị hợp tử, các chỉ số pháp y của từng locus STR đối với người Việt Nam. Từ đó, tính toán khả năng phân biệt của từng locus, độ chính xác cũng như độ tin cậy của phép phân tích trong từng trường hợp cụ thể [11]. Ở nước ta, người dân tộc Kinh (còn gọi là người Việt) chiếm gần 90% tổng dân số cả nước. Người Kinh cư trú khắp các tỉnh, thành và đông nhất là ở các vùng đồng bằng, đô thị [8].

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tần suất alen của 21 locus đa hình STR (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, VWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, D12S391, D1S1656, D2S441, D10S1248, D22S1045 và SE33) ở 200 cá thể người Kinh Việt Nam với mục đích khảo sát, xây dựng bảng phân bố tần suất alen của 21 locus STR; đồng thời đánh giá các chỉ số pháp y quan trọng khi sử dụng 21 locus này ở người Kinh Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

200 mẫu tế bào của 200 cá thể người Kinh Việt Nam, khỏe mạnh, ở mọi lứa tuổi, giới tính, không có quan hệ huyết thống ít nhất 3 đời; trong đó có 96 mẫu niêm mạc miệng, 55 mẫu tóc có chân, 36 mẫu máu lấy bằng thẻ FTA, 13 mẫu móng tay. Mẫu được thu và lưu trữ tại Khoa Xét nghiệm, Viện Pháp y Quân đội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả, thực nghiệm.

- Quy trình thực hiện (tại Labo sinh học phân tử, Khoa Xét nghiệm, Viện Pháp y Quân đội):

+ Thu thập, lựa chọn đối tượng lấy mẫu.

+ Tách chiết ADN từ các mẫu bằng chelex.

+ Định lượng ADN các mẫu từ thi sau tách chiết sử dụng Quantifiler® Trio DNA Quantification kit trên máy Real time PCR7500 System, phân tích bằng phần mềm Real time HID V1.2 (hãng Thermo Fisher Scientific).

+ Thực hiện khuếch đại ADN tách chiết được bằng Global Filer™ PCR Amplificationkit (hãng Thermo Fisher Scientific).

+ Phân tích kết quả bằng phần mềm Gene Mapper® ID-X trên máy giải trình tự ABI 3500.

+ Thống kê bảng phân bố alen của 200 mẫu trong 21 locus. Sau đó, tính toán tần số alen, tần số dị hợp tử lý thuyết (Expected heterozygosity - EH), tần số dị hợp tử quan sát (Observed heterozygosity - OH), chỉ số khả năng phân biệt (Power of discrimination - PD), chỉ số khả năng trùng hợp ngẫu nhiên (Random matching probability - PM), chỉ số khả năng loại trừ (Power of exclusion - PE) [3], tần số alen tối thiểu (Minimum allele frequency - MAF) và các thông số khác nhau có hiệu quả trong pháp y được tính cho mỗi locus bằng phần mềm Gen AlEx V.6.50 [6], IBM SPSS [7], các phương pháp thống kê.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: đối tượng lấy mẫu (hoặc người giám hộ) được giải thích, hiểu rõ mục đích nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

Tách chiết, Real time PCR, khuếch đại, phân tích kết quả hoàn chỉnh trên 200 mẫu nghiên cứu, thu được 200 kiểu gen của mẫu nghiên cứu. Trong đó, quan sát không ghi nhận trường hợp nào bị mất alen (alen drop out) và không có trường hợp 3 alen (tri alen) trên 1 locus. Tổng số khuếch đại được 236 alen (không kể Amelogenin, Y indel và DY391). Các alen có độ dài nhỏ nhất là 6 (locus TH01) và dài nhất là 33,3 (locus SE33). Số lượng các alen phát hiện được ít hơn so với 286 alen thu được từ quần thể người Bahraini [5], khi 2 nghiên cứu sử dụng cùng một bộ kit STR. Sự khác nhau cũng quan sát được về độ dài: ngắn nhất và dài nhất của các locus. Sự khác biệt này có thể từ khác biệt về quần thể người cũng có thể do sự chênh lệch về kích thước mẫu được thực hiện. Locus SE33 là locus có số lượng alen là lớn nhất với 35 alen khác nhau, theo sau là locus FGA (18 alen), D21S11 với 15 alen, D1S1656 với 14 alen. Mặt khác, các locus có số alen thấp nhất là TPOX với 6 alen.

Bảng 1. Tần số alen 21 locus đa hình của người Kinh Việt Nam trong nghiên cứu.

ALEN	LOCUS										
	D3S1358	VWA	D16S539	CSF1PO	TPOX	D8S1179	D21S11	D18S51	D2S441	D19S433	TH01
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1125
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0025
7	0	0	0	0.005	0.0025	0	0	0	0	0	0.385
8	0	0	0.0075	0	0.6	0.005	0	0	0	0	0.0425
9	0	0	0.022	0.04	0.11	0	0	0	0.01	0.0175	0.365
9.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0125	0	0
9.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03
10	0	0	0.1225	0.2225	0.0275	0.17	0	0	0.2275	0	0.0625
10.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0.2575	0.26	0.235	0.1275	0	0.01	0.3225	0.005	0
11.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.135	0	0
12	0.0025	0	0.2825	0.3775	0.025	0.1025	0	0.0425	0.1775	0.0425	0
12.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0
13	0	0.0025	0.0825	0.0775	0	0.205	0	0.1625	0.005	0.2625	0
13.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0
13.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.035	0
13.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0.0525	0.2825	0.025	0.0175	0	0.1325	0	0.2125	0.105	0.2775	0
14.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0
14.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0.3425	0.0225	0.0025	0	0	0.1425	0	0.19	0.005	0.06	0
15.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1425	0
15.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0.3275	0.15	0	0	0	0.08	0	0.185	0	0.0125	0
16.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.035	0
16.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0.215	0.2325	0	0	0	0.0275	0	0.07	0	0.0025	0
17.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0.055	0.1775	0	0	0	0.0075	0	0.035	0	0	0
18.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0
18.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0.005	0.115	0	0	0	0	0	0.035	0	0	0
19.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0.015	0	0	0	0	0	0.025	0	0	0
20.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0.0025	0	0	0	0	0	0.0075	0	0	0
21.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0.0125	0	0	0
22.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0
23.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0.0075	0	0	0
24.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0

26.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0.015	0	0	0	0
28.2	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0.2675	0	0	0	0
29.2	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0.295	0	0	0	0
30.2	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0
30.3	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0.0575	0	0	0	0
31.2	0	0	0	0	0	0	0.0525	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0	0	0
32.2	0	0	0	0	0	0	0.1525	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0.015	0	0	0	0
33.2	0	0	0	0	0	0	0.08	0	0	0	0
33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0
34.2	0	0	0	0	0	0	0.005	0	0	0	0
ALEN	LOCUS										
	FGA	D22S1045	D5S818	D13S317	D7S820	SE33	D10S1248	D1S1656	D12S391	D2S1338	
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	0	0	0.055	0	0.005	0	0	0	0	0	
8	0	0	0.0025	0.3675	0.1775	0.0025	0	0	0	0	
9	0	0	0.06	0.14	0.0425	0	0	0	0	0	
9.1	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0	0	
9.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	0	0	0.215	0.15	0.15	0	0.0075	0.005	0	0	
10.1	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0	0	
11	0	0.135	0.28	0.1925	0.3675	0	0.0025	0.0625	0	0	
11.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	0	0	0.26	0.1175	0.2	0.0025	0.05	0.0475	0	0	
12.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	0	0	0.1075	0.0325	0.0475	0.0025	0.34	0.075	0	0	
13.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14	0	0.025	0.0125	0	0.0025	0	0.23	0.1	0.0025	0	
14.2	0	0	0	0	0	0.005	0	0	0	0	
14.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	0	0.3075	0.0075	0	0.0025	0.0075	0.255	0.31	0.015	0	
15.2	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0	
15.3	0	0	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	
16	0.0025	0.225	0	0	0	0.02	0.0925	0.1675	0.005	0.02	

16.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16.3	0	0	0	0	0	0.0025	0	0.0125	0	0
17	0.0025	0.28	0	0	0	0.0425	0.02	0.115	0.0725	0.1
17.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17.3	0	0	0	0	0	0	0	0.055	0	0
18	0.01	0.02	0	0	0	0.0675	0.0025	0.0125	0.1875	0.075
18.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18.3	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0
19	0.0875	0.0075	0	0	0	0.0775	0	0.005	0.195	0.1925
19.2	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0
19.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0.0525	0	0	0	0	0.0525	0	0	0.19	0.09
20.2	0	0	0	0	0	0.0075	0	0	0	0
20.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0.1275	0	0	0	0	0.0475	0	0	0.1375	0.0325
21.2	0.0125	0	0	0	0	0.0225	0	0	0	0
22	0.2275	0	0	0	0	0.0225	0	0	0.0775	0.04
22.2	0.0125	0	0	0	0	0.03	0	0	0	0
23	0.1275	0	0	0	0	0	0	0	0.0675	0.1825
23.2	0.025	0	0	0	0	0.0475	0	0	0	0
24	0.1475	0	0	0	0	0	0	0	0.0375	0.1775
24.2	0.0175	0	0	0	0	0.07	0	0	0	0
25	0.0725	0	0	0	0	0	0	0	0.0125	0.08
25.2	0.005	0	0	0	0	0.0425	0	0	0	0
26	0.045	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01
26.2	0	0	0	0	0	0.1	0	0	0	0
27	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27.2	0	0	0	0	0	0.085	0	0	0	0
28	0.005	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28.2	0	0	0	0	0	0.0825	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29.2	0	0	0	0	0	0.065	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30.2	0	0	0	0	0	0.035	0	0	0	0
30.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31.2	0	0	0	0	0	0.0225	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32.2	0	0	0	0	0	0.0175	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33.2	0	0	0	0	0	0.0025	0	0	0	0

