

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM THỊ THUẬN

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG NHIỄM SẮT
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THẢI SẮT
CỦA BỆNH NHÂN THALASSEMIA**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Bùi Văn Viên

HÀ NỘI - 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Thị Thuận, nghiên cứu sinh khóa 32 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Bùi Văn Viên - Giảng viên Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội.
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 chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu. Tôi hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 08 tháng 01 năm 2022

Tác giả

Phạm Thị Thuận

LỜI CẢM ƠN

Hoàn thành luận án này, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn và cảm ơn chân thành tới :

- Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án Tiến sĩ.

- Ban Lãnh đạo Bệnh viện TWQĐ 108, Khoa Nhi - Bệnh viện TWQĐ 108, Khoa Huyết học Lâm sàng - Bệnh viện Nhi trung ương, Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Bạch Mai đã ủng hộ và tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình công tác và thực hiện đề tài nghiên cứu.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn của mình tới:

- **PGS.TS. Bùi Văn Viên** - Nguyên giảng viên chính Bộ môn Nhi, người Thầy đã tận tình hướng dẫn, truyền đạt cho tôi những kiến thức, phương pháp nghiên cứu khoa học vô cùng quý giá; động viên và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

- **GS.TS. Nguyễn Công Khanh** - Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Nhi, người Thầy dành nhiều tâm sức đào tạo, hướng dẫn và động viên giúp đỡ để tôi có được những kiến thức giá trị, những ý kiến rất quý báu trong suốt thời gian học tập và thực hiện nghiên cứu này.

- Tập thể cán bộ khoa Huyết học Lâm sàng - Bệnh viện Nhi trung ương, tập thể cán bộ khoa Nhi - Bệnh viện TWQĐ 108 đã dành cho tôi những tình cảm quý mến, sự động viên kịp thời, cũng như sự hỗ trợ, chia sẻ trong công việc và trong quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân thalassemia và người nhà bệnh nhân đã luôn tin tưởng và ủng hộ, hợp tác với tôi trong suốt quá trình tôi làm

việc và nghiên cứu tại khoa Huyết học Lâm sàng - Bệnh viện Nhi trung ương để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Cha Mẹ, Chồng, các Con và những người thân trong gia đình đã thường xuyên động viên, khích lệ, tạo cho tôi nguồn động lực, giúp tôi chuyên tâm học tập, nghiên cứu và không ngừng phấn đấu. Xin cảm ơn bạn bè đã chia sẻ, giúp đỡ tôi mọi mặt trong quá trình học tập và hoàn thành luận án tốt nghiệp này.

Hà Nội, ngày 08 tháng 01 năm 2022

Phạm Thị Thuận

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

α	Alpha
α - thal	Alpha thalassemia
ANC	Mất bạch cầu hạt trung tính - Agranulocytosis
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
β	Beta
β – thal	Beta thalassemia
δ	Delta
$\delta\beta$ - thal	Delta beta thalassemia
ε	Epsilon
γ	Gamma
ζ	Zeta
ALT	Alanine Aminotransferase
ADR	Tác dụng phụ không mong muốn - Adverse Drug Reactions
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
Hb	Hemoglobin
DFO	Desferrioxamin
DFP	Deferipron
DFX	Deferasirox
KHC	Khối hồng cầu
LIC	Nồng độ sắt gan - Liver iron concentration
LVEF	Phân suất tổng máu thất trái - Left ventricular ejection fraction
MRI	Chụp cộng hưởng từ - Magnetic resonance imaging
NTBI	Sắt không gắn transferrin - Non transferrin bound iron
NTDT	Bệnh nhân thalassemia không phụ thuộc truyền máu - Non transfusion dependent thalassemia
ROI	Vùng quan tâm - Region of interest
SF	Ferritin huyết thanh - Serum ferritin
TBI	Sắt gắn transferrin - Transferrin bound iron
TDT	Bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu - Transfusion dependent thalassemia
TE	Thời gian phản hồi một mô - Time of Echo event
Tf	Transferrin

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iv
MỤC LỤC	v
DANH MỤC BẢNG	viii
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	x
DANH MỤC HÌNH	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Bệnh thalassemia	3
1.1.1. Dịch tễ học	3
1.1.2. Sinh bệnh học	4
1.1.3. Chẩn đoán và phân loại thể bệnh thalassemia	6
1.1.4. Điều trị bệnh thalassemia	7
1.2. Nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia và các phương pháp đánh giá nhiễm sắt	9
1.2.1. Điều hòa chuyển hóa sắt trong cơ thể.....	9
1.2.2. Nguyên nhân gây nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia	11
1.2.3. Độc tính từ nhiễm sắt.....	13
1.2.4. Các biện pháp đánh giá tình trạng nhiễm sắt	17
1.3. Điều trị thải sắt	24
1.3.1. Liệu pháp điều trị thải sắt.....	24
1.3.2. Thực hành kê đơn của các thuốc thải sắt.....	26
1.3.3. Thuốc thải sắt đường uống deferipron.....	27
1.4. Các nghiên cứu về đánh giá nhiễm sắt và điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia	32
1.4.1. Các nghiên cứu đánh giá tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia	32
1.4.2. Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia	34

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. Đối tượng nghiên cứu	36
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1 - đánh giá tình trạng nhiễm sắt	36
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2 - nhận xét quả điều trị thải sắt bằng deferipron	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu	37
2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu	38
2.2.4. Các bước tiến hành	41
2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá, phân loại và phương pháp.....	43
2.3.1. Các tiêu chuẩn đánh giá, phân loại.....	43
2.3.2. Các phương pháp và kỹ thuật xét nghiệm	48
2.4. Phương pháp tính toán số liệu.....	51
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu.....	51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu.....	53
3.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu.	54
3.2.1. Một số biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu	54
3.2.2. Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu	55
3.2.3. Biểu hiện tổn thương tim của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu...	57
3.2.4. Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu qua chỉ số ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim	58
3.2.5. Mối tương quan giữa các chỉ số ferritin huyết thanh, LIC, T2* tim và LVEF.....	58
3.2.6. Mối liên quan giữa các chỉ số đánh giá mức độ nhiễm sắt - ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim.....	62
3.3. Đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron	63
3.3.1. Đặc điểm chung bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng deferipron.	63
3.3.2. Tải lượng sắt từ truyền máu của bệnh nhân được điều trị thải sắt	65
3.3.3. Đánh giá hiệu quả của deferipron trên ferritin huyết thanh	66

3.3.4. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở gan.....	68
3.3.5. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở tim	70
3.3.6. Đặc điểm của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng deferipron	73
3.3.7. Các tác dụng phụ bất lợi của deferipron ở bệnh nhân nghiên cứu	78
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	80
4.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân trong nghiên cứu	82
4.2.1. Một số biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu	82
4.2.2. Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia	84
4.2.3. Biểu hiện tổn thương tim của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu .	90
4.2.4. Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh của bệnh nhân thalassemia	92
4.2.5. Mối tương quan giữa các chỉ số ferritin huyết thanh, LIC, T2* tim và LVEF.....	92
4.2.6. Mối liên quan giữa các chỉ số đánh giá mức độ quá tải sắt ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim.....	94
4.3. Đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron.....	96
4.3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng deferipron	96
4.3.2. Tải lượng sắt từ truyền máu của bệnh nhân được điều trị thải sắt	97
4.3.3. Đánh giá hiệu quả của deferipron trên ferritin huyết thanh	99
4.3.4. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở gan.....	101
4.3.5. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở tim	104
4.3.6. Đặc điểm của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng deferipron	109
4.3.7. Các tác dụng phụ bất lợi của deferipron.....	114
KẾT LUẬN.....	118
KIẾN NGHỊ	120
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tăng dự trữ sắt do truyền máu khi không thải sắt	12
Bảng 1.2:	Phân độ nhiễm sắt trong gan theo LIC	20
Bảng 1.3:	Phân độ nhiễm sắt trong tim theo MRI T2* tim	22
Bảng 1.4:	Đánh giá nhiễm sắt và chỉ định theo dõi điều trị	25
Bảng 2.1:	Đánh giá đặc điểm chung và tình trạng nhiễm sắt	39
Bảng 2.2:	Đánh giá kết quả điều trị thải sắt, tác dụng phụ bất lợi DFP.....	40
Bảng 2.3:	Lịch kiểm tra xét nghiệm định kỳ đánh giá điều trị thải sắt.....	41
Bảng 2.4:	Giới hạn bình thường Hemoglobin qua các độ tuổi.....	43
Bảng 2.5:	Tiêu chuẩn phân loại thalassemia theo truyền máu	44
Bảng 2.6:	Phân độ nhiễm sắt trong gan.....	46
Bảng 2.7:	Phân độ nhiễm sắt trong tim	47
Bảng 2.8:	Các mức độ nhiễm sắt trong gan.....	50
Bảng 2.9:	Các mức độ nhiễm sắt trong tim	50
Bảng 3.1:	Đặc điểm chung bệnh nhi nghiên cứu	53
Bảng 3.2:	Đánh giá tình trạng nhiễm sắt theo SF	55
Bảng 3.3:	Đánh giá tình trạng nhiễm sắt gan theo LIC.....	56
Bảng 3.4:	Đánh giá tình trạng nhiễm tim theo T2* tim	56
Bảng 3.5:	Đánh giá phân suất tổng máu thất trái - LVEF.....	57
Bảng 3.6:	Biểu hiện rối loạn nhịp tim qua điện tâm đồ	57
Bảng 3.7:	Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh.....	58
Bảng 3.8:	Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt gan nặng.	62
Bảng 3.9:	Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt tim.....	62
Bảng 3.10:	Mối liên quan giữa nhiễm sắt gan nặng và nhiễm sắt tim.....	63
Bảng 3.11:	Đặc điểm chung bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng DFP.....	64
Bảng 3.12:	Hiệu quả giảm nồng độ ferritin huyết thanh của DFP	66
Bảng 3.13:	Thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP	66
Bảng 3.14:	Thay đổi LIC theo mức độ SF	67

Bảng 3.15:	Thay đổi T2* tim theo mức độ SF	68
Bảng 3.16:	Hiệu quả giảm nhiễm sắt trong gan của bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị thải sắt bằng DFP	68
Bảng 3.17:	Thay đổi nồng độ LIC trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP	68
Bảng 3.18:	Thay đổi SF theo mức độ LIC	70
Bảng 3.19:	Thay đổi T2* tim theo mức độ LIC	70
Bảng 3.20:	Hiệu quả giảm nhiễm sắt trong tim của bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị thải sắt bằng DFP	70
Bảng 3.21:	Thay đổi T2* tim trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP	71
Bảng 3.22:	Thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP	72
Bảng 3.23:	Thay đổi LVEF theo T2* trước và sau điều trị thải sắt.....	72
Bảng 3.24:	Thay đổi SF theo mức độ nhiễm sắt tim.....	72
Bảng 3.25:	Thay đổi LIC theo mức độ nhiễm sắt tim.....	73
Bảng 3.26:	Đặc điểm chung của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP.....	75
Bảng 3.27:	Thay đổi SF của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP.....	76
Bảng 3.28:	Thay đổi LIC của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP.....	77
Bảng 3.29:	Thay đổi T2* tim của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP	77
Bảng 3.30:	Thay đổi LVEF của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP.....	78
Bảng 3.31:	Tỷ lệ gặp các tác dụng phụ thường gặp do DFP ở bệnh nhân nghiên cứu.....	78
Bảng 3.32:	Phân tích một số đặc điểm của những bệnh nhân phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc DFP.....	79
Bảng 4.1.	So sánh hiệu quả giảm SF với các nghiên cứu khác	99
Bảng 4.2.	So sánh hiệu quả giảm tích tụ sắt tại gan.....	103

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu.....	54
Biểu đồ 3.2:	Tương quan nồng độ ferritin huyết thanh và LIC	59
Biểu đồ 3.3:	Tương quan ferritin huyết thanh và T2* tim	60
Biểu đồ 3.4:	Tương quan ferritin huyết thanh và LVEF	60
Biểu đồ 3.5:	Tương quan LIC và T2* tim	61
Biểu đồ 3.6:	Tương quan T2* tim và LVEF	61
Biểu đồ 3.7:	Tải lượng sắt từ truyền máu	65
Biểu đồ 3.8:	Thay đổi tỷ lệ mức độ nhiễm sắt theo ferritin huyết thanh trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP.....	67
Biểu đồ 3.9:	Thay đổi mức độ nhiễm sắt trong gan trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP	69
Biểu đồ 3.10:	Thay đổi mức độ nhiễm sắt tim trước và sau điều trị thải sắt	71
Biểu đồ 3.11:	Thay đổi LIC sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP.....	74

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Phân bố các gen mã hóa các chuỗi globin họ α , và họ β	5
Hình 1.2:	Hấp thu sắt ở tá tràng.....	10
Hình 1.3:	Hepcidin tương tác với ferroportin kiểm soát sắt huyết thanh.	11
Hình 1.4:	Cơ chế gây nhiễm sắt ở bệnh nhân NTDT	13
Hình 1.5:	Cơ chế bệnh sinh và hậu quả của nhiễm sắt	14
Hình 1.6:	Phân bố và hậu quả nhiễm sắt do truyền máu	15
Hình 1.7:	Hình ảnh Gradient echo của gan tại 4 mốc thời gian phản hồi	20
Hình 1.8:	Hình ảnh Gradient echo của tim tại 9 mốc thời gian phản hồi.....	21
Hình 2.2:	Đo tín hiệu vùng quan tâm - ROI cùng vị trí như nhau trên tất cả các thời điểm TE	49
Hình 2.3:	Ảnh định vị 4 buồng tim và vị trí chụp theo trục ngắn giữa tim ..	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là bệnh tan máu di truyền phổ biến nhất trên thế giới, theo báo cáo năm 2008 của liên đoàn thalassemia và của tổ chức y tế thế giới, có khoảng 7% dân số trên thế giới mang gen bệnh huyết sắc tố, 71% các nước trên thế giới bị ảnh hưởng, có trên 330000 trẻ em sinh ra hàng năm bị mắc bệnh; 1,1% các cặp vợ chồng sinh ra nguy cơ con mang bệnh. Bệnh phân bố có tính chất địa dư rõ rệt, tập trung nhiều ở Địa Trung Hải, Trung Đông và Đông Nam Á [1]. Theo kết quả bước đầu khảo sát tình trạng mang gen bệnh thalassemia trên toàn quốc năm 2017, hiện nay, ở Việt Nam, có khoảng trên 12 triệu người mang gen bệnh thalassemia. Người bị bệnh và mang gen bệnh có ở tất cả các tỉnh/thành phố, ở tất cả các dân tộc trên toàn quốc, tuy nhiên ở một số vùng đồng bào dân tộc, tỉ lệ mang gen và mắc bệnh khá cao. Hiện nay, có trên 20.000 người bị thalassemia cần phải điều trị cả đời và mỗi năm có thêm khoảng 8.000 trẻ em sinh ra bị bệnh thalassemia, trong đó có khoảng 2.000 trẻ bị bệnh mức độ nặng và khoảng 800 trẻ không thể ra đời do phù thai [2]. Bệnh gây ra những ảnh hưởng sâu sắc tới sự tăng trưởng, phát triển thể chất và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, đồng thời cũng tạo ra những gánh nặng về kinh tế và y tế cho gia đình bệnh nhân và cộng đồng.

Từ những năm 1970 tới nay, truyền máu định kỳ là biện pháp điều trị cơ bản cho bệnh thalassemia thể nặng, giúp kiểm soát thiếu máu và các biến chứng của nó, nhưng đồng thời cũng dẫn tới tích lũy tăng dần sắt trong các mô cơ quan (tim, gan, các tuyến nội tiết...) [3]. Cơ thể không có cơ chế thải một lượng sắt dư thừa quá mức, do đó điều trị thải sắt là cần thiết và là biện pháp quan trọng thứ hai bên cạnh điều trị truyền máu trong điều trị bệnh nhân thalassemia [3]. Nếu tình trạng nhiễm sắt không được điều trị thích hợp sẽ gây ra nguy cơ biến chứng nặng nề về tim mạch, nội tiết, viêm gan..., và cuối cùng bệnh nhân sẽ tử vong do các biến chứng của nhiễm sắt [3].

Trên thế giới, sự ra đời của thuốc thải sắt đường uống deferipron từ những năm 1980 đã mang lại thêm lựa chọn trong điều trị thải sắt cho bệnh nhân thalassemia do chi phí thấp và dễ dàng sử dụng hơn so với thuốc thải sắt đường tiêm truyền desferrioxamin [3]. Đồng thời, kỹ thuật chụp cộng hưởng từ T2* giúp đo lượng sắt trong các mô cơ quan được Anderson và cộng sự (2001), St Pierre và cộng sự (2005) phát triển đã giúp cho việc đo nồng độ sắt trong tim và gan được tiến hành một cách chính xác và thường quy hàng năm [4],[5], góp phần cải thiện đáng kể việc theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân thalassemia. Tại Việt Nam, bước đầu đã có một số nghiên cứu đánh giá tình trạng nhiễm sắt và điều trị thải sắt của bệnh nhân thalassemia như nghiên cứu Bùi Ngọc Lan và cộng sự (1998), Nguyễn Thị Mai Lan (2011), ... [6],[7], tuy nhiên việc đánh giá chỉ thông qua chỉ số ferritin huyết thanh, cho tới nay chưa có nghiên cứu nào ứng dụng chụp cộng hưởng từ đo lượng sắt trong gan và tim để đánh giá tình trạng nhiễm sắt và theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt bằng deferipron trên bệnh nhân thalassemia. Nhằm mục đích đánh giá một cách chính xác nhất tình trạng nhiễm sắt tại các mô cơ quan (gan, tim) cũng như hiệu quả và tính an toàn của điều trị thải sắt bằng thuốc thải sắt đường uống deferipron trên các bệnh nhân thalassemia, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu:

“Nghiên cứu tình trạng nhiễm sắt và kết quả điều trị thải sắt của bệnh nhân thalassemia”.

Với mục tiêu:

1. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia tại bệnh viện Nhi trung ương từ 2014 - 2016.
2. Nhận xét kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron của bệnh nhân thalassemia có nhiễm sắt tại bệnh viện Nhi trung ương từ 2014 - 2016.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh thalassemia

Thalassemia là một hội chứng bệnh hemoglobin (Hb) có tính chất di truyền, do thiếu hụt tổng hợp một hay nhiều chuỗi polypeptid trong globin của Hb. Tùy theo sự thiếu hụt tổng hợp ở chuỗi alpha (α), beta (β) hay cả ở chuỗi delta (δ) và β mà có tên gọi là alpha thalassemia (α - thal), beta thalassemia (β - thal), hay delta beta thalassemia ($\delta\beta$ - thal) [8].

Từ thalassemia là từ gốc Hy Lạp, có nghĩa là “Bệnh thiếu máu vùng biển”, do bệnh được phát hiện đầu tiên và phổ biến ở vùng Địa Trung Hải. Những trường hợp thalassemia được mô tả đầu tiên là β - thal, do Thomas B.Cooley phát hiện năm 1925 trên những trẻ em gốc Italy, nên bệnh còn được biết đến với tên gọi “bệnh thiếu máu Cooley”. Sau đó, bệnh được phát hiện ở nhiều nước trên thế giới [8].

