

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



NGUYỄN BÍCH HOÀNG

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ
SỰ PHÁT TRIỂN Ở TRẺ SƠ SINH
ĐỦ THÁNG VÀNG DA PHẢI THAY MÁU**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

BỘ Y TẾ

NGUYỄN BÍCH HOÀNG

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ
SỰ PHÁT TRIỂN Ở TRẺ SƠ SINH
ĐỦ THÁNG VÀNG DA PHẢI THAY MÁU**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung

PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt

HÀ NỘI - 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Nguyễn Bích Hoàng, nghiên cứu sinh khóa 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của cô: PGS.TS Khu Thị Khánh Dung và thầy: PGS.TS Nguyễn Phú Đạt.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2015

NGƯỜI CAM ĐOAN

Nguyễn Bích Hoàng

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các anh chị, các bạn đồng nghiệp và gia đình.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành sâu sắc tới Phó Giáo sư, Tiến sĩ Khu Thị Khánh Dung và Phó Giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Phú Đạt, những người Thầy tâm huyết đã tận tình hướng dẫn, động viên khích lệ, dành nhiều thời gian trao đổi và định hướng cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Bệnh viện Nhi Trung ương và các khoa, phòng, trung tâm. Đặc biệt là khoa Sơ sinh, khoa Tâm thần, khoa Thần kinh, khoa Phục hồi chức năng, khoa Mắt-RHM-TMH, các khoa xét nghiệm và khoa Chẩn đoán hình ảnh, là nơi tôi học tập, nghiên cứu và thu thập số liệu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Trường Đại học Y Hà Nội, phòng Quản lý đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nhi và Bộ môn Sinh lý bệnh đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Giáo sư, Tiến sĩ khoa học Lê Nam Trà và các thầy cô trong Hội đồng chấm luận án cấp cơ sở, đã đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu để hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên, đặc biệt là Trung tâm Nhi khoa, nơi tôi đang công tác, đã tạo mọi điều kiện và động viên tôi học tập, nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn Bác sỹ Lê Tố Như và tập thể cán bộ khoa Sơ sinh, Thạc sỹ Nguyễn Thị Hồng Thúy và tập thể cán bộ khoa Tâm thần - Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin mãi mãi ghi nhớ và cảm ơn các gia đình bệnh nhi đã tình nguyện tham gia, đồng hành cùng tôi vượt qua những khó khăn trong suốt thời gian dài nghiên cứu.

Cuối cùng tôi xin được trân trọng biết ơn gia đình, không ngừng động viên và là chỗ dựa vững chắc về mọi mặt cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Nguyễn Bích Hoàng

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ABE	: Acute bilirubin encephalopathy: Bệnh não cấp do bilirubin.
AABR	: Automated Auditory brainstem response: Đo điện thính giác thân não tự động.
Apoptosis	: Quá trình chết tế bào theo lập trình.
BAER	: Brainstem Auditory Evoked Response: Đo phản ứng thính giác thân não.
B/A	: Bilirubin/albumin: Tỷ lệ bilirubin/albumin.
BIND	: Bilirubin induced neurologic dysfunction: Rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin.
BMI	: Body mass Index: Chỉ số khối cơ thể.
CO	: Cacbon monoxide
DDST	: Denver Developmental Screening Test: Test sàng lọc phát triển Denver.
G6PD	: Glucose 6 phosphatase dehydrogenase
Hb	: Hemoglobin: Huyết sắc tố.
HbF	: Fetal hemoglobin: Huyết sắc tố bào thai.
HO	: Hem oxygenase
HIE	: Hypoxic ischemic encephalopathy: Thiếu oxy - thiếu máu cục bộ não.
MRI	: Magnetic resonance imaging: Chụp cộng hưởng từ.
NO	: Nitric oxide
NCHS	: National Center of Health Statistic: Quần thể tham khảo sức khỏe.
PK	: Pyruvatkinase.
SD	: Standard: Tiêu chuẩn.
UDPGT	: Uridine diphosphate glucuronyl transferase
WHO	: World Health Organization: Tổ chức Y tế thế giới.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Khái niệm sơ sinh đủ tháng, vàng da tăng bilirubin gián tiếp và di chứng.....	3
1.1.1. Định nghĩa trẻ sơ sinh đủ tháng.....	3
1.1.2. Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh.....	3
1.1.3. Khái niệm về tổn thương não do bilirubin.....	4
1.2. Sinh lý bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp.....	4
1.2.1. Sự hình thành bilirubin.....	4
1.2.2. Các dạng bilirubin trong huyết tương.....	5
1.2.3. Sự tiếp nhận bilirubin của tế bào gan.....	7
1.2.4. Sự bài tiết bilirubin vào đường mật và đường ruột.....	7
1.2.5. Chuyển hóa bilirubin trong bào thai.....	8
1.2.6. Chuyển hóa bilirubin ở trẻ sơ sinh.....	8
1.3. Chẩn đoán và điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh.....	9
1.3.1. Chẩn đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp.....	9
1.3.2. Chẩn đoán bệnh não cấp do bilirubin.....	11
1.3.3. Điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh.....	11
1.4. Sinh lý bệnh, chẩn đoán và điều trị vàng da nhân.....	14
1.4.1. Sinh lý bệnh vàng da nhân.....	14
1.4.2. Chẩn đoán bệnh não mạn tính do bilirubin (vàng da nhân).....	17
1.4.3. Điều trị di chứng vàng da nhân.....	22
1.5. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm vận động trẻ em trong hai năm đầu.....	25
1.5.1. Đánh giá sự tăng trưởng thể chất trong hai năm đầu.....	25
1.5.2. Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong hai năm đầu.....	27
1.6. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.....	28
1.6.1. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương não do bilirubin.....	28
1.6.2. Ảnh hưởng của tổn thương não do bilirubin, đối với sự tăng trưởng thể chất và sự phát triển tâm thần vận động của trẻ.....	31
1.7. Một số nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh.....	33

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	35
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	35
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	35
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	35
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	36
2.3.3. Phương pháp chọn mẫu.....	38
2.3.4. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin.....	38
2.4. Các tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng trong đề tài.....	52
2.5. Tổ chức nghiên cứu và thu thập số liệu.....	53
2.5.1. Nhân sự.....	53
2.5.2. Tổ chức nghiên cứu.....	53
2.6. Xử lý và phân tích số liệu.....	53
2.6.1. Làm sạch số liệu.....	53
2.6.2. Cách mã hóa.....	53
2.6.3. Xử lý số liệu.....	53
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	54
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.....	55
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	55
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu.....	58
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin.....	61
3.1.4. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm: Bệnh não cấp do bilirubin và không bệnh não cấp.....	65
3.1.5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị thay máu.....	67
3.2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm - vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.....	68
3.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động.....	68

3.2.2. Đánh giá tiến triển di chứng vàng da nhân	71
3.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất.....	74
3.3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong 2 năm đầu đời.....	75
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	83
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.....	83
4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	83
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu.....	87
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin.....	92
4.1.4. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm: Bệnh não cấp do bilirubin và không bị bệnh não cấp.....	97
4.1.5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị thay máu.....	101
4.2. Đánh giá sự phát triển về thể chất, tâm - vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.....	103
4.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động.....	103
4.2.2. Đánh giá tiến triển di chứng vàng da nhân	106
4.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất.....	114
4.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu đời.....	116
4.3.1. So sánh sự phát triển tâm - vận động giữa nhóm trẻ di chứng và không di chứng.....	116
4.3.2. Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ.....	123
4.3.3. Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển đánh giá bằng test Denver phân bố theo DQ sau 24 tháng tuổi.....	127
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân vùng vàng da của Kramer với nồng độ bilirubin máu.....	9
Bảng 1.2: Chẩn đoán phát triển tâm thần và vận động bất thường do tăng bilirubin máu.....	18
Bảng 1.3: Phân loại vàng da nhân theo vị trí tổn thương chủ yếu.....	21
Bảng 1.4: Khuyến nghị chẩn đoán di chứng vàng da nhân khi 3 tháng tuổi.....	22
Bảng 1.5: Chẩn đoán di chứng vàng da nhân khi trẻ 9 đến 18 tháng tuổi.....	22
Bảng 2.1: Đánh giá tổn thương chức năng thần kinh do bilirubin theo Johnson và cộng sự năm 1999.....	41
Bảng 2.2: Đánh giá mức độ suy hô hấp theo chỉ số Silverman.....	41
Bảng 2.3: Phân loại vàng da nhân theo mức độ.....	50
Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới tính và tuổi thai.....	55
Bảng 3.2: Tiền sử sản khoa và sau sinh.....	56
Bảng 3.3: Đặc điểm về tiền sử bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp.....	57
Bảng 3.4: Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện.....	58
Bảng 3.5: Đặc điểm cận lâm sàng.....	59
Bảng 3.6: Nồng độ bilirubin toàn phần trung bình theo ngày tuổi nhập viện.....	60
Bảng 3.7: Đặc điểm lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin theo Johnson và cộng sự.....	62
Bảng 3.8: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin.....	63
Bảng 3.9: Thời gian xuất hiện bệnh não cấp đến khi nhập viện với nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A.....	63
Bảng 3.10: Mức độ tăng bilirubin theo ngày tuổi nhập viện của bệnh não cấp.....	64
Bảng 3.11: Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A theo mức độ bệnh não cấp.....	64
Bảng 3.12: So sánh đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE.....	65
Bảng 3.13: Đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE.....	66
Bảng 3.14: Một số yếu tố liên quan đến bệnh não cấp do bilirubin.....	66

Bảng 3.15: Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp.....	67
Bảng 3.16: Nồng độ bilirubin toàn phần trước sau điều trị thay máu.....	68
Bảng 3.17: Phát triển về cá nhân xã hội đánh giá test Denver phân bố DQ....	68
Bảng 3.18: Phát triển về vận động tinh tế đánh giá test Denver phân bố DQ.....	69
Bảng 3.19: Phát triển về ngôn ngữ đánh giá bằng test Denver phân bố DQ... 70	70
Bảng 3.20: Phát triển về vận động thô sơ đánh giá test Denver phân bố DQ.....	70
Bảng 3.21: Kết quả đo sàng lọc thính lực	72
Bảng 3.22: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng di chứng vàng da nhân.....	73
Bảng 3.23: Cân nặng trung bình (kg) theo tuổi với di chứng.....	74
Bảng 3.24: Chiều cao trung bình (cm) theo tuổi với di chứng.....	75
Bảng 3.25: DQ trung bình về cá nhân xã hội bằng test Denver II.....	75
Bảng 3.26: DQ trung bình về vận động tinh tế bằng test Denver II.....	76
Bảng 3.27: DQ trung bình theo về ngôn ngữ bằng test Denver II.....	76
Bảng 3.28: DQ trung bình về vận động thô sơ bằng test Denver II.....	77
Bảng 3.29: Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân	79
Bảng 3.30: Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến tỷ lệ di chứng.....	80
Bảng 3.31: So sánh tần suất mắc bệnh theo lứa tuổi.....	80
Bảng 3.32: So sánh thời gian mắc bệnh theo lứa tuổi.....	81
Bảng 3.33: Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển đánh giá bằng test Denver phân bố theo DQ.....	81

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo ngày tuổi nhập viện.....	57
Biểu đồ 3.2: Mối liên quan giữa Hb và nồng độ bilirubin toàn phần trong máu..	60
Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện.....	61
Biểu đồ 3.4: Phân loại mức độ bệnh não cấp do bilirubin.....	61
Biểu đồ 3.5: Đặc điểm lâm sàng sau điều trị thay máu.....	67
Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ di chứng vàng da nhân.....	71
Biểu đồ 3.7: Kết quả di chứng theo thời gian theo dõi.....	71
Biểu đồ 3.8: Kết quả chụp MRI sọ não 38 bệnh nhân di chứng vàng da nhân.....	72
Biểu đồ 3.9: Phân loại mức độ di chứng.....	74
Biểu đồ 3.10: So sánh DQ trung bình phát triển về tâm thần và vận động.....	78

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.2: Tổn thương nội bào và mức dưới tế bào do bilirubin gián tiếp.....	16
Sơ đồ 1.3: Tổn thương tế bào não do phản ứng oxy hóa bởi bilirubin	17
Sơ đồ 2.1: Tóm tắt quá trình nghiên cứu.....	37
Sơ đồ 2.2: Tiết mục đi vãng.....	46

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp là một hiện tượng thường gặp ở trẻ sơ sinh, có thể chiếm 85% số trẻ sơ sinh sống, do đặc điểm về chuyển hóa bilirubin của trẻ trong những ngày đầu sau sinh. Tuy nhiên, có một tỷ lệ nhất định trẻ sơ sinh bị vàng da nặng, do nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu tăng cao quá mức, có thể gây tổn thương hệ thần kinh dẫn đến tử vong trong giai đoạn cấp hoặc để lại di chứng nặng nề (bại não) sau này, ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động của trẻ, là một gánh nặng cho gia đình, xã hội [1]. Do đó, bệnh cần được phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

Tỷ lệ trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở các nước Châu Âu và Hoa Kỳ chiếm khoảng 4 - 5% tổng số trẻ sơ sinh, ở Châu Á khoảng 14 - 16% [2]. Nghiên cứu của Wong năm 2013 ở Malaysia, tỷ lệ vàng da sơ sinh bệnh lý chiếm 16,4% [3]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Khu Thị Khánh Dung tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2007, vàng da tăng bilirubin gián tiếp chiếm 21,26% tổng số sơ sinh nhập viện điều trị [4].

Thay máu là phương pháp điều trị cấp cứu khi chiếu đèn không hiệu quả, hoặc khi nồng độ bilirubin gián tiếp tăng quá cao có nguy cơ tổn thương não. Ở nhiều nước phát triển, do việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời, tỷ lệ vàng da nặng ở trẻ sơ sinh đã giảm đáng kể, tỷ lệ vàng da nhân chiếm từ 0,4 đến 2,7 trường hợp trên 100.000 trẻ sơ sinh sống đủ tháng và trẻ sinh non muộn ≥ 35 tuần tuổi thai [5]. Ở các nước đang phát triển, tỷ lệ vàng da sơ sinh nặng cao gấp 100 lần so với các nước phát triển, khoảng 3% trẻ sơ sinh nhập viện đã có dấu hiệu bệnh não cấp do bilirubin [6]. Các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam, thay máu và di chứng vàng da nhân còn chiếm tỷ lệ cao, nghiên cứu của Owa JA ở Nigeria năm 2009 thay máu chiếm 5,3% và vàng da nhân là 30% trên tổng số trẻ phải thay máu [7]. Zhi Zhonghua ở

Trung Quốc năm 2012, trong số 348 trường hợp vàng da nhân có 37,6% đã được thay máu [8]. Nghiên cứu của Trần Liên Anh tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2002 thay máu chiếm 24,6% tổng số sơ sinh vàng da, sau theo dõi 9 tháng di chứng chậm phát triển tâm thần vận động là 25% [9].

Trong thập niên gần đây, tỷ lệ sơ sinh vàng da nặng ở trẻ sơ sinh đủ tháng có xu hướng tăng, có lẽ do các trẻ sơ sinh đủ tháng thường được xuất viện sớm (thường 1 - 2 ngày sau sinh) và sau đó lại không được giám sát về vàng da, cho đến khi trẻ có một số dấu hiệu nặng (li bì, bú kém...) thì mới đưa trẻ đến bệnh viện. Điều này lý giải vì sao tỷ lệ vàng da nhân thường gặp ở trẻ sơ sinh non tháng, nhưng vẫn xảy ra ở trẻ sơ sinh đủ tháng.

Nghiên cứu các biện pháp giúp phát hiện và điều trị sớm vàng da ở trẻ sơ sinh đủ tháng, để đưa ra các giải pháp phù hợp nhằm giảm tỷ lệ phải thay máu và giảm di chứng là cần thiết. Trẻ sơ sinh vàng da đã được thay máu, tương lai sẽ phát triển về thể chất, tâm thần và vận động như thế nào, đồng thời tìm hiểu các biện pháp để giảm thiểu các di chứng, cần được quan tâm giúp trẻ có thể hòa nhập cộng đồng. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về lĩnh vực này, chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự phát triển của trẻ sơ sinh đủ tháng sau thay máu do vàng da. Chính vì vậy, chúng tôi đã lựa chọn nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu, với ba mục tiêu cụ thể sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu đời.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm sơ sinh đủ tháng, vàng da tăng bilirubin gián tiếp và di chứng

1.1.1. Định nghĩa trẻ sơ sinh đủ tháng

Theo Tổ chức Y tế thế giới, trẻ đủ tháng là trẻ được sinh ra trong khoảng từ 37 tuần đến 42 tuần (278 ± 15 ngày). Trẻ đẻ non là trẻ sinh ra trước thời hạn bình thường trong tử cung, có tuổi thai dưới 37 tuần và có khả năng sống được. Trẻ sinh ra sau 42 tuần là trẻ già tháng. Theo cân nặng, trẻ sơ sinh đủ tháng có cân nặng khi sinh từ 2500 - 4000 gram (từ 10 - 90 bách phân vị trên biểu đồ Lubchenco). Có thể dựa vào đặc điểm hình thái cơ thể trẻ khi sinh để xác định tuổi thai theo bảng đánh giá tuổi thai [10].

1.1.2. Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

Vàng da là do có sự gia tăng của chất bilirubin trong máu. Khi nồng độ bilirubin máu tăng trên $120 \mu\text{mol/l}$ da trẻ sơ sinh sẽ có màu vàng, có thể tăng loại gián tiếp (bilirubin tự do) không tan trong nước với nồng độ cao có thể gây nhiễm độc thần kinh, hoặc tăng loại kết hợp (bilirubin trực tiếp) tan trong nước, đào thải ra ngoài qua đường thận (nước tiểu) và đường mật (qua phân). Vàng da tăng bilirubin ở trẻ sơ sinh là một hiện tượng tự nhiên, liên quan tới đặc điểm về chuyển hóa bilirubin trong cơ thể trẻ ở những ngày đầu sau sinh, nói chung đó là một hiện tượng sinh lý bình thường. Tuy nhiên do nhiều nguyên nhân khác nhau, trẻ có thể bị vàng da quá mức, trở thành vàng da bệnh lý.

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp sinh lý do hồng cầu vỡ nhiều sau sinh hơn lứa tuổi khác, tuổi thọ hồng cầu ngắn, chuyển từ hemoglobin bào thai (hemoglobin fetal-HbF) sang hemoglobin người trưởng thành (HbA) và các enzym của gan còn thiếu và hoạt tính yếu.

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý bao gồm các nhóm nguyên nhân: Tăng tan vỡ hồng cầu, thiếu hoặc rối loạn chức năng các enzym kết hợp, các nguyên nhân khác và các yếu tố nguy cơ [11].

1.1.3. Khái niệm về tổn thương não do bilirubin

Vàng da nhân (Kernicterus) là vàng da do tăng bilirubin gián tiếp gây tổn thương nhân xám của não, được mô tả từ năm 1903 bởi nhà bệnh lý học Christian Georg Schmorl. Thuật ngữ này thường được sử dụng như là một chẩn đoán ở trẻ di chứng bệnh não mạn tính do bilirubin gián tiếp.

Bệnh não do bilirubin (bilirubin encephalopathy) là khái niệm chung chỉ tình trạng tổn thương não do bilirubin gây nên. Bao gồm bệnh não cấp do bilirubin (acute bilirubin encephalopathy - ABE) có thể hồi phục và bệnh não mạn tính do bilirubin (chronic bilirubin encephalopathy) hay còn gọi là vàng da nhân, hiếm có khả năng hồi phục [12].

Quá trình tiến triển của tổn thương não do bilirubin được chia làm nhiều giai đoạn, theo Hội Nhi khoa Hoa Kỳ thì tổn thương não do bilirubin gồm ba giai đoạn, giai đoạn đầu và giai đoạn trung gian, can thiệp phù hợp có khả năng phục hồi, giai đoạn ba là nặng có thể tử vong, hiếm có khả năng phục hồi, sẽ để lại di chứng thần kinh vĩnh viễn [13].

1.2. Sinh lý bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp

1.2.1. Sự hình thành bilirubin

Bilirubin là sản phẩm dị hóa cuối cùng của huyết sắc tố. Dưới xúc tác của enzym, quá trình phân tách Fe-protoporphyrin (phát sinh từ hem) ở hệ liên võng nội mô sẽ tạo nên phân tử carbon monoxide (CO) và biliverdin (cân bằng nhau về số lượng). Sau phân tách, Fe được giữ lại trong cơ thể, carbon monoxide được đào thải qua phổi. Biliverdin do được tách từ vị trí α của vòng hem, của Fe-protoporphyrin IX, nên có công thức là biliverdin IX α . Khi được tiết vào mật, dưới sự xúc tác của enzym biliverdin reductase, tạo thành

bilirubin IX α , có công thức hóa học đầy đủ là 4Z, 15Z bilirubin IX α . Sự tạo thành bilirubin đơn thuần liên quan đến một enzym là hem oxygenase là một quá trình phổ biến. Hệ thống lưới nội mô, đặc biệt là lách, cơ quan tiêu hủy hồng cầu già đóng góp lớn cho việc sản xuất bilirubin, 80% của hem có nguồn gốc từ nguồn này, phần còn lại từ quá trình tạo máu không hiệu quả và từ hemoprotein, nonhemoglobin. Quá trình dị hóa hem mang lại biliverdin, carbon monoxide và sắt Fe⁺², biliverdin dưới tác dụng của enzym biliverdin reductase tạo bilirubin. Sắt được liên kết với ferritin để tái sử dụng, carbon monoxide dễ dàng khuếch tán vào máu gắn với hemoglobin lên phổi. Như vậy quá trình dị hóa hem đòi hỏi các yếu tố tham gia nghiêm ngặt, nếu chỉ có một yếu tố bị thiếu hoặc rối loạn thì quá trình tổng hợp bilirubin sẽ bị ảnh hưởng [14],[15].

1.2.2. Các dạng bilirubin trong huyết tương

1.2.2.1. Bilirubin axit

Sự tạo thành bilirubin axit, hay sự gắn của bilirubin với ion H⁺ phụ thuộc tình trạng toan máu (pH máu thấp). Chính các cầu nối với ion H⁺ bên trong phân tử bilirubin sẽ làm các nhóm ưa nước bị bão hòa, nên bilirubin axit không tan trong nước. Dạng axit, bilirubin dễ gắn lên màng tế bào, gây tổn thương màng và các thành phần trong tế bào, kể cả màng hồng cầu gây tan máu làm tăng nồng độ bilirubin, bilirubin axit là một dạng độc, gây tổn thương não ở trẻ sơ sinh [16],[17].

1.2.2.2. Bilirubin gián tiếp (bilirubin tự do, dạng anion hay dianion)

Bilirubin ở dạng gián tiếp trong máu có công thức dạng IX-alpha (4Z, 15Z), đó là dạng đồng phân liên kết hydro nội nguyên tử (Z = zusammen, theo tiếng Đức có nghĩa là cùng nhau) và có điện tích âm, giải thích được bản chất ưa lipid của bilirubin, khi lưu hành trong máu bilirubin được gắn với albumin. Do có điện tích và ưa lipid nên bilirubin gián tiếp dễ dàng vượt qua

màng phospholipid, vì vậy mà bilirubin có thể xâm nhập qua màng tế bào, màng nhau thai, hàng rào máu não, nếu như không được gắn với albumin máu [18]. Theo Wang bilirubin gián tiếp là chất độc tiềm năng, cho nên khi vào máu hầu hết được gắn với albumin một cách nhanh chóng rồi được chuyển đến gan, liên kết với ligandin và emzym uridine diphosphate glucuronyl transferase (UDPGT) để tạo thành bilirubin kết hợp, phần bilirubin không gắn với albumin (hay còn gọi là bilirubin tự do) còn lại rất ít, không đủ gây hại cho cơ thể [19]. Bilirubin gián tiếp lưu thông trong máu, liên kết thuận nghịch với albumin, tỷ lệ bilirubin/albumin phải là dưới 0,8 (khoảng 7 mg bilirubin gắn với 1 gram albumin). Sự có mặt của các yếu tố cạnh tranh nội sinh và ngoại sinh, chẳng hạn như một số loại thuốc và một số protein khác như alpha fetoprotein, lipoprotein...có thể ảnh hưởng đến sự liên kết của bilirubin gián tiếp với albumin, dẫn đến nồng độ bilirubin gián tiếp tăng cao có thể vượt qua màng có chứa lipid, bao gồm cả hàng rào máu - não, gây nhiễm độc thần kinh.

1.2.2.3. Các chất đồng phân của bilirubin

Bilirubin gián tiếp là chất duy nhất trong cơ thể có khả năng hấp thu ánh sáng. Có 3 phản ứng hóa học cùng xảy ra trong quá trình quang liệu pháp:

- + Phản ứng quang oxy hoá tạo thành các sản phẩm tan trong nước.
- + Phản ứng hình thành các đồng phân hình học, loại đồng phân này sẽ được bài tiết ra ngoài qua đường mật mà không cần kết hợp. Các đồng phân này cũng có thể chuyển ngược lại thành dạng bilirubin ban đầu.
- + Phản ứng hình thành các đồng phân cấu trúc, có tính ổn định, được bài tiết ra ngoài, dưới dạng không đôi, qua mật và nước tiểu.

1.2.2.4. Bilirubin mono và diglucuronide hay bilirubin trực tiếp (liên hợp)

Bilirubin gián tiếp vào hệ thống tuần hoàn, được gắn với albumin để lưu hành trong máu và vận chuyển tới gan, bilirubin sẽ kết hợp với glucose và axit glucuronic dưới tác dụng của enzym UDPGT tạo thành bilirubin trực tiếp. Khả

năng gắn của albumin phụ thuộc vào hai yếu tố chính: Khả năng hấp dẫn của albumin và sự có mặt của các chất gắn cạnh tranh trong máu. So với người lớn, lượng albumin dự trữ của trẻ sơ sinh, trẻ bệnh thường rất thấp, khoảng 115-230 mmol/l (so với 535 mmol/l của người lớn). Như vậy nếu albumin máu thấp hoặc có các chất cạnh tranh gắn albumin của bilirubin, thì bilirubin gián tiếp sẽ tăng cao trong máu [1].

1.2.3. Sự tiếp nhận bilirubin của tế bào gan

Khi đến gan, bilirubin gián tiếp được vận chuyển vào các tế bào gan, nơi mà nó liên kết để gắn với ligandin (γ -protein), glutathione transferase B và một phần với các protein khác, nên không thể di chuyển ngược về huyết tương mà còn tăng khả năng kết hợp để thành bilirubin trực tiếp. Sự hấp thu của bilirubin vào trong tế bào gan tăng lên cùng với tăng nồng độ ligandin. Nồng độ ligandin có thể được tăng lên khi có mặt của các dược chất như phenobarbital. Bilirubin được liên kết với acid glucuronic trong tế bào gan, bởi enzyme UDPGT. Một số loại thuốc như Phenobarbital, Dexamethasone, Clofibrate có tác dụng làm tăng cường hoạt động của enzyme UDPGT [14].

1.2.4. Sự bài tiết bilirubin vào đường mật và đường ruột

Sau khi bài tiết vào trong đường mật và chuyển đến ruột, cuối cùng bilirubin được chuyển hóa do vi khuẩn ở đại tràng. Tuy nhiên, một số bilirubin kết hợp khi qua ruột non được enzyme β -glucuronidases phân hóa trở lại thành bilirubin gián tiếp. Bilirubin này có thể được tái hấp thu vào lưu thông máu làm tăng bilirubin toàn phần trong huyết tương, sự tái hấp thu này cao hơn ở lứa tuổi sơ sinh, có thể do số lượng chất dinh dưỡng hạn chế và do thời gian vận chuyển các chất dinh dưỡng ở đường ruột lâu hơn ở trẻ sơ sinh trong những ngày đầu sau sinh, mặt khác có thể trong sữa mẹ của một số bà mẹ có các yếu tố (chưa được xác định) góp phần làm tăng lưu thông ruột. Chu

kỳ của sự hấp thu, liên hợp, bài tiết và tái hấp thu này được gọi là "tuần hoàn gan - ruột" [18].

1.2.5. Chuyển hóa bilirubin trong bào thai

Sự chuyển hóa bilirubin trong máu thai nhi do cơ thể mẹ đảm nhiệm. Bilirubin gián tiếp của thai nhi qua nhau thai gắn với albumin của mẹ, đến gan được chuyển hóa thành bilirubin kết hợp và được đào thải ra ngoài. Chỉ có một phần rất nhỏ bilirubin được biến đổi tại gan thai nhi và được chuyển xuống ruột thai nhi, có trong phân xu. Bilirubin xuất hiện trong dịch ối từ tuần thứ 12, sẽ biến mất vào tuần thứ 36 - 37, thường gặp 2 dạng là bilirubin gián tiếp và bilirubin axit. Sự vận chuyển bilirubin ở thai nhi chủ yếu nhờ vào liên kết với α fetoprotein rồi bài tiết bằng cách thẩm thấu vào vòng tuần hoàn mẹ qua nhau thai, từ tuần thứ 20 - 30 mới thấy có dạng IX β glucuronide ở gan. Tăng bilirubin gián tiếp trong nước ối, có thể được dùng để tiên lượng mức độ nghiêm trọng của bệnh tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ - con. Nồng độ bilirubin trong máu từ thai nhi tới nhau thai gấp 2 lần từ nhau thai trở về thai nhi, chứng tỏ một sự lọc rất có hiệu quả của nhau thai. Do đó, thai nhi hiếm khi vàng da, trừ trường hợp tan máu nghiêm trọng [18].

1.2.6. Chuyển hóa bilirubin ở trẻ sơ sinh

Sau khi sinh, xuất hiện hiện tượng tăng tan máu do đời sống hồng cầu của trẻ sơ sinh ngắn (do thành phần hemoglobin là hemoglobin bào thai được chuyển dần thành hemoglobin người trưởng thành). Gần 75% bilirubin được tạo ra từ hemoglobin, khoảng 25% được tạo thành từ các nguồn khác. Nếu tính theo cân nặng, nồng độ heme oxygenase trong gan của trẻ sơ sinh cao gấp 6 lần so với người lớn. Bilirubin được sản xuất do tan máu của trẻ sơ sinh là 14,5 $\mu\text{mol/ ngày}$ (gấp đôi người lớn). Tại gan bilirubin tách khỏi albumin và thẩm qua màng tế bào gan, ở trẻ sơ sinh bilirubin có thể vận hành qua màng theo cả hai chiều, trong khi ở người lớn bilirubin chỉ có thể đi vào gan

mà không thể quay ngược lại. Sự chuyển hóa bilirubin ở gan trẻ sơ sinh kém hơn người lớn do số lượng các protein Y và Z ít hơn, lượng protein thấp, enzym glucuronyl transferase ít và hoạt tính yếu. Sự giáng hoá bilirubin ở ruột kém hoặc không có do thiếu các chủng vi khuẩn ở ruột, pH kiềm tại ruột non và sự có mặt của beta glucuronidase đã duy trì chu trình ruột gan làm tăng tái hấp thu bilirubin. Trẻ sơ sinh do có những đặc điểm riêng ở lứa tuổi này, nên vàng da sinh lý có thể có nồng độ bilirubin cao hơn các lứa tuổi khác [11].

1.3. Chẩn đoán và điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

1.3.1. Chẩn đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp

1.3.1.1. Triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng vàng da: Da có màu vàng, thường là vàng sáng, vàng đậm là nặng, có thể nhìn dưới ánh sáng tự nhiên, hoặc khi khám dùng ngón tay miết trên da trẻ thấy màu vàng. Diễn tiến vàng da thường xuất hiện ở vùng đầu mặt cổ, sau lan xuống ngực bụng, rồi đến lòng bàn tay, bàn chân là nặng. Vàng da bệnh lý thường khi da vàng đã lan quá vùng 3 theo phân vùng của Kramer (bảng 1.1).

Bảng 1.1: Phân vùng vàng da của Kramer với nồng độ bilirubin máu [20]

Vùng	Mức độ vàng da	Nồng độ bilirubin
1	Mặt, cổ	100 $\mu\text{mol/l}$
2	½ thân trên rón + Vùng 1	150 $\mu\text{mol/l}$
3	½ thân dưới rón + Vùng 1, 2	200 $\mu\text{mol/l}$
4	Cánh tay, chân (trên mắt cá) + Vùng 1, 2, 3	250 $\mu\text{mol/l}$
5	Bàn tay, bàn chân + Các vùng trên	> 250 $\mu\text{mol/l}$

- Vàng da có thể xuất hiện sớm ngay sau sinh, vàng da tăng nhanh, tăng đậm, có thể có thiếu máu, gan lách to: Thường gặp nguyên nhân do bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO, Rh, hoặc bệnh hemoglobin và yếu tố kháng nguyên gây tan máu mạnh.

- Phân luôn có màu vàng (sau giai đoạn phân xu), nước tiểu vàng, phân biệt với vàng da tăng bilirubin trực tiếp như tắc mật thì phân bạc màu. Lưu ý các trường hợp chậm đào thải phân xu, do nhiễm khuẩn hoặc do dị tật bẩm sinh như phình đại tràng, có triệu chứng tiêu hóa như nôn trớ, chậm đi ngoài, bụng chướng.

- Có thể có các triệu chứng gợi ý nguyên nhân hay yếu tố nguy cơ làm tăng bilirubin gián tiếp: Ngạt, đẻ non thấp cân, mất nước, tụ máu và bầm tím dưới da, sốt, nhiễm khuẩn, gan lách to, bụng chướng...

- Tiền sử: Bệnh của mẹ như đái tháo đường, tiền sử thai nghén mẹ dùng các thuốc như Sulfonamid, Nitrofurantoin, thuốc chống sốt rét, hoặc chậm kẹp dây rốn, đẻ ngạt, kẹp lấy thai hoặc hút chân không, trẻ sinh đôi, trẻ dùng một số thuốc gây tan máu. Tiền sử sinh những đứa con trước có vàng da.

1.3.1.2. Xét nghiệm

- Định lượng nồng độ bilirubin toàn phần và gián tiếp trong máu: Nồng độ bilirubin gián tiếp tăng trên 15 mg/dl hay $\geq 220 \mu\text{mol/l}$ (đối với trẻ sơ sinh đủ tháng, khỏe mạnh). Đối với trẻ có yếu tố nguy cơ kèm theo, trẻ đẻ non, cân nặng thấp, trẻ có bệnh kèm theo tùy từng trường hợp, thì với nồng độ bilirubin thấp hơn đã được coi là bệnh lý và cần can thiệp điều trị ngay [21]. Theo Wennberg, đo nồng độ bilirubin không kết hợp (hay bilirubin tự do - free (unbound) bilirubin) có giá trị hơn nồng độ bilirubin toàn phần trong đánh giá nguy cơ nhiễm độc thần kinh do bilirubin [22].

- Các xét nghiệm tìm nguyên nhân hoặc các yếu tố nguy cơ: Test Coombs, công thức máu, hồng cầu lưới, nhóm máu mẹ và con hệ ABO và Rh, hình dáng hồng cầu, thiếu các enzym như G6PD, pyruvatkinase, các hormon tuyến giáp. Các thăm dò khác như: Siêu âm sọ não nghi ngờ xuất huyết não, chụp khung đại tràng trong phình đại tràng bẩm sinh...[23].

- Các xét nghiệm khác như sinh hóa máu, đo khí máu, chụp xquang tim phổi... tùy từng trường hợp.

1.3.2. Chẩn đoán bệnh não cấp do bilirubin

1.3.2.1. Chẩn đoán theo giai đoạn:

Theo Hội Nhi khoa Hoa Kỳ, tổn thương não cấp do bilirubin có thể chia làm 3 giai đoạn [13].

- Giai đoạn sớm: Trẻ vàng da vùng 5 theo phân vùng Kramer, li bì, bú kém, giảm trương lực cơ. Thường xảy ra trong những ngày đầu sau sinh.

- Giai đoạn trung gian: Trẻ li bì, dễ bị kích thích, tăng trương lực cơ người uốn cong xoắn vặn từng cơn, có thể có sốt, khóc thét, hoặc lơ mơ và giảm trương lực cơ, có thể rối loạn nhịp thở. Thay máu trong giai đoạn này, một số trường hợp có thể cải thiện được.

- Giai đoạn nặng: Trẻ li bì, bỏ bú, có thể hôn mê, rối loạn nhịp thở, người uốn cong xoắn vặn tăng trương lực cơ thường xuyên, có thể co giật, ngừng thở và tử vong. Thay máu ở giai đoạn này thường không hồi phục.

1.3.2.2. Chẩn đoán theo mức độ:

Biểu hiện bệnh não cấp tính do bilirubin: Trẻ li bì, bỏ bú, tăng hoặc giảm trương lực cơ, cơn xoắn vặn toàn thân, sốt, khóc thét... Mức độ tổn thương não cấp tính được đánh giá theo bảng cho điểm BIND (Bilirubin induced neurologic dysfunction) của Johnson và cộng sự. Điểm từ 1 đến 9, tổng điểm từ 1 đến 3 là mức độ nhẹ, từ 4 đến 6 là trung bình còn có khả năng hồi phục, từ 7 đến 9 là nặng [24], [25].

1.3.3. Điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

1.3.3.1. Chiếu đèn (Quang trị liệu):

- Chiếu đèn là phương pháp sử dụng nguồn ánh sáng với bước sóng đặc biệt (420 - 470 nm), chiếu trực tiếp vào da của trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp, làm chuyển hóa phân tử bilirubin thành các đồng phân

khác nhau, các đồng phân này không phải qua giai đoạn liên hợp ở gan, được bài tiết không đòi hỏi phải qua giai đoạn chuyển hóa, tan được trong nước và đào thải qua phân và nước tiểu.

- Chiếu đèn là phương pháp điều trị được áp dụng phổ biến nhất, bao gồm tất cả các trường hợp vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh có chỉ định điều trị hoặc dự phòng, kể cả các trường hợp nguy cơ cao trong khi chuẩn bị thay máu, chiếu đèn hiệu quả cao, dễ thực hiện và ít tác dụng phụ. Hiệu quả của chiếu đèn lần lượt phụ thuộc vào 4 yếu tố chính: Màu sắc và bước sóng của ánh sáng (không dùng tia cực tím), cường độ ánh sáng (bức xạ), diện tích của vùng chiếu sáng tiếp xúc với cơ thể, khoảng cách của nguồn ánh sáng đến da của trẻ và thời gian tiếp xúc với nguồn ánh sáng.

- Khái niệm “Chiếu đèn chuyên sâu hay chiếu đèn tích cực” là: Bức xạ ánh sáng trong quang phổ màu xanh, bước sóng 430 - 490 nm, cường độ ánh sáng ít nhất là $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (đo được trên da trẻ sơ sinh trực tiếp bên dưới của đèn chiếu), khoảng cách từ nguồn sáng đến da trẻ là từ 10 - 15 cm (trừ đèn đèn halogen và đèn wolfram vì có thể gây bỏng nhiệt), thêm nguồn ánh sáng phụ trợ như sợi cáp quang, đèn LED (light emitting diode), nệm hoặc ống huỳnh quang hai bên hoặc dưới nôi, nếu trẻ nằm trong lồng ấp tia ánh sáng phải vuông góc với bề mặt của lồng ấp. Tiêu chuẩn của chiếu đèn chuyên sâu là bilirubin có thể giảm được tối đa $170 \mu\text{mol}/\text{l}/\text{giờ}$ khi chiếu đèn [26].

1.3.3.2. Thay máu:

- Thay máu là một phương pháp chủ động loại bỏ dần bilirubin ra khỏi lòng mạch, hay làm loãng dần nồng độ bilirubin trong máu. Cùng với bilirubin, một số hồng cầu bị bao phủ bởi kháng thể của mẹ và các kháng thể đang lưu hành trong máu cũng được lấy ra. Mặt khác thay máu còn giúp điều chỉnh lượng hemoglobin trong các trường hợp thiếu máu, cải thiện được tình trạng toan máu nên có thể giảm được nhiễm độc của bilirubin, bổ sung các

thành phần có thể gắn với bilirubin để góp phần làm giảm bilirubin gián tiếp, đồng thời bilirubin gián tiếp ở các tổ chức và không gian ngoại mạch được kéo vào lòng mạch rất nhanh trong và sau thay máu.

Thay máu được thực hiện thông qua một ống thông tĩnh mạch trung tâm rốn, bằng phương pháp kéo - đẩy mang tính chu kỳ, gần đây sử dụng động mạch ngoại vi/tĩnh mạch ngoại vi đã được nhiều tác giả áp dụng thay thế. Tuy vậy, thay máu qua tĩnh mạch rốn sơ sinh thường đem lại hiệu quả cao và chi phí thấp. Mối lo ngại về thủ tục thay máu, những tai biến và rủi ro đã được nhiều tác giả đề cập nhưng tỷ lệ thấp và có thể phòng tránh được. Do đó trong bối cảnh cần cấp cứu khẩn cấp, để giảm nhanh nồng độ bilirubin máu và tình trạng tan máu tiếp diễn, có nguy cơ cao gây độc não, phương pháp thay máu vẫn luôn được lựa chọn. Tuy nhiên, trong tương lai cần đòi hỏi có sự đổi mới về công nghệ như: Sử dụng nguồn dịch máu thay thế đơn giản hơn để đơn giản hóa các thủ tục lọc tách các chế phẩm máu, áp dụng các công nghệ thay máu bằng “máy thay máu” thay thế thay máu “bằng tay kéo đẩy chu kỳ”, để thay máu vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ở trẻ sơ sinh đạt hiệu quả và an toàn hơn [27].

- Chỉ định thay máu cho trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp chủ yếu dựa trên nồng độ bilirubin máu và các yếu tố nguy cơ. Hội Nhi khoa Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến nghị điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp trẻ sơ sinh từ năm 1994, sau đó đã được sửa đổi, bổ sung năm 2004 [13], chủ yếu thêm các yếu tố nguy cơ và cách tiếp cận sàng lọc phát hiện điều trị sớm vàng da sơ sinh, được sự đồng thuận của nhiều tác giả cho đến nay vẫn đang được áp dụng trên toàn thế giới.

- Nguyên tắc chọn máu để thay máu ngoài nguyên tắc phù hợp nhóm máu ABO, Rh, còn phải loại trừ tất cả sự bất đồng giữa kháng nguyên và kháng thể phát hiện được, loại trừ tất cả các yếu tố vi sinh vật có thể lây truyền qua truyền máu.

- Khối lượng máu thay: Truyền thay máu để làm giảm nhanh nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu trẻ sơ sinh thì thể tích đưa vào bằng hai lần khối lượng máu cơ thể/kg cân nặng, tức là bằng 160 ml/kg cân nặng của trẻ sơ sinh.

1.4. Sinh lý bệnh, chẩn đoán và điều trị vàng da nhân

1.4.1. Sinh lý bệnh vàng da nhân

1.4.1.1. Giải phẫu bệnh

Vàng da nhân là tổn thương não mạn tính do bilirubin. Khu vực bị ảnh hưởng nhiều nhất bao gồm các hạch nền, hồi hải mã, các nhân xám trung ương (thể vân, đồi thị) và nhân dây thần kinh sọ, bilirubin gây ra tổn thương thần kinh trong vùng não tiêu thụ oxy cao nhất, đặc biệt là các cầu nhạt, hạt nhân thalamic, hạt nhân dưới đồi, vùng dưới đồi, nhân của dây thần kinh sọ. Những vùng não hay bị tổn thương do tăng bilirubin máu khác với những vùng tổn thương do thiếu oxy hay kém dinh dưỡng. Ngoài tổn thương não, giải phẫu bệnh còn cho thấy sự nhuộm vàng của nhiều cơ quan tổ chức như phổi, thận, thượng thận, buồng trứng [28].

1.4.1.2. Cơ chế gây tổn thương tế bào thần kinh của bilirubin

- Tổn thương tế bào nói chung, xuất hiện đầu tiên từ màng tế bào, tiếp theo tương tác với màng trong tế bào bao quanh các bào quan. Nghiên cứu ở tế bào hồng cầu và tế bào thần kinh chưa trưởng thành, khi tiếp xúc với bilirubin gây thay đổi hình thái và rối loạn phospholipid với sự vận chuyển của aminophospholipid bên trong, phosphatidylserine ra ngoài màng, ức chế các enzym nội bào, giảm hấp thu glutamate, thay đổi cấu trúc màng, giảm hiệu quả của các thụ thể trên màng tế bào, hiệu ứng này khi đến đỉnh cao sẽ gây chết tế bào [16]. Tác động trực tiếp của bilirubin trong màng synap của tế bào thần kinh thông qua các gốc oxy hóa, quá trình oxy hóa protein và lipid, mà cho đến nay đã được xác nhận cũng có thể xảy ra trong các tế bào khác [29].

- Các con đường gây tổn thương nội bào và mức dưới tế bào:

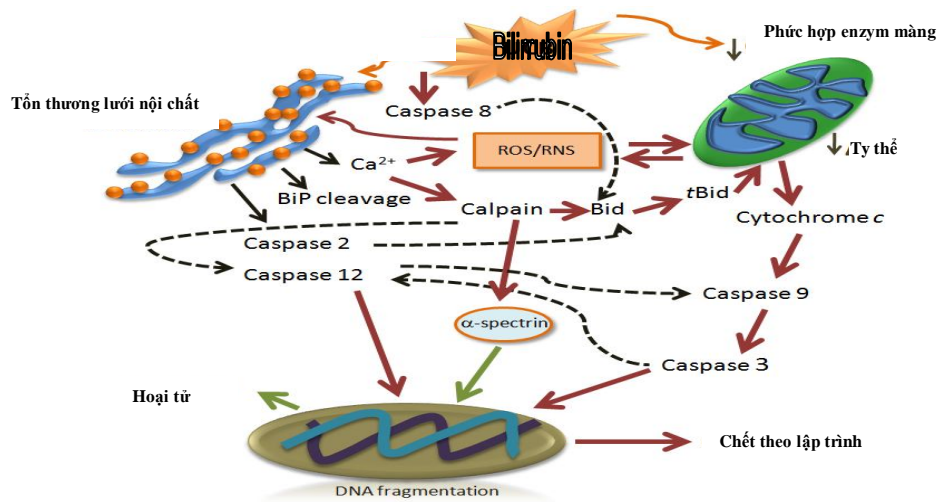
+ Bilirubin gây ra rối loạn chức năng của ty thể, do rối loạn cấu trúc màng bên trong ty thể, hoạt động của phức hợp IV (cytochrome c oxidase) tạo ra cytochrome c bào tương, kích hoạt các caspase, dẫn đến khởi động quá trình gây chết tế bào theo lập trình (apoptosis).

+ Bilirubin cũng có thể làm chết tế bào theo lập trình do trực tiếp kích hoạt caspase 8, các tín hiệu của caspase có thể được tăng cường bằng cách phân cắt ngăn protein BH3 (Bid) chuyển đến ty thể, truyền các tín hiệu tự hủy hoại [30].