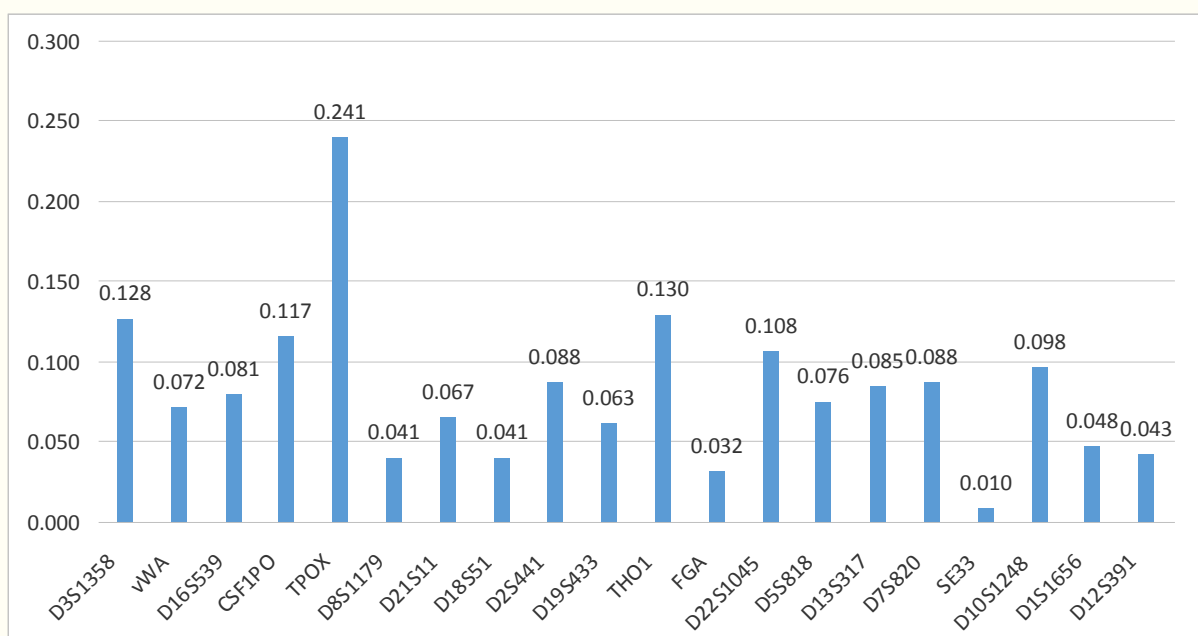
(Ô màu vàng là các alen hiếm phát hiện trong quần thể nghiên cứu, không có trong thang alen chuẩn).

Bảng 2. Các alen có tần số thấp trong quần thể nghiên cứu.

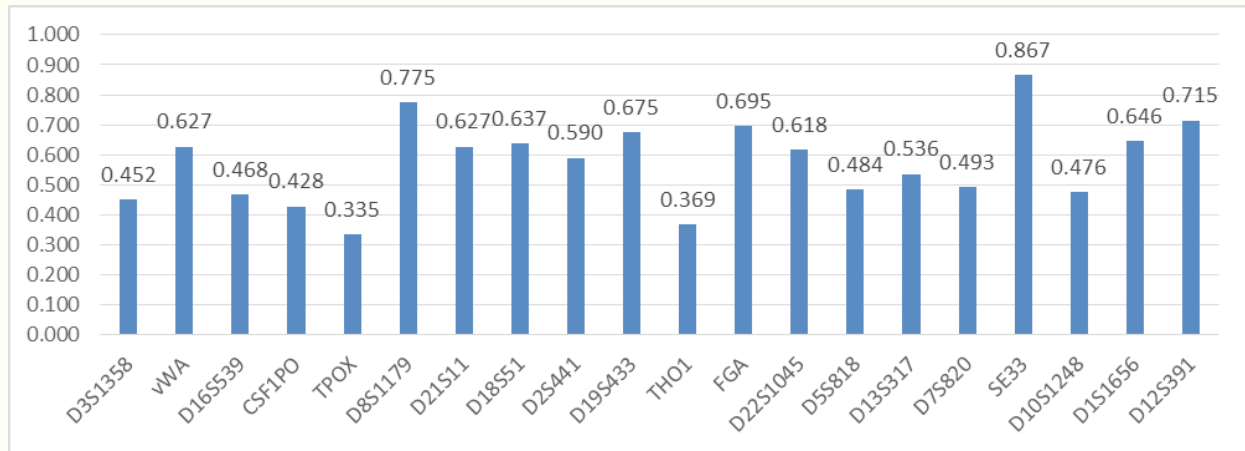
Locus	Alen	Locus	Alen
D3S1358	12, 19	D10S1248	10, 11, 18
vWA	13, 21	D7S820	7, 9.1, 10.1, 14, 15
D19S433	11, 12.2, 17, 18.2, 13.1	FGA	16, 17, 28, 21.2, 22.2, 25.2
D2S441	9, 9.1, 13, 15	D22S1045	19
D18S51	11, 21, 22, 23, 24, 26	D5S818	8, 14, 15
D21S11	28.2, 29.2, 34, 34.2, 30.3	D13S317	
D8S1179	8, 18	SE33	8, 12, 13, 15, 20.2, 33.2, 14.2, 15.2, 16.3, 19.2, 33.3
TPOX	7	D1S1656	10, 15.3, 16.3, 18, 19
CSF1PO	7	D12S391	14, 16, 25
TH01	6.3	D2S1338	26
D16S539	8, 15		

Bảng 3. Bảng tính toán OH, EH và các chỉ số pháp y.

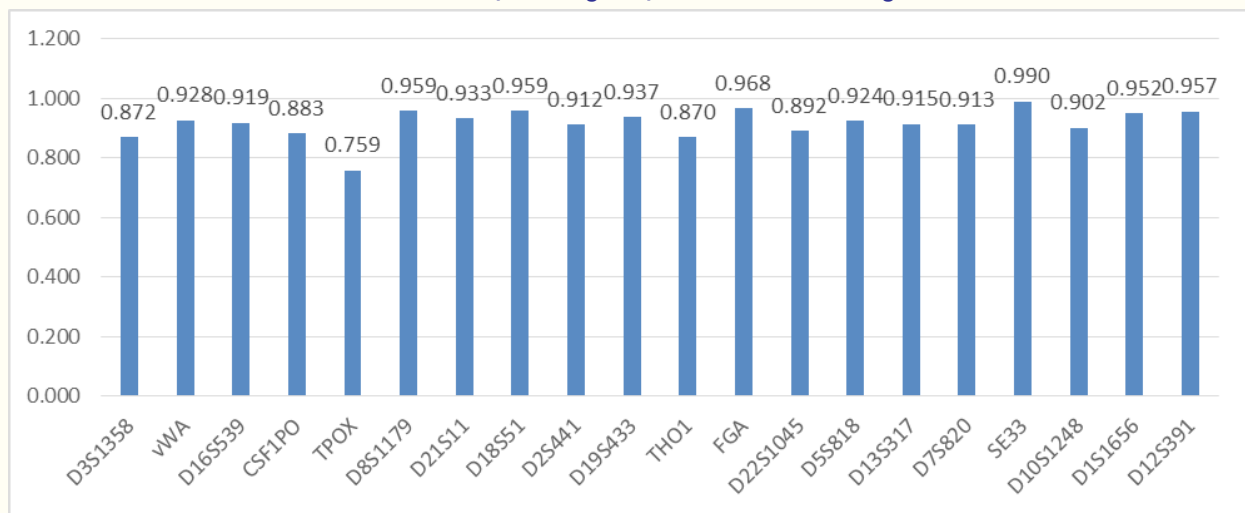
Locus	OH	EH	PM	PE	PD	Locus	OH	EH	PM	PE	PD
D3S1358	0.715	0.4468	0.1279	0.4518	0.8721	FGA	0.85	0.8745	0.0323	0.6949	0.9677
vWA	0.815	0.7981	0.0723	0.6272	0.9277	D22S1045	0.81	0.7571	0.1076	0.6177	0.8924
D16S539	0.725	0.8103	0.08055	0.4680	0.91945	D5S818	0.735	0.7894	0.07595	0.4844	0.92405
CSF1PO	0.7	0.7325	0.11665	0.4283	0.88335	D13S317	0.765	0.7709	0.08505	0.5358	0.91495
TPOX	0.635	0.5713	0.2408	0.335	0.7592	D7S820	0.74	0.7668	0.0875	0.4928	0.9125
D8S1179	0.89	0.8572	0.0414	0.7750	0.9586	SE33	0.935	0.9409	0.00965	0.8673	0.99035
D21S11	0.815	0.8039	0.06665	0.6272	0.93335	D10S1248	0.73	0.7549	0.097625	0.4762	0.902375
D18S51	0.82	0.8479	0.0413	0.6367	0.9587	D1S1656	0.825	0.8365	0.04845	0.64623	0.95155
D2S441	0.795	0.7832	0.088	0.5898	0.912	D12S391	0.86	0.8542	0.04325	0.7147	0.95675
D19S433	0.84	0.8154	0.062875	0.6752	0.937125	D2S1338	0.845	0.8649	0.0357	0.685	0.9643
TH01	0.66	0.6992	0.12965	0.3691	0.87035						



Hình 1. Biểu đồ cột theo giá trị chỉ số PM của từng locus.