1.1.1. Dịch tễ học

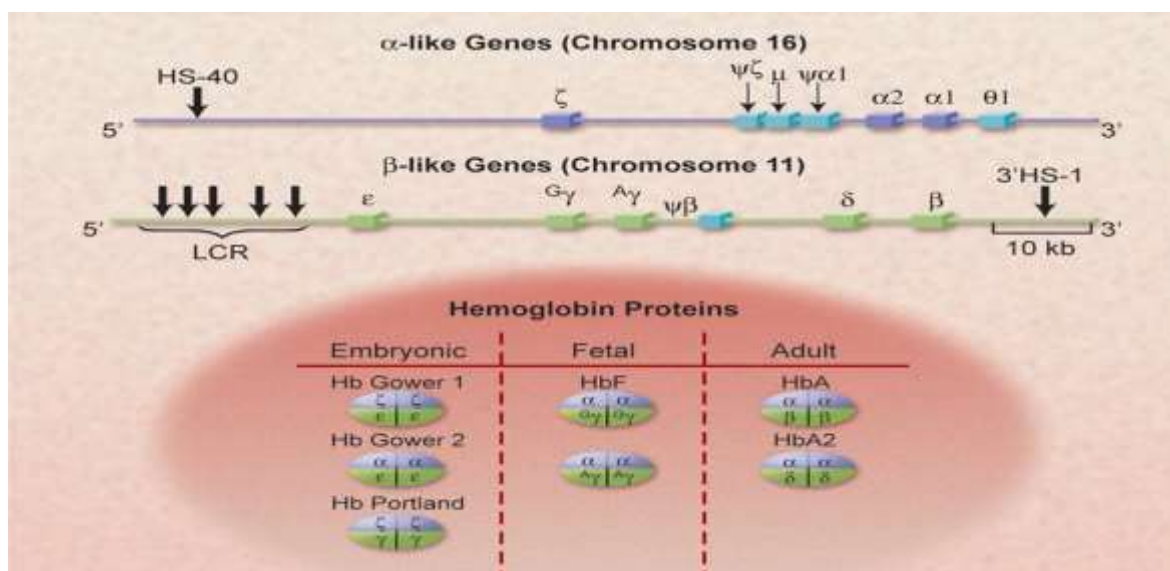
Thalassemia là một trong số các rối loạn di truyền phổ biến nhất trên thế giới, bệnh liên quan chặt chẽ với nguồn gốc dân tộc, phân bố khắp toàn cầu, song có tính chất địa dư rõ rệt, bệnh thường gặp ở vùng Địa Trung Hải, khu vực Trung Đông, Đông Nam Á và Bắc Phi. Số người mang gen bệnh trên thế giới rất lớn, theo báo cáo năm 2008 của liên đoàn thalassemia và của tổ chức y tế thế giới, có khoảng 7% dân số trên thế giới mang gen bệnh huyết sắc tố, 71% các nước trên thế giới bị ảnh hưởng, có trên 330000 trẻ em sinh ra hàng năm bị mắc bệnh; 1,1% các cặp vợ chồng sinh ra nguy cơ con mang bệnh [1]. Tỷ lệ người mang gen bệnh thalassemia đặc biệt cao trong ở Đông Nam Á, theo Suthat Fucharoen (2011), ở Bắc Thái Lan và Lào tỷ lệ mang gen bệnh α -thal 30 - 40%; 4,5% ở Malaysia và 5% ở Philippines; trong khi đó có từ 1 -

9% mang gen bệnh β - thal ở khu vực này; ở vùng biên giới Thái Lan, Lào và Campuchia 50 - 60% mang gen bệnh HbE [9].

Tại Việt Nam, theo số liệu nghiên cứu của tác giả Nguyễn Công Khanh và cộng sự, tần số mang gen β - thal ở cộng đồng người Kinh khoảng 1,5 - 2%, cao hơn ở dân tộc ít người: Mường (20,6%), Thái (11,4%), Tày (11%), Nùng (7,1%), ... [8],[10]. Trong cộng đồng người Kinh khoảng 1 - 9% mang gen bệnh Hb E, kết hợp với tỷ lệ mang gen β - thal khoảng 1,5 - 2%, sự phân bố rộng rãi các gen này khắp các vùng miền trong cả nước đã tạo ra thể bệnh HbE/ β - thal chiếm tới 70% số bệnh nhân β - thal ở nước ta [10]. Theo kết quả bước đầu khảo sát tình trạng mang gen bệnh thalassemia trên toàn quốc năm 2017, hiện nay ở Việt Nam, có khoảng trên 12 triệu người mang gen bệnh thalassemia có trên 20.000 người bị thalassemia cần phải điều trị cả đời và mỗi năm có thêm khoảng 8.000 trẻ em sinh ra bị bệnh thalassemia, trong đó có khoảng 2.000 trẻ bị bệnh mức độ nặng [2].

1.1.2. Sinh bệnh học

Trung bình có khoảng 4,5 đến 5 triệu tế bào hồng cầu/ml máu toàn phần, mỗi tế bào hồng cầu chứa khoảng 300 triệu phân tử hemoglobin (Hb), các phân tử này làm cho hồng cầu có màu đỏ. Phân tử Hb là một phức hợp protein gồm 2 thành phần chính: globin và hem có chứa sắt. Phân tử globin có cấu trúc bậc 4, được tạo thành từ bốn tiểu phần (tetramer), gồm hai cặp chuỗi polypeptid α (α_1 , α_2 , zeta (ζ)), và không α (β , δ , epsilon (ϵ), gamma (γ)). Thành phần chuỗi polypeptid của các loại Hb khác nhau có số lượng acid amin khác nhau và gen điều hoà tổng hợp riêng biệt. Các phân tử globin là các protein được mã hóa trên gen. Gen tổng hợp các chuỗi globin họ α nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 16 và gen tổng hợp các chuỗi globin họ β nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 11 [11-13].



Hình 1.1: Phân bố các gen mã hóa các chuỗi globin họ α , và họ β

(Nguồn: Schetter A.N, 2008 [14])

Bình thường, sự tổng hợp các chuỗi globin cân bằng, tỷ lệ các chuỗi globin α / không α xấp xỉ 1:1, tạo điều kiện tối ưu cho phân tử Hb hoà tan trong nguyên sinh chất của hồng cầu [12].

Trong α - thal: Do đột biến gen tổng hợp chuỗi α globin gây giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi α , làm dư thừa các chuỗi không α , các chuỗi này kết hợp lại tạo thành β_4 và γ_4 . Như vậy, HbH (β_4) và Hb Barts (γ_4) xuất hiện là hậu quả của α - thal. Phức hợp β_4 không bền vững, kết tủa trong các hồng cầu, hình thành nên các thể vùi (inclusion bodies), các hạt này phá huỷ màng hồng cầu, làm tăng tính thấm đối với các ion và tăng thực bào hồng cầu ở hệ liên võng nội mô. Đồng thời cả Hb Barts và HbH đều không có môi tương tác hem - hem và ái lực thấp với oxy, hậu quả là các hồng cầu chứa những Hb này vận chuyển oxy rất kém [3],[4],[12],[15].

Trong β - thal: Sự tổng hợp chuỗi β globin bị giảm sút một phần hoặc toàn bộ, gây ra tình trạng thiếu máu khi bệnh nhân được 3 - 6 tháng tuổi (đây là thời gian sự tổng hợp chuỗi γ globin giảm dần). Sự thiếu máu này gây ra tình trạng stress trong tủy xương, làm cho HbF tiếp tục được tổng hợp, các

phân tử này phân bố không đều trong hồng cầu làm cho hồng cầu có màu không đồng nhất (anisochromasia). Đồng thời sự mất cân bằng trong tổng hợp chuỗi β globin làm dư thừa các chuỗi α globin, các chuỗi globin này không hoà tan, tủa trong nguyên sinh chất hoặc màng tế bào tiền thân hồng cầu [16]. Các hồng cầu chứa các hạt tủa của các chuỗi globin dư thừa và các HbF phân bố không đều làm gia tăng hiện tượng chết theo chương trình (apoptosis), do đó mặc dù có một số lượng lớn hồng cầu được sản xuất nhưng lại bị phá hủy sớm trong tuỷ xương, sự tạo máu không hiệu quả này là đặc trưng chính của β - thal. Đồng thời, việc giảm sản xuất các chuỗi globin dẫn đến giảm lượng Hb trong tế bào hồng cầu, làm cho hồng cầu nhỏ và nhược sắc [15],[16].

1.1.3. Chẩn đoán và phân loại thể bệnh thalassemia

Hiện nay có nhiều cách chẩn đoán và phân loại bệnh thalassemia dựa vào lâm sàng, xét nghiệm và phương pháp điều trị. Phân loại theo sự thiếu hụt tổng hợp ở chuỗi α , β hay ở chuỗi δ và β globin ta có các thể bệnh β - thal, β - thal hay $\delta\beta$ thalassemia ($\delta\beta$ - thal). Dựa vào biểu hiện lâm sàng, thalassemia được phân thành thalassemia thể nhẹ (bệnh nhân thường thiếu máu nhẹ, không cần truyền máu định kỳ, nhưng cần tư vấn di truyền), thể trung gian (biểu hiện thiếu máu nhẹ đến vừa, nhu cầu truyền máu không thường xuyên) và thể nặng (biểu hiện thiếu máu nặng, xuất hiện sớm, cần được truyền máu thường xuyên và thải sắt). Khi áp dụng phân loại này, bệnh nhân thalassemia thể trung gian thường không được quản lý điều trị thích hợp, mặc dù những bệnh nhân này không có thiếu máu nặng nhưng thường phát triển các biến chứng nghiêm trọng trong giai đoạn sau của cuộc đời (tăng huyết áp phổi, tạo máu ngoài tuỷ ...) [3].

Để theo dõi và điều trị bệnh nhân thalassemia tốt hơn, từ năm 2012 trở lại đây, dựa vào mức độ phụ thuộc truyền máu của bệnh nhân mà thalassemia được phân thành thalassemia thể phụ thuộc truyền máu (TDT - Transfusion

dependent thalassemia) và thalassemia thể không phụ thuộc truyền máu (NTDT - Non transfusion dependent thalassemia) [3].

Bệnh nhân TDT là những người cần truyền máu thường xuyên, gồm bệnh nhân thalassemia thể nặng theo phân loại trước đây (β - thal thể nặng, HbE/ β - thal thể nặng, bệnh HbH phụ thuộc truyền máu và những bệnh nhân sống sót sau phù bào thai). Biểu hiện bệnh có thể xảy ra từ giai đoạn sơ sinh: ở bệnh nhân bị phù bào thai hoặc bệnh HbH gây vàng da sơ sinh nặng, cần truyền máu. Đối với β - thal thể nặng, biểu hiện bệnh thường xảy ra trong khoảng từ 6 tháng đến 2 năm đầu đời, biểu hiện thiếu máu tan máu nặng (Hb <7 g/dl), da xanh, vàng da, khó chịu, ăn kém, chậm tăng trưởng, những thay đổi về xương (biến dạng của xương dài, thay đổi xương sọ mặt (bướu trán, bướu đỉnh, mũi tẹt, có xu hướng lộ răng trên)), loãng xương, lách to và gan to tiến triển, hoặc tái phát các đợt nhiễm trùng[3].

Bệnh nhân NTDT (gồm β - thal thể trung gian, HbE/ β - thal thể nhẹ và bệnh HbH) có biểu hiện thiếu máu tan máu mạn tính từ nhẹ đến trung bình, có thể có biểu hiện gan to, lách to... Những bệnh nhân NTDT không cần truyền máu thường xuyên trong giai đoạn đầu đời, tuy nhiên, họ có thể phải truyền máu thường xuyên hơn trong giai đoạn sau này hoặc khi bị nhiễm trùng [17].

1.1.4. Điều trị bệnh thalassemia

1.1.4.1. Truyền máu

Thể bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu: bệnh nhân nên được truyền máu sớm, khi xét nghiệm Hb < 70 g/l trong 2 lần liên tiếp, truyền định kỳ 2 - 5 tuần/đợt để duy trì Hb trước truyền là 90 - 105g/l. Thể tích mỗi đợt truyền 10 - 15 ml/kg. Với bệnh nhân mắc kèm một số tình trạng bệnh lý khác (bệnh tim, suy hô hấp...) phải duy trì Hb trước truyền từ 110 - 120g/l. Nồng độ Hb sau truyền máu không nên vượt quá 150g/l [3].

Thể bệnh thalassemia không phụ thuộc truyền máu: Bệnh nhân chỉ nên truyền máu khi có các dấu hiệu: Chậm phát triển thể chất, chậm dậy thì, biến dạng xương, lách to thêm 3 cm/năm (ở người trưởng thành) [17],[18].

1.1.4.2. Thải sắt

Xem xét điều trị thải sắt sớm khi có các tiêu chuẩn sau [3]:

- Bệnh nhân đã nhận ≥ 10 đơn vị khối hồng cầu;
- Ferritin huyết thanh ≥ 500 ng/ml và bệnh nhân tiếp tục phải thường xuyên truyền máu ...;
- Ferritin huyết thanh ≥ 800 ng/ml;
- Nồng độ sắt trong gan (Liver Iron Concentration - LIC) ≥ 5 mg/g.

Ngừng điều trị thải sắt khi ferritin < 300 ng/ml hoặc LIC < 3 mg/g [3].

1.1.4.3. Cắt lách

Phẫu thuật cắt lách đặt ra khi lâm sàng có cường lách (tăng nhu cầu truyền máu hơn ban đầu $\geq 50\%$ trong 6 tháng, lượng khối hồng cầu truyền trong năm tăng quá 250 ml/kg/năm, có biểu hiện giảm bạch cầu hay tiểu cầu nặng. Hoặc tăng tình trạng nhiễm sắt (dù vẫn đang thải sắt theo phác đồ); lách quá to gây cản trở sinh hoạt hàng ngày hoặc gây đau cho người bệnh [3].

1.1.4.4. Điều trị khác

- Các thuốc tăng tổng hợp Hb bào thai (hydroxyurea, cytosine arabinosid, busulfan....): với β - thal thể trung gian [3]
- Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài: đối với thalassemia thể nặng, kết quả ghép tủy tốt hơn ở trẻ dưới 3 tuổi, mới truyền máu ít và không có biến chứng nặng [3].
- Gen trị liệu: đây là biện pháp điều trị trong tương lai. Mục đích là gắn gen β - globin hoặc α - globin vào tế bào nguồn và sử dụng tế bào nguồn này để ghép tủy xương [3].
- Điều trị hỗ trợ: acid folic, điều trị loãng xương, các hormon nội tiết-thyroxin, hormon tăng trưởng, estrogen...[3].

1.2. Nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia và các phương pháp đánh giá nhiễm sắt

1.2.1. Điều hòa chuyển hóa sắt trong cơ thể

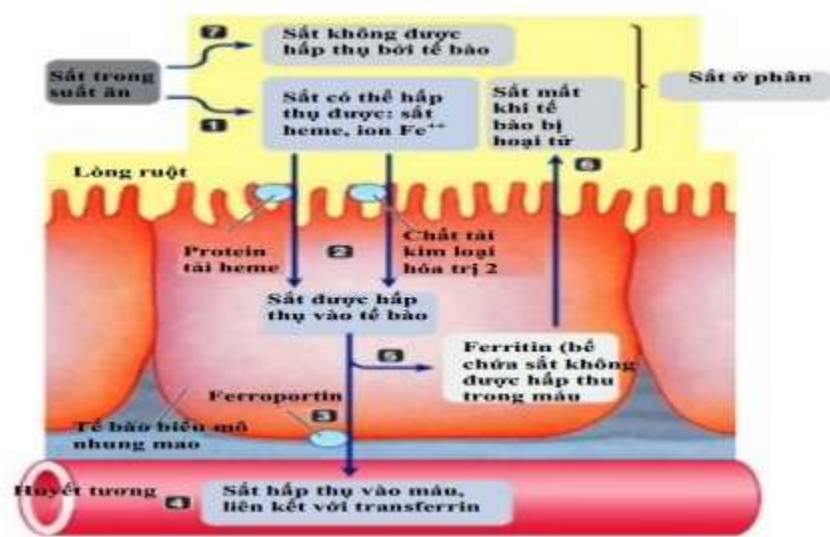
1.2.1.1. Sắt trong cơ thể bình thường

Một người khỏe mạnh bình thường trong cơ thể có khoảng 3 - 4g sắt, nó tồn tại ở các dạng sau:

- Khoảng hai phần ba lượng sắt trong cơ thể chứa trong Hb ($\approx 2,5g$).
- Khoảng 30% sắt ($\approx 1,5g$) dự trữ ở trong hệ liên võng nội mô dưới hai dạng: dạng hòa tan ferritin và không hòa tan hemosiderin [19].
- Lượng sắt còn lại có trong myoglobin (cơ) - 300mg, gắn với protein vận chuyển sắt là transferrin – 2 - 4 mg và trong thành phần các men có chứa sắt như cytochrom, catalase, peroxidase ... 6 - 8 mg [19].

Nhu cầu sắt hàng ngày của cơ thể để tạo hồng cầu là 20 - 25mg sắt, hầu hết lượng sắt này đều được tái sử dụng từ quá trình phân huỷ hồng cầu già. Lượng sắt mất đi khoảng 1mg/ngày (sắt bài tiết qua phân - 0,6mg/ngày, da - 0,2mg/ngày, nước tiểu - 0,1mg/ngày, ...); do đó chỉ cần 1mg sắt/ngày là đủ bù lại lượng sắt mất đi. Nhu cầu sắt trong cơ thể sẽ tăng lên trong một số trường hợp mất máu do chu kỳ kinh nguyệt, trẻ em tuổi dậy thì... [19], [20].

Cân bằng sắt trong cơ thể đạt được thông qua sự điều chỉnh hấp thu sắt ở ruột, quá trình này bắt đầu tại dạ dày nhưng chủ yếu diễn ra tại hành tá tràng và ở đoạn đầu ruột non. Trong thức ăn, sắt tồn tại dưới dạng ferric (Fe^{3+}) ở dạng hữu cơ (sắt hem) hoặc vô cơ (sắt không gắn hem) [21]. Sau khi được hấp thu từ tá tràng, khi vào máu, sắt được gắn với transferrin - Tf và thông qua hệ cửa để đến gan [22].



Hình 1.2: Hấp thu sắt ở tá tràng

(Nguồn: <https://sites.google.com/site/sinhlynguoiikssp2/courses/chuong-6>) [23]

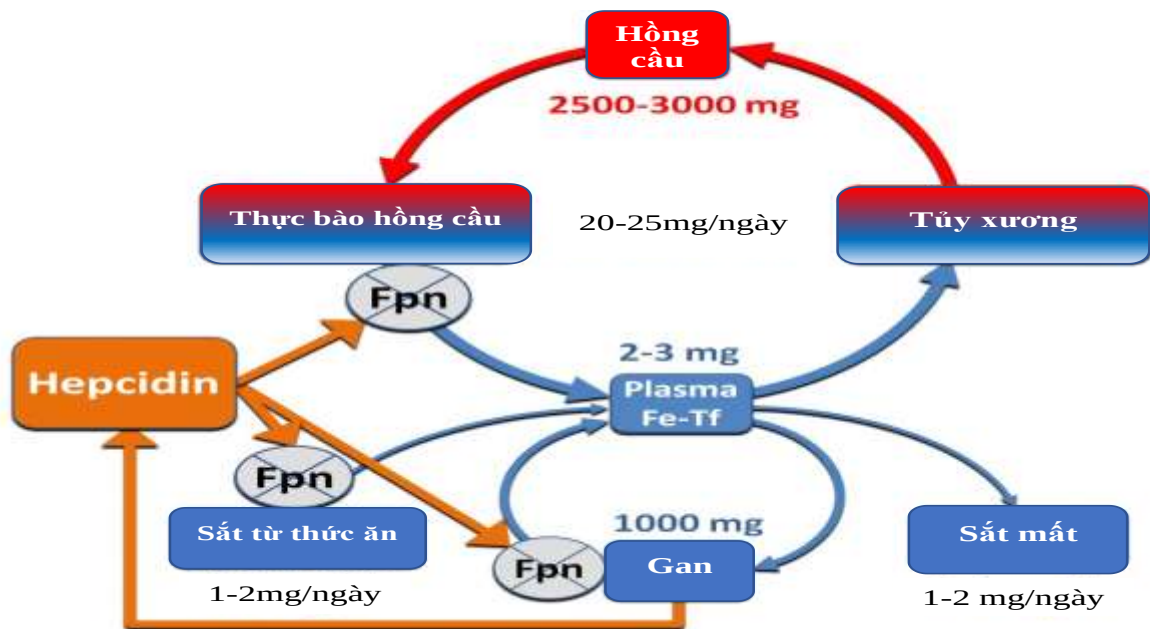
Trong điều kiện sinh lý, hầu như tất cả lượng sắt trong tuần hoàn là ở dạng sắt gắn transferrin (transferrin bound iron - TBI), Tf có khả năng gắn tới 35% tổng lượng sắt cơ thể. Khi có tình trạng nhiễm sắt, khả năng liên kết sắt của Tf bão hòa, sắt dư thừa trong huyết thanh trở thành dạng sắt không gắn transferrin (non transferrin bound iron - NTBI) [24].

Khi lượng sắt cơ thể tăng cao, sắt sẽ được lưu trữ trong tế bào để ngăn ngừa sự hiện diện của sắt tự do trong huyết thanh. Protein chính chịu trách nhiệm lưu trữ sắt là ferritin [25]. Ferritin tạo thành một cấu trúc hình cầu có thể chứa tới 4500 nguyên tử sắt III [25]. Ngoài sắt trong ferritin, trong bào tương còn có sắt ở dạng không ổn định (labile iron pool – LIP) để tạo thuận lợi cho các hoạt động sinh học liên quan đến sắt, và cũng có thể tạo thành các gốc oxy hóa hoạt động (reactive oxygen species - ROS) gây độc tế bào hoặc gây ung thư khi nồng độ vượt quá khả năng bảo vệ của ferritin [24].

1.2.1.2. Điều hòa chuyển hóa sắt

Gần đây, hepcidin được xác định là hormon điều hòa ngược kiểm soát hấp thu sắt. Khi nồng độ sắt huyết thanh tăng, hepcidin được các tế bào gan

tăng cường sản xuất, hepcidin gắn với thụ thể ferroportin1 và làm bất hoạt thụ thể này, làm cho sắt bị giữ lại trong tế bào ruột, đại thực bào và tế bào gan. Ngược lại, khi cơ thể thiếu sắt, thiếu máu hoặc có tình trạng thiếu oxy máu, tế bào gan giảm hoặc không sản xuất hepcidin, làm tăng biểu hiện ferroportin1 và tăng giải phóng sắt từ tế bào ruột, đại thực bào và tế bào gan vào huyết thanh [26],[27].