+ Bilirubin gây tổn thương tế bào liên quan đến lưới nội chất (ER - endoplasmic reticulum), dẫn đến một tình trạng quá tải của ion Ca^{+} trong tế bào và can thiệp vào quá trình liên kết của protein, như calpain kích hoạt α spectrin dẫn đến apoptosis. Đồng thời calpain kích hoạt các caspase dẫn đến quá trình apoptosis và kích hoạt tBid để tạo phức hợp IV.

+ Sản phẩm của việc oxy hóa (ROS - reactive oxygen species) và nitơ hóa (RNS reactive nitrogen species) gây tổn thương lưới nội chất và tạo phức hợp IV, dưới ảnh hưởng của bilirubin gây chết tế bào.

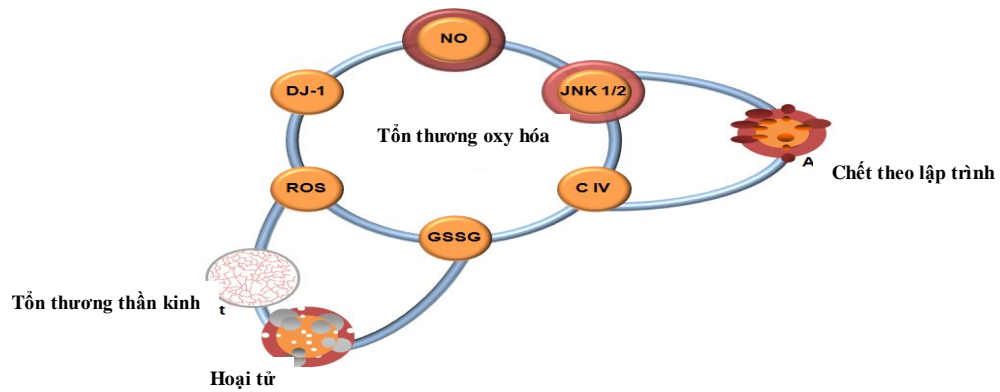
Tất cả các cơ chế trên được tóm tắt theo sơ đồ 1.2:



Sơ đồ 1.2: Tổn thương nội bào và mức dưới tế bào do bilirubin gián tiếp [31].

Ghi chú: (ROS/RNS - reactive oxygen species/ reactive nitrogen species), Cytochrome c là một loại enzym của bào tương, caspase (cysteine-aspartic protease) là enzym gây khởi phát quá trình làm chết tế bào, calpain là một protein liên quan với cancer, BiP cleavage: Phân cắt protein miễn dịch ràng buộc (BiP: Immunoglobulin binding protein), α spectrin là một protein có vai trò định hình dạng tế bào.

- Theo Fernandes: Nồng độ cao của bilirubin máu trong những ngày đầu tiên của cuộc sống có thể dẫn đến tổn thương thần kinh. Tiếp xúc sớm của các tế bào thần kinh với bilirubin, dẫn đến teo và chết tế bào. Bilirubin làm giảm khả năng sinh sản và trưởng thành của tế bào thần kinh, giảm tế bào thần kinh, làm tăng rối loạn chức năng tế bào trong sự biệt hóa tế bào. Ngoài ra, bilirubin làm giảm số lượng của các nhánh sợi trục và giảm mật độ của đuôi gai và các synap thần kinh [32].



Sơ đồ 1.3: Tổn thương tế bào não do phản ứng oxy hóa bởi bilirubin [31]

Bilirubin gián tiếp gây ra độc tính trung gian bằng cách tăng cường NO (nitric oxide), DJ-1 (tên một loại protein), JNK1/2 (c Jun N-terminal kinase), C IV, GSSG (oxidized glutathione) và ROS (Reactive oxygen species) gây ra quá trình làm chết tế bào theo lập trình và hoại tử [33],[34].

1.4.2. Chẩn đoán bệnh não mạn tính do bilirubin (vàng da nhân)

Vàng da nhân có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn khách quan, dựa trên bệnh sử vàng da do tăng bilirubin gián tiếp, đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần, triệu chứng về thần kinh và các xét nghiệm. Vàng da nhân kinh điển gồm 4 biểu hiện lâm sàng chính, vàng da nhân kín đáo (subtle kernicterus) chẩn đoán khó khăn hơn do các triệu chứng không điển hình. Vàng da nhân có thể được phân loại như tổn thương thính giác hay rối loạn vận động chiếm ưu thế. Không phải trường hợp vàng da nhân nào cũng được chẩn đoán từ thời kỳ sơ sinh, do vậy Shapiro SM năm 2010 đã đưa ra đề xuất chẩn đoán vàng da nhân ở trẻ từ 3 đến 18 tháng [35].

1.4.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán di chứng vàng da nhân

Không có tiêu chí duy nhất để xác định các triệu chứng về thần kinh hoặc chậm phát triển tâm thần và vận động là do tăng bilirubin máu. Các tác giả cho thấy cần kết hợp tiền sử bệnh với đánh giá sự phát triển tâm thần, vận động, các triệu chứng thần kinh và xét nghiệm.

Bảng 1.2: Chẩn đoán phát triển tâm thần và vận động bất thường do tăng bilirubin máu [35].

Bệnh sử	<ul style="list-style-type: none"> - Bilirubin gián tiếp tăng quá cao. Nồng độ bilirubin máu cao hơn mức chiếu đèn (15 - 20 mg/dl). Hoặc nồng độ bilirubin máu cao hơn mức thay máu (20 - 25 mg/dl). - Có các triệu chứng thần kinh tại thời điểm bilirubin tăng cao: Tăng trương lực cơ, khóc thét, xoắn vặn chuyển động mắt bất thường. - Yếu tố nguy cơ thời kỳ sơ sinh: Thời gian, sinh non, nhiễm trùng huyết, toan máu, bất đồng nhóm máu mẹ con...
Khám hiện tại	<ul style="list-style-type: none"> Tăng trương lực cơ từng cơn, múa vờn Giảm hoặc mất thính lực Bất thường chuyển động của mắt Thiếu sản men răng (răng sữa)
Xét nghiệm	<ul style="list-style-type: none"> Đo phản ứng thính giác thân não: Không hoặc đáp ứng bất thường MRI sọ não: Bất thường nhân xám vùng dưới đồi, cầu nhạt (tăng sáng ở T1W sớm và T2W sau).

- Đo các phản ứng thính giác thân não hay phản hồi âm thanh (Brainstem Auditory Evoked Response - BAER): Ghi lại các hoạt động điện của vùng thính giác thân não thông qua các điện cực đặt trên da đầu, có 5 loại sóng được đánh số La mã: Sóng I: Được tạo ra bởi phần ngoại biên của dây thần kinh sọ VIII. Sóng II: Được tạo ra bởi phần trung tâm của dây thần kinh sọ VIII. Sóng III: Được tạo ra bởi các hạt nhân ốc tai. Sóng IV: Được tạo bởi sợi cảm giác trong thân não. Sóng V: Được tạo bởi sợi cảm giác trong thân não bên. Máy đo gồm hai bộ phận, một phát ra âm thanh theo nhiều tần số khác nhau và một máy thu âm cực nhạy. Thường đo vào thời điểm sau 1 tháng tuổi, trước 1 tháng tuổi tổn thương đo được thường chưa rõ rệt và phải đo nhiều lần, thuốc được

sử dụng khi đo là Triclofos 20 mg/kg đường uống, hệ thống điện cực 10-20 vị trí, vận tốc quét 10m/s, mỗi tai cường độ âm thanh là 90 dB, đánh giá dựa trên độ trễ của các sóng bất thường hoặc không đáp ứng [36]. Nghiên cứu của Suad F cho thấy 7/10 trường hợp vàng da nhân luôn quan sát thấy bất thường liên quan đến ngưỡng ở tất cả các sóng, thường gặp kéo dài thời hạn độ trễ ở sóng I, bất thường cao điểm độ trễ của sóng I, III và V, nói chung là ảnh hưởng thính giác cả vùng ngoại vi và thân não [37].

- Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não: Bilirubin gián tiếp có ái tính với các nhân xám trung ương như vùng cầu nhạt (Pallidus globus) thuộc thể vân, các nhân vùng dưới đồi, đồi thị, thính giác thân não, tiền đình, hồi hải mã, tiểu não và các nhân dây thần kinh sọ não (đặc biệt là III, IV và V) ở vùng thân não, cơ chế vì sao bilirubin gây tổn thương có ái tính với các vùng nói trên hiện nay còn chưa rõ ràng, có thể do các vùng nhân xám trên có chứa nhiều các sợi trục tế bào thần kinh giàu myelin (myelin lại có thành phần lipid là chủ yếu, dưới dạng glycolipid chiếm tới 70 đến 85%, có tác dụng cách điện của các ion giữa các sợi trục) [1],[38]. Bilirubin bám dính và thay đổi cấu trúc màng tế bào, gây rối loạn chức năng ty lạp thể và lưới nội chất, làm hoại tử và chết tế bào, đặc biệt là các tế bào thần kinh đệm [39]. Hình ảnh MRI sọ não ở giai đoạn tổn thương cấp tính thấy tăng tín hiệu trên xung T1W, giai đoạn tổn thương mạn tính thấy tăng tín hiệu trên xung T2W và FLAIR ở các vùng có lắng đọng bilirubin. Tổn thương thường có tính chất đối xứng hai bên và không thay đổi thể tích. Cần phân biệt với tổn thương não do thiếu oxy - thiếu máu cục bộ, hạ đường huyết, nhiễm độc CO, các bệnh rối loạn chuyển hóa [38]. Một số trường hợp tổn thương ở khu vực lớn hơn như đồi thị, vỏ não, quanh não chất trắng cần xem xét có thể có các nguyên nhân khác kèm theo như thiếu oxy não, nhiễm trùng dị tật hệ thần kinh trung ương, trường hợp này gọi là vàng da nhân cộng với hội chứng “kernicterus-plus syndrome”.

- Các xét nghiệm thăm dò như điện não đồ, siêu âm và chụp cắt lớp vi tính sọ não còn có giá trị chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân khác.

1.4.2.2. Phân loại vàng da nhân

- Vàng da nhân kinh điển (Classical kernicterus): Vàng da nhân kinh điển hay bệnh não do bilirubin mạn tính là một hội chứng lâm sàng với 4 biểu hiện: Rối loạn vận động, các cơn tăng trương lực cơ và múa vờn. Giảm hoặc mất thính giác. Khiếm khuyết về vận động của mắt, đặc biệt là nhìn ngược hướng lên trên. Chứng loạn sản men răng màu vàng xanh [40].

- Vàng da nhân kín đáo hay rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin: Trường hợp này có biểu hiện bất thường về thần kinh nhẹ mà không có các biểu hiện đầy đủ các triệu chứng kinh điển của vàng da nhân, biểu hiện lâm sàng chỉ thấy có rối loạn chức năng thần kinh như thính giác, vận động mắt, tăng trương lực cơ ngoại tháp thoáng qua, hay giảm trương lực cơ, mất khả năng điều hòa, mất ngôn ngữ... Cần phân biệt với các nguyên nhân khác không do bilirubin hoặc khuyết tật thần kinh bẩm sinh.

- Phân loại vàng da nhân theo mức độ: Bao gồm 3 mức độ là nặng, vừa và nhẹ, dựa vào tổn thương thính giác và di chứng vận động.

- Phân loại vàng da nhân theo khu vực tổn thương: Nhiều khu vực thần kinh trung ương bị tổn thương bởi bilirubin, nhưng có những vùng bị ảnh hưởng chiếm ưu thế và biểu hiện chủ yếu trên lâm sàng, trong khi các vùng khác ít bị ảnh hưởng, do đó một số tác giả đã đưa ra phân loại theo khu vực tổn thương nên đã được chia làm 4 nhóm sau: Vàng da nhân kinh điển gồm bốn nhóm triệu chứng đầy đủ như đã mô tả ở trên, vàng da nhân tinh tế chỉ biểu hiện một số triệu chứng về thần kinh thoáng qua, vàng da nhân với tổn thương vận động chủ yếu và vàng da nhân với tổn thương thính giác chiếm ưu thế.

+ Vàng da nhân với tổn thương vận động chủ yếu (Motor-predominant kernicterus): Trường hợp này tổn thương chủ yếu là rối loạn trương lực cơ

múa vờn, các biểu hiện khác nhẹ hoặc thoáng qua, liên quan đến tổn thương có chọn lọc vùng cầu nhạt, các nhân dưới đồi và tiểu não đặc biệt là tế bào Purkinje.

+ Vàng da nhân với tổn thương thính giác chiếm ưu thế (Auditory-predominant kernicterus): Trường hợp này tổn thương chủ yếu là mất thính giác hay điếc, các triệu chứng khác nhẹ hoặc thoáng qua. Cần phân biệt với dị tật thính giác bẩm sinh.

Bảng 1.3: Phân loại vàng da nhân theo vị trí tổn thương chủ yếu [35]

Phân loại	Biểu hiện
Vàng da nhân kinh điển	Rối loạn vận động cơ bất thường không kiểm soát, các cơn tăng trương lực cơ và múa vờn. Giảm hoặc mất thính giác. Khiếm khuyết về vận động của mắt, đặc biệt là nhìn ngược hướng lên trên. Chứng loạn sản men răng màu vàng xanh.
Vàng da nhân tinh tế hay rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin	Khuyết tật phát triển thần kinh nhẹ mà không xuất hiện các biểu hiện lâm sàng kinh điển của vàng da nhân.
Vàng da nhân với tổn thương vận động chủ yếu	Rối loạn trương lực cơ múa vờn, các biểu hiện khác nhẹ hoặc thoáng qua.
Vàng da nhân với tổn thương thính giác chiếm ưu thế	Mất thính giác hay điếc, các triệu chứng khác nhẹ hoặc thoáng qua.

1.4.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán di chứng vàng da nhân 3 tháng đến 18 tháng tuổi

Theo các tác giả chẩn đoán di chứng vàng da nhân ở trẻ từ 3 tháng đến 18 tháng tuổi dựa vào bất thường tăng trương lực cơ, múa vờn, đo đáp ứng thính lực và chụp MRI sọ não trên trẻ có tiền sử tăng nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu nặng, nhóm tuổi từ 9 tháng đến 18 tháng thêm hai triệu chứng là bất thường

về sự nhìn của mắt theo chiều dọc hướng lên trên và thiếu sản men răng màu vàng xanh.

Bảng 1.4: Khuyến nghị chẩn đoán di chứng vàng da nhân khi 3 tháng tuổi [35]

Vàng da nhân 3 tháng tuổi	(*)Tăng trương lực cơ cơ và bilirubin > 20 mg/dl	Đo thính giác bất thường	Chụp MRI sọ não bất thường
Chắc chắn	+	+	+
Có thể xảy ra nếu có 2 trong 3 và trong đó có 1 là (*)	+	+	-
	+	-	+
Chưa loại trừ	Có bất kỳ 1 bất thường nào trong 3 bất thường trên		

Bảng 1.5: Chẩn đoán di chứng vàng da nhân khi trẻ 9 đến 18 tháng tuổi [35]

Vàng da nhân 9-18 tháng	Chẩn đoán khi 3 tháng	Rối loạn trương lực cơ	Bất thường nhìn ngược	Thiếu sản men răng
Chắc chắn	Có thể xảy ra	Bất thường	Bất thường	Bất thường
Có thể xảy ra	Chưa loại trừ	Bất thường 2 trong 3		
Chưa loại trừ	Không	Bất thường 1 trong 3		

1.4.3. Điều trị di chứng vàng da nhân

Điều trị di chứng vàng da nhân bao gồm: Vật lý trị liệu các di chứng thần kinh, thính học liệu pháp, sử dụng thuốc và khắc phục tình trạng rối loạn giác ngủ. Mặt khác, nuôi dưỡng và chăm sóc trẻ di chứng gặp nhiều khó khăn, khắc phục tình trạng trào ngược dạ dày thực quản, tuy nhiên những trường hợp nặng thì hiệu quả không cao. Ngày nay với phương pháp điều trị mới làm

giảm sự rối loạn trương lực cơ của thuốc Botulinum bằng máy bơm Baclofen và điều trị điếc bằng cấy ốc tai điện tử, hứa hẹn có triển vọng trong tương lai. Vai trò của Taurine trong việc ngăn ngừa và phục hồi tổn thương thần kinh bởi bilirubin, nghiên cứu của Ye HB trên thực nghiệm cho thấy Taurine có vai trò bảo vệ và phục hồi tế bào thần kinh bằng cách duy trì sự cân bằng canxi trong tế bào, sự toàn vẹn của màng tế bào và chức năng của ty lạp thể [41].

1.4.3.1. Điều trị khiếm khuyết thính giác

Trẻ em khiếm khuyết giảm hoặc mất thính giác sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng, gây gián đoạn nhận thức nghe, từ đó dẫn đến suy giảm nhận thức về ngôn ngữ lời nói. Do vậy cần được sử dụng máy trợ thính và cấy ốc tai điện tử, kết hợp với ngôn ngữ bằng tay, ngôn ngữ đọc và viết đã mang lại nhiều kết quả khả quan, cần được thực hiện sớm. Cấy ốc tai là một thiết bị phẫu thuật cấy ghép giúp khắc phục vấn đề ở tai trong hoặc ốc tai, thiết bị cấy ghép bao gồm các điện cực hoạt động như tế bào tóc được đặt vào ốc tai kích thích các dây thần kinh thính giác gửi các tín hiệu đến não, xử lý âm thanh và lời nói gửi ra bộ vi xử lý, được đeo như một thiết bị tai nghe bên ngoài vành tai [42]. Nghiên cứu của Shallop JK cấy ghép ốc tai điện tử trên 5 trẻ với bệnh thần kinh thính giác, kết quả cả 5 trường hợp đều có cải tiến rõ rệt trong khả năng phát hiện âm thanh, nhận thức ngôn ngữ và kỹ năng giao tiếp [43]. Nghiên cứu của Madden C năm 2002 ở Ohio Hoa Kỳ cấy ghép ốc tai điện tử trên 18 trẻ, trong đó có 12 trẻ bệnh thần kinh thính giác do bilirubin cho thấy, có sự cải thiện về ngôn ngữ [44]. Theo các tác giả cấy ghép ốc tai nên thực hiện trước 2 tuổi, đặc biệt đối với tổn thương cả hai tai, tuy nhiên việc thực hiện trước 12 tháng còn có nhiều khó khăn vì có thể gặp nhiều rủi ro [45].

1.4.3.2. Điều trị rối loạn trương lực cơ

Phương pháp vật lý trị liệu, vận động và lời nói đã có hiệu quả nhất định, trong bệnh vàng da nhân trí tuệ ít bị ảnh hưởng, do đó việc hướng dẫn phối

hợp phần nào có hiệu quả hơn so với các nguyên nhân bại não khác. Sự kết hợp các thuốc Diazepam, Baclofen, Artane, Mephensin đã được sử dụng nhưng ít hiệu quả khi dùng thuốc. Ngày nay thuốc được khuyến khích sử dụng là Botulinum (Botox) tiêm bằng máy Intrathecal baclofen đã đem lại nhiều kết quả khả quan, thuốc tác dụng vào các synap của sợi trục thần kinh làm co thắt, giảm căng cơ và giảm rối loạn trương lực cơ [46]. Kích thích não sâu (Deep brain stimulation - DBS) bằng máy sử dụng điện cực, công nghệ này có nhiều hứa hẹn vì điều kiện tĩnh, đã thành công trong điều trị với loạn trương lực cơ di truyền, nhưng ít thành công hơn trong các trường hợp rối loạn trương lực cơ thứ cấp như vàng da nhân, tuy nhiên các tác giả đều thống nhất áp dụng điều trị, cho đến nay việc sử dụng tối ưu các vị trí của điện cực vẫn còn đang nghiên cứu [47].

1.4.3.3. Điều trị chứng thiếu sản men răng

Loạn sản và thiếu sản men răng màu vàng xanh trong vàng da nhân não, có thể gây rụng răng ở thời kỳ răng sữa và ảnh hưởng đến mọc răng ở răng vĩnh viễn sau khi thay răng tự nhiên, tuy nhiên nhiều trường hợp không ảnh hưởng đến răng vĩnh viễn sau khi thay răng, có thể sử dụng phương pháp làm sạch men răng cũ, bọc men răng mới kết hợp với chăm sóc răng miệng có thể đảm bảo các răng vĩnh viễn mọc bình thường.

1.4.3.4. Điều trị các biến chứng khác

Trường hợp trào ngược dạ dày thực quản nặng có thể phải phẫu thuật, một số trường hợp khó nuốt phải ăn qua sonde dạ dày hoặc bón bằng thìa, tăng cường công tác chăm sóc điều dưỡng, đảm bảo dinh dưỡng. Co giật cần phải điện não và có thể dùng thuốc chống động kinh. Rối loạn giấc ngủ có thể sử dụng Benzodiazepine.

1.5. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm vận động trẻ em trong hai năm đầu

Trẻ em là một cơ thể đang lớn và phát triển, quá trình này diễn ra liên tục đến khi cơ thể trưởng thành. Phát triển là một khái niệm về sinh lý, chỉ sự biệt hóa của các mô và bộ phận cơ thể, cùng với sự hoàn thiện dần chức năng của chúng. Tăng trưởng là biểu hiện sự tăng về số lượng và kích thước của từng bộ phận, gắn liền với sự tăng chiều dài, chiều cao và trọng lượng cơ thể.

1.5.1. Đánh giá sự tăng trưởng thể chất trong hai năm đầu

Biểu đồ tăng trưởng đầu tiên đã được đưa ra bởi Philibert de Montbeillard từ cuối thế kỷ XVIII, kể từ đó đánh giá sự phát triển của cơ thể trở thành một phần thiết yếu trong chăm sóc sức khỏe trẻ em. Đường cong tăng trưởng chiều cao đầu tiên được xác định bởi James Tanner năm 1962 [48]. Quần thể tham khảo tăng trưởng trẻ em được áp dụng ở Anh vào năm 1990, Tổ chức Y tế thế giới thực hiện quần thể tham khảo tăng trưởng trẻ em từ năm 1993, nghiên cứu đa trung tâm của Tổ chức Y tế thế giới thực hiện từ 1997 đến 2003. Từ tháng 4 năm 2006, Tổ chức Y tế thế giới đã công bố chuẩn tăng trưởng về chiều cao, cân nặng, vòng đầu, vòng cánh tay, chỉ số khối cơ thể của trẻ em từ lúc sinh đến tròn 5 tuổi. Trong đó thiết kế nghiên cứu dọc được thực hiện liên tục 21 lần đo đối với trẻ từ 0 đến 24 tháng. Các số liệu thu thập được từ các nghiên cứu đa trung tâm của WHO cho thấy, trẻ sinh ra đủ tháng ở tất cả các nước, không phân biệt chủng tộc và địa dư, nếu được nuôi bằng sữa mẹ, được bổ sung thức ăn đầy đủ, được chăm sóc trong môi trường tối ưu, đều đạt mức độ tăng trưởng tương đương nhau [49].

Việt Nam đã có nhiều công trình nghiên cứu về tăng trưởng, nhưng gần đây lần đầu tiên có chuẩn tăng trưởng cho trẻ em, năm 2003 Bộ Y tế đã xuất bản cuốn “Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - thế kỷ XX” với các số liệu thu thập từ dự án “Điều tra cơ bản một số chỉ tiêu sinh học người Việt Nam bình thường ở thập kỷ 90” [50]. Năm 2004 Nguyễn Thị Yên

nghiên cứu sự tăng trưởng của trẻ em từ 0 đến 5 tuổi và một số yếu tố ảnh hưởng [51]. Năm 2009 Nguyễn Văn Thắng nghiên cứu ảnh hưởng của tổn thương não do thiếu oxy ở trẻ sơ sinh đẻ ngạt đến sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ em từ sơ sinh đến 2 tuổi [52].

** Các chỉ số tăng trưởng*

Tăng trưởng là sự tăng khối lượng cơ thể về các đại lượng, có thể đo lường được bằng kỹ thuật nhân trắc. Các số đo không hạn chế mà tùy thuộc vào mục đích nghiên cứu và theo lứa tuổi. Đối với trẻ từ sơ sinh đến hai tuổi, các tác giả thường sử dụng chỉ tiêu nhân trắc sau: Chiều cao, cân nặng, chu vi các vòng đầu, ngực, chi..., tỷ lệ giữa các phần cơ thể, tốc độ tăng trưởng về chiều cao và cân nặng theo tuổi.

** Các chỉ số đánh giá tăng trưởng*

- Cân nặng: Là số đo theo dõi và đánh giá về mặt thể lực, dinh dưỡng, sự tăng trưởng. Là kích thước tổng hợp cơ bản có tính phổ cập, đơn giản dễ thực hiện. Cân nặng của một cá thể cho biết khối lượng hay trọng lượng của cá thể đó, cân nặng nhiều lần trong một thời gian cho biết mức độ tăng cân, ở trẻ em dưới hai tuổi cho biết mức độ tăng trưởng, độ lớn của toàn bộ cơ thể, phần nào nói lên tình trạng thể lực, dinh dưỡng của trẻ. Cân nặng dễ thay đổi khi mất nước cấp, phù hoặc dinh dưỡng kém.

- Chiều cao: Là số đo cho biết chiều dài của toàn bộ cơ thể, là một trong những số đo cơ bản về nhân trắc, chiều cao của trẻ khi tròn hai tuổi có thể dự đoán được chiều cao khi trưởng thành. Khác với cân nặng, chiều cao ít bị thay đổi bởi các bệnh lý cấp tính, nhưng bệnh lý mạn tính gây thiếu dinh dưỡng kéo dài, sẽ làm chậm phát triển chiều cao.

- Các chỉ số khác: Vòng đầu, vòng ngực, vòng giữa cánh tay...

** Chỉ số đánh giá thể lực và dinh dưỡng*

Để đánh giá thể lực của một cơ thể, thường dùng phương pháp tính các chỉ số, dựa trên các chỉ tiêu đo được trong nhân trắc như: Chỉ số BMI (Body mass Index), chỉ số Bongrad, chỉ số Pignet, tuy nhiên các chỉ số này áp dụng chủ yếu đối với trẻ lớn và người trưởng thành. Đối với trẻ dưới hai tuổi, các chỉ số thường hay được sử dụng là:

- Chỉ số cân nặng theo tuổi: Là chỉ số so sánh cân nặng của một trẻ với cân nặng chuẩn theo tuổi. Chỉ số này được áp dụng phổ biến nhất và dễ thực hiện, thường dùng để phân loại mức độ suy dinh dưỡng và theo dõi trên biểu đồ tăng trưởng. Cân nặng theo tuổi thấp khi ở ngưỡng $\leq 90\%$ so với quần thể tham khảo NCHS (National Center of Health Statistic).

- Chiều cao theo tuổi: Là chỉ số so sánh chiều cao của một trẻ với chiều cao chuẩn theo tuổi. Chiều cao theo tuổi thấp phản ánh tình trạng thiếu dinh dưỡng kéo dài làm trẻ bị còi cọc. Chiều cao theo tuổi thấp ở - 2SD và - 3SD so với quần thể tham khảo và chuẩn tăng trưởng trẻ em của WHO.

- Cân nặng theo chiều cao: So sánh cân nặng theo chiều cao của một trẻ với chuẩn, thấp khi tình trạng dinh dưỡng thiếu trong thời gian gần làm trẻ gầy còm. Thừa cân khi chỉ số này trên 2SD so với chuẩn tăng trưởng trẻ em của WHO.

1.5.2. Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong hai năm đầu

Đánh giá các biểu hiện của sự phát triển tâm thần - vận động một cách có phương pháp và hệ thống, đặc biệt dựa trên các mốc phát triển mong đợi đạt được ở các mốc lứa tuổi, sẽ giúp xác định trẻ có phát triển bình thường không, từ đó phát hiện sớm các dấu hiệu trì hoãn hoặc chậm phát triển của trẻ, nhằm có biện pháp hỗ trợ can thiệp sớm. Có nhiều test khác nhau để đánh giá sự phát triển, tùy thuộc từng lĩnh vực và lứa tuổi dưới nhiều góc độ khác nhau. Đối với trẻ nhỏ, test Denver và thang đo của Bayley thường được sử dụng.

1.5.2.1. Trắc nghiệm đánh giá sự phát triển Denver (test Denver) [53],

Test Denver I viết tắt là DDST (Denver Developmental Screening Test), được xuất bản đầu tiên vào năm 1967 tại Hoa Kỳ bởi các tác giả W.K. Frankenburg, J.B. Dodds và A.W. Fandal, được khuyến khích sử dụng và tiêu chuẩn hóa trên 20 nước, đã được sử dụng rộng rãi cho hơn 50 triệu trẻ em trên toàn thế giới. Năm 1990, test đã được bổ sung, hoàn thiện hơn và đổi thành test Denver II. Mục đích là đánh giá sự phát triển tâm thần và vận động của trẻ từ 0 đến 6 tuổi, xác nhận và theo dõi một quá trình phát triển bình thường, phát hiện sớm các trạng thái chậm phát triển và đặc điểm chậm phát triển. Chủ yếu là vận dụng các tiêu chuẩn bình thường đã biết, sắp xếp các tiêu chuẩn đó vào một hệ thống chung để dễ tiến hành, dễ nhận định, dễ đánh giá và tiện làm đi làm lại nhiều lần trên cùng một đối tượng. Test Denver II gồm 125 mẫu tiết mục (item) sắp xếp theo trình tự lứa tuổi, mà trẻ có thể thực hiện được, phân chia theo 4 khu vực để dễ theo dõi từng loại chức năng gồm: Vận động thô sơ, ngôn ngữ, vận động tinh tế và cá nhân - xã hội.

1.5.2.2. Thang đo của Bayley

Do Nancy Bayley xây dựng từ năm 1969, đánh giá sự phát triển của trẻ từ 1 tháng đến 42 tháng tuổi, bao gồm các đánh giá về tâm thần, vận động và hành vi, cho phép đánh giá và can thiệp sớm chậm phát triển ở những trẻ đẻ non, cân nặng thấp, bệnh lý về gen hoặc bẩm sinh...đồng thời theo dõi quá trình phát triển theo thời gian [54].

1.6. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

1.6.1. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương não do bilirubin.

- *Nồng độ bilirubin gián tiếp:* Khi nồng độ bilirubin gián tiếp tăng cao trong máu, cơ thể của trẻ sơ sinh không chuyển hóa kịp thành bilirubin kết hợp, bilirubin gián tiếp sẽ thoát mạch vào tổ chức ngoại mạch và bilirubin axit

sẽ kết tủa trong màng phospholipid của tế bào, đặc biệt là tế bào não. Nghiên cứu của Daood MJ và cộng sự cho rằng với nồng độ bilirubin 35 mg/100 ml thì nguy cơ tổn thương não là 95%, đặc biệt là các trường hợp có thêm yếu tố nguy cơ [55]. Trẻ sơ sinh không có yếu tố nguy cơ, thì khả năng chịu đựng nguy cơ nhiễm độc thần kinh của bilirubin cao hơn trẻ có nguy cơ, các nguy cơ như: Nhiễm trùng máu, bất đồng nhóm máu, thiếu máu, albumin thấp. Trẻ đẻ non, tổ chức não chứa nhiều nước, hồi não chưa hình thành, chưa hình thành rõ các đường rãnh, nếp nhăn, vỏ não chưa hoạt động, phản xạ sơ sinh yếu hoặc chưa có, hàng rào máu não dễ bị tổn thương [56]. Khả năng gây tổn thương não của bilirubin, phụ thuộc vào nồng độ bilirubin trên các yếu tố nguy cơ với tế bào thần kinh và thời gian tiếp xúc, bilirubin gián tiếp có ái tính đặc biệt với màng tế bào giàu myelin, làm cho tế bào thần kinh trở thành mục tiêu chính bị tổn thương, mặt khác bilirubin còn nhạy cảm với các tế bào hình sao, tiểu thần kinh đệm, tế bào nội mô vi mạch máu não của hàng rào máu não, tế bào nội mô đám rối màng mạch giữa máu và dịch não tủy, tạo điều kiện thuận lợi cho bilirubin xâm nhập vào não [1],[57].

- *Do nồng độ albumin máu giảm*: Nồng độ bilirubin gián tiếp có tương quan tỷ lệ nghịch với nồng độ albumin trong máu. Mối tương quan này được biểu thị bằng công thức (theo Brodersen) [58]: $b = B/p + 1/k$

Trong đó: *b*: Nồng độ bilirubin gián tiếp, *B*: Nồng độ bilirubin ở dạng liên kết với albumin, *p*: Nồng độ albumin dự trữ, *k*: Là một hằng số.

Khả năng gắn của albumin phụ thuộc vào các yếu tố: Khả năng gắn kết của albumin với bilirubin không ổn định, sự có mặt của các chất cạnh tranh gắn với albumin trong máu và nồng độ albumin máu. So với người lớn, lượng albumin dự trữ (albumin đang có điểm gắn mạnh tự do trong máu) của trẻ sơ sinh thường thấp, khoảng 115 - 230 mmol/l (so với người lớn là 535 mmol/l). Nghiên cứu của Zhuang năm 2013 ở Trung Quốc trên 967 trẻ sơ sinh vàng da

nặng được chia làm hai nhóm, nhóm không có tổn thương não (799 trẻ) và nhóm có tổn thương não (168 trẻ) cho thấy nhóm không có tổn thương não tỷ lệ B/A nhỏ hơn 1, ngược lại nhóm có tổn thương não tỷ lệ B/A lớn hơn 1 [59].

- *Do nồng độ ion H^+ và sự toan máu*: Sự tạo thành bilirubin axit, hay sự gắn của bilirubin với ion H^+ phụ thuộc tình trạng toan máu (pH máu thấp). Theo Brodersen, chỉ số độc của bilirubin (Index Bilirubin Toxicity - IBT):

$$I = \log B/P - 2pH + 15,5$$

Trong đó: I : IBT, B : Bilirubin gián tiếp, P : Albumin dự trữ, pH : pH máu.

Khi giá trị $I > 0$: Nồng độ bilirubin đã cao hơn ngưỡng hòa tan, có xu hướng chuyển thành dạng axit lắng đọng vào tổ chức, có thể gây tổn thương não.

Khi giá trị < 0 : Nồng độ bilirubin vẫn còn thấp, dạng hòa tan và có xu hướng ngược lại, đi từ tổ chức vào lòng mạch [58].

- *Hàng rào máu não*: Lớp tế bào biểu mô thành mạch máu não và tổ chức liên kết. Ở trẻ sơ sinh hệ thống mao mạch ở não phát triển mạnh, cấu tạo thành mạch máu mỏng, sức bền thành mạch yếu. Khi nồng độ bilirubin tăng cao dễ xâm nhập vào não do khả năng gắn vào lớp phospholipid của màng tế bào, mặt khác hàng rào máu não trẻ sơ sinh dễ bị tổn thương bởi tình trạng nhiễm khuẩn, thiếu oxy, nhiễm toan... do đó với nồng độ bilirubin thấp hơn vẫn có thể xâm nhập vào não [55].

- *Tăng sự nhạy cảm tế bào não đối với độc tính của bilirubin*: Theo cơ chế bệnh sinh, trong điều kiện bình thường quá trình bilirubin gây tổn thương tế bào não đạt đỉnh cao sau 8 giờ tiếp xúc và kết thúc sau 24 giờ, đặc biệt trong điều kiện thuận lợi như hàng rào máu não và tế bào não đang bị tổn thương bởi các nguyên nhân khác như thiếu oxy, toan máu...thì có thể tổn thương nhanh hơn [60].

- *Một số yếu tố khác* [2]:

+ Ngày tuổi: Vàng da sơ sinh được phát hiện sớm thì sẽ được can thiệp điều trị sớm, ngay từ khi nồng độ bilirubin còn ở ngưỡng thấp, khi đó có thể chỉ cần điều trị bằng chiếu đèn đã có hiệu quả, tránh phải thay máu.

+ Tuổi thai: Các nghiên cứu cho thấy, trẻ đẻ non có nhiều nguy cơ vàng da hơn trẻ đẻ đủ tháng, mặt khác trẻ đẻ non được nuôi dưỡng và chăm sóc tại bệnh viện, do đó vàng da được phát hiện và chiếu đèn sớm, tránh phải thay máu [61].

+ Thiếu enzym: Đặc biệt có tỷ lệ cao vàng da sơ sinh ở trẻ thiếu enzym G6PD, do đó cần có chương trình sàng lọc sơ sinh vàng da trên trẻ thiếu enzym G6PD và cần có kết quả sớm để theo dõi vàng da.

+ Bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO, Rh: Cần xét nghiệm nhóm máu mẹ và con tất cả các trường hợp vàng da sơ sinh, đặc biệt là vàng da xuất hiện sớm, để có thái độ xử trí đúng.

+ Can thiệp điều trị: Thực hiện chiếu đèn ngay khi có chỉ định, chiếu đèn có hiệu quả, phát hiện sớm các trường hợp chiếu đèn không hiệu quả để kịp thời thay máu. Thay máu được thực hiện ngay khi có chỉ định, giảm thiểu các thủ tục thay máu. Kết hợp các điều trị hỗ trợ khác, giúp làm giảm hoặc không tăng thêm nguy cơ tăng bilirubin máu [62].

1.6.2. Ảnh hưởng của tổn thương não do bilirubin, đối với sự tăng trưởng thể chất, sự phát triển tâm thần và vận động của trẻ.

1.6.2.1. Rối loạn phát triển vận động:

Rối loạn phát triển vận động là biểu hiện nặng của di chứng vàng da nhân, thường biểu hiện rõ dần trong những năm đầu sau sinh, có thể kết hợp với chậm phát triển trí tuệ, nhiều trường hợp trẻ không biểu hiện một hội chứng vàng da nhân đầy đủ, khi vài tuổi trẻ mới có biểu hiện rối loạn nhận thức, vận động và cảm nhận, hoặc có trẻ biểu hiện rối loạn tự kỷ tăng động giảm chú

ý. Nhận thức được phát triển cùng với hệ vận động và khả năng tư duy, khả năng kiểm soát tạo ra hành động, để giải quyết vấn đề đã được nhận thức, như là một sự phản ánh và thể hiện sự hiểu biết, cảm nhận của bản thân. Đôi khi sự khiếm khuyết chỉ biểu hiện là giảm tập trung, giảm chú ý, ảnh hưởng đến sinh hoạt và học tập, chậm nhận thức dễ nhầm với bệnh tự kỷ.

Hoạt động của não liên quan đến cầu nhện và hạt nhân dưới đồi, có 5 con đường song song kết nối vỏ não, các hạt nhân dưới vỏ và cầu não, cung cấp và phản hồi các thông tin liên quan đến vận động, cảm giác và nhận thức. Do đó, khi cầu nhện và các hạt nhân dưới vỏ bị tổn thương bởi độc tính của bilirubin sẽ ảnh hưởng không chỉ vận động, mà cả nhận thức, trí nhớ, tư duy và hành vi của trẻ. Tiểu não liên quan với vỏ não thông qua đồi thị và các hạt nhân dưới đồi, tiểu não cũng là nơi dễ bị tổn thương bởi bilirubin. Do vậy, khi não bị tổn thương có thể dẫn đến khả năng rối loạn không chỉ vận động mà còn ảnh hưởng đến sự phát triển và khả năng nhận thức, suy giảm trí nhớ, rối loạn ngôn ngữ và thị giác [63].

1.6.2.2. Khuyết tật thính giác

Nghe kém là một trong những khuyết tật phổ biến và có những hậu quả ảnh hưởng suốt đời của trẻ, liên quan đến phát triển ngôn ngữ, nhận thức và tư duy. Khuyết tật thính giác trong vàng da nhân được xếp vào loại bệnh thần kinh thính giác (AN- auditory neuropathy) và bệnh thần kinh thính giác trong đó kích thích của thính giác thiếu xử lý đồng bộ (AD auditory dys-synchrony), các tổn thương liên quan đến các sợi thần kinh thính giác, các tế bào lông bên trong hoặc các synap thần kinh giữa các sợi trục thần kinh và thụ thể sau synap. Trẻ bị khuyết tật thính giác sẽ ảnh hưởng đến phát triển ngôn ngữ và tư duy, sự ảnh hưởng này dẫn đến khó khăn về nuôi dưỡng, giai đoạn nuôi con bằng sữa mẹ có thể ít bị ảnh hưởng, đến giai đoạn sau ăn bổ sung sẽ bị ảnh hưởng nhiều hơn, đặc biệt đối với trẻ có kèm theo rối loạn vận động [64].

1.6.2.3. Rối loạn vận động nhãn cầu và thiếu sản phát triển răng

Thường ít gặp trẻ vàng da nhân có rối loạn vận động nhãn cầu và thiếu sản phát triển răng đơn thuần, do đặc điểm tổn thương các vùng của não, mà thường kết hợp với các rối loạn nặng như đã mô tả như ở trên. Nếu các trường hợp chỉ tổn thương đơn thuần rối loạn vận động nhãn cầu và thiếu sản phát triển răng, thì ít ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động của trẻ.

1.7. Một số nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

Cho đến nay, nhiều khía cạnh về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh đã được sáng tỏ, bao gồm sự mất cân đối giữa sản xuất và đào thải bilirubin dẫn đến vàng da, mức độ nguy hiểm của vàng da nhân, cơ chế bệnh sinh gây độc tế bào não, những quan điểm mới nhất về lâm sàng, sinh lý bệnh, điều trị và dự phòng vàng da ở trẻ sơ sinh.

Trên thế giới, theo nghiên cứu của Burke ở Hoa Kỳ, giai đoạn từ 1988 đến 2005 cho thấy, tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý chiếm 15,6% trên tổng số trẻ sơ sinh, tỷ lệ vàng da nhân là 2,7 trên 100.000 trẻ, trong đó tỷ lệ vàng da nhân người Châu Á là 4,8/100.000 trẻ; da trắng là 1,9/100.000 trẻ; da đen là 2,0/100.000 trẻ và người Tây Ban Nha là 2,6 trên 100.000 trẻ [65]. Nghiên cứu của Young ở Utah Hoa Kỳ năm 2013, tỷ lệ nhập viện trở lại sau sinh do các bệnh lý khác nhau ở lứa tuổi sơ sinh chiếm 17,9 %; trong đó vàng da sơ sinh bệnh lý chiếm 35% [66]. Xu hướng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da nặng phải thay máu và di chứng chiếm tỷ lệ cao, như nghiên cứu của Zhonghua ở Trung Quốc năm 2012, trên 348 trường hợp trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin, trong đó chủ yếu là trẻ sơ sinh đủ tháng chiếm 83,6% (291 trẻ), tỷ lệ thay máu là 37,6%, tuổi nhập viện trung bình là $7,3 \pm 5,4$ ngày, tỷ lệ tử vong của bệnh não cấp là 10,3% (36 trẻ) [8]. Nghiên cứu của Maimburg RD ở Đan

Mạch trong vòng 10 năm, cho thấy có sự liên quan của vàng da tăng bilirubin gián tiếp sơ sinh với các rối loạn phát triển tâm lý và tự kỷ sau này [67].

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Ngô Minh Xuân tại bệnh viện Từ Dũ năm 1999 trong 41 trường hợp vàng da sơ sinh nặng phải thay máu, sơ sinh đủ tháng chiếm 95,2%, theo tác giả các trường hợp non tháng được nhập viện ngay sau sinh nên vàng da được điều trị sớm hơn do đó tỷ lệ phải thay máu thấp, có 92,7% số trẻ thay máu đã ra viện sau khi sinh không được theo dõi về vàng da [68]. Nghiên cứu của Trần Liên Anh năm 2002 tại bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy, thay máu chiếm 28,8% số trẻ sơ sinh vàng da, trong đó sơ sinh đủ tháng là 49%, biểu hiện tổn thương thần kinh tại thời điểm thay máu là 61,2%, theo dõi sau 9 tháng bằng test Denver tỷ lệ chậm phát triển là 25% [9]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 tại bệnh viện Nhi Đồng 1, thay máu vàng da sơ sinh 87 trường hợp, trong đó sơ sinh đủ tháng chiếm 58,6%; có 69% đã ra viện sau sinh và có 80,9% đã có biểu hiện tổn thương não cấp khi nhập viện [69]. Như vậy, các nghiên cứu trên thế giới ở các nước phát triển, đang phát triển và Việt Nam, tỷ lệ thay máu vàng da tăng bilirubin gián tiếp và di chứng vàng da nhân vẫn còn gặp nhiều ở trẻ sơ sinh đủ tháng, nghiên cứu đánh giá lâu dài trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu còn rất ít, nguy cơ bại não do vàng da vẫn có thể tiếp tục xảy ra mặc dù thuộc nhóm nguyên nhân phòng tránh được.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bao gồm các bệnh nhân sơ sinh, với các đặc điểm sau:

- Mắc bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu.
- Trẻ sơ sinh đủ tháng, có tuổi thai từ 37 tuần đến 42 tuần, cân nặng khi sinh ≥ 2500 gram.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chỉ lựa chọn trong số bệnh nhân nói trên, được can thiệp điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp có thay máu tại khoa Sơ sinh, bệnh viện Nhi Trung ương.
- Chỉ định thay máu khi nồng độ bilirubin máu tăng theo khuyến cáo của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004 (phụ lục 2).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Trong quá trình nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân sau:

- Loại trừ bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh khác trong quá trình nghiên cứu theo dõi: Xuất huyết não, viêm màng não ...
- Loại trừ các bệnh nhân không được theo dõi khám đánh giá đầy đủ theo quy trình nghiên cứu đến 24 tháng tuổi.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu thực hiện từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 5 năm 2014.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu đối với mục tiêu một là nghiên cứu mô tả: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu. Đối với mục tiêu hai và ba: Nghiên cứu thuần tập tiến cứu đánh giá sự phát triển

thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu, phân tích các yếu tố liên quan đến sự phát triển của trẻ, từ khi nhập viện điều trị cho đến khi trẻ được ít nhất 24 tháng tuổi.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Để tính cỡ mẫu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể.

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu.

α : Là mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (tương ứng với độ tin cậy 95%).

$Z(1-\alpha/2)$: Tra giá trị bảng, tương ứng với các giá trị của $\alpha = 0,05$.

Kết quả là: $Z(1-\alpha/2) = 1,96$.

p: Tỷ lệ vàng da nhân ở các nước phát triển trên thế giới rất thấp (1/40.000 đến 1/100.000 số trẻ sơ sinh sống), các nước đang phát triển chưa có con số thống kê. Theo nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2007, tỷ lệ bệnh nhân di chứng vàng da nhân trên tổng số sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nhập viện điều trị là 4,7% [4]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn 5% (0,05).