Hình 2. Biểu đồ cột theo giá trị chỉ số PE của từng locus.



Hình 3. Biểu đồ cột theo giá trị chỉ số PD của từng locus.

4. BÀN LUẬN.

Trong quần thể nghiên cứu, số lượng alen trên mỗi locus nằm trong khoảng từ 6 (locus TPOX) đến 35 (locus SE33); số lượng alen trung bình trên mỗi locus là 14 và tổng số alen quan sát được là 236; locus đa hình nhất là SE33. Quần thể nghiên cứu có tần số alen tối thiểu - MAF (Minimum allele frequency) là $5/2N = 0,0125$. Các alen xuất hiện với tần số $\leq 0,0125$ được coi là các alen có tần số rất thấp, ít xuất hiện trong quần thể (có 69/236 alen, chiếm 29% trong quần thể nghiên cứu). Ví dụ alen 12, 19 của locus D3S1358; alen 13, 21 của locus vWA; alen 7 của locus TPOX; alen 6.1 của locus TH01. Đây là các alen hiếm gặp trong quần thể người Việt. Số lượng alen có tần số thấp thấy nhiều nhất ở locus SE33 và FGA; không phát hiện thấy ở locus D13S317. + Một số alen thấy tần số rất cao trong quần thể nghiên cứu (alen 8 ở locus TPOX có tần số cao nhất là 0,6; alen 7 ở TH01 với tần số 0,375 và tần số alen thấp nhất là 0,0025 cho 35 alen khác nhau).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng phát hiện ra nhiều alen lạ, không có trong thang alen

tiêu chuẩn ở các mẫu khác nhau tại 8 locus SE33 (14.2, 15.2, 16.3, 19.2, 22, 33.3), FGA (21.2, 22.2, 23.2, 24.2, 25.2), D19S443 (13.1), D2S441 (9.1), D21S11 (30.3), TH01 (6.3), D7S820 (9.1, 10.1) và D1S1656 (18, 19). Có thể đây là các alen đặc trưng của người Kinh Việt Nam.

Mức độ đa hình của một locus cụ thể có thể được đo bằng tính dị hợp tử. Chúng tôi phát hiện ra dị hợp tử quan sát được (OH) nằm trong khoảng từ 63% đối với locus TPOX đến 93,5% đối với locus SE33. + Chỉ số khả năng trùng hợp ngẫu nhiên (PM) nằm trong khoảng từ 0,0096 đối với SE33 đến 0,245 đối với TPOX. Chỉ số khả năng loại trừ (PE) nằm trong khoảng từ 0,335 đối với locus TPOX đến 0,867 đối với locus SE33. Giá trị PD của hầu hết các locus được thử nghiệm là trên 0,9. Locus SE33 cho thấy chỉ số khả năng phân biệt PD cao nhất 0,9994 ở quần thể người Việt, trong khi TPOX cho mức thấp nhất 0,76. Khả năng phân biệt của locus càng cao thì locus đó càng hiệu quả trong phân biệt giữa các hồ sơ ADN trong quần thể (bảng 3).

Dựa vào các chỉ số này, có thể sắp xếp khả năng phân biệt từ cao đến thấp của 21 locus nghiên

cứu lần lượt là: SE33, FGA, D8S1179, D18S51, D12S391, D1S1656, D19S433, D21S11, vWA, D5S818, D16S539, D13S317, D7S820, D2S441, D10S1248, D22S1045, CSF1PO, D3S1358, TH01, TPOX. Khả năng phân biệt và khả năng trùng hợp ngẫu nhiên đạt được với tổ hợp 21 locus STR lần lượt là 99,999999999999% và 4,5633E-27.

Để thấy sự tương đồng và khác biệt về phân bố tần suất alen, chúng tôi so sánh nghiên cứu này với một nghiên cứu đã được công bố ở quần thể đa dạng về sắc tộc- người Bahraini (n = 543) [6]. Có sự tương đồng về phân bố tần suất ở 13/21 locus giữa nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu trên quần thể Bahraini. Ví dụ locus D3S1358 tần suất phân bố cao nhất ở alen số 15, 16 đối với cả hai nhóm quần thể; locus D16S539 tần suất phân bố cao nhất ở alen 11, 12; CSF1PO tần suất phân bố cao nhất ở alen 11, 12; TPOX tần suất phân bố cao nhất ở alen 8, D8S1179 tần suất phân bố cao nhất ở alen 13, D21S11 tần suất phân bố cao nhất ở alen 29, 30; D18S51 tần suất phân bố cao nhất ở alen 14; D2S441 tần suất phân bố cao nhất ở alen 11; D19S433 tần suất phân bố cao nhất ở alen 13, 14; và D22S1045 tần suất phân bố cao nhất ở alen 15; D5S818 tần suất phân bố cao nhất ở alen 11, 12; SE33 không có alen nào có tần số phân bố lớn hơn 10%, D2S1338 tần suất phân bố cao nhất ở alen 17, 18. Đối với 8 locus: vWA, TH01, FGA, D13S317, D7S820, D10S1248, D1S1656, D12S391, có sự khác biệt về phân bố tần suất giữa 2 quần thể. Locus vWA ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 14 (28,25%); ở quần thể Bahraini là alen 15 (25,55%). Locus TH01 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là alen 7 (38,5%), ở quần thể Bahraini là alen 6 (28,35%); locus FGA ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 22(22,75%), ở quần thể Bahraini là alen 23 (18,26%); locus D13S317 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 8, ở quần thể Bahraini là 12; D7S820 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 11 - ở quần thể Bahraini là alen 10; D10S1248 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 13, ở quần thể Bahraini là alen 15; D1S1656 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 15, ở quần thể Bahraini là alen 16; locus D12S391 ở nghiên cứu này, alen có tần suất phân bố cao nhất là 19, ở quần thể Bahraini là alen 18[6]. Có thể thấy, mỗi quần thể khác nhau mang một đặc trưng riêng về phân bố tần suất ở 21 locus STR. Do vậy, việc khảo sát tần suất alen riêng cho mỗi quần thể là hết sức cần thiết để sử dụng trong tính toán độ tin cậy trong truy nguyên cá thể cũng như xác định huyết thống.

5. KẾT LUẬN.

Khảo sát tần suất alen 21 locus STR đa hình (D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, VWA, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, D12S391, D1S1656, D2S441, D10S1248, D22S1045 và SE33) ở 200 cá thể người Kinh Việt Nam, phát hiện và xây dựng bảng phân bố tần suất cho 236 alen ở 21 locus. Nghiên cứu đánh giá được tính đa hình và khả năng phân biệt cá thể của tổ hợp 21 locus STR trong phân tích nhận dạng cá thể ở quần thể người Kinh Việt Nam. Khả năng phân biệt cá thể khi sử dụng tổ hợp 21 locus STR đạt được là trên 99,999999999999%. Có thể sử dụng kết quả khảo sát tần suất alen 21 locus STR cho tính toán độ tin cậy trong truy nguyên cá thể và xác định huyết thống ở quần thể người Kinh Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. M.G.J Tilanus, "Short tandem repeat markers in diagnostics: what's in a repeat?," *Leukemia*, vol. 20, N^o8, pp. 1353-1355, 8/2006.
2. J.M Butler, "Short tandem repeat analysis for human identity testing," in *Current Protocols in Human Genetics*, vol. Chapter 14, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2004, p. Unit 14.8.
3. Frank H.S (2010), *Calculation for Molecular Biology and Biotechnology*. Elsevier Inc.
4. Allele frequency database for GlobalFiler™ STR loci in Australian and New Zealand populations.
5. Population genetic data of the 21 autosomal STRs included in Globalfiler kit of a population sample from the Kingdom of Bahrain, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695180/>
6. Peakall R, Smouse P. GenAIEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research an update, *Bioinformatics* 28, 2537e2539 2012.
7. Corp. I IBM SPSS Statistics for Windows. 2012, Version 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.; Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.
8. <https://vovworld.vn/vi-VN/sac-mau-cac-dan-toc-viet-nam/dan-toc-kinh-dan-toc-dong-nhat-viet-nam-145688.vov>
9. Butler J.M (2001), *Forensic DNA Typing: Biology and Technology behind STR marker*. Academic Press, London.
10. Butler J.M, Ruitberg C.M, Reeder D.J (1997), *Proceedings of the Eighth International Symposium on Human Identification*. Madison WI:Promega corporation, pp 73-88.
11. Carracedo A, Lareu M.V (1998), *Proceedings of the ninth international Symposium on Human identification*. Madison WI: Promega corporation, pp. 89-107. □