Hình 1.3: Hepcidin tương tác với ferroportin kiểm soát sắt huyết thanh.

Chú thích: Fpn - ferroportin (Nguồn: Ganz T, 2011 [28])

1.2.2. Nguyên nhân gây nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia

1.2.2.1. Truyền máu

Xác định lượng sắt từ điều trị truyền máu là rất quan trọng trong việc hỗ trợ lựa chọn phương pháp thải sắt tốt nhất cho mỗi bệnh nhân thalassemia. Một đơn vị khối hồng cầu (KHC) ước lượng có trung bình khoảng 200 mg sắt. Để duy trì Hb trước truyền là 90 - 105 g/l, bệnh nhân TDT cần truyền 100 - 200 ml KHC/kg thể trọng/năm. Tương đương với thu nhận thêm 116 - 232 mg sắt/kg thể trọng/năm, hoặc 0,32 - 0,64 mg/kg/ngày. Liệu pháp truyền máu thường xuyên làm tăng lượng sắt dự trữ

hơn nhiều lần so với bình thường. Nếu không được điều trị bằng thải sắt, sắt sẽ tích tụ trong cơ thể mỗi ngày một tăng dần [3].

Bảng 1.1. Tăng dự trữ sắt do truyền máu khi không thải sắt

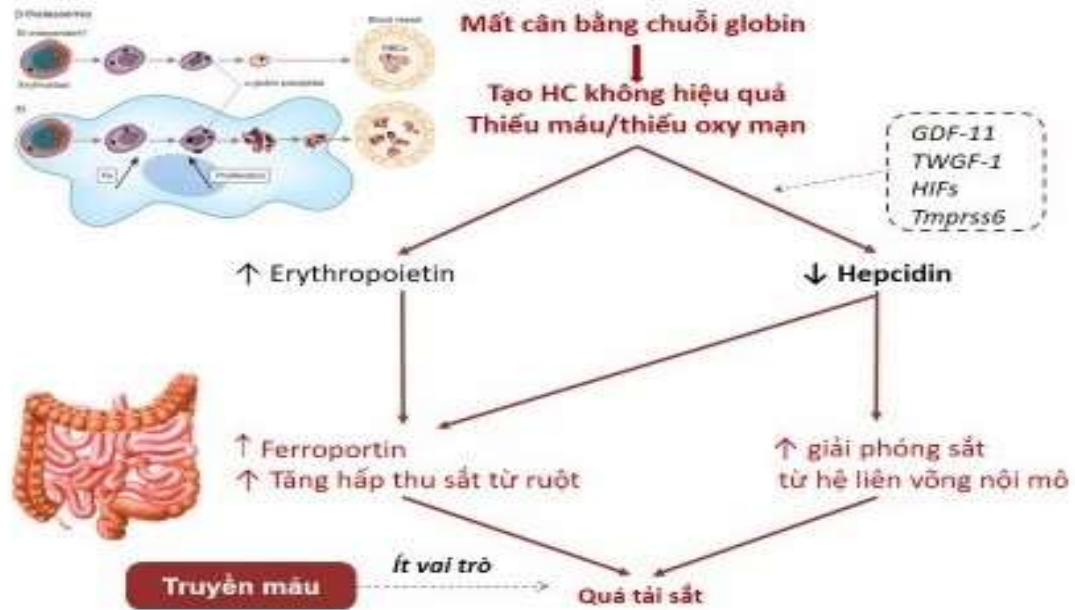
(Nguồn: Cappellini M.D, 2014 [3])

Thể trọng bệnh nhân	20 kg	35 kg	50 kg	65 kg
KHC ml/năm	2.000-4.000	3.500-7.000	5.000-10.000	6.500-13.000
Tải lượng sắt/năm (g)	2,3-4,6	4,1-8,2	5,8-11,6	7,5-15,1
Tải lượng sắt/ngày (mg)	6,3-12,6	11,2-22,5	15,9-31,8	20,5-41,4

1.2.2.2. Tăng hấp thu sắt dạ dày - ruột

Sự hấp thu sắt đường ruột bình thường khoảng 1 - 2 mg/ngày. Ở bệnh nhân TDT không được truyền máu, sự hấp thu này tăng gấp đôi. Các nghiên cứu ước tính rằng sự hấp thụ sắt vượt quá sự mất sắt khi tăng tạo tiền nguyên hồng cầu trong tủy xương vượt quá gấp 5 lần so bình thường [4]. Phác đồ truyền máu nhằm giữ Hb máu trước khi truyền > 9 g/dl giúp ngăn ngừa sự tăng sinh hồng cầu này. Ở những người không được truyền máu đủ, lượng sắt hấp thụ tăng từ 3 - 5 mg/ngày, gây tích lũy thêm 1 - 2g sắt/năm [3].

Trong bệnh NTDT, sự tạo hồng cầu không hiệu quả dẫn đến nồng độ hepcidin trong máu thấp gây tăng hấp thu sắt qua đường ruột, và tăng phóng thích sắt tái chế từ hệ thống liên võng nội mô [29],[30]. Điều này dẫn đến sự cạn kiệt sắt đại thực bào, tương ứng với nồng độ ferritin huyết thanh (serum ferritin - SF) tương đối thấp và tăng tải sắt ở khoảng cửa và tế bào gan (tăng nồng độ sắt trong gan), sau khi được giải phóng vào tuần hoàn sắt tự do có thể gây tổn thương cơ quan đích. Ngoài ra, bệnh nhân NTDT có thể tích lũy một phần nhỏ sắt quá tải này từ truyền máu [31].



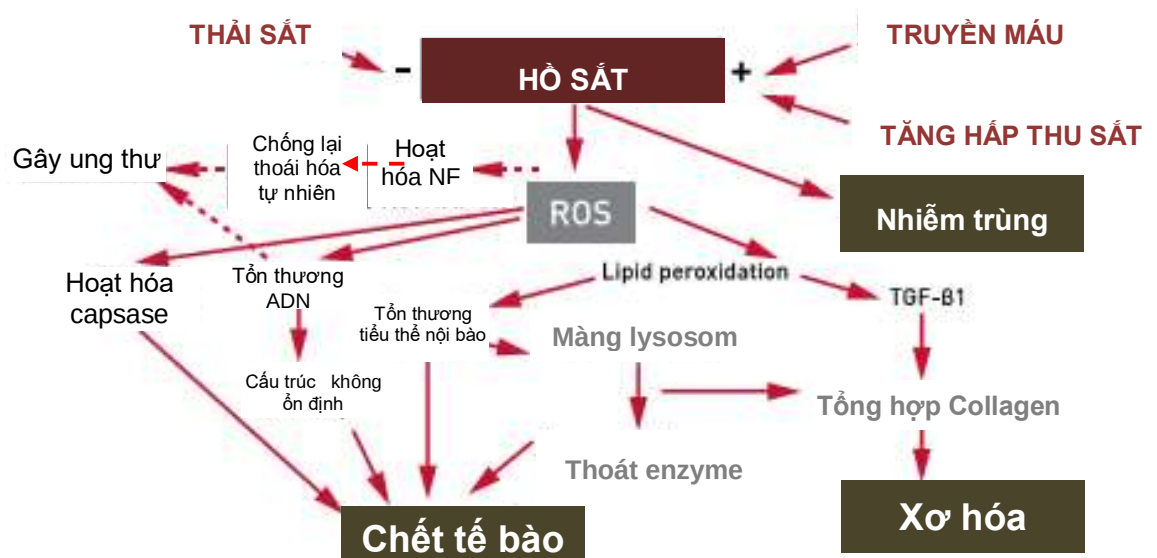
Hình 1.4. Cơ chế gây nhiễm sắt ở bệnh nhân NTDT

(Nguồn: Musallam K.M, 2013 [32])

1.2.3. Độc tính từ nhiễm sắt

1.2.3.1. Cơ chế gây độc của sắt

Sắt là chất có hoạt động hóa học mạnh, rất dễ biến đổi trạng thái giữa sắt có gốc hóa trị III và sắt có gốc hóa trị II trong quá trình trao đổi điện tử tạo ra các gốc tự do có hại (nguyên tử hay phân tử có các điện tử không liên kết). Các gốc tự do này có thể làm tổn thương màng lipid của tế bào, các bào quan và DNA gây xơ hóa và chết tế bào. Để tránh tác động có hại này, sắt trong cơ thể được “giữ an toàn” bằng cách kết hợp với các phân tử transferrin (Tf). Nhưng khi sắt dư thừa làm quá tải khả năng gắn sắt của Tf, làm xuất hiện “sắt tự do” trong huyết tương gây tổn thương các mô trong cơ thể và gây tử vong nếu không được điều trị thải sắt thích hợp. Đồng thời sắt tự do cũng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và ung thư [3].

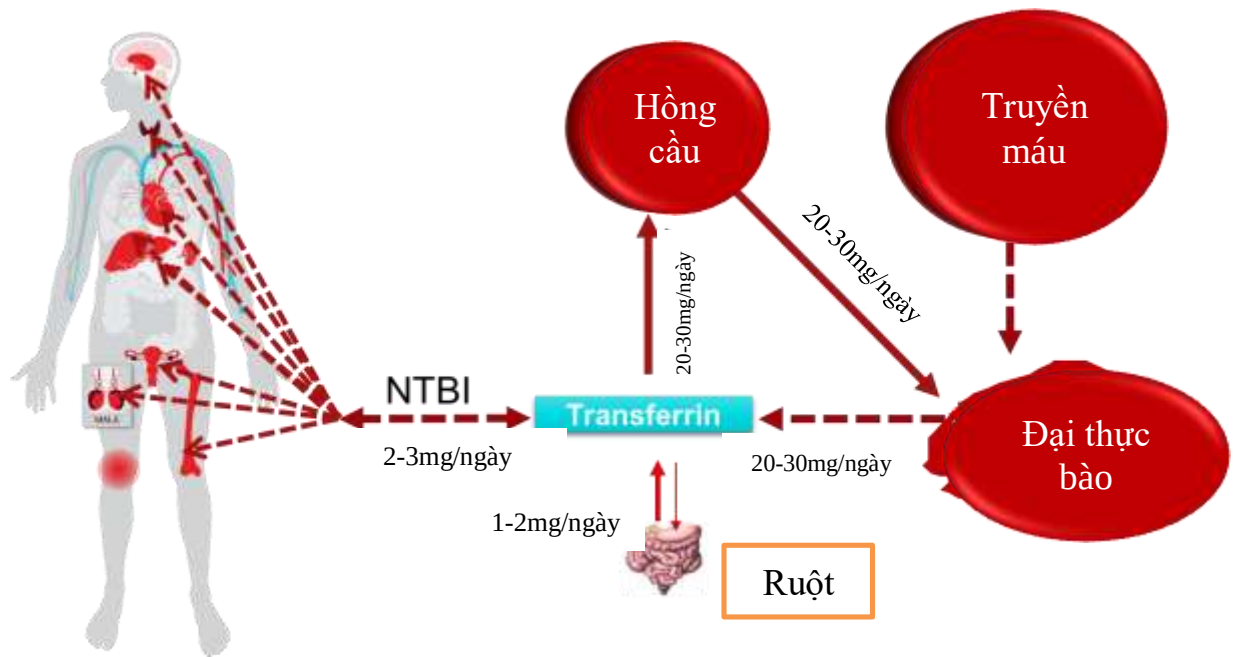


Hình 1.5: Cơ chế bệnh sinh và hậu quả của nhiễm sắt

(Nguồn: Porter J, 2014 [33])

1.2.3.2. Phân bố và hậu quả của nhiễm sắt

Khi không có nhiễm sắt, sự hấp thu sắt vào tế bào được kiểm soát bởi sự tương tác của Tf với thụ thể của nó - chủ yếu là ở của các tế bào tiền thân hồng cầu, tế bào gan và các tế bào phân chia. Khi nhiễm sắt, Tf trở nên bão hòa và các phân tử sắt không bị gắn Tf (NTBI - Non transferrin bound iron) xuất hiện trong huyết tương. Sự phân bố, hấp thu NTBI về cơ bản khác với sự hấp thu sắt gắn Tf, và được cho là liên quan đến các kênh canxi. Tổn thương nội tạng trong nhiễm sắt phản ánh mô hình hấp thu sắt mô từ NTBI. Một số mô không nạp sắt thông qua cơ chế này (như cơ xương), trong khi các mô như cơ tim, mô nội tiết và tế bào gan lại thu nạp NTBI. Chất sắt này sau đó được lưu giữ dưới dạng ferritin hoặc hemosiderin có thể quan sát thấy bằng chụp cộng hưởng từ (MRI - Magnetic resonance imaging) [3],[34].



Hình 1.6. Phân bố và hậu quả nhiễm sắt do truyền máu

(Nguồn: Porter J, 2014 [33])

- **Biến chứng trên tim mạch**

Nhiễm sắt tại tim là nguyên nhân chủ yếu gây biến chứng trên tim mạch ở bệnh nhân thalassemia, những biến chứng có thể gặp là suy tim ở bệnh nhân không được thải sắt thường bắt đầu vào đầu thập kỷ thứ hai của cuộc đời, rối loạn nhịp tim, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim,... Đây cũng là những nguyên nhân chính, chiếm tới 71% các nguyên nhân gây tử vong cho bệnh nhân thalassemia[3],[15],[35].

- **Biến chứng tại gan**

Nhiễm sắt tại gan gây tổn thương tế bào gan và cuối cùng là xơ gan, đặc biệt nếu có viêm gan virus mạn tính kèm theo thì biến chứng này càng nặng nề hơn. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng, khi nồng độ sắt trong gan trên 7 mg/g trọng lượng gan khô sẽ làm tăng nguy cơ xơ gan lên gấp nhiều lần. Tỷ lệ xơ gan ở bệnh nhân thalassemia có thể gặp ở 30% - 44% bệnh nhân TDT [3],[36].

- **Biến chứng tuyến nội tiết**

Nhiễm sắt cũng gây tổn thương các tuyến nội tiết ở bệnh nhân thalassemia với biểu hiện rất đa dạng:

Chậm tăng trưởng: Bệnh nhân TDT, có biểu hiện chậm tăng trưởng rất sớm, từ những năm đầu đời. Bệnh nhân NTDT, thường tăng trưởng tương đối bình thường cho đến 9 - 10 tuổi, sau đó tăng trưởng chậm lại. Nguyên nhân của chậm tăng trưởng là do suy tuyến yên, tuyến sinh dục dẫn đến thiếu yếu tố kích thích tăng trưởng. Nguyên nhân tổn thương tuyến nội tiết chủ yếu là do thiếu máu nặng và nhiễm sắt tại các mô, cơ quan [3],[37],[38].

Dậy thì muộn và suy sinh dục: Ở bệnh nhân nữ, dấu hiệu dậy thì muộn và suy sinh dục được biểu hiện bằng việc không dậy thì khi đã 13 tuổi và không phát triển ngực ở tuổi 16. Biểu hiện không dậy thì ở bệnh nhân nam khi 14 tuổi và tình trạng không gia tăng kích thước của tinh hoàn ở tuổi 16. Hầu hết phụ nữ bị TDT có biểu hiện vô kinh nguyên phát, hoặc thứ phát, đặc biệt với những bệnh nhân không hoặc ít được thải sắt [3],[38].

Rối loạn chuyển hóa đường: Đây là hậu quả của sự phá hủy tế bào beta của tuyến tụy, nguyên nhân thứ phát là do nhiễm sắt, do bệnh gan mạn, do nhiễm virus hoặc yếu tố di truyền. Cơ chế bệnh sinh tương tự như đái tháo đường typ 2 [3],[37].

Suy giáp: Thường xuất hiện sau 10 tuổi, nguyên nhân là do thiếu máu nặng hoặc nhiễm sắt nặng. Vì vậy, nhiều tác giả khuyến cáo nên làm các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp (FT4, TSH) cho bệnh nhân thalassemia từ 12 tuổi và nên thực hiện mỗi năm một lần [3],[37].

Suy cận giáp: Hạ canxi máu do suy cận giáp được cho là biến chứng muộn ở bệnh nhân thalassemia do nhiễm sắt và/hoặc thiếu máu, biến chứng thường biểu hiện sau 15 tuổi. Xét nghiệm chỉ số hormon cận giáp ở bệnh nhân có thể bình thường hoặc thấp [3],[37].

- **Biến chứng xương**

Tổn thương xương là một biến chứng rất phổ biến ở bệnh nhân thalassemia, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Nguyên nhân chủ yếu là do tình trạng thiếu máu nặng mạn tính làm tăng sinh tạo máu dẫn đến mỏng vỏ xương, biến dạng xương. Tình trạng nhiễm sắt làm giảm tạo cốt bào; các tuyến nội tiết bị tổn thương dẫn tới các hormon tác động đến hệ xương bị suy giảm. Tất cả các yếu tố này làm cho bệnh nhân bị giảm mật độ xương, loãng xương, dễ gãy xương [3],[37].

1.2.4. Các biện pháp đánh giá tình trạng nhiễm sắt

Đánh giá sắt cơ thể có thể dựa vào các phép đo gián tiếp và trực tiếp, như đo nồng độ ferritin huyết thanh (serum ferritin – SF), sinh thiết gan đo lượng sắt trong gan, sử dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (Magnetic resonance imaging - MRI) đo lượng sắt trong các mô cơ quan [3].

1.2.4.1. Đo nồng độ ferritin huyết thanh

Ferritin huyết thanh - SF có tương quan với dự trữ sắt của cơ thể, đây là xét nghiệm dễ thực hiện và không tốn kém khi lặp lại nhiều lần. Tuy nhiên SF chỉ phản ánh khoảng 1% lượng sắt cơ thể, chỉ số này thay đổi khi cơ thể có viêm nhiễm, bất thường chức năng gan, rối loạn chuyển hóa ... [3].

Trong tế bào, sắt được lưu trữ trong ferritin hoặc hemosiderin. Ferritin là một protein bào tương gồm 24 tiểu đơn vị dạng chuỗi nặng (H - heavy) và nhẹ (L - light) chứa sắt dạng ferric hydroxid phosphat. Mỗi phân tử có thể chứa tới 4500 nguyên tử sắt III trong vỏ protein, và giải phóng lượng sắt lớn khi cơ thể thiếu sắt. Hầu hết ferritin có trong tế bào gan, lách, và tủy xương; và một lượng nhỏ được tìm thấy trong máu như SF. Sự dao động ferritin từng ngày, được ghi nhận đặc biệt trong các trường hợp: tăng sự vận chuyển sắt, viêm nhiễm, viêm gan, và hoặc tổn thương gan có thể làm tăng giả SF trong khi sự thiếu hụt vitamin C gây giảm SF [39].

Định lượng SF không phải lúc nào cũng dự đoán được tình trạng nhiễm sắt cơ thể hoặc các xu hướng sắt cơ thể một cách chính xác. Trong bệnh thalassemia biểu hiện tăng SF có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố ngoài tình trạng nhiễm sắt như: SF có thể tăng một phần do viêm, và một phần vì sự phân bố sắt giữa các đại thực bào gan (tế bào Kupffer) và tế bào gan. Như vậy, sự gia tăng đột ngột SF có thể do viêm gan hoặc các bệnh nhiễm trùng khác, chứ không đơn thuần là do tăng nhiễm sắt. Trong NTDT, SF thường cho kết quả thấp hơn mức độ nhiễm sắt thật sự. Do đó mặc dù có sự tương quan chung giữa SF và sắt ở gan, việc dự đoán nhiễm sắt dựa chỉ trên SF có thể không hoàn toàn chính xác [3].

1.2.4.2. Đo lượng sắt ở gan

Nồng độ sắt trong gan (Liver iron concentration - LIC) là chỉ số đáng tin cậy nhất về lượng chất sắt cơ thể, LIC được tính theo công thức sau [3]:

*Tổng dự trữ sắt trong cơ thể (mg/kg) = 10,6 * nồng độ sắt trong gan (mg/g trọng lượng khô)*

Khi bị nhiễm sắt, có khoảng 70% lượng sắt cơ thể tập trung trong gan, do đó, đo LIC là cách tốt nhất để ước lượng sắt cơ thể. Các phương pháp đo LIC: sinh thiết gan, MRI ... [3],[40].