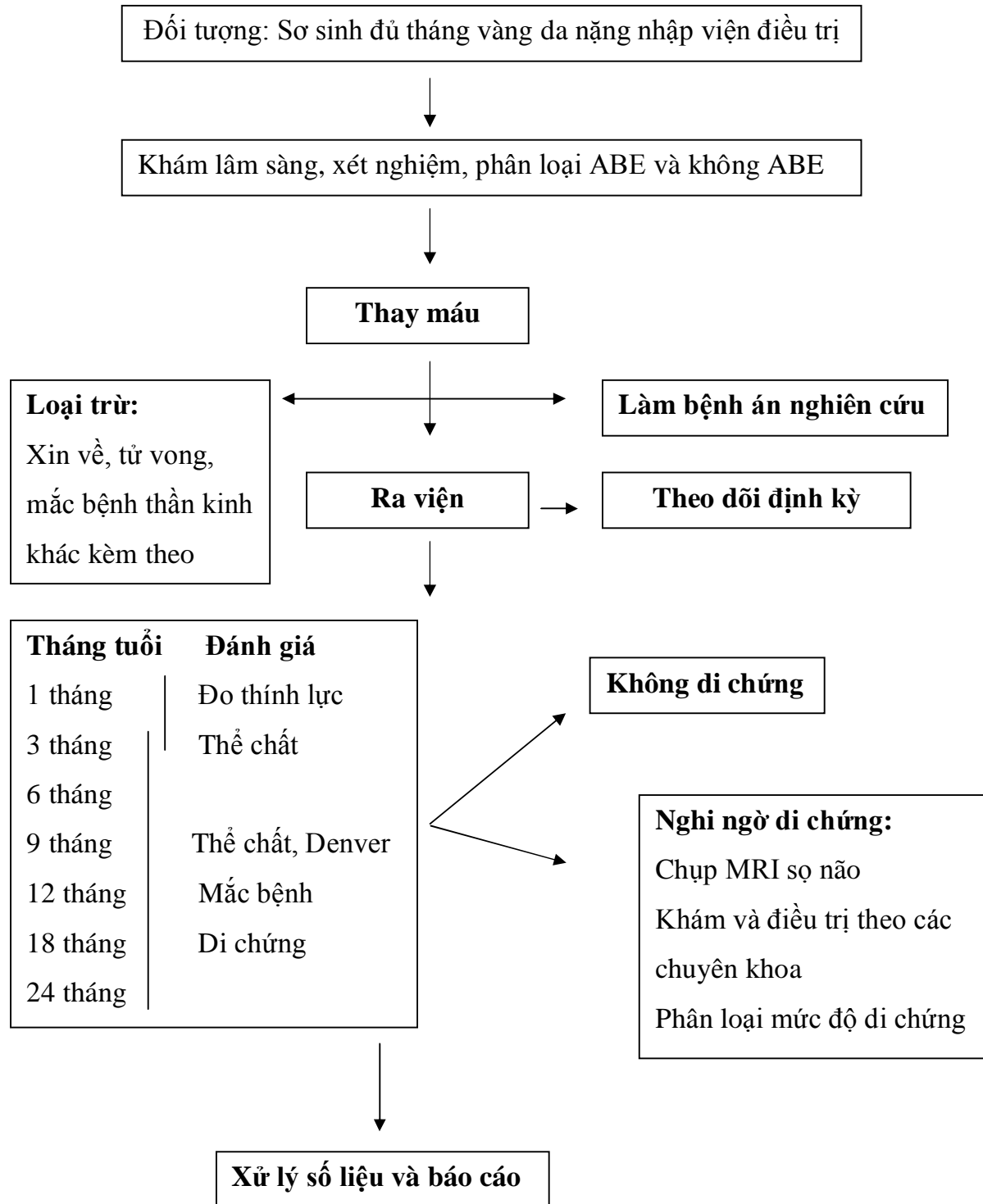
Δ : Độ chênh lệch mong muốn là: $\pm 5\%$ (0,05).

Áp dụng công thức trên thu được kết quả như sau: 73 bệnh nhân

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\Delta^2} = 1,96^2 \frac{0,05 \times 0,95}{0,05^2} = 73$$

Do thực hiện nghiên cứu theo dõi dọc, thời gian theo dõi kéo dài, ít nhất đến 24 tháng, nên chúng tôi dự kiến lựa chọn 146 bệnh nhân (gấp đôi cỡ mẫu).

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1: Tóm tắt quá trình nghiên cứu

2.3.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo kỹ thuật chọn mẫu có chủ đích, trong đó khung mẫu là tất cả bệnh nhân sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp vào bệnh viện điều trị phải thay máu, chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn từ lúc bắt đầu nghiên cứu đến khi đủ số lượng.

2.3.4. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin:

- Bệnh án nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu, đều có chung một mẫu bệnh án thống nhất để nghiên cứu bệnh án (phụ lục 1).

- Bệnh nhân được khám lâm sàng tỉ mỉ, toàn diện, được làm xét nghiệm, được điều trị và chăm sóc theo phác đồ điều trị. Sau khi ra viện, tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi đến khi được ít nhất 24 tháng tuổi (trong năm đầu bệnh nhân được khám và theo dõi khi được 1, 3, 6, 9, 12 tháng tuổi, năm thứ hai được khám và theo dõi khi được 18 và 24 tháng tuổi), nhằm phát hiện sớm các biểu hiện của di chứng vàng da nhân, theo dõi đánh giá sự tăng trưởng thể chất, sự phát triển về tâm thần và vận động. Trong vòng 3 tháng đầu tất cả các bệnh nhân đều được đo thính lực ít nhất một lần. Trong quá trình theo dõi, những trẻ nghi ngờ có biểu hiện di chứng vàng da nhân đều được chụp MRI sọ não. Các bệnh nhân có biểu hiện di chứng đều được khám và điều trị theo chuyên khoa thần kinh, phục hồi chức năng, tâm bệnh và các chuyên khoa khác tùy từng trường hợp. Trong mỗi lần khám theo dõi, các bệnh nhân đều được đo các chỉ tiêu về nhân trắc như đo cân nặng, chiều cao và làm test Denver, khám và điều trị theo các chuyên khoa tùy từng trường hợp.

- Phỏng vấn các bà mẹ, hoặc người nhà chăm sóc trẻ về tiền sử, bệnh sử.

2.3.4.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng vàng da tăng bilirubin gián tiếp và bệnh não cấp:

- *Mô tả đặc điểm lâm sàng vàng da tăng bilirubin gián tiếp và bệnh não cấp:*
 - Tuổi thai: Xác định tuổi thai theo ngày đầu của kỳ kinh cuối cùng của mẹ, khám lâm sàng theo bảng đánh giá tuổi thai (phụ lục 3).
 - Cân nặng khi sinh và cân nặng khi nhập viện (gram).
 - Tuổi nhập viện (ngày).
 - Giới tính (nam, nữ).
 - Con thứ: Phỏng vấn mẹ để biết trẻ là con thứ mấy.
 - Nơi sinh: Phỏng vấn mẹ để biết nơi sinh, giấy chứng sinh.
 - Thời gian chuyển dạ (giờ): Thời gian từ khi bắt đầu đau bụng, ra huyết âm đạo đến khi sinh.
 - Thời gian vỡ ối (giờ): Thời gian từ khi bắt đầu vỡ ối (bám ối) đến khi sinh.
 - Ngạt sau sinh: Hỏi tiền sử sau sinh, trẻ có tím tái, không khóc hoặc khóc yếu phải cấp cứu và thở oxy.
 - Cách sinh: Hỏi tiền sử có phải can thiệp khi sinh như mổ đẻ, hay đẻ thường.
 - Bệnh của mẹ: Phỏng vấn mẹ về tiền sử bệnh khi mang thai và khi sinh. Bao gồm bệnh nhiễm khuẩn, đái tháo đường, nhiễm độc thai nghén.
 - Đã ra viện sau sinh không được giám sát vàng da: Những trẻ sau sinh ổn định đã được ra viện về nhà, nhưng không được theo dõi về bệnh vàng da.
 - Chưa ra viện sau sinh: Trẻ sau sinh chưa ra viện, xuất hiện vàng da được phát hiện tại bệnh viện.
 - Nơi phát hiện vàng da: Tại bệnh viện bao gồm trẻ chưa ra viện sau sinh và trẻ đã ra viện sau sinh nhưng đến cơ sở y tế vì biểu hiện khác (vàng da được phát hiện bởi cán bộ y tế). Phát hiện vàng da tại nhà là trẻ đã ra viện sau sinh, vàng da được phát hiện tại nhà bởi gia đình, sau đó đưa đến cơ sở y tế.

- Tiền sử sinh con trước có vàng da: Bệnh nhân là con thứ hai trở đi, một trong những lần sinh trước có con bị vàng da.

- Tiền sử điều trị vàng da ở tuyến trước: Trước khi đến bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh vàng da của trẻ đã được điều trị ở tuyến trước bao gồm truyền dịch, chiếu đèn và sử dụng thuốc hoặc chưa điều trị gì.

- Nơi chuyển viện: Bệnh nhân được chuyển đến từ bệnh viện tuyến trước hoặc tự đến (gia đình tự đưa trẻ đến không qua cơ sở y tế tuyến trước).

- Thời gian phát hiện vàng da: Tính theo ngày nếu trên 24 giờ, theo giờ nếu dưới 24 giờ tuổi.

- Thời gian xuất hiện các triệu chứng của bệnh não cấp đến khi nhập viện (giờ).

- Thời gian vàng da đến khi chiếu đèn (giờ): Là thời gian trẻ được phát hiện vàng da đến khi được điều trị bằng chiếu đèn.

- Biểu hiện lâm sàng khi nhập viện: Bao gồm mức độ vàng da, biểu hiện lâm sàng bệnh não cấp tính do bilirubin và biểu hiện khác kèm theo.

+ Mức độ vàng da trên lâm sàng: Theo phân vùng vàng da của Kramer và mức độ tăng nhanh của vàng da.

+ Biểu hiện bệnh não cấp tính do bilirubin: Trẻ li bì, bỏ bú, tăng hoặc giảm trương lực cơ, cơn xoắn vặn toàn thân, sốt, khóc thét... Mức độ tổn thương não cấp tính được đánh giá theo bảng cho điểm tổn thương chức năng thần kinh do bilirubin (BIND - Bilirubin induced neurologic dysfunction) của Johnson và cộng sự. Điểm từ 1 đến 9, tổng điểm từ 1 đến 3 là mức độ nhẹ, từ 4 đến 6 là trung bình còn có khả năng hồi phục, từ 7 đến 9 là nặng [24]. Theo bảng 2.1 như sau:

Bảng 2.1: Đánh giá tổn thương chức năng thần kinh do bilirubin theo Johnson và cộng sự năm 1999.

Dấu hiệu lâm sàng	Điểm	ABE*
<i>Tinh thần</i>		
Li bì, bú kém không thường xuyên	1	Nhẹ
Li bì, bú kém thường xuyên, và hoặc kích thích	2	Vừa
Hôn mê, bỏ bú	3	Nặng
<i>Trương lực cơ</i>		
Giảm trương lực cơ	1	Nhẹ
Tăng trương lực cơ từng cơn	2	Vừa
Tăng trương lực cơ liên tục và xoắn vặn	3	Nặng
<i>Tiếng khóc</i>		
Khóc thét cơn	1	Nhẹ
Khóc thét liên tục	2	Vừa
Không khóc được	3	Nặng

ABE* : Acute bilirubin encephalopathy (bệnh não cấp do bilirubin).

+ Các biểu hiện khác:

Sốt: Được xác định khi đo bằng nhiệt kế thủy ngân, chính xác đến 0,1⁰c, sốt khi nhiệt độ $\geq 37^05$ c.

Suy hô hấp: Đánh giá mức độ suy hô hấp theo chỉ số Silverman, kết hợp với tình trạng tím tái, đếm nhịp thở, nghe phổi và đo SpO₂.

Bảng 2.2: Đánh giá mức độ suy hô hấp theo chỉ số Silverman.

Triệu chứng \ Điểm	0	1	2
Di động ngực bụng	Cùng chiều	Ngực < bụng	Ngược chiều
Co kéo cơ liên sườn	Không	+	++
Lõm trên xương ức	Không	+	++
Đập cánh mũi	Không	+	++
Thở rên	Không	Qua ống nghe	Nghe được bằng tai

Nếu tổng số điểm: Dưới 4 điểm: Trẻ không bị suy hô hấp. Từ 4 - 5 điểm: Trẻ suy hô hấp nhẹ. Trên 5 điểm: Trẻ suy hô hấp nặng.

Tình trạng thiếu máu: Da xanh, niêm mạc nhợt nhạt hoặc không thiếu máu da niêm mạc hồng hào.

Tình trạng tim mạch: Đếm nhịp tim, nghe tiếng tim, đo huyết áp, bắt mạch bẹn mạch cánh tay. Loại trừ tình trạng suy tim và tim bẩm sinh.

Tình trạng bệnh lý thần kinh khác: Thóp phồng, giảm vận động nửa người, liệt...

Tình trạng tiêu hóa: Nôn trớ, bụng bình thường hay chướng, dịch dạ dày, màu sắc và tính chất phân, loại trừ các trường hợp phân trắng hay bạc màu do vàng da tắc mật. Lưu ý các trường hợp chậm đào thải phân xu, do nhiễm khuẩn hoặc dị tật bẩm sinh như phình đại tràng.

Tình trạng mất nước: Da khô, nhăn nheo, độ chun giãn của da giảm, cân nặng giảm nhanh. Tụ máu dưới da đầu và thân mình hoặc bầm tím do cuộc đẻ.

Tình trạng nhiễm trùng và bệnh lý các cơ quan khác.

▪ *Mô tả đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin và bệnh não cấp:*

- Tổng phân tích tế bào máu: Khi nhập viện, sau khi thay máu và trong quá trình điều trị, tùy theo diễn biến từng trường hợp. Xác định thiếu máu ở trẻ sơ sinh đủ tháng: Khi hemoglobin dưới 14 g/l và hematocrit dưới 45% (Thiếu máu sơ sinh - Tiếp cận chẩn đoán nhi khoa) [23].

- Xét nghiệm nhóm máu của mẹ và con, hệ ABO và Rh: Khi nhập viện.

- Kháng thể kháng hồng cầu ở con, test Coomb.

- Xét nghiệm hình dáng hồng cầu, hồng cầu lưới: Trong khi điều trị tùy từng trường hợp.

- Enzym G6PD: Khi điều trị hoặc sau khi ra viện (định lượng G6PD trong hồng cầu sử dụng máy hóa sinh tự động AU 640, hoạt độ emzym được

xác định bằng đo tốc độ thay đổi mật độ quang ở bước sóng 340 nm do sự giảm NADH).

- Hormon tuyến giáp: Tùy từng trường hợp sau khi ra viện.

- Xét nghiệm nồng độ bilirubin máu toàn phần và gián tiếp: Khi nhập viện, trước và sau khi thay máu.

Định lượng nồng độ bilirubin toàn phần và trực tiếp trong máu được thực hiện trên máy hóa sinh tự động Beckman Coulter AU 2700/AU 640, nguyên lý tạo phản ứng với muối Diazo, bilirubin toàn phần đo ở bước sóng 540 nm với thuốc thử OSR 6212 (Olympus), bilirubin trực tiếp đo ở bước sóng 570 nm với thuốc thử OSR 6211 (Olympus). Bilirubin gián tiếp là hiệu số của bilirubin toàn phần và trực tiếp.

- Xét nghiệm nồng độ albumin máu và tính chỉ số bilirubin/albumin (bilirubin (mg/l)/albumin (g/l): Khi nhập viện, trước và sau khi thay máu.

- Xét nghiệm sinh hóa máu khác: Glucose, điện giải đồ, urê, creatinin, aspartat amino transferase (ASAT), alanin amino transferase (ALAT) khi nhập viện và trong quá trình điều trị tùy từng trường hợp.

- Đo khí máu: Lấy máu động mạch ngay khi nhập viện (chỉ thực hiện đối với bệnh nhân có suy hô hấp). Kết quả khí máu được phân loại như sau:

- + Toan máu nặng: $\text{pH} < 7,0$ và $\text{BE} < -12$.

- + Toan máu nhẹ: $7 \leq \text{pH} \leq 7,35$ và $-12 \leq \text{BE} < -6$.

- + Bình thường: pH từ 7,35 đến 7,45; pCO_2 : 35 - 45; HCO_3^- : 22 - 26 và BE : ± 4 .

- Siêu âm sọ não qua thóp: Trong các trường hợp bệnh nhân có biểu hiện của bệnh não cấp do bilirubin, cần phân biệt với tổn thương não do các nguyên nhân khác như xuất huyết não, nhồi máu não, nhuyễn não chất trắng quanh não thất.

- Các xét nghiệm khác tùy theo tình trạng bệnh nhân.

- Các xét nghiệm trên được thực hiện tại các khoa xét nghiệm của bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3.4.2. Theo dõi sau khi ra viện: Đánh giá tiến triển các mức độ di chứng vàng da nhân, sự tăng trưởng về thể chất và phát triển tâm thần vận động của trẻ đến hai tuổi:

▪ *Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:*

Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất: Trong năm đầu bệnh nhân được khám và theo dõi khi được 1, 3, 6, 9, 12 tháng tuổi, năm thứ hai được khám và theo dõi khi được 18 và 24 tháng tuổi. Ngày theo dõi bằng ngày sinh \pm 3 ngày. Sử dụng tham chiếu theo chuẩn tăng trưởng của WHO năm 2006 [70] (phụ lục 4).

- Cân nặng (kg):

Dùng cân với độ chính xác đến 0,1 kg. Đặt cân ở vị trí bằng phẳng, để cân về mức 0.0, sau đó đặt trẻ lên cân. Khi cân cho trẻ mặc quần áo mỏng (mùa đông có trừ quần áo, hoặc cân trẻ trong phòng có điều hòa nhiệt độ). Thường cân trẻ vào buổi sáng, hoặc vào giờ thống nhất với gia đình trẻ, sau khi trẻ đã đi vệ sinh, xa bữa ăn bú.

Đánh giá: Giảm cân nhẹ khi cân nặng theo tuổi giảm từ - 2SD đến - 3SD, giảm cân vừa khi cân nặng theo tuổi giảm từ - 3SD đến - 4SD và giảm cân nặng khi cân nặng theo tuổi giảm \geq - 4SD so với chuẩn tăng trưởng.

- Chiều cao (cm):

Áp dụng đo chiều dài cơ thể tư thế nằm đối với trẻ \leq 24 tháng. Dụng cụ: Thước nhựa cứng Seca của Đức, có chặn đầu và chân, được chia đến milimet.

Kỹ thuật đo: Để thước trên mặt phẳng nằm ngang, đặt trẻ ở tư thế nằm ngửa trên thước đo, đầu trẻ chạm sát tấm chắn cố định phía trên của thước chỉ số 0, cố định đầu trẻ bởi một người giữ, người thứ hai một tay cố định đầu gối trẻ để chân trẻ thẳng áp sát thước, tay kia di chuyển tấm chặn di động của thước sát gót, sao cho bàn chân của trẻ vuông góc với thước đo. Đọc và ghi lại kết quả.

Đánh giá: Giảm chiều cao nhẹ khi chiều cao theo tuổi giảm từ - 2SD đến - 3SD, giảm chiều cao vừa khi chiều cao theo tuổi giảm từ - 3SD đến - 4SD và giảm chiều cao nhiều khi chiều cao theo tuổi giảm \geq - 4SD so với chuẩn tăng trưởng.

▪ *Đánh giá về sự phát triển tâm thần, vận động:*

Để đánh giá về sự phát triển tâm thần và vận động, chúng tôi sử dụng Trắc nghiệm đánh giá sự phát triển Denver II (DDST-Denver Developmental Screening Test) đã được áp dụng tại bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2004 [53].

- Mục đích: Phát hiện sớm các trường hợp chậm phát triển để có can thiệp sớm phục hồi chức năng và theo dõi sự tiến triển của các trường hợp di chứng.

- Dụng cụ thực hiện trắc nghiệm gồm: Một quả bóng làm bằng len màu đỏ, mùi quả nho khô hoặc hạt lạc, một quả xúc xắc có cán nhỏ, mùi khối gỗ vuông có cạnh 2,5 cm, một lọ thủy tinh trong suốt đường kính miệng lọ 2 cm, một quả bóng tennis, một bút chì đỏ, một con búp bê và bình sữa, một cốc nhựa có quai và giấy trắng. Ngoài ra còn có một cái bàn và đủ ghế cho người kiểm tra, có khoảng không gian thích hợp để thực hiện hành vi vận động thô, có đệm trẻ nằm hoặc ngồi để dễ thực hiện.

- Nội dung đánh giá của trắc nghiệm: Denver II gồm 125 mẫu tiết mục (item) sắp xếp theo trình tự lứa tuổi trẻ em có thể thực hiện được, phân chia theo 4 khu vực để dễ theo dõi từng loại chức năng gồm:

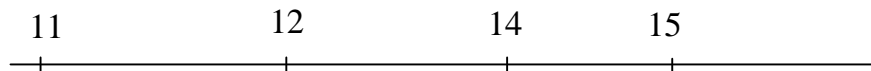
+ Khu vực 1: Cá nhân - xã hội (sự hòa hợp với xã hội và liên quan đến nhu cầu cá nhân).

+ Khu vực 2: Vận động tinh tế - thích ứng (sự phối hợp tay mắt, thao tác những vật nhỏ bé và cách giải quyết vấn đề).

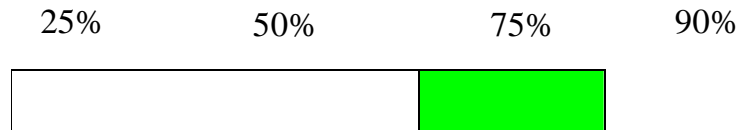
+ Khu vực 3: Ngôn ngữ (sự nghe hiểu và sử dụng ngôn ngữ).

+ Khu vực 4: Vận động thô (quá trình biết ngồi, đi, chạy nhảy, các loại vận động của các nhóm cơ lớn).

- Cấu trúc của phiếu đánh giá thực hiện trắc nghiệm test Denver II (phụ lục 5): Trắc nghiệm Denver II gồm 125 tiết mục, sắp xếp theo bốn khu vực, lần lượt từ trên xuống là: Cá nhân - xã hội, vận động tinh tế thích ứng, ngôn ngữ và vận động thô. Hai đường tuổi chạy ngang trên đầu và cuối của phiếu đánh giá được mô tả theo từng tháng, từng năm từ khi sinh ra, mỗi khoảng cách giữa vạch tuổi trên thang đo này biểu diễn một tháng, từ tháng 1 đến tháng 24 và sau đó mỗi khoảng biểu diễn 3 tháng. Mỗi tiết mục của trắc nghiệm được biểu thị trên phiếu đánh giá bằng một hình ô thước chữ nhật, được xếp đặt ở vị trí tương ứng với thang tuổi và phản ánh thời gian nào thì trẻ thực hiện được theo tỷ lệ phần trăm: 25%, 50%, 75%, 90% so với các trẻ bình thường cùng độ tuổi. Cấu tạo của mỗi ô thước gồm hai phần màu trắng và xanh, phần trắng ghi tên của tiết mục và tương ứng với tỷ lệ từ 25% đến 75% trẻ có khả năng thực hiện, phần màu xanh tương ứng với 75% đến 90% khả năng thực hiện. Ví dụ sau:



Tỷ lệ % những trẻ bình thường làm được tiết mục này.



Sơ đồ 2.2: Tiết mục đi vũng

Ví dụ: Đối với tiết mục đi vũng ở đầu trên, phía bên trái của ô thước chỉ rằng 25% những trẻ nói chung có thể đi được khi hơn 11 tháng tuổi, 50% có thể đi được tốt khi được hơn 12 tháng, 75% đi được khi 13,5 tháng tuổi và 90% đi vũng khi gần được 15 tháng.

Đ	
1	

Một số ô thước thực hiện tiết mục có ký hiệu bằng chữ và bằng số ở đầu bên trái, chữ Đ cho biết để thực hiện tiết mục này cần hoàn thành thông qua phỏng vấn kết hợp với quan sát trẻ, số 1 cho biết có hướng dẫn thêm ở phía sau phiếu đánh giá.

- Cách tính tuổi và vẽ đường tuổi của trẻ khi làm test: Tuổi của trẻ được tính bằng cách lấy ngày tháng làm test trừ đi ngày tháng năm sinh, chính xác đến ngày tuổi mà không làm tròn tháng hay tuần (ví dụ như 3 tháng 7 ngày tuổi), tuy nhiên để thuận tiện và chính xác, nên hẹn trẻ ngày làm test trùng với ngày sinh trong tháng (ví dụ trẻ sinh ngày 5 tháng 7 thì nên hẹn trẻ làm test vào ngày mùng 5 của tháng làm test). Vẽ đường tuổi cần dùng thước kẻ để vẽ chính xác từ đầu đến cuối phiếu làm test.

- Cách tiến hành test Denver: Thực hiện đánh giá theo thứ tự in trong phiếu mẫu Denver II (phụ lục), tiến hành tuần tự các tiết mục trong 4 khu vực theo thứ tự như sau: (1) Cá nhân xã hội; (2) Vận động tinh tế; (3) Ngôn ngữ; (4) Vận động thô sơ. Có các tình huống thống nhất như sau:

+ Tất cả các tiết mục trẻ làm được kí hiệu bằng chữ Đ (ghi lại bằng mực đen).

+ Trường hợp không kết luận được kí hiệu bằng chữ K và tiết mục trẻ không làm được nằm trên hoặc bên phải đường tuổi kí hiệu bằng chữ S (ghi lại bằng mực xanh).

+ Trường hợp trẻ không làm được tiết mục bên trái đường tuổi kí hiệu bằng chữ S nhưng được ghi lại bằng mực màu đỏ.

Tất cả các chữ Đ, S, K đều được ghi vào vị trí cạnh mép phải của khung chữ nhật ghi tên tiết mục đã được đánh giá.

- Nhận định kết quả:

+ Tiêu chuẩn: Một biểu hiện chậm phát triển là một tiết mục bên trái đường tuổi nhưng trẻ không làm được (chữ S màu đỏ). Những tiết mục nằm trên đường tuổi hoặc bên phải đường tuổi mà trẻ không làm được (chữ S màu xanh) thì không được xem là biểu hiện chậm phát triển. Số tiết mục biểu hiện chậm phát triển bằng tổng số chữ S màu đỏ.

+ Chậm phát triển: Nếu xảy ra một trong hai trường hợp sau.

(1). Ở hai khu vực, mỗi khu vực có ít nhất hai biểu hiện chậm phát triển (ít nhất hai chữ S màu đỏ ở mỗi khu vực).

(2). Ở một khu vực có ít nhất hai biểu hiện chậm phát triển (ký hiệu bằng ít nhất 2 chữ S màu đỏ); đồng thời ở một khu vực khác có một biểu hiện chậm phát triển (1 chữ S màu đỏ) và ở khu vực đó có một tiết mục làm được (ký hiệu bằng chữ Đ) nhưng lại nằm hoàn toàn bên trái đường tuổi (nghĩa là không có chữ Đ nào cho tiết mục nằm bên phải hay trên đường tuổi).

+ Nghi ngờ chậm phát triển: Nếu xảy ra một trong hai trường hợp sau.

(1). Ở một khu vực có ít nhất hai biểu hiện chậm phát triển (ít nhất hai chữ S màu đỏ bên trái đường tuổi).

(2). Tại một hoặc nhiều khu vực, mỗi khu vực có một biểu hiện chậm phát triển (một chữ S màu đỏ) và ở ngay khu vực đó tuy có một tiết mục làm được (chữ Đ) nhưng lại nằm hoàn toàn bên trái đường tuổi (nghĩa là không có chữ Đ nào cho tiết mục nằm bên phải hay trên đường tuổi).

+ Bình thường: Nếu không thấy có nghi ngờ hoặc không chậm phát triển như đã nêu ở trên. Vẫn được xem như là bình thường trong trường hợp có một chữ S màu đỏ nhưng có ít nhất một chữ Đ nằm trên đường tuổi.

+ Cách tính điểm dựa vào bách phân vị: Điểm số của mỗi khu vực được tính dựa trên số tiết mục làm được (tất cả những chữ Đ). Mỗi tiết mục, tỷ lệ phần trăm (%) ghi trong khung tương ứng với tỷ lệ trẻ ở lứa tuổi đó làm được

tiết mục. Mỗi tiết mục bên trái đường tuổi nếu trẻ làm được thì tương đương với bách phân vị bằng 90. Do vậy, mỗi chữ Đ bên trái đường tuổi được tính là 10 điểm. Điểm số của mỗi chữ Đ nằm trên đường tuổi được tính dựa vào trị số bách phân vị nơi đường tuổi đi qua. Trị số điểm = 100 - trị số bách phân vị nơi đường tuổi đi qua.

Ví dụ: Đường tuổi đi qua vị trí 25%, chữ Đ được cho 75 điểm (100 - 25).

Chữ Đ bên phải đường tuổi (tương đương với bách phân vị < 25%) nghĩa là trẻ phát triển sớm hơn tuổi, được cho 75 điểm (100 - 25). Tổng điểm trong mỗi khu vực bằng tổng số điểm của tất cả các chữ Đ trong khu vực đó.

+ Cách tính chỉ số DQ (Development quotient):

$DQ = \text{Tuổi phát triển được đánh giá} / \text{tuổi thực của trẻ} \times 100.$

Tuổi phát triển được đánh giá: Trong mỗi khu vực, ở mỗi tiết mục trẻ làm được, chữ Đ tương ứng với tỷ lệ phần trăm (%) ở tiết mục đó, tra theo bảng tuổi phát triển được đánh giá tương ứng với số lượng phần trăm của mẫu chuẩn qua các tiết mục (phụ lục 6).

Ví dụ: Tiết mục “Nhìn bàn tay” của khu vực cá nhân xã hội, tương ứng với làm được ở 25% trẻ làm được là 3,4 tuần tuổi, tương ứng với 50% trẻ làm được là 2,1 tháng tuổi, tương ứng với 75% là 3,1 tháng tuổi và 90% là 4,0 tháng tuổi. Nếu trẻ có tuổi thực là 6 tháng, mà chỉ làm được tiết mục “Nhìn bàn tay” chữ Đ tương ứng với 90%, thì tuổi phát triển được đánh giá tương ứng là 4,0 tháng. Tính chỉ số DQ như sau: $DQ = 4/6 \times 100 = 66,66.$

▪ *Đánh giá di chứng vàng da nhân và tiến triển của các mức độ di chứng*

- Đặc điểm lâm sàng di chứng vàng da nhân: Vàng da nhân hay bệnh não do bilirubin mạn tính là một hội chứng lâm sàng với bốn biểu hiện: Rối loạn vận động cơ bất thường không kiểm soát, các cơn tăng trương lực cơ và múa vờn. Giảm hoặc mất thính giác. Khiếm khuyết về vận động của mắt, đặc biệt là nhìn ngược hướng lên trên. Chứng loạn sản men răng màu vàng xanh.

+ Rối loạn vận động: Được chia làm 3 mức độ.

Mức độ nặng: Trẻ chỉ nằm một chỗ, múa vờn và tăng trương lực cơ thường xuyên, một hoặc cả hai bên cơ thể. Mức độ trung bình: Tăng trương lực cơ, múa vờn khi căng thẳng, hạn chế vận động đơn giản, khó phối hợp động tác đơn giản. Mức độ nhẹ: Tăng trương lực cơ thoáng qua, vận động chậm và vụng về, khó phối hợp động tác tinh tế.

+ Thính giác: Chia làm 3 mức độ.

Mức độ nặng: Điếc hay mất thính giác. Mức độ trung bình: Đo thính giác giảm nhẹ hoặc trung bình, nghe rất chậm hoặc khó khăn. Mức độ nhẹ: Đo thính giác có giảm nhẹ. Nghe lúc đầu bình thường, sau giảm thính lực, nghe chậm.

+ Vận động mắt bất thường, nhìn ngược hướng lên trên: Chia làm 2 mức độ, nhẹ thì không xảy ra thường xuyên ít thấy, nặng thì xảy ra thường xuyên. Thường xảy ra khi có cơn tăng trương lực cơ, múa vờn.

+ Thiếu sản men răng vàng xanh: Xuất hiện khi trẻ mọc răng sữa. Kiểm tra răng theo định kỳ kết hợp với khám chuyên khoa răng hàm mặt.

- Phân loại mức độ di chứng vàng da nhân: Theo phân loại của Shapiro. SM năm 2010 [35], như sau:

Bảng 2.3: Phân loại vàng da nhân theo mức độ

Mức độ	Thính giác	Vận động
Nhẹ	Đo thính giác có giảm nhẹ, lúc đầu bình thường sau giảm thính lực, nghe chậm	Tăng trương lực cơ thoáng qua, đi lại chậm và vụng về, khó phối hợp động tác tinh tế
Trung bình	Đo thính giác có giảm nhẹ hoặc trung bình, nghe rất chậm hoặc không nghe được.	Tăng trương lực cơ, múa vờn khi căng thẳng, hạn chế vận động đơn giản, khó phối hợp động tác đơn giản.
Nặng	Điếc hay mất thính giác	Chỉ nằm một chỗ, múa vờn tăng trương lực cơ thường xuyên

- Cận lâm sàng di chứng vàng da nhân:

+ Đo điện thính giác thân não tự động (AABR: Automated Auditory brainstem response): Áp dụng sàng lọc giảm thính lực.

Được thực hiện tại khoa Sơ sinh bệnh viện Nhi Trung ương, sử dụng máy đo thính lực ALGO 5. Đo AABR bằng cách dán các điện cực bề mặt ở vị trí trên trán, xương chũm và mặt sau cổ trẻ. Kích thích âm thanh “click” (thường đặt ở ngưỡng nghe 35 dB) được đưa vào tai trẻ qua tai nghe có khả năng loại bỏ các âm nền. Máy sẽ tự động so sánh sóng thu được của trẻ với sóng mẫu đã được xây dựng từ số liệu AABR của trẻ bình thường. Từ so sánh này máy sẽ tự động đưa ra kết quả là “pass” hoặc là “refer”. Kết quả “pass” được coi là không nghi ngờ giảm thính lực, kết quả “refer” được xem như nghi ngờ giảm thính lực.

Áp dụng đo cho tất cả các bệnh nhân vàng da tăng bilirubin gián tiếp sau thay máu, thời điểm đo khi được từ 1 tháng đến 3 tháng tuổi, bệnh nhân nghi ngờ giảm thính lực được đo lại sau 3 tháng tuổi.

+ Chụp MRI sọ não: Thực hiện đối với tất cả các bệnh nhân trên lâm sàng có biểu hiện nghi ngờ di chứng vàng da nhân trong quá trình theo dõi. Lứa tuổi thực hiện là từ sau 6 tháng.

Chụp MRI sọ não được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nhi Trung ương. Loại máy chụp MRI sọ não tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nhi Trung ương: Siemens Magnetom C!. Nhận định kết quả theo nguyên tắc, có hai bác sỹ chẩn đoán hình ảnh cùng nhận định trên một bệnh nhân. Hình ảnh MRI sọ não ở giai đoạn tổn thương cấp tính thấy tăng tín hiệu trên xung T1W, giai đoạn tổn thương mạn tính thấy tăng tín hiệu trên xung T2W và FLAIR ở các vùng có lắng đọng bilirubin. Tổn thương thường có tính chất đối xứng hai bên và không thay đổi thể tích. Phân loại kết quả: Tổn thương phần cầu nhạc đơn thuần đối xứng hai bên, tổn thương cầu nhạc với

đòi thị đối xứng hai bên và tổn thương cầu nhật với các vùng khác.

- Đánh giá sự tiến triển của các trường hợp di chứng vàng da nhân: Tất cả các trường hợp có di chứng vàng da nhân đều được chuyển khám và can thiệp điều trị theo chuyên khoa phục hồi chức năng. Tiến triển của các mức độ di chứng theo thời gian theo dõi và sau can thiệp phục hồi chức năng: Bao gồm khám lâm sàng tình trạng di chứng thần kinh và test Denver II.

2.3.4.3. Phân tích một số yếu tố đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu:

- Phân tích một số yếu tố nguy cơ gây tổn thương não do bilirubin.
- Phân tích sự ảnh hưởng của tổn thương não do bilirubin đến sự tăng trưởng thể chất và phát triển tâm thần, vận động của trẻ trong hai năm đầu.

2.4. Các tiêu chuẩn chẩn đoán áp dụng trong đề tài

- Chẩn đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh, có chỉ định thay máu. Chẩn đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh theo “Bài giảng Nhi khoa” tập 1 của trường Đại học Y Hà Nội năm 2013, chỉ định thay máu theo khuyến nghị của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004 [13].

- Chẩn đoán các mức độ bệnh não cấp do bilirubin theo bảng cho điểm BIND (Bilirubin induced neurologic dysfunction) của Johnson và cộng sự năm 1999 [24].

- Chẩn đoán di chứng vàng da nhân và mức độ di chứng theo tiêu chuẩn của Shapiro SM năm 2010 [35].

- Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất tham chiếu với Chuẩn tăng trưởng của WHO năm 2006 [70].

- Đánh giá sự phát triển tâm thần và vận động, sử dụng trắc nghiệm Denver II của Frankenburg WK năm 2002 và phiên bản dịch “Hướng dẫn thực hành Denver II” đã được áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2004 [53], [71].

2.5. Tổ chức nghiên cứu và thu thập số liệu:

2.5.1. Nhân sự: Bản thân tác giả cùng các cán bộ của bệnh viện Nhi Trung ương, khoa Sơ sinh, khoa Tâm lý, khoa Phục hồi chức năng và các cán bộ giảng dạy của Bộ môn Nhi trường Đại học Y Hà Nội.

2.5.2. Tổ chức nghiên cứu: Chuẩn bị giấy tờ, phiếu điều tra, bệnh án nghiên cứu. Thống nhất phương pháp đo, đánh giá ghi phiếu. Mỗi lần đo, đánh giá gồm hai cán bộ.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu:

2.6.1. Làm sạch số liệu:

Các phiếu bệnh án thu thập được kiểm tra trước khi nhập số liệu và sau khi nhập số liệu, các phiếu bệnh án không rõ ràng hoặc không phù hợp phải được hoàn thiện lại hoặc loại bỏ.

2.6.2. Cách mã hóa:

Số liệu được nhập vào máy tính trên phần mềm Epidata 3.0, các thông tin được mã hóa bằng số hoặc các ký tự riêng, đồng thời kiểm tra tính logic.

2.6.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 16.0 để tính toán các thông số thực nghiệm: Trung bình, độ lệch chuẩn, đối với các biến số định lượng. Đối với các biến số định tính, được trình bày theo tần suất, tỷ lệ phần trăm (%). Số liệu được trình bày bằng bảng và biểu đồ minh họa.

Test kiểm định sử dụng: Chi-square test (χ^2) (được hiệu chỉnh Fisher's exact test khi thích hợp) để so sánh các tỷ lệ. t-test để so sánh hai trung bình. Paired test để so sánh trung bình trước và sau. ANOVA test để so sánh trên hai trung bình. Các test phi tham số cũng được ứng dụng nếu các giả định của test tham số không thỏa mãn. Trend test để kiểm định xu hướng của các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng qua thời gian theo dõi. Xác định một số yếu tố liên quan

bằng kiểm định OR về các yếu tố với tỷ lệ di chứng vàng da nhân với khoảng tin cậy 95%. Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức nghiên cứu:

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này được sự thông qua của trường Đại học Y Hà Nội và sự chấp thuận của bệnh viện Nhi Trung ương.

Thu thập thông tin đầy đủ, trung thực, khách quan theo mục tiêu nghiên cứu.

Giải thích đầy đủ về mục đích nghiên cứu theo dõi trẻ, để gia đình trẻ tự nguyện tham gia.

Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật, chỉ được sử dụng làm nghiên cứu (không dùng vào mục đích khác).

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân, nếu phát hiện trẻ có vấn đề về sức khỏe, trẻ được hướng dẫn và khám điều trị bệnh theo chuyên khoa. Những lần đến khám lại, thực hiện khám về thể chất và test Denver, trẻ được khám miễn phí. Những trẻ di chứng có chỉ định chụp MRI sọ não, gia đình được hướng dẫn làm thủ tục theo chế độ bảo hiểm y tế.

Bệnh nhân được dùng không tham gia nghiên cứu, khi gia đình không muốn tham gia trong bất kỳ hoàn cảnh nào.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 5 năm 2014, có 118 trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng phải thay máu, đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu theo dõi sau ra viện đến khi trẻ được 24 tháng tuổi, kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm về giới tính và tuổi thai

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới tính và tuổi thai.

Giới tính	Tuổi thai		Tổng
	37 - 38 tuần	39 - 41 tuần	
Nam	33 (61,1%)	40 (62,5%)	73 (61,9%)
Nữ	21 (38,9%)	24 (37,5%)	45 (38,1%)
Tổng	54 (100%)	64 (100%)	118 (100%)

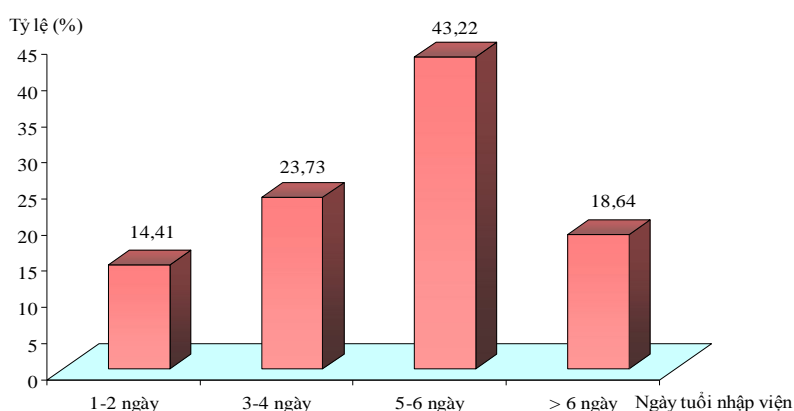
Nhận xét: Trong số 118 bệnh nhân nghiên cứu, phần lớn là trẻ nam, chiếm 61,9%, tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1, có sự khác biệt về tỷ lệ nam, nữ với $p < 0,05$.

Đặc điểm về tiền sử sản khoa*Bảng 3.2: Tiền sử sản khoa và sau sinh*

STT	Đặc điểm	Số lượng và tỷ lệ (%)
1	<i>Đặc điểm của người mẹ (n = 118)</i> - Mẹ không mắc bệnh khi mang thai - Mẹ có mắc bệnh khi mang thai - Mẹ có nhóm máu O - Mẹ có nhóm máu Rh âm	107 (90,68%) 11 (9,32%) 94 (79,60%) 2 (1,70%)
2	<i>Cách sinh (n = 118)</i> - Đẻ đường dưới - Mổ đẻ	94 (79,66%) 24 (20,34%)
3	<i>Nơi sinh (n = 118)</i> - Bệnh viện tuyến trung ương và tỉnh - Bệnh viện tuyến huyện và y tế xã	36 (30,51%) 82 (69,49%)
4	- Tiền sử là con thứ nhất - Tiền sử là con thứ ≥ 2	62 (52,54%) 56 (47,45%)
5	- Tiền sử sinh con trước có vàng da - Không có	38/56 (67,9%) 80 (67,80%)
6	<i>Tình trạng trước khi nhập viện vì vàng da</i> - Ra viện sau sinh không giám sát vàng da - Chưa ra viện sau sinh	67 (56,78%) 51 (43,22%)

Nhận xét: Hầu hết các bà mẹ khi mang thai không mắc bệnh (chiếm tỷ lệ 90,68%), phần lớn các bà mẹ có nhóm máu O (chiếm 79,60%), đẻ đường dưới chiếm tỷ lệ 79,66%; trẻ được sinh ra tại tuyến y tế huyện và xã chiếm 69,49%. Tỷ lệ trẻ sau sinh đã ra viện không được giám sát vàng da 56,78%.

Phân bố đối tượng nghiên cứu theo ngày tuổi nhập viện



Biểu đồ 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo ngày tuổi nhập viện

Nhận xét: Ngày tuổi nhập viện vì vàng da hầu hết là từ 3 ngày tuổi trở lên (85,59%), trong đó tỷ lệ nhập viện khi được 5 - 6 ngày là cao nhất (43,22%).

Đặc điểm về tiền sử bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp

Bảng 3.3: Đặc điểm về tiền sử bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp

STT	Đặc điểm	Số lượng và tỷ lệ (%)
1	Tuổi được phát hiện vàng da ($n = 118$)	
	- Từ 1 - 2 ngày tuổi	65 (55,1%)
	- Từ ≥ 3 ngày tuổi	53 (44,9%)
2	Nơi phát hiện vàng da ($n = 118$)	
	- Tại cơ sở y tế	56 (47,5%)
	- Tại nhà	62 (52,5%)
3	Tiền sử điều trị vàng da ở tuyến trước	
	- Đã được điều trị ở tuyến trước	96 (81,36%)
	- Chưa được điều trị ở tuyến trước	22 (18,64%)
4	Nơi chuyển viện ($n = 118$)	
	- Chuyển viện từ các tuyến y tế	108 (91,53%)
	- Tự đến	10 (8,47%)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện vàng da khi được 1 - 2 ngày tuổi là 55,1%. Phát hiện vàng da tại nhà chiếm 52,5%. Đa số các trường hợp đã được điều trị ở tuyến trước, chiếm tỷ lệ 81,36%. Hầu hết bệnh nhân được chuyển đến từ các tuyến y tế, chiếm tỷ lệ 91,53%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu

Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện

Bảng 3.4: Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện

STT	Đặc điểm lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>Mức độ vàng da theo Kramer (n = 118)</i>		
	- Vàng da đến vùng 4	9	7,6%
	- Vàng da đến vùng 5	109	92,4%
2	<i>Biểu hiện về thần kinh (n = 118)</i>		
	- Li bì, bú kém	41	34,7%
	- Bỏ bú	18	15,3%
	- Khóc thét con	22	18,6%
	- Tăng hoặc giảm trương lực cơ	60	50,8%
	- Tăng trương lực cơ và xoắn vặn	32	27,1%
	- Co giật	3	2,5%
3	<i>Các biểu hiện khác</i>		
	- Thiếu máu	81	68,6%
	- Mất nước	20	16,9%
	- Sốt > 37,5 ⁰ c	59	50,0%
	- Suy hô hấp	34	28,8%
	- Bệnh khác kèm theo (viêm phổi, viêm rốn, viêm ruột...)	17	14,4%

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân đã có biểu hiện vàng da đến vùng 5, chiếm 93,4%. Biểu hiện các triệu chứng lâm sàng về thần kinh: Chiếm tỷ lệ cao nhất 50,8% là tăng hoặc giảm trương lực cơ, tiếp theo là li bì bú kém 34,7% và tăng trương lực cơ với xoắn vặn 27,1%. Thiếu máu chiếm 68,6% và sốt là 50,0%.

Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.5: Đặc điểm cận lâm sàng

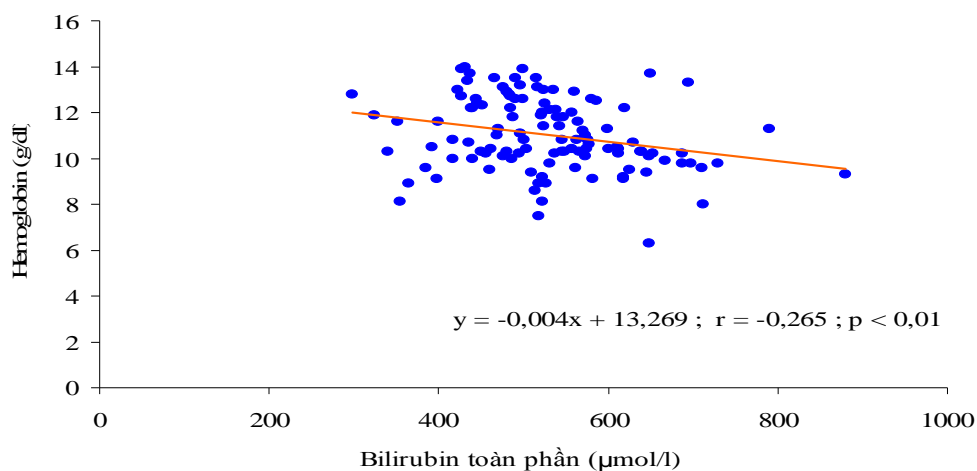
Stt	Đặc điểm	Số lượng, tỷ lệ (%)
1	<i>Nồng độ bilirubin trung bình (n=118)</i> - Toàn phần ($\mu\text{mol/l}$) - Gián tiếp ($\mu\text{mol/l}$)	529,06 \pm 97,70 494,17 \pm 72,31
2	Tỷ lệ B/A bilirubin (mg/l)/albumin (g/l)	8,79 \pm 1,80 (5,69 - 11,73)
3	Bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO	35 (29,6%)
4	Thiếu enzym G6PD	21 (17,8%)
5	Thiếu máu (Hb < 14g/dl và Hct < 45%)	81 (68,64%)
6	<i>Toan máu (n=118)</i> - Mức độ nặng - Mức độ nhẹ	2 (1,70%) 5 (4,23%)

Nhận xét: Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A khi nhập viện cao (tỷ lệ B/A bình thường là < 8,0). Phần lớn các trường hợp bệnh nhân khi nhập viện có thiếu máu, chiếm tỷ lệ 68,64%. Tỷ lệ bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO là 29,6%. Tỷ lệ thiếu enzym G6PD là 17,8%. Nhiễm toan máu chỉ chiếm 5,93%.

Bảng 3.6: Nồng độ bilirubin toàn phần trung bình theo ngày tuổi nhập viện

Ngày tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %	Nồng độ bilirubin trung bình ($\mu\text{mol/l}$)
1 - 2 ngày	17	14,4	409,62 \pm 64,62
3 - 4 ngày	28	23,7	526,27 \pm 69,64
5 - 6 ngày	51	43,2	552,38 \pm 88,74
> 6 ngày	22	18,7	570,88 \pm 101,48
Tổng	118	100	529,06 \pm 97,70

Nhận xét: Ngày tuổi nhập viện càng muộn, thì nồng độ bilirubin trung bình càng cao, cao nhất là nhóm nhập viện > 6 ngày tuổi với nồng độ bilirubin là 570,88 \pm 101,48 $\mu\text{mol/l}$. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

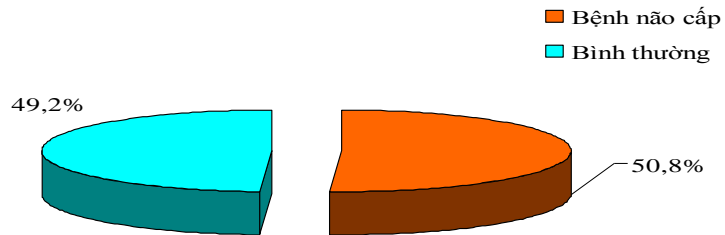


Biểu đồ 3.2: Mối liên quan giữa Hb và nồng độ bilirubin toàn phần trong máu.

Nhận xét: Có sự tương quan tuyến tính nghịch biến giữa nồng độ Hb và bilirubin trong máu, nồng độ bilirubin máu toàn phần càng tăng thì nồng độ Hb càng giảm, với $p < 0,01$ với phương trình $y = -0,004x + 13,269$.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin

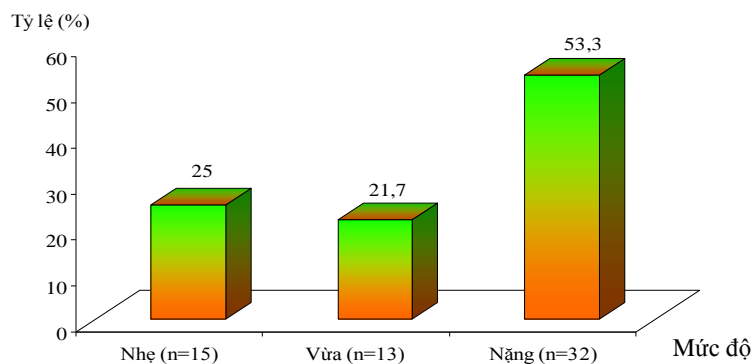
Tỷ lệ bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện và phân loại mức độ.



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện.

Nhận xét: Trong 118 bệnh nhân vàng da nặng phải thay máu, có 60 trường hợp đã có biểu hiện tổn thương não cấp tính do bilirubin khi nhập viện, chiếm tỷ lệ 50,8%.

Đặc điểm lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin và phân loại mức độ theo Johnson và cộng sự.



Biểu đồ 3.4: Phân loại mức độ bệnh não cấp do bilirubin

Nhận xét: Mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%, mức độ vừa là 21,7% và mức độ nhẹ là 25%.

Bảng 3.7: Đặc điểm lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin theo Johnson và cộng sự.

STT	Dấu hiệu thần kinh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Tinh thần (n=60)		
	Bình thường	4	6,70%
	Bú kém, giảm ăn từng lúc	12	20,0%
	Thờ ơ, bú kém thường xuyên, và hoặc kích thích	12	20,0%
	Li bì, bỏ bú hoặc co giật, hôn mê	32	53,3%
2	Trương lực cơ (n=60)		
	Bình thường	0	0
	Giảm trương lực cơ từng cơn	11	18,3%
	Tăng trương lực cơ từng cơn	17	28,4%
	Tăng trương lực cơ liên tục và xoắn vặn	32	53,3%
3	Tiếng khóc (n=60)		
	Bình thường	4	6,7%
	Khóc thét cơn	11	18,3%
	Khóc thét liên tục	13	21,7%
	Không khóc được	32	53,3%

Nhận xét: Biểu hiện về tinh thần: Mức độ li bì, bỏ bú chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%. Biểu hiện về trương lực cơ: Mức độ tăng trương lực cơ và xoắn vặn chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%, tiếp theo là tăng trương lực cơ đơn thuần 28,4%. Tiếng khóc: Mức độ nặng nhất là không khóc được chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%.

Đặc điểm cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin

Bảng 3.8: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin

STT	Đặc điểm cận lâm sàng	Số lượng, tỷ lệ (%)
1	Nồng độ bilirubin trung bình (n=60)	
	+ Toàn phần ($\mu\text{mol/l}$)	585,20 \pm 91,48
	+ Gián tiếp ($\mu\text{mol/l}$)	545,93 \pm 69,71
2	Bilirubin/albumin	9,76 \pm 1,63
3	Bất đồng nhóm máu mẹ con ABO	19 (31,67%)
4	Thiếu enzym G6PD	14 (23,33%)
5	Thiếu máu	57 (95,0%)
6	Mẹ nhóm máu O	48 (80,0%)

Nhận xét: Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A của bệnh nhân biểu hiện bệnh não cấp rất cao. Hầu hết các khi nhập viện có thiếu máu, chiếm 95%. Tỷ lệ bất đồng nhóm máu mẹ - con hệ ABO là 31,67%, thiếu enzym G6PD là 23,33% và mẹ nhóm máu O chiếm tỷ lệ cao 80%.

Bảng 3.9: Thời gian xuất hiện bệnh não cấp đến khi nhập viện với nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A.

Xét nghiệm	Thời gian xuất hiện bệnh não cấp		p
	< 8 giờ (n1=13)	\geq 8 giờ (n2=47)	
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	468,48 \pm 32,84	620,15 \pm 58,23	< 0,05
Tỷ lệ B/A	8,02 \pm 0,63	10,53 \pm 0,78	< 0,05

Nhận xét: Nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A ở nhóm có thời gian xuất hiện bệnh não cấp \geq 8 giờ cao hơn hẳn nhóm xuất hiện bệnh não cấp < 8 giờ.

Bảng 3.10: Mức độ tăng bilirubin theo ngày tuổi nhập viện của bệnh não cấp.

Ngày tuổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Nồng độ bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)
3 - 4 ngày	9	15,00	569,77 \pm 91,57
5 - 6 ngày	31	51,67	591,50 \pm 89,08
> 6 ngày	20	33,33	578,42 \pm 100,39
Tổng	60	100	585,20 \pm 91,48

Nhận xét: Nhóm trẻ với ngày tuổi nhập viện 5 - 6 ngày có nồng độ bilirubin cao nhất, khác biệt về nồng độ bilirubin máu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.11: Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A theo mức độ bệnh não cấp.

Xét nghiệm	Mức độ bệnh não cấp do bilirubin		
	Nhẹ ($n1=15$)	Vừa ($n2=13$)	Nặng ($n3=32$)
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	479,54 \pm 45,99	556,89 \pm 30,17	638,58 \pm 72,89
Tỷ lệ B/A	8,31 \pm 0,87	9,42 \pm 0,69	10,50 \pm 1,69

Nhận xét: Mức độ tổn thương não càng nặng thì nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A càng cao, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,001$.

3.1.4. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm: Bệnh não cấp do bilirubin và không bệnh não cấp.

Bảng 3.12: So sánh đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE

STT	Đặc điểm lâm sàng (n=118)	ABE (n1=60)	Không ABE (n2=58)	p
1	Tiền sử - Sinh con trước có vàng da - Đã ra viện sau sinh không được giám sát vàng da - Tuổi nhập viện + ≥ 6 ngày + < 6 ngày	18 (30%) 50 (83,3%) 34 (56,7%) 26 (43,3%)	20 (34,5%) 17 (29,3%) 8 (13,8%) 50 (86,2%)	$> 0,05$ $< 0,05$ $< 0,05$ $< 0,05$
2	Mức độ vàng da theo Kramer Vàng da đến vùng 4 Vàng da đến vùng 5	0 60 (100%)	9 (15,5%) 49 (84,5%)	 $< 0,05$
3	Biểu hiện về thần kinh	60 (100%)	0	
4	Các biểu hiện khác Sốt $> 37,5^0\text{c}$ Thiếu máu trên lâm sàng	52 (86,7%) 57 (95,0%)	7 (12,1%) 24 (41,4%)	$< 0,05$ $< 0,05$

ABE: Bệnh não cấp do bilirubin.

Nhận xét: Tỷ lệ đã ra viện sau sinh không được giám sát vàng da, tuổi nhập viện ≥ 6 ngày ở nhóm bệnh não cấp cao hơn nhóm không bệnh não cấp. Nhóm bệnh não cấp có 100% các trường hợp có biểu hiện bất thường thần kinh, sốt và thiếu máu đều có tỷ lệ cao hơn hẳn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.13: Đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE

Đặc điểm cận lâm sàng	ABE (n1 = 60)	Không ABE (n2 = 58)	p
Bilirubin toàn phần $\mu\text{mol/l}$	585,20 \pm 91,48	470,99 \pm 64,66	< 0,01
Tỷ lệ B/A	9,78 \pm 1,63	7,73 \pm 1,31	< 0,01
Thiếu máu	57 (95%)	24 (41,4%)	< 0,05
Mẹ nhóm máu O	48 (80,0%)	46 (79,3%)	> 0,05
Thiếu G6PD	14 (23,3%)	7 (12,0%)	> 0,05
Bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO	19 (31,6%)	16 (27,6%)	> 0,05

ABE: Bệnh não cấp do bilirubin.

Nhận xét: Nhóm bệnh não cấp có nồng độ bilirubin trung bình, tỷ lệ B/A và thiếu máu cao hơn so với nhóm không bệnh não cấp, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.14: Một số yếu tố liên quan đến bệnh não cấp do bilirubin

Các yếu tố		ABE		Không ABE		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Ra viện sau sinh không giám sát vàng da	Có	50	75,8	16	24,2	13,13 (5,39 - 31,97)	$\leq 0,001$
	Không	10	19,2	42	80,8		
Bilirubin máu toàn phần ($\mu\text{mol/l}$)	> 515	39	88,6	5	11,4	19,69 (6,83 - 56,78)	$\leq 0,001$
	≤ 515	21	28,4	53	71,6		
Ngày tuổi nhập viện (ngày)	≥ 6	34	81,0	8	19,0	8,17 (3,31 - 20,19)	$\leq 0,001$
	< 6	26	34,2	50	65,8		

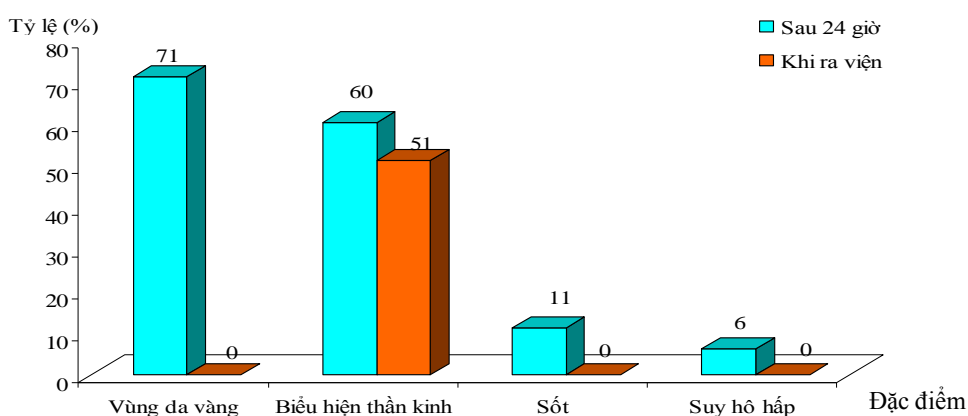
Nhận xét: Trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, các yếu tố là đã ra viện sau sinh không được theo dõi vàng da, nồng độ bilirubin $> 515 \mu\text{mol/l}$ và ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày thì có nguy cơ bệnh não cấp cao hơn so với nhóm không có các yếu tố trên.

Bảng 3.15: Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Ra viện sau sinh không giám sát vàng da	4,81	1,54 - 15,07	$> 0,05$
Bilirubin máu toàn phần $> 515 \mu\text{mol/l}$	16,29	4,89 - 54,29	$< 0,001$
Ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày	4,24	1,25 - 14,34	$< 0,05$

Nhận xét: Kết quả của phân tích đa biến về các yếu tố liên quan đến tình trạng mắc bệnh não cấp, trong ba yếu tố đưa vào phân tích, có hai yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mắc não cấp đó là nồng độ bilirubin máu $> 515 \mu\text{mol/l}$ với OR = 16,76 (95%CI= 4,76 - 59,02) và ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày với OR = 3,55 (95%CI= 1,05 - 11,98).

3.1.5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị thay máu



Biểu đồ 3.5: Đặc điểm lâm sàng sau điều trị thay máu

Nhận xét: Sau thay máu 118 bệnh nhân vàng da tăng bilirubin gián tiếp. Tại thời điểm 24 giờ sau thay máu: Phần lớn bệnh nhân vẫn còn vàng da vùng 5

chiếm 60% (71 trẻ), có khoảng một nửa số bệnh nhân có biểu hiện thần kinh 50,8% (60 trẻ), chỉ có 9,3% còn biểu hiện sốt và 5% còn suy hô hấp. Khi ra viện: Vẫn có 43,2% số bệnh nhân còn biểu hiện thần kinh (chủ yếu là con tăng trương lực cơ), không có bệnh nhân nào vàng da vùng 5, không có trường hợp nào sốt và suy hô hấp.

Bảng 3.16: Nồng độ bilirubin toàn phần trước sau điều trị thay máu

Thời điểm đo Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	ABE	Không ABE	Tổng
	$n1 = 60, (X \pm SD)$	$n2 = 58, (X \pm SD)$	$n=118, (X \pm SD)$
Trước thay máu	585,20 \pm 91,48	470,99 \pm 64,66	529,06 \pm 97,70
Sau thay máu	359,84 \pm 82,96	305,35 \pm 62,96	326,04 \pm 75,96
Mức độ giảm	232,90 \pm 69,06	173,37 \pm 64,57	203,03 \pm 76,46

Ghi chú: ABE (acute bilirubin encephalopathy): Bệnh não cấp do bilirubin.

Nhận xét: Nồng độ bilirubin trung bình trước và sau thay máu ở nhóm bệnh não cấp cao hơn hẳn nhóm không bệnh não cấp, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

3.2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm - vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

3.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động

Bảng 3.17: Phát triển về cá nhân xã hội đánh giá test Denver phân bố DQ

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71 - 84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	54	45,8	63	53,4	1	0,8	
6	49	41,5	66	55,9	3	2,5	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	35	29,7	9	7,6	74	62,7	< 0,001

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số $DQ \geq 85$ tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này không thay đổi ở nhóm $DQ \leq 70$ chiếm 29,7% khi được 24 tháng tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18: Phát triển về vận động tinh tế đánh giá test Denver phân bố DQ

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71 - 84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	63	53,4	55	46,6	0	0	
6	59	50,0	58	49,2	1	0,8	> 0,05
9	48	40,7	18	15,3	52	44,1	< 0,001
12	44	37,3	8	6,8	66	55,9	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số $DQ \geq 85$ tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 12 tháng tỷ lệ này không thay đổi ở nhóm $DQ \leq 70$ chiếm 37,3%, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.19: Phát triển về ngôn ngữ đánh giá bằng test Denver phân bố DQ

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71 - 84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	49	41,5	67	56,8	2	1,7	
6	45	38,1	71	60,2	2	1,7	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	10	8,5	72	61	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	32	27,1	12	10,2	74	62,7	< 0,001

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp (DQ ≤ 70 và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, trẻ có chỉ số DQ ≤ 70 chiếm 27,1% khi 24 tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ ≥ 85 tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này ít thay đổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

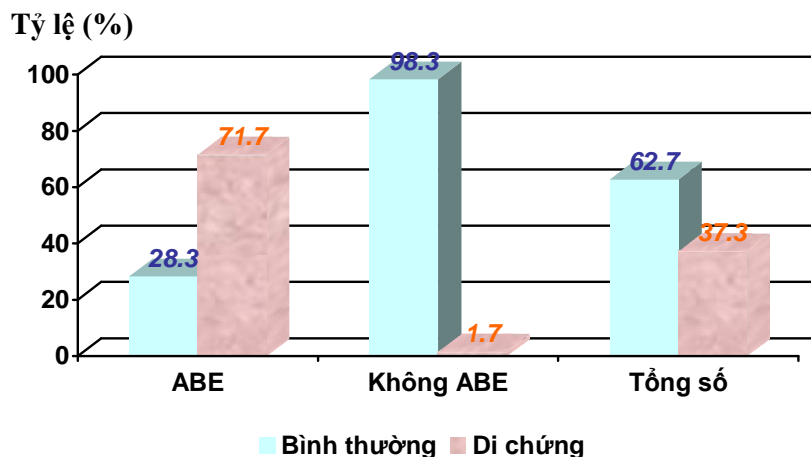
Bảng 3.20: Phát triển về vận động thô sơ đánh giá test Denver phân bố DQ

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71 - 84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	81	68,6	37	31,4	0	0	
6	67	56,8	31	26,3	20	16,9	< 0,001
9	44	37,3	20	16,9	54	45,8	< 0,001
12	44	37,3	13	11	61	51,7	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp (DQ ≤ 70 và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ ≥ 85 tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này không thay đổi ở nhóm DQ ≤ 70 (chiếm 37,3%), khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.2.2. Đánh giá tiên triển di chứng vàng da nhân

Tỷ lệ di chứng vàng da nhân

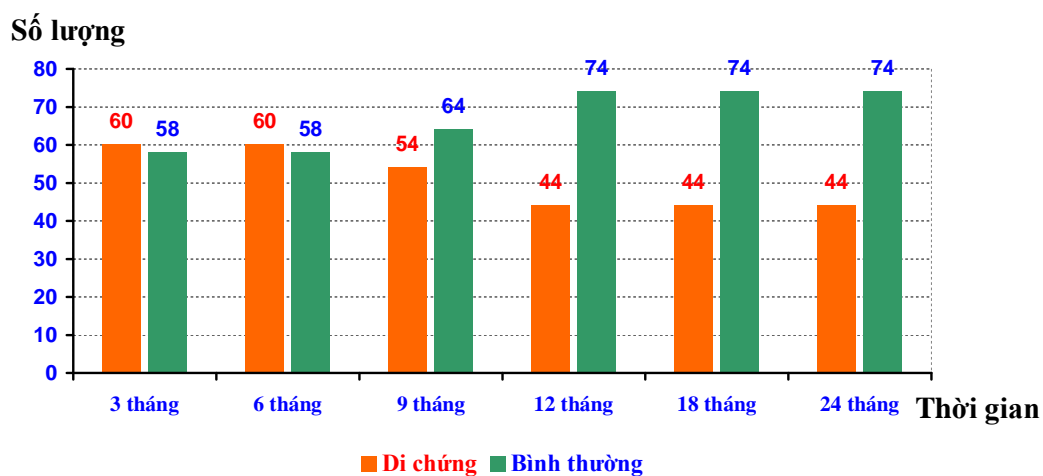


Ghi chú: ABE (acute bilirubin encephalopathy): Bệnh não cấp do bilirubin.

Biểu đồ 3.6: Tỷ lệ di chứng vàng da nhân

Nhận xét: Nhóm bệnh não cấp tỷ lệ di chứng là 71,7%, nhóm không bệnh não cấp tỷ lệ di chứng chỉ chiếm 1,7%, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ di chứng chung là 37,3%.

Kết quả di chứng theo thời gian theo dõi



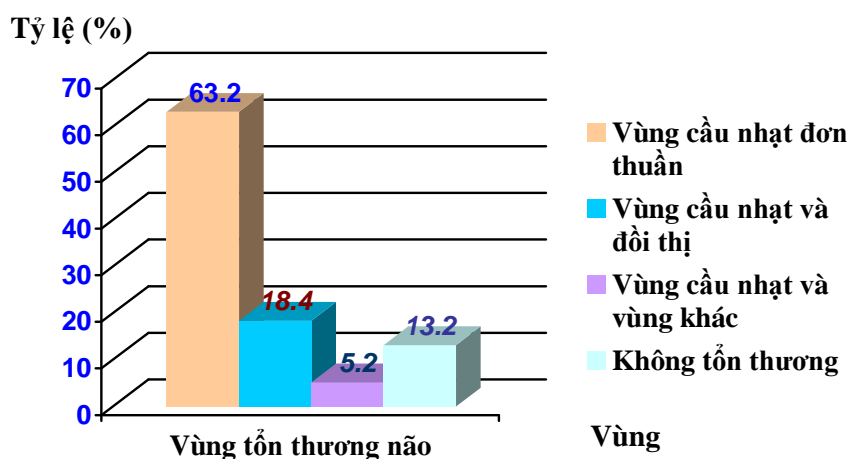
Biểu đồ 3.7: Kết quả di chứng theo thời gian theo dõi

Nhận xét: Theo dõi dọc 118 bệnh nhân sau thay máu vàng da tăng bilirubin gián tiếp, được chia thành hai nhóm gồm nhóm bệnh não cấp do bilirubin có 60 trường hợp và nhóm bình thường có 58 trường hợp. Tổng cộng có 44 trường hợp di chứng (37,3%), các trường hợp di chứng này không thay đổi từ sau 12 tháng tuổi trở đi.

Bảng 3.21: Kết quả đo sàng lọc thính lực

Nhóm	Bệnh não cấp		Không bệnh não cấp		Tổng	
	n1	%	n2	%	n	%
<i>Refer</i>	31	51,6	1	1,7	32	27,1
<i>Pass</i>	29	48,4	57	98,3	86	72,9
Tổng	60	100	58	100	118	100

Nhận xét: Nhóm bệnh não cấp có 32 trẻ (51,6%) nghi ngờ giảm thính lực (*refer*) và 29 trẻ không nghi ngờ giảm thính lực (*pass*), ở nhóm bình thường chỉ có 1 trẻ (1,7%) nghi ngờ giảm thính lực. Tổng số trong 118 trẻ có 33 trẻ (27,1%) nghi ngờ giảm thính lực.



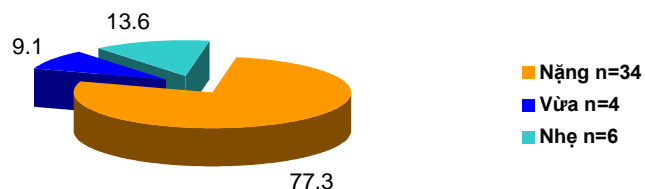
Biểu đồ 3.8: Kết quả chụp MRI sọ não 38 bệnh nhân di chứng vàng da nhân

Nhận xét: Phần lớn tổn thương vùng cầu nhạt đơn thuần 24 trường hợp (63,2%), tổn thương vùng cầu nhạt và đồi thị có 7 trường hợp (18,4%), tổn thương vùng cầu nhạt và vùng khác như nhân đỏ chỉ có 2 trường hợp (5,2%). Không tìm thấy tổn thương trong 5 trường hợp (13,2%).

Bảng 3.22: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng di chứng vàng da nhân

TT	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm lâm sàng (n = 44)			
1	Giảm vận động nặng, tăng trương lực cơ và múa vờn thường xuyên.	32	72,7%
2	Tăng trương lực cơ và múa vờn khi căng thẳng, hạn chế vận động và khó phối hợp động tác đơn giản.	4	9%
3	Tăng trương lực cơ thoáng qua, đi lại chậm vụng về, khó phối hợp động tác tinh tế.	6	13,6%
4	Mắt nhìn ngược hướng lên trên từng lúc.	21	47,7%
5	Thiếu sản men răng màu vàng xanh	19	43,2%
Đặc điểm cận lâm sàng (n = 44)			
6	Giảm thính lực.	32	72,7%
7	Hình ảnh tổn thương trên chụp MRI sọ não.	33	75,0%

Nhận xét: Biểu hiện nặng, có hơn hai phần ba các trường hợp là giảm vận động nặng 32 trẻ (72,7%) và mắt nhìn ngược hướng lên trên từng lúc 21 trẻ (47,7%). Nghi ngờ giảm thính lực 72,7% và hình ảnh tổn thương não trên chụp MRI sọ não chiếm hơn hai phần ba các trường hợp 75,0%.



Biểu đồ 3.9: Phân loại mức độ di chứng.

Nhận xét: Di chứng vàng da nhân gồm có 44 trường hợp, được chia làm ba mức độ, trong đó hơn hai phần ba là mức độ nặng 34 trường hợp (77,3%), chỉ có 4 (9,1%) là mức độ trung bình và 6 (13,6%) là mức độ nhẹ.

3.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:

Bảng 3.23: Cân nặng trung bình (kg) theo tuổi với di chứng

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	X ± SD (kg)	X ± SD (kg)	
0	2,94±0,38	2,97±0,39	> 0,05
1	3,94±0,31	3,99±0,38	> 0,05
3	5,81±0,32	5,95±0,44	> 0,05
6	6,97±0,34	7,34±0,48	< 0,001
9	7,61±0,42	8,27±0,46	< 0,001
12	8,09±0,58	9,09±0,61	< 0,001
18	8,52±0,80	10,04±0,82	< 0,001
24	8,88±1,02	10,73±1,44	< 0,001

Nhận xét: Cân nặng của trẻ ở nhóm di chứng tăng chậm hơn so với nhóm không di chứng từ 6 tháng tuổi trở đi, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.24: Chiều cao trung bình (cm) theo tuổi với di chứng

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	X ± SD (cm)	X ± SD (cm)	
0	49,89±0,54	49,86±1,27	> 0,05
1	53,09±1,02	53,08±0,93	> 0,05
3	58,99±1,98	59,21±1,43	> 0,05
6	65,13±1,94	65,52±1,49	> 0,05
9	69,41±1,46	69,84±1,43	> 0,05
12	73,28±1,15	73,83±1,27	< 0,05
18	77,96±1,5	78,83±1,54	< 0,05
24	81,8±1,87	82,69±1,54	< 0,05

Nhận xét: Chiều cao trung bình của trẻ ở nhóm di chứng thấp hơn so với nhóm không di chứng từ 12 tháng tuổi trở đi, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong 2 năm đầu đời.

▪ So sánh sự phát triển giữa nhóm trẻ di chứng và không di chứng

Bảng 3.25: DQ trung bình về cá nhân xã hội bằng test Denver II

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
3	52,63 ± 10,11	81,04 ± 6,95	< 0,001
6	54,53 ± 9,73	82,40 ± 6,70	< 0,001
9	65,06 ± 9,87	88,50 ± 5,51	< 0,001
12	61,24 ± 9,75	91,04 ± 5,91	< 0,001
18	60,66 ± 9,12	93,87 ± 4,52	< 0,001
24	64,66 ± 8,60	95,64 ± 5,54	< 0,001

Nhận xét: Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về cá nhân xã hội đều không đạt theo lứa tuổi. Ngược lại nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về cá nhân xã hội đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.26: DQ trung bình về vận động tinh tế bằng test Denver II

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
3	37,48 ± 7,31	78,11 ± 9,92	< 0,001
6	38,98 ± 11,32	79,69 ± 8,85	< 0,001
9	44,70 ± 7,71	91,60 ± 12,56	< 0,001
12	47,25 ± 7,61	90,18 ± 5,92	< 0,001
18	47,06 ± 7,81	88,20 ± 5,16	< 0,001
24	45,31 ± 8,69	91,04 ± 5,91	< 0,001

Nhận xét: Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế đều không đạt theo lứa tuổi. Ngược lại nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.27: DQ trung bình theo về ngôn ngữ bằng test Denver II:

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
3	52,25 ± 9,21	82,40 ± 6,11	< 0,001
6	62,08 ± 8,30	83,08 ± 5,16	< 0,001
9	61,40 ± 9,50	88,50 ± 4,10	< 0,001
12	66,34 ± 6,75	90,93 ± 4,08	< 0,001
18	63,70 ± 8,72	93,87 ± 4,52	< 0,001
24	66,83 ± 6,78	96,03 ± 4,03	< 0,001

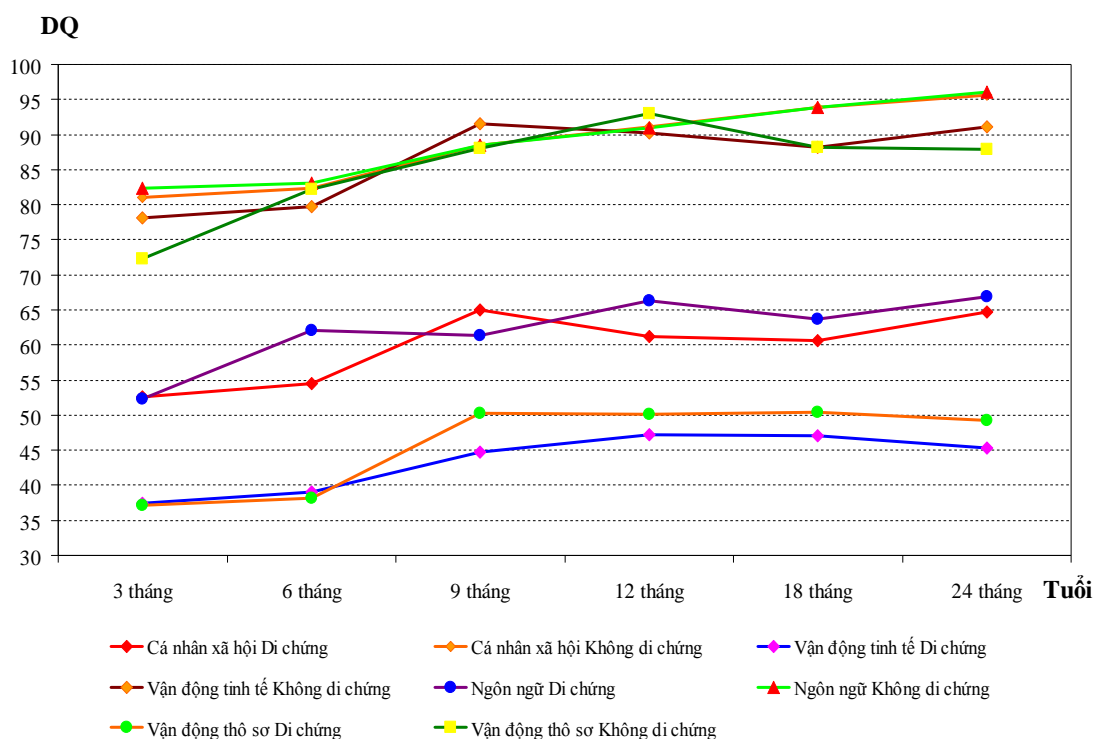
Nhận xét: Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều không đạt theo lứa tuổi. Ngược lại nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.28: DQ trung bình về vận động thô sơ bằng test Denver II

Tháng tuổi	Di chứng n1=44	Không di chứng n2=74	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
3	37,10 ± 7,08	72,25 ± 13,88	< 0,001
6	38,23 ± 8,50	82,17 ± 13,91	< 0,001
9	50,33 ± 9,92	88,00 ± 9,68	< 0,001
12	50,15 ± 10,25	92,98 ± 8,52	< 0,001
18	50,48 ± 8,54	88,20 ± 5,16	< 0,001
24	49,20 ± 10,45	87,84 ± 6,31	< 0,001

Nhận xét: Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều không đạt theo lứa tuổi. Ngược lại nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

So sánh DQ trung bình phát triển về tâm thần và vận động



Biểu đồ 3.10: So sánh DQ trung bình phát triển về tâm thần và vận động

Nhận xét: Nhóm trẻ không di chứng, DQ trung bình đều đạt theo lứa tuổi. Nhóm di chứng thấp hơn hẳn từ sau 3 tháng tuổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm di chứng, DQ trung bình test Denver có xu hướng giảm dần theo tuổi, vận động thô có số điểm thấp nhất, sau 9 tháng tuổi DQ trung bình giảm chậm hơn và sau 12 tháng thì không thay đổi, DQ trung bình thực hiện các tiết mục về vận động thấp hơn so với các tiết mục về tâm thần.

▪ **Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân:**

Bảng 3.29: Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân

Các yếu tố		Di chứng		Không di chứng		OR (95%CI)	p
		n	(%)	n	(%)		
Ra viện sau sinh*	Có	37	56,1	29	43,9	8,20 (3,23-20,85)	< 0,001
	Không	7	13,5	45	86,5		
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	> 515	35	79,5	9	20,5	28,08 (10,22-77,21)	< 0,001
	\leq 515	9	12,2	65	87,8		
Ngày tuổi nhập viện	\geq 6	25	59,5	17	40,5	4,41 (1,97 - 9,88)	< 0,001
	< 6	19	25,0	57	75,0		
Thiếu G6PD	Có	12	57,1	9	42,9	2,71 (1,04 - 7,09)	< 0,05
	Không	32	33,0	65	67,0		
ABE khi nhập viện	Có	43	71,7	17	28,3	144,18 (18,46-125,87)	< 0,001
	Không	1	1,7	57	98,3		

Ra viện sau sinh* : Ra viện sau sinh không giám sát vàng da.

Nhận xét: Trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, các yếu tố nguy cơ bao gồm: Ra viện sau sinh không giám sát vàng da, nồng độ bilirubin > 515 $\mu\text{mol/l}$, ngày tuổi nhập viện \geq 6 ngày, thiếu enzym G6PD, bệnh não cấp khi nhập viện thì có nguy cơ di chứng cao hơn nhóm không có các yếu tố trên.

Bảng 3.30: Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến tỷ lệ di chứng

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Ra viện sau sinh	0,78	0,13 - 4,53	> 0,05
Bilirubin > 515 $\mu\text{mol/l}$	16,71	4,21 - 66,29	< 0,001
Ngày tuổi nhập viện ≥ 6	1,46	0,34 - 6,32	> 0,05
Thiếu Enzym G6PD	2,92	0,55 - 15,37	> 0,05
Bệnh não cấp khi nhập viện	84,37	7,89 - 902,65	< 0,001

Nhận xét: Kết quả của phân tích đa biến về các yếu tố liên quan đến tình trạng di chứng vàng da nhân. Kết quả cho thấy, trong năm yếu tố đưa vào phân tích, có hai yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ di chứng đó là nồng độ bilirubin máu > 515 $\mu\text{mol/l}$ với OR = 16,71 (95%CI= 4,21 - 66,29) và bệnh não cấp khi nhập viện với OR = 84,37 (95%CI= 7,89 - 902,65). Những bệnh nhân có hàm lượng Bilirubin >515 $\mu\text{mol/l}$ và bệnh não cấp khi nhập viện thì có tỷ lệ di chứng lần lượt là 16,71 và 84,37 lần so với những bệnh nhân không có đặc điểm trên.

Bảng 3.31: So sánh tần suất mắc bệnh theo lứa tuổi

Lứa tuổi	Di chứng	Không di chứng	p
	(X \pm SD) lần	(X \pm SD) lần	
≤ 6 tháng	0,43 \pm 0,50	0,39 \pm 0,49	> 0,05
7 - 12 tháng	2,43 \pm 0,55	0,85 \pm 0,69	< 0,001
13 - 18 tháng	2,89 \pm 0,65	1,55 \pm 0,58	< 0,001
19 - 24 tháng	3,23 \pm 1,18	1,57 \pm 0,83	< 0,001

Nhận xét: Tần suất mắc bệnh đối với lứa tuổi dưới 6 tháng rất thấp và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Từ sau 6 tháng tuổi, có tỷ lệ cao số lần mắc bệnh ở nhóm trẻ di chứng hơn hẳn nhóm trẻ không di chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.32: So sánh thời gian mắc bệnh theo lứa tuổi

Lứa tuổi	Di chứng	Không di chứng	p
	(X ± SD) ngày	(X ± SD) ngày	
≤ 6 tháng	1,61 ± 1,92	1,43 ± 1,83	> 0,05
7 - 12 tháng	16,61 ± 3,87	6,01 ± 4,92	< 0,001
13 - 18 tháng	19,14 ± 3,79	11,30 ± 4,86	< 0,001
19 - 24 tháng	18,57 ± 4,75	12,11 ± 5,99	< 0,001

Nhận xét: Số ngày mắc bệnh trung bình đối với lứa tuổi dưới 6 tháng rất thấp và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Từ sau 6 tháng tuổi, có tỷ lệ cao số ngày mắc bệnh trung bình ở nhóm trẻ di chứng hơn hẳn nhóm trẻ không di chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê.

▪ **Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển:**

Bảng 3.33: Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển đánh giá bằng test

Denver phân bố theo DQ

Các yếu tố		DQ ≤ 70		DQ > 70		OR (95%CI)	p
		n1	(%)	n2	(%)		
Ra viện sau sinh*	Có	37	84,1	29	39,2	8,20 (3,23-20,85)	<0,001
	Không	7	15,9	45	60,8		
Bilirubin μmol/l	> 515	36	81,8	8	10,8	37,13 (12,85-107,24)	<0,001
	≤ 515	8	18,2	66	89,2		
Ngày tuổi nhập viện	≥ 6	25	56,8	17	23,0	4,41 (1,97-9,88)	<0,001
	< 6	19	43,2	57	77,0		
Thiếu Enzym G6PD	Có	12	27,3	9	12,2	2,71 (1,04-7,09)	<0,05
	Không	32	72,7	65	87,8		
ABE khi nhập viện	Có	44	100	16	21,6		<0,001
	Không	0	0,0	58	78,4		

Ra viện sau sinh*: Trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da.

Nhận xét: Trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, các yếu tố nguy cơ bao gồm: Ra viện sau sinh không giám sát vàng da, nồng độ bilirubin $> 515 \mu\text{mol/l}$, ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày, thiếu enzym G6PD, khi nhập viện thì có nguy cơ chậm phát triển cao hơn nhóm không có các yếu tố trên. Nhóm DQ ≤ 70 cho thấy có 100% trẻ có tiền sử bệnh não cấp do bilirubin.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

▪ *Đặc điểm về giới tính và tuổi thai:*

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 118 trẻ vàng da tăng bilirubin gián tiếp đã thay máu, bảng 3.1 cho thấy trẻ nam chiếm 61,9% cao hơn trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1, có sự khác biệt rõ rệt về giới tính. Nghiên cứu của Newman năm 2000 ở Bắc California - Hoa Kỳ, cho thấy trên trẻ sơ sinh vàng da có nồng độ bilirubin > 340 $\mu\text{mol/l}$, thì tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1 [72]. Nghiên cứu của Chou SC năm 2003, cũng cho thấy trên trẻ sơ sinh vàng da có nồng độ bilirubin cao > 340 $\mu\text{mol/l}$ thì tỷ lệ nam/nữ là 1,44/1 và nồng độ bilirubin máu > 427,5 $\mu\text{mol/l}$ thì tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1 [73]. Nghiên cứu của Korejo HB năm 2010 ở Karachi - Pakistan trên 100 trẻ vàng da nhân cho thấy, tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1 [74]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 bệnh viện Nhi Đồng 1, trên 87 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng phải thay máu, tỷ lệ nam/nữ là 1,56/1 [69]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các tác giả, những trường hợp vàng da sơ sinh nặng thì có tỷ lệ cao hơn ở trẻ nam, theo các tác giả có thể đối với trẻ nam giới có nhiều các yếu tố nguy cơ mắc các bệnh gây tan máu hơn so với trẻ nữ, như thiếu enzym G6PD và các yếu tố khác, chính vì vậy Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004 đã đưa ra các khuyến nghị về chỉ định thay máu ở trẻ sơ sinh vàng da nặng, trong đó yếu tố giới tính nam là thuộc nhóm nguy cơ trung bình [13].

Về tuổi thai, nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn bệnh nhân đủ tháng, được chia làm hai nhóm gồm đủ tháng sớm (37 tuần đến 38 tuần 6 ngày) và đủ

tháng hoàn chỉnh (từ 39 tuần đến 40 tuần 6 ngày), tỷ lệ trẻ có tuổi thai từ 39 - 41 tuần chiếm 54,2%, không có sự khác biệt về tỷ lệ vàng da sơ sinh giữa các nhóm tuổi thai trên.

▪ *Đặc điểm về tiền sử sản khoa và sau sinh:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy, hầu hết các bà mẹ khi mang thai khỏe mạnh (90,68%), mẹ có nhóm máu O chiếm 79,6% trường hợp, chủ yếu đẻ thường (79,66%), 100% trẻ được sinh ra tại cơ sở y tế, trong đó phần lớn trẻ được sinh ra ở tuyến y tế huyện và xã (69,49%), hơn một nửa là sinh con lần đầu (52,54%), tiền sử sinh con trước có vàng da là 38 trẻ chiếm 67,9% trong số bà mẹ có từ hai con trở lên. Nghiên cứu của Najib năm 2013 ở Iran trên 170 trẻ sơ sinh vàng da nặng, đẻ thường chiếm 73,5%, tiền sử sinh con trước vàng da là 27,9% [75]. Nghiên cứu của Olusanya năm 2009 ở Nigeria trong số 98 trẻ sơ sinh vàng da nặng phải thay máu, cho thấy hầu hết các bà mẹ khỏe mạnh, chỉ có một số sử dụng thảo dược khi mang thai là 18,4%; đẻ thường 98%, nơi sinh tại bệnh viện chiếm 65,3%; trẻ là con thứ nhất 42,9% [76]. Nghiên cứu của Kalakheti năm 2009 ở Nepal trên 199 bà mẹ có nhóm máu O, con sinh ra có nguy cơ tăng bilirubin máu gấp 2,6 lần so với trẻ sinh ra ở những bà mẹ có nhóm máu khác, do đó tác giả đã đề nghị sàng lọc xét nghiệm bilirubin máu dây rốn của những trẻ sinh ra có mẹ nhóm máu O [77]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 bệnh viện Nhi Đồng 1, trên 87 trẻ sơ sinh vàng da nặng phải thay máu, đa số đẻ thường 81,6% và hầu hết sinh ra tại bệnh viện chiếm 98,9% [69].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương đồng với nghiên cứu của các tác giả. Những bà mẹ mang nhóm máu O thì con có nguy cơ vàng da cao hơn, có thể là do mẹ có kháng thể kháng hồng cầu con mang nhóm máu khác do đó có nguy cơ bất đồng nhóm máu mẹ con cao hơn và mẹ mang nhóm máu O có kháng thể chiếm ưu thế là 7S-IgG, có khả năng xuyên

qua màng nhau thai, do đó làm tăng nguy cơ vàng da nặng ở con. Tỷ lệ đẻ thường cao và chủ yếu trẻ được sinh ra tại các cơ sở y tế, cho thấy có thể trẻ sẽ ít có các yếu tố nguy cơ về tình trạng bệnh tật, trẻ và bà mẹ có thể được xuất viện sớm hơn, có thể có nguy cơ không được theo dõi giám sát về vàng da sơ sinh.

Tỷ lệ trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da: Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy, tỷ lệ trẻ đã ra viện sau sinh không giám sát vàng da chiếm 56,78%. Nghiên cứu của Sgro M năm 2011 ở Canada, cho thấy trong số 258 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng, tỷ lệ tái nhập viện sau sinh vì vàng da là 71,7% [78]. Nghiên cứu của Najib năm 2013 ở Iran trên 170 trẻ sơ sinh vàng da nặng, 73,5% đã ra viện sau sinh sau đó tái nhập viện vì vàng da, theo tác giả một trong những yếu tố nguy cơ của tăng bilirubin máu là xuất viện sớm sau sinh, không được theo dõi về vàng da [75]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 trên 87 trẻ sơ sinh vàng da thay máu, có 69% đã ra viện sau sinh, 73,3% số trẻ được cho là nằm trong buồng tối sau sinh [69]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả, có tỷ lệ cao trẻ đã ra viện sau sinh và được tái nhập viện vì vàng da, có lẽ do các trẻ sơ sinh sau sinh được xuất viện sớm không được theo dõi về vàng da, cho đến khi trẻ có một số dấu hiệu nặng (li bì, bú kém...) thì mới đưa trẻ đến bệnh viện.

