

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ ĐÔNG MÁU Ở BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE NGƯỜI LỚN

NGUYỄN VIỆT BẰNG - *Bệnh viện 87*
NGUYỄN KHÁNH HỘI, NGUYỄN TÙNG LINH
Học viện Quân y

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành trên 156 bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue vào điều trị tại bệnh viện 87, Tổng cục Hậu cần từ tháng 12/2007 - 3/2009. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân giảm số lượng tiểu cầu <100 G/l ở nhóm SXHD độ IIB và III nhiều hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA. Nhóm SXHD có tỷ lệ prothrombin (96,52%), nồng độ fibrinogen (2,61 g/l) thấp hơn và thời gian APTT (46,95 giây) dài hơn so với nhóm sốt Dengue (2,95 g/l, 108,58% và 38,43 giây). Nhóm SXHD độ IIB và III có tỷ lệ prothrombin (62,40%), nồng độ fibrinogen (1,62 g/l) thấp hơn và thời gian APTT (75,50 giây) dài hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA (2,89 g/l, 105,92% và 39,09 giây), $p < 0,01$. Tỷ lệ bệnh nhân có nghiệm pháp rượu dương tính ở nhóm SXHD là 15,9% và đều là bệnh nhân SXHD độ IIB và III.

Từ khóa: sốt Dengue, sốt xuất huyết Dengue, tỷ lệ prothrombin, thời gian APTT, fibrinogen.

SUMMARY

Study was carried out on 156 patients with Dengue fever (DF) and Dengue hemorrhagic fever (DHF) at hospital No 87, Department of Logistic from 12/2007 to 3/2009. The results showed that the patients with platelet count <100 G/l in DHF at stage IIB and III were higher than stage I và IIA. Prothrombin rate (96.52%), fibrinogen (2.61 g/l) in DHF was lower and activated partial thromboplastin

time (APTT) (46.95 sec) was longer than DF (2.95 g/l, 108.58% và 38.43 sec). Prothrombin rate (62.40%), fibrinogen (1.62 g/l) in the patients with DHF at stage IIB and III were lower and APTT (75.50 sec) were longer than stage I và IIA (2.89 g/l, 105.92% và 39.09 sec), $p < 0.01$. The patients with positive ethanol test in DHF group were 15.9% and were in stage IIB and III.

Key words: Dengue fever, Dengue hemorrhagic fever, prothrombin, APTT, fibrinogen.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh nhiễm virut cấp tính. Bệnh nhân SXHD thường xuất hiện tình trạng rối loạn đông máu ở các mức độ khác nhau. Chua M. N. và cs. [6] thấy APTT là chỉ số tiên lượng xuất huyết trong SXHD (xu hướng xuất huyết lớn hơn khi thời gian kéo dài >30 sec); số lượng tiểu cầu (TC) có thể tiên lượng tỷ lệ tử vong (tăng cao gấp 6 lần ở nhóm có số lượng TC <50 G/l so với nhóm có số lượng TC >50 G/l). Thời gian prothrombin cũng là chỉ số để tiên lượng xuất huyết ở bệnh nhân SXHD.

Funahara Y. Sumarmo và cs. [7] thấy giảm số lượng TC, nồng độ fibrinogen, yếu tố VIII, antithrombin III và hoạt tính alpha 2-antiplasmin activities, tăng các mảnh FDP-D và xuất huyết màng phổi thoáng qua ở giai đoạn đầu của SXHD độ II. Mitrakul C. và cs. [9] nghiên cứu bệnh sinh xuất huyết ở 61 trẻ em SXHD thấy có hai biểu hiện chính là giảm

số lượng TC và giảm nồng độ fibrinogen máu. Ngoài ra, các tác giả còn thấy giảm nhẹ nồng độ các yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X và XII, tăng nhẹ các sản phẩm thoái hóa fibrin cũng như giảm số lượng TC và fibrinogen. Trong 11 trường hợp nghiên cứu động học của TC thấy tăng phá hủy TC là nguyên nhân gây giảm TC, có lẽ là do cơ chế miễn dịch. Một nguyên nhân khác là rối loạn chức năng của TC, giải phóng ra adenosine diphosphate.