Trước đây để đo nồng độ sắt trong gan ta phải thực hiện sinh thiết gan, đây là một kỹ thuật xâm lấn khó thực hiện, không dễ lặp đi lặp lại, độ chính xác bị ảnh hưởng nhiều bởi gan viêm, xơ và sự phân phối sắt không đồng đều trong gan..., và có nguy cơ gây tai biến xuất huyết và đau cho bệnh nhân do quá trình lấy mẫu sinh thiết [3],[40]. Để khắc phục tình trạng này, từ khoảng 20 năm trở lại đây, trên thế giới đã phát triển một số kỹ thuật không xâm lấn có thể định lượng được lượng sắt trong các mô cơ quan như: thiết bị giao thoa lượng tử siêu dẫn SQUID (superconducting quantum interference device) và cộng hưởng từ MRI (magnetic resonance imaging) ... Trong đó MRI được

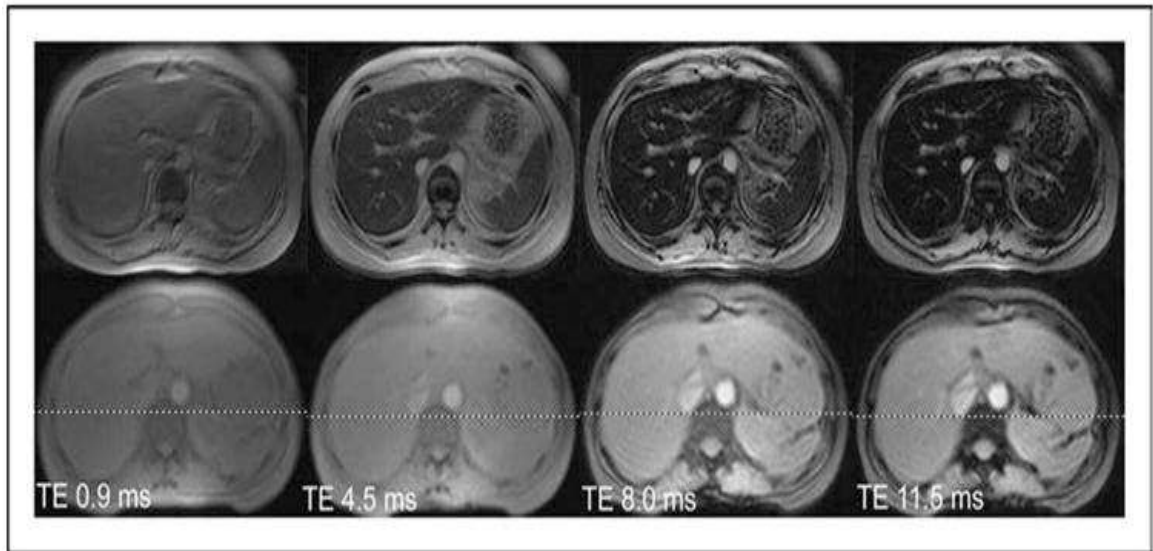
đánh giá là phương pháp chiếm ưu thế, do MRI có khả năng đo nhiễm sắt ở nhiều mô cơ quan khác nhau trong một lần chụp [3],[41].

Nguyên lý định lượng sắt các cơ quan bằng MRI: dựa trên tính chất siêu thuận từ của sắt được lưu trữ trong các cơ quan gây sự sụt giảm cường độ tín hiệu trong thời gian thư giãn T2 và T2*. Giá trị T2 và T2* trong các mô ngắn lại khi nồng độ sắt tăng lên [41].

Trong các mô cơ quan không bị nhiễm sắt, môi trường từ tính khá đồng nhất, nghĩa là các tín hiệu MRI nhận được từ các khu vực khác nhau trong mô tương đồng và các tín hiệu giống nhau trong một thời gian dài (hình ảnh sáng, không có nhiều tương phản). Tuy nhiên, khi mô bị nhiễm sắt, nó hoạt động như một nam châm nhỏ khi được đặt trong từ trường mạnh của MRI, các proton khuếch tán theo các hướng khác nhau trong môi trường từ rất khác nhau, phá vỡ sự liên kết giữa các proton và tạo ảnh tối đi nhanh chóng [41].

- **MRI đánh giá nhiễm sắt gan**

Khi bị nhiễm sắt, có khoảng 70% lượng sắt cơ thể tập trung trong gan và LIC được xem là chỉ số tốt nhất để đánh giá tổng lượng sắt của cơ thể [3]. Do những hạn chế của việc sinh thiết gan để đo LIC, ngày nay một số nghiên cứu đã đưa ra các thuật toán ước tính LIC qua R2 và R2* (hoặc T2 và T2*), như trong nghiên cứu của St Pierre và cộng sự (2005) trên 104 bệnh nhân chứng minh có mối tương quan tuyến tính giữa R2 đo được qua MRI gan với LIC đo được qua sinh thiết gan với hệ số tương quan 0,98 [5],[42]; trong nghiên cứu của Anderson và cộng sự (2001) trên 106 bệnh nhân thalassemia cho thấy một mối quan hệ gần tuyến tính giữa T2* của gan và LIC qua sinh thiết gan, với hệ số tương quan 0,81 [43].



Hình 1.7: Hình ảnh Gradient echo của gan tại 4 mốc thời gian phản hồi
(Nguồn: Wood, 2007 [41])

Hình 1.7 cho thấy, các ảnh tối đi khi thời gian phản hồi TE (time echo) kéo dài, tuy nhiên mô nhiễm sắt tối nhanh hơn. 4 hình phía trên của bệnh nhân có LIC 6mg/g, 4 hình phía dưới ở bệnh nhân có LIC bình thường.

Có thể phân độ nặng của nhiễm sắt trong gan theo 4 mức độ:

Bảng 1.2: Phân độ nhiễm sắt trong gan theo LIC

(Nguồn: Taher, 2011) [44]

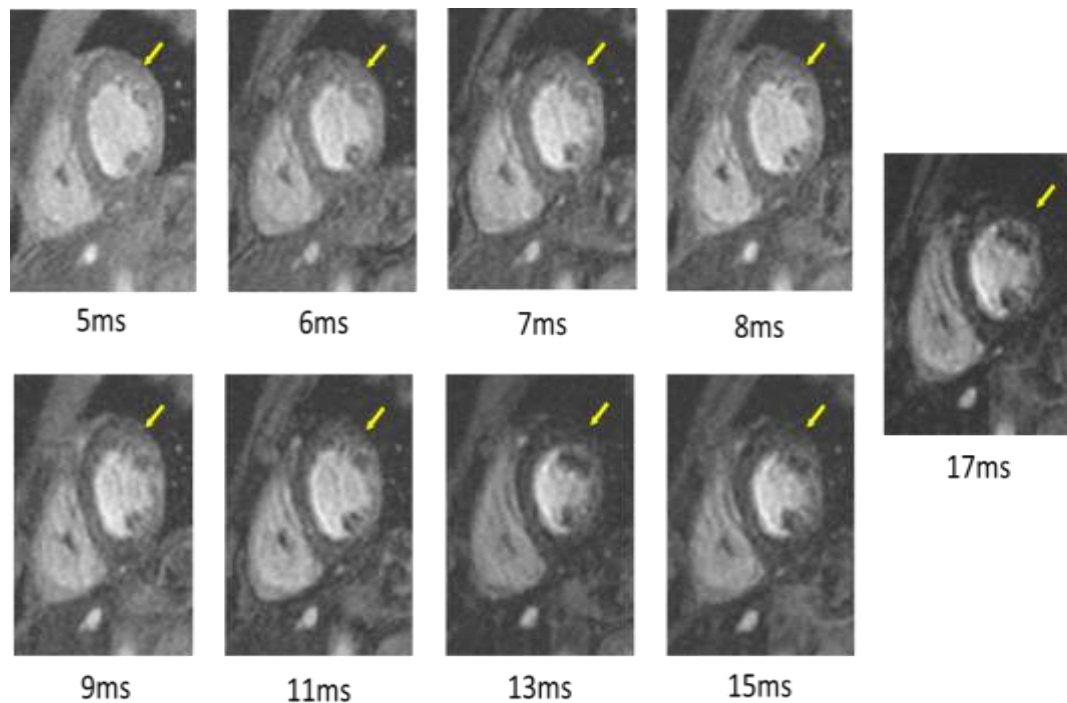
Độ	LIC (mg Fe/g gan khô)	R2 (s^{-1})	R2* (s^{-1})	T2* (ms)
Bình thường	< 2	< 50	< 88	> 11.4
Nhẹ	$\geq 2-7$	$\geq 50 - 100$	$\geq 88 - 263$	> 3.8 – 11.4
Trung bình	$\geq 7-15$	$\geq 100 - 155$	$\geq 263 - 555$	> 1.8 – 3.8
Nặng	≥ 15	≥ 155	≥ 555	≤ 1.8

1.2.4.3. Đánh giá nhiễm sắt ở tim

Hiện nay việc giá tình trạng nhiễm sắt ở tim chủ yếu qua đo thời gian MRI T2* tim do phương pháp này loại bỏ được hiện tượng tạo ảnh ảo do hoạt động co bóp của tim và hô hấp. MRI xây dựng hình ảnh từ các tín hiệu vi sóng truyền dẫn gây ra bởi các proton bị kích thích trong một từ trường cao.

Khi tim không chứa sắt, các tín hiệu này là đồng nhất và thời gian thư giãn $T2^*$ (thời gian để làm mờ các tín hiệu kích thích) kéo dài hơn (sáng hơn theo thời gian). Tuy nhiên, khi tim bị nhiễm sắt sắt, hiệu ứng sắt thuận từ tạo ra sự thay đổi cường độ tín hiệu MRI gây sụt giảm cường độ tín hiệu trong thời gian thư giãn $T2^*$, rút ngắn thời gian thư giãn và làm tối hình ảnh nhanh hơn. Như vậy, giá trị $T2^*$ trong mô cơ tim ngắn lại khi nhiễm sắt tăng lên [43].

Anderson là người đầu tiên sử dụng kỹ thuật MRI $T2^*$ để đánh giá sắt cơ tim ở bệnh nhân thalassemia thể nặng [44]. Nghiên cứu này cho thấy rằng sự suy giảm tăng dần chỉ số phân suất tổng máu cơ tim khi sự tích tụ sắt cơ tim tăng lên, và tất cả các bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất trái đều có $T2^*$ cơ tim < 20 ms [43].



Hình 1.8: Hình ảnh Gradient echo của tim tại 9 mốc thời gian phản hồi

(Nguồn: Anderson L.J, 2001 [43])

Căn cứ vào thời gian MRI $T2^*$ tim có thể phân loại lâm sàng độ nặng của nhiễm sắt trong tim thành 3 mức dựa trên giá trị $T2^*$ tim [43].

Bảng 1.3: Phân độ nhiễm sắt trong tim theo MRI T2* tim

(Nguồn: Anderson L.J, 2001 [43])

Độ	T2* (ms)
Bình thường	>20
Nhẹ - trung bình	10 - 20
Nặng	<10

1) Những người có $T2^* > 20\text{ms}$ có nguy cơ thấp đối với tiến triển thành suy tim.

2) Những người có $T2^*$ trong khoảng từ 10 đến 20 ms có thể có hiện tượng tích tụ sắt cơ tim có nguy cơ bị suy tim.

3) Những người có $T2^* < 10\text{ ms}$ nằm trong nhóm nguy cơ cao bị suy tim mất bù và cần phải xem xét liệu pháp thải sắt tăng cường ngay lập tức.

1.2.4.5. Giám sát chức năng của cơ quan bị tổn thương do nhiễm sắt

Việc theo dõi chức năng một số cơ quan bị tổn thương do tình trạng nhiễm sắt là rất cần thiết. Vào thời điểm bệnh nhân có biểu hiện suy tim, bệnh đái tháo đường, chứng suy giáp, tràn dịch màng phổi ... thì những tổn hại do nhiễm sắt không thể đảo ngược, bệnh nhân sẽ sớm tử vong do suy tim hoặc đòi hỏi phải điều trị hormon thay thế khi bị suy các tuyến nội tiết [3].

- **Chức năng tim**

Theo dõi thường xuyên phân suất tống máu thất trái (Left ventricular ejection fraction - LVEF) cho phép xác định một nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu có nguy cơ suy tim và tử vong cao. Cần xác định rõ bệnh nhân có nguy cơ cao trước khi có sự suy giảm LVEF. Khi LVEF giảm xuống dưới giá trị tham khảo, có nguy cơ suy tim tiến triển và tử vong gia tăng trong khoảng trung bình 3,5 năm tiếp theo, đây là thời gian cho phép tăng cường liệu pháp thải sắt. Do đó cần phải định kỳ đo LVEF qua siêu âm tim [3],[45].

- **Chức năng các tuyến nội tiết, sinh dục**

Bệnh nhân thalassemia có nhiễm sắt nên được theo dõi để tìm bằng chứng của suy sinh dục do giảm hormon hướng sinh dục (chậm tăng trưởng, chậm dậy thì và những dấu hiệu khác của suy sinh dục do giảm hormon hướng sinh dục), bệnh đái tháo đường (thử nghiệm bất dung nạp glucose hàng năm), suy giáp và suy tuyến cận giáp [3],[37],[38].

Gần đây, việc sử dụng MRI để xác định những tổn thương do sắt gây ra trên hệ thống nội tiết đã được thực hiện. Những nghiên cứu ban đầu trong lĩnh vực này cho thấy sự tương quan giữa các kết quả MRI (giảm thể tích tuyến yên) và các dấu hiệu sinh hóa tổn thương tuyến yên [46],[47].

1.2.4.6. Định lượng sắt niệu 24 giờ

Đo sự bài tiết chất sắt trong nước tiểu đã được sử dụng để đánh giá hiệu quả bài tiết sắt của desferrioxamin (DFO) (khoảng một nửa tổng số sắt bài tiết trong nước tiểu) hoặc deferipron (DFP) (trên 80% chất sắt được bài tiết qua nước tiểu). Sắt niệu 24 giờ cũng đã được sử dụng để so sánh hiệu quả của các chế độ phối hợp và đơn trị liệu DFP. Tuy nhiên, sự biến đổi trong bài tiết sắt hàng ngày đòi hỏi phải xác định lặp lại nhiều lần [3].

1.2.4.7. Sắt không gắn transferrin trong huyết tương (NTBI)

Khi cơ thể thừa sắt transferrin sẽ trở nên bão hòa khả năng gắn sắt và phần sắt dư thừa không được kết hợp với transferrin gọi là sắt không gắn transferrin (Non-Transferrin Bound Iron - NTBI). NTBI là chỉ số phản ánh tình trạng phân phối sắt bất thường trong nhiễm sắt do truyền máu. Bởi vì NTBI nhanh chóng xuất hiện trở lại sau khi thuốc thải sắt đã bị đào thải, do đó có thể sử dụng chỉ số này như một phương pháp hữu ích để kiểm tra tương tác giữa thuốc thải sắt và lượng sắt huyết tương. Tuy nhiên, giá trị của chỉ số này như một hướng dẫn đối với điều trị thải sắt thường quy vẫn chưa được xác định.

1.3. Điều trị thải sắt

1.3.1. Liệu pháp điều trị thải sắt

1.3.1.1. Thời điểm bắt đầu điều trị thải sắt

Bệnh nhân thalassemia nên được bắt đầu điều trị thải sắt khi [3]

- Truyền máu ≥ 10 lần.
- Ferritin huyết thanh $\geq 1000\mu\text{g/l}$.
- Trẻ được truyền máu ≥ 1 năm.
- Nên bắt đầu sau 2 tuổi.

1.3.1.2. Điều trị dự phòng

Điều trị dự phòng là khi cơ thể chưa nhiễm sắt phải duy trì cân bằng giữa lượng sắt hấp thụ từ truyền máu và chế độ ăn với bài tiết sắt bằng thuốc thải sắt [3].

1.3.1.3. Điều trị cơ bản để đạt cân bằng sắt âm

Khi đã nhiễm sắt, cần phải loại bỏ sắt nhiều hơn lượng tích lũy do truyền máu và hấp thụ từ thức ăn. Tổn thương do nhiễm sắt gây ra tại các cơ quan thường rất khó đảo ngược, do việc loại bỏ sắt đã nhiễm trong mô là chậm và không hiệu quả. Vì vậy, nên bắt đầu điều trị thải sắt trước khi cơ thể bị nhiễm sắt [3].

1.3.1.4. Điều trị khẩn cấp

Một số nghiên cứu đã chứng minh việc sử dụng phương pháp điều trị thải sắt hiệu quả có thể làm chậm sự phát triển của tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân có MRI T2* tim $> 10\text{ms}$. Khi bệnh nhân có MRI T2* tim $< 10\text{ms}$ và có các triệu chứng suy tim cần được điều trị tăng cường bằng điều trị thải sắt tích cực kết hợp với các thuốc điều trị suy tim [3].

1.3.1.5. Theo dõi điều trị và điều chỉnh liều lượng

Bệnh nhân thalassemia phải được theo dõi cẩn thận lượng sắt và phân bố sắt trong cơ thể bằng SF, LIC, MRI T2* tim và LVEF để điều chỉnh liều

lượng thuốc thải sắt một cách phù hợp. Liều lượng và chế độ dùng thuốc thải sắt của bệnh nhân thalassemia phải được điều chỉnh định kỳ [3].

Bảng 1.4: Đánh giá nhiễm sắt và chỉ định theo dõi điều trị

(Nguồn: Ware H.M, 2013 [49])

Chỉ số	Tuổi chỉ định	Theo dõi	Kết quả xét nghiệm	Khuyến cáo thải sắt
SF	Không giới hạn tuổi Bắt đầu theo dõi sau chẩn đoán và hoặc sau khi bắt đầu truyền máu.	Mỗi 3 tháng; hoặc thường xuyên hơn nếu cần để điều chỉnh liều thuốc hoặc khi SF <1,000 µg/L	<500 µg/L	Giảm liều, theo dõi độc tính thuốc
			> 1,000 µg/L liên tục 2 lần	Bắt đầu điều trị hoặc tiếp tục phác đồ
			>1,500 µg/L kéo dài ở bệnh nhân đang điều trị thải sắt.	Đánh giá tuân thủ điều trị, tăng cường điều trị
LIC (MRI)	Bắt đầu sau truyền máu 2 năm; có thể đợi ≥5 tuổi nếu kiểm soát tốt SF và biết tiền sử truyền máu.	Hàng năm Xem xét mỗi 6 tháng nếu LIC>15mg/g	≤ 2 mg/g và T2* tim bình thường	Giảm liều, theo dõi độc tính thuốc
			>2 - <7 mg/g hoặc 7 - <15 mg/g và T2* tim bình thường	Tiếp tục phác đồ
			7 - <15 mg/g và không giảm, hoặc ≥15 mg/g	Đánh giá tuân thủ điều trị, tăng cường điều trị.
T2* tim	Trẻ ≥10 tuổi; sớm hơn ở trẻ thiếu máu Diamond Blackfan (≥5 tuổi); muộn hơn ở trẻ mắc hồng cầu hình liềm	Hàng năm; xem xét mỗi 6 tháng nếu T2* < 20 ms	> 20 ms	Tiếp tục phác đồ
			10 - <20 ms	Đánh giá tuân thủ điều trị, tăng cường điều trị.
			<10 ms	Đánh giá tuân thủ điều trị, tăng cường điều trị.

1.3.1.6. Tuân thủ điều trị

Điều trị thải sắt phải được thực hiện thường xuyên và tuân thủ tốt chế độ dùng thuốc để đảm bảo hiệu quả. Việc thải sắt liều cao không liên tục có thể gây ra sự cân bằng sắt âm nhưng không thải loại được sắt huyết thanh không ổn định một cách liên tục và gây tăng nguy cơ nhiễm độc từ chất thải sắt. Sự tuân thủ kém có thể do gặp các tác dụng phụ hoặc không dung nạp thuốc... Do đó, để điều trị thải sắt hiệu quả phải thường xuyên theo dõi và khuyến khích bệnh nhân tuân thủ điều trị [3].

1.3.2. Thực hành kê đơn của các thuốc thải sắt

Lợi ích của điều trị thải sắt cần được cân bằng với những tác dụng phụ bất lợi của thuốc thải sắt. Những tác dụng phụ bất lợi thường tiến triển theo thời gian, do đó cần giám sát cẩn thận để giảm thiểu những rủi ro này [3].

- **Lựa chọn thuốc điều trị thải sắt:**

Có 3 loại thuốc thải sắt hiện đang được cấp phép sử dụng trong lâm sàng là desferrioxamin (DFO), deferipron (DFP) và deferasirox (DFX). Chúng có tính chất liên kết sắt, đường hấp thụ, thải trừ và chuyển hóa khác nhau.

