

Tìm hiểu mối liên quan giữa bệnh lý gan với truyền máu ở bệnh nhân thalassemia tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An

Investigating the relationship between liver disease and blood transfusion in thalassemia patients at Nghe An Hematology - Blood Transfusion Center

Trần Thị Như Quỳnh*,
Bùi Tiến Sỹ**

*Trường Đại học Y Dược Thái Bình,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa bệnh lý gan với truyền máu ở bệnh nhân thalassemia tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An. *Đối tượng và phương pháp:* Mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 150 bệnh nhân chẩn đoán xác định thalassemia bằng phương pháp điện di huyết sắc tố và/hoặc xét nghiệm có tổn thương gen đặc hiệu vào điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An từ tháng 4/2018 đến tháng 10/2018. *Kết quả và kết luận:* Tỷ lệ bệnh nhân có gan to, nhiễm HCV tăng dần theo các nhóm có số đơn vị máu truyền tăng dần còn tỷ lệ nhiễm HBV không thay đổi ở các nhóm truyền máu. Tỷ lệ fibrinogen giảm theo số đơn vị máu đã truyền nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm. Thời gian APTT kéo dài tăng lên với số đơn vị máu đã truyền. PT % giảm dưới mức bình thường cũng chiếm tỷ lệ cao hơn ở các nhóm có truyền máu > 200 đơn vị (88,9%). Tỷ lệ tăng AST, ALT, bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp tăng dần theo số đơn vị máu đã được truyền. Giá trị ferritin huyết thanh tăng ở bệnh nhân thalassemia, ở các bệnh nhân có tăng AST và ALT, giá trị ferritin tăng cao hơn hẳn ở nhóm có AST và ALT bình thường.

Từ khóa: Thalassemia, hemoglobin, bệnh thiếu máu di truyền.

Summary

Objective: To investigate the relationship between liver disease and blood transfusion in thalassemia patients in Nghe An Hematology - Blood Transfusion Center. *Subject and method:* A cross-sectional description study was conducted on 150 patients diagnosed with thalassemia by hemoglobin electrophoresis and/or molecular tests for specifically identifying damage genes at Nghe An Hematology - Blood Transfusion Center from April 2018 to October 2018. *Result and conclusion:* The proportion of patients with hepatomegaly, HCV infection gradually increased with groups of increasing blood transfusion units and the rate of HBV infection remains unchanged in blood transfusion groups. The ratio of fibrinogen decreased with the number of units of blood transfused but there was no significant difference between groups. Prolonged APTT time increased with the number of transmitted blood units. PT% below normal level higher in group with

Ngày nhận bài: 15/8/2019, ngày chấp nhận đăng: 03/9/2019

Người phản hồi: Trần Thị Như Quỳnh, Email: nhuquynhytb@gmail.com - Trường Đại học Y dược Thái Bình

blood transfusion > 200 units (88.9%). AST, ALT, total bilirubin, indirect bilirubin increased gradually according to the number of transmitted blood units in those patients. Ferritin level was high in thalassemia patients and much higher in patients with high AST and ALT comparing with normal AST and ALT patients.

Keywords: Thalassemia, hemoglobin, hereditary anemia.

1. Đặt vấn đề

Thalassemia là bệnh huyết sắc tố di truyền do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp của một loại chuỗi globin. Đây là một bệnh thiếu máu di truyền thường gặp nhất trên thế giới [2], [6]. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), ước tính có khoảng 7% dân số trên thế giới mang gen bệnh hemoglobin di truyền, trong đó chủ yếu là α -thal, β -thal và β -thal phối hợp HbE (HbE/ β -thal) [8]. Ở Việt Nam, tỷ lệ người mang gen và bị bệnh cao so với thế giới (khoảng 1,17 - 1,56 triệu người mang gen bệnh β thalassemia). Bệnh nhân (BN) thalassemia thể nặng nếu không được điều trị thường chết trước tuổi trưởng thành hoặc sống với những di chứng nặng nề của bệnh như suy tim, chậm phát triển thể chất... Hiện nay, phác đồ điều trị chủ yếu là truyền máu định kỳ kết hợp thải sắt và điều trị bổ trợ đã cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân thalassemia. Mặc dù các đơn vị máu trước truyền đã được sàng lọc bằng các kỹ thuật cao nhưng bệnh nhân thalassemia truyền máu nhiều lần vẫn có nguy cơ lây nhiễm HBV, HCV gây bệnh lý ở gan. Truyền máu đã đưa sắt vào trong cơ thể bệnh nhân (BN), các nghiên cứu cho thấy khi truyền từ 10 đơn vị máu trở lên cho BN thalassemia sẽ có nguy cơ phải thải sắt, lượng sắt này tăng lên theo lượng máu truyền vào. Khi sắt dư thừa nhiều sẽ tạo ra các gốc tự do, các gốc tự do này gây nhiễm độc tế bào, làm tế bào chết và xơ hoá. Trong cơ thể, gan là cơ quan trọng nhất trong sự hằng định nội môi sắt và là nơi đầu tiên bắt giữ các tế bào sắt dư thừa. Vì vậy khi cơ thể dư thừa sắt, gan sẽ là nơi đầu tiên bị quá tải sắt dẫn tới bị suy giảm chức năng đồng thời ảnh hưởng đến các cơ quan khác trong cơ thể và là nguyên nhân gây tử vong ở BN thalassemia [1]. Ở Việt Nam đã có những