▪ *Phân bố đối tượng nghiên cứu theo ngày tuổi nhập viện:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 cho thấy, ngày tuổi nhập viện vì vàng da hầu hết là từ 3 ngày tuổi trở lên (85,59%), trong đó tỷ lệ nhập viện khi trẻ được 5 - 6 ngày tuổi là cao nhất (43,22%), đặc biệt có 23,73% trẻ nhập viện trên 6 ngày tuổi, tuổi nhập viện trung bình là $4,85 \pm 1,85$ ngày. Nghiên cứu của Zhonghua ở Trung Quốc năm 2009, trên 348 trường hợp bệnh não do bilirubin, thời gian nhập viện trung bình là $7,3 \pm 5,4$ ngày, có 71% nhập viện

trước 7 ngày tuổi và có 6,3% nhập viện sau 14 ngày tuổi [8]. Nghiên cứu của Olusanya năm 2009 ở Nigeria trên 98 trẻ sơ sinh phải thay máu, tuổi trung bình nhập viện là 9 ngày [76]. Nghiên cứu của Hosseinpour năm 2010 ở Iran, trên 176 trẻ sơ sinh vàng da thay máu, ngày nhập viện trung bình $5,72 \pm 3,95$ ngày, tuổi nhập viện sớm nhất là 1 ngày tuổi và muộn nhất là 12 ngày [79]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 trên 87 trẻ sơ sinh vàng da thay máu, có 82,8% nhập viện trong 7 ngày đầu sau sinh, nhập viện trước 4 ngày tuổi chỉ có 24,2% [69].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả, trẻ nhập viện muộn khi nồng độ bilirubin đã tăng quá cao trong máu, đòi hỏi phải thay máu ngay. Nguyên nhân của nhập viện muộn có thể do vàng da của trẻ được phát hiện muộn, hoặc do nhiều nguyên nhân khác nhau, trẻ ở vùng có tập quán đẻ bà mẹ và trẻ nằm trong phòng tối sau đẻ, hoặc trẻ ra viện sớm không được theo dõi về vàng da.

▪ *Đặc điểm về tiền sử bệnh vàng da:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 cho thấy, có 55,1% xuất hiện vàng da khi được 1 - 2 ngày tuổi, phát hiện vàng da tại nhà chiếm 52,5% trường hợp, phần lớn bệnh nhân vàng da đã được điều trị ở tuyến trước (81,36%), hầu hết bệnh nhân được chuyển đến từ các tuyến y tế (91,53%), chỉ có 8,47% là bệnh nhân được gia đình tự đưa đến không qua chuyển viện. Nghiên cứu của Olusanya năm 2009 ở Nigeria trên 98 trẻ sơ sinh phải thay máu, phát hiện vàng da sớm tại bệnh viện là 65,3% và 34,7% được phát hiện vàng da tại nhà chuyển đến viện và chưa được điều trị [76]. Nghiên cứu của Lê Minh Quý năm 2006 trên 87 trẻ sơ sinh vàng da thay máu, có 92% phát hiện vàng da trước 3 ngày tuổi, có 66,7% chuyển đến từ bệnh viện tỉnh và 89,7% cha mẹ trẻ không biết cách phát hiện vàng da [69]. Nghiên cứu của Khu Thị Khánh Dung năm 2010, trên bệnh nhân vàng da tăng bilirubin máu cao, tuổi phát

hiện vàng da trung bình $2,4 \pm 0,7$ ngày và trẻ đẻ non được phát hiện sớm hơn, đối với trẻ nhập viện trước 3 ngày tuổi thành công với điều trị chiếu đèn là 80% còn đối với trẻ nhập viện muộn trên 7 ngày tuổi thì tỷ lệ phải điều trị thay máu ngay khi nhập viện là 50% [80].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các tác giả, những trẻ được phát hiện vàng da sớm 1 - 2 ngày đầu sau sinh có thể được điều trị sớm, còn những trẻ không được điều trị sớm sẽ có nhiều nguy cơ, một số trường hợp cho thấy vàng da đã xuất hiện sớm, do phát hiện tại nhà nên đã đưa trẻ đến viện muộn hoặc do gia đình không biết phát hiện vàng da, ngoài ra có thể do các cơ sở điều trị vàng da tuyến dưới chưa có điều kiện điều trị vàng da nặng bằng thay máu, chủ yếu là điều trị chiếu đèn, việc điều trị chiếu đèn muộn hoặc không hiệu quả, nên trên trẻ vàng da nặng nếu trẻ được chuyển viện càng muộn nguy cơ càng cao.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu

▪ Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện:

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4 cho thấy, hầu hết bệnh nhân đã vàng da vàng đậm toàn thân (vùng 5 theo phân vùng vàng da của Kramer chiếm 93,4%), chỉ có 7,6% bệnh nhân vàng da vùng 4, đặc biệt có 50,8% biểu hiện lâm sàng tổn thương não, các biểu hiện khác như thiếu máu (68,6%), sốt 50,0% và suy hô hấp (28,8%), các bệnh khác kèm theo như viêm phổi, viêm ruột, viêm rốn chiếm 14,4%. Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, có 100% các trường hợp vàng da toàn thân, biểu hiện tổn thương não cấp do bilirubin chiếm 39,8% [81]. Nghiên cứu của Bjerre năm 2008 ở Đan Mạch, trên 113 trẻ vàng da sơ sinh nặng, có 38,1% đã có biểu hiện bệnh não cấp do bilirubin, 100% các trường hợp vàng da toàn thân [82]. Nghiên cứu của Trần Liên Anh năm 2002 tại bệnh viện Nhi Trung ương, trên 145 trẻ sơ sinh vàng da được

thay máu, phần lớn trẻ vàng da đậm toàn thân và biểu hiện tổn thương thần kinh là 62,1%; sốt 52,4%; suy hô hấp 31,1%; thiếu máu 28,3% và 11,7% có nhiễm trùng máu [9].

Như vậy biểu hiện lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả, cho thấy hầu hết những bệnh nhân vàng da phải thay máu đều đã trong tình trạng nặng, đòi hỏi phải chiếu đèn tích cực và thay máu ngay, đặc biệt là các nghiên cứu đều cho thấy luôn có một tỷ lệ nhất định trẻ đã có biểu hiện tổn thương não cấp tính do bilirubin, đánh giá biểu hiện lâm sàng khi nhập viện của trẻ sơ sinh vàng da không chỉ cho thấy thái độ xử trí mà còn có ý nghĩa tiên lượng bệnh.

▪ *Đặc điểm cận lâm sàng:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy nồng độ bilirubin toàn phần trung bình khi nhập viện là $529,06 \pm 97,7 \mu\text{mol/l}$ và gián tiếp là $494,17 \pm 72,31 \mu\text{mol/l}$, tỷ lệ B/A trung bình là $8,79 \pm 1,8$. Phần lớn các trường hợp bệnh nhân khi nhập viện đã có thiếu máu (68,64%), tỷ lệ bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO là 29,6% trường hợp, tỷ lệ thiếu enzym G6PD là 17,8% và nhiễm toan máu chiếm 5,93%.

Nghiên cứu của Chitty năm 2013 tại Melbourne trên 51 trẻ sơ sinh vàng da nặng, có 96% đã được thay máu, bất đồng nhóm máu mẹ con hệ Rh là 71%, bất đồng hệ ABO là 12%, thiếu máu 83% và toan máu 11,8% [83]. Nghiên cứu của Gotink năm 2013 tại Hà Lan trên 71 trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da nặng, có 63% được thay máu, nồng độ bilirubin máu trung bình nhóm theo dõi ở bệnh viện chưa ra viện sau sinh là $510 \pm 123 \mu\text{mol/l}$, nhóm đã ra viện được tái nhập viện vì vàng da (46,5%) là $567 \pm 114 \mu\text{mol/l}$ [84]. Nghiên cứu của Heydarian F năm 2011 ở Mashhad Iran trên 118 trẻ sơ sinh vàng da nặng, nguyên nhân chính của thay máu là bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO chiếm 38,1% và bilirubin máu trung bình $490,77 \pm 157,32 \mu\text{mol/l}$

[85]. Nghiên cứu của Sanpavat S năm 2006 ở Thái Lan trên 165 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu, cho thấy nguyên nhân bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 21,3% và thiếu enzyme G6PD là 13,4% [86]. Nghiên cứu của Badiee Z năm 2007 ở Iran trên 68 trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu, cho thấy nguyên nhân bất đồng nhóm máu mẹ con ABO là 22,1% và thiếu G6PD là 19,1% [87]. Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, nồng độ bilirubin máu tăng cao từ 425 $\mu\text{mol/l}$ đến 1298,8 $\mu\text{mol/l}$, bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 23,7% và hệ Rh là 8,8% trường hợp, thiếu enzym G6PD là 8,1% [81]. Vai trò của nồng độ albumin máu và tỷ lệ B/A cũng cho thấy mức độ nặng của bệnh, tỷ lệ B/A càng tăng thì bilirubin càng cao và albumin máu càng thấp, nghiên cứu của Sahu S năm 2011, theo tác giả đo nồng độ albumin máu dây rốn trẻ sơ sinh có thể dự đoán mức độ vàng da, nhu cầu chiếu đèn và thay máu [88].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, nồng độ bilirubin máu trung bình và tỷ lệ B/A cao, so với khuyến cáo về chỉ định thay máu theo Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004 (nồng độ bilirubin máu cao nhất ở trẻ sơ sinh đủ tháng và không có yếu tố nguy cơ là 510 $\mu\text{mol/l}$ và tỷ lệ B/A ≥ 8) [13], thì nồng độ bilirubin máu và tỷ lệ B/A của các nghiên cứu đều tương đối cao hơn, chứng tỏ một số trường hợp trẻ sơ sinh vàng da nặng được thay máu muộn hơn chỉ định, khi nhập viện trẻ đã có biểu hiện tổn thương não do bilirubin. Các nguyên nhân hay gặp trong vàng da sơ sinh nặng phải thay máu, như bất đồng nhóm máu mẹ và con, thiếu enzyme G6PD, toan máu, gây tan máu làm tăng nhanh nồng độ bilirubin trong máu.

▪ *Nồng độ bilirubin toàn phần trung bình theo ngày tuổi nhập viện:*

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.6 cho thấy, bệnh nhân vàng da sơ sinh tăng bilirubin gián tiếp nặng phải thay máu, ngày tuổi nhập viện càng

muộn thì nồng độ bilirubin trung bình càng cao, cao nhất là nhóm trẻ nhập viện > 6 ngày tuổi, với nồng độ bilirubin máu là $570,88 \pm 101,48 \mu\text{mol/l}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Salas ở Bolivia năm 2008 trên 56 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu, tuổi nhập viện trung bình là 7 ngày, nồng độ bilirubin trung bình là $531,8 \mu\text{mol/l}$ [89]. Hosseinpour năm 2010 ở Iran, trên 176 trẻ sơ sinh vàng da thay máu, ngày nhập viện trung bình $5,72 \pm 3,95$ ngày, tuổi nhập viện sớm nhất là 1 ngày tuổi và muộn nhất là 12 ngày tuổi, nồng độ bilirubin trung bình là $505,99 \pm 117,65 \mu\text{mol/l}$ [79].

Ngày nhập viện muộn có liên quan đến tỷ lệ tái nhập viện (trẻ đã ra viện sau sinh sau đó được nhập trở lại bệnh viện vì vàng da), nồng độ bilirubin cao và nguy cơ bệnh não cấp do bilirubin, nghiên cứu của Sgro M năm 2011 ở Canada, cho thấy trong số 258 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng, bệnh nhân tái nhập viện là 185 trẻ (71,7%), tại thời điểm nhập viện đã có 51 trẻ có biểu hiện tổn thương não với nồng độ bilirubin > $550 \mu\text{mol/l}$ [78]. Theo Bratlid D (2011) chỉ dẫn điều trị vàng da sơ sinh theo nồng độ bilirubin máu và cân nặng của trẻ, thì ngày tuổi cũng rất quan trọng, vì tiến triển vàng da tăng dần trong 3 đến 4 ngày đầu sau sinh, sau thời gian này nếu nồng độ bilirubin không tăng thêm và dưới ngưỡng chỉ định thay máu thì tiên lượng tốt [90].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của các tác giả, ngày tuổi nhập viện càng muộn thì nồng độ bilirubin càng tăng cao, sở dĩ như vậy là do trên những trẻ vàng da nặng phải thay máu có thể đã có yếu tố gây tan máu, sự tan máu này diễn tiến liên tục cho đến khi hết yếu tố gây tan máu, dẫn đến nồng độ bilirubin máu ngày càng tăng nếu không được can thiệp điều trị. Do vậy ngày tuổi nhập viện và nồng độ bilirubin máu có ý nghĩa cho việc quyết định thái độ điều trị và tiên lượng bệnh.

▪ *Mối liên quan giữa nồng độ hemoglobin và bilirubin máu:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.2 cho thấy có sự tương quan tuyến tính nghịch biến giữa nồng độ Hb và bilirubin trong máu, nồng độ bilirubin máu càng tăng thì nồng độ Hb càng giảm, sự tương quan này có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Cheng ở Đài Loan năm 2012, trên 413 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp với nồng độ bilirubin > 340 $\mu\text{mol/l}$, thiếu enzym G6PD là 24%, bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 21,8%; thiếu máu phổ biến ở trẻ có yếu tố bất đồng nhóm máu và thiếu enzym G6PD [91]. Nghiên cứu của Covas năm 2009, trên 126 trẻ sơ sinh đủ tháng có bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO, có tới 22% số trẻ có tăng bilirubin máu nghiêm trọng trong 24 - 36 giờ đầu sau sinh [92]. Nghiên cứu của Khu Thị Khánh Dung và cộng sự năm 2007, tại bệnh viện Nhi Trung ương trên 615 trẻ sơ sinh vàng da, tỷ lệ bất đồng nhóm máu chung là 18,2% trường hợp, trong đó bất đồng nhóm máu ở trẻ đủ tháng cao (67,86%), trẻ đẻ non chiếm 32,14%. Trong nhóm bệnh nhân có bất đồng nhóm máu, hầu hết có thiếu máu, mức độ thiếu máu tương ứng với sự gia tăng nồng độ bilirubin: Nồng độ bilirubin trung bình tăng dần từ $348 \pm 143,4 \mu\text{mol/l}$ đến $775 \pm 55,7 \mu\text{mol/l}$ tương ứng với nồng độ Hb giảm dần từ $141 \pm 24 \text{ g/l}$ đến $83 \pm 25 \text{ g/l}$ [4]. Theo Murray N và Dinesh, những bà mẹ có nhóm máu O, kháng thể chiếm ưu thế là 7S-IgG có khả năng xuyên qua màng nhau thai, chống lại hồng cầu con có nhóm máu khác, tỷ lệ này khoảng 15 - 25%, tuy nhiên trong số đó chỉ có khoảng 1% các bà mẹ có kháng thể IgG với nồng độ cao thực sự mới gây tan máu mạnh ở con, do đó test Coomb trực tiếp chỉ dương tính trong 23% các trường hợp, trong những trường hợp đó Hb giảm rõ rệt, còn các trường hợp khác chỉ thiếu máu nhẹ [93],[94].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, thiếu máu tan máu dẫn đến tăng bilirubin ở trẻ sơ

sinh do nhiều nguyên nhân, một trong những nguyên nhân phổ biến là bất đồng nhóm máu mẹ con, thiếu enzym G6PD. Bên cạnh đó, đặc điểm của trẻ sơ sinh ngay sau sinh đã có sẵn hiện tượng tan máu, đó là sự chuyển từ HbF (Hb từ thời kỳ bào thai) sang HbA (Hb người trưởng thành), do vậy càng làm tăng nồng độ bilirubin trong máu. Bilirubin là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa hem, gần 75% bilirubin được tạo ra từ Hb, cứ 1 gram Hb tạo ra 35 mg bilirubin. Do đó càng thiếu máu do tan máu thì nồng độ bilirubin càng cao, đó là một trong những nguyên nhân cần được phát hiện và can thiệp sớm.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin

▪ *Tỷ lệ bệnh não cấp do bilirubin, phân loại theo mức độ và đặc điểm lâm sàng:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.3 cho thấy: Trong số 118 bệnh nhân nghiên cứu, có 60 trẻ đã có biểu hiện tổn thương não cấp tính do bilirubin khi nhập viện, chiếm tỷ lệ 50,8%. Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.4 cho thấy: Trong 60 trường hợp bệnh não cấp được chia làm 3 mức độ theo Johnson và cộng sự, trong đó mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%), mức độ vừa là 21,7% và mức độ nhẹ là 25%. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho thấy: Biểu hiện về tinh thần: Mức độ li bì, bỏ bú chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%), chỉ có 6,7% không có dấu hiệu bất thường. Biểu hiện về trương lực cơ: Mức độ tăng trương lực cơ và xoắn vặn chiếm tỷ lệ cao nhất (53,3%), tiếp theo là tăng trương lực cơ đơn thuần (28,4%), không có trường hợp nào trương lực cơ bình thường. Tiếng khóc: Mức độ nặng nhất là không khóc được chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%.

Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, bệnh não cấp tính do bilirubin là 99 trường hợp chiếm 39,8%, phân loại theo bảng cho điểm BIND của Johnson, cho thấy mức độ nhẹ cao nhất (55,6%), mức độ vừa 25,3% và nặng là 19,1% trường hợp, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là li bì, bỏ bú, tăng trương lực cơ và

xoắn vặn, trường hợp nặng bệnh nhân có thể co giật, hôn mê, ngừng thở và tử vong [81]. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 trên 162 trẻ sơ sinh vàng da nặng, có 22% bệnh não cấp do bilirubin, tử vong trong vòng 48 giờ sau nhập viện 12% chủ yếu là hôn mê, co giật và ngừng thở, có 21% di chứng não mạn tính (vàng da nhân) sau này [95]. Nghiên cứu của Y Bao năm 2013 ở Trung Quốc, trên 116 trẻ sơ sinh với bệnh não cấp do bilirubin, phân loại mức độ bệnh não cấp theo bảng cho điểm BIND của Johnson và cộng sự như sau: Mức độ nặng là 19 (16,4%), mức độ vừa 83 (71,6%) và nhẹ là 14 (12,1%) [96]. Nghiên cứu của Khatami SF năm 2012 ở Iran trên 133 trẻ sơ sinh vàng da nặng được thay máu cho thấy, có 64 trẻ (48,0%) đã có biểu hiện tổn thương não cấp, nồng độ bilirubin trung bình là $490,94 \pm 171 \mu\text{mol/l}$ [97].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với nghiên cứu của các giả, luôn có tỷ lệ bệnh não cấp tính do bilirubin trong số trẻ sơ sinh nặng phải thay máu, tuy nhiên tỷ lệ về các mức độ bệnh não cấp tính khác nhau tùy theo từng nghiên cứu, sở dĩ như vậy vì đối tượng nghiên cứu có thể khác nhau, ở các nước phát triển được thực hiện chương trình sàng lọc giám sát vàng da sơ sinh, nên trẻ có thể được nhập viện sớm hơn, do đó tỷ lệ bệnh não cấp và mức độ nặng khi nhập viện có thể thấp hơn.

▪ *Đặc điểm cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.8 cho thấy, nồng độ bilirubin trung bình toàn phần khi nhập viện ($585,20 \pm 91,48 \mu\text{mol/l}$) và tỷ lệ B/A trung bình ($9,78 \pm 1,63$) cao, kết quả này đã cao hơn hẳn ngưỡng khuyến cáo thay máu của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ. Hầu hết các trường hợp bệnh nhân bệnh não cấp khi nhập viện có thiếu máu (95%), tỷ lệ bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO chiếm khoảng một phần ba các trường hợp 19 (31,67%), tỷ lệ thiếu enzym G6PD là 23,33% và phần lớn các trường hợp có mẹ nhóm máu O chiếm tỷ lệ 80%.

Nghiên cứu của Tiker 2006, trên 93 trường hợp sơ sinh vàng da, nồng độ bilirubin trung bình là $514,7 \pm 97,5 \mu\text{mol/l}$, trong đó có 35,5% có nồng độ bilirubin trung bình $\geq 513 \mu\text{mol/l}$, nguyên nhân được tìm thấy trong 65,6% các trường hợp như thiếu enzym G6PD, bất đồng nhóm máu và nguyên nhân khác [98]. Nghiên cứu của Tinuade năm 2011 trên bệnh nhân bệnh não cấp do bilirubin ở Nigeria, trong số 152 trẻ sơ sinh vàng da nặng, có 75 trẻ (49,3%) có biểu hiện bệnh não cấp khi nhập viện, các nguyên nhân chủ yếu là thiếu máu tan máu, thiếu enzym G6PD, toan chuyển hóa [99]. Nghiên cứu của Y Bao năm trên 116 trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin, cho thấy nồng độ bilirubin trung bình là $486,0 \pm 169,4 \mu\text{mol/l}$, nguyên nhân phổ biến là bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 32,8%, nhiễm khuẩn 12,1% [96]. Theo báo cáo của Bhutani và cộng sự năm 2004, sau hội nghị phòng chống tổn thương não và vàng da nhân tại Bethesda Hoa Kỳ tháng 6/2003 [100], theo các tác giả với nồng độ bilirubin máu $\geq 291 \mu\text{mol/l}$ là tăng đáng kể, bilirubin máu $\geq 342 \mu\text{mol/l}$ là nghiêm trọng, bilirubin máu $\geq 427 \mu\text{mol/l}$ là quá nghiêm trọng và $\geq 513 \mu\text{mol/l}$ là rất nguy hiểm.

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với nghiên cứu của các tác giả, trên bệnh nhân bệnh não cấp có nồng độ bilirubin toàn phần ở mức cao, mức rất nguy hiểm, xét nghiệm cận lâm sàng có thể tìm thấy nguyên nhân trong một số trường hợp, phổ biến là bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO, thiếu enzym G6PD, thiếu máu và các nguyên nhân khác.

▪ *Thời gian xuất hiện bệnh não cấp đến khi nhập viện với nồng độ bilirubin và tỷ lệ bilirubin/albumin (B/A):*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.9 cho thấy, khai thác bệnh sử thời gian từ khi xuất hiện bệnh não cấp đến khi nhập viện, bệnh nhân được chia thành hai nhóm, biểu hiện bệnh não cấp trước 8 giờ và từ sau 8 giờ, kết quả cho thấy: Nồng độ bilirubin là $620,15 \pm 58,23 \mu\text{mol/l}$ và tỷ lệ B/A là $10,53 \pm 0,78$ ở

nhóm có thời gian xuất hiện bệnh não cấp ≥ 8 giờ cao hơn hẳn nhóm xuất hiện bệnh não cấp < 8 giờ, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Theo Silva SL năm 2010, nghiên cứu cơ chế tổn thương tế bào não nói chung, cụ thể trong đó là tổn thương tế bào thần kinh đệm bởi bilirubin theo thời gian, khi cho tế bào thần kinh đệm của vỏ não tiếp xúc với bilirubin gián tiếp, bilirubin sẽ kích hoạt các caspase đạt đỉnh cao sau 6 giờ, gây tổn thương tế bào thần kinh cả về hình thái và chức năng, thời gian gây tổn thương tế bào thần kinh đạt đỉnh cao là sau 8 giờ và kết thúc sau 24 giờ [60]. Chính vì vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy thời điểm 8 giờ khi đã có biểu hiện tổn thương não để so sánh nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A trong máu của bệnh nhân. Nghiên cứu của Zhonghua ở Trung Quốc năm 2009, trên 348 trường hợp bệnh não do bilirubin, nồng độ bilirubin trung bình khi nhập viện là $478 \pm 175,8 \mu\text{mol/l}$, tuổi nhập viện trung bình là $7,3 \pm 5,4$ ngày, kết quả có 36 (10,3%) trường hợp tử vong [8]. Nghiên cứu của Zhuang năm 2012, trên 967 trẻ sơ sinh có tăng bilirubin mức độ nặng, so sánh tỷ lệ B/A giữa hai nhóm, nhóm có tổn thương não và nhóm không có tổn thương não, cho thấy tỷ lệ B/A > 10 có liên quan đến tổn thương não do bilirubin [59].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự như nghiên cứu của các tác giả, dựa vào nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A với thời gian biểu hiện bệnh não cấp, có thể tiên lượng mức độ nặng của bệnh, vì với nồng độ bilirubin máu rất cao và thời gian dài biểu hiện tổn thương não, chứng tỏ tổn thương não càng nặng, do đó khả năng hồi phục có thể khó khăn mặc dù được thay máu.

▪ *Mức độ tăng nồng độ bilirubin máu theo ngày tuổi nhập viện của bệnh não cấp*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10 cho thấy, trên bệnh nhân bệnh não cấp ngày tuổi nhập viện được chia làm 3 nhóm: 3 - 4 ngày, 5 - 6 ngày và > 6 ngày tuổi, nồng độ bilirubin máu khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê,

cao nhất là nhóm 5 - 6 ngày tuổi là $591,50 \pm 89,08 \mu\text{mol/l}$. Nghiên cứu của Sgro M năm 2011 ở Canada, cho thấy trong số nghiên cứu có 185 (71,7%) bệnh nhân tái nhập viện sau sinh chủ yếu khi được 5 ngày tuổi, tại thời điểm nhập viện đã có 51 trẻ (27,6%) có biểu hiện tổn thương não với nồng độ bilirubin $> 550 \mu\text{mol/l}$ [78]. Nghiên cứu của Ogunlesi năm 2007, trên 115 trẻ ở Nigeria, ngày nhập viện được chia làm 3 nhóm: < 3 ngày, từ 3 - 6 ngày và > 7 ngày, cho thấy nồng độ bilirubin máu cũng tăng dần theo ngày tuổi nhập viện [101]. Theo nghiên cứu của Daood MJ và cộng sự năm 2009, với nồng độ bilirubin máu $> 35 \text{ mg/dl}$ ($> 600 \mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ tổn thương não là 95%, đặc biệt là các trường hợp có thêm các yếu tố nguy cơ [55]. Nghiên cứu của Ebbesen năm 2012 trên 224 trẻ sơ sinh vàng da nặng, chia làm 3 nhóm tương ứng với 3 mức độ của bilirubin: 450 - 499, 500 - 599 và $> 600 \mu\text{mol/l}$ tương ứng với tỷ lệ là 29,6; 12,7 và 2,2/100.000 trẻ sinh ra, nồng độ bilirubin tăng dần theo ngày tuổi nhập viện, với nồng độ bilirubin $\geq 544 \mu\text{mol/l}$ thì nguy cơ di chứng não mạn tính là 27% [102].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như các tác giả, trên bệnh nhân đã có tổn thương não ngày tuổi nhập viện càng muộn thì nồng độ bilirubin máu có xu hướng càng cao, như vậy thì tiên lượng bệnh càng nặng, càng có nguy cơ di chứng khó hồi phục, thậm chí có thể tử vong trong giai đoạn cấp tính.

▪ *Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A theo mức độ bệnh não cấp:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy bệnh não cấp do bilirubin được chia làm 3 mức độ trên lâm sàng theo bảng cho điểm BIND của Johnson và cộng sự, so sánh với nồng độ bilirubin máu và tỷ lệ B/A, cho thấy mức độ tổn thương não càng nặng thì nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A càng cao, nồng độ bilirubin ở nhóm tổn thương mức độ nặng là $638,58 \pm 72,89 \mu\text{mol/l}$, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010

ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, nồng độ bilirubin máu tăng cao từ 425 $\mu\text{mol/l}$ đến 1298,8 $\mu\text{mol/l}$, mức độ lâm sàng bệnh não cấp tương ứng nhẹ là 564,3 $\mu\text{mol/l}$, vừa là 595 $\mu\text{mol/l}$ và nặng là 621 $\mu\text{mol/l}$ [81]. Nghiên cứu của Ardakani năm 2011, trên 52 trẻ sơ sinh vàng da nặng ở Iran, trong số bệnh nhân bệnh não cấp có nồng độ bilirubin trung bình là $533,52 \pm 112,2 \mu\text{mol/l}$ và tỷ lệ B/A là $10 \pm 1,6$ [103].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, mức độ tổn thương não cấp càng nặng thì nồng độ bilirubin máu và tỷ lệ B/A càng cao, với tính chất ưa lipid của bilirubin thì với nồng độ càng cao thì khả năng xâm nhập càng nhiều vào các vùng của não, do đó có thể càng làm tổn thương và hủy hoại các tế bào thần kinh, biểu hiện lâm sàng với các mức độ càng nặng. Trên bệnh nhân bệnh não cấp do bilirubin, chỉ với mức độ nhẹ thì nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A đã cao hơn ngưỡng chỉ định thay máu, còn đối với bệnh não cấp mức độ vừa và nặng thì nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A đã cao hơn hẳn và vượt xa ngưỡng chỉ định thay máu, nồng độ bilirubin máu và tỷ lệ B/A càng cao thì biểu hiện lâm sàng càng nặng tương ứng với các mức độ của bệnh não cấp. Tỷ lệ B/A cao cho thấy nồng độ bilirubin máu cao và albumin máu thấp, do đó càng làm tăng bilirubin không được kết hợp với albumin sẽ thấm qua màng tế bào não, dẫn đến nguy cơ tổn thương não.

4.1.4. So sánh đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm: Bệnh não cấp do bilirubin và không bị bệnh não cấp.

▪ *So sánh đặc điểm lâm sàng giữa bệnh não cấp và không bệnh não cấp:*

So sánh đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm, có bệnh não cấp do bilirubin gồm 60 bệnh nhân và nhóm vàng da tăng bilirubin gián tiếp không có tổn thương não cấp gồm 58 bệnh nhân (bảng 3.12), cho thấy: Tỷ lệ đã ra viện sau sinh không giám sát vàng da và tuổi nhập viện muộn ≥ 6 ngày ở nhóm bệnh

não cấp cao hơn nhóm không bệnh não cấp, khác biệt có ý nghĩa. Mức độ vàng da đã đến vùng 5 (theo phân vùng của Kramer) ở nhóm bệnh não cấp cao hơn nhóm không bệnh não cấp, không có mức độ vàng da vùng 4 ở nhóm bệnh não cấp, khác biệt có ý nghĩa. Đặc biệt biểu hiện thần kinh chỉ có ở nhóm bệnh não cấp. Các biểu hiện khác như sốt và thiếu máu đều có sự khác giữa hai nhóm, nhóm bệnh não cấp có tỷ lệ cao hơn hẳn. Nghiên cứu của các tác giả như Ardakani năm 2011 trên 52 trẻ sơ sinh vàng da ở Iran [103], Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập [81], trên 249 sơ sinh vàng da, Ebbesen năm 2012 trên 224 trẻ sơ sinh vàng da nặng [102] và Tinuade năm 2011 ở Nigeria, trên 152 trẻ sơ sinh vàng da nặng [99], cũng cho kết quả tương tự. Như vậy sự khác biệt trên trẻ bị bệnh não cấp là hay gặp trên trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da, nhập viện thường muộn, da vàng đậm toàn thân, đã có biểu hiện thần kinh khi nhập viện, kèm theo các biểu hiện khác như sốt, thiếu máu... là nguyên nhân hoặc là yếu tố nguy cơ. Đối với trẻ chưa có tổn thương não thì trẻ có thể có tất cả những biểu hiện trên nhưng không có biểu hiện về triệu chứng thần kinh.

▪ *So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm bệnh não cấp và không bệnh não cấp:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.13 cho thấy, ở nhóm trẻ bệnh não cấp có nồng độ bilirubin trung bình ($585,20 \pm 91,48 \mu\text{mol/l}$), tỷ lệ B/A trung bình ($9,78 \pm 1,63$) và tỷ lệ thiếu máu cao hơn hẳn nhóm trẻ không bệnh não cấp, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Ardakani năm 2011 ở Tehran - Iran trên 52 trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu, cho thấy ở nhóm trẻ bệnh não cấp nồng độ bilirubin máu trung bình là $533,52 \pm 112,2 \mu\text{mol/l}$ và tỷ lệ B/A là $10 \pm 1,6$ cao hơn hẳn nhóm trẻ không bệnh não cấp với bilirubin trung bình là $363,86 \pm 9,7 \mu\text{mol/l}$ và B/A là $6,1 \pm 2,4$ [103]. Nghiên cứu của Ebbesen năm 2012 ở Đan Mạch trên 224 trẻ có bilirubin $> 450 \mu\text{mol/l}$, cho thấy những trẻ

có tổn thương não thì nồng độ bilirubin tăng cao $\geq 544 \mu\text{mol/l}$ [102]. Theo báo cáo của Bhutani và cộng sự năm 2004, sau hội nghị phòng chống tổn thương não và vàng da nhân tại Bethesda Hoa Kỳ, thì nồng độ bilirubin ở nhóm bệnh não cấp của các tác giả trên đều ở mức độ quá nghiêm trọng (bilirubin $\geq 427 \mu\text{mol/l}$) và mức rất nguy hiểm (bilirubin $\geq 513 \mu\text{mol/l}$) [100].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Bệnh não cấp luôn có nồng độ bilirubin máu đã ở mức rất nguy hiểm và tỷ lệ B/A cao hơn, với nồng độ này đã vượt quá ngưỡng khuyến cáo thay máu, với nồng độ cao như vậy bilirubin dễ dàng xâm nhập vào tế bào não gây tổn thương và hủy hoại tế bào, do vậy cần can thiệp điều trị ngay trước khi bilirubin máu có khả năng gây tổn thương não.

▪ *Một số yếu tố liên quan đến bệnh não cấp:*

Phân tích mô hình đơn biến các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp do bilirubin (bảng 3.14), cho thấy trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, nếu có yếu tố đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da, thì có nguy cơ bệnh não cấp do bilirubin cao gấp 13,13 lần so với nhóm không có yếu tố này, với giới hạn khoảng tin cậy là 5,39 - 31,97 (độ tin cậy 95%). Nếu có nồng độ bilirubin $> 515 \mu\text{mol/l}$ thì có nguy cơ bệnh não cấp do bilirubin cao gấp 19,69 lần so với nhóm có nồng độ bilirubin $\leq 515 \mu\text{mol/l}$, với giới hạn khoảng tin cậy là 6,83 - 56,78 (độ tin cậy 95%). Ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày thì có nguy cơ bệnh não cấp do bilirubin cao gấp 8,17 lần so với nhóm có ngày tuổi nhập viện < 6 ngày, với giới hạn khoảng tin cậy là 3,31 - 20,19 (độ tin cậy 95%).

Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010, trên 249 trẻ sơ sinh vàng da với nồng độ bilirubin $\geq 427,5 \mu\text{mol/l}$, cho thấy khi nồng độ bilirubin $> 510 \mu\text{mol/l}$ đã có nguy cơ bệnh não cấp, với OR 95% CI 1,09 (1,03 - 1,16) [81]. Ebbesen năm 2012 trên 224 trẻ sơ sinh vàng da nặng, cho thấy với nồng độ bilirubin là

$\geq 544 \mu\text{mol/l}$, thì nguy cơ bệnh não cấp mức độ nặng và di chứng vàng da nhân là 27% (OR 95%) [102]. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 trên 162 trẻ sơ sinh vàng da nặng, có 22% bệnh não cấp do bilirubin, các yếu tố liên quan là đã ra viện sau sinh không được theo dõi về vàng da, nhập viện muộn > 6 ngày và nồng độ bilirubin máu cao $348 \pm 108 \mu\text{mol/l}$ với OR 95% và khoảng tin cậy (3,44 - 18,7) [95].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, các yếu tố liên quan là: Đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da, nhập viện muộn trên 6 ngày và nồng độ bilirubin tăng cao. Ba yếu tố liên quan này có thể có mối quan hệ với nhau, trẻ ra viện sau sinh không được sàng lọc theo dõi giám sát về vàng da, đến khi được phát hiện thì có thể nhập viện đã muộn bởi đã có những biểu hiện của tổn thương não cấp tính như bú kém li bì..., khi nhập viện xét nghiệm thì nồng độ bilirubin đã tăng quá cao trong máu, ngược lại nếu trẻ được giám sát về vàng da thì trẻ sẽ được nhập viện sớm, thì có thể chỉ phải can thiệp bằng điều trị chiếu đèn.

▪ *Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp:*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.15) cho thấy, trong ba yếu tố đưa vào phân tích, có hai yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mắc bệnh não cấp đó là nồng độ bilirubin máu > $515 \mu\text{mol/l}$ với OR = 16,29 (95% CI = 4,89 - 54,29) và ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày với OR = 4,24 (95% CI = 1,25 - 14,34). Những bệnh nhân có nồng độ bilirubin > $515 \mu\text{mol/l}$ và ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày thì có tỷ lệ mắc bệnh não cấp lần lượt là 16,29 và 4,24 lần so với những bệnh nhân không có đặc điểm trên.

Nghiên cứu của Owa JA ở Nigeria năm 2009, cho thấy các yếu tố liên quan là nồng độ bilirubin máu tăng cao, nhập viện muộn, bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO và thiếu enzym G6PD [7]. Nghiên cứu của Y Bao năm 2013 ở Trung Quốc, trên 116 trẻ sơ sinh với bệnh não cấp do bilirubin, các yếu tố

liên quan là nồng độ bilirubin tăng cao, bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO và nhập viện muộn [96]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, các yếu tố nguy cơ là nồng độ bilirubin tăng cao và tuổi nhập viện muộn.

4.1.5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị thay máu

▪ Đặc điểm lâm sàng sau điều trị thay máu:

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.5 cho thấy: Sau thay máu phần lớn bệnh nhân vẫn còn vàng da vùng 5 chiếm 60%, có khoảng một nửa số bệnh nhân vẫn có biểu hiện thần kinh (50,8%), chỉ có 9,3% còn biểu hiện sốt và 5% còn suy hô hấp. Nghiên cứu của các tác giả Trần Liên Anh năm 2002 tại bệnh viện Nhi Trung ương, trên 145 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu [9], của Sanpavat S năm 2005 ở Thailand, trên 165 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu [104] và Lê Minh Quý năm 2006 trên 87 trẻ sơ sinh vàng da thay máu tại bệnh viện Nhi Đồng 1 cho thấy mức độ vàng da trên lâm sàng giảm nhanh sau thay máu, khi ra viện hầu hết chỉ còn vàng da nhẹ [69].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả. Đối với các trường hợp bệnh não cấp do bilirubin, sau thay máu, các biểu hiện lâm sàng thần kinh đều giảm, mức độ tăng trương lực cơ và xoắn vặn giảm, các biểu hiện về tinh thần, phản xạ bú, tiếng khóc bất thường được cải thiện rõ rệt. Vàng da sơ sinh nặng khi nhập viện có chỉ định thay máu, các bệnh nhi đều được điều trị chiếu đèn tích cực ngay trong khi làm các thủ tục để thay máu và điều trị phối hợp khác như truyền albumin, hay immunoglobulin... tùy từng trường hợp. Đối với trẻ sơ sinh vàng da chưa có biểu hiện tổn thương não thì sau thay máu thành công thường là kết quả tốt, trẻ có thể ra viện sau vài ngày điều trị, những bệnh nhi đã có biểu hiện tổn thương não thì kết quả còn phụ thuộc vào mức độ tổn thương não do bilirubin, có thể có nguy cơ di chứng sau này.

▪ *So sánh nồng độ bilirubin toàn phần trước và sau điều trị thay máu:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16 cho thấy: So sánh nhóm có bệnh não cấp và nhóm không bị bệnh não cấp, nồng độ bilirubin trung bình trước và sau thay máu ở nhóm bệnh não cấp cao hơn hẳn nhóm không bệnh não cấp, mức độ giảm của nồng độ bilirubin máu ở nhóm bệnh não cấp cũng cao hơn nhóm không bệnh não cấp. Theo Murray, thay máu có thể loại bỏ được 90% hồng cầu và 50% nồng độ bilirubin đang lưu hành trong máu [105]. Nghiên cứu của Shahian M năm 2009 ở Ấn Độ trên 50 trẻ sơ sinh vàng da nặng phải thay máu cho thấy, nhóm trẻ được truyền albumin trước thay máu một giờ (1g albumin/kg) thì nồng độ bilirubin sau thay máu giảm nhiều hơn hẳn nhóm không được truyền albumin [106].

Như vậy, khác biệt về mức độ giảm về nồng độ bilirubin trung bình ở các nhóm khác nhau, là do nồng độ bilirubin trung bình trước thay máu ở các nhóm khác nhau, nghiên cứu của các tác giả cũng cho kết quả tương tự. Ngoài chiều đèn tích cực trước và sau thay máu, thay máu giúp loại bỏ nhanh bilirubin ra khỏi lòng mạch, hay làm loãng dần nồng độ bilirubin trong máu, cùng với một số hồng cầu bị bao phủ bởi kháng thể của mẹ, các kháng thể đang lưu hành trong máu. Mặt khác thay máu còn giúp điều chỉnh lượng hemoglobin trong các trường hợp thiếu máu; cải thiện được tình trạng toan máu, bổ xung các thành phần có thể gắn với bilirubin để góp phần làm giảm bilirubin gián tiếp, đồng thời bilirubin gián tiếp ở các tổ chức và không gian ngoại mạch được kéo vào lòng mạch rất nhanh trong và sau thay máu.

4.2. Đánh giá sự phát triển về thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

4.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động.

▪ *Đặc điểm phát triển về cá nhân xã hội đánh giá bằng Denver II phân bố theo DQ:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17 cho thấy, tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ bình thường tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này không thay đổi, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khi trẻ được 24 tháng tuổi, nhóm chậm nặng chiếm 29,7% trường hợp, nhóm chậm nhẹ và vừa chiếm 7,6% và nhóm bình thường là 62,7%. Nghiên cứu của Aggarwal năm 2013 ở Ấn Độ trên trẻ chậm phát triển có chu vi vòng đầu nhỏ, trong đó nguyên nhân do vàng da sơ sinh là 19%, cho thấy chỉ số DQ trung bình rất thấp là 29,75 đến 37,92 [107]. Nghiên cứu của Petersen năm 2009 trên 325 trẻ rối loạn phát triển hành vi ở một bệnh viện miền nam Hoa Kỳ, cho thấy chỉ số DQ < 70 chiếm 55,6% do nhiều nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng đa dạng, trong đó có rối loạn vận động, tổn thương thính giác và chậm phát triển về ngôn ngữ [108]. Nghiên cứu của Thomaidis L ở Hy Lạp năm 2014 trên 142 trẻ dưới 4 tuổi, chỉ số DQ trung bình là $52,2 \pm 11,4$ với các nguyên nhân như đẻ non, chậm tăng trưởng trong thời kỳ bào thai, đẻ ngạt, thiếu oxy não, nhiễm trùng và vàng da tăng bilirubin máu nghiêm trọng, gây tổn thương não từ thời kỳ sơ sinh [109]. Nghiên cứu của Mukhopadhyay K năm 2010 ở Ấn Độ trên trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu, theo dõi sau 12 tháng đánh giá bằng test Denver, cho thấy có tới 60% chậm phát triển [110].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các tác giả, tuy nhiên tỷ lệ chậm phát triển của các tác giả khác nhau tùy theo từng nghiên cứu, có thể do liên quan đến tỷ lệ bệnh não cấp và mức độ bệnh não

cấp trước khi thay máu, thời gian theo dõi đánh giá khác nhau tùy theo từng nghiên cứu. Lĩnh vực cá nhân xã hội là khả năng ứng phó của trẻ thể hiện về mặt tình cảm và tương tác với người khác, đối với trẻ di chứng do vàng da hạn chế chủ yếu là vận động, nên trường hợp nặng các biểu hiện chủ yếu qua nét mặt như mỉm cười, sự nhìn qua đôi mắt, còn thể hiện bằng hành động thì rất hạn chế, nhiều khi sự cố gắng của trẻ là uốn cong thân mình và xoắn vặn tay và duỗi chân. Như vậy nghiên cứu về chậm phát triển ở trẻ nhỏ có nhiều nguyên nhân, trong đó có nguyên nhân do vàng da sơ sinh gây tổn thương não, nhiều tác giả đã sử dụng test Denver và chỉ số DQ để đánh giá sự phát triển ở trẻ nhỏ.

▪ *Đặc điểm phát triển về vận động tinh tế đánh giá bằng Denver II phân bố theo DQ:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.18 cho thấy, tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số $DQ \geq 85$ tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 12 tháng tỷ lệ này không thay đổi ở nhóm $DQ \leq 70$ chiếm 37,3%. Nghiên cứu của Arun Babu năm 2011 ở miền nam Ấn Độ, trên 45 trẻ sơ sinh vàng da nặng, theo dõi đến 6 tháng tuổi cho thấy, nhóm trẻ không phải thay máu chiếm 71,1% với DQ trung bình là $87,41 \pm 09,23$, còn nhóm vàng da nặng phải thay máu là 28,9% với DQ thấp hơn là $68,46 \pm 16,91$ [111]. Nghiên cứu của Wilar R năm 2010 ở Indonesia trên 26 trẻ sơ sinh vàng da so sánh với 25 trẻ sơ sinh không vàng da, đánh giá bằng test Denver ở thời điểm từ 2 đến 4 tuổi cho thấy, có 38,5% trẻ chậm phát triển ở nhóm vàng da từ thời kỳ sơ sinh và nhóm không vàng da chỉ có 0,4% chậm phát triển [112].

Như vậy vàng da sơ sinh nặng là một trong những nguyên nhân gây tổn thương não ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ, tổn thương não do bilirubin chủ yếu các vùng nhân xám trung ương như thể vân, đồi thị, hồi hải mã...gây

rối loạn vận động, những cơn tăng trương lực cơ và xoắn vặn, do đó ảnh hưởng đến sự phát triển về vận động của trẻ, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ chậm nặng về vận động tinh tế từ khi trẻ được 12 đến 24 tháng là 37,3%.

▪ *Đặc điểm phát triển về ngôn ngữ đánh giá bằng Denver II phân bố theo DQ:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.19 cho thấy, tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, trẻ có chỉ số $DQ \leq 70$ chiếm 27,1% khi 24 tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số $DQ \geq 85$ tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này ít thay đổi. Nghiên cứu của Nguetack S năm 2013 ở Cameroon trên 153 trẻ có độ tuổi từ 9 tháng đến 36 tháng với test Denver phân bố theo $DQ < 70$ cho thấy, tỷ lệ chậm phát triển do di chứng vàng da nhân chiếm 6,5% [113]. Nghiên cứu của Amin S năm 2009 ở bệnh viện Golisano Hoa Kỳ trên 98 trẻ sơ sinh non tháng với tăng bilirubin máu, được theo dõi phát triển đến 3 tuổi cho thấy, có 24,5% chậm phát triển ngôn ngữ [114].

Như vậy tổn thương não do bilirubin không chỉ ảnh hưởng đến phát triển về vận động mà còn ảnh hưởng đến sự phát triển về ngôn ngữ, do tổn thương các nhân dây thần kinh sọ não như thính giác là trẻ không nghe được và sự co cứng cơ vùng mặt làm trẻ không phát âm được, tiếng khóc cũng khác thường, đôi khi chỉ ú ớ hoặc rất chậm nói, nói ngọng ảnh hưởng đến sự hình thành ngôn ngữ và tư duy.