- ✓ Liều DFO trung bình ≤ 40 mg/kg/ngày cho đến khi cơ thể ngừng phát triển. Liều chuẩn là 20 - 40 mg/kg/ngày đối với trẻ em, và 50 - 60 mg/kg/ngày đối với người lớn, truyền tĩnh mạch hoặc dưới da dung dịch DFO 10% 8 - 12 giờ/ngày, trong tối thiểu 5 ngày/tuần [3].
- ✓ Liều DFP chuẩn được khuyến cáo là 75 mg/kg/ngày, uống chia ba lần. Điều chỉnh liều DFP dựa vào đáp ứng của bệnh nhân nhưng không vượt quá 100 mg/kg/ngày [3],[50].
- ✓ Khi thất bại với đơn trị liệu bằng DFO hoặc DFP có thể dùng phối hợp cả hai thuốc trên. Có thể “điều trị xen kẽ” - sử dụng hai thuốc ở các ngày xen kẽ nhau, hoặc “điều trị tuần tự” - dùng DFO vào ban đêm còn DFP dùng ban ngày [3],[51].

- ✓ DFX: Liều khởi đầu là 20 mg/kg được khuyến cáo cho bệnh nhân thalassemia thể nặng đã được truyền máu 10 - 20 lần và hiện đang truyền máu với tải lượng 0,3 - 0,5 mg sắt/kg/ngày. Ở bệnh nhân có tải lượng sắt cao hơn từ truyền máu ($> 0,5$ mg/kg/ngày), hoặc ở bệnh nhân có lượng sắt cao từ trước đến nay, cần điều trị liều 30 mg/kg/ ngày. Đối với bệnh nhân có tải lượng sắt thấp ($< 0,3$ mg/kg/ngày), dùng liều 10 - 15 mg/kg/ngày có thể đủ để kiểm soát tải lượng sắt [3],[52].

1.3.3. Thuốc thải sắt đường uống deferipron

Deferiprone (DFP) là thuốc điều trị thải sắt hấp thu qua đường tiêu hóa thuộc nhóm hydroxypyridon, được thử nghiệm lâm sàng đầu tiên tại Anh vào những năm 1980, thuốc được cấp phép lưu hành ở châu Âu năm 1999, và tại Mỹ năm 2011, tại Việt Nam năm 2009 [3].

1.3.3.1. Cơ chế tác dụng

DFP hình thành phức hợp với sắt bằng cách gắn 3 phân tử DFP với 1 nguyên tử sắt ở pH sinh lý. DFP tách sắt từ các protein dự trữ sắt như ferritin, hemosiderin; và từ Tf gắn sắt và lactoferrin, nhưng không tách sắt từ Hb và myoglobin. Phức hợp sắt - DFP được hình thành sẽ nhanh chóng được bài tiết qua nước tiểu do đó làm giảm lượng sắt trong cơ thể và mô [3].

1.3.3.2. Dược động học của DFP

- **Hấp thụ**

Sau khi uống DFP được hấp thu nhanh từ phần trên của đường tiêu hóa. Nồng độ huyết thanh đạt đỉnh sau 45 - 60 phút dùng DFP ở bệnh nhân nhịn ăn, và sau 2 giờ ở bệnh nhân đã ăn [3].

Với liều 25 mg/kg/lần, 3 lần dùng trong ngày, nồng độ DFP dao động với nồng độ đỉnh 100 $\mu\text{mol/l}$ vào khoảng 2 giờ sau khi uống, nhưng ở mức không đáng kể vào ban đêm [3].

- **Chuyển hóa**

DFP nhanh chóng được chuyển hóa và bất hoạt tại gan, tạo hợp chất glucuronid, chất chuyển hóa này không có khả năng liên kết sắt do bị bất hoạt nhóm 3 - hydroxy của DFP. Glucuronid trong huyết thanh đạt nồng độ đỉnh của sau 2 - 3 giờ dùng DFP [3].

- **Thải trừ**

DFP không chứa sắt có $T_{1/2}$ ngắn – 3 - 4 giờ. DFP được thải trừ chủ yếu qua thận: 75 - 90% liều được tìm thấy trong nước tiểu trong 24 giờ sau dùng thuốc, dưới dạng DFP, glucuronid và phức hợp sắt - DFP. Sắt được bài tiết chủ yếu qua đường tiết niệu, với liều DFP là 75mg/kg/ngày lượng sắt tương ứng được bài tiết qua nước tiểu là 0,48mg/kg/ngày [3],[53].

1.3.3.3. Chỉ định

DFP là thuốc thải sắt trước đây được dùng cho bệnh nhân trên 6 tuổi. Một số nghiên cứu ở Thái Lan dùng DFP cho bệnh nhi từ 3 – 19 tuổi (Viprakasit 2013) [54]; một nghiên cứu tương tự trên 100 trẻ em từ 1 - 10 tuổi uống DFP dạng lỏng cho thấy không có sự khác biệt về dung nạp thuốc so với người lớn [3],[55].

1.3.3.4. Chống chỉ định

- Mang thai
- Tiền sử giảm bạch cầu hoặc tình trạng có nguy cơ giảm bạch cầu hạt
- Quá mẫn cảm bao gồm Henoch Schönlein, nổi mề đay và phù mắt với phát ban da

1.3.3.5. Phác đồ điều trị tiêu chuẩn được khuyến cáo với DFP

(1). Liều lượng và tần suất sử dụng thuốc

Liều DFP chuẩn được khuyến cáo là 75 mg/kg/ngày, uống chia ba lần. Tại châu Âu, cho phép việc điều chỉnh liều DFP dựa vào đáp ứng của bệnh nhân đến 100 mg/kg/ngày, nhưng các nghiên cứu an toàn chính thức về liều này còn giới hạn [3],[49],[50].

Liệu pháp đơn trị DFP liều cao 100mg/kg/ngày chưa được đánh giá về tính an toàn và hiệu quả trên những bệnh nhân có chức năng tim bất thường, do đó khi bệnh nhân nhiễm sắt có bất thường chức năng tim nên phối hợp điều trị DFP và DFO hoặc truyền DFO liên tục 24 giờ [3],[50],[51].

(2). Sử dụng với vitamin C

Tác dụng của vitamin C đối với sự bài tiết sắt với DFP không rõ ràng và do đó không được khuyến cáo [3].

(3). Tương tác thuốc

- Tương tác với chất ức chế UGT1A6 (diclofenac, silymarin..)
- Tránh sử dụng đồng thời với thuốc gây giảm bạch cầu trung tính.
- Các chế phẩm uống có chứa cation kim loại (nhôm trong thuốc kháng acid và kẽm): dùng cách ít nhất 4 giờ.
- Gallium - 67: do DFP gắn gallium - 67 nên thuốc bị thải nhanh hơn. Phải ngừng DFP 48 giờ trước khi được chụp xạ hình.

1.3.3.6. Các tác dụng của DFP

(1). Tác dụng trên ferritin huyết thanh

Hiệu quả làm giảm SF của DFP sau 6 tháng điều trị thấp hơn so với DFO, nhưng không có sự khác biệt giữa hai loại thuốc ở thời điểm 12 tháng. DFP liều tiêu chuẩn có hiệu quả giảm SF, hiệu quả này sẽ cao hơn khi giá trị SF ban đầu > 2500 µg/l [50],[56].

(2). Tác dụng trên sắt gan

DFP có hiệu quả làm giảm LIC ở bệnh nhi thalassemia bị nhiễm sắt (Viprakasit 2013) [54]. Trong một nghiên cứu khác cho thấy với liều DFP 75 mg/kg/ngày khoảng 1/3 số bệnh nhân truyền máu theo phác đồ chuẩn đạt được cân bằng sắt âm và giảm LIC [57].

(3). Tác dụng trên sắt cơ tim

DFP có hiệu quả làm giảm nhiễm sắt tim, trong nghiên cứu của Pennel khi dùng liều cao DFP (92 mg/kg/ngày) kết hợp DFO (35 mg/kg/ngày) ở những bệnh nhân nhiễm sắt cơ tim nhẹ đến trung bình ($T2^*$ 8 - 20 ms) thấy có tăng $T2^*$ (từ 13ms lên 16,5ms) trong nhóm kết hợp DFP lớn hơn so với nhóm đơn trị liệu DFO, (tăng từ 13,3ms lên 14,4 ms) ở thời điểm 1 năm sau điều trị [51]. Do ái tính với mỡ cao, cùng trọng lượng phân tử thấp, DFP dễ dàng xâm nhập vào tế bào, do đó có khả năng giảm nhiễm sắt cơ tim cao hơn DFO [58].

(4). Tác dụng trên chức năng tim

DFP liều cao (92 mg/kg/ngày) đã làm tăng LVEF ở bệnh nhân có chức năng tim cơ bản bình thường [50]. Một nghiên cứu khác trên 168 bệnh nhân thalassemia thể nặng có LVEF bình thường, được theo dõi ít nhất 5 năm và điều trị đơn trị với DFP hoặc DFO cho thấy: LVEF tăng ở cả hai nhóm nhưng cao hơn ở nhóm DFP trong 3 năm. Tuy nhiên, ở bệnh nhân có LVEF < 55% ở thời điểm bắt đầu điều trị có sự tăng LVEF cao hơn ở nhóm sử dụng DFO so với nhóm sử dụng DFP [59].

(5). Bằng chứng về lợi ích lâu dài DFP

Một nghiên cứu so sánh nhóm bệnh nhân điều trị bằng DFP hoặc DFO, thấy không có trường hợp tử vong ở nhóm DFP ($n = 157$), tuy nhiên có 10 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị bằng DFO [35]. Tổng kết các nghiên cứu thải sắt bằng DFP, hệ thống Cochrane kết luận: "Các thử nghiệm đo tải lượng sắt tim bằng phương pháp chụp MRI $T2^*$ cho thấy: DFP có thể làm giảm lượng sắt tim nhanh hơn DFO". Phân tích meta của hai thử nghiệm cho thấy LVEF tăng ít hơn ở những bệnh nhân chỉ nhận DFO đơn trị so với những người nhận liệu pháp phối hợp sử dụng DFO với DFP [60].

1.3.3.7. Các tác dụng không mong muốn của DFP

Các triệu chứng phổ biến nhất là buồn nôn và nôn (13%), đau bụng (10%), tăng alanine aminotransferase - ALT (8%), đau khớp (10%) và giảm bạch cầu trung tính (7%). Các tác động không mong muốn khác ít gặp hơn là đau lưng (2%), bệnh lý khớp (1%), thay đổi cảm giác thèm ăn (5%), mất bạch cầu hạt (1,7%), tiêu chảy (3%), chứng khó tiêu (2%) và nhức đầu (3%) [60].

- **Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt**

DFP có thể gây mất bạch cầu hạt trung tính (ANC - Agranulocytosis), có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng và tử vong do hậu quả của nhiễm trùng. Tỷ lệ mắc ANC là khoảng 1,7% bệnh nhân. Do đó, bệnh nhân phải được kiểm tra công thức bạch cầu trước khi bắt đầu điều trị và hàng tuần trong vài tuần sau khi điều trị thải sắt bằng DFP. Bệnh nhân dùng DFP phải được theo dõi số lượng bạch cầu trung tính nếu bị nhiễm trùng. Thời gian khởi phát giảm bạch cầu là khác nhau tùy từng bệnh nhân, từ vài tháng đến hàng năm. Tình trạng giảm tiểu cầu có thể xuất hiện đồng thời, nhưng cũng có thể chỉ có giảm tiểu cầu riêng lẻ, đặc biệt ở những bệnh nhân bị cường lách [60].

- **Triệu chứng tiêu hóa**

Buồn nôn, nôn, kích ứng dạ dày và thay đổi cảm giác thèm ăn xảy ra ở 3 - 24% bệnh nhân [55],[57],[60]. Một số bệnh nhân phải ngừng điều trị vì những lý do này, tỷ lệ này thay đổi giữa các nghiên cứu. Trẻ em từ 1 - 10 tuổi có thể giảm triệu chứng tiêu hóa với thuốc dạng lỏng [55].

- **Tác dụng trên gan**

Tổng hợp một số thử nghiệm lâm sàng, FDA ghi nhận 7,5% trong số 642 đối tượng dùng DFP có tăng men gan alanine aminotransferase - ALT, trong đó 0,62% bệnh nhân phải ngừng dùng thuốc do tăng nồng độ ALT huyết thanh. Khi ALT gấp đôi giới hạn bình thường trên cần nhanh chóng điều tra nguyên nhân và xem xét ngừng điều trị DFP nếu nguyên nhân gây tăng ALT là do thuốc [61],[62].

- **Tác dụng trên khớp**

Tỷ lệ biểu hiện bệnh lý khớp rất khác nhau giữa các nghiên cứu, từ 4,5% ở thời điểm một năm sau điều trị đến 15% sau 4 năm điều trị [61],[62] trong nhóm bệnh nhân châu Âu, và 33 - 40% trong các nghiên cứu từ Ấn Độ [63],[64]. Các triệu chứng gồm viêm khớp nhẹ không tiến triển, hoặc viêm khớp nặng có thể tiến triển ngay cả sau khi ngừng điều trị DFP. Có thể có viêm ở các khớp như cổ tay, mắt cá chân, khuỷu tay ... [65]. Nên ngừng điều trị khi các triệu chứng khớp vẫn tiếp tục mặc dù đã giảm liều DFP hoặc khi không kiểm soát được bằng thuốc chống viêm không steroid.

- **Tác dụng thần kinh**

Các biến chứng về thần kinh rất hiếm gặp khi điều trị thải sắt bằng DFP và liên quan đến việc dùng quá liều (> 100 mg/kg/ngày). Các biến chứng thần kinh gồm đột quỵ, ảnh hưởng nhận thức, giật nhãn cầu, rối loạn dáng đi, mất ngủ, rối loạn trương lực và suy giảm các kỹ năng tâm thần vận động. Những ảnh hưởng này được cải thiện khi ngừng điều trị [3].

- **Tác dụng trên tai và mắt**

Một nghiên cứu gần đây cho thấy giảm sức nghe và những bất thường về âm thanh ở 56% trẻ thalassemia thể nặng thải sắt bằng DFP hoặc DFO, đã có những báo cáo về mất thị lực khi thải sắt bằng DFP [3].

- **Mang thai**

DFP gây quái thai ở động vật và không dùng cho bệnh nhân có thai [3].

1.4. Các nghiên cứu về đánh giá nhiễm sắt và điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia

1.4.1. Các nghiên cứu đánh giá tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân thalassemia

Trong khoảng 20 năm trở lại đây, với sự phát triển của kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là kỹ thuật không xâm lấn như cộng hưởng từ

(magnetic resonance imaging - MRI) cho phép đánh giá tình trạng nhiễm sắt tại các cơ quan như gan, tim được thực hiện thường quy và chính xác hơn. Nghiên cứu của Anderson và cộng sự (2001) cho thấy MRI T2* có giá trị tiên lượng về nguy cơ tiến triển suy tim của bệnh nhân thalassemia do nhiễm sắt cơ tim [4]. Nghiên cứu của St Pierre và cộng sự (2005) về tình trạng nhiễm sắt gan trên 104 bệnh nhân đã góp phần phát triển thuật toán giúp ước lượng nồng độ sắt trong gan qua các chỉ số MRI R2 và R2* [5]. Trong phác đồ điều trị thải sắt cho bệnh nhân thalassemia của TIF 2014, cùng với chỉ số SF, MRI T2* đánh giá nhiễm sắt gan và tim được dùng như những chỉ số giúp theo dõi tình trạng nhiễm sắt và hiệu quả điều trị thải sắt [3].

Tác giả Taher và cộng sự (2010) đã nghiên cứu mức độ nhiễm sắt ở gan và tim bằng MRI trên hai nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu và không phụ thuộc truyền máu. Kết quả cho thấy nồng độ sắt trong gan ở cả hai nhóm bệnh nhân là tương đương nhau ($15,0 \pm 7,4$ và $15,7 \pm 9,9$ mg sắt/g gan khô), nhưng nồng độ ferritin huyết thanh và nồng độ sắt trong tim ở nhóm bệnh nhân phụ thuộc truyền máu cao hơn nhóm không phụ thuộc truyền máu [66].

Trong nghiên cứu của Quatre và cộng sự (2014) cho thấy khi thời gian MRI T2* tim tăng thì khả năng co bóp cơ tim (phân suất tổng máu thất trái - LVEF) cũng tăng theo, khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm chưa bị nhiễm sắt tim [67].

Tại Việt Nam những năm gần đây đã có những nghiên cứu bước đầu về tình trạng nhiễm sắt trên bệnh nhân thalassemia. Các nghiên cứu về tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia trước đây chỉ dựa vào các chỉ số như tình trạng xạm da, gan to, SF ... Nghiên cứu của Mã Phương Hạnh (2009) tại Bệnh viện Nhi đồng I trên 32 bệnh nhân thalassemia thể nặng với mức SF > 2500 ng/ml chiếm tỷ lệ 56,25%, mức SF 1000 - 2500 ng/ml chiếm 43,75% [68]. Nghiên cứu của Võ Thế Hiếu và cộng sự (2012) tại Bệnh viện Trung

ương Huế trên 34 bệnh nhân thalassemia thấy có tới 85,3% bệnh nhân có tăng SF > 1000 ng/ml, với mức SF > 2500 ng/ml chiếm tỷ lệ 47,1% [69].

Từ năm 2013 trở lại đây khi kỹ thuật đánh giá tình trạng nhiễm sắt trong gan, tim bằng MRI T2* được thực hiện ở một số nơi như bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Chợ Rẫy, thì một số nghiên cứu đã triển khai đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia dựa vào kỹ thuật này. Nghiên cứu của Phạm Hồng Đức và cộng sự (2012) tại bệnh viện Bạch Mai đánh giá tình trạng nhiễm sắt gan bằng MRI trên 20 bệnh nhân thalassemia người lớn thấy có 15/20 người nhiễm sắt gan mức độ nặng [70]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (2017) tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đánh giá tình trạng nhiễm sắt trong gan bằng MRI trên 434 bệnh nhân thalassemia thấy có 73,3% bệnh nhân có nhiễm sắt trong gan nặng [71].

1.4.2. Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia

Cùng với truyền máu, điều trị thải sắt với các chế phẩm như DFO, DFP, DFX đã góp phần cải thiện đáng kể chất lượng sống cũng như tuổi thọ cho bệnh nhân thalassemia. Có một số tác giả đã nghiên cứu về hiệu quả điều trị thải sắt của DFP trên bệnh nhân thalassemia (bao gồm cả trẻ em): trong nghiên cứu của Pennel (2006) trong 1 năm cho thấy DFP liều cao (92 mg/kg/ngày) đã làm tăng LVEF ở bệnh nhân có chức năng tim cơ bản bình thường [51]. Trong một số nghiên cứu trên 99 trẻ bị thalassemia từ 1 - 10 tuổi sử dụng DFP dạng lỏng cho thấy DFP liều chuẩn có hiệu quả làm giảm SF và không gây nhiều tác dụng phụ bất lợi [55]. DFP liều chuẩn có hiệu quả làm giảm LIC tương tự như dùng DFO liều 50mg/kg/ngày - 5 ngày/tuần [72]. Nghiên cứu của Viprakasit (2013) trên 73 bệnh nhi thalassemia Thái Lan từ 3 - 19 tuổi cho thấy DFP làm giảm SF và LIC ở 45% bệnh nhân đáp ứng và mức giảm SF cao hơn ở những người có LIC khởi đầu ở mức cao hơn

[54]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy DFP liều tiêu chuẩn có hiệu quả làm giảm SF với tỷ lệ từ 18 - 33% sau 1 năm điều trị [57-61], DFP liều cao tới 100mg/kg/ngày có hiệu quả đối với những trường hợp không đáp ứng với liều chuẩn [50]. Gần đây trong một tổng kết các nghiên cứu điều trị thải sắt bằng DFP và DFO cho thấy: DFP có hiệu quả làm giảm SF và LIC tương tự như DFO, hiệu quả giảm sắt cơ tim và tăng LVEF ở nhóm dùng DFP đơn trị và DFP phối hợp DFO cao hơn ở nhóm dùng DFO đơn trị [73]. Các tác dụng phụ không mong muốn của DFP phổ biến nhất là trên cơ quan tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau bụng ...), tăng ALT, biểu hiện đau khớp và nặng nhất là giảm bạch cầu hạt trung tính. Do có nhiều tác dụng không mong muốn, 20 - 30% bệnh nhân không thể điều trị lâu dài với DFP [55],[57],[60].

Tại Việt Nam các nghiên cứu về điều trị thải sắt đường uống bằng DFP trên bệnh nhân thalassemia còn rất ít, đặc biệt trên những bệnh nhân thalassemia trẻ em. Hiện nay, bước đầu đã có nghiên cứu của một số tác giả trong nước về hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP như nghiên cứu của Bùi Ngọc Lan và cộng sự (1998) tại Bệnh viện Nhi Trung ương đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP trên 15 bệnh nhân thalassemia bị nhiễm sắt sau 3 tháng có kết quả đáp ứng rõ rệt với mức giảm trung bình của SF là 1185,59 ng/ml [6]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai Lan (2011) tại bệnh viện Nhi đồng II trên 32 bệnh nhi thalassemia điều trị thải sắt bằng DFP cũng cho thấy 46,8% bệnh nhân có giảm nồng độ ferritin huyết thanh với liều điều trị 75mg/kg/ngày [7]. Một số tác dụng phụ bất lợi khi dùng DFP cũng được các tác giả trong nước đề cập đến như: đau bụng, đau khớp, tăng men gan, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1 - đánh giá tình trạng nhiễm sắt

Đối tượng nghiên cứu gồm 109 bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu được theo dõi và điều trị thường xuyên tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi trung ương trong thời gian từ 01/11/2014 đến 31/10/2016 được đánh giá tình trạng nhiễm sắt.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2 - nhận xét quả điều trị thải sắt bằng deferipron

Đối tượng nghiên cứu gồm 65 bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu được theo dõi và điều trị thường xuyên tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi trung ương trong thời gian từ 01/11/2014 đến 31/10/2016 được đánh giá tình trạng nhiễm sắt, được điều trị thải sắt bằng deferipron và theo dõi trong thời gian 1 năm.