nghiên cứu về bệnh thalassemia nhưng còn ít nghiên cứu tập trung vào vấn đề bệnh lý gan, nhất là những BN có truyền máu nhiều lần. Tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An, lượng BN vào điều trị ở đây khá lớn. Nhiều BN đã xuất hiện những biến chứng về gan, tim, nội tiết, xương... trong đó biến chứng gan là hay gặp nhất và cũng biểu hiện rất đa dạng, nhất là đối với BN thalassemia truyền máu nhiều lần [2], [6]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Tim hiểu mối liên quan giữa bệnh lý gan với truyền máu ở bệnh nhân thalassemia tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bao gồm 150 BN chẩn đoán xác định thalassemia bằng phương pháp điện di huyết sắc tố và/hoặc xét nghiệm có tổn thương gen đặc hiệu vào điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An từ tháng 4/2018 đến tháng 10/2018.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Phương tiện nghiên cứu: Mẫu bệnh án nghiên cứu, máy đếm tế bào tự động XT 1800i (Sysmex - Nhật Bản), máy sinh hoá tự động Cobasc311, máy ly tâm (ROTFIX32A), máy đông máu (ACLT 7000), máy điện di huyết sắc tố (MINICAP), dàn ELISA để làm HBsAg, anti-HCV, máy siêu âm...

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

Lâm sàng: Giới tính, tuổi phát hiện, tuổi bắt đầu truyền máu, thời gian bị bệnh, số đơn vị máu đã được truyền, tuổi cắt lách, gan to, hoàng đản,

tình trạng lách (lách đã cắt, bình thường hoặc to).

Cận lâm sàng: Công thức máu, chức năng đông máu cơ bản (Fib, PT%, APTT); AST, ALT, bilirubin TP, bilirubin GT, albumin, ferritin máu, HBsAg, anti HCV, hình ảnh siêu âm gan.

2.3. Xử lý số liệu

Tất cả số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Kết quả

Qua nghiên cứu 150 BN thalassemia điều trị tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Nghệ An từ tháng 4/2018 đến tháng 10/2018, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

Bảng 1. Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với kích thước gan

Gan to		Số đơn vị máu đã truyền					Tổng
		< 50	50 - 99	100 - 199	200 - 299	≥ 300	
Không	n	31	16	9	5	4	65
	Tỷ lệ %	63,3	45,7	34,6	27,8	28,6	45,8
Có	n	18	19	17	13	10	77
	Tỷ lệ %	36,7	54,3	65,4	72,2	71,4	54,2
Tổng	n	49	35	26	18	14	142
	Tỷ lệ %	100	100	100	100	100	

Nhận xét: Tỷ lệ BN có gan to tăng dần theo các nhóm có số đơn vị máu truyền tăng dần, từ 36,7% đến 72,2%.

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan theo số đơn vị máu đã truyền

Chỉ số			Số đơn vị máu đã được truyền					Tổng
			< 50	50 - 99	100 - 199	200 - 299	≥ 300	
HBV	Có	n	2	1	2	2	1	8
		Tỷ lệ %	4,1	2,9	7,7	11,1	7,1	5,6
	Không	n	47	34	24	16	13	134
		Tỷ lệ %	95,9	97,1	92,3	88,9	92,9	94,4
HCV	Có	n	0	1	2	2	1	6
		Tỷ lệ %	0	2,9	7,7	11,1	7,1	4,2
	Không	n	49	34	24	16	13	136
		Tỷ lệ %	100	97,1	92,3	88,9	92,9	95,8

Nhận xét: Tỷ lệ nhiễm HBV không thay đổi ở các nhóm truyền máu, nhưng tỷ lệ nhiễm HCV tăng dần ở các nhóm có số đơn vị máu đã truyền tăng dần.