Để góp phần tiên lượng cũng như điều trị dự phòng SXHD, nghiên cứu được tiến hành nhằm: *Xác định sự biến đổi một số chỉ số đông máu ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue người lớn.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Gồm 156 bệnh nhân sốt Dengue và SXHD vào điều trị tại bệnh viện 87, Tổng cục Hậu cần từ tháng 12/2007 - 3/2009.

2. Phương pháp nghiên cứu.

2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt Dengue và SXHD: theo WHO (2004) [11].

* *Sốt xuất huyết Dengue:*

- Sốt hoặc có tiền sử sốt cấp tính cách 2- 7 ngày trước, xảy ra 2 pha. Có dấu hiệu xuất huyết: thử nghiệm dây thắt dương tính, xuất huyết dưới da, niêm mạc, nội tạng. Gan to, suy tuần hoàn cấp. Rối loạn vận mạch, tăng tính thấm thành mạch, thoát huyết tương

- Giảm tiểu cầu <100 G/L; Hct >20% giá trị bình thường (trên 48%).

- Chẩn đoán lâm sàng: có ít nhất 2 tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn cận lâm sàng.

- Chẩn đoán xác định SXHD: dựa vào xét nghiệm kháng thể kháng virus Dengue lớp IgM và lớp IgG.

* *Chẩn đoán sốt Dengue:*

- Sốt cấp diễn kèm theo ít nhất 2 trong số các triệu chứng sau: đau đầu, đau cơ, đau khớp, ban ngoài da, xuất huyết. Xuất hiện cùng thời gian với những trường hợp sốt Dengue, SXHD khác đã được xác minh chẩn đoán. Không có giảm tiểu cầu, không có Hct tăng và không có sốc.

- Chẩn đoán xác định khi có kháng thể kháng virus Dengue lớp IgM, không có lớp IgG.

2.2. Phân độ SXHD.

Phân độ SXHD theo WHO (2004) [11], Bùi Đại [2].

- SXHD độ I (SXHD thể không điển hình): bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SXHD, nhưng chỉ có dấu hiệu dây thắt dương tính, không có xuất huyết tự nhiên.

- SXHD độ II (SXHD thể điển hình): như độ I và có xuất huyết tự nhiên

+ SXHD độ IIA: xuất huyết tự nhiên dưới da, niêm mạc.

+ SXHD độ IIB: xuất huyết phủ tạng.

- SXHD độ III (thể sốc nặng): như độ II và HA tâm thu <90 mmHg ở người lớn hoặc huyết áp kẹt (HA tâm thu - huyết áp tâm trương <20mmHg).

- SXHD độ IV (thể sốc sâu): như độ II và huyết áp = 0, mạch = 0.

2.3. Phương pháp xác định các chỉ số đông máu

- Bệnh nhân được báo trước không ăn sáng, lấy máu tĩnh mạch.

- Thời gian prothrombin (prothrombin time: PT; thời gian Quick); thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: activated partial thromboplastin time), nồng độ fibrinogen được xét nghiệm trên máy Option 4, sinh phẩm của hãng STAGO Hoa Kỳ.

- Nghiệm pháp rượu được xét nghiệm tại Bệnh viện 87, Tổng cục Hậu cần (Nha Trang - Khánh Hòa).

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y- sinh học trên máy tính theo chương trình SPSS for Windows 13.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số chỉ số đông máu ở bệnh nhân sốt Dengue và SXHD.

Chỉ số	Sốt Dengue (n=68) ($\bar{X} \pm SD$)	SXHD (n=88) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Số lượng TC (G/l)	149,20 ± 24,89	62,41 ± 29,59	<0,001
Tỷ lệ PT (%)	108,58 ± 11,45	96,52 ± 22,99	<0,001
Thời gian APTT (giây)	38,43 ± 3,05	46,95 ± 18,49	<0,001
Fibrinogen (g/l)	2,95 ± 0,25	2,61 ± 0,70	<0,001

Số lượng TC, tỷ lệ PT (%) và nồng độ fibrinogen của nhóm SXHD thấp hơn, thời gian APTT dài hơn so với nhóm sốt Dengue, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

Bảng 2. Tỷ lệ người biến đổi các chỉ số đông máu ở bệnh nhân SXHD.