➤ Tiêu chuẩn lựa chọn mục tiêu 1:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bị bệnh thalassemia phụ thuộc truyền máu.
- Bệnh nhân và thân nhân đồng ý tham gia làm xét nghiệm chụp cộng hưởng từ đánh giá tình trạng nhiễm sắt trong gan, tim và các xét nghiệm khác theo quy trình của Bệnh viện Nhi trung ương và Bộ Y tế.
- Bệnh nhân có khả năng phối hợp làm theo chỉ dẫn của cán bộ y tế khi chụp cộng hưởng từ

➤ **Tiêu chuẩn lựa chọn mục tiêu 2:**

- Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn mục tiêu 1, và
- Bệnh nhân có chỉ định điều trị thải sắt bằng deferipron.
- Bệnh nhân và thân nhân đồng ý dùng thuốc thải sắt đường uống deferipron.

➤ **Tiêu chuẩn loại trừ cho mục tiêu 1**

- Bệnh nhân mắc thalassemia đang bị viêm gan, sốt, bị bệnh nhiễm trùng.
- Bệnh nhân có dị vật kim loại trong cơ thể (như đinh vít, nẹp vít...).
- Bệnh nhân không có khả năng phối hợp làm theo chỉ dẫn của cán bộ y tế khi chụp cộng hưởng từ hoặc không đồng ý chụp cộng hưởng từ đánh giá tình trạng nhiễm sắt trong gan, tim.

➤ **Tiêu chuẩn loại trừ cho mục tiêu 2**

- Như tiêu chuẩn loại trừ cho mục tiêu 1 và
- Bệnh nhân có chống chỉ định điều trị thải sắt bằng deferipron.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mục tiêu 1: nghiên cứu mô tả, tiến cứu; Mục tiêu 2: nghiên cứu can thiệp mở không nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

2.2.2.1. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu cho mục tiêu 1

* *Cỡ mẫu cho mục tiêu 1:* dựa vào công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính một tỷ lệ

$$n = \left(\frac{1,96}{m} \right)^2 \times p(1-p)$$

n = Cỡ mẫu cần nghiên cứu.

m : Độ sai số (chọn $m = 5\%$)

p : Tỷ lệ bệnh nhân thalassemia có tình trạng nhiễm sắt (trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [71] đánh giá tình trạng nhiễm sắt bằng MRI trên bệnh nhân thalassemia cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm sắt là 98,8%, nghiên cứu chọn $p=0,98$).

Theo công thức trên cỡ mẫu $n = 30,11$; nên nghiên cứu chọn cỡ mẫu tối thiểu $n \geq 30$.

* ***Chọn mẫu cho mục tiêu 1:*** mẫu thuận tiện, gồm tất cả những trẻ được chẩn đoán thalassemia phụ thuộc truyền máu được theo dõi và điều trị thường xuyên tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi trung ương trong thời gian từ 01/11/2014 đến 31/10/2016 được đánh giá tình trạng nhiễm sắt..

2.2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu cho mục tiêu 2

* ***Cỡ mẫu cho mục tiêu 2:*** chọn cỡ mẫu tối thiểu $n \geq 30$.

* ***Chọn mẫu cho mục tiêu 2:*** mẫu thuận tiện, là những bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu được theo dõi và điều trị thường xuyên tại khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi trung ương trong thời gian từ 01/11/2014 đến 31/10/2016 được đánh giá tình trạng nhiễm sắt, được điều trị thải sắt bằng deferipron và theo dõi trong thời gian 1 năm.

2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu

2.2.3.1. Các chỉ số nghiên cứu đánh giá tình trạng nhiễm sắt

Để đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia, nghiên cứu thu thập các số liệu liên quan thông qua mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất: hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm đánh giá theo bảng 2.1

Bảng 2.1: Đánh giá đặc điểm chung và tình trạng nhiễm sắt

Xét nghiệm	Chỉ số	Biến
Đặc điểm chung	Tuổi	Định lượng
	Giới	Định tính
	Tuổi bắt đầu truyền máu	Định lượng
Biểu hiện lâm sàng	Chiều cao	Định lượng
	Cân nặng	Định lượng
	Biến dạng xương sọ	Định tính
	Xạm da	Định tính
	Lách to/ Cắt lách	Định tính
	Gan to	Định tính
Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi	Hb	Định lượng
Phân tích huyết sắc tố	HbA	Định lượng
	HbA2	Định lượng
	HbE	Định lượng
	HbF	Định lượng
	HbH	Định lượng
	Hb khác	Định lượng
Sinh hóa máu	Ferritin	Định lượng
	ALT	Định lượng
Cộng hưởng từ T2* gan và tim	LIC (gan)	Định lượng
	T2* tim (tim)	Định lượng
Điện tâm đồ	Nhận xét	Định tính
Siêu âm tim	Phân suất tổng máu thất trái	Định lượng

2.2.3.2. Các chỉ số nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron

- **Điều trị thải sắt:** Theo hướng dẫn của Liên đoàn Thalassemia quốc tế [3]
- **Chỉ định điều trị thải sắt:** Bệnh nhân có chỉ định điều trị thải sắt khi có 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:
 - Bệnh nhân đã được truyền trên 10 đơn vị máu;
 - Ferritin huyết thanh trên 800 ng/ml hoặc trên 500 ng/ml và bệnh nhân tiếp tục phải truyền máu định kỳ thường xuyên.
 - Nồng độ sắt trong gan - LIC > 5 mg/g.

Ngừng điều trị thải sắt khi ferritin < 300 ng/ml hoặc LIC < 3mg/g.

➤ **Phác đồ điều trị thải sắt với deferipron**

- Liều lượng và cách dùng: 75-100 mg/kg/ngày, uống chia 3 lần.
- Tuổi chỉ định: ≥ 2 tuổi.

Để đánh giá kết quả điều trị thải sắt và các tác dụng phụ bất lợi của điều trị thải sắt bằng DFP thu thập các chỉ số như trong bảng 2.2

Bảng 2.2: Đánh giá kết quả điều trị thải sắt, tác dụng phụ bất lợi DFP

Xét nghiệm	Chỉ số	Biến
Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi	Bạch cầu Tỷ lệ BCDNTT	Định lượng Định lượng
Biểu hiện lâm sàng	Sưng đau khớp Triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, chán ăn, đầy bụng, tiêu chảy)	Định tính Định tính
Điều trị	Thể tích khối hồng cầu Liều thuốc DFP	Định lượng Định lượng
Sinh hóa máu	Ferritin ALT	Định lượng Định lượng
Cộng hưởng từ T2* gan và tim	LIC (gan) T2* tim (tim)	Định lượng Định lượng
Điện tâm đồ	Nhận xét	Định tính
Siêu âm tim	Phân suất tổng máu thất trái - LVEF	Định lượng

2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt

- Hỏi tiền sử bệnh, hỏi bệnh, khám lâm sàng phát hiện các biểu hiện thiếu máu tan máu mạn tính (chiều cao, cân nặng, da xanh, xạm da, gan to, lách to).

- Xét nghiệm: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, sinh hóa máu, phân tích thành phần điện di huyết sắc tố, điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp cộng hưởng từ T2* đánh giá mức độ nhiễm sắt trong gan và tim

2.2.4.2. Đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron

Ngoài các thăm khám và xét nghiệm như trong phần 2.2.4.1, cần khám và thu thập thêm các thông tin:

- Hỏi bệnh và khám lâm sàng: biểu hiện sưng đau khớp, biểu hiện triệu chứng đường tiêu hóa (buồn nôn, chán ăn, đầy bụng, tiêu chảy ...)

- Điều trị: thể tích khối hồng cầu truyền (ml/kg/năm), liều lượng thuốc thải sắt DFP (mg/kg/ngày) (Ghi chép lại tất cả các đợt điều trị)

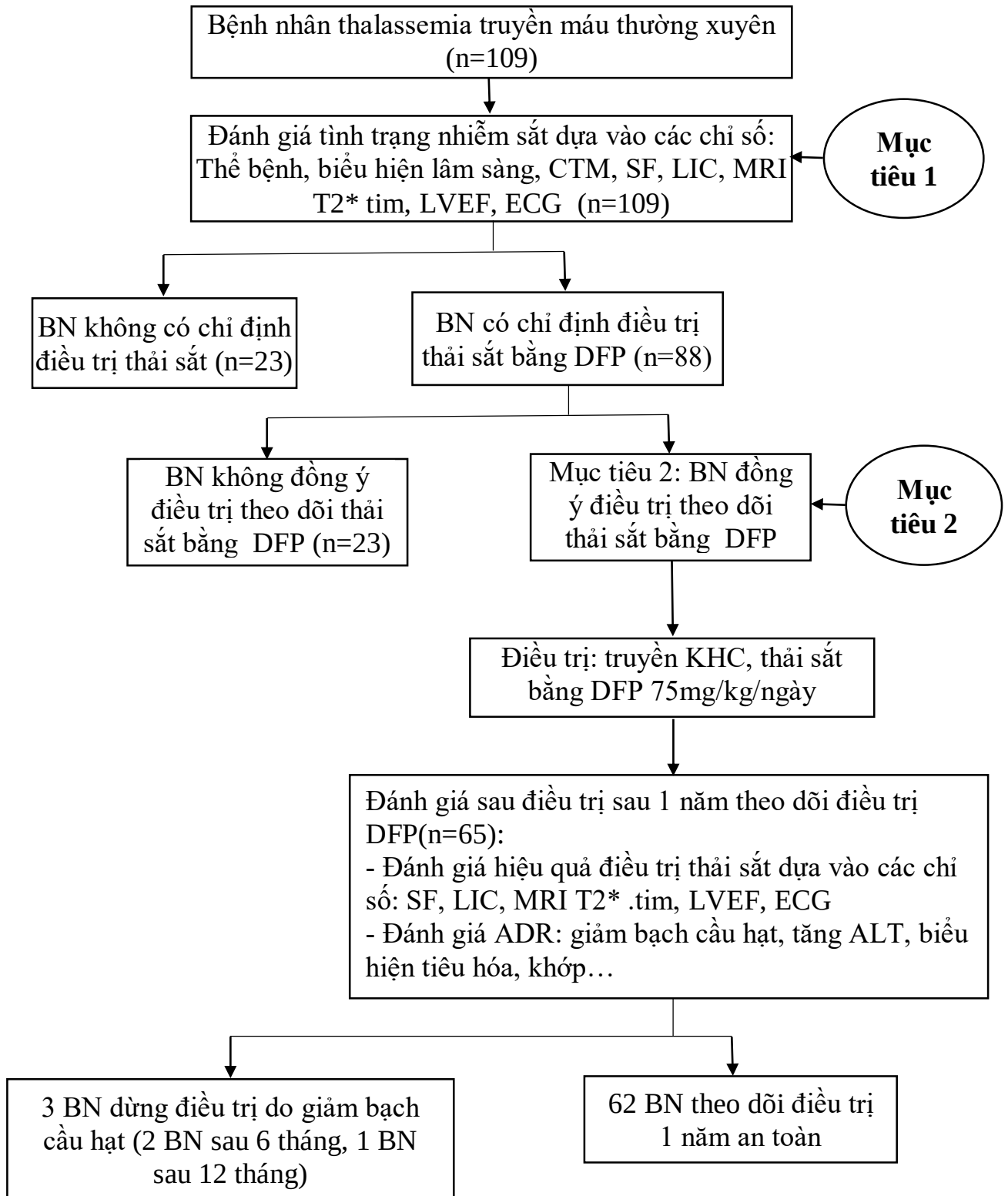
- Đánh giá sau điều trị: các chỉ số và thời điểm đánh giá theo bảng 2.3

Bảng 2.3: Lịch kiểm tra xét nghiệm định kỳ đánh giá điều trị thải sắt

Thời điểm XN	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Công thức máu	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ferritin máu	X			X			X			X			X
ALT	X			X			X			X			X
Siêu âm tim (LVEF)	X						X						X
MRI T2*(gan, tim)	X						X						X

(T0 - T12: thời điểm thu thập chỉ số nghiên cứu, bắt đầu - tháng thứ 12)

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu theo mục tiêu

Chú thích: ADR - tác dụng phụ bất lợi của thuốc, ALT - Alanine Aminotransferase, BN - bệnh nhân, CTM - Công thức máu, ECG - điện tâm đồ, KHC - Khối hồng cầu, LIC - nồng độ sắt trong gan, LVEF - phân suất tống máu thất trái, MRI - chụp cộng hưởng từ, SF - Ferritin huyết thanh

2.3. Các tiêu chuẩn đánh giá, phân loại và phương pháp

2.3.1. Các tiêu chuẩn đánh giá, phân loại

➤ Tiêu chuẩn chẩn đoán thalassemia [3]

***Lâm sàng:**

- Có đầy đủ các triệu chứng thiếu máu tan máu mạn tính: da niêm mạc nhợt nhạt, chậm tăng trưởng, bướu trán, bướu đỉnh, mũi tẹt, lách to và gan to tăng dần ...

***Xét nghiệm:**

Thay đổi thành phần Hb đặc thù theo từng thể bệnh:

- Điện di Hb có bất thường:
 - β -thal: HbF tăng, HbA₁ giảm hoặc bằng không, HbA₂ bình thường hoặc tăng.
 - HbE/ β -thal: HbF tăng, HbE tăng, HbA₁ giảm hoặc bình thường.
 - HbH: trên điện di hemoglobin có HbH, HbA₁ thường giảm, Hb A₂ giảm.

Thay đổi tỷ lệ thành phần Hb theo lứa tuổi căn cứ vào các chỉ số trong bảng 2.4 [74].

Bảng 2.4: Giới hạn bình thường Hemoglobin qua các độ tuổi

Lứa tuổi	HbA ₁ (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)
Sơ sinh	20 ÷ 40	0,03 ÷ 0,6	60 ÷ 80
02 tháng	40 ÷ 70	0,9 ÷ 1,6	30 ÷ 60
04 tháng	80 ÷ 90	1,8 ÷ 2,9	10 ÷ 20
06 tháng	93 ÷ 97	2,0 ÷ 3,0	1,0 ÷ 5,0
01 tuổi	97	2,0 ÷ 3,0	0,4 ÷ 2,0
> 05 tuổi	97	2,0 ÷ 3,0	0,4 ÷ 2,0
Người trưởng thành	96 ÷ 98	0,5 ÷ 3,5	<1

- Xét nghiệm phát hiện đột biến gen tổng hợp chuỗi globin α , β (khi kết quả điện di Hb không điển hình).

➤ **Tiêu chuẩn chẩn đoán thalassemia theo mức độ truyền máu**

Năm 2012, liên đoàn thalassemia quốc tế đã hướng dẫn phân loại thalassemia thành 2 nhóm là thalassemia phụ thuộc truyền máu và thalassemia không phụ thuộc truyền máu [3],[17].

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn phân loại thalassemia theo truyền máu

Đặc điểm	Phụ thuộc truyền máu	Không phụ thuộc truyền máu
Tuổi xuất hiện triệu chứng	< 2	> 2
Hb cơ bản (g/L)	< 70	70 - 100
Gan/lách to	To nhiều	To vừa → nhiều
Chậm phát triển thể chất/ chậm dậy thì	(+++)/(++++)	(-) đến (++)
Thiếu máu ảnh hưởng đến cuộc sống hàng ngày	Có	Không
Biến dạng xương	Có	Không hoặc nhẹ
Mức độ tổn thương gen	Nặng β^0/β^0 , β^0/β^+ , ...	Nhẹ β^0/β , β^+/β , ...
Phối hợp tổn thương gen làm bệnh nhẹ hơn	Không	Có Ví dụ: $\beta^+/(\alpha^0 \beta^0)$
Phối hợp tổn thương làm bệnh nặng hơn	Có Ví dụ: $\beta^+/(\alpha \alpha \beta^0)$	Không

Thalassemia phụ thuộc truyền máu (Transfusion Dependent Thalassemia - TDT): bệnh nhân cần phải truyền máu định kỳ, nếu không được truyền máu định kỳ bệnh nhân sẽ có nhiều biến chứng và giảm tuổi thọ. Nhóm này bao gồm β -thal nặng, β -thal/HbE nặng, bệnh HbH thể nặng, Hb Bart's (nếu còn sống) [3].

Thalassemia không phụ thuộc truyền máu (Non Transfusion Dependent Thalassemia - NTDT): bệnh nhân không phải truyền máu định kỳ để duy trì sự sống, tuy nhiên họ có thể phải truyền máu trong những điều kiện cụ thể.

Nhóm này bao gồm β -thal trung bình và nhẹ, β -thal/HbE trung bình và nhẹ, bệnh HbH [17].

➤ **Đánh giá gan to:** khám xác định ranh giới vùng đục tuyệt đối của gan, kết hợp với sờ bụng để xác định bờ của gan. Ranh giới bờ trên của gan, theo đường cạnh ức phải - liên sườn 5, theo đường giữa xương đòn phải - liên sườn 6, theo đường nách trước phải - liên sườn 7, bờ dưới của gan không vượt quá bờ sườn hoặc mũi ức cách đường ức phải 2cm, nếu vượt qua những ranh giới trên được đánh giá là gan to [75].

➤ **Đánh giá lách to:** khám thực thể sờ thấy lách to quá bờ sườn [76].

- Lách to độ 1: quá bờ sườn 2cm.
- Lách to độ 2: quá bờ sườn 4cm.
- Lách to độ 3: đến rốn.
- Lách to độ 4: quá rốn đến mào chậu.

➤ **Đánh giá biến dạng xương sọ [3]**

- Thăm khám lâm sàng thấy: trán dô, mũi tẹt, biến dạng xương hàm, có bướu trán, bướu đỉnh.

➤ **Cách tính tải lượng sắt từ truyền máu [3]**

1ml KHC chứa trung bình 1,16mg sắt, dựa vào tổng lượng KHC bệnh nhân được truyền/năm và thể trọng bệnh nhân ước tính tải lượng sắt từ truyền máu - M, như sau:

$$M = \frac{\text{Số ml KHC bệnh nhân được truyền/năm} \times 1,16 \text{ (mg/kg/ngày)}}{\text{Thể trọng bệnh nhân} \times 365}$$

➤ **Đánh giá tải lượng sắt từ truyền máu [3]**

- Tải lượng sắt thấp: $< 0,3 \text{ mg/kg/ngày}$
- Tải lượng sắt trung bình: $0,3 - < 0,5 \text{ mg/kg/ngày}$
- Tải lượng sắt cao: $\geq 0,5 \text{ mg/kg/ngày}$

- **Đánh giá tình trạng giảm hoặc mất bạch cầu hạt [3]**
 - Giảm bạch cầu hạt nhẹ: Bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) $1000 - < 1500/\text{mm}^3$
 - Giảm bạch cầu hạt trung bình: BCĐNTT $500 - < 1000/\text{mm}^3$
 - Giảm bạch cầu hạt nặng: BCĐNTT $< 500/\text{mm}^3$
- **Đánh giá phân suất tống máu thất trái (LVEF) [77]**
 - Bình thường: LVEF 50% - 70%.
 - Rối loạn nhẹ: LVEF 40% - 49%.
 - Rối loạn trung bình: LVEF 30 – 39%
 - Rối loạn nặng: LVEF $< 30\%$.
- **Điện tâm đồ:** Bệnh nhân được chẩn đoán có rối loạn nhịp tim khi có bất kì 1 loại rối loạn nhịp nào trên điện tâm đồ [77].
- **Đánh giá tình trạng nhiễm sắt theo nồng độ ferritin huyết thanh [3]**
 - Nhiễm sắt nhẹ: $300 \leq \text{Ferritin} < 1000 \text{ ng/ml}$
 - Nhiễm sắt vừa: $1000 \leq \text{Ferritin} < 2500 \text{ ng/ml}$
 - Nhiễm sắt nặng: $\text{Ferritin} \geq 2500 \text{ ng/ml}$
- **Đánh giá mức độ nhiễm sắt trong gan theo thời gian T2*MRI [45],[74]**

Bảng 2.6: Phân độ nhiễm sắt trong gan

Nồng độ sắt trong gan (LIC) (mg sắt/g gan khô)	Mức độ nhiễm sắt tại gan
≤ 2	Bình thường
$> 2 - 7$	Nhẹ
$> 7 - 15$	Trung bình
> 15	Nặng

- **Đánh giá mức độ nhiễm sắt trong tim theo thời gian T2*MRI [44],[74]**

Bảng 2.7: Phân độ nhiễm sắt trong tim

MRI T2* tim (ms)	Mức độ nhiễm sắt tại tim
≥ 20	Bình thường
$\geq 15 - 20$	Nhẹ
$\geq 10 - 15$	Trung bình
< 10	Nặng

- ***Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt***

Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế, ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim đều có thể được dùng là chỉ số theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt. Do chỉ số ferritin huyết thanh có thể không phản ánh chính xác tình trạng nhiễm sắt nếu bệnh nhân có kèm theo các bệnh lý khác, T2* tim chỉ thay đổi ở bệnh nhân có nhiễm sắt rất nặng, do đó hiện nay LIC là chỉ số có ý nghĩa nhất để đánh giá, theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia [3].