▪ *Đặc điểm phát triển về vận động thô sơ đánh giá bằng Denver II phân bố theo DQ:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.20 cho thấy, tỷ lệ trẻ có chỉ số DQ thấp ($DQ \leq 70$ và DQ từ 71 - 84) giảm dần theo tháng tuổi, ngược lại tỷ lệ trẻ có chỉ số $DQ \geq 85$ tăng lên theo tháng tuổi, từ sau 9 tháng tỷ lệ này không thay đổi ở nhóm $DQ \leq 70$ chiếm 37,3%. Nghiên cứu của Sgro M năm 2012 ở Canada trên 20 trường hợp nghi ngờ bệnh não mãn tính do bilirubin, có 14 trẻ đều có biểu hiện rối loạn vận động trong thời kỳ sơ sinh (70%), 11 trường hợp

được theo dõi tiếp tục sau 12 đến 39 tháng cho thấy các rối loạn vận động không thay đổi [115]. Nghiên cứu của Kuzniewicz MW năm 2014 ở Kaiser Permanente (Bắc California), trong 47 trẻ sơ sinh vàng da nặng với nồng độ bilirubin ≥ 30 mg/dl (513 $\mu\text{mol/l}$), theo dõi sau hai năm có 4 trẻ tổn thương não, các biểu hiện chủ yếu là bại não với rối loạn vận động và giảm thính giác [116].

Như vậy tổn thương não do bilirubin ảnh hưởng nhiều đến vận động của trẻ, các biểu hiện chủ yếu là cơn tăng trương lực cơ với xoắn vặn, ảnh hưởng đến sự phát triển về vận động của trẻ, do đặc điểm bilirubin có ái tính gây tổn thương một số vùng nhất định của não. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự, có 37,3% trẻ chậm phát triển nặng về vận động từ sau 9 tháng tuổi.

4.2.2. Đánh giá tiến triển di chứng vàng da nhân.

▪ Tỷ lệ di chứng vàng da nhân sau hai năm theo dõi

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.6 cho thấy, nhóm trẻ bị bệnh não cấp khi nhập viện có tỷ lệ di chứng cao (chiếm 71,7%), nhóm trẻ không bị bệnh não cấp khi nhập viện tỷ lệ di chứng rất thấp (chỉ chiếm 1,7%) và tỷ lệ di chứng chung là 37,3%. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 ở Iraq, trên 162 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng trong đó có 22% bệnh não cấp khi nhập viện, sau điều trị cho thấy tử vong là 12 %, di chứng vàng da nhân là 21% [95]. Nghiên cứu của Rasul năm 2010 ở Bangladesh trên 93 trẻ sơ sinh, trong đó vàng da nặng được thay máu là 22 trẻ, cho thấy tử vong là 12 trẻ và 9 trẻ di chứng vàng da nhân [117]. Nghiên cứu của Ogunlesi trên 115 trẻ sơ sinh vàng da có biểu hiện bệnh não cấp, kết quả 36,5% tử vong, 63,5% được ra viện, trong số sống ra viện được theo dõi kết quả: 86,4% bại não, 40,9 % rối loạn vận động và 36,4% điếc [101]. Nghiên cứu của Trần Liên Anh năm 2002, trên 145 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng phải thay máu, trong đó có 62,1%

đã có biểu hiện tổn thương não cấp khi nhập viện, cho thấy kết quả sau theo dõi 9 tháng, test Denver chậm phát triển là 25% [9].

Như vậy so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng mặc dù đã được thay máu nhưng luôn có tỷ lệ di chứng vàng da nhân, tỷ lệ di chứng cao hay thấp còn tùy theo từng nghiên cứu và khác nhau ở các nước phát triển và đang phát triển, tuy nhiên điều đó cho thấy việc can thiệp thay máu không kịp thời, bilirubin đã gây tổn thương não không hồi phục, do vậy cần có sự theo dõi sàng lọc vàng da sơ sinh từ ngay sau sinh, can thiệp điều trị sớm tránh di chứng vàng da nhân não.

▪ *Kết quả di chứng qua thời gian theo dõi:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.7 cho thấy: Tỷ lệ biểu hiện di chứng giảm dần từ sau 6 tháng tuổi (60/118 trẻ), thay đổi rõ rệt sau 9 tháng tuổi (54/118 trẻ) và sau 12 tháng tuổi trở đi các di chứng này không thay đổi (44/118 trẻ). Nghiên cứu của Y Bao ở Trung Quốc năm 2013 trên 116 trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện cho thấy, mức độ nặng là 19 trẻ (16,4%), vừa 83 (71,6%) và nhẹ là 14 (12,1%), kết quả là nhóm bệnh não cấp nặng có 15 trẻ (78,9%) tử vong còn lại là di chứng chỉ có một trẻ không có di chứng, nhóm bệnh não cấp mức độ nhẹ thì có 1 trẻ tử vong còn hầu hết không di chứng khi ra viện, nhóm bệnh não cấp mức độ vừa có 11 trẻ tử vong và 31 (37,3%) trẻ có biểu hiện di chứng khi ra viện, theo dõi được lâu dài 50 trẻ ở nhóm bệnh não cấp mức độ vừa sau 3 tháng giảm còn 41 trẻ (82,0%) có biểu hiện di chứng [96]. Như vậy so với nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ di chứng của tác giả cao hơn hẳn, có thể do tỷ lệ trẻ được điều trị thay máu của tác giả thấp, chỉ có 45 trẻ (38,8%) được thay máu. Nghiên cứu của Ogunlesi TA năm 2007 ở Nigeria trên 115 trẻ sơ sinh vàng da nặng cho thấy, tử vong là 42 trẻ (36,5%) xin về 5 (4,7%) và chỉ có 68 trẻ (59,1%) được ra viện, trong số ra viện theo dõi lâu dài tỷ lệ di chứng giảm dần còn 22 trẻ (32,4%) di chứng

vàng da nhân, theo tác giả các yếu tố nguy cơ với tử vong là sinh non, thiếu máu nặng và không có khả năng thay máu [101]. Nghiên cứu của Tanticharoenwiwat P năm 2014 ở Thái Lan trên 76 trẻ sơ sinh vàng da, trong đó có 1 trẻ bệnh não cấp khi nhập viện, có 8 trẻ (10,5%) phải thay máu (với nồng độ bilirubin máu trung bình $25,0 \pm 2,9$ mg/dl), số còn lại được điều trị chiếu đèn (với nồng độ bilirubin máu trung bình $21,2 \pm 1,8$ mg/dl), kết quả tất cả 76 trẻ đều được xuất viện mà không có biểu hiện bất thường về di chứng thần kinh [118].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các tác giả, không phải tất cả các trường hợp bệnh não cấp đều tiến triển để lại di chứng vàng da nhân, mà trẻ vẫn có khả năng hồi phục sau điều trị, tuy nhiên còn phụ thuộc vào mức độ tổn thương não cấp do bilirubin, vùng não bị tổn thương và nhiều yếu tố nguy cơ khác, ngược lại có trường hợp không biểu hiện bệnh não cấp ở thời kỳ sơ sinh nhưng sau này lại có di chứng vàng da nhân. Bệnh não mạn tính do bilirubin có nhiều thể khác nhau: Vàng da nhân kín đáo hay rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin đề cập đến các khuyết tật tinh tế về phát triển thần kinh mà không có các triệu chứng vàng da nhân cổ điển. Vàng da nhân có thể được phân loại như khiếm khuyết thính giác hay rối loạn vận động chiếm ưu thế dựa trên mức độ nghiêm trọng của di chứng lâm sàng. Không phải trường hợp vàng da nhân nào cũng được chẩn đoán từ thời kỳ sơ sinh, do vậy Shapiro SM đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán vàng da nhân ở trẻ từ 3 đến 18 tháng [35]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả như vậy, như vậy trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng phải thay máu, thì khi ra viện cần được theo dõi lâu dài, để sớm phát hiện các di chứng do vàng da nhân.

▪ *Kết quả đo sàng lọc thính lực:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.21 cho thấy: Nhóm bệnh não cấp có 31 trẻ (51,6%) nghi ngờ giảm thính lực (refer) và 29 trẻ không nghi ngờ giảm thính

lực (pass), ở nhóm không bệnh não cấp chỉ có 1 trẻ (1,7%) nghi ngờ giảm thính lực, trong tổng số 118 trẻ nghiên cứu có 32 trẻ (27,1%) nghi ngờ giảm thính lực. Nghiên cứu của Xie X năm 2011, trên 56 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng được chia thành 3 nhóm theo các mức độ tăng bilirubin khác nhau, đo thính lực cho thấy nhóm có nồng độ bilirubin cao có nguy cơ tổn thương hệ thống thính giác cao hơn [119]. Nghiên cứu của Jiang năm 2013, trên 58 trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da do tăng bilirubin máu nặng, đo đáp ứng thính giác thân não cho thấy có sự giảm biên độ rõ rệt ở sóng III và đặc biệt là sóng V tương ứng với hạt nhân ốc tai và thân não có tính chất đối xứng cả hai bên, liên quan với mức độ tăng cao của bilirubin trong máu [120]. Nghiên cứu của Singh năm 2012 trên 80 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin máu, có 55% đo đáp ứng thính lực bất thường, hầu hết tổn thương mang tính chất cả hai bên, biểu hiện độ trễ của các sóng kéo dài ở sóng III và đặc biệt là sóng V, liên quan đến nồng độ bilirubin $> 340 \mu\text{mol/l}$ [121]. Nghiên cứu của Sharma P năm 2006 trên 30 trẻ sơ sinh vàng da nặng thay máu, đo đáp ứng thính giác thân não cho thấy, trước thay máu đo ở thời điểm đỉnh cao của nồng độ bilirubin có 73,3% bất thường, sau điều trị đo khi 2 đến 3 tháng tuổi có 23,3% bất thường [122].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, có tỷ lệ cao nghi ngờ giảm thính lực trên bệnh nhân có nồng độ bilirubin tăng cao (nhóm bệnh não cấp), tổn thương thần kinh thính giác là một trong những tổn thương có tính đặc trưng của bệnh não do bilirubin, thường tổn thương cả hai bên, bao gồm tổn thương hạt nhân ốc tai ở thân não và các nhân dây thần kinh thính giác, gây di chứng giảm hoặc mất thính lực. Theo Brites (2012) sử dụng phương pháp đo đáp ứng thính lực gợi ý tổn thương não do bilirubin là một xét nghiệm khách quan, không xâm lấn, dễ thực hiện và góp phần quan trọng trong chẩn đoán vàng da nhân, bởi khu vực thần kinh thính giác quá nhỏ để có

thể nhìn thấy trên hình ảnh cộng hưởng từ [123]. Nghiên cứu của Akinpelu năm 2013, tổng hợp trên 19 báo cáo từ năm 1970 đến năm 2010 về đo thính lực trên trẻ sơ sinh vàng da, cho thấy các tác giả đo lần đầu có tỷ lệ nghi ngờ giảm thính lực chiếm tỷ lệ từ 13,2 đến 83,3% và tỷ lệ này có liên quan đến mức độ tăng bilirubin máu, điều trị sớm thay máu và hoặc chiếu đèn tích cực có thể cải thiện tỷ lệ giảm thính lực [124].

Tổn thương thính giác do vàng da nhân thường cả hai bên tai, xuất hiện ngay trong những ngày đầu sau sinh, tổn thương càng nặng hậu quả càng nghiêm trọng, trẻ sẽ không nói được chỉ ú ớ, hoặc rất chậm nói, nói ngọng, tính nết không bình thường, ảnh hưởng lớn đến sự hình thành ngôn ngữ và sự phát triển tư duy. Dù nghe bình thường hay điếc hoàn toàn vào độ tuổi 3 - 4 tháng, trẻ vẫn phát ra các âm bập bẹ. Trẻ có thính giác bình thường phát ra những âm ngẫu nhiên và rồi dần dần theo khuôn mẫu các âm phát ra từ các người xung quanh sau nhiều lần, tập dượt, nói theo dần dần lặp lại những từ dễ nhất nghe được, ngôn ngữ được hình thành theo chu trình nghe - phát âm. Trẻ điếc nặng không nghe được các âm tự mình phát ra và không thâm nhập được thế giới âm thanh xung quanh. Trong vài tháng, tiếng bập bẹ nghèo dần rồi mất hẳn. Nếu trẻ điếc im lặng trong thời gian dài, thì sau đó khó có thể làm cho trẻ phát âm trở lại được. Vì vậy một trong những nhiệm vụ phục hồi chức năng sớm là duy trì và khuyến khích trẻ phát âm từ lúc còn rất nhỏ. Như vậy, cần phải đo đáp ứng thính lực não cho tất cả các trường hợp vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng, đặc biệt đối với các trường hợp phải thay máu, để sớm phát hiện di chứng do tổn thương não bởi bilirubin.

▪ *Kết quả chụp cộng hưởng từ sọ não trên bệnh nhân di chứng vàng da nhân:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.8 cho thấy: Phần lớn tổn thương vùng cầu nhạt đơn thuần 24 trường hợp (63,2%), tổn thương vùng cầu nhạt và đồi thị có 7 trường hợp (18,4%), tổn thương vùng cầu nhạt và vùng khác như

nhân đồ chỉ có 2 trường hợp (5,2%) và không tìm thấy tổn thương trong 5 trường hợp (13,2%). Tổn thương thường có tính chất đối xứng hai bên và không thay đổi thể tích. Nghiên cứu của các tác giả đều cho thấy tổn thương não có tính chất đặc trưng, do bilirubin có ái tính đặc biệt với vùng cầu nhạt, vùng hồi hải mã và nhân dưới đồi, còn các vùng khác như thể vân, đồi thị, nhân dây thần kinh sọ và tiểu não ít gặp hơn [34]. Nghiên cứu của Gkoltsiou năm 2008, chụp cộng hưởng từ sọ não trên 11 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin có nguy cơ vàng da nhân với nồng độ bilirubin > 400 $\mu\text{mol/l}$, có biểu hiện bệnh não cấp, cho thấy có 9/11 trẻ có tổn thương vùng cầu nhạt, trong đó có 4/9 trẻ có tổn thương đồi thị kèm theo [125]. Nghiên cứu của Katar năm 2008, chụp cộng hưởng từ sọ não 21 bệnh nhân sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin nặng đã được thay máu, cho thấy có 76% (16/21) biểu hiện di chứng vàng da nhân, 71% (15/21) có biểu hiện tổn thương não trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ, các tổn thương chủ yếu là vùng cầu nhạt và đối xứng hai bên [126]. Nghiên cứu của Liao năm 2008 [127], chụp cộng hưởng từ và khuếch tán, so sánh giữa tổn thương não do thiếu oxy - thiếu máu cục bộ não với tổn thương não cấp do bilirubin, cho thấy tổn thương não do bilirubin chủ yếu vùng cầu nhạt 88,9% và vùng dưới đồi, thiếu oxy - thiếu máu cục bộ chủ yếu là vùng Putamen 60,0% và các vùng khác.

Như vậy tổn thương hầu hết các trường hợp bệnh não cấp do bilirubin là vùng cầu nhạt, có khoảng một nửa các trường hợp tổn thương vùng dưới đồi kèm theo có tính chất đối xứng hai bên, không có trường hợp nào tổn thương vùng Putamen (nằm ở đáy của não trước, cấu trúc bao gồm các hạch nền). Thiếu oxy - thiếu máu cục bộ não tổn thương phần nhiều là vùng Putamen và các vùng khác thường không có tính chất đối xứng hai bên, tổn thương vùng cầu nhạt và dưới đồi chỉ chiếm phần nhỏ. Nghiên cứu của Mao J năm 2007 trên 36 trẻ sơ sinh tăng bilirubin máu nặng trong đó có 15 trẻ đã có

biểu hiện lâm sàng bệnh não cấp, chụp cộng hưởng từ sọ não, độ tuổi của trẻ là từ 2 - 34 ngày tuổi, cho thấy những trẻ có nồng độ bilirubin máu < 427,5 $\mu\text{mol/l}$ thì không có tổn thương trên cộng hưởng từ, 3/7 trường hợp có tổn thương cầu nhạc với trẻ có nồng độ bilirubin từ 427,5 - 513 $\mu\text{mol/l}$ và 17/20 trường hợp có tổn thương cầu nhạc với trẻ có nồng độ bilirubin > 513 $\mu\text{mol/l}$, kết luận là di chứng do vàng da nhân có sự tổn thương đối xứng vùng cầu nhạc liên quan đến mức độ tăng của bilirubin máu [128]. Hình ảnh MRI sọ não bình thường ở giai đoạn sớm cũng không loại trừ chẩn đoán vàng da nhân, vì thời gian đầu có thể chưa thấy có bất thường nhưng về sau có thể xuất hiện tổn thương, mặt khác tổn thương của cầu nhạc thường rõ ràng, nhưng tổn thương của các nhân dưới đồi quá nhỏ nên có thể không tìm thấy tổn thương. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả, tổn thương não trên chụp cộng hưởng từ của di chứng vàng da nhân có tính chất đặc trưng, thường vùng cầu nhạc và đối xứng hai bên, liên quan đến nồng độ bilirubin tăng quá cao trong máu.

▪ *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng di chứng vàng da nhân:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.22 cho thấy, trong số 44 trẻ di chứng vàng da nhân có đủ bốn triệu chứng lâm sàng cổ điển theo y văn: Bại não với rối loạn vận động chiếm 72,7%, giảm thính lực 72,7%, biểu hiện mắt nhìn ngược hướng lên trên 47,7% và thiếu sản men răng màu vàng xanh là 43,2%. Tổn thương não trên chụp cộng hưởng từ là 75,0% với tổn thương đặc trưng chủ yếu là vùng cầu nhạc. Nghiên cứu của Mukhopadhyay năm 2010 ở Ấn Độ trên trẻ di chứng vàng da nhân, theo dõi sau 12 tháng cho thấy chậm phát triển theo test Denver là 60%, thần kinh bất thường là 80%, tổn thương não trên chụp cộng hưởng từ là 61% và giảm thính lực là 76% [110]. Nghiên cứu của Ogunlesi năm 2007 ở Nigeria, trên trẻ di chứng vàng da nhân, kết quả sau

theo dõi cho thấy bại não là 86,4%, co cứng tăng trương lực cơ 40,9% và điếc là 36,4% [101].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, hình ảnh lâm sàng của vàng da nhân của các tác giả cũng tương tự như y văn trước đây với biểu hiện chủ yếu là bại não, rối loạn vận động, giảm hoặc mất thính lực và tổn thương não trên chụp cộng hưởng từ.

▪ *Phân loại mức độ di chứng vàng da nhân*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.9 cho thấy, trong số 44 trẻ di chứng vàng da nhân, được chia làm ba mức độ theo Shapiro M năm 2010, trong đó mức độ nặng 34 trẻ (77,3%), chỉ có 4 trẻ (9,1%) là mức độ vừa và 6 trẻ (13,6%) là mức độ nhẹ. Nghiên cứu của Sgro M năm 2012 ở Canada trên 20 trẻ di chứng vàng da nhân, theo dõi được 14 trường hợp, trong đó 5 trẻ (35,7%) mức độ nặng với bại não và tăng trương lực cơ thường xuyên, 6 trẻ (42,9%) mức độ vừa và 3 trẻ (21,4%) mức độ nhẹ [115]. Nghiên cứu của Ogunlesi năm 2007 ở Nigeria, trên 115 trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện, kết quả là 68 trẻ (59,1%) được ra viện, 42 trẻ (36,5%) tử vong và 5 trẻ (4,7%) xin ra viện, trong số ra viện có 22 trẻ di chứng vàng da nhân (chiếm 32,4%), trong số di chứng vàng da nhân có 86,4% di chứng mức độ nặng [101]. Phân loại mức độ di chứng theo Shapiro M năm 2010 cho thấy được mức độ nghiêm trọng của bệnh, tỷ lệ di chứng mức độ nặng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả Sgro M ở Canada, nhưng lại thấp hơn Ogunlesi ở Nigeria, như vậy tỷ lệ này có khác nhau theo từng nghiên cứu, có thể do trẻ được thay máu sớm hơn, tỷ lệ tổn thương não trước khi thay máu thấp hơn ở các nước phát triển, do mức độ di chứng nặng còn phụ thuộc vào nồng độ bilirubin máu khi nhập viện, tình trạng tổn thương não cấp và can thiệp điều trị muộn. Do đó cần có chương trình sàng lọc phát hiện sớm vàng da sơ sinh, để có thể phát hiện sớm các trường hợp vàng da sơ sinh nặng, mặc

dù có phải thay máu nhưng can thiệp điều trị sớm sẽ ít có nguy cơ di chứng sau này.

4.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:

- *Cân nặng trung bình (kg) theo tháng tuổi:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.23 cho thấy, cân nặng của trẻ tăng dần theo tuổi đặc biệt trong 3 tháng đầu, 6 tháng tuổi cân nặng tăng gấp đôi khi sinh và sau 12 tháng cân nặng tăng chậm hơn ở cả hai nhóm, cân nặng theo tuổi của từng cá nhân của tất cả các trẻ ở cả hai nhóm so với chuẩn tăng trưởng của WHO năm 2006 [49],[70], không có trẻ nào bị suy dinh dưỡng. Tuy nhiên so sánh giữa hai nhóm cho thấy, cân nặng theo tuổi từ khi sinh đến 3 tháng tuổi tương đương nhau, từ sau 6 tháng tuổi trở đi có sự khác biệt rõ rệt về cân nặng theo tuổi, nhóm di chứng cân nặng theo tuổi thấp hơn hẳn nhóm không di chứng, cân nặng trung bình của trẻ ở nhóm di chứng khi được 24 tháng tuổi có nguy cơ suy dinh dưỡng.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Yến năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội cho thấy, trong năm đầu, là thời kỳ tăng trưởng nhanh nhất, đặc biệt là trong 3 tháng đầu cân nặng tăng rất nhanh, gấp đôi so với cân nặng khi sinh, từ 12 tháng trở đi cân nặng tăng chậm hơn [51]. Nghiên cứu của Zong năm 2009, mô hình tăng trưởng của trẻ em ở Trung Quốc, cân nặng của trẻ 3 tháng đầu tăng gấp đôi, 3 tháng tiếp theo tăng giảm một nửa (0,5 - 0,6 kg/tháng) và 6 tháng cuối năm đầu tiên là 0,25 - 0,3 kg/tháng, khi được 24 tháng thì cân nặng gấp 4 lần khi sinh [129]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi cân nặng đến 2 tuổi, cho thấy có 29,3% trẻ có cân nặng theo tuổi giảm dưới -2SD, trẻ có cân nặng thấp thường có nhiều di chứng thần kinh kết hợp [52]. Nghiên cứu của Maimburg năm 2009, theo dõi 15 trẻ di chứng vàng da nhân ở Đan Mạch, cho thấy những trường hợp di chứng nặng, trẻ bị ảnh hưởng ngay từ

những năm đầu đời cả về phát triển thể chất và tâm thần [130]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các tác giả, trước 6 tháng tuổi trẻ chủ yếu bú mẹ, mặc dù có di chứng về tâm thần-vận động cũng ít ảnh hưởng, từ sau khi trẻ ăn thêm (ăn bổ sung), việc cho trẻ ăn gặp nhiều khó khăn, do các di chứng chủ yếu là bại não với rối loạn vận động. Về vận động, trường hợp nặng trẻ luôn trong tình trạng co cứng tăng trương lực cơ, người xoắn vặn uốn cong, cổ ngửa ra sau, tay và chân duỗi cứng, hai tay duỗi vặn chéo ra sau, bàn tay các ngón duỗi xòe ra xoắn vặn như múa, cơn co cứng có thể xảy ra liên tục hoặc thưa thớt, mức độ co cứng xoắn vặn có thể khác nhau, nhưng thường có tính chất đối xứng hai bên, cơn thường xảy ra khi trẻ thức, tăng lên khi có tiếng động và khi thể hiện cảm xúc. Cơn co cứng tăng trương lực cơ tái phát kéo dài, làm cơ thể trẻ ngày càng gầy, mất hết lớp mỡ dưới da, cơ teo, có thể có những biến chứng như trật khớp, giãn dây chằng gân cơ làm trẻ càng thêm đau đớn. Trẻ thường nằm một chỗ, không vận động tự chủ được, thường xuyên phải bế ẵm khi thức, vì nếu không trẻ có thể xuất hiện cơn co cứng. Những trường hợp như vậy việc nuôi dưỡng hết sức khó khăn, nên ảnh hưởng nhiều đến phát triển thể chất, mặt khác sự co cứng cơ nhiều càng tăng thêm sự tiêu hao năng lượng, do vậy ảnh hưởng nhiều đến sự tăng trưởng về cân nặng của trẻ. Những trường hợp nhẹ hơn, cơn co cứng, co thắt, tăng trương lực cơ có thể chỉ xảy ra một bên cơ thể hoặc một nhóm cơ, cơn thưa hơn và mức độ co thắt co cứng nhẹ hơn, trẻ vẫn có thể ngồi, đứng, đi được, ảnh hưởng đến phát triển vận động ít hơn và ảnh hưởng đến phát triển thể chất cũng ít hơn.

▪ *Chiều cao trung bình theo tuổi với di chứng:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.24 cho thấy, chiều cao của trẻ tăng dần theo tuổi đặc biệt trong 3 tháng đầu, sau đó tăng chậm hơn ở cả hai nhóm, chiều cao theo tuổi của từng cá nhân của tất cả các trẻ ở cả hai nhóm so với chuẩn tăng trưởng của WHO năm 2006 [49],[70], không có trẻ nào có chiều

cao thấp so với tuổi. Tuy nhiên so sánh giữa hai nhóm cho thấy, chiều cao theo tuổi từ khi sinh đến 9 tháng tuổi tương đương nhau, từ sau 12 tháng tuổi trở đi có sự khác biệt rõ rệt về chiều cao theo tuổi, nhóm trẻ di chứng có chiều cao theo tuổi thấp hơn hẳn nhóm không di chứng.

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Yên năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội cho thấy, trong năm đầu, là thời kỳ tăng trưởng nhanh nhất, đặc biệt là trong 3 tháng đầu chiều cao tăng nhanh, sau đó chiều cao của trẻ tăng chậm hơn [51]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi phát triển đến 2 tuổi, cho thấy có 55,4% trẻ có chiều cao theo tuổi giảm dưới - 2SD liên quan đến trẻ di chứng nặng [52].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả, đối với nhóm trẻ di chứng đều bị ảnh hưởng đến tăng trưởng cả về cân nặng và chiều cao, tăng trưởng về cân nặng bị ảnh hưởng sớm hơn từ khi trẻ được 6 tháng tuổi, còn tăng trưởng về chiều cao thì muộn hơn từ khi trẻ được 12 tháng tuổi, trẻ không di chứng thì không bị ảnh hưởng đến sự phát triển về thể chất. Điều này cho thấy, ảnh hưởng này không phải do giống nòi, không phải do giới tính mà do di chứng của vàng da nhân não, phải chăng những di chứng đó gây khó khăn trong quá trình nuôi dưỡng, nhất là từ khi bắt đầu cho trẻ ăn thêm ngoài sữa mẹ, thêm vào đó có thể tình trạng co cứng tăng trương lực cơ làm tiêu hao năng lượng của trẻ, lúc đầu là chậm lên cân, về sau do thiếu dinh dưỡng trường diễn đã ảnh hưởng đến phát triển chiều cao của trẻ.

4.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu đời.

4.3.1. So sánh sự phát triển tâm thần và vận động giữa nhóm trẻ di chứng và không di chứng.

- *Chỉ số DQ trung bình về cá nhân - xã hội đánh giá bằng test Denver II:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.25 cho thấy, DQ trung bình ở nhóm trẻ di chứng rất thấp, thực hiện các tiết mục về cá nhân và xã hội đều không đạt theo lứa tuổi, ngược lại nhóm trẻ không di chứng DQ trung bình cao hơn hẳn, thực hiện các tiết mục về cá nhân và xã hội đều đạt theo lứa tuổi, khác biệt này có ý nghĩa thống kê từ khi 3 tháng tuổi. Chỉ số ở khu vực cá nhân - xã hội cho biết khả năng tiếp nhận của trẻ với mọi người xung quanh và cách tự chăm sóc bản thân, nhóm trẻ di chứng thể hiện chậm hơn từ khi 3 tháng tuổi, đặc biệt đối với các trẻ di chứng mức độ nặng, các biểu hiện chủ yếu qua nét mặt như mỉm cười, sự nhìn qua đôi mắt, còn thể hiện bằng hành động rất hạn chế và nhiều tiết mục không thực hiện được, trẻ càng lớn lên việc thực hiện các tiết mục này càng chậm, những trẻ di chứng nhẹ và vừa thì thực hiện được một số tiết mục nhưng cũng khó khăn và trong thời gian kéo dài lâu hơn nhiều so với trẻ bình thường không di chứng. So sánh với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Yên năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội đánh giá sự phát triển về lĩnh vực cá nhân xã hội bằng test Denver II, đều đạt theo lứa tuổi từ 50% - 90% [51], cho thấy nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm trẻ có di chứng thực hiện các tiết mục ở khu vực cá nhân - xã hội có chậm hơn hẳn. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi phát triển đến 2 tuổi, đánh giá sự phát triển về cá nhân xã hội bằng test Denver II cho thấy, có 11 trẻ (16,9%) có $DQ \geq 70$ và 54 trẻ (83,1%) chỉ số $DQ < 69$ [52]. Như vậy cho thấy, di chứng do các nguyên nhân gây tổn thương não từ thời kỳ sơ sinh đã ảnh hưởng nặng nề đến sự phát triển vận động của trẻ.

▪ *Chỉ số DQ trung bình về vận động tinh tế thích ứng đánh giá bằng test Denver:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.26 cho thấy, DQ trung bình ở nhóm trẻ di chứng rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế thích ứng đều không đạt theo lứa tuổi, ngược lại nhóm trẻ không di chứng DQ trung bình

cao hơn hẳn, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế thích ứng đều đạt theo lứa tuổi, khác biệt này có ý nghĩa thống kê từ khi 3 tháng tuổi. Chỉ số DQ ở vận động tinh tế thích ứng cho biết khả năng vận động của các nhóm cơ nhỏ và chủ yếu là các hoạt động phối hợp thị giác và vận động, nhóm trẻ di chứng thể hiện chậm hơn từ khi 3 tháng tuổi, đặc biệt đối với các trẻ di chứng mức độ nặng, việc sử dụng tinh tế các nhóm cơ nhỏ như sự khéo léo của bàn tay, sự phối hợp với thị giác rất hạn chế và nhiều tiết mục không thực hiện được, trẻ càng lớn lên việc thực hiện các tiết mục này càng chậm, những trẻ di chứng nhẹ và vừa thì thực hiện được một số tiết mục nhưng cũng khó khăn và trong thời gian kéo dài lâu hơn nhiều so với trẻ bình thường không di chứng. So sánh với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Yến năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội đánh giá sự phát triển về lĩnh vực vận động tinh tế thích ứng bằng test Denver II, đều đạt theo lứa tuổi từ 50% - 90% [51], cho thấy nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm trẻ di chứng thực hiện các tiết mục ở khu vực vận động tinh tế thích ứng có muộn hơn hẳn. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi phát triển đến 2 tuổi, đánh giá sự phát triển về vận động tinh tế thích ứng bằng test Denver II cho thấy, có 13 trẻ (20,0%) có $DQ \geq 70$ và 52 trẻ (80,0%) chỉ số $DQ < 69$ [52]. Nghiên cứu của Thomaidis L năm 2014 ở Athens (Hy Lạp) trên 90 trẻ chậm phát triển có độ tuổi trung bình 31 ± 12 tháng, chỉ số DQ trung bình ở các lĩnh vực là $52,2 \pm 11,4$ các yếu tố liên quan là sinh non, chậm phát triển trong thời kỳ bào thai, ngạt khi sinh, tình trạng thiếu oxy, vàng da nặng... [109]. Như vậy cho thấy, các nguyên nhân có thể gây tổn thương não từ thời kỳ sơ sinh và sau này đã ảnh hưởng nặng nề đến sự phát triển của trẻ.

▪ *Chỉ số DQ trung bình về ngôn ngữ đánh giá bằng test Denver:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.27 cho thấy, DQ trung bình ở nhóm trẻ di chứng rất thấp, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều không đạt theo lứa

tuổi, ngược lại nhóm trẻ không di chứng DQ trung bình cao hơn hẳn, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều đạt theo lứa tuổi, khác biệt này có ý nghĩa thống kê từ khi 3 tháng tuổi. Chỉ số DQ về ngôn ngữ cho thấy khả năng nghe, hiểu biết và sử dụng ngôn ngữ của trẻ. Những trẻ di chứng vàng da nhân có thể cười thành tiếng theo đúng lứa tuổi, nhưng nếu thính giác bị ảnh hưởng thì tiết mục hướng về nơi phát ra âm thanh hay hiểu được lời nói lại rất khó khăn, sau này sẽ ảnh hưởng đến khả năng phát âm của trẻ. Tổn thương não trong di chứng vàng da nhân, không những tổn thương ảnh hưởng đến vận động mà còn ảnh hưởng đến thính lực và vận động của mắt. Đối với trường hợp di chứng nặng, con co cứng nhiều, trẻ không nói được, không phát âm được, tiếng khóc cũng khác thường, đôi khi cha mẹ chỉ cảm nhận được phần nào cảm xúc của trẻ qua ánh mắt và con co cứng. Trong đánh giá test Denver về ngôn ngữ cho thấy trẻ có vẻ biết và hiểu nhưng thể hiện đầy đủ thì không rõ ràng, khó đánh giá, khi trẻ dưới 9 tháng có thể phát âm như các trẻ bình thường, nhưng những trẻ di chứng nặng theo dõi đến 24 tháng vẫn trong tình trạng như vậy, mặc dù trẻ có vẻ hiểu lời nói của cha mẹ, hợp tác với cha mẹ khi cho trẻ ăn, khi nói chuyện với trẻ, nét mặt và ánh mắt biểu lộ cảm xúc nhiều hơn, nhưng không thể hiện bằng lời nói hay tiếng cười như trẻ bình thường. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Yến năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội đánh giá sự phát triển về lĩnh vực ngôn ngữ bằng test Denver II, đều đạt theo lứa tuổi từ 50% - 90% [51], so với nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm trẻ di chứng thực hiện các tiết mục ở khu vực ngôn ngữ có muộn hơn hẳn. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi phát triển đến 2 tuổi, đánh giá sự phát triển về ngôn ngữ bằng test Denver II cho thấy, chỉ có 11 trẻ (16,9%) có $DQ \geq 70$ và 54 trẻ (83,1%) chỉ số $DQ < 69$ [52]. Nghiên cứu của Tang KM năm 2008 ở Hồng Kông trên trẻ chậm phát triển cho thấy, hầu hết là trẻ dưới 6 tuổi chiếm

93%, lý do khám bệnh phổ biến nhất là chậm nói 39%, trong đó 17% là chậm phát triển tâm thần và 47% chậm phát triển vận động [131]. Như vậy cho thấy, các nguyên nhân có thể gây tổn thương não từ thời kỳ sơ sinh và sau này đã ảnh hưởng nặng nề đến sự phát triển ngôn ngữ của trẻ.

▪ *Chỉ số DQ trung bình về vận động thô sơ đánh giá bằng test Denver:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.28 cho thấy, DQ trung bình ở nhóm trẻ đi chứng rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều không đạt theo lứa tuổi, ngược lại nhóm trẻ không đi chứng DQ trung bình cao hơn hẳn, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều đạt theo lứa tuổi, khác biệt này có ý nghĩa thống kê từ khi 3 tháng tuổi. Vận động thô sơ cho biết khả năng giữ đầu, nâng ngực, lẫy, ngồi, đứng, đi, chạy, nhảy của trẻ, nói chung là sử dụng các cơ lớn có ý nghĩa tổng thể về vận động của cơ thể. So với nghiên cứu Nguyễn Thị Yên năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội đánh giá sự phát triển về lĩnh vực vận động thô sơ bằng test Denver II, đều đạt theo lứa tuổi từ 50% - 90% [51], nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm trẻ đi chứng thực hiện các tiết mục ở khu vực vận động thô sơ đều không đạt theo lứa tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi phát triển đến 2 tuổi, đánh giá sự phát triển về vận động thô sơ thích ứng bằng test Denver II cho thấy, chỉ có 12 trẻ (18,5%) có $DQ \geq 70$ và 53 trẻ (81,5%) chỉ số $DQ < 69$ [52]. Nghiên cứu của El-Tallawy năm 2014 ở Al-Quseir của Ai Cập cho thấy, tỷ lệ trẻ bại não là 3,6 trên 1000 trẻ đẻ sống, trong đó vàng da nhân chiếm 15,7% [132]. Như vậy cho thấy, các nguyên nhân có thể gây tổn thương não từ thời kỳ sơ sinh và sau này đã ảnh hưởng nặng nề đến sự phát triển vận động của trẻ. Di chứng vàng da nhân ảnh hưởng chủ yếu đến vận động, do vậy cũng như đối với vận động tinh tế, điểm trung bình test Denver về vận động thô sơ của trẻ đi chứng rất thấp, đối với trẻ đi chứng nhẹ và vừa trẻ còn có nhiều khả năng thực hiện được với sự can

thiệt của phục hồi chức năng, còn những trẻ di chứng nặng ít có khả năng phục hồi, do vậy trẻ càng lớn thì càng thấy trẻ khó thực hiện được các động tác theo lứa tuổi.

▪ *So sánh DQ trung bình về vận động và tâm thần đánh giá bằng test Denver:*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.10 cho thấy: Nhóm trẻ không di chứng, điểm trung bình đều đạt theo lứa tuổi. Nhóm di chứng thấp hơn hẳn từ sau 3 tháng tuổi. Trong nhóm di chứng, DQ trung bình bằng test Denver giảm nhanh từ 3 tháng đến 6 tháng tuổi, vận động thô có DQ thấp nhất, sau 6 tháng tuổi DQ trung bình giảm chậm hơn và sau 12 tháng thì không thay đổi, DQ trung bình thực hiện các tiết mục về vận động thấp hơn so với các tiết mục về tâm thần.

Hoạt động của não liên quan đến cầu nhạ và các nhân dưới đồi có 5 con đường song song kết nối vỏ não, các nhân dưới vỏ và cầu não, cung cấp và phản hồi các thông tin liên quan đến vận động, cảm giác và nhận thức. Các mạch kết nối này đều thông qua thể vân bằng cách trực tiếp hoặc gián tiếp, con đường trực tiếp từ thể vân tới cầu nhạ trong, cầu nhạ có vai trò ngăn chặn hoặc kích thích đồi thị kích hoạt vỏ não liên quan đến các hoạt động nhận thức và hành vi. Con đường gián tiếp qua thể vân tới cầu nhạ ngoài, ức chế hoặc kích thích hoạt động của các nhân dưới đồi đến vỏ não liên quan đến các hoạt động nhận thức, hành vi, phản ứng của cơ thể. Do đó, khi cầu nhạ và các hạt nhân dưới vỏ bị tổn thương bởi độc tính của bilirubin sẽ ảnh hưởng không chỉ vận động, mà cả nhận thức, trí nhớ, tư duy và hành vi của trẻ [34].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy DQ trung bình bằng test Denver có xu hướng giảm dần theo tuổi, vận động thô có số điểm thấp nhất, sau 9 tháng tuổi điểm trung bình giảm chậm hơn và sau 12 tháng thì không thay đổi. Theo sự phát triển về tâm thần và vận động bình thường của trẻ, lứa tuổi dưới 3 tháng đã biết hóng chuyện, cười thành tiếng, ngẩng đầu từng lúc khi nằm sấp,

nhìn theo vật sáng di động, đưa tay vào miệng. Lứa tuổi này đối với trẻ di chứng nặng phần lớn vẫn có thể thực hiện được, chỉ có động tác đưa tay vào miệng và ngẩng đầu là khó khăn. Sau đó đến lứa tuổi lớn hơn từ 3 đến 6 tháng, trẻ bình thường bắt đầu biết lẫy, cười reo, nhưng đối với trẻ di chứng thì vẫn chỉ thực hiện được như trẻ dưới 3 tháng, do đó DQ trung bình bằng test Denver tụt xuống nhanh chóng, tiếp theo đó là từ 6 đến 9 tháng trẻ bình thường đã ngồi bò được, cảm thức ăn đưa vào miệng, phát ra âm thanh... còn đối với trẻ di chứng thì tiến triển chậm có thể giữ được đầu, biết lạ quen, biểu lộ cảm xúc qua ánh mắt, tuy nhiên trẻ vẫn nằm một chỗ, chưa lẫy được, do đó DQ trung bình bằng test Denver vẫn tiếp tục giảm. Từ sau 12 tháng tuổi trẻ di chứng vẫn trong tình trạng như vậy, do đó DQ trung bình hầu như không thay đổi.

Nghiên cứu của Babu năm 2013 trên 66 trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp, bằng cách đánh giá theo thang điểm hành vi tâm thần của Brazelton (neurobehavioral Brazelton), cho thấy có sự liên quan với tăng bilirubin máu nặng trên $> 427 \mu\text{mol/l}$, trẻ không chỉ bị ảnh hưởng về vận động mà còn ảnh hưởng cả về nhận thức, hành vi và phản ứng của cơ thể sau này, tuy nhiên các biểu hiện tổn thương về vận động thường rõ rệt hơn về tâm thần [133]. Nghiên cứu của Hokkanen năm 2014, trên trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp, nồng độ bilirubin $> 340 \mu\text{mol/l}$, được theo dõi đến 30 tuổi, cho thấy trong số các trường hợp chỉ ảnh hưởng rối loạn hành vi từ thời thơ ấu, mà sau này vẫn có 45% trẻ bị ảnh hưởng đến nhận thức ở lứa tuổi trưởng thành [134].

Như vậy tổn thương não do bilirubin ảnh hưởng đến sự phát triển cả về vận động và tâm thần của trẻ, trong đó tổn thương ảnh hưởng đến vận động nặng nề hơn và biểu hiện rõ rệt hơn.

4.3.2. Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ.

▪ ***Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân:***

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.29 cho thấy, các yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân bao gồm: Trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, nếu có yếu tố đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da, thì có nguy cơ di chứng cao gấp 8,2 lần so với nhóm không có yếu tố trên, với giới hạn khoảng tin cậy là 3,23 - 20,85 (độ tin cậy 95%). Nếu có nồng độ bilirubin > 515 $\mu\text{mol/l}$ thì có nguy cơ di chứng cao gấp 28,08 lần so với nhóm có nồng độ bilirubin $\leq 515 \mu\text{mol/l}$, với giới hạn khoảng tin cậy là 10,22 - 77,21 (độ tin cậy 95%). Nếu có ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày thì có nguy cơ di chứng cao gấp 4,41 lần so với nhóm trẻ có ngày tuổi nhập viện < 6 ngày, với giới hạn khoảng tin cậy là 1,97 - 9,88 (độ tin cậy 95%). Nếu có yếu tố thiếu enzym G6PD thì có nguy cơ di chứng cao gấp 2,71 lần so với nhóm không thiếu enzym G6PD, với giới hạn khoảng tin cậy là 1,04 - 7,09 (độ tin cậy 95%). Nếu bị bệnh não cấp khi nhập viện thì có nguy cơ di chứng cao gấp 144,18 lần so với nhóm không có bệnh não cấp, với giới hạn khoảng tin cậy là 18,46 - 1125,87 (độ tin cậy 95%).

Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010, trên 249 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng với nồng độ bilirubin máu toàn phần $\geq 25 \text{ mg/dl}$ (427 $\mu\text{mol/l}$), cho thấy có 99 trẻ (39,8%) bệnh não cấp khi nhập viện với nồng độ bilirubin từ 544 - 620,5 $\mu\text{mol/l}$, khi nồng độ bilirubin $\geq 31,5$ (535,5 $\mu\text{mol/l}$) có 111 trẻ có biểu hiện tổn thương não mà không có các yếu tố nguy cơ [81]. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 trên 162 trẻ sơ sinh vàng da nặng, tuổi nhập viện 4 - 7 ngày, đã ra viện sau sinh được nhập viện trở lại có nồng độ bilirubin là $386 \pm 108 \mu\text{mol/l}$, có 22% trẻ bệnh não cấp do bilirubin, tử vong trong vòng 48 giờ sau nhập viện là 12% và di chứng vàng da nhân là 21%;

các yếu tố nguy cơ vàng da nhân và tử vong là trẻ đã có biểu hiện bệnh não cấp khi nhập viện [95]. Nghiên cứu của Owa JA ở Nigeria năm 2009 trên 90 trẻ sơ sinh vàng da nặng được thay máu, có 27 trẻ (30%) di chứng vàng da nhân, trong số các yếu tố liên quan đến thay máu có yếu tố thiếu enzym G6PD là 34,4% [7]. Nghiên cứu của Y Bao năm 2013 ở Trung Quốc, trên 116 trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin, ngày tuổi nhập viện $5,2 \pm 4,3$ ngày, nồng độ bilirubin máu $486,0 \pm 169,4 \mu\text{mol/l}$ [96]. Báo cáo của Mc Gillivray A năm 2011, tổng hợp 7 nghiên cứu ở Australia cho thấy, tỷ lệ vàng da sơ sinh nặng là 7,1 - 45 trên 100.000 trẻ sinh ra, tỷ lệ vàng da nhân là 0,4 - 2,7 trên 100.000 trẻ sinh ra; nguyên nhân chủ yếu là bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO, thiếu enzym G6PD, tan máu và nhiễm trùng; các yếu tố liên quan là đẻ non, trẻ nam và sau sinh xuất viện sớm không được giám sát vàng da [135]. Theo Arian YH (2014), tỷ lệ thiếu enzyme G6PD ở các nước Nam Á chiếm trên 33% trên toàn thế giới, trong khi đó các nước thu nhập cao chỉ chiếm 2,2%; do đó cần có giải pháp giám sát vàng da sơ sinh và tiếp cận y tế đối với các nước Nam Á [136]. Theo Bhutani (2011) và Kaplan M (2009) do luôn có các yếu tố nguy cơ vàng da sơ sinh nặng, nên cần có chương trình giám sát về vàng da sơ sinh trong tuần đầu tiên sau sinh, tiêu chuẩn hóa toàn cầu về giám sát vàng da ngay sau sinh, giáo dục y tế, hướng dẫn cha mẹ phát hiện sớm vàng da [137],[138].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự như các tác giả, trẻ sơ sinh đã ra viện không được giám sát về vàng da, khi nồng độ bilirubin máu tăng quá cao trong thời gian dài, đặc biệt có thêm yếu tố nguy cơ như thiếu enzym G6PD, bilirubin đã ngấm vào não gây tổn thương não, khi đó mới nhập viện thì đã muộn, cho dù có được điều trị tích cực bằng chiếu đèn và thay máu, thì vẫn có nguy cơ di chứng não mạn tính sau này.