PHÂN TÍCH UR-144, XLR-11 VÀ MỘT SỐ SẢN PHẨM CHUYỂN HÓA CẦN SA TỔNG HỢP TRONG MẪU NƯỚC TIỂU BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ KHÍ KHỐI PHỔ

ThS. ĐẶNG ĐỨC KHANH

ThS. NGUYỄN THỊ NGỌC MINH - Viện Pháp y Quân đội

ThS. PHẠM ĐỨC TRỌNG - Viện Khoa học hình sự (Bộ Công an)

TS. TRẦN NGUYỄN HÀ - Trường Đại học Dược Hà Nội

Phản biện khoa học: (1) TS. NGUYỄN DUY CHÍ

(2) TS. LÊ ANH HÀO

TÓM TẮT: Nghiên cứu đưa ra quy trình phân tích 2 chất cần sa tổng hợp là UR-144, XLR-11 và 4 chất chuyển hóa trong mẫu nước tiểu bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ (GC/MS). Quy trình sử dụng chất nội chuẩn (IS) đồng vị là UR-144-d5 và chất đồng hành (surrogate) là XLR-11-4-hydroxypentyl-d5. Quy trình sử dụng kỹ thuật chiết pha rắn để xử lý mẫu và kỹ thuật dẫn xuất trước khi phân tích trên GC/MS. Kết quả cho thấy quy trình phân tích có độ chọn lọc tốt, độ thu hồi của quy trình được khảo sát ở 3 mức nồng độ đều đạt trên 80%, độ lặp lại ở 3 mức nồng độ khảo sát có độ lệch chuẩn RSD dưới 10%, khoảng tuyến tính khảo sát trong khoảng hàm lượng từ 25 ng đến 1.000 ng, giới hạn phát hiện của quy trình là 1,4 ng/ml nước tiểu với chất có độ thu hồi thấp nhất. Phân tích 729 mẫu nước tiểu, phát hiện 3 mẫu có chất chuyển hóa là XLR-11-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-5-hydroxypentyl, UR-144-N-pentanoic, hàm lượng các chất trong khoảng từ 7,4 ng/ml đến 125,2 ng/ml.

Từ khóa: UR-144, XLR-11, cần sa tổng hợp, sắc ký khí khối phổ, chiết pha rắn, nước tiểu.

ABSTRACT: In the study, procedure to analysis 2 synthetic cannabinoids UR-144, XLR-11 and their 4 metabolites in urine using gas chromatography mass spectrometry (GC/MS) was reported. UR-144-d5 and XLR-11-4-hydroxypentyl-d5 were used as isotope internal standard and surrogate, respectively. In the procedure, samples were treated by solid phase extraction (SPE) followed by derivating before analysing in GC/MS. Sensitivity of the procedure was validated, recoveries researched at 3 concentrations were higher than 80%, repeatabilities at 3 concentrations showed relative standard deviations (RSD) lower than 10%, the linearity range was from 25 ng to 1,000 ng, limit of detection of the method was 1.4 ng/ml urine for the analyst with the lowest recovery. Results of analysis 729 samples indicated that 3 samples were positive with XLR-11-4-hydroxypentyl, UR-144-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-5-hydroxypentyl and UR-144-N-pentanoic, concentrations of the analysts were varied from 7.4 ng/ml to 125.2 ng/ml.

Keywords: Synthetic cannabinoid, UR-144, XLR-11, GC/MS, SPE, urine.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Đặng Đức Khanh, Email: khanh.dangduc1604@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/8/2020; mời phản biện khoa học: 8/2020; chấp nhận đăng: 10/9/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Cần sa tổng hợp (Synthetic cannabinoid - SC) là nhóm chất ma túy nguy hiểm, được phát hiện sử dụng trái phép trên thế giới vào khoảng năm 2004 và phát hiện sử dụng trái phép nhiều ở Việt Nam từ năm 2012 đến nay. Các chất SC được phun, tẩm trên các loại thảo dược và được ngụy trang dưới dạng thuốc lá, xuất hiện trên thị trường dưới các tên gọi khác nhau, như K2, Spike Gold, Sence...

Năm 2015, các cơ quan chức năng nước ta đã đưa SC vào danh mục các chất ma túy bị cấm. Tuy nhiên, cho đến nay, công tác giám định các chất ma túy nhóm SC trong mẫu dịch sinh học ở nước ta còn nhiều hạn chế, do chưa có nhiều nghiên cứu, thiếu chất chuẩn...

Do đó, nghiên cứu góp phần nâng cao năng lực công tác giám định ma túy, đặc biệt với các chất SC hiện nay là rất cần thiết.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đưa ra điều kiện tách chiết UR-144, XLR-11 và các chất chuyển hóa SC trong mẫu nước tiểu bằng kỹ thuật chiết pha rắn (solid phase extraction - SPE), điều kiện dẫn xuất các sản phẩm chuyển hóa có nhóm hydroxy, carboxylic trước khi phân tích trên thiết bị sắc ký khí khối phổ (gas chromatography mass spectrometry - GC/MS).

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Chất chuẩn SC nhóm tetramethyl-cyclopropylindoles (gồm XLR-11 và UR-144), 4

chất chuyển hóa (gồm XLR-11-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-5-hydroxypentyl, UR-144-N-pentanoic, UR-144-N-4-hydroxypentyl), chất nội chuẩn là UR-144-d5, chất surrogate là XLR-11-4-Hydroxypentyl-d5.

- Mẫu nước tiểu (blank) không có ma túy, lấy của người tình nguyện khỏe mạnh, không sử dụng ma túy.

- Mẫu nước tiểu thực tế giám định lấy từ 729 lái xe.

2.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu:

- Các hóa chất chuẩn (hãng Cayman), gồm: XLR-11, UR-144, XLR-11-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-5-hydroxypentyl, UR-144-N-pentanoic, UR-144-N-4-hydroxypentyl, UR-144-d5, XLR-11-4-hydroxypentyl-d5 code lần lượt: 11565, ISO00055, 17727, 11775, 11773, 11774, 11772, 18121.

- Hóa chất phân tích, gồm: cột chiết pha rắn C18 loại 500 mg, 3 ml (hãng Supelco), BSTFA + 1%TMCS (hãng Sigma-Aldrich), ethylacetat (EA), acetone, acetonitril (ACN), dicloromethan, n-hexan của J.T Barker, khí Heli, Nitơ có độ tinh khiết 99,999%...

- Thiết bị phân tích: sắc ký khí khối phổ Agilent 5973i, cột mao quản DB-5MS kích thước 60m x 0,25mm x 0,25µm.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

2.3.1. Khảo sát điều kiện GC/MS:

Khảo sát trên mẫu chuẩn đơn chất, chuẩn hỗn hợp các chất, mẫu blank ở các điều kiện phân tích GC và chế độ quét toàn bộ mảnh phổ (Scan), lựa chọn mảnh ion (SIM) trên MS để đưa ra được điều kiện phân tích.

2.3.2. Khảo sát độ ổn định của thiết bị:

Độ ổn định của thiết bị khảo sát trên 3 mức hàm lượng hỗn hợp chuẩn các chất là bé, trung bình, lớn của khoảng tuyến tính. Các mức có hàm lượng các chất lần lượt là S_{DOD1} : 25 ng, S_{DOD2} : 100 ng và S_{DOD3} : 750 ng; hàm lượng chất nội chuẩn UR-144-d5 trong các mức đều là 100 ng.

2.3.3. Quy trình xử lý mẫu bằng SPE và tạo dẫn xuất:

Lấy 5 ml nước tiểu đã li tâm loại cần vào ống nghiệm 10 ml có sẵn 50 ng chất surrogate. Axít hóa mẫu bằng dung dịch HCl đến pH 4, ủ ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 60 phút. Mẫu lấy ra để cân bằng nhiệt trước khi tiến hành SPE.

Chạy cột SPE C18: hoạt hóa cột lần lượt bằng methanol, nước và dung dịch đệm acetat pH = 3. Nạp mẫu với tốc độ 1-2 ml/phút. Rửa tạp chất bằng nước loại ion, hỗn hợp dung dịch HCl 0,1M: ACN tỉ lệ 80:20; làm khô cột trong thời gian 5 phút. Rửa giải chất phân tích bằng 3 ml dung dịch ethylacetat.

Phản ứng dẫn xuất: dẫn xuất với 50 µl BSTFA + 1% TMCS ở nhiệt độ 70°C trong 60 phút. Sau dẫn xuất, làm bay hơi dung môi đến chớm khô và hòa lại bằng 100 µl dung dịch có nội chuẩn UR-144-d5 nồng độ 1 µg/ml. Mẫu dùng để phân tích GC/MS.

2.3.4. Khảo sát độ chọn lọc của phương pháp:

Độ chọn lọc của phương pháp được khảo sát trên nền mẫu nước tiểu của 3 người không sử dụng ma túy. Các bước xử lý mẫu và phân tích theo các điều kiện đã đưa ra.