Đánh giá hiệu quả thải sắt sau 1 năm dựa theo tiêu chuẩn của tác giả Ali Taher trong nghiên cứu ESCALATOR [78].

- ***Thải sắt hiệu quả khi:***
 - LIC giảm ≥ 3 mg/g gan khô sau 1 năm, đối với các trường hợp có chỉ số LIC ban đầu > 10 mg/g gan khô.
 - LIC giảm và trong khoảng 1 - 7 mg sắt/g gan khô, đối với các trường hợp có chỉ số LIC ban đầu 2 -10 mg/gan khô.
- ***Không thay đổi (duy trì):***
 - LIC giảm được < 3 mg sắt/g gan khô, đối với các trường hợp có chỉ số LIC ban đầu > 10 mg/g gan khô.
 - LIC không giảm, đối với các trường hợp có chỉ số LIC ban đầu 2 -10 mg/gan khô.
- ***Tình trạng nhiễm sắt nặng lên:***
 - Chỉ số LIC tăng lên sau điều trị.

2.3.2. Các phương pháp và kỹ thuật xét nghiệm

2.3.2.1. Kỹ thuật chụp cộng hưởng từ đánh giá sắt trong gan và tim

Quy trình chụp cộng hưởng từ đánh giá sắt trong gan và tim được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Bạch Mai.

- **Phương tiện, thiết bị:** Máy Avanto 1.5 Tesla của hãng Siemens (Đức).
 - **Chuẩn bị bệnh nhân:**
 - Giải thích cho bệnh nhân để giúp tránh những lo lắng không cần thiết cho bệnh nhân.
 - Hướng dẫn bệnh nhân thở đúng theo hiệu lệnh.
 - Loại bỏ các vật liệu kim loại: điện thoại di động đồng hồ, kẹp tóc...;
- Dùng coil toàn thân 6 kênh thu tín hiệu.

- **Cách đánh giá nồng độ sắt tại mô tổ chức trên cộng hưởng từ**

T2*: Đại diện cho thời gian phản hồi một mô (TE - Time of Echo event) giảm gấp đôi tín hiệu, có giá trị tỉ lệ nghịch với nồng độ sắt trong mô, đơn vị đo là ms.

$R2^* = 1000/T2^*$, đơn vị đo là Hz (tỉ lệ thuận với nồng độ sắt trong mô)

Công thức tính giá trị T2* với đơn vị m/s [5]

$$S(TE) = K.e^{TE \times 1/T2^*}$$

K: Là hằng số

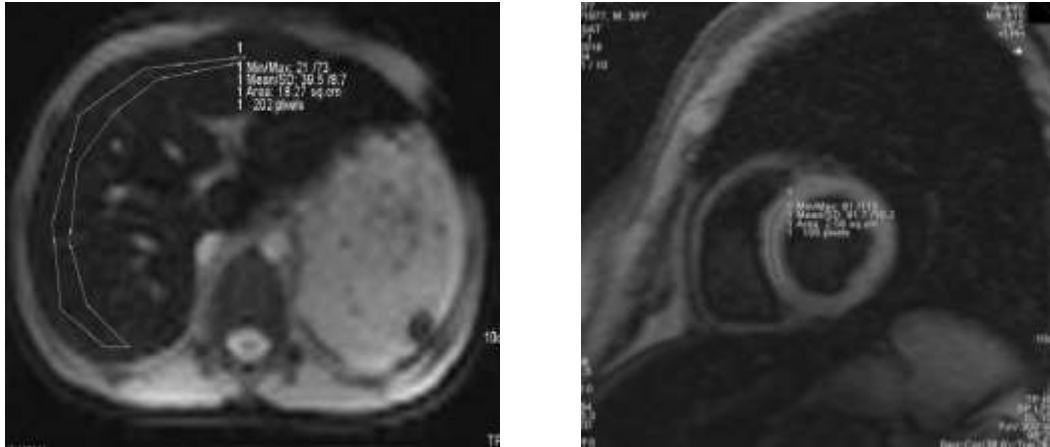
S: Cường độ tín hiệu của mô tại các thời điểm TE, đơn vị đo là Hz.

TE: Các thời điểm TE, đơn vị đo là ms.

- ✓ **Đánh giá nồng độ sắt tại gan bằng cộng hưởng từ**

Đo tín hiệu vùng quan tâm (Region of interest - ROI) khoảng tối thiểu 1cm^2 , trong nhu mô gan, tránh màng phổi, tránh mạch máu (tĩnh mạch gan, tĩnh mạch cửa) tại các thời điểm TE khác nhau. Áp dụng công thức tính nồng độ sắt trong gan theo kết quả nghiên cứu của tác giả Jane S. Hankins và các cộng sự năm 2009 [79].

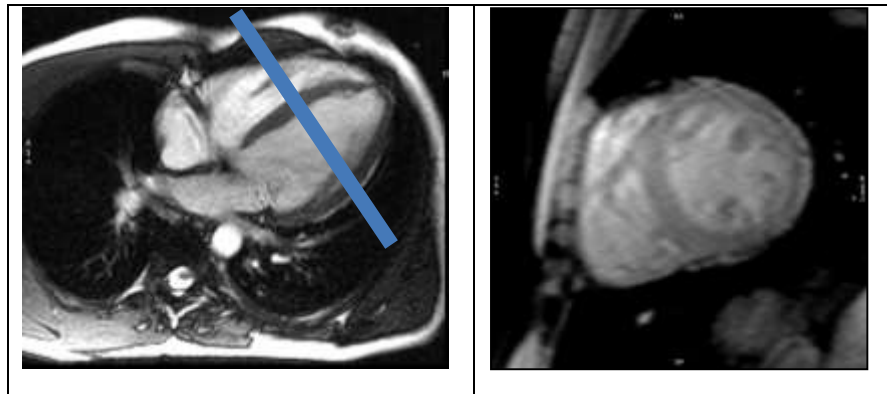
$$LIC = (-454,84 + (28,02 \times R2^*)) / 1000 \text{ (mg sắt/g gan khô)}$$



Hình 2.2: Đo tín hiệu vùng quan tâm - ROI cùng vị trí như nhau trên tất cả các thời điểm TE

✓ ***Đánh giá nồng độ sắt tại tim bằng cộng hưởng từ***

Đo tín hiệu ROIs tại vị trí vách liên thất với các thời điểm TE khác nhau. Vì nồng độ sắt ở vách liên thất có thể đại diện cho sắt ở toàn bộ tim [80]. Áp dụng công thức tính nồng độ sắt trong tim theo kết quả nghiên cứu của tác giả John-Paul Carpenter và các cộng sự năm 2011 [80].



Hình 2.3: Ảnh định vị 4 buồng tim và vị trí chụp theo trục ngắn giữa tim

$$HIC = 45 (T2^*)^{-1.22} \text{ (mg sắt/g tim khô)}$$

HIC: Heart Iron Concentration - Nồng độ sắt trong tim.

✓ **Nhận định kết quả**

Dựa vào chỉ số T2* gan, R2* gan và LIC để xác định mức độ nhiễm sắt tại gan [44].

Bảng 2.8: Các mức độ nhiễm sắt trong gan

Chỉ số	Bình thường	Nhẹ	Trung bình	Nặng
T2* (ms)	$\geq 11,4$	3, 8 - 11,4	1,38 - 3,8	$< 1,8$
R2* (ms)	< 88	88 - 263	263 - 555	> 555
LIC (mg/g)	< 2	2 - 7	7 - 15	> 15

Dựa vào chỉ số T2* tim, R2* tim và HIC để xác định mức độ nhiễm sắt tại tim [43].

Bảng 2.9: Các mức độ nhiễm sắt trong tim

Chỉ số	Bình thường	Nhẹ	Trung bình	Nặng
T2* (ms)	> 20	15 - 20	10 - 15	< 10
R2* (ms)	< 50	50 - 66,5	66,5 - 100	> 100
HIC (mg/g)	$< 1,16$	1,16 - 1,65	1,65 - 2,71	$> 2,71$

2.3.2.2. Các xét nghiệm khác

Các xét nghiệm khác thực hiện tại khoa xét nghiệm huyết học, sinh hoá và chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Nhi trung ương.

Phân tích Hb bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp.

Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi bằng máy tự động K 4500.

ALT, ferritin huyết thanh đo trên trên máy Express Plus.

Điện tim bằng máy điện tim 3 bút.

Siêu âm tim bằng máy siêu âm Philip 3D: đo LVEF bằng phương pháp Simpson.

2.4. Phương pháp tính toán số liệu

Tất cả các số liệu thu được từ nghiên cứu được xử lý trên máy tính theo chương trình SPSS 20.0 và excell áp dụng trong y học.

Mô tả kết quả:

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($X \pm SD$).
- Các biến số định tính được trình bày theo tỉ lệ %.

Đánh giá sự khác biệt:

- Đối với biến định tính sử dụng test χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Đối với các biến định lượng sử dụng test t-student. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.
- Đánh giá yếu tố nguy cơ sử dụng tỷ suất chênh OR, 95%CI
- Mối tương quan giữa hai biến định lượng đánh giá bằng hệ số r và p.

$ r < 0,2$	Tương quan quá yếu, không đáng kể
$0,2 < r < 0,3$	Tương quan ở mức yếu
$0,3 < r < 0,5$	Tương quan mức trung bình
$0,5 < r < 0,7$	Tương quan mức cao
$0,7 < r $	Tương quan mức rất cao

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các xét nghiệm là cần thiết để chẩn đoán bệnh, đơn giản, ít gây đau đớn, an toàn cho bệnh nhân.

- Nghiên cứu được tiến hành theo đúng hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị bệnh thalassemia của Bộ Y tế (2014) và quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh thalassemia của khoa Huyết học lâm sàng bệnh viện Nhi trung ương.
- Gia đình bệnh nhân được giải thích kỹ về tình trạng bệnh, phương pháp chẩn đoán và điều trị thải sắt cũng như các tác dụng phụ không mong muốn của thuốc điều trị thải sắt DFP. Nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc bệnh nhân. Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình. Mọi thông tin về bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật.
- Khách quan trung thực trong đánh giá và xử lý số liệu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung bệnh nhi nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị	%
Tổng số	109	
Giới nam, n (%)	63	57,8
Thể bệnh		
Bệnh HbH	10	9,2
β -thal	45	41,3
HbE/ β -thal	54	49,5
Tuổi khởi phát thiếu máu, trung bình $\pm$ SD (năm)	1,7 $\pm$ 1,51	
Tuổi bắt đầu truyền máu, trung bình $\pm$ SD (năm)	1,7 $\pm$ 1,54	
Tuổi, trung bình $\pm$ SD (năm)	7,3 $\pm$ 3,46	
Nồng độ Hb trước truyền máu, trung bình $\pm$ SD (g/l)	66,3 $\pm$ 8,16	
Khoảng thời gian điều trị truyền máu, trung bình $\pm$ SD (năm)	6,8 $\pm$ 3,32	
Tiền sử có điều trị thuốc thải sắt trước đó, n (%)	75	68,8
Loại thuốc thải sắt điều trị trước đây		
DFO	13	11,9
DFP	42	38,5
DFX	20	18,3
Tiền sử bị nhiễm virus viêm gan		
B, n (%)	1	0,9
C, n (%)	75	68,8

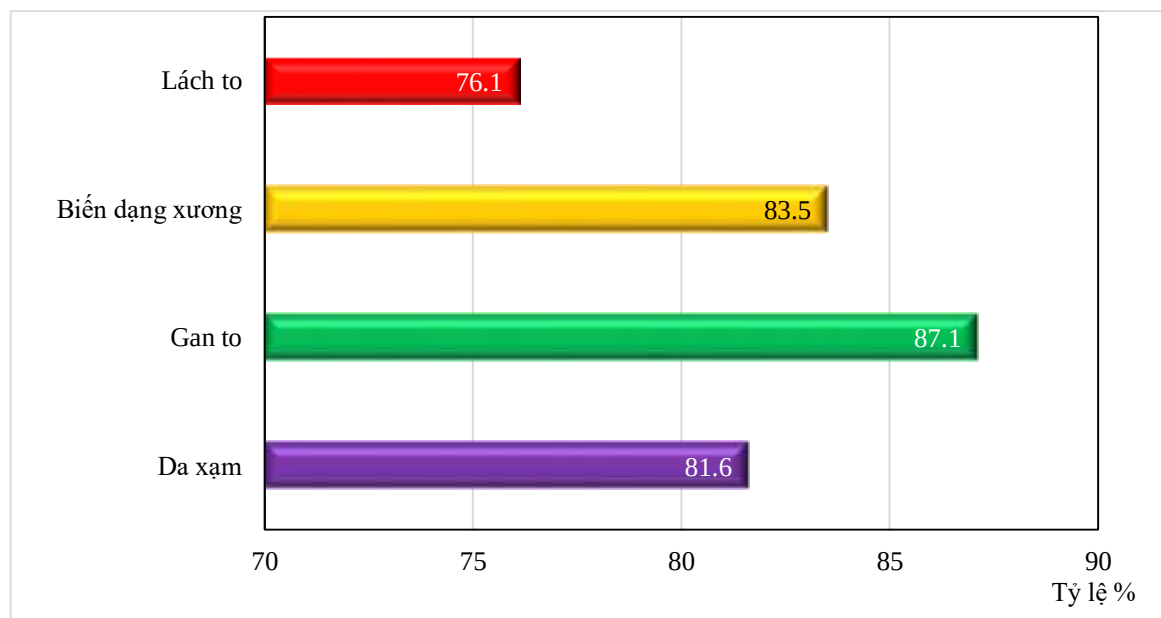
Nhận xét: Có tổng số 109 bệnh nhi được đánh giá về tình trạng nhiễm sắt, với một số đặc điểm:

- Số lượng bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với 63 bệnh nhân nam (57,8%).

- Tỷ lệ bệnh nhân mắc thể bệnh HbE/ β -thal cao nhất chiếm 49,5%.
- Bệnh nhân được phát hiện thiếu máu và bắt đầu được điều trị truyền máu từ độ tuổi nhỏ - 1,7 tuổi.
- Bệnh nhân nghiên cứu có nồng độ Hb trước truyền máu thấp - 66,3 g/l.
- Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 7,3 tuổi.
- Khoảng thời gian bệnh nhân được điều trị truyền máu trước nghiên cứu trung bình là 6,8 năm
- Tỷ lệ bệnh nhân được điều trị thải sắt trước nghiên cứu - 68,8%, trong đó chủ yếu là thải sắt với DFP - 38,5 %
- Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C cao - 68,8%.

3.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu

3.2.1. Một số biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.1: Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Biểu đồ 3.1 cho thấy bệnh nhân nghiên cứu có biểu hiện da xạm, gan to, biến dạng xương chiếm tỷ lệ cao tương ứng 81,6%, 87,1% và 83,5%. Tỷ lệ có biểu hiện lách to trong nhóm chưa cắt lách là 51/67 bệnh nhân chiếm 76,1%.

3.2.2. Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu

Để đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia, chúng tôi tiến hành thu thập và phân tích các chỉ số nồng độ ferritin huyết thanh, định lượng nồng độ sắt trong gan và thời gian T2* tìm qua chụp cộng hưởng từ T2*.

3.2.2.1. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo nồng độ ferritin huyết thanh

Bảng 3.2: Đánh giá tình trạng nhiễm sắt theo SF

SF (ng/ml)	Số lượng (n=109)	Tỷ lệ %
< 300	3	2,8
300 - < 1000	19	17,4
1000 - <2500	46	42,2
≥ 2500	41	37,6
Chung (ng/ml)	1954 ± 1221,7	

Nhận xét: Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân nghiên cứu theo nồng độ ferritin huyết thanh cho thấy có tới 97,2% bệnh nhân có tình trạng nhiễm sắt, trong đó chủ yếu là nhiễm sắt mức độ trung bình đến nặng với các tỷ lệ tương ứng là 42,2% và 37,6%. Nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong nghiên cứu cao, trung bình là 1954 ng/ml.

3.2.2.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo nồng độ sắt trong gan

Chụp cộng hưởng từ T2* cho phép đánh giá tình trạng nhiễm sắt gan qua thời gian T2* có thể ước lượng được nồng độ sắt trong gan (LIC).

Bảng 3.3: Đánh giá tình trạng nhiễm sắt gan theo LIC

LIC (mg/g dw)	Số lượng (n=109)	Tỷ lệ %
≤ 2	1	0,9
2 - 7	12	11
7 - 15	42	38,5
> 15	54	49,6
LIC trung bình (mg/g dw)	14,7 $\pm$ 6,8	

Nhận xét: Trong số 109 bệnh nhi được chụp MRI đánh giá nhiễm sắt trong gan, phần lớn có nhiễm sắt trong gan (99,1%), với mức độ trung bình đến nặng với các tỷ lệ tương ứng là 38,5% và 49,6%. Nồng độ LIC của bệnh nhân trong nghiên cứu trung bình là 14,7 mg/g gan khô.

3.2.2.3. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo thời gian T2* tim

Bảng 3.4: Đánh giá tình trạng nhiễm tim theo T2* tim

T2 * tim (ms)	Số lượng (n=109)	Tỷ lệ%
≥ 20	95	87,2%
15 - 20	7	6,4
10 - 15	2	1,8
< 10	5	4,6
T2* tim trung bình (ms $\pm$ SD)	27,6 $\pm$ 7,9	

Nhận xét: Đánh giá tình trạng nhiễm sắt tim qua chụp MRI T2* cho thấy phần lớn bệnh nhi - 87,2% không có tình trạng nhiễm sắt cơ tim với T2* ≥ 20 ms, tuy nhiên vẫn có 4,6% bệnh nhi có mức độ nhiễm sắt nặng với T2* < 10ms. Thời gian MRI T2* tim trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 27,6ms.

3.2.3. Biểu hiện tổn thương tim của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu

Nhiễm sắt tại tim là nguyên nhân chủ yếu gây biến chứng trên tim mạch ở bệnh nhân thalassemia, để phát hiện sớm các biến chứng này chúng tôi đánh giá biểu hiện tổn thương tim của bệnh nhân nghiên cứu qua các chỉ số: đánh giá sức co bóp cơ tim dựa vào phân suất tống máu thất trái (LVEF) và biểu hiện rối loạn nhịp tim trên điện tâm đồ.

Bảng 3.5: Đánh giá phân suất tống máu thất trái - LVEF

Đánh giá LVEF	Số lượng (n=89)	Tỷ lệ%
Bình thường	89	100
Rối loạn	0	0
LVEF trung bình (% $\pm$ SD)	64,8 $\pm$ 3,38	

Nhận xét: Nghiên cứu đã đo phân suất tống máu thất trái qua siêu âm tim cho thấy 89 bệnh nhi thalassemia (do một số bệnh nhân không phối hợp được khi thực hiện siêu âm tim) thấy không có tình trạng giảm sức co bóp cơ tim, với LVEF trung bình 64,8%

Bảng 3.6: Biểu hiện rối loạn nhịp tim qua điện tâm đồ

Biểu hiện	Số lượng (n=89)	Tỷ lệ%
Có rối loạn nhịp tim	12	13,5
- Tăng gánh thất phải	3	3,4
- Tăng gánh thất trái	9	10,1
- Block nhánh phải không hoàn toàn	3	3,4
Không rối loạn nhịp tim	77	86,5

Nhận xét: Trong số 89 bệnh nhi được đo điện tâm đồ (do một số bệnh nhân không phối hợp được khi thực hiện điện tim) có 12 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 13,5% có biểu hiện rối loạn nhịp tim được phát hiện qua điện tâm đồ, các

biểu hiện bất thường gồm tăng gánh thất trái, block nhánh phải không hoàn toàn và tăng gánh thất trái.