Bảng 3. Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với các chỉ số đông máu

Chỉ số			Số đơn vị máu đã được truyền					Tổng
			< 50	50 - 99	100 - 199	200 - 299	≥ 300	
Fibrinogen (g/l)	≥ 2	n	46	34	25	17	12	136
		%	93,9	97,1	96,2	94,4	85,7	95,8
	< 2	n	3	1	1	1	2	6
		%	6,1	2,9	3,8	5,6	14,3	4,2
PT (%)	≥ 70	n	20	14	6	2	5	47
		%	40,8	40	23,1	11,1	35,7	33,9

	< 70	n	29	21	20	16	9	95
		%	59,2	60	76,9	88,9	64,3	66,9
APTT (giây)	≤ 42	n	38	27	18	12	8	103
		%	77,6	77,1	69,2	66,7	57,1	72,5
	> 42	n	11	8	8	6	6	39
		%	22,4	22,9	30,8	33,3	42,9	27,5

Nhận xét: Tỷ lệ fibrinogen giảm theo số đơn vị máu đã truyền nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm. Thời gian APTT kéo dài tăng lên với số đơn vị máu đã truyền. PT % giảm dưới mức bình thường cũng chiếm tỷ lệ cao hơn ở các nhóm có truyền máu > 200 đơn vị (88,9%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với kết quả xét nghiệm bilirubin máu

Chỉ số			Số đơn vị máu đã được truyền					Tổng
			< 50	50 - 99	100 - 199	200 - 299	≥ 300	
Bilirubin TP (μmol/l)	≤ 17	n	7	4	3	0	0	14
		%	14,3	11,4	11,5	0	0	9,9
	> 17	n	42	31	23	18	14	128
		%	85,7	88,6	88,5	100	100	90,1
Bilirubin GT (μmol/l)	≤ 12,7	n	7	4	2	0	0	13
		%	14,3	11,4	7,7	0	0	9,2
	> 12,7	n	42	31	24	18	14	129
		%	85,7	88,6	92,3	100	100	90,8

Nhận xét: Hầu như tất cả các nhóm đều tăng bilirubin cả toàn phần và gián tiếp, đặc biệt nhóm có truyền máu trên 200 đơn vị thì 100% có tăng bilirubin. Nhóm có truyền càng nhiều máu thì tỷ lệ tăng bilirubin càng cao.

Bảng 5. Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với kết quả xét nghiệm các enzym gan

Chỉ số			Số đơn vị máu đã được truyền					Tổng
			< 50	50 - 99	100 - 199	200 - 299	≥ 300	
AST (U/l)	≤ 37	n	33	22	12	5	4	76
		%	67,3	62,9	46,2	27,8	28,6	53,5
	> 37	n	16	13	14	13	10	66
		%	32,7	37,1	53,8	72,2	71,4	46,7
ALT (U/l)	≤ 40	n	41	25	14	9	5	94
		%	83,7	71,4	53,8	50	35,7	66,2
	> 40	n	8	10	12	9	9	48
		%	16,3	28,6	46,2	50	64,3	33,8

Nhận xét: Tỷ lệ tăng các enzym gan AST, ALT có sự khác nhau giữa các nhóm truyền máu. Tỷ lệ này tăng dần theo số đơn vị máu đã được truyền.

Bảng 6. Mối liên quan giữa ferritin máu với các chỉ số enzym gan

Chỉ số	n	Ferritin máu (ng/ml) \bar{X}	p
--------	---	--------------------------------	---

Tăng AST	Không	83	936	0,0001
	Có	67	1751,59	
Tăng ALT	Không	102	976,84	
	Có	48	1946,83	

Nhận xét: Giá trị ferritin trung bình khi có tăng AST và ALT lần lượt là 1751,59 và 1946,83.

4. Bàn luận

Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với kích thước gan

Bảng 1 cho thấy trong số các BN nghiên cứu có 142 BN có tiền căn truyền máu (chiếm 94,7%). So sánh số đơn vị máu đã truyền với một số dấu hiệu lâm sàng bệnh lý gan, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ BN có gan to tăng dần theo số đơn vị máu đã được truyền. Ở những BN truyền dưới 50 đơn vị máu có tỷ lệ gan to là 36,7%. Ngược lại, ở những BN truyền trên 200 đơn vị máu thì tỷ lệ gan to lên tới 72,2%. Theo tác giả Phùng Thị Hồng Hạnh số BN có triệu chứng gan to chiếm tỷ lệ cao tới 69,4%, thể bệnh càng nặng, lượng máu cần truyền càng cao thì biến chứng về gan càng nặng nề [3].

Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan theo số đơn vị máu đã truyền

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thể hiện ở Bảng 2 cho thấy tỷ lệ nhiễm HBV dường như không thay đổi theo số đơn vị máu truyền. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiễm HCV lại tăng nhanh theo số đơn vị máu truyền, từ 0% lên tới 11,1% ở nhóm tiền căn truyền trên 200 đơn vị máu. Kết quả này phản ánh tình trạng kiểm soát quá trình lây nhiễm HBV qua truyền máu của chúng ta rất tốt và ổn định. Tuy nhiên, vấn đề lây nhiễm HCV qua truyền máu vẫn còn đáng lo ngại, một phần có thể do hiện nay chúng ta chưa có vắc xin phòng viêm gan virus C, và do các kỹ thuật xét nghiệm sàng lọc HCV giai đoạn cửa sổ còn nhiều hạn chế. So với nghiên cứu của tác giả Bùi Mai An tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương (2001) tỷ lệ nhiễm HBV là 8,6% và HCV là 12,58% [1]. Nghiên cứu của Phan Thị Minh Hồng

(2009), tỷ lệ nhiễm HBV là 6,5%, HCV 7,7%. Kết quả chúng tôi thu được có tỷ lệ nhiễm thấp hơn có thể mức độ bệnh của BN tại trung tâm nhẹ hơn nên ít truyền máu hơn.

Mối liên quan giữa số đơn vị máu đã truyền với các chỉ số đông máu, men gan và bilirubin máu

Bảng 3 cho thấy tỷ lệ fibrinogen giảm theo số đơn vị máu đã truyền nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm. Thời gian APTT kéo dài tăng lên với số đơn vị máu đã truyền. PT % giảm dưới mức bình thường cũng chiếm tỷ lệ cao hơn ở nhóm có truyền máu > 200 đơn vị (88,9%). Điều này cho thấy chức năng tổng hợp các yếu tố đông máu của gan ít bị chi phối bởi số đơn vị máu đã được truyền trước đó.

Ở Bảng 4 và Bảng 5, tỷ lệ tăng bilirubin máu toàn phần, bilirubin gián tiếp có xu hướng tăng theo mức độ truyền máu. Đặc biệt nhóm truyền trên 200 đơn vị máu có 100% tăng bilirubin toàn phần và gián tiếp. So sánh giữa các nhóm truyền máu với nhau, chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ tăng bilirubin máu toàn phần, gián tiếp. Tỷ lệ tăng bilirubin phù hợp với đặc điểm của bệnh thalassemia là tan máu tăng làm tăng tạo bilirubin máu. Tỷ lệ tăng các enzym gan AST, ALT tỷ lệ thuận với số đơn vị máu được truyền và có sự khác nhau giữa các nhóm truyền máu. Theo tác giả Phan Duy Viện có 94,5% BN tăng bilirubin máu toàn phần, gián tiếp là 92,7% [5].

Mối liên quan giữa ferritin máu với các chỉ số enzym gan

Qua Bảng 6 cho ta thấy khi AST và ALT tăng thì lượng ferritin trung bình trong máu tăng rất cao là mức độ có chỉ định thải sắt, với mức ferritin trung bình dưới 1000 thì AST và ALT không tăng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,0001$. Kết quả của Phan Duy Viện

(2011) có 95,6% BN tăng ferritin máu, trong đó mức tăng trên 1000ng/ml có 73,6%, trên 2500ng/ml có 40,6% [5].

5. Kết luận

Tỷ lệ BN có gan to, nhiễm HCV tăng dần khi số đơn vị máu đã truyền tăng dần còn tỷ lệ nhiễm HBV không thay đổi ở các nhóm truyền máu.

Tỷ lệ fibrinogen và PT % giảm còn thời gian APTT tăng theo số đơn vị máu đã truyền.

Tỷ lệ AST, ALT, bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp tăng dần theo số đơn vị máu đã được truyền.

Giá trị ferritin trung bình khi có tăng AST và ALT.

Tài liệu tham khảo

1. Bùi Thị Mai An, Nguyễn Thị Y Lăng, Nguyễn Thị Lan, Đỗ Trung Phần (2001) *Tình hình nhiễm HIV, HBV, HCV ở BN bị bệnh máu tại Viện Huyết học – Truyền máu hai năm 1998 - 1999*. Tạp chí Y học Việt Nam, 12(267), tr. 15-20.
2. Mã Phương Hạnh, Lâm Thị Mỹ (2009) *Đặc điểm bệnh nhân thalassemia thể nặng có ứ sắt tại Bệnh viện Nhi Đồng I*. Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 13 - số 1, tr. 167.
3. Phùng Thị Hồng Hạnh (2009) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và bước đầu nhận xét kết quả điều trị ở bệnh nhân thalassemia người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Nguyễn Công Khanh (1985) *Một số đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh beta-thalassemia ở người Việt Nam*. Luận án Phó tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Phan Duy Viện (2014) *Nghiên cứu đặc điểm tổn thương gan trên bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương*. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Phạm Quang Vinh (2006) *Bệnh huyết sắc tố*. Bài giảng Huyết học truyền máu, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 190-197.
7. Betty Ciesla (2007) *The thalassemia syndrome*. Hematology in Practial: 72-81.
8. Weathrall DJ, Beutler E, Ersley AJ et al (1990) *The thalassemia*. Hematology, McGraw-Hill: 510-539.