2.3.5. Khảo sát khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ):

Khoảng tuyến tính của 6 chất phân tích được khảo sát dựa vào mẫu chuẩn hỗn hợp có các hàm lượng khác nhau giữa các điểm so với chất nội chuẩn cùng hàm lượng. Tiến hành phân tích 6 điểm chuẩn có hàm lượng chất phân tích lần lượt là 25, 50, 100, 250, 500 và 1.000 ng. Các điểm chuẩn đều có hàm lượng giống nhau của chất nội chuẩn là 100 ng. Mẫu chuẩn hỗn hợp được pha trong dung dịch đã SPE của mẫu blank và tiến hành dẫn xuất, phân tích theo điều kiện trên. Tính toán LOD dựa vào tỉ lệ tín hiệu trên nhiễu đường nền là 3; tính toán LOQ bằng giá trị điểm thấp nhất của khoảng tuyến tính khảo sát.

2.3.6. Khảo sát độ thu hồi và độ lặp lại của quy trình xử lý mẫu:

Độ thu hồi và độ lặp lại được thí nghiệm dựa vào mẫu nước tiểu blank thêm chuẩn ở 3 mức hàm lượng khác nhau (lần lượt là 25 ng, 100 ng, 750 ng). Các mẫu đều thêm lượng surrogate vào trước khi xử lý là 50 ng, lượng nội chuẩn UR-144-d5 được thêm vào trước khi bơm là 100 ng. Mỗi mức hàm lượng thí nghiệm lặp lại 6 mẫu. Thực hiện chuẩn bị mẫu và phân tích theo đúng điều kiện đã nêu. Độ thu hồi của quy trình được tính toán bằng cách so sánh lượng tìm thấy với lượng thêm vào mẫu blank. Độ lặp lại của quy trình được đánh giá dựa vào độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần thí nghiệm lặp lại.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN.

3.1. Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký khí khối phổ:

Sau khi tiến hành khảo sát đã đưa ra điều kiện:

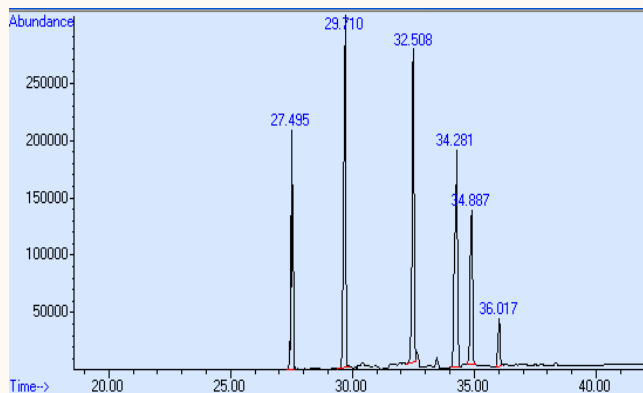
- Nhiệt độ buồng bơm mẫu: 240°C; nhiệt độ interface: 280°C; MS source: 230°C; MS quad: 150°C.

- Nhiệt độ lò: nhiệt độ ban đầu 100°C, giữ 2 phút; tăng 20°C/phút đến 200°C, giữ 2 phút; tăng 4°C/phút đến 280°C, giữ trong 15 phút.

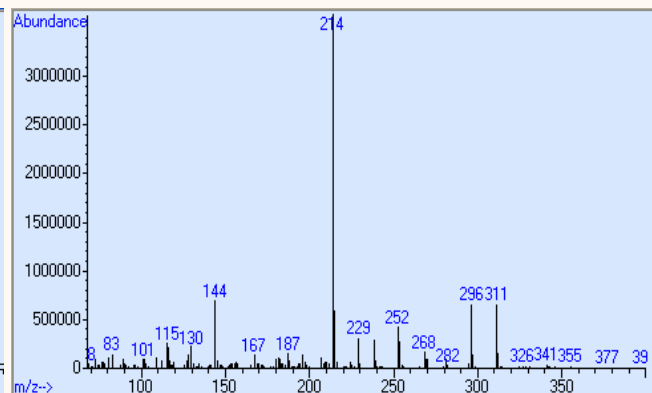
- Tốc độ dòng khí mang heli là 1,6ml/phút.

- Bơm mẫu không chia dòng, thể tích bơm 2µl.

- Chế độ phân tích khối phổ là SIM.



Hình 1. Sắc ký đồ hỗn hợp phân tích SIM.



Hình 2. Phổ full scan của UR-144.

Sắc ký đồ tổng các mảnh ion (TIC) của hỗn hợp 8 chất không tách riêng nội chuẩn UR-144-d5 và UR-144, chất đồng hành XLR-11-4OH-d5-TMS và XLR-11-4OH-TMS nên chỉ xuất hiện 6 pic. Tuy nhiên, do khác nhau về mảnh phổ m/z nên việc xác định pic theo từng chất không bị ảnh hưởng.

Bảng 1. Tỷ lệ thời gian lưu, tỷ lệ mảnh phổ (m/z) của các chất phân tích.

TT	Tên chất	Tỷ lệ thời gian lưu (tRi/IS)	M/z và tỷ lệ các m/z
1	UR-144-d5 (IS)	1,0000	219 (589), 316 (100), 301 (99)
2	UR-144	0,9772	214 (602), 311 (100), 296 (100)
3	XLR-11	1,0613	232 (740), 314 (113), 329 (100)
4	UR-144-4OH-TMS	1,1703	302 (436), 384 (146), 399 (100)
5	XLR-11-4OH-d5-TMS (Sr)	1,2415	325 (513), 407 (147), 422 (100)
6	XLR-11-4OH-TMS	1,2387	320 (531), 402 (160), 417 (100)
7	UR-144 N-5OH-TMS	1,2631	302 (606), 384 (187), 399 (100)
8	UR-144 -5COOH-TMS	1,3156	398 (322), 316 (313), 413 (100)

3.2. Kết quả khảo sát độ chọn lọc của phương pháp:

Độ chọn lọc được thực hiện trên 3 mẫu nước tiểu blank, phân tích trên điều kiện GC/MS đã đưa ra. Kết quả cho thấy không xuất hiện pic các mảnh phổ trùng với thời gian lưu của các chất phân tích.

3.3. Kết quả khảo sát độ ổn định của thiết bị:

Kết quả đánh giá độ ổn định của thiết bị thông qua độ lệch chuẩn tương đối của giá trị trung bình khảo sát dựa vào tỷ lệ thời gian lưu tương đối, tỷ lệ diện tích pic của chất phân tích chia cho chất nội chuẩn ở 3 điểm hàm lượng khác nhau lần lượt là thấp (S_{DOD1} là 25 ng), trung bình (S_{DOD2} là 100 ng) và cao (S_{DOD3} là 750 ng). Số liệu thống kê có RSD $\leq 3\%$ cho thấy thiết bị có độ ổn định cao, đáp ứng tốt cho phân tích.

Bảng 2. Kết quả đánh giá độ ổn định của thiết bị.

TT	Tên chất	tRi/IS* (n = 6)	Số liệu RSD (%) của tRi/IS ở 3 mức hàm lượng			Số liệu RSD (%) của Si/IS** ở 3 mức hàm lượng		
			S_{DOD1}	S_{DOD2}	S_{DOD3}	S_{DOD1}	S_{DOD2}	S_{DOD3}
1	UR-144	0,9772	0,0021	0,0027	0,0085	1,6	1,8	1,4
2	XLR-11	1,0613	0,0255	0,0065	0,0085	1,8	1,5	1,6
3	UR-144-4OH-TMS	1,1703	0,0274	0,0146	0,0110	2,9	2,8	2,5
4	XLR-11-4OH-TMS	1,2387	0,0528	0,0211	0,0277	3,0	2,5	2,3
5	UR-144 N-5OH-TMS	1,2631	0,0670	0,0203	0,0131	2,9	3,0	2,8
6	UR-144 -5COOH-TMS	1,3156	0,0494	0,0242	0,0189	2,1	2,4	2,4

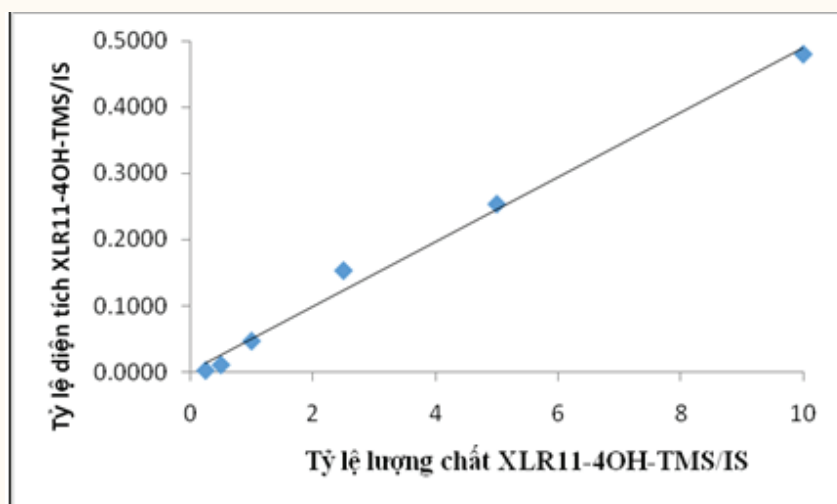
(* tRi/IS: tỷ lệ thời gian lưu tương đối của chất phân tích i với chất nội chuẩn UR-144-d5.