Chỉ số	Sốt Dengue (n=68)		SXHD (n=88)		p	
	n	%	n	%		
Số lượng TC (G/l)	<50	0	0	30	34,1	<0,001
	50-100	0	0	50	56,8	
	100-150	27	39,7	8	9,1	
	≥ 150	41	60,3	0	0	
Tỷ lệ PT (%)	<70	0	0	14	15,9	<0,001
	≥70	68	100,0	74	84,1	
Thời gian APTT (giây)	<45	68	100,0	68	77,3	<0,001
	≥45	0	0	20	22,7	
Fibrinogen (g/l)	<2	68	100,0	74	84,1	<0,001
	≥2	0	0	14	15,9	
Nghiệm pháp rượu	Âm tính	68	100,0	74	84,1	
	Dương tính	0	0	14	15,9	

Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng TC giảm <100G/l ở nhóm SXHD là 80,9%. Nhóm SXHD có 15,9% số bệnh nhân có tỷ lệ prothrombin <70%; 22,7% bệnh nhân có thời gian APTT kéo dài ≥45 giây; 15,9% bệnh nhân có nồng độ fibrinogen <2 g/l và 15,9% có nghiệm pháp rượu dương tính.

Bảng 3. Một số chỉ số đông máu theo mức độ SXHD (n= 88).

Chỉ số	Độ I và IIA (n= 69)	Độ IIB và III (n= 19)	p
Số lượng TC (G/l)	64,29 ± 30,21	55,57 ± 26,85	>0,05
Tỷ lệ PT (%)	105,92 ± 9,78	62,40 ± 25,01	<0,01
APTT (giây)	39,09 ± 3,95	75,50 ± 22,31	<0,01
Fibrinogen (g/l)	2,89 ± 0,33	1,62 ± 0,78	<0,001

Nhóm SXHD độ IIB và III có số lượng TC, tỷ lệ PT (%), nồng độ fibrinogen thấp hơn, thời gian APTT dài hơn so với nhóm SXHD độ I và IIB, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01- 0,001).

Bảng 4. Liên quan các chỉ số đông máu và mức độ SXHD.

Chỉ số		Sốt Dengue (n=68)		SXHD (n=88)		p
		n	%	n	%	
Số lượng TC (G/l)	<100	62	89,9	18	94,7	>0,05
	≥100	7	10,1	1	5,3	
Tỷ lệ PT (%)	<70	0	0	14	73,7	<0,01
	≥70	69	100,0	5	26,3	
Thời gian APTT (giây)	<45	64	92,8	4	21,1	<0,01
	≥45	5	7,2	15	78,9	
Fibrinogen (g/l)	<2	0	0	14	73,7	
	≥2	69	100,0	5	26,3	
Nghiệm pháp rươi	Âm tính	69	100,0	5	26,3	
	Dương tính	0	0	14	73,7	

- Số bệnh nhân có số lượng TC giảm <100 G/l, tỷ lệ prothrombin (%) giảm <70%, thời gian APTT kéo dài ≥45 giây ở nhóm SXHD độ IIB và III nhiều hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ fibrinogen <2 g/l và nghiệm pháp rươi dương tính ở nhóm SXHD độ IIB và III là 73,7%; còn ở nhóm SXHD độ I và IIA không có trường hợp nào.

BÀN LUẬN

1. Biến đổi số lượng tiểu cầu

Kết quả nghiên cứu cho thấy số lượng TC của nhóm SXHD (62,41 G/l) thấp hơn so với nhóm sốt Dengue (149,20 G/l), p<0,01. Tỷ lệ bệnh nhân có số lượng TC giảm <100G/l ở nhóm SXHD là 80,9%. Số lượng TC của nhóm SXHD độ IIB và III (55,57 G/l) thấp hơn với nhóm SXHD độ I và IIA (64,29 G/l). Điều này cũng phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả.

Phạm Anh Bình [1] thấy trong 7 ngày đầu của bệnh SXHD, 89,14% số bệnh nhân có số lượng TC giảm <150 G/l, trong đó có 17,14% số bệnh nhân có số lượng TC giảm nặng dưới 100 G/l. Chất lượng TC giảm, các TC đứng rời rạc, độ tập trung TC kém. Nguyễn Trọng Lâm, Suvatte V. [3], [10] cho rằng giảm tiểu cầu chiếm hơn 80% các trường hợp SXHD. TC thường bắt đầu giảm từ ngày 3 của bệnh, giảm thấp nhất ngày thứ 5, sau đó tăng lại trong giai đoạn phục hồi và trở về bình thường 7 – 10 ngày sau khởi phát sốt.