▪ *Phân tích mô hình đa biến các yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.30 cho thấy, trong 5 yếu tố đưa vào phân tích bao gồm các yếu tố đã có liên quan như: Trẻ đã ra viện sau sinh không được theo dõi sàng lọc về vàng da sơ sinh, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu tăng cao $> 515 \mu\text{mol/l}$, ngày tuổi nhập viện muộn ≥ 6 ngày, thiếu enzym G6PD và đã tổn thương não cấp khi nhập viện. Kết quả cho thấy có 2 yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ di chứng, đó là nồng độ bilirubin máu $> 515 \mu\text{mol/l}$ với $\text{OR} = 16,71$ ($95\% \text{ CI} = 4,21 - 66,29$) và bệnh não cấp khi nhập viện với $\text{OR} = 84,37$ ($95\% \text{ CI} = 7,89 - 902,65$). Như vậy những bệnh nhân có nồng độ bilirubin máu $> 515 \mu\text{mol/l}$ và bệnh não cấp khi nhập viện thì có tỷ lệ di chứng lần lượt là 16,52 và 77,46 lần so với những bệnh nhân không có đặc điểm trên. Nghiên cứu của de Lima GM năm 2012 ở Brazil trên sự đồng thuận của các chuyên gia về vàng da sơ sinh cho thấy, các tác giả đều cho rằng có bốn yếu tố liên quan đến vàng da nhân là tuổi thai, cân nặng, tuổi nhập viện và nồng độ bilirubin [139]. Báo cáo của Johnson năm 2009 tổng hợp nghiên cứu của các tác giả ở Hoa Kỳ cho thấy, di chứng vàng da nhân vẫn còn xảy ra ở trẻ sơ sinh đủ tháng, nguyên nhân chính là trẻ sau sinh không được giám sát về vàng da, khi nhập viện đã có tổn thương não với nồng độ bilirubin máu tăng cao [140].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của các tác giả. Trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp khi nhập viện đã có tổn thương não cấp tính, nghĩa là bilirubin máu đã ngấm vào các tổ chức não, đó là những vùng như cầu nhạt, dưới đồi, hồi hải mã, tiểu não... gây ra những tổn thương ngay từ những ngày đầu sau sinh, tế bào thần kinh còn ở giai đoạn non yếu và đang phát triển, việc điều trị tích cực bằng chiếu đèn và thay máu lúc này chỉ giúp ngăn cản không gây tổn thương thêm các vùng của não, do vậy các tổ chức não đã bị tổn thương tự hồi phục không dễ dàng, nên

có nguy cơ cao di chứng vàng da nhân. Chính vì vậy Hội Nhi khoa Hoa Kỳ đã đưa ra các khuyến nghị về chỉ định điều trị và các yếu tố nguy cơ để sàng lọc vàng da sơ sinh từ ngay sau khi sinh.

▪ *So sánh tần suất mắc bệnh theo tuổi:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.31 cho thấy số lần mắc bệnh trong mỗi 6 tháng, tần suất mắc bệnh đối với lứa tuổi dưới 6 tháng rất thấp và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Từ sau 6 tháng tuổi, có tỷ lệ cao số lần mắc bệnh ở nhóm trẻ di chứng hơn hẳn nhóm không di chứng. Những bệnh trẻ hay mắc chủ yếu là bệnh đường hô hấp. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Yên năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội [51], tần suất mắc bệnh nhóm trẻ không di chứng của chúng tôi có kết quả tương tự, còn nhóm trẻ di chứng thì tỷ lệ cao hơn, sau 12 tháng tần suất mắc bệnh còn cao hơn, có thể do tình trạng di chứng nên chăm sóc khó khăn, dinh dưỡng không đầy đủ trẻ dễ bị mắc bệnh.

▪ *So sánh thời gian mắc bệnh theo tuổi:*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.32 cho thấy số ngày mắc bệnh trong mỗi 6 tháng, cho thấy số ngày mắc bệnh trung bình đối với lứa tuổi dưới 6 tháng rất thấp và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Từ sau 6 tháng tuổi, có tỷ lệ cao số ngày mắc bệnh trung bình ở nhóm trẻ di chứng hơn hẳn nhóm trẻ không di chứng. So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Yên năm 2004 trên 99 trẻ em bình thường từ 0 đến 5 tuổi ở khu vực Hà Nội [51], thời gian mắc bệnh nhóm trẻ không di chứng của chúng tôi có kết quả tương tự, còn nhóm trẻ di chứng thì thời gian mắc bệnh dài hơn, cũng như tần suất mắc bệnh có thể do tình trạng di chứng nên chăm sóc khó khăn, dinh dưỡng không đầy đủ trẻ dễ bị mắc bệnh và thời gian kéo dài hơn.

4.3.3. Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển đánh giá bằng test Denver phân bố theo DQ sau 24 tháng tuổi:

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.33 cho thấy: Trên bệnh nhân sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, nếu có yếu tố đã ra viện sau sinh không giám sát vàng da thì có nguy cơ chậm phát triển cao gấp 8,2 lần so với nhóm không có yếu tố đã ra viện sau sinh, với giới hạn khoảng tin cậy là 3,23-20,85 (độ tin cậy 95%). Nếu có nồng độ bilirubin > 515 $\mu\text{mol/l}$ thì có nguy cơ chậm phát triển cao gấp 37,13 lần so với nhóm có nồng độ bilirubin $\leq 515 \mu\text{mol/l}$, với giới hạn khoảng tin cậy là 12,85 - 107,24 (độ tin cậy 95%). Nếu có ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày thì có nguy cơ chậm phát triển cao gấp 4,41 lần so với nhóm có ngày tuổi nhập viện < 6 ngày, với giới hạn khoảng tin cậy là 1,97 - 9,88 (độ tin cậy 95%). Nếu có yếu tố thiếu enzym G6PD thì có nguy cơ chậm phát triển cao gấp 2,71 lần so với nhóm không thiếu enzym G6PD, với giới hạn khoảng tin cậy là 1,04 - 7,09 (độ tin cậy 95%). Nhóm trẻ có DQ ≤ 70 có 100% trẻ có tiền sử bệnh não cấp do bilirubin, ngược lại nhóm có DQ > 70 chỉ có 21,6% trẻ có tiền sử bệnh não cấp. So sánh với kết quả nghiên cứu ở bảng 3.29 một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân, kết quả nghiên cứu ở hai bảng tương đương nhau. Như vậy có thể thấy, trong nghiên cứu này trẻ có chỉ số DQ ≤ 70 (chậm phát triển) tương đương với nhóm trẻ di chứng vàng da nhân, hay nói cách khác là trẻ có di chứng vàng da nhân sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển về tâm thần vận động.

Nghiên cứu của Ezeaka CV năm 2014 ở Nigeria cho thấy, do có tỷ lệ cao vàng da sơ sinh nặng và di chứng vàng da nhân là một trong những nguyên nhân gây bại não ở trẻ em, để ngăn ngừa cần có chương trình giám sát vàng da, sử dụng phiếu theo dõi vàng da kết hợp với giáo dục cho bà mẹ từ khi mang thai và nâng cao vai trò của nhân viên y tế [141]. Theo Martinez (2012) xây dựng chiến lược an toàn vàng da sơ sinh ở Argentina, nhấn mạnh

cần xem xét thay máu khi nồng độ bilirubin máu $> 340 \mu\text{mol/l}$ với phân loại bệnh nhân về tuổi thai, ngày tuổi nhập viện và các yếu tố nguy cơ [142].

Cùng với sự phát triển của xã hội, nhận thức ngày một nâng cao, bệnh nhân được phát hiện và điều trị sớm, mức độ vàng da không quá cao và tăng không quá nhanh thì hầu hết tiên lượng đều tốt, bệnh nhân ra viện sau vài ngày điều trị bằng ánh sáng liệu pháp, trẻ phát triển hoàn toàn bình thường không để lại di chứng gì. Một số nước phát triển hầu như không có trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu, trẻ sơ sinh được theo dõi chặt chẽ từ 3 đến 5 ngày sau đẻ và các bà mẹ đều được hướng dẫn theo dõi về vàng da trẻ sơ sinh, nên trẻ luôn được điều trị kịp thời và hiệu quả. Vàng da nhân là rất hiếm ở các nước phát triển, nhiều bác sỹ sơ sinh sẽ không bao giờ nhìn thấy một trường hợp thay máu trong sự nghiệp của họ. Tuy nhiên, vàng da nhân sẽ không bao giờ trở thành “tiệt chủng” bởi vì các yếu tố nguy cơ sẽ luôn tiếp tục có mặt. Tuy vậy, vàng da nhân có khả năng trở thành một sự kiện hiếm ở các nước đang phát triển, nếu có sự kết hợp giám sát vàng da, dựa trên đánh giá yếu tố nguy cơ đối với tất cả các trẻ sơ sinh, trước và sau khi xuất viện từ các cơ sở y tế sau sinh, giáo dục tuyên truyền về các nguy cơ di chứng của bệnh vàng da ở sơ sinh với cha mẹ, luôn đặt mục tiêu theo dõi được tất cả các trẻ sơ sinh có nguy cơ và quản lý tích cực, thì chắc chắn giảm thiểu được tỷ lệ trẻ sơ sinh bị tái nhập viện vì bệnh não cấp do vàng da.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 118 bệnh nhân sơ sinh đủ tháng vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp trong máu, phải thay máu tại bệnh viện Nhi Trung ương, theo dõi đến 24 tháng tuổi. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da do tăng bilirubin gián tiếp, phải thay máu:

1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

- Đặc điểm lâm sàng: Tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1; tỷ lệ trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da cao (56,78%), hơn một phần ba số trẻ nhập viện ≥ 6 ngày (35,6%), hầu hết vàng da đến vùng 5 là 93,4%.

- Đặc điểm cận lâm sàng: Nồng độ bilirubin máu toàn phần cao ($529,06 \pm 97,7 \mu\text{mol/l}$) và tỷ lệ B/A cao ($8,79 \pm 1,8$), thiếu enzym G6PD 17,8%; bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 29,6%; mẹ nhóm máu O là 79,6%; thiếu máu 68,64%. Có sự tương quan tuyến tính nghịch biến giữa nồng độ Hb và bilirubin máu.

1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin:

Biểu hiện lâm sàng tổn thương não cấp là 50,8% (li bì, bú kém, bỏ bú, tăng trương lực cơ, cơn xoắn vặn toàn thân, khóc thét) với nồng độ bilirubin trong máu tăng cao ($585,20 \pm 91,48 \mu\text{mol/l}$) và tỷ lệ B/A cao ($9,78 \pm 1,63$), trong đó mức độ nặng chiếm 53,3%; mức độ bệnh não cấp càng nặng thì nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A càng cao. Các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp là không giám sát vàng da sau sinh, nồng độ bilirubin máu $\geq 515 \mu\text{mol/l}$ và tuổi nhập viện ≥ 6 ngày, phân tích đa biến có 2 yếu tố liên quan là bilirubin máu $\geq 515 \mu\text{mol/l}$ và tuổi nhập viện ≥ 6 ngày.

2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu:

- Tỷ lệ chậm phát triển tâm thần và vận động giảm dần theo tháng tuổi, sau 12 tháng tuổi ít thay đổi, sau 24 tháng tuổi là 37,3%; tỷ lệ chậm phát triển về vận động (37,3%) nhiều hơn là về tâm thần (27,1% - 29,7%).

- Tỷ lệ di chứng vàng da nhân giảm dần theo thời gian theo dõi, sau từ 12 đến 24 tháng tuổi không thay đổi là 37,3%; trong đó nhóm di chứng mức độ nặng chiếm 77,3%; giảm thính lực 72,7% và tổn thương trên MRI sọ não (chủ yếu vùng cầu nhạt, không thay đổi thể tích và đối xứng hai bên) là 75,0%.

- Tăng trưởng về thể chất: Trẻ di chứng có biểu hiện chậm tăng trưởng về cân nặng từ 6 tháng tuổi và chậm phát triển chiều cao từ 12 tháng tuổi hơn so với trẻ không di chứng, tuy nhiên không có trẻ suy dinh dưỡng.

3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển tâm thần và vận động ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu:

Trẻ ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da, nồng độ bilirubin máu cao > 515 $\mu\text{mol/l}$, ngày tuổi nhập viện ≥ 6 ngày, thiếu enzym G6PD và bệnh não cấp khi nhập viện. Đặc biệt có hai yếu tố liên quan đa biến với vàng da nhân là bilirubin máu cao > 515 $\mu\text{mol/l}$ và bệnh não cấp.

KIẾN NGHỊ

1. Cần có giải pháp giám sát vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho tất cả trẻ sơ sinh từ ngay sau sinh, ở tất cả các tuyến y tế. Nhằm phát hiện sớm để điều trị kịp thời các trường hợp vàng da nặng tránh nguy cơ tổn thương não.

2. Theo dõi lâu dài tất cả các trường hợp vàng da sơ sinh tăng bilirubin gián tiếp đã thay máu, nhằm phát hiện sớm di chứng để có biện pháp can thiệp, giúp trẻ hòa nhập cộng đồng.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Thành Trung (2012). Di chứng thần kinh của trẻ vàng da tăng bilirubin phải thay máu và một số yếu tố ảnh hưởng. *Y học thực hành, Bộ Y tế*, 844, 191-196.
2. Nguyễn Bích Hoàng, Khu Thị Khánh Dung (2014). Nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ sơ sinh đủ tháng. *Tạp chí Nhi khoa*, 7(1), 7-11.
3. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Phú Đạt (2014). Kết quả điều trị bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ sơ sinh đủ tháng. *Tạp chí Nhi khoa*, 7(2), 18-22.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Watchko J.F, Tiribelli C. (2013). Bilirubin - induced neurologic damage - mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*, 369(21), 2021-30.
2. Burgos A.E, Flaherman V.J, Newman T.B (2012). Screening and Follow-Up for Neonatal Hyperbilirubinemia. A Review", *Clin Pediatr* 51(1), 7-16.
3. Wong F, Boo N, Othman A (2013). Risk Factors Associated with Unconjugated Neonatal Hyperbilirubinemia in Malaysian Neonates. *J Trop Pediatr*, 59(4), 280-5.
4. Khu Thị Khánh Dung, Nguyễn Kim Nga, Trần Liên Anh và cộng sự (2007). Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh, đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm, một số yếu tố liên quan và kết quả can thiệp. *Tạp chí Nhi khoa Việt Nam*, Tập 15(1), 32-40.
5. Maisel M.J, Newman T.B (2012). Prevention, screening and postnatal management of neonatal hyperbilirubinemia. *Care of the jaundiced neonate*, McGraw-Hill, New York, 175-94.
6. Slusher T.M, Olusaniya B.O (2012). Neonatal jaundice in low-and middle-income countries. *Care of the jaundiced neonate*, McGraw-Hill, New York, 263-73.
7. Owa J.A, Ogunlesi T.A (2009). Why we are still doing so many exchange blood transfusion for neonatal jaundice in Nigeria. *World J Pediatr*, 5(1), 51-5.
8. Zhi Zhonghua Er Ke Za (2012). Clinical characteristics of bilirubin encephalopathy in Chinese newborn infants national multicenter survey. *Article in Chinese*, 50(5), 331-5.
9. Trần liên Anh (2002). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và bước đầu đánh giá kết quả thay máu cho trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong máu*. Luận văn Bác sỹ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.

10. Trần Đình Long, Phạm Thị Xuân Tú (2013). Đặc điểm, cách chăm sóc trẻ sơ sinh đủ tháng và thiếu tháng. *Bài giảng Nhi khoa tập 1 Đại học Y Hà Nội*, Nhà xuất bản Y học, 138-156.
11. Cashore W.J, Hansen T.R (2011). Neonatal Bilirubin Metabolism and Mechanisms of Bilirubin-Induced Brain Injury. *Fetal and Neonatal Physiology*, Elsevier Health Sciences, Philadelphia, 451 - 472.
12. Shapiro S.M (2003). Bilirubin Toxicity in the Developing Nervous System. *Pediatr Neurol*, 29, 410-21.
13. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 114(1), 297-316.
14. Ronald J, Wong R.J, Stevenson D.K, et al (2007). Neonatal Jaundice : Bilirubin Physiology and Clinical Chemistry. *Neo Reviewes of American Academy of Pediatrics*, 8, 58-67.
15. Mendez N.V, Wharton J.A, Leclerc J.L, et al (2013). Clinical Implications of Bilirubin-Associated Neuroprotection and Neurotoxicity. *Int J Clin Anesthesiol* 1(2), 1013.
16. Brito M, Silva R.F, Brites D (2006). Bilirubin toxicity to human erythrocytes: a review", *Clin Chim Acta*, 374(1-2) 46-56.
17. Gazzin S, Strazielle N, Tiribelli C (2012). Transport and metabolism at blood-brain interfaces and in neural cells: relevance to bilirubin-induced encephalopathy. *Front Pharmacol*, 3, 89.
18. Hansen T.W.R (2010). Core Concepts: Bilirubin Metabolism. *Neo Reviewes of American Academy of Pediatrics*, 11, 316-22.
19. Wang X, Chowdhury J.R, Chowdhury N.R et al (2006). Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics* 16, 70-4.
20. Kramer L.I (1969). Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*, 118(3), 454-8.
21. Maisels M.J, Bhutani V.K, Bogen D et al (2009). Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*, 124(4), 1193-8.

22. Wennberg R.P, Ahlfors C.E, Bhutani V.K et al (2006). Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*, 117(2), 474-85.
23. Nguyễn Công Khanh. (2013). Thiếu máu sơ sinh. *Tiếp cận chẩn đoán Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 23-6.
24. Johnson L, Brown A.K, Bhutani V.K (1999). BIND: a clinical score for bilirubin induced dysfunction in newborns. *Pediatrics*, 104, 746.
25. Johnson L, Bhutani V.K. (2011). The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*, 35(3), 101-13.
26. Bhutani V.K (2011). Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 128(4), 1046-52.
27. Murki S, Kumar P (2011). Blood exchange transfusion for infants with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol*, 35(3), 175-84.
28. Hachiya Y, Hayashi M. (2008). Bilirubin encephalopathy: a study of neuronal subpopulations and neurodegenerative mechanisms in 12 autopsy cases. *Brain Dev*, 30(4), 269-78.
29. Brito M.A, Sílvia Lima a, Fernandes A (2008). Bilirubin injury to neurons: Contribution of oxidative stress and rescue by glycoconjugate deoxycholic acid. *Neurotoxicology*, 29(2), 259-69.
30. Billen L.P, Shamas-Din A, Andrews D.W (2008). Bid: a Bax-like BH3 protein. *Oncogene*, 27(1) 93-104.
31. Brites D, Brito M.A (2012). Bilirubin toxicity. *Neonatal Jaundice*, The McGraw-Hill Medical, New York, 212-20.
32. Fernandes A, Sofia Falcão, Abranches A, et al. (2009). Bilirubin as a Determinant for Altered Neurogenesis, Neuritogenesis, and Synaptogenesis. *Dev Neurobiol*, 69(9), 568-82.
33. Vaz A.R, Delgado-Esteban M, Brito M.A, et al. (2010). Bilirubin selectively inhibits cytochrome c oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glycoconjugate deoxycholic acid. *J Neurochem*, 112(1), 56-65.

34. Agamanolis D.P (2010). Bilirubin Encephalopathy. *Neuropathology*, Northeast Ohio Medical University, Ohio, 3-5.
35. Shapiro S.M (2010). Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome 3 - 18 month ages. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(3), 157-63.
36. Jiang Z.D, Wilkinson A.R (2013). Impaired function of the auditory brainstem in term neonates with hyperbilirubinemia. *Brain Dev*, 36(3), 212-8.
37. Suad F, AlOtaibi S.B, Daune L, et al (2005). Neurological Complications of Kernicterus. *Can. J Neurol Sci*, 32(3), 311-5.
38. Umesh C, Parashari R.S, Rajesh Y, et al (2009). Changes in the globus pallidus in chronic kernicterus. *Journal of Pediatrics Neurosciences*, 4(2), 117-9.
39. Brito M.A, Alexandra I.R, Ana S, et al (2008). Unconjugated bilirubin differentially affects the redox status of neuronal and astroglial cells. *Neurobiology of Disease*, 29(1), 30-40.
40. Przekop A, Sanger T.D (2011). Birth-related syndromes of athetosis and kernicterus. *Handb Clin Neurol*, 100, 387-95.
41. Ye H.B, Wang J, Zhang W.T, et al (2012). Taurine attenuates bilirubin-induced neurotoxicity in the auditory system in neonatal guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77(5), 647-54.
42. Rance G, Barker E.J, Sarant J.Z, et al (2007). Receptive language and speech production in children with auditory neuropathy/dyssynchrony type hearing loss. *Ear Hear*, 28(5), 694-702.
43. Shallop J.K, Peterson A, Facer G.W, et al (2001). Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope*, 111(4), 555-62.
44. Madden C, Hilbert L, Rutter M, et al (2002). Pediatric cochlear implantation in auditory neuropathy. *Otol Neurotol*, 23(2), 163-8.
45. Sampaio A.L, Araújo M.F, Oliveira C.A. (2011). New criteria of indication and selection of patients to cochlear implant. *Int J Otolaryngol*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195958>

46. Heinen F, Desloovere K, Schroeder S (2010). The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 14(1), 45-66.
47. Umemura A, Oyama G, Shimo Y, et al (2013). Update on deep brain stimulation for movement disorders. *Rinsho Shinkeigaku*, 53(11), 911-4.
48. Cole T.J (2012). The development of growth references and growth charts. *Annals of human biology*, 39(5), 382-94.
49. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*, 450, 76-85.
50. Lê Nam Trà (2003). Các giá trị sinh học về hình thái trẻ em và người lớn. *Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - Thế kỷ XX*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 14-9.
51. Nguyễn Thị Yên (2004). *Nghiên cứu sự tăng trưởng của trẻ em từ 0 đến 5 tuổi và một số yếu tố ảnh hưởng*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
52. Nguyễn Văn Thắng. (2009). *Nghiên cứu ảnh hưởng của tổn thương não do thiếu oxy ở trẻ sơ sinh đẻ ngay đến sự phát triển thể chất, tâm - vận động trẻ em từ sơ sinh đến 2 tuổi*. Nghiên cứu đề tài cấp bộ MS 3959/QĐ-BYT/2006.
53. Frankenburg W.K (2002). Developmental Surveillance and Screening of Infants and Young Children. *Official journal of the American Academy of Pediatrics*, 109(1), 144-5.
54. Liao H.F, Wang T.M, Yao G, et al (2005). Concurrent validity of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers with the Bayley Scales of Infant Development-II in preterm infants. *J Formos Med Assoc*, 104(10), 731-7.
55. Daood M.J, McDonagh A.F, Watchko J.F (2009). Calculated free bilirubin levels and neurotoxicity. *J Perinatol*, 29(1), 14-9.

56. Kuint J, Maayan-Metzger A, Boyko V, et al (2010). Excessively high bilirubin and exchange transfusion in very low birth weight infants. *Acta Paediatr*, 100(4), 506-10.
57. Kaplan M, Hammerman C (2005). Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chim Acta*, 356(1-2), 9-21.
58. Brodersen R, Stern L (1990). Deposition of bilirubin acid in the central nervous system-a hypothesis for the development of kernicterus. *Acta Paediatr Scand*, 79(1), 12-9.
59. Zhuang Y, Li G.N, Zhou Y, et al (2013). Relationship of B/A ratio and acidosis with abnormal brainstem auditory evoked potentials in neonates with severe hyperbilirubinemia. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 15(5), 332-4.
60. Silva S.L, Vaz A.R, Barateiro A, et al. (2010). Features of bilirubin-induced reactive microglia: From phagocytosis to inflammation. *Neurobiology of Disease*, 40(3), 663-75.
61. Wallenstein M.B, Bhutani V.K (2013). Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. *Clin Perinatol*, 40(4), 679-88.
62. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) (2010). Treatment. *Neonatal Jaundice*, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 100-40.
63. Leonard F, Deborah E, Dana C (2013). Hyperbilirubinemia: Subcortical Mechanisms of Cognitive and Behavioral Dysfunction. *Pediatric Neurology*, 48(1), 3-13.
64. Paludetti G, Conti G, Di Nardo, et al (2012). Infant hearing loss: from diagnosis to therapy Official Report of XXI Conference of Italian Society of Pediatric Otorhinolaryngology. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 32(6), 347-70.
65. Burke B.L, Robbins J.M, Bird T.M, et al (2009). Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics*, 123(2), 524-32.

66. Young P.C, Korgenski K, Buchi K.F (2013). Early readmission of newborns in a large health care system. *Pediatrics*, 131(5), 1538-44.
67. Maimburg R.D, Bech B.H, Vaeth M, et al (2010). Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*, 126(5), 872-8.
68. Ngô Minh Xuân (1999). Khảo sát các triệu chứng lâm sàng liên quan đến chỉ định thay máu do vàng da sơ sinh nặng. *Thời sự Y dược học*, 6, 286.
69. Lê Minh Quý, Lê Thị Ngọc Dung (2006). Đặc điểm vàng da do tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ được thay máu tại khoa sơ sinh Bệnh Viện Nhi Đồng 1 trong thời gian từ 5/2004 đến 1/2005. *Tạp chí Nghiên cứu Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 10(1), 37.
70. WHO (2006). WHO Child Growth Standards. *Construction of the length/height for age standards, Construction of the weight for age standards, ed.* WHO, Geneva, 13-143.
71. Nguyễn Thị Hồng Thúy, Trần Thành Nam, Hoàng Cẩm Tú và cộng sự. (2004). Hướng dẫn thực hành Denver II. *Khoa Tâm thần - Bệnh viện Nhi Trung ương*, Hà Nội.
72. Newman T.B, Xiong B, Gonzales V.M, et al (2000). Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154(11), 1140-7.
73. Chou S.C, Palmer R.H, Ezhuthachan S, et al. (2003). Management of Hyperbilirubinemia in Newborns: Measuring Performance by Using a Benchmarking Model. *Pediatrics*, 112(6), 1264-73
74. Korejo H.B, Bhurgri G.R, Bhand S, et al (2010). Risk factors for kernicterus in neonatal jaundice. *Gomal Journal of Medical Sciences*, 8(1), 12-15.
75. Najib K.S, Saki F, Hemmati F, et al (2013). Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of iran (fars province). *Iran Red Crescent Med J*, 15(3) 260-3.

76. Olusanya B.O, Akande A.A, Emokpae A, et al (2009). Infants with severe neonatal jaundice in Lagos, Nigeria: incidence, correlates and hearing screening outcomes. *Trop Med Int Health*, 14(3), 301-10.
77. Kalakheti B.K, Singh R, Bhatta N.K, et al (2009). Risk of neonatal hyperbilirubinemia in babies born to 'O' positive mothers: a prospective cohort study. *Kathmandu Univ Med J* 7(25), 11-5.
78. Sgro M, Campbell D, Barozzino T, et al (2011). Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol*, 31(6), 392-6.
79. Hosseinpour S.S, Gharehbaghi M.M (2010), "Exchange transfusion in severe hyperbilirubinemia: an experience in northwest Iran", *Turk J Pediatr*, 52(4), 367-71.
80. Khu Thị Khánh Dung (2010). Đặc điểm của trẻ sơ sinh nhập viện do tăng bilirubin máu cao tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. *Y Học Việt Nam*, 367, 29 - 34.
81. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al (2011). Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 128(4), 925-31.
82. Bjerre J.V, Petersen J.R, Ebbesen F (2008). Surveillance of extreme hyperbilirubinaemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Paediatr*, 97(8), 1030-4.
83. Chitty H.E, Ziegler N, Savoia H, et al (2013). Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study. *J Paediatr Child Health*, 49(10), 825-32.
84. Gotink M.J, Benders M.J, Lavrijsen S.W, et al (2013). Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands. *Neonatology*, 104(2), 137-42.
85. Heydarian F, Majdi M (2011). Severe neonatal hyperbilirubinemia; causes and contributing factors leading to exchange transfusion at Ghaem Hospital in Mashhad. *Acta Med Iran*, 48(6), 399-402.
86. Sanpavat S (2005). Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai*, 88(5), 588-92.

87. Badiie Z (2007). Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia: experience in Isfahan, Iran. *Singapore Med J*, 48(5), 421-3.
88. Sahu S, Abraham R, John J, (2011). Cord blood albumin as a predictor of neonatal jaundice. *Int J Biol Med Res*, 2(1), 436-8.
89. Salas A.A, Mazzi E (2008). Exchange transfusion in infants with extreme hyperbilirubinemia: an experience from a developing country. *Acta Paediatr*, 97(6), 754-8.
90. Bratlid D, Nakstad B, Hansen T.W (2011). National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr*, 100(4), 499-505.
91. Murray N.A, Roberts I.A (2007). Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92(2), 83-8.
92. Dinesh D (2005). Review of positive direct antiglobulin tests found on cord blood sampling. *J Paediatr Child Health*, 41(9-10), 504-7.
93. Cheng S.W, Chiu Y.W, Weng Y.H (2012). Etiological analyses of marked neonatal hyperbilirubinemia in a single institution in taiwan", *Chang Gung Med J*, 35(2), 148-54.
94. Covas M.C, Medina M.S, Ventura S, et al (2009). ABO hemolytic disease and developing of significant hyperbilirubinemia in term newborns: early predictive factors. *Arch Argent Pediatr*, 107(1), 16-25.
95. Hameed N.N, Na' Ma A.M, Vilms R, et al (2011). Severe neonatal hyperbilirubinemia and adverse short-term consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology*, 100(1), 57-63.
96. Y Bao, X.Y Chen, L.P Shi, et al (2013). Clinical Features of 116 Near Term and Term Infants with Acute Bilirubin Encephalopathy in Eastern China. *HK J Paediatr* 18, 82-8.
97. Khatami S.F, Parvaresh P (2012). Acute Bilirubin Encephalopathy in Healthy Term Neonates Requiring Exchange Transfusion. *Iranian Journal of Neonatology*, 1(3), 8-12.
98. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, et al (2006). Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*, 45(3), 257-61.

99. Ogunlesi T.A, Ogunfowora O.B (2011). Predictors of Acute Bilirubin Encephalopathy Among Nigerian Term Babies with Moderate-to-severe Hyperbilirubinaemia. *J Trop Pediatr* 57(2), 80-6.
100. Bhutani V.K, Johnson L.H, Maisels J.M, et al (2004). Kernicterus: Epidemiological Strategies for Its Prevention through Systems-Based Approaches. *Journal of Perinatology* 24(10), 650-62.
101. Ogunlesi T.A, Dedeke I.O, Adekanmbi A.F, et al (2007). The incidence and outcome of bilirubin encephalopathy in Nigeria: a bi-centre study. *Niger J Med*, 16(4), 354-9.
102. Ebbesen F, Bjerre J.V, Vandborg P.K (2012). Relation between serum bilirubin levels $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr*, 101(4), 384-9.
103. Ardakani S.B, Dana V.G, Ziaee V, et al (2011). Bilirubin/Albumin Ratio for Predicting Acute Bilirubin-induced Neurologic Dysfunction. *Iran J Pediatr*, 21(1), 28-32.
104. Khu Thị Khánh Dung (2010). Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh. *Thực hành cấp cứu Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 313-18.
105. Murray N.A, Roberts G (2004). Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89(2), 101-7.
106. Shahian M, Moslehi M.A (2009). Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia-a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*, 47(3), 241-4.
107. Aggarwal A, Mittal H, Patil R, et al (2013). Clinical profile of children with developmental delay and microcephaly. *J Neurosci Rural Pract*, 4(3), 288-91.
108. Petersen M.C, Kube D.A, Whitaker T.M, et al (2009). Prevalence of developmental and behavioral disorders in a pediatric hospital. *Pediatrics*, 123(3), 490-5.

109. Thomaidis L, Zantopoulos G.Z, Fouzas S, et al (2014). Predictors of severity and outcome of global developmental delay without definitive etiologic yield: a prospective observational study. *BMC Pediatrics*, 14, 40.
110. Mukhopadhyay K, Chowdhary G, Sing P, et al (2010). Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy. *J Trop Pediatr*, 56(5), 333-6.
111. Arun Babu T, Vishnu Bhat B (2011). Predictors of abnormal neurodevelopment at 6 months in term babies with early neonatal hyperbilirubinemia. A prospective cohort study from South India. *Curr Pediatr Res*, 15(2), 93-5.
112. Wilar R, Masloman N , Lestari H, et al (2010). Correlation between hyperbilirubinemia in term infants and developmental delay in 2-4 year-old children. *Paediatr Indones*, 50(3), 154-8.
113. Nguéfack S, Karen K.K, Boniface M, et al (2013). Causes of developmental delay in children of 5 to 72 months old at the child neurology unit of Yaounde Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital (Cameroon). *Open Journal of Pediatrics*, 3, 279-85.
114. Amin S.B, Prinzing D, Myers G (2009). Hyperbilirubinemia and language delay in premature infants. *Pediatrics*, 123(1), 327-31.
115. Sgro M, Campbell D.M, Kandasamy S, et al (2012). Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. *Pediatrics*, 130(4), 886-90.
116. Kuzniewicz M.W, Wickremasinghe A.C, Wu Y.W, et al (2014). Incidence, Etiology, and Outcomes of Hazardous Hyperbilirubinemia in Newborns. *Pediatrics*, 134(3), 504-9.
117. Rasul C.H, Hasan M.A, Yasmin F (2010). Outcome of neonatal hyperbilirubinemia in a tertiary care hospital in bangladesh. *Malays J Med Sci*, 17(2), 40-4.
118. Tanticharoenwivat P, Techasatid W (2014). Outcome analysis of jaundice fast-track system implementation in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai*, 97(5), 500-5.

119. Xie X, Liang Y (2011). Responsibility of mismatch negativity in neonates with hyperbilirubinemia. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 25(1), 23-7.
120. Jiang Z.D, Liu T.T, Chen C (2013). Brainstem auditory electrophysiology is suppressed in term neonates with hyperbilirubinemia. *Eur J Paediatr Neurol*, 18(2), 193-200.
121. Singh A.K, Dutt H.K, Singh G (2012). Pattern of BAER abnormalities in neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(12), 137-40.
122. Sharma P, Chhangani N.P, Meena K.R, et al (2006). Brainstem evoked response audiometry (BAER) in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr*, 73(5), 413-6.
123. Brites D (2012). The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Front Pharmacol*, 3, 88.
124. Akinpelu O.V, Waissbluth S, Daniel S.J (2013). Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77(6), 898-905.
125. Gkoltsiou K, Tzoufi M, Counsell S, et al (2008). Serial brain MRI and ultrasound findings: relation to gestational age, bilirubin level, neonatal neurologic status and neurodevelopmental outcome in infants at risk of kernicterus. *Early Hum Dev*, 84(12), 829-38.
126. Katar S, Akay H.O, Taskesen M (2008). Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol*, 23(4), 415-7.
127. Liao W.H, Wang X.Y, Wu W.L, et al (2009). Differentiation of hypoxic-ischemic encephalopathy and acute bilirubin encephalopathy with magnetic resonance imaging in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 11(3), 181-4.

128. Mao J, Fu J.H, Chen L.Y, et al (2007). Changes of globus pallidus in the newborn infants with severe hyperbilirubinemia. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 45(1), 24-9.
129. Zong X.N, Li H (2009). General growth patterns and simple mathematic models of height and weight of Chinese children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 47(5), 371-5.
130. Maimburg R.D, Bech B.H, Bjerre J.V, et al (2009). Obstetric outcome in Danish children with a validated diagnosis of kernicterus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88(9), 1011-6.
131. Tang K.M, Chen T.Y, Lau V.W, et al (2008). Clinical profile of young children with mental retardation and developmental delay in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 14(2), 97-102.
132. El-Tallawy H.N, Farghaly W.M, Shehata G.A, et al (2014). Cerebral palsy in Al-Quseir City, Egypt: prevalence, subtypes, and risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10, 1267-72.
133. Babu T.A, Bhat B.V, Joseph N.M (2013). Neurobehavior of term neonates with neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr Neurosci*, 8(1), 11-4.
134. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K (2014). Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study. *PeerJ*, 2, 294.
135. McGillivray A, Evans N (2011). Severe neonatal jaundice: is it a rare event in Australia?. *J Paediatr Child Health*, 48(9), 801-7.
136. Arain Y.H, Bhutani V.K (2014). Prevention of Kernicterus in South Asia: Role of Neonatal G6PD Deficiency and its Identification. *Indian J Pediatr*, 81(6), 599-607.
137. Bhutani V.K, Stevenson D.K (2011). The need for technologies to prevent bilirubin-induced neurologic dysfunction syndrome. *Semin Perinatol*, 35(3), 97-100.
138. Kaplan M, Hammerman C (2009). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med*, 15(3), 148-56.

139. de Lima G.M, Porto M.A, da Cunha A.L (2012). Medical education content required for kernicterus risk recognition. *Iran J Pediatr*, 22(2), 163-70.
140. Johnson L, Bhutani V.K, Karp K, et al (2009). Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol*, 29(1), 25-45.
141. Ezeaka C.V, Ugwu R.O, Mukhtar-Yola M, et al (2014). Pattern and predictors of maternal care-seeking practices for severe neonatal jaundice in Nigeria: a multi-centre survey. *BMC Health Serv Res*, 14, 192.
142. Martínez J.C (2012). International Perspectives Neonatal Jaundice: Building a Culture of Safety (An Argentinean Perspective). *Neo Reviewes of American Academy of Pediatrics*, 13(2), 77-80.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU STT:

Số hồ sơ bệnh án:

1. Họ và tên bệnh nhân: _____ Giới: _____
2. Địa chỉ: Số nhà: _____ .Xóm/Tổ: _____
Phường/Xã: _____ .Huyện/TP: _____ .Tỉnh: _____
3. Họ tên mẹ: _____ .Nghề nghiệp: _____
Họ tên bố: _____ .Nghề nghiệp: _____
4. Số điện thoại liên lạc: _____
5. Ngày sinh: ____ / ____ /201__ .Cân nặng lúc đẻ: _____ g. Tuổi thai: _____
Con thứ: ____ . Đẻ qua âm đạo ; Mổ đẻ ; Ngạt hoặc SHH sau đẻ
Thời gian chuyển dạ: _____ .Thời gian vỡ ối: _____
Chiều dài khi sinh(cm): _____ ; Vòng đầu khi sinh(cm): _____
Tình trạng bà mẹ khi mang thai: Khỏe mạnh. Khám thai: Đầy đủ;
không đầy đủ ; Mắc bệnh: _____
Tiền sử dùng thuốc của mẹ: _____
Nơi sinh: Bệnh viện tuyến TW ; Tỉnh ; Huyện ; Xã ; khác .
Sau sinh: Đã ra viện ; Chưa ra viện ; Tái nhập viện .
Phát hiện vàng da tại: Bệnh viện tuyến dưới ; Tại nhà . Khác .
Tiền sử mẹ lần sinh trước có con vàng da: Có ; không .
Tiền sử điều trị vàng da tuyến dưới: Truyền dịch ; Chiếu đèn ; Thay máu ;
Điều trị khác: _____
Lý do chuyển viện: Vì vàng da ; khác .
Nuôi dưỡng trước khi nhập viện: Sữa mẹ hoàn toàn ; Sữa mẹ chủ yếu ;
Sữa mẹ một phần ; sữa khác .
Nơi chuyển viện: Từ bệnh viện tuyến dưới ; khác .
6. Ngày nhập bệnh viện Nhi TƯ: Hôm: ____ giờ ____ phút. Ngày: ____ / ____ /201__

Ngày tuổi nhập viện: ngày.

7. Thời gian từ khi sinh đến khi phát hiện vàng da: Ngày thứ:

8. Thời gian từ khi vàng da đến khi được điều trị chiếu đèn: giờ.

9. Chẩn đoán khi nhập bệnh viện Nhi TU:

10. Biểu hiện lâm sàng khi nhập viện:

Tinh thần: Tỉnh ; khóc to ; khóc yếu ; li bì ; hôn mê .

Mức độ vàng da: Vùng 3 ; vùng 4 ; vùng 5 .

Bú được bình thường ; bú kém ; không bú được .

Nhiệt độ: ; Nhịp thở: ; Nhịp tim: ; SpO2:

Tím tái: Có ; không . Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Giảm trương lực cơ: Có ; Không .

Thóp căng: Có ; không . Co giật: Có ; không .

Chiều cao: ; Vòng đầu: ; Vòng ngực:

Biểu hiện khác:

Bệnh kèm theo khi nhập viện:

Có biểu hiện bệnh não cấp do vàng da: Có ; không .

Thời gian xuất hiện bệnh não cấp trước nhập viện: giờ.

11. Thay máu hồi: giờ phút, ngày: / / năm 201

Ngày tuổi khi thay máu: ngày.

Thời gian từ khi nhập viện đến khi bắt đầu thay máu: giờ.

Thời gian có biểu hiện bệnh não cấp đến khi thay máu: giờ.

12. Tình trạng sau thay máu 24 giờ:

Tinh thần: Tỉnh ; khóc to ; khóc yếu ; li bì ; hôn mê .

Mức độ vàng da: Vùng 3 ; vùng 4 ; vùng 5 .

Bú được bình thường ; bú kém ; không bú được .

Nhiệt độ: ; Nhịp thở: ; Nhịp tim: ; SpO2:

Tím tái: Có ; không . Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Thóp căng: Có ; không . Co giật: Có ; không .

Biểu hiện khác:

13. Tình trạng lâm sàng khi ra viện:

Tinh thần: Tỉnh ; khóc to ; khóc yếu ; li bì ; hôn mê .

Mức độ vàng da: Vùng 3 ; vùng 4 ; vùng 5 . Nhỏ hơn vùng 3 .

Bú được bình thường ; bú kém ; không bú được .

Nhiệt độ: ; Nhịp thở: ; Nhịp tim: ; SpO2:

Tím tái: Có ; không . Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Thóp căng: Có ; không . Co giật: Có ; không .

Biểu hiện khác:

14. Xét nghiệm:

14.1. Công thức máu:

Ngày				
SL BC				
SL HC				
Hb				
HCT				
Tiểu cầu				

14.2. Bilirubin:

Ngày					
Bil toàn phần					
Bil gián tiếp					
Bil/Albumin					

14.3. Xét nghiệm sinh hóa khác:

Ngày			
Glucose			
Ure			
Na			
K			
Cl			
Ca			
Protid			
Albumin			
Globulin			
A/G			
SGOT			
SGPT			
Fe			

14.4 Chẩn đoán hình ảnh:

Ngày		
Xquang tim phổi		
Siêu âm sọ não		
CT Scanner		
MRI		
Điện não		

14.5 Xét nghiệm khác:

Nhóm máu con: . Nhóm máu mẹ:

Định lượng kháng thể kháng hồng cầu:

Test coombs: Âm tính ; Dương tính .

Enzym G6PD: Thiếu ; Không thiếu .

Xét nghiệm khác:

15. Điều trị:

Thời gian chiếu đèn trước thay máu:

Thời gian chiếu đèn sau thay máu:

Máu thay lần 1: HC: Huyết tương: . Số lượng:

Máu thay lần 2: HC: Huyết tương: . Số lượng:

Kháng sinh:

Truyền đạm: . Số lượng:

Immunoglobulin:

Truyền máu: . Số lượng:

Thuốc khác:

16. Ngày ra viện: / / 201

Chẩn đoán khi ra viện:

Thời gian nằm viện:

17. Khám lại lần 1 (khi 1 tháng tuổi):

Tinh thần: Tỉnh ; khóc to ; khóc yếu .

Bú được bình thường ; bú kém ; không bú được .

Sữa mẹ hoàn toàn ; Sữa mẹ chủ yếu ; sữa mẹ một phần ; sữa khác .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơ xoắn vặn: Có ; không .

Chiều cao: .Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: .Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và phương pháp điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Đo đáp ứng tính lực: Lần thứ: . Kết quả: Refer ; Pass

Ghi chú:

- Xét nghiệm khác:

- Khám phục hồi chức năng:

- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:

- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

18. Khám lại lần 2 (khi 3 tháng tuổi):

Tinh thần: Tỉnh ; khóc to ; khóc yếu .

Bú được bình thường ; bú kém ; không bú được .

Sữa mẹ hoàn toàn ; Sữa mẹ chủ yếu ; sữa mẹ một phần ; sữa khác .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơ xoắn vặn: Có ; không .

Chiều cao: .Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: .Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và phương pháp điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:

- Đo đáp ứng tính lực: Lần thứ: . Kết quả: Refer ; Pass

Ghi chú:

- Xét nghiệm khác:

- Khám phục hồi chức năng:

- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:

- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

19. Khám lại lần 3 (khi 6 tháng tuổi):

Sữa mẹ hoàn toàn ; Sữa mẹ chủ yếu ; sữa mẹ một phần ; sữa khác .

Ăn bổ sung từ tháng thứ:

Thành phần ăn bổ sung: Đầy đủ ; Không đầy đủ .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Chế độ ăn 1: ; chế độ ăn 2: (Tổng số điểm theo bảng đánh giá:)

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Trẻ không ăn hoặc ăn kém ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơn xoắn vặn: Có ; không .

Chiều cao: . Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: . Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và phương pháp điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:

- Đo đáp ứng tính lực:

- Xét nghiệm khác:

- Khám phục hồi chức năng:

- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:

- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

20. Khám lại lần 4 (khi 9 tháng tuổi):

Sữa mẹ với ăn bổ sung ; sữa mẹ một phần với sữa khác ; sữa khác .

Thành phần ăn bổ sung: Đầy đủ ; Không đầy đủ .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Trẻ không ăn hoặc ăn kém ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Chế độ ăn 1: ; chế độ ăn 2: (Tổng số điểm theo bảng đánh giá:)

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơn xoắn vặn: Có; không.

Chiều cao: . Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: .Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và phương pháp điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:
- Đo đáp ứng tính lực:
- Xét nghiệm khác:
- Khám phục hồi chức năng:
- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:
- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

21. Khám lại lần 5 (khi 12 tháng tuổi):

Sữa mẹ với ăn bổ sung ; sữa mẹ một phần với sữa khác ; sữa khác .

Thành phần ăn bổ sung: Đầy đủ ; Không đầy đủ .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Trẻ không ăn hoặc ăn kém ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Chế độ ăn 1: ; chế độ ăn 2: (Tổng số điểm theo bảng đánh giá:).

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơn xoắn vặn: Có; không

Chiều cao: . Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: .Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và phương pháp điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:

- Đo đáp ứng tính lực:

- Xét nghiệm khác:

- Khám phục hồi chức năng:

- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:

- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

22. Khám lại lần 6 (khi 18 tháng tuổi):

Còn bú sữa mẹ ; Đã cai sữa . Cai sữa tháng thứ:

Thành phần ăn: Đầy đủ ; Không đầy đủ .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Trẻ không ăn hoặc ăn kém ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Chế độ ăn 1: ; chế độ ăn 2: (Tổng số điểm theo bảng đánh giá:).