** Si/IS: tỷ lệ diện tích pic tương đối của chất phân tích I với chất nội chuẩn UR-144-d5).

3.4. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính, giá trị LOD, LOQ:

Phương trình hồi quy tuyến tính của 6 chất phân tích trên cơ sở khảo sát 6 điểm chuẩn có hàm lượng chất phân tích từ 25 ng đến 1.000 ng và chất nội chuẩn là 100 ng, giới hạn phát hiện của các chất trình bày trong bảng 3.

Kết quả cho thấy trong khoảng khảo sát các chất có độ tuyến tính tốt. Giới hạn định lượng của quy trình lấy bằng giá trị điểm thấp nhất của khoảng tuyến tính khảo sát là 25 ng.



Hình 3. Đồ thị phương trình hồi quy tuyến tính của XLR-11-4OH-TMS với IS.

Bảng 3. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện.

TT	Tên chất	Phương trình hồi quy	LOD (ng/ml)
1	UR-144	$y = 0,9250x - 0,1093$; $R^2 = 0,9980$	1,5
2	XLR-11	$y = 0,1873x + 0,0915$; $R^2 = 0,9960$	1,4
3	UR-144-4OH-TMS	$y = 0,1269x - 0,0172$; $R^2 = 0,9913$	1,6
4	XLR-11-4OH-TMS	$y = 0,0489x + 0,0010$; $R^2 = 0,9918$	1,8
5	UR-144 N-5OH-TMS	$y = 0,0839x - 0,0071$; $R^2 = 0,9972$	1,8
6	UR-144 -5COOH-TMS	$y = 0,1035x - 0,0277$; $R^2 = 0,9986$	1,9

3.5. Kết quả khảo sát độ thu hồi và độ lặp lại của quy trình phân tích:

Độ thu hồi được đánh giá bằng tỉ lệ % lượng chất tìm thấy so với lượng thêm vào mẫu blank. Thí nghiệm lặp lại 6 lần trên mỗi mức hàm lượng thêm vào. Kết quả trình bày trong bảng 4 cho thấy độ thu hồi ở 3 mức hàm lượng thêm vào mẫu nước tiểu đều trên 80%.

Độ lặp lại được đánh giá bằng giá trị độ lệch chuẩn RSD của 6 mẫu thí nghiệm lặp lại ở mỗi mức hàm lượng thêm vào mẫu blank. Mẫu khảo sát độ lặp lại và độ thu hồi ở 3 mức hàm lượng được thực hiện trên cùng lô mẫu. Kết quả trong bảng 4 cho thấy độ lặp lại của quy trình có giá trị độ lệch chuẩn trong dịch sinh học RSD < 10% đáp ứng yêu cầu của 1 phương pháp phân tích.

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ thu hồi của quy trình (n = 6)

TT	Tên chất	Độ thu hồi trung bình ở các mức hàm lượng (R%)			Độ lệch chuẩn tương đối ở các mức hàm lượng (RSD%)		
		25 ng	100 ng	750 ng	25 ng	100 ng	750 ng
1	UR-144	84,0	84,4	88,9	9,1	7,1	6,6
2	XLR-11	85,2	84,9	89,8	8,0	7,6	6,1
3	UR-144-4OH-TMS	84,0	83,2	86,9	8,7	7,0	6,0
4	XLR-11-4OH-TMS	83,6	84,1	86,5	8,3	7,5	7,9
5	UR-144 N-5OH-TMS	81,7	80,6	87,4	9,5	8,8	8,5
6	UR-144 -5COOH-TMS	80,8	81,0	83,5	9,6	9,0	8,2

3.6. Áp dụng quy trình phân tích mẫu thực tế:

Áp dụng quy trình đã xây dựng để phân tích 729 mẫu nước tiểu, phát hiện 3 mẫu có chất chuyển hóa là XLR-11-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-4-hydroxypentyl, UR-144-N-5-hydroxypentyl và UR-144-N-pentanoic. Hàm lượng các chất phân tích trong mẫu nước tiểu được tính dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính, thể tích mẫu nước tiểu, độ thu hồi của quy trình. Kết quả cho thấy hàm lượng các chất từ 7,4 ng/ml đến 125,2 ng/ml.

(Xem tiếp trang 6)

TRƯỜNG HỢP TRẺ EM TỬ VONG DO HẠT XỐP XÂM NHẬP VÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP

ThS. PHẠM HỒNG THAO,
BS. MAI THU TRANG - Viện Pháp y Quân đội
BS. NGUYỄN NGỌC HOÀNG - Công an tỉnh Phú Thọ
Thẩm định khoa học: (1) TS. NGUYỄN VĂN LỢI
(2) BSCKII. NGUYỄN VĂN HÒA

TÓM TẮT: Xốp (styrofoam) là sản phẩm polystyrene, được sử dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, trong đó có các sản phẩm đồ chơi, vật dụng dành cho trẻ nhỏ. Do cấu trúc dạng hạt nhỏ (đường kính từ 2-5 mm) và rất nhẹ, hạt xốp có thể gây nên những thương tích đặc biệt ở trẻ em, nhất là khi hạt xốp xâm nhập vào đường hô hấp. Chúng tôi nêu một trường hợp trẻ em tử vong do hạt xốp xâm nhập vào đường hô hấp, đến tận phế quản gốc. Các tổn thương giải phẫu bệnh qua giám định pháp y thể hiện là tình trạng ngạt cơ học do bít tắc đường thở.

Từ khóa: Hạt xốp, xâm nhập vào đường hô hấp, trẻ em tử vong, ngạt.

ABSTRACT: Styrofoam is a product of polystyrene, used in many different fields, many toys and items for children contain it. Because of struction from small beads (diameter 2-5 mm) and it is very slight, the spongy particles can cause special injuries in children, especially when the spongy particles enter the respiratory tract. We report a death in a child from inhalation of porous particles into the airways to the bronchi. Pathological lesions through forensic examination are mechanical asphyxia caused by obstruction of the airways.

Keywords: Styrofoam, polystyrenebeads, death of infants, asphyxia.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Phạm Hồng Thao, Email: phamthao81k@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/7/2020; mời thẩm định khoa học: 8/2020; chấp nhận đăng: 31/8/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Ngạt (asphyxia) là thuật ngữ dùng để chỉ tình trạng cơ thể thiếu O_2 , là hậu quả của rối loạn hoạt động hô hấp, làm cản trở sự trao đổi khí O_2 và CO_2 trong cơ thể [6]. Quá trình ngạt gồm 4 giai đoạn:

- Giai đoạn đầu (kéo dài khoảng 1 phút): nạn nhân thở nhanh sâu, tiếp đó khó thở, nhịp tim tăng và mất tri giác.

- Giai đoạn 2 (kéo dài khoảng 2-3 phút): nạn nhân thở ra khó, nhịp tim tăng, mất phản xạ, co giật toàn thân, rối loạn cơ tròn (gây thoát phân, nước tiểu, tinh dịch...).

- Giai đoạn 3 (kéo dài khoảng 1 phút): rối loạn nhịp thở, lúc đầu thở nhanh, sau chậm dần, rời rạc, huyết áp giảm.

- Giai đoạn 4: nhịp tim chậm dần, huyết áp không đo được, mất phản xạ, đồng tử giãn, cơ mềm, thở ngáp và ngừng thở; mặc dù tim có thể đập thêm 10-15 phút sau khi ngừng thở nhưng hồi sức không kết quả.

Cơ chế gây tử vong trong ngạt là do giảm O_2 và tăng CO_2 , giảm lưu lượng máu lên não (chèn ép vùng cổ), do tình trạng ức chế hoặc tổng hợp các cơ chế.

Ngạt có nhiều cách phân loại khác nhau. Theo Donald T Reay và Stanley M Becker, ngạt gồm có:

- Ngạt cơ học: do bít mũi miệng, dị vật vùng hầu họng; do đè ép bên ngoài vào vùng cổ (như treo cổ, chẹn cổ bằng dây, bóp cổ, chấn thương, đè ép ngực bụng...); do lấp tắc đường hô hấp (như dị vật đường hô hấp, phù thanh quản, co thắt khí quản, ngạt nước...).

- Ngạt do hóa chất: CO , CO_2 , HCN ...

Các dấu hiệu tổn thương do ngạt cơ học bao gồm: tím tái, phù và xung huyết, xuất huyết da, niêm mạc, dấu hiệu co thắt cơ trơn (như thoát tinh dịch, phân, nước tiểu), xung huyết các tạng, chảy máu thanh mạc, máu hóa lỏng, phù phổi, phù não... tùy thuộc nguyên nhân gây ngạt [6].

Thông thường, các trường hợp ngạt do lấp tắc đường hô hấp có thể được cứu sống nếu cấp cứu kịp thời. Tuy nhiên, những trường hợp bít tắc hoàn toàn đường thở do dị vật thì dẫn đến tử vong.