Theo Isarangkura P. B. [8], trong các trường hợp sốc SXHD, 100% các trường hợp có giảm tiểu cầu, trong đó 94% mức độ giảm vừa <50 G/l và 62% các trường hợp sốc có tiểu cầu giảm nặng (<30 G/l). Mức độ giảm tiểu cầu có liên quan đến độ nặng của bệnh.

Tạ Văn Trâm [5] thấy 100% trường hợp SXHD có sốc có TC<100 G/l, trong đó có 60% trường hợp TC giảm ở mức độ vừa và 37,5% trường hợp giảm mức độ nặng. TC giảm ở mức độ vừa và nặng ở nhóm sốc kéo dài đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng p<0,001.

2. Biến đổi tỷ lệ prothrombin và thời gian APTT

Theo Tổ chức Y tế thế giới [11] trong SXHD, thời gian APTT và thời gian PT kéo dài trong 50% các trường hợp sốc SXHD. Trong nghiên cứu này tỷ lệ PT(%) ở nhóm bệnh nhân SXHD (96,52%) thấp hơn so với nhóm sốt Dengue (108,58%), p<0,001. Ở nhóm SXHD có 15,9% số bệnh nhân có tỷ lệ prothrombin (%) giảm <70%. Đồng thời thời gian APTT ở nhóm SXHD (46,95 giây) cũng dài hơn so với nhóm sốt Dengue (38,43 giây), p<0,001. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian APTT kéo dài ≥45 giây ở nhóm SXHD là 22,7%.

Theo mức độ SXHD thấy tỷ lệ PT (%) của nhóm SXHD độ IIB và III (62,40%) thấp hơn với nhóm SXHD độ I và IIA (105,92%), p<0,01. Số đối tượng có tỷ lệ prothrombin (%) giảm <70% ở nhóm SXHD độ IIB và III là 73,7%. Thời gian APTT của nhóm SXHD độ IIB và III (75,50 giây) dài hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA (39,09 giây). Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Isarangkura P. B. [8]: thời gian APTT kéo dài trong đa số các trường hợp sốc và mức độ kéo dài có tương quan với mức độ nặng của bệnh.

Theo Nguyễn Thái Sơn [4], trong SXHD, thời gian APTT kéo dài trong 49% và thời gian PT kéo dài trong 28% các trường hợp và mức độ kéo dài có liên quan đến mức độ nặng. Nghiên cứu của Tạ Văn Trâm [5] cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có thời gian APTT, PT kéo dài ở nhóm SXHD có sốc kéo dài (77,5% và 61,2%) nhiều hơn so với nhóm sốc có đáp ứng tốt với điều trị (44,3% và 26,1%), p<0,001. Thời gian APTT và PT trung bình ở nhóm SXHD có sốc kéo dài (21,06 ± 1,74 giây và 77,028 ± 7,33 giây) dài hơn so với nhóm sốc có đáp ứng tốt với điều trị (15,5 ± 0,44 giây và 51,5 ± 3,17 giây) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Như vậy, thời gian APTT và PT kéo dài là yếu tố tiên lượng trong sốc SXHD kéo dài.

3. Biến đổi nồng độ fibrinogen

Nhiều nghiên cứu cho rằng khi định lượng các yếu tố đông máu trong SXHD, nồng độ fibrinogen là yếu tố đông máu huyết tương duy nhất giảm gần như hằng định và mức độ giảm có liên quan đến độ nặng lâm sàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ fibrinogen ở nhóm SXHD (2,61 g/l) thấp hơn so với nhóm sốt Dengue (2,95 g/l), p<0,001. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ fibrinogen <2 g/l ở nhóm SXHD là 15,9%. Theo mức độ SXHD thấy nồng độ fibrinogen của nhóm SXHD độ IIB, III (1,62 g/l) thấp hơn có ý

ngĩa so với nhóm SXHD độ I, IIA (2,89 g/l), $p < 0,001$. Số bệnh nhân có nồng độ fibrinogen < 2 g/l ở nhóm SXHD độ IIB và III là 73,7%; còn ở nhóm SXHD độ I và IIA không có trường hợp nào.