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơ xoắn vặn: Có ; không .

Chiều cao: . Cân nặng: . Vòng đầu:

Vòng ngực: . Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:
- Đo đáp ứng tính lực:
- Xét nghiệm khác:
- Khám phục hồi chức năng:
- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:
- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

23. Khám lại lần 7 (khi 24 tháng tuổi):

Còn bú sữa mẹ ; Đã cai sữa . Cai sữa tháng thứ:

Thành phần nuôi dưỡng: Đầy đủ ; Không đầy đủ .

Khó khăn khi nuôi dưỡng: Không .

Có khó khăn khi nuôi dưỡng: Do thiếu sữa mẹ ; Trẻ không bú ; Trẻ không ăn hoặc ăn kém ; Do hoàn cảnh gia đình ; Do điều kiện kinh tế ; Do mẹ bị bệnh .

Chế độ ăn 1: ; chế độ ăn 2: (Tổng số điểm theo bảng đánh giá:).

Tăng trương lực cơ: Có ; không .

Cơ xoắn vặn: Có ; không

Chiều cao: . Cân nặng: Vòng đầu:

Vòng ngực: .Vòng cánh tay:

Bệnh kèm theo và điều trị:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Hướng can thiệp:

- Chụp MRI sọ não:
- Đo đáp ứng tính lực:
- Xét nghiệm khác:
- Khám phục hồi chức năng:
- Thuốc: Vit D ; Sắt ; Thuốc khác:
- Hướng dẫn nuôi dưỡng:

THAY MẶT GIA ĐÌNH BỆNH NHÂN

NGƯỜI THỰC HIỆN

Cam kết tự nguyện hợp tác

PHỤ LỤC 2

Khuyến cáo cơ bản về chỉ định thay máu điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh, theo Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004

Tuổi (giờ và ngày)	Sơ sinh nguy cơ cao (35-37 ⁺⁶ tuần + nguy cơ)	Nguy cơ trung bình (≥ 38 tuần + nguy cơ hoặc 35-37 ⁺⁶ tuần)	Nguy cơ thấp (≥ 38 tuần)
	Bilirubin máu toàn phần (mmol/l)		
Khi sinh	200	235	270
12 giờ	230	255	295
24 giờ	255	280	320
48 giờ	290	320	375
72 giờ	315	360	405
96 giờ	320	380	425
5 ngày	320	380	425
6 ngày	320	380	425
7 ngày	320	380	425

- Lưu ý:

+ Trong 24 giờ đầu sau sinh, ngoài nồng độ bilirubin theo các mức độ trên, còn tùy thuộc vào các tình huống lâm sàng khác nhau và khả năng đáp ứng với chiếu đèn để cân nhắc thay máu.

+ Tiến hành thay máu ngay, khi nồng độ bilirubin của bệnh nhân cao hơn các mức bilirubin ở bảng trên từ 85 $\mu\text{mol/l}$ trở lên hoặc có dấu hiệu của bệnh não cấp do bilirubin.

+ Sử dụng nồng độ bilirubin toàn phần trong máu, không sử dụng nồng độ bilirubin gián tiếp.

+ Bệnh nhân đã được điều trị chiếu đèn tích cực, mà nồng độ bilirubin vẫn cao hơn mức khuyến cáo thay máu, thì khuyến khích thay máu ngay.

+ Đối với bệnh nhân mới nhập viện, mặc dù nồng độ bilirubin tương đương với các mức khuyến cáo thay máu, thì cũng chưa nên thay máu ngay, mà cho chiếu đèn tích cực trước, sau đó theo dõi nồng độ bilirubin máu 2 - 3 giờ/lần, sau 6 giờ chiếu đèn tích cực mà nồng độ bilirubin của bệnh nhân vẫn cao hơn mức khuyến cáo thì thực hiện thay máu ngay.

- Các yếu tố nguy cơ bao gồm:

+ *Các yếu tố nguy cơ cao:*

Nồng độ bilirubin toàn phần trong máu hoặc đo qua da ở mức độ nguy cơ cao. Vàng da xuất hiện sớm trong vòng 24 giờ sau sinh. Bất đồng nhóm máu giữa mẹ và con hệ ABO hoặc Rh, nguy cơ tan máu như thiếu enzym G6PD. Tuổi thai 35-36 tuần. Tiền sử anh hoặc chị ruột của trẻ đã phải điều trị vàng da. Bướu huyết thanh hoặc bầm tím nhiều trên cơ thể trẻ sau sinh. Người Đông Á. Nuôi dưỡng kém, mất nước.

+ *Các yếu tố nguy cơ trung bình:*

Nồng độ bilirubin toàn phần trong máu hoặc đo qua da ở mức độ nguy cơ trung bình. Tuổi thai 37-38 tuần. Vàng da xuất hiện sau 24 giờ và trước 72 giờ tuổi. Tiền sử anh hoặc chị có vàng da. Mẹ bị bệnh đái tháo đường. Mẹ \geq 35 tuổi. Trẻ là nam giới.

+ *Các yếu tố nguy cơ thấp:*

Nồng độ bilirubin toàn phần trong máu hoặc đo qua da ở mức độ nguy cơ thấp. Tuổi thai \geq 41 tuần. Màu sắc da: Da màu nâu hoặc đậm đen, không phải trắng hồng. Đã ra viện sau sinh $>$ 72 giờ tuổi.

Phụ lục 3**BẢNG ĐÁNH GIÁ TUỔI THAI**

Đặc điểm	Điểm	Cách đánh giá	Điểm đạt
Tư thế	1	Nằm duỗi thẳng	
	2	Nằm hai chi dưới co	
	3	Nằm hai tay co, hai chân co	
Nằm sấp trên bàn tay người khám	1	Đầu gập xuống thân, bốn chi duỗi chéo	
	2	Đầu cúi, bốn chi hơi cong	
	3	Đầu ngẩng 3 giây, 2 tay gập, 2 chân hơi cong	
Núm vú	1	Là một chấm không nổi trên mặt da	
	2	Nhìn thấy rõ, sờ thấy, không nổi trên mặt da	
	3	Nhìn thấy rõ, nhô cao 2 mm trên da	
Móng	1	Chưa mọc đến đầu ngón tay	
	2	Mọc đến đầu ngón tay	
	3	Mọc chùm qua đầu ngón tay	
Tai	1	Mềm dễ biến dạng, gập không bật trở lại	
	2	Sụn mềm, gập bật trở lại chậm	
	3	Sụn hình rõ, gập bật trở lại ngay	
	4	Sụn cứng, gập bật trở lại ngay	
Sinh dục	1	Chưa có tinh hoàn, môi bé to	
	2	Tinh hoàn nằm trong ống bẹn	
	3	Tinh hoàn ở hạ nang, môi lớn hơi khép	
	4	Bìu có nếp nhăn, môi lớn khép kín	
Vạch gan bàn chân	1	Không có	
	2	1/3 vạch ngang trên lòng bàn chân	
	3	2/3 vạch ngang trên lòng bàn chân	
	4	Vạch ngang chiếm cả lòng bàn chân	

Tổng cộng điểm:

Điểm	Tuổi thai (tuần)
7	27
8	28
9-10	29-30
11-14	30-32
15-17	33-34
18-20	35-36
21-22	38-39
23-24	40-42

Phụ lục 4: TĂNG TRƯỞNG VỀ CÂN NẶNG VÀ CHIỀU CAO CHUẨN CỦA WHO 2006

Cân nặng theo tháng tuổi, trẻ nữ (WHO 2006)

Z-scores (Cân nặng kg)

Năm: Tháng	Tháng	L	M	S	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0: 0	0	0.3809	3.2322	0.14171	2.0	2.4	2.8	3.2	3.7	4.2	4.8
0: 1	1	0.1714	4.1873	0.13724	2.7	3.2	3.6	4.2	4.8	5.5	6.2
0: 2	2	0.0962	5.1282	0.13000	3.4	3.9	4.5	5.1	5.8	6.6	7.5
0: 3	3	0.0402	5.8458	0.12619	4.0	4.5	5.2	5.8	6.6	7.5	8.5
0: 4	4	-0.0050	6.4237	0.12402	4.4	5.0	5.7	6.4	7.3	8.2	9.3
0: 5	5	-0.0430	6.8985	0.12274	4.8	5.4	6.1	6.9	7.8	8.8	10.0
0: 6	6	-0.0756	7.2970	0.12204	5.1	5.7	6.5	7.3	8.2	9.3	10.6
0: 7	7	-0.1039	7.6422	0.12178	5.3	6.0	6.8	7.6	8.6	9.8	11.1
0: 8	8	-0.1288	7.9487	0.12181	5.6	6.3	7.0	7.9	9.0	10.2	11.6
0: 9	9	-0.1507	8.2254	0.12199	5.8	6.5	7.3	8.2	9.3	10.5	12.0
0:10	10	-0.1700	8.4800	0.12223	5.9	6.7	7.5	8.5	9.6	10.9	12.4
0:11	11	-0.1872	8.7192	0.12247	6.1	6.9	7.7	8.7	9.9	11.2	12.8
1: 0	12	-0.2024	8.9481	0.12268	6.3	7.0	7.9	8.9	10.1	11.5	13.1
1: 1	13	-0.2158	9.1699	0.12283	6.4	7.2	8.1	9.2	10.4	11.8	13.5
1: 2	14	-0.2278	9.3870	0.12294	6.6	7.4	8.3	9.4	10.6	12.1	13.8
1: 3	15	-0.2384	9.6008	0.12299	6.7	7.6	8.5	9.6	10.9	12.4	14.1
1: 4	16	-0.2478	9.8124	0.12303	6.9	7.7	8.7	9.8	11.1	12.6	14.5
1: 5	17	-0.2562	10.0226	0.12306	7.0	7.9	8.9	10.0	11.4	12.9	14.8
1: 6	18	-0.2637	10.2315	0.12309	7.2	8.1	9.1	10.2	11.6	13.2	15.1
1: 7	19	-0.2703	10.4393	0.12315	7.3	8.2	9.2	10.4	11.8	13.5	15.4
1: 8	20	-0.2762	10.6464	0.12323	7.5	8.4	9.4	10.6	12.1	13.7	15.7
1: 9	21	-0.2815	10.8534	0.12335	7.6	8.6	9.6	10.9	12.3	14.0	16.0
1:10	22	-0.2862	11.0608	0.12350	7.8	8.7	9.8	11.1	12.5	14.3	16.4
1:11	23	-0.2903	11.2688	0.12369	7.9	8.9	10.0	11.3	12.8	14.6	16.7
2: 0	24	-0.2941	11.4775	0.12390	8.1	9.0	10.2	11.5	13.0	14.8	17.0

Cân nặng theo tháng tuổi , trẻ nam (WHO 2006)

Z-scores (Cân nặng kg)

Năm: Tháng	Tháng	L	M	S	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0: 0	0	0.3487	3.3464	0.14602	2.1	2.5	2.9	3.3	3.9	4.4	5.0
0: 1	1	0.2297	4.4709	0.13395	2.9	3.4	3.9	4.5	5.1	5.8	6.6
0: 2	2	0.1970	5.5675	0.12385	3.8	4.3	4.9	5.6	6.3	7.1	8.0
0: 3	3	0.1738	6.3762	0.11727	4.4	5.0	5.7	6.4	7.2	8.0	9.0
0: 4	4	0.1553	7.0023	0.11316	4.9	5.6	6.2	7.0	7.8	8.7	9.7
0: 5	5	0.1395	7.5105	0.11080	5.3	6.0	6.7	7.5	8.4	9.3	10.4
0: 6	6	0.1257	7.9340	0.10958	5.7	6.4	7.1	7.9	8.8	9.8	10.9
0: 7	7	0.1134	8.2970	0.10902	5.9	6.7	7.4	8.3	9.2	10.3	11.4
0: 8	8	0.1021	8.6151	0.10882	6.2	6.9	7.7	8.6	9.6	10.7	11.9
0: 9	9	0.0917	8.9014	0.10881	6.4	7.1	8.0	8.9	9.9	11.0	12.3
0:10	10	0.0820	9.1649	0.10891	6.6	7.4	8.2	9.2	10.2	11.4	12.7
0:11	11	0.0730	9.4122	0.10906	6.8	7.6	8.4	9.4	10.5	11.7	13.0
1: 0	12	0.0644	9.6479	0.10925	6.9	7.7	8.6	9.6	10.8	12.0	13.3
1: 1	13	0.0563	9.8749	0.10949	7.1	7.9	8.8	9.9	11.0	12.3	13.7
1: 2	14	0.0487	10.0953	0.10976	7.2	8.1	9.0	10.1	11.3	12.6	14.0
1: 3	15	0.0413	10.3108	0.11007	7.4	8.3	9.2	10.3	11.5	12.8	14.3
1: 4	16	0.0343	10.5228	0.11041	7.5	8.4	9.4	10.5	11.7	13.1	14.6
1: 5	17	0.0275	10.7319	0.11079	7.7	8.6	9.6	10.7	12.0	13.4	14.9
1: 6	18	0.0211	10.9385	0.11119	7.8	8.8	9.8	10.9	12.2	13.7	15.3
1: 7	19	0.0148	11.1430	0.11164	8.0	8.9	10.0	11.1	12.5	13.9	15.6
1: 8	20	0.0087	11.3462	0.11211	8.1	9.1	10.1	11.3	12.7	14.2	15.9
1: 9	21	0.0029	11.5486	0.11261	8.2	9.2	10.3	11.5	12.9	14.5	16.2
1:10	22	-0.0028	11.7504	0.11314	8.4	9.4	10.5	11.8	13.2	14.7	16.5
1:11	23	-0.0083	11.9514	0.11369	8.5	9.5	10.7	12.0	13.4	15.0	16.8
2: 0	24	-0.0137	12.1515	0.11426	8.6	9.7	10.8	12.2	13.6	15.3	17.

Chiều cao theo tháng tuổi, trẻ nữ (WHO 2006)

Z-scores (Chiều cao cm)

Năm: Tháng	Tháng	L	M	S	SD	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0: 0	0	1	49.1477	0.03790	1.8627	43.6	45.4	47.3	49.1	51.0	52.9	54.7
0: 1	1	1	53.6872	0.03640	1.9542	47.8	49.8	51.7	53.7	55.6	57.6	59.5
0: 2	2	1	57.0673	0.03568	2.0362	51.0	53.0	55.0	57.1	59.1	61.1	63.2
0: 3	3	1	59.8029	0.03520	2.1051	53.5	55.6	57.7	59.8	61.9	64.0	66.1
0: 4	4	1	62.0899	0.03486	2.1645	55.6	57.8	59.9	62.1	64.3	66.4	68.6
0: 5	5	1	64.0301	0.03463	2.2174	57.4	59.6	61.8	64.0	66.2	68.5	70.7
0: 6	6	1	65.7311	0.03448	2.2664	58.9	61.2	63.5	65.7	68.0	70.3	72.5
0: 7	7	1	67.2873	0.03441	2.3154	60.3	62.7	65.0	67.3	69.6	71.9	74.2
0: 8	8	1	68.7498	0.03440	2.3650	61.7	64.0	66.4	68.7	71.1	73.5	75.8
0: 9	9	1	70.1435	0.03444	2.4157	62.9	65.3	67.7	70.1	72.6	75.0	77.4
0:10	10	1	71.4818	0.03452	2.4676	64.1	66.5	69.0	71.5	73.9	76.4	78.9
0:11	11	1	72.7710	0.03464	2.5208	65.2	67.7	70.3	72.8	75.3	77.8	80.3
1: 0	12	1	74.0150	0.03479	2.5750	66.3	68.9	71.4	74.0	76.6	79.2	81.7
1: 1	13	1	75.2176	0.03496	2.6296	67.3	70.0	72.6	75.2	77.8	80.5	83.1
1: 2	14	1	76.3817	0.03514	2.6841	68.3	71.0	73.7	76.4	79.1	81.7	84.4
1: 3	15	1	77.5099	0.03534	2.7392	69.3	72.0	74.8	77.5	80.2	83.0	85.7
1: 4	16	1	78.6055	0.03555	2.7944	70.2	73.0	75.8	78.6	81.4	84.2	87.0
1: 5	17	1	79.6710	0.03576	2.8490	71.1	74.0	76.8	79.7	82.5	85.4	88.2
1: 6	18	1	80.7079	0.03598	2.9039	72.0	74.9	77.8	80.7	83.6	86.5	89.4
1: 7	19	1	81.7182	0.03620	2.9582	72.8	75.8	78.8	81.7	84.7	87.6	90.6
1: 8	20	1	82.7036	0.03643	3.0129	73.7	76.7	79.7	82.7	85.7	88.7	91.7
1: 9	21	1	83.6654	0.03666	3.0672	74.5	77.5	80.6	83.7	86.7	89.8	92.9
1:10	22	1	84.6040	0.03688	3.1202	75.2	78.4	81.5	84.6	87.7	90.8	94.0
1:11	23	1	85.5202	0.03711	3.1737	76.0	79.2	82.3	85.5	88.7	91.9	95.0
2: 0	24	1	86.4153	0.03734	3.2267	76.7	80.0	83.2	86.4	89.6	92.9	96.1

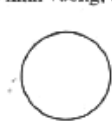
Chiều cao trẻ nam theo tháng tuổi, (WHO 2006)

Z-scores (Chiều cao cm)

Năm: Tháng	Tháng	L	M	S	SD	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0: 0	0	1	49.8842	0.03795	1.8931	44.2	46.1	48.0	49.9	51.8	53.7	55.6
0: 1	1	1	54.7244	0.03557	1.9465	48.9	50.8	52.8	54.7	56.7	58.6	60.6
0: 2	2	1	58.4249	0.03424	2.0005	52.4	54.4	56.4	58.4	60.4	62.4	64.4
0: 3	3	1	61.4292	0.03328	2.0444	55.3	57.3	59.4	61.4	63.5	65.5	67.6
0: 4	4	1	63.8860	0.03257	2.0808	57.6	59.7	61.8	63.9	66.0	68.0	70.1
0: 5	5	1	65.9026	0.03204	2.1115	59.6	61.7	63.8	65.9	68.0	70.1	72.2
0: 6	6	1	67.6236	0.03165	2.1403	61.2	63.3	65.5	67.6	69.8	71.9	74.0
0: 7	7	1	69.1645	0.03139	2.1711	62.7	64.8	67.0	69.2	71.3	73.5	75.7
0: 8	8	1	70.5994	0.03124	2.2055	64.0	66.2	68.4	70.6	72.8	75.0	77.2
0: 9	9	1	71.9687	0.03117	2.2433	65.2	67.5	69.7	72.0	74.2	76.5	78.7
0:10	10	1	73.2812	0.03118	2.2849	66.4	68.7	71.0	73.3	75.6	77.9	80.1
0:11	11	1	74.5388	0.03125	2.3293	67.6	69.9	72.2	74.5	76.9	79.2	81.5
1: 0	12	1	75.7488	0.03137	2.3762	68.6	71.0	73.4	75.7	78.1	80.5	82.9
1: 1	13	1	76.9186	0.03154	2.4260	69.6	72.1	74.5	76.9	79.3	81.8	84.2
1: 2	14	1	78.0497	0.03174	2.4773	70.6	73.1	75.6	78.0	80.5	83.0	85.5
1: 3	15	1	79.1458	0.03197	2.5303	71.6	74.1	76.6	79.1	81.7	84.2	86.7
1: 4	16	1	80.2113	0.03222	2.5844	72.5	75.0	77.6	80.2	82.8	85.4	88.0
1: 5	17	1	81.2487	0.03250	2.6406	73.3	76.0	78.6	81.2	83.9	86.5	89.2
1: 6	18	1	82.2587	0.03279	2.6973	74.2	76.9	79.6	82.3	85.0	87.7	90.4
1: 7	19	1	83.2418	0.03310	2.7553	75.0	77.7	80.5	83.2	86.0	88.8	91.5
1: 8	20	1	84.1996	0.03342	2.8140	75.8	78.6	81.4	84.2	87.0	89.8	92.6
1: 9	21	1	85.1348	0.03376	2.8742	76.5	79.4	82.3	85.1	88.0	90.9	93.8
1:10	22	1	86.0477	0.03410	2.9342	77.2	80.2	83.1	86.0	89.0	91.9	94.9
1:11	23	1	86.9410	0.03445	2.9951	78.0	81.0	83.9	86.9	89.9	92.9	95.9
2: 0	24	1	87.8161	0.03479	3.0551	78.7	81.7	84.8	87.8	90.9	93.9	97.0

Hướng dẫn tiến hành DENVER

1. Cố gắng làm cho trẻ cười bằng cách mỉm cười, nói hay vẫy tay nhưng không được chạm vào trẻ.
2. Đưa trẻ cần nhìn chăm chú vào tay khoảng 10 giây.
3. Bố mẹ có thể giúp hướng dẫn đánh răng và cho thuốc vào bàn chải.
4. Đưa trẻ không cần phải buộc giấy, cài cúc hay kéo phéc mô tuya ở phía sau lưng.
5. Đung đưa quả cầu bằng len dỏ chạm theo hình vòng cung từ bên này sang bên kia, khoảng 8 giây trước mặt trẻ.
6. Nếu trẻ nắm cái xúc sắc khi chạm cái xúc sắc vào đầu ngón tay trẻ thì coi như trẻ đã vượt qua item này.
7. Nếu trẻ cố gắng nhìn quả cầu len dỏ rơi đi đâu thì trẻ vượt qua item này (quả cầu bằng len dỏ sẽ được thả rơi tự do từ tay người làm test xuống mà tay vẫn giữ nguyên)
8. Đưa trẻ phải chuyển khối gỗ từ tay này sang tay kia mà không cần dùng miệng, thân thể hay bàn tay người trợ giúp.
9. Trẻ vượt qua item này nếu nhặt được các quả nho khô (có thể dùng bất kỳ phần nào của ngón cái và các ngón tay)
10. Đường kẻ chỉ có thể nghiêng 30 độ so với đường kẻ dọc của người làm test.
11. Nắm bàn tay lại trừ ngón cái thì giờ lên và xoay vòng ngón cái. Trẻ qua được item này nếu bắt chước làm mà không cử động các ngón tay khác.
12. Vẽ vòng tròn, qua nếu vẽ được vòng kín còn không qua vòng tiếp tục vẽ vòng tròn hở hoặc chuyển động.
13. So sánh đường nào dài hơn (không phải to hơn). Lật ngược tờ giấy và hỏi lại (trẻ đúng được item này nếu trả lời đúng 3/3 hoặc 5/6).
14. Vẽ hình chữ thập, qua với mọi đường thẳng cắt nhau ở gần điểm giữa.
15. Vẽ hình vuông, trước hết xem trẻ bắt chước vẽ hình vuông như thế nào? Nếu trẻ không vẽ được cần kiểm tra lại.



12



13



14



15

16. Khi chấm điểm, mỗi cặp chân, hai tay đều tính là một phần.
17. Đặt khối gỗ vào trong cốc và lắc nhẹ bên tai trẻ (nhưng không được để trẻ nhìn thấy). Làm lại với tai bên kia.
18. Chỉ các bức tranh để trẻ gọi tên. (Chỉ công nhận lời nói của trẻ). Nếu có ít hơn bốn bức tranh được gọi tên chính xác thì người làm test sẽ chỉ cho trẻ từng bức tranh và gọi tên.

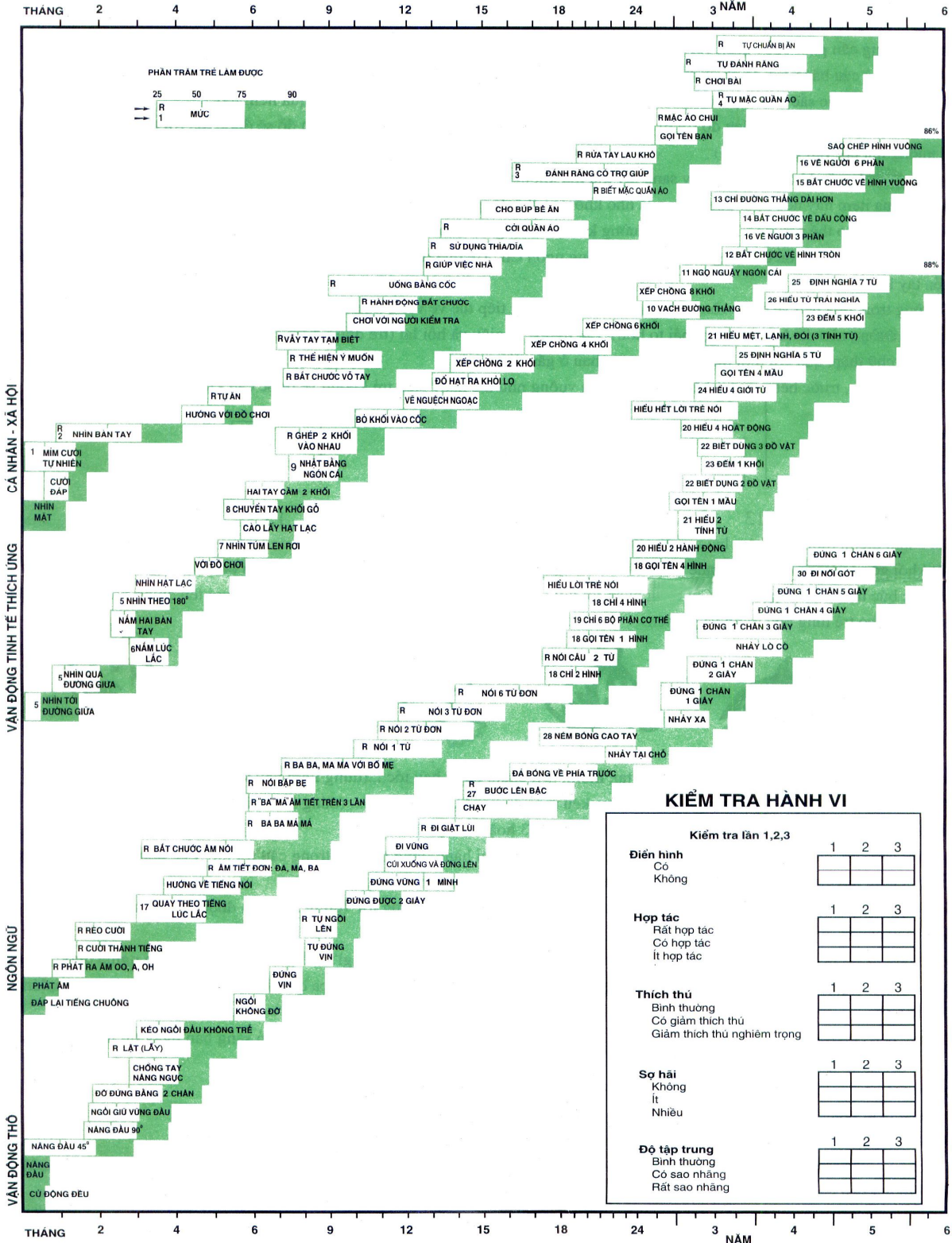


19. Lấy con búp bê và yêu cầu trẻ chỉ mắt, mũi, tai, mồm, tay, chân, bụng hay tóc ... (đúng item này khi chỉ đúng 6/8 bộ phận)
20. Đưa bức tranh cho trẻ và hỏi con vật nào biết bay, kêu meo meo, nói, sủa hay phi... (đúng item này nếu 2/5 hoặc 4/5).
21. Hỏi trẻ: Cháu sẽ làm gì khi lạnh, mệt đói (qua nếu đúng 2/3 hoặc 3/30).
22. Hỏi trẻ: Cái cốc, cái ghế, cái bút chì dùng để làm gì (những từ chỉ hành động phải có trong câu trả lời. VD: uống nước, ngồi, viết...)
23. Trẻ qua item này nếu đọc và nói chính xác có bao nhiêu khối trên tờ giấy.
24. Nói với trẻ: cháu hãy bỏ khối gỗ này lên bàn, dưới bàn, trước mặt tôi, sau lưng tôi (đúng nếu làm được 4/4). Không được giúp trẻ bằng cách chỉ, quay đầu hay đánh mắt.
25. Quả bóng là gì? hồ nước, cái bàn, cái nhà, quả chuối, cửa sổ, công hay trần nhà là gì? Trẻ coi như đạt nếu định nghĩa được công dụng của nó, hình dáng của nó, vật làm bằng gì hay nó thuộc loại gì... (VD: chuối là hoa quả, không phải là vàng). Đạt nếu đúng 5/8 hoặc 7/8.
26. Hỏi trẻ: nếu con ngựa to, con chuột thì sao.....? Nếu lửa nóng, đá thì---?. Nếu mặt trời toả sáng ban ngày thì mặt trăng toả sáng.....? (Đạt nếu đúng 2/3).
27. Trẻ có thể bám tường hoặc tay vịn nhưng không phải từ người. Không được bò.
28. Trẻ phải ném bóng xa quá ba bước ngoài tám tay với của người làm test.
29. Trẻ phải đứng và nhảy qua được tờ giấy của người làm test có chiều rộng 21 cm.
30. Yêu cầu trẻ đi nối gót tiến (gót chân chỉ cách ngón chân 2.5 cm). Người làm test có thể giải thích. Trẻ phải đi được bốn bước liên tiếp mới đạt yêu cầu.
31. Trong năm thứ hai, một nửa số trẻ bình thường sẽ không dễ đi phục tùng mệnh lệnh.

Denver II

Người kiểm tra :
Ngày :

Họ tên :
Ngày sinh :
Mã :



KIỂM TRA HÀNH VI

Kiểm tra lần 1,2,3

Diễn hình	1	2	3
Có			
Không			
Hợp tác	1	2	3
Rất hợp tác			
Có hợp tác			
Ít hợp tác			
Thích thú	1	2	3
Bình thường			
Có giảm thích thú			
Giảm thích thú nghiêm trọng			
Sợ hãi	1	2	3
Không			
Ít			
Nhiều			
Độ tập trung	1	2	3
Bình thường			
Có sao nhãng			
Rất sao nhãng			

Phụ lục 6

TUỔI VÀ SỐ LƯỢNG PHẦN TRĂM CỦA MẪU CHUẨN QUA CÁC ITEM

1. Cá nhân-Xã hội

item	25%	50%	75%	90%
Nhìn mặt				Sau sinh
Cười đáp	2,1 tuần	3,5 tuần	1,2 tháng	1,5 tháng
Mím cười tự nhiên		2,6 tuần	1,4 tháng	2,1 tháng
Nhìn tay	3,4 tuần	2,1 tháng	3,1 tháng	4,0 tháng
Với đồ chơi	4,1 tháng	4,7 tháng	5,3 tháng	5,9 tháng
Tự ăn	4,8 tháng	5,4 tháng	5,9 tháng	6,5 tháng
Vỗ tay	7,1 tháng	9,2 tháng	10,4 tháng	11,4 tháng
Biểu lộ ý muốn	7,2 tháng	9,1 tháng	11,0 tháng	12,9 tháng
Vẫy tay tạm biệt	6,7 tháng	7,7 tháng	9,2 tháng	14,0 tháng
Chơi bóng với nghiệm viên	9,5 tháng	10,6 tháng	11,9 tháng	15,7 tháng
Bắt chước việc nhà	10,1 tháng	11,0 tháng	12,5 tháng	16,0 tháng
Uống nước bằng cốc	8,8 tháng	12,7 tháng	15,2 tháng	17,1 tháng
Giúp việc đơn giản	12,6 tháng	14,2 tháng	15,8 tháng	17,3 tháng
Dùng thìa	12,8 tháng	15,2 tháng	17,5 tháng	19,9 tháng
Di chuyển quần áo	13,3 tháng	16,8 tháng	20,4 tháng	23,9 tháng
Cho búp bê ăn	14,8 tháng	16,9 tháng	19,2 tháng	2,0 năm
Mặc quần áo	20,5 tháng	23,5 tháng	2,2 năm	2,5 năm
Đánh răng có giúp đỡ	16,1 tháng	21,3 tháng	2,2 năm	3,1 năm
Rửa và lau tay	19,2 tháng	21,8 tháng	2,3 năm	3,1 năm
Gọi tên bạn	2,2 năm	2,5 năm	2,8 năm	3,4 năm

2. Vận động tinh tế thích ứng

item	25%	50%	75%	90%
Nhìn giữa đường			1,7 tháng	1,3 tháng
Nhìn quá giữa đường	2,7 tháng	3,8 tháng	1,9 tháng	2,8 tháng
Nắm quả lắc	2,6 tháng	3,3 tháng	3,7 tháng	3,9 tháng
Chấp hai tay	2,2 tháng	2,5 tháng	2,9 tháng	4,0 tháng
Nhìn 180 độ	2,2 tháng	3,0 tháng	3,8 tháng	4,5 tháng
Nhìn hạt lạc	2,8 tháng	3,6 tháng	4,4 tháng	5,2 tháng
Với đồ chơi (nhặt lên)	4,3 tháng	4,7 tháng	5,2 tháng	5,6 tháng
Nhìn túm len	4,9 tháng	5,7 tháng	6,5 tháng	7,2 tháng

Cào lấy hạt lạc	5,7 tháng	6,0 tháng	6,6 tháng	7,3 tháng
Chuyên tay một khối	5,1 tháng	6,0 tháng	6,8 tháng	7,7 tháng
Cầm hai khối cùng một lúc	5,7 tháng	6,2 tháng	7,1 tháng	9,1 tháng
Cầm bằng hai ngón	7,2 tháng	8,2 tháng	9,2 tháng	12,0 tháng
Đập hai khối vào nhau	6,7 tháng	7,6 tháng	10,0 tháng	10,9 tháng
Cho khối vào cốc	9,8 tháng	11,1 tháng	12,4 tháng	13,8 tháng
Viết ngược ngoặc	11,7 tháng	13,2 tháng	14,8 tháng	16,3 tháng
Dốc hạt lạc ra khỏi lọ	12,8 tháng	14,3 tháng	15,7 tháng	19,4 tháng
Tháp hai tầng	13,5 tháng	14,8 tháng	17,1 tháng	20,6 tháng
Tháp sáu tầng	16,5 tháng	19,2 tháng	22,6 tháng	23,8 tháng
Tháp bốn tầng	19,6 tháng	22,0 tháng	2,0 năm	2,6 năm
Bắt chước vẽ đường thẳng đứng	2,1 năm	2,4 năm	2,8 năm	3,2 năm
Tháp tám tầng	23,7 tháng	2,2 năm	2,7 năm	3,5 năm
Xoay ngón tay trái	2,5 năm	2,9 năm	3,3 năm	3,6 năm

3. Ngôn ngữ

item	25%	50%	75%	90%
Phản ứng với tiếng chuông				Sau sinh
Phát âm				3,3 tháng
Ô ô, a a	2,7 tuần	1,1 tháng	1,6 tháng	2,7 tháng
Cười thành tiếng	1,3 tháng	1,9 tháng	2,5 tháng	3,1 tháng
Kêu la	1,2 tháng	1,7 tháng	2,8 tháng	4,3 tháng
Hướng về tiếng động	2,8 tháng	3,8 tháng	4,7 tháng	5,6 tháng
Hướng về tiếng nói	3,6 tháng	4,6 tháng	5,6 tháng	6,6 tháng
Sử dụng âm tiết đơn	4,7 tháng	5,6 tháng	6,6 tháng	7,5 tháng
Bắt chước âm nói	3,0 tháng	5,2 tháng	6,0 tháng	8,8 tháng
Baba mama không rõ	5,7 tháng	6,5 tháng	7,7 tháng	9,1 tháng
Nói nối âm	5,8 tháng	6,5 tháng	7,4 tháng	10,1 tháng
Nói luyện thuyên	5,7 tháng	6,9 tháng	8,3 tháng	12,1 tháng
Baba mama rõ	6,9 tháng	9,3 tháng	11,0 tháng	13,3 tháng
Nói 1 từ	9,7 tháng	11,5 tháng	13,3 tháng	15,0 tháng
Nói 2 từ	10,7 tháng	12,6 tháng	14,6 tháng	16,5 tháng
Nói 3 từ	11,5 tháng	13,6 tháng	15,8 tháng	18,0 tháng
Nói 6 từ	13,7 tháng	16,3 tháng	18,8 tháng	21,4 tháng
Chỉ hai bức tranh	17,3 tháng	19,0 tháng	20,9 tháng	23,6 tháng
Nói từ nối đơn giản	17,2 tháng	19,8 tháng	22,4 tháng	2,1 năm
Gọi tên 1 bức tranh	13,8 tháng	19,9 tháng	23,9 tháng	2,3 năm

Người 6 phần	18,5 tháng	19,8 tháng	22,6 tháng	2,4 năm
Chỉ 4 tranh	20,0 tháng	21,8 tháng	2,1 năm	2,5 năm
Nói có nội dung hiểu ½	17,2 tháng	20,0 tháng	2,1 năm	2,9 năm
Gọi tên 4 bức tranh	23,3 tháng	2,3 năm	2,6 năm	2,9 năm
Hiểu hai hành động	23,5 tháng	2,4 năm	2,6 năm	3,2 năm
Hiểu hai tính từ	2,5 năm	2,7 năm	3,0 năm	3,6 năm

4. Vận động thô

item	25%	50%	75%	90%
Vận động cân bằng				Sau sinh
Ngẩng đầu				Sau sinh
Ngẩng đầu 45 độ		3,7 tuần	1,8 tháng	2,7 tháng
Ngẩng đầu 90 độ	1,5 tháng	2,2 tháng	2,9 tháng	3,6 tháng
Ngồi giữ vững đầu	1,6 tháng	2,3 tháng	3,0 tháng	3,7 tháng
Chứng được	1,7 tháng	2,6 tháng	3,6 tháng	4,4 tháng
Chống tay uõn ngực	2,6 tháng	3,3 tháng	4,0 tháng	4,6 tháng
Lật	2,1 tháng	3,2 tháng	4,3 tháng	5,4 tháng
Kéo ngòì không ngã ra sau	2,8 tháng	3,4 tháng	4,1 tháng	6,2 tháng
Ngòì không cân ðối	5,4 tháng	5,9 tháng	6,3 tháng	6,8 tháng
Đứng vịn tay	6,5 tháng	7,2 tháng	7,8 tháng	8,5 tháng
Vịn đứng dậy	7,8 tháng	8,4 tháng	9,1 tháng	9,7 tháng
Tự ngòì lên	7,6 tháng	8,4 tháng	9,1 tháng	9,9 tháng
Đứng vững 2 giây	9,4 tháng	10,2 tháng	10,9 tháng	11,6 tháng
Đứng một mình	10,4 tháng	11,5 tháng	12,5 tháng	13,7 tháng
Cúi xuống rồi đứng lên	11,0 tháng	12,2 tháng	13,4 tháng	14,6 tháng
Đi vững	11,1 tháng	12,3 tháng	13,6 tháng	14,9 tháng
Đi giật lùi	12,3 tháng	13,8 tháng	15,2 tháng	16,6 tháng
Chạy	13,8 tháng	15,8 tháng	17,8 tháng	19,9 tháng
Bước lên bậc thang	14,1 tháng	16,6 tháng	19,1 tháng	21,6 tháng
Đá bóng về phía trước	15,9 tháng	18,3 tháng	20,8 tháng	23,2 tháng
Nhảy tại chỗ	21,4 tháng	23,8 tháng	2,2 năm	2,4 năm
Ném bóng cao tay	17,1 tháng	20,3 tháng	13,8 tháng	2,9 năm
Nhảy xa	2,4 năm	2,7 năm	20,3 tháng	3,2 năm

BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Đề tài “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu”.

Stt	Họ	Tên	Giới	Ngày sinh
1	Nguyễn Thị Mai	A	Nữ	4/6/2011
2	Nguyễn Ngọc	A	Nam	20/10/2011
3	Vũ Đức	A	Nam	1/10/2011
4	Bùi Tiến	A	Nam	13/10/2011
5	Nguyễn Hà	A	Nam	25/8/2011
6	Trung	A	Nam	18/12/2011
7	Nguyễn Hữu	A	Nam	15/12/2011
8	Nguyễn Thị Tú	A	Nữ	12/3/2012
9	Phạm Trần	A	Nam	2/11/2011
10	Nguyễn Đình	B	Nam	3/4/2011
11	Đào Quang	B	Nam	12/2/2012
12	Nguyễn An	B	Nam	17/12/2011
13	Dương Thị	B	Nữ	7/10/2011
14	Nguyễn Thị	B	Nữ	30/8/2010
15	Phan Đình	B	Nam	25/12/2011
16	Hoàng Văn	B	Nam	25/8/2011
17	Hoàng Thị	B	Nữ	15/10/2010
18	Triệu Duyên	B	Nữ	23/9/2011
19	Bùi Đăng	B	Nam	19/10/2011
20	Đỗ Việt	C	Nam	14/9/2010
21	Cần Minh	C	Nam	15/5/2011

22	Bùi Quang	C	Nam	13/6/2010
23	Trần Khánh	C	Nữ	27/11/2011
24	Lê Thị	C	Nữ	31/8/2010
25	Bùi Thị	D	Nữ	21/8/2010
26	Nguyễn Hoàng	D	Nam	24/8/2010
27	Nguyễn Ánh	D	Nữ	27/10/2011
28	Lê Trung	D	Nam	26/9/2011
29	Nguyễn Thùy	D	Nữ	22/10/2010
30	Nguyễn Ngọc	D	Nữ	14/4/2011
31	Tông Văn	D	Nam	26/5/2010
32	Nguyễn Minh	Đ	Nam	8/6/2010
33	Nguyễn Tiến	Đ	Nam	23/4/2011
34	Đỗ Đức	Đ	Nam	9/3/2012
35	Nguyễn Văn	Đ	Nam	8/11/2010
36	Bùi Mạnh	Đ	Nam	20/8/2010
37	Vương Hữu	Đ	Nam	23/3/2011
38	Nguyễn Hải	Đ	Nam	29/12/2010
39	Ngô Thị	G	Nữ	10/7/2010
40	Phùng Gia	H	Nam	5/9/2011
41	Phan Quang	H	Nam	19/3/2012
42	Đỗ Thị Thu	H	Nữ	2/9/2010
43	Nguyễn Thanh	H	Nữ	23/5/2011
44	Nguyễn Hoàng	H	Nam	26/1/2012
45	Nguyễn Lâm	H	Nam	28/11/2010
46	Lã Thị	H	Nữ	3/6/2010
47	Đặng Thị	H	Nữ	5/6/2010

48	Nguyễn Minh	H	Nam	17/2/2012
49	Đỗ Đức	H	Nam	8/2/2012
50	Vũ Gia	H	Nam	6/6/2010
51	Phạm Thị	H	Nữ	10/9/2011
52	Đào Trung	H	Nam	18/10/2011
53	Nguyễn Thu	H	Nữ	6/1/2012
54	Lưu Công Tuấn	K	Nam	3/6/2010
55	Đỗ Văn	L	Nam	6/5/2011
56	Trần Thị Diệu	L	Nữ	7/2/2012
57	Đàm Khánh	L	Nữ	3/7/2011
58	Nguyễn Thành	L	Nam	6/3/2012
59	Bùi Tiến	L	Nam	31/7/2011
60	Phạm Thảo	L	Nữ	24/10/2011
61	Ân Bi	L	Nữ	11/1/2012
62	Trịnh Di	L	Nam	28/1/2011
63	Lục Đức	L	Nam	16/12/2011
64	Nguyễn Thị	M	Nữ	4/3/2012
65	Đặng Gia	M	Nam	15/9/2011
66	Đình Hoàng Tuệ	M	Nam	10/11/2010
67	Trần Thị Ngọc	M	Nữ	30/4/2011
68	Hoàng Thị	M	Nữ	12/9/2010
69	Nguyễn Ngọc	M	Nam	16/5/2011
70	Nguyễn Quang	M	Nam	4/3/2011
71	Khuong Thảo	M	Nữ	1/5/2011
72	Lê Văn	M	Nam	28/3/2012
73	Trần Thị	M	Nữ	10/10/2011

74	Phạm Thị	N	Nữ	11/7/2011
75	Ngô Xuân	N	Nam	3/7/2010
76	Nguyễn Văn	N	Nam	27/10/2011
77	Bùi Văn	N	Nam	11/2/2011
78	Lê Như	N	Nữ	27/12/2011
79	Nguyễn Thảo	N	Nữ	1/1/2011
80	Đặng Ngọc	N	Nam	19/9/2011
81	Chu Duy	N	Nam	22/3/2012
82	Hoàng Thị	N	Nữ	6/8/2011
83	Nguyễn Thành	N	Nam	16/9/2010
84	Nguyễn Thu	N	Nữ	9/8/2011
85	Vũ Kim	N	Nữ	12/9/2011
86	Đình Khắc	N	Nam	5/9/2010
87	Lê Hải	N	Nam	9/1/2012
88	Đặng Phú	N	Nam	15/2/2012
89	Nguyễn Tiến	P	Nam	31/3/2012
90	Lê Thị	P	Nữ	21/10/2011
91	Cao Đình	P	Nam	3/11/2011
92	Dương Hồng	P	Nam	11/6/2010
93	Lê Nguyễn Anh	Q	Nam	22/10/2010
94	Nguyễn Văn	Q	Nam	21/6/2011
95	Trần Thanh	Q	Nam	19/12/2011
96	Nguyễn Thị Như	Q	Nữ	26/7/2010
97	Thân Ngọc	S	Nam	28/9/2010
98	Lê Nam	S	Nam	5/10/2011
99	Nguyễn Hữu	S	Nam	6/10/2011

100	Trần Ngọc	S	Nam	30/11/2011
101	Phùng Thanh	T	Nữ	18/2/2012
102	Lê Đình	T	Nam	7/8/2010
103	Phan Minh	T	Nam	25/4/2011
104	Đào Xuân	T	Nam	22/11/2011
105	Nguyễn Minh	T	Nam	20/7/2010
106	Nguyễn Thị	T	Nữ	10/9/2010
107	Nguyễn Thị	T	Nữ	2/10/2010
108	Trần Thu	T	Nữ	18/11/2010
109	Vũ Quỳnh	T	Nữ	15/8/2010
110	Bùi Thế	T	Nam	16/6/2010
111	Nguyễn Hữu	T	Nam	14/10/2011
112	Hoàng Văn	T	Nam	28/11/2011
113	Nguyễn Thị Bích	T	Nữ	17/2/2012
114	Kiều Việt	T	Nam	9/1/2012
115	Vũ Nguyễn Nhật	V	Nữ	15/2/2011
116	Diêm Đặng Bắc	V	Nam	5/9/2010
117	Nguyễn Thị	V	Nữ	10/10/2010
118	Phùng Thị Hải	Y	Nữ	7/5/2011

Hà Nội, ngày tháng năm 2014.

Xác nhận của Bệnh viện Nhi Trung Ương

Người lập danh sách

Nguyễn Bích Hoàng