Xốp là sản phẩm có nguồn gốc từ polystyrene - một loại nhựa có trong tự nhiên và tổng hợp công nghiệp - được ứng dụng để chế tạo thành nhiều sản phẩm trong công nghiệp, khoa học và đời sống. Đặc điểm của xốp là nhẹ, không dẫn

điện, khả năng dẫn nhiệt và truyền âm thanh kém nên được sử dụng để làm vật liệu cách nhiệt, cách điện, cách âm. Ngoài ra, xốp dùng làm vật liệu để sản xuất bao bì, hộp đựng thức ăn, dụng cụ ăn uống dùng một lần, đồ chơi trẻ em... Xốp không tiêu hủy trong môi trường tự nhiên nên tồn lưu sau khi thải ra môi trường và gây ô nhiễm môi trường [1]. Xốp cũng có một số yếu tố là tác nhân gây ảnh hưởng sức khỏe [2] nên nhiều nước trên thế giới cấm sử dụng xốp để làm dụng cụ, hộp đựng thức ăn, đồ uống [3]. Xốp được chế tạo thành tấm hoặc ở dạng hạt nhỏ có thể ép lại thành tấm, tùy theo mục đích sử dụng. Trên thị trường, rất nhiều sản phẩm đồ chơi trẻ em, vật dụng cho trẻ em được chế tạo từ hạt xốp. Vì thế, trong các gia đình hoặc tại nhiều khu vui chơi dành cho trẻ em, có sự hiện diện của các hạt xốp rất nhẹ, đường kính từ 2-5 mm. Đây là nguồn dị vật rất nguy hiểm nếu lọt vào đường thở của trẻ. Ở nhiều nước, đã có những báo cáo về các trường hợp trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ dưới 2 tuổi tử vong do hạt xốp lọt vào đường hô hấp, gây ngạt [4], [5]. Ở Việt Nam, chưa có thống kê, nghiên cứu cụ thể nào về tình hình tử vong do dị vật hạt xốp, nhưng đã có không ít trường hợp trẻ phải nhập viện cấp cứu trong tình trạng ngạt do hít phải hạt xốp vào mũi, vào khí quản.



Ảnh 1. Hạt xốp (nguồn: internet).

Chúng tôi nêu trường hợp tử vong do hạt xốp vào đường hô hấp.

2. TRƯỜNG HỢP TỬ VONG.

Nạn nhân: N.H.Đ, 3 tuổi; giới tính: nam.

Nạn nhân được gia đình đưa đi chơi tại khu “nhà tuyết” thuộc một khu vui chơi thể thao. Khoảng 20 phút sau, người nhà phát hiện nạn nhân bất tỉnh, người tím tái nên đưa đi cấp cứu. Bệnh viện xác định nạn nhân đã tử vong ngoại viện.

Tiền sử: trẻ khỏe mạnh, không có bệnh lý hay dị tật bẩm sinh, không có bệnh lý mạn tính.

Khám nghiệm tử thi:

- Vùng đầu, mặt không có dấu vết bất thường. Vùng mũi, miệng tím tái. Hai lỗ tai, hai lỗ mũi khô. Niêm mạc môi có các vết tụ máu nhẹ. Vùng

ngực, bụng, lưng và tay, chân không phát hiện tổn thương.

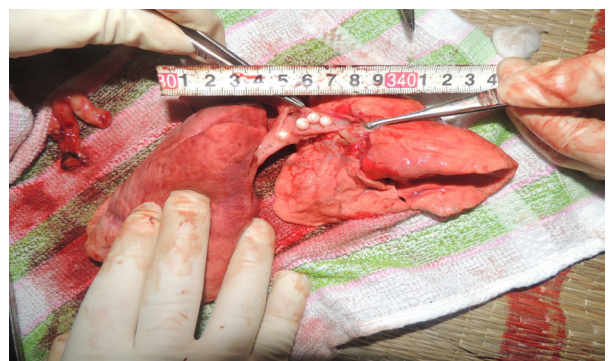
- Tổ chức dưới da và cơ ngực không tụ máu. Xương ức, xương sườn nguyên vẹn. Khí quản, phế quản không tổn thương. Phía trên nắp thanh môn có hạt dị vật. Gốc phế quản bên trái có 3 hạt dị vật. Gốc phế quản bên phải có 1 hạt dị vật. Các hạt dị vật màu trắng, hình tròn, đường kính 4-5 mm, nằm xen lẫn dịch nhầy màu trắng, hồng. Niêm mạc khí quản, phế quản xung huyết. Khoang ngực khô. Hai phổi phù, xung huyết, bề mặt có các chấm xuất huyết. Tim có hình thể và kích thước bình thường. Hệ thống van tim và các mạch máu không phát hiện tổn thương. Trong buồng tim không có máu đông. Ổ bụng khô. Vị trí, hình thể và kích thước gan, thận, lách bình thường. Trong lòng dạ dày có nhiều dịch đặc màu trắng đục và nhiều hạt dị vật màu trắng, hình tròn, đường kính 4-5 mm.

Kiểm tra hiện trường khu vực trước khi nạn nhân tử vong thấy có rất nhiều hạt xốp giả tuyết có đặc điểm giống với các dị vật trong đường hô hấp và dạ dày của nạn nhân.

Kết quả xét nghiệm:

- Xét nghiệm máu, mô tạng và dịch dạ dày không phát hiện độc chất.

- Xét nghiệm mô bệnh học: khe cơ tim giãn; tế bào cơ tim có chỗ hình lược sóng, bóc tách. Nhiều dịch tơ huyết và hồng cầu trong kẽ phế nang, phế nang và phế quản. Cơ niêm phế quản bóc tách, sợi cơ chạy nhiều hướng khác nhau. Không phát hiện dị vật trong phế quản, phế nang. Mạch máu tim, phổi, gan, thận, dạ dày xung huyết.



Ảnh 2. Dị vật hạt xốp trong phế quản gốc.

3. BÀN LUẬN.

Nhiều loại đồ chơi trẻ em dạng hạt có thể gây tai nạn thương tích, do trẻ hiếu động cho các hạt dị vật vào tai, mũi, miệng. Riêng đối với hạt xốp, do có đặc điểm rất nhẹ, bay lơ lửng (nhất là khi có gió, quạt thổi), nên dù trẻ nhỏ không cố ý cho vào mũi thì cũng có thể tự hít vào trong mũi, thậm

chí vào sâu trong đường thở. Ở trường hợp này, trong đường thở của nạn nhân có hạt xốp, vào tận phế quản gốc, chứng tỏ nạn nhân đã hít các hạt xốp. Bình thường, khi có dị vật vào đường thở, các thụ cảm thể gây ho ở hầu họng, thanh quản, phế quản bị kích thích, kích hoạt phản ứng của cơ thể gây ho để đẩy bật dị vật ra ngoài. Trường hợp nạn nhân này, các dị vật không được đẩy ra ngoài theo phản xạ tự nhiên của cơ thể. Theo nhận xét của chúng tôi, hạt xốp không thấm nước [7] nhưng gặp bề mặt ướt thì trở nên rất dính và bám vào bề mặt. Khi vào đường hô hấp, hạt xốp dính vào niêm mạc đường hô hấp, dù có phản xạ ho để đẩy ra ngoài, nhưng hạt xốp có thể dính chặt vào niêm mạc, cùng với đó là sự tăng tiết nhầy làm cho sự bám dính càng tăng lên. Nạn nhân càng hít thì hạt xốp càng vào sâu và dừng lại khi đường hô hấp nhỏ hơn kích thước hạt xốp. Ảnh 2 cho thấy phế quản gốc chứa các hạt xốp cùng chất nhầy.

Dị vật không chỉ có trong đường hô hấp mà có trong cả dạ dày nạn nhân. Điều này chứng tỏ nạn nhân có nuốt cả hạt xốp. Có thể nạn nhân cho hạt xốp vào miệng, sau đó nuốt vào; nhưng cũng có thể nạn nhân hít vào sâu với số lượng nhiều sau đó phổi thiếu thông khí, không khí không vào được phổi do bị bí tắc phế quản, theo phản xạ nạn nhân nuốt vào và hạt xốp trong phần hầu họng đi vào dạ dày, tình trạng giống như trong ngạt nước [6].

Dấu hiệu ngạt trên đại thể có thể quan sát rõ các biểu hiện như tím tái, hai phổi phù, xung huyết, bề mặt có các chấm xuất huyết, máu không đông... Trên vi thể, thấy các tạng xung huyết, phù phổi, tăng co sợi cơ tim, cơ thất phế quản. Các dấu hiệu này là biểu hiện của tình trạng ngạt [6]. Về tổn thương giải phẫu bệnh, khi hạt xốp vào đường thở, kết hợp với dịch tiết nhầy tạo thành khối gây bí tắc đường thở, không khí không thể đi qua, dẫn đến thiếu O_2 , tăng CO_2 .