Nhận xét này cũng tương tự như kết quả của Insarangkura P. B. [8]: giảm nồng độ fibrinogen ở các trường hợp sốc trong SXHD giảm nhiều hơn so với các trường hợp không sốc. Nguyễn Thái Sơn [4], đã gặp 64% trường hợp sốc SXHD có nồng độ fibrinogen máu giảm dưới 100mg%. Tác giả thấy có sự tương quan chặt chẽ giữa mức độ nặng và tỷ lệ giảm fibrinogen máu.

Trong nghiên cứu của Tạ Văn Trâm [5], tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ fibrinogen giảm < 150 mg% chiếm 58,1% các trường hợp sốc. Tỷ lệ người giảm nồng độ fibrinogen (< 150 mg%) ở nhóm sốc SXHD kéo dài (92,5%) cao hơn so với nhóm sốc có đáp ứng tốt với điều trị (42,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ fibrinogen trung bình ở nhóm sốc kéo dài ($93,22 \pm 9,8$ mg%) thấp hơn so với nhóm sốc có đáp ứng tốt với điều trị ($156,37 \pm 8,4$ mg%) ($p < 0,001$). Tác giả cho rằng nồng độ fibrinogen máu giảm có liên quan đến sốc SXHD kéo dài. Trong sốc SXHD kéo dài, nồng độ fibrinogen máu được tiêu thụ trong quá trình đông máu nhiều hơn các trường hợp sốc đáp ứng tốt với điều trị.

KẾT LUẬN

- Tỷ lệ bệnh nhân giảm số lượng tiểu cầu < 100 G/l ở nhóm SXHD độ IIB và III nhiều hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA.

- Nhóm SXHD có tỷ lệ prothrombin (96,52%) thấp hơn và thời gian APTT (46,95 giây) dài hơn so với nhóm sốt Dengue (108,58% và 38,43 giây). Nhóm SXHD độ IIB và III có tỷ lệ prothrombin (62,40%) thấp hơn và thời gian APTT (75,50 giây) dài hơn so với nhóm SXHD độ I và IIA (105,92% và 39,09 giây), $p < 0,01$.

- Nồng độ fibrinogen ở nhóm SXHD (2,61 g/l) thấp hơn so với nhóm sốt Dengue (2,95 g/l). Nồng độ fibrinogen của nhóm SXHD độ IIB, III (1,62g/l) thấp hơn so với nhóm SXHD độ I, IIA (2,89 g/l), $p < 0,001$.

- Tỷ lệ bệnh nhân có nghiệm pháp rươi dương tính ở nhóm SXHD là 15,9% và đều là bệnh nhân SXHD độ IIB và III.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Anh Bình (1997), *Nghiên cứu một số thay đổi về tế bào máu và tế bào tủy ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue*, Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược, Học viện Quân y.
2. Bùi Đại (1999), *Dengue xuất huyết*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Nguyễn Trọng Luân (1995), *Một số kinh nghiệm thực tế trong điều trị sốc SXH*, Luận án Phó Tiến sĩ khoa học Y dược.
4. Nguyễn Thái Sơn (1999), *Rối loạn đông máu trong sốc SXH và ý nghĩa tiên lượng*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú Nhi.
5. Tạ Văn Trâm (2007), "Rối loạn đông máu trong sốc sốt xuất huyết Dengue kéo dài ở trẻ em", *Hội nghị KHKT ngành Y tế tỉnh Bình Dương lần thứ VII*.
6. Chua M. N., Molanida R., de Guzman M. et al. (1993), "Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever", *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 24 Suppl 1, pp. 141- 143.
7. Funahara Y. Sumarmo, Shirahata A., Setiabudy-Dharma R. (1987), "DHF characterized by acute type DIC with increased vascular permeability", *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 18(3), pp. 346- 350.
8. Isarangukura P., Pongpanich B. et al. (1987), "Hemostatic derangement in Dengue hemorrhagic fever", *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth*, vol. 18, No3, pp. 331 – 338.
9. Mitrakul C., Poshychinda M., Futrakul P. et al. (1977), "Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26(5 Pt 1), pp. 975-984.
10. Suvatte V. (1981), *DHF: Hemorrhagic disorders clinics of hematology*, vol. 10, No3, pp. 10.
11. WHO (2004), *Dengue haemorrhagic fever: diagnostic, treatment and control*, Geneve.