Ở nhiều nước trên thế giới, tai nạn tử vong xảy ra ở nhiều trường hợp khi sử dụng các sản phẩm làm từ hạt xốp như gối ngủ, ghế lười... do chèn ép lấp mũi miệng, hoặc do hạt xốp thoát ra ngoài (khi gối, đệm rách vỡ) và bị nạn nhân hít vào. Tuy nhiên, thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng chưa thấy báo cáo trường hợp nào tử vong do hít hạt xốp vào đường hô hấp. Đa số các trường hợp được cấp cứu kịp thời tại chỗ hoặc tại các cơ sở y tế. Theo chúng tôi, trường hợp này được phát hiện quá muộn, nạn nhân bị ngạt do bí tắc đường hô hấp hoàn toàn và tử vong trước đó, nên dù được cấp cứu cũng không có kết quả.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu trường hợp tử vong do hạt xốp vào đường hô hấp, bí tắc đường hô hấp gây ngạt, chúng tôi thấy rằng:

- Hạt xốp là một trong những tác nhân có thể gây thương tích đối với trẻ em. Trẻ có thể hít hạt xốp vào đường hô hấp khi tiếp xúc do hạt xốp nhẹ, có thể bay trong không khí.

- Hạt xốp khi tiếp xúc với bề mặt ẩm ướt trở thành rất dính, nên khi vào sâu trong đường hô hấp, sẽ rất khó bị đẩy ra ngoài theo phản xạ ho của cơ thể.

- Khi hạt xốp vào đường hô hấp sẽ gây bí tắc đường hô hấp và ngạt. Nếu không được cấp cứu kịp thời và có kỹ thuật xử trí đúng, nguy cơ gây tử vong rất lớn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Kwon B.G, Saido K, Koizumi K, Sato H, Ogawa N, Chung S.Y, Kusui T, Kodera Y, Kogure K, et al (2014), "Regional distribution of styrene analogues generated from polystyrene degradation along the coastlines of the North-East Pacific Ocean and Hawaii", *Environmental Pollution*, 188:45-9.doi:10.1016/j.envpol.2014.01.019.PMID24553245.
2. Cohen J.T, Carlson G, Charnley G, et al (2011), "A comprehensive evaluation of the potential health risks associated with occupational and environmental exposure to styrene", *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 5(1-2): 1-265. DOI:10.1080/10937400252972162.
3. Andrew M Ballard (2019), "Maryland Foam Packaging Ban, Energy Bills to Become Law", *news.bloombergenvironment.com* (cập nhật ngày 20/8/2020).
4. Kemp J.S, Thach B.T (1991), "Sudden death in infants sleeping on polystyrene-filled cushions", *N Engl J Med*. 1991; 324(26): 1858-1864. doi:10.1056/NEJM 1991-06273242605.
5. Gilbert-Barness E, Emery J.L (1996), "Deaths of infants on polystyrene-filled beanbags", *Am J Forensic Med Pathol*. 1996; 17(3):202-206. doi:10.1097/00000433-199609000-00005.
6. Lưu Sỹ Hùng (2005), *Y pháp học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 78-115.
7. Gnip, Ivan et al (2007), "Long-term water absorption of expanded polystyrene boards", Archived 28, January 2018 at the Wayback Machine. Institute of Thermal Insulation of Vilnius Gediminas Technical University. □

chuyên đề về “Bác Hồ với phụ nữ”. Thiếu tướng Vũ Bá Trung, Phó chính ủy Tổng cục chủ trì hội nghị. Tham dự còn có Thiếu tướng Nguyễn Văn Cường, Phó chính ủy Tổng cục cùng các cán bộ, hội viên phụ nữ thuộc TCHC tại nhiều điểm cầu. Hội nghị nhằm tuyên truyền sâu rộng đến cán bộ, hội viên phụ nữ trong Tổng cục về tư tưởng, đạo đức, phong cách Hồ Chí Minh, góp phần nâng cao nhận thức, động viên cán bộ, hội viên phụ nữ các cơ quan, đơn vị khắc phục khó khăn, phát huy truyền thống, phẩm chất tốt đẹp của phụ nữ Việt Nam, phấn đấu vươn lên hoàn thành xuất sắc mọi nhiệm vụ được giao, xây dựng tổ chức hội vững mạnh, cơ quan, đơn vị vững mạnh toàn diện, đáp ứng yêu cầu nhiệm vụ trong thời kỳ mới.

Các đại biểu dự hội nghị đã được nghe GS.TS. Hoàng Chí Bảo, nguyên Ủy viên Hội đồng Lý luận Trung ương, chuyên gia cao cấp Học viện Chính trị Quốc gia Hồ Chí Minh trao đổi những câu chuyện cảm động, chân thực về sự nghiệp, cuộc đời của Bác, lời dạy của Người trong công tác xây dựng Đảng, xây dựng khối đại đoàn kết toàn dân tộc. Đây cũng là dịp để phụ nữ Tổng cục Hậu cần cùng ôn lại những câu chuyện xúc động về Bác Hồ với phụ nữ nói chung và phụ nữ Quân đội nói riêng, từ đó phát huy truyền thống vẻ vang của phụ nữ Việt Nam và phẩm chất cao đẹp “Bộ đội Cụ Hồ”, xứng đáng với lời khen tặng và tình cảm Bác Hồ kính yêu dành cho phụ nữ Việt Nam.

T.PHƯƠNG

MỘT SỐ HOẠT ĐỘNG QUÂN Y CÁC ĐƠN VỊ (THÁNG 9-10/2020)

- Quân y (QY) Quân chủng Hải quân tổ chức khám sức khỏe tuyển bổ sung thủy thủ tàu ngầm và giám định sức khỏe thủy thủ tàu ngầm đợt 3 năm 2020; tổ chức tập huấn “Cập nhật cấp cứu cơ bản” cho cán bộ, nhân viên quân y tại Viện Y học Hải quân.

- QY QK3 tổ chức khám giám định bệnh hiểm nghèo (187 người), khám giám định vết thương thực thể người bị thương trong chiến tranh; tổ chức tập huấn truyền thông phòng chống tác hại của thuốc lá tại các đầu mối toàn Quân khu.

- QY QK5 tổ chức bảo đảm quân y phòng, chống dịch COVID-19 phục vụ Đại hội đại biểu Đảng bộ QK; tham gia tổ chức tiếp nhận, cách ly công dân về nước; tổ chức lực lượng quân y bảo đảm phòng chống bão lụt, nhất là cơn bão số 9.

- QY QK7 tham gia tổ chức tiếp nhận, cách ly công dân về nước; bảo đảm quân y cho diễn tập quân binh chủng tại Sư đoàn Bộ binh 5.

- QY QK9 tham gia tổ chức tiếp nhận, cách ly công dân về nước; tham gia kiểm tra toàn diện Bệnh viện Quân y 121.

- QY BTL Cảnh sát biển tham gia tổ chức hội thi tàu tốt; kiểm tra công tác quân y các đơn vị cuối năm.

- QY QĐ1 tổ chức bảo đảm quân y cho diễn tập 1 bên 2 cấp trên bản đồ có 1 phần thực binh của Quân đoàn.

- QY QĐ2 tổ chức bảo đảm quân y trong tổng diễn tập “Thiết quân luật”.

THANH HẢI

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ GỠ XƯƠNG GÒ MÁ...

(Tiếp theo trang 21)

- Vị trí kết xương hay gặp nhất là cung tiếp (85,3%), tiếp đến là bờ dưới ổ mắt (65,9%), bờ ngoài ổ mắt (14,6%), vị trí kết xương ít gặp nhất là thân xương gò má (2,4%). Kết quả điều trị gần: 85,3% tốt, 14,6% khá và không BN nào đạt kết quả kém. Kết quả điều trị xa: 86,7% tốt, 10,0% khá và 3,3% kém.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ môn Phẫu thuật Hàm mặt và tạo hình (2017), *Phẫu thuật hàm mặt: Gãy xương gò má cung tiếp*, tr. 44-57

2. Trương Mạnh Dũng, Nguyễn Danh Toàn, (2011), “Nghiên cứu điều trị gãy xương gò má cung tiếp bằng nẹp vít tự tiêu tại Bệnh viện Răng hàm mặt Trung ương và Bệnh viện Việt Nam - Cu Ba”, *Tạp chí Y học thực hành*, 2 (792).

3. Đặng Xuân Lộc (2015), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị gãy xương gò má cung tiếp tại Bệnh viện QY121”.

4. Bogusiak K, Arkuszewski P (2010), “Characteristics and epidemiology of zygomaticomaxillary complex fractures”, *J. Craniofac, Surg*, 21 (4): 1018-1023. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181e62e47.

5. Thomas Starch - Jensen, Linda Busk Linnebjerg, Janek Dalsgaard Jensen (2018), “Treatment of Zygomatic Complex Fractures with Surgical or Nonsurgical Intervention: A Retrospective Study”, *Open Dent J.*, 12: 377-387.

6. Van Hout W.M, Van Cann E.M, Koole R, Rosenberg A.J (2016), “Surgical treatment of unilateral zygomaticomaxillary complex fractures: A 7-year observational study assessing treatment outcome in 153 cases”, *J. Craniomaxillofac, Surg*, 44 (11): 1859-1865. doi: 10.1016/j.jcms.2016.09.002. □

Tạp chí Y HỌC QUÂN SỰ, SỐ 348 (9-10/2020)