3.2.4. Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu qua chỉ số ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim

Bảng 3.7: Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh

Thể bệnh	SF (ng/ml)	LIC (mg/g gan khô)	T2* tim (ms)
Bệnh HbH (n=10)	1498,1 ± 699,88	9,7 ± 5,61	27,0 ± 7,2
β-thal (n=45)	2344,9 ± 1409,47	16,0 ± 6,6	26,0 ± 8,72
HbE/β-thal (n=54)	1712,6 ± 1039,68	14,5 ± 6,83	28,9 ± 7,18
Trung bình	1954,0 ± 1221,7	14,7 ± 6,8	27,6 ± 7,9
p	0,016	0,027	0,184

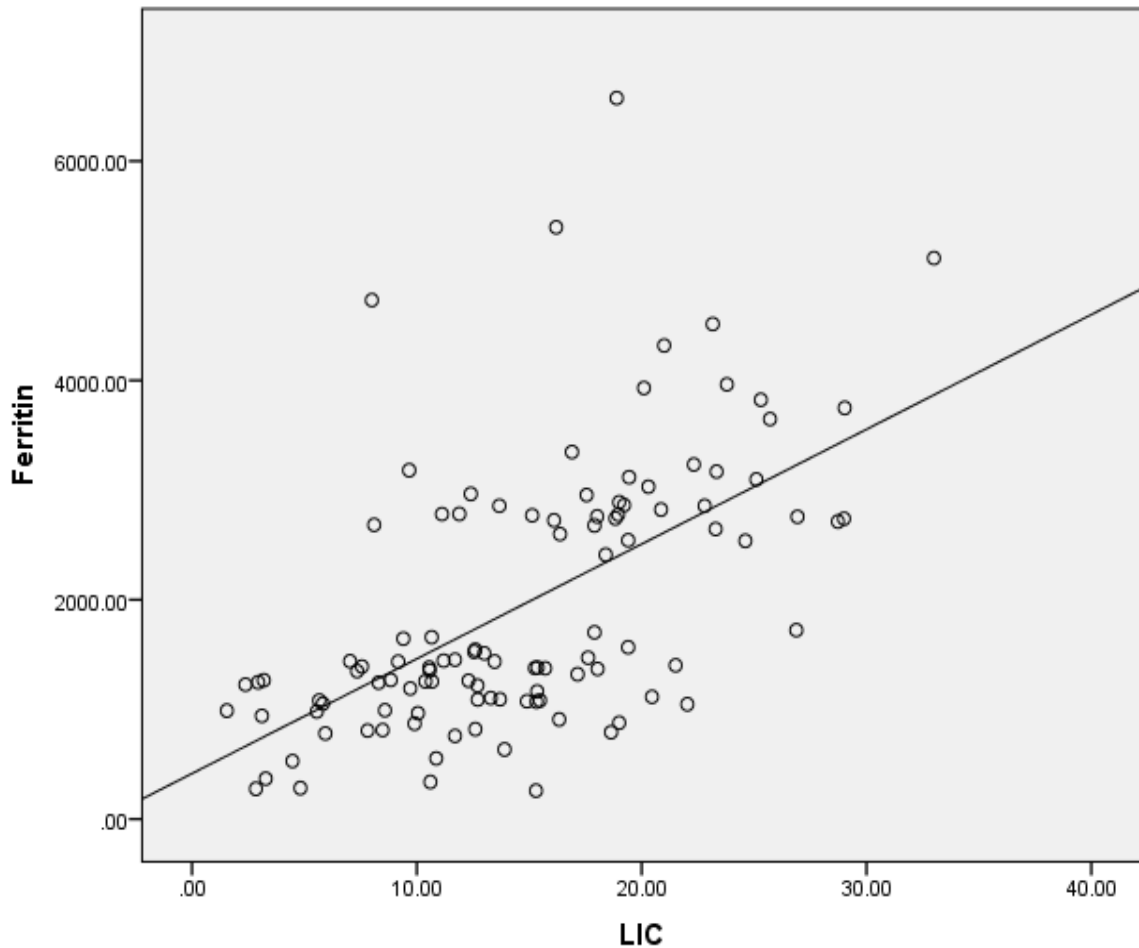
Nhận xét: Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân theo thể bệnh qua chỉ số ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim cho thấy - bệnh nhân β-thal có biểu hiện nhiễm sắt nặng nhất thông qua các chỉ số SF, LIC cao hơn 2 thể bệnh còn lại, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p tương ứng là 0,016 và 0,027. Thời gian T2* tim của bệnh nhân mắc các thể bệnh thalassemia khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.2.5. Môi tương quan giữa các chỉ số ferritin huyết thanh, LIC, T2* tim và LVEF

Để đánh giá mối liên hệ giữa các chỉ số đánh giá tình trạng nhiễm sắt của cơ thể cũng như hậu quả của tình trạng nhiễm sắt trên các mô cơ quan,

ngiên cứu phân tích mối tương quan giữa các chỉ số ferritin huyết thanh, LIC, T2* tim và LVEF

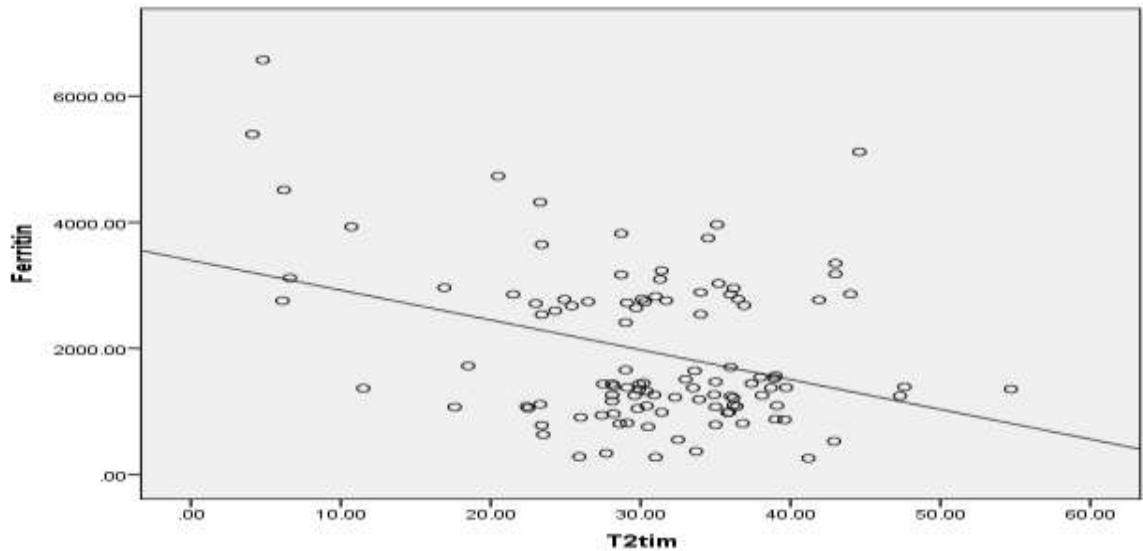
3.2.5.1. Mối tương quan giữa ferritin huyết thanh và nồng độ sắt trong gan



Biểu đồ 3.2: Tương quan nồng độ ferritin huyết thanh và LIC ($r = 0,583$)

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ cao với $r = 0,583$, giữa nồng độ ferritin huyết thanh và nồng độ sắt trong gan (LIC) của bệnh nhân trong nghiên cứu, mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

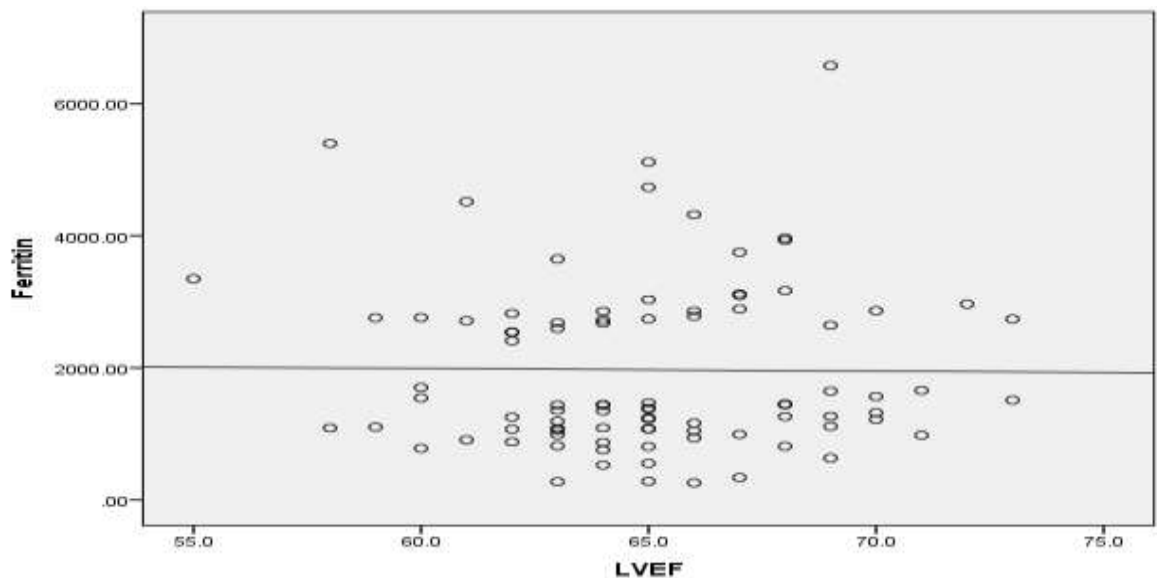
3.2.5.2. *Mối tương quan giữa ferritin huyết thanh và T2* tim*



Biểu đồ 3.3: Tương quan ferritin huyết thanh và T2* tim

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với $r = -0,348$, giữa nồng độ ferritin huyết thanh và T2* tim của bệnh nhân trong nghiên cứu, mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

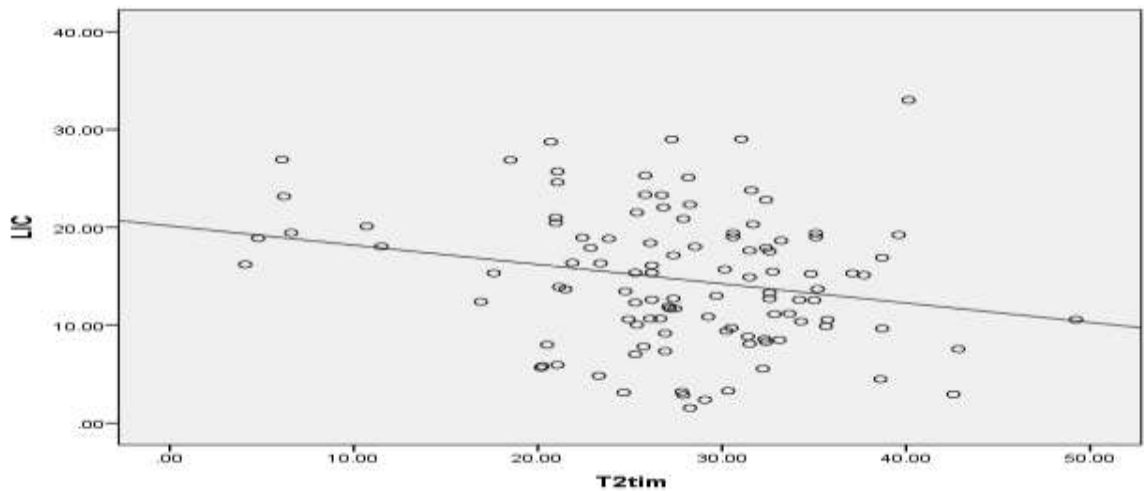
3.2.5.3. *Mối tương quan giữa ferritin huyết thanh và LVEF*



Biểu đồ 3.4: Tương quan ferritin huyết thanh và LVEF

Nhận xét: Không phát hiện mối tương quan ($r = -0,11$) giữa nồng độ ferritin huyết thanh và phân suất tống máu thất trái (LVEF) của bệnh nhân trong nghiên cứu, $p > 0,05$.

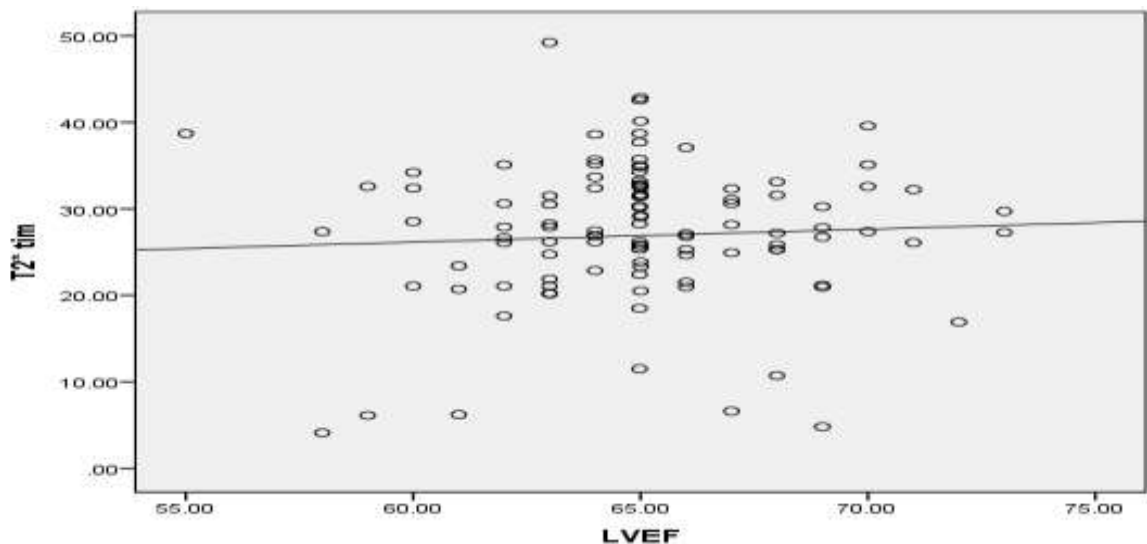
3.2.5.4. *Mối tương quan giữa LIC và T2* tim*



Biểu đồ 3.5: Tương quan LIC và T2* tim

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ yếu với $r = -0,229$, giữa nồng độ sắt trong gan (LIC) và T2* tim của bệnh nhân trong nghiên cứu, mối tương quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$.

3.2.5.5. *Mối tương quan giữa T2* tim và LVEF*



Biểu đồ 3.6: Tương quan T2* tim và LVEF

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa chỉ số T2* tim và phân suất tống máu thất trái (LVEF) của bệnh nhân trong nghiên cứu.

3.2.6. Mối liên quan giữa các chỉ số đánh giá mức độ nhiễm sắt - ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim

3.2.6.1. Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt gan nặng

Bảng 3.8: Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt gan nặng

SF (ng/ml)	Nhiễm sắt gan		Tổng số (n)
	Nặng (n) (LIC >15mg/g gan khô)	Không nặng (n) (LIC ≤15mg/g gan khô)	
≥ 2500	25	16	41
< 2500	29	39	68
Tổng số (n)	54	55	109
p < 0,05	OR = 2,101		95%CI: 0,953 ÷ 4,632

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm sắt nặng tại gan với nồng độ ferritin huyết thanh. Tình trạng nhiễm sắt gan nặng ở nhóm có SF ≥ 2500 ng/ml cao gấp 2,101 lần nhóm có SF < 2500 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05, OR = 2,101 và 95%CI: 0,953 ÷ 4,632.

3.2.6.2. Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt tim

Bảng 3.9: Mối liên quan giữa ferritin huyết thanh và nhiễm sắt tim

SF (ng/ml)	Nhiễm sắt tim		Tổng số (n)
	Có (n) (T2* tim <20ms)	Không (n) (T2* tim ≥ 20ms)	
≥ 2500	6	35	41
< 2500	4	64	68
Tổng số (n)	10	99	109
p < 0,05	OR= 2,743		95%CI: 0,725 ÷ 10,377

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm sắt tại tim với nồng độ ferritin huyết thanh. Tình trạng nhiễm sắt tại tim ở nhóm có SF ≥ 2500 ng/ml cao gấp 2,725 lần nhóm có SF < 2500 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05, OR= 2,743 và 95% CI: 0,725 ÷ 10,377.

3.2.6.3. Mối liên quan giữa nhiễm sắt gan nặng và nhiễm sắt tim

Bảng 3.10: Mối liên quan giữa nhiễm sắt gan nặng và nhiễm sắt tim

Nhiễm sắt gan	Nhiễm sắt tim		Tổng số (n)
	Có (T2* tim <20ms) (n)	Không (T2* tim ≥ 20ms) (n)	
Nặng (LIC >15mg/g gan khô) (n)	9	45	54
Không nặng (LIC ≤15mg/g gan khô) (n)	1	54	55
Tổng số (n)	10	99	109
p <0,01 OR= 10,8 95%CI: 1,32 ÷ 88,5			

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tình trạng nhiễm sắt tại tim với tình trạng nhiễm sắt gan nặng ở bệnh nhân trong nghiên cứu. Tình trạng nhiễm sắt tại tim ở nhóm có nhiễm sắt gan nặng cao gấp 10,8 lần nhóm không có nhiễm sắt gan nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,01, OR= 10,8, 95%CI: 1,32 ÷ 88,5.

3.3. Đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron

3.3.1. Đặc điểm chung bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng deferipron

Có tổng số 65 bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu được đánh giá về tình trạng nhiễm sắt và hiệu quả điều trị thải sắt bằng deferipron, với một số đặc điểm như sau:

Bảng 3.11. Đặc điểm chung bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng DFP

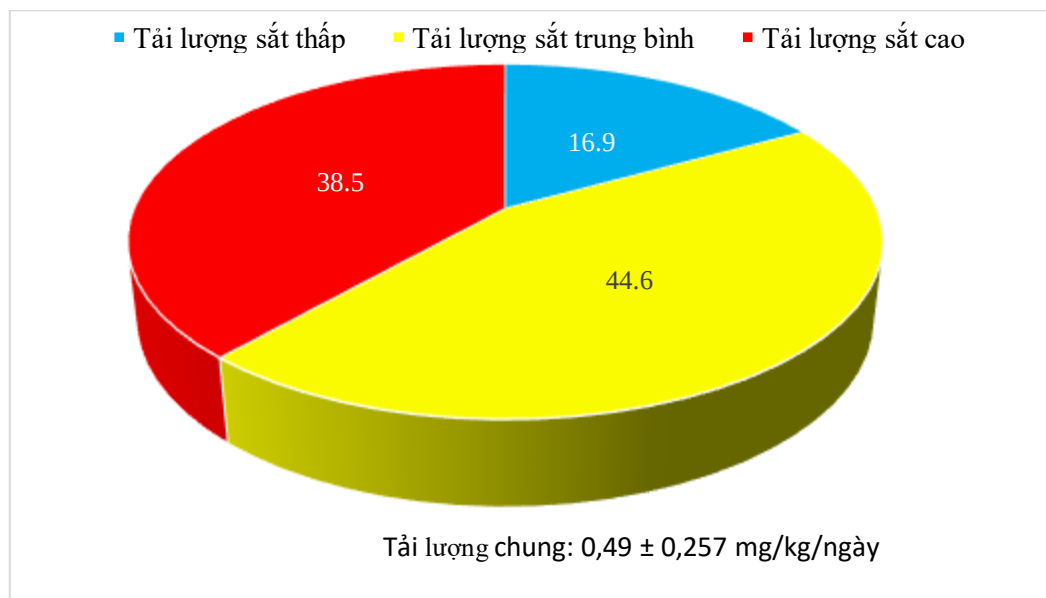
Đặc điểm	Chỉ số	%
Tổng số	65	
Tuổi, trung bình $\pm$ SD (năm)	7,5 $\pm$ 3,25	
Giới nam	37	56,9
Thể bệnh		
Bệnh HbH	8	12,3
β -thal	25	38,5
HbE/ β -thal	32	49,2
Tuổi khởi phát thiếu máu, trung bình $\pm$ SD (năm)	1,7 $\pm$ 1,38	
Tuổi bắt đầu truyền máu, trung bình $\pm$ SD (năm)	1,7 $\pm$ 1,44	
Khoảng thời gian điều trị truyền máu (Trung bình $\pm$ SD) (năm)	6,8 $\pm$ 3,03	
Nồng độ Hb trước truyền máu trung bình (g/l)	66,1 $\pm$ 8,09	
Tiền sử bị nhiễm virus viêm gan		
B	1	1,5
C	50	76,9
Tiền sử có điều trị thuốc thải sắt trước đây	65	100
Loại thuốc thải sắt điều trị trước đây		
DFO	13	20
DFP	42	64,6
DFX	10	15,4
Tiền sử đã cắt lách	26	40
Liều DFP trung bình mg/kg/ngày	70,8 $\pm$ 10,55	

Nhận xét:

- Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 7,5 tuổi.
- Số lượng bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với 37 bệnh nhân nam (56,9%).
- Tỷ lệ bệnh nhân mắc thể bệnh HbE/ β -thal cao nhất chiếm 49,2%.

- Bệnh nhân được phát hiện thiếu máu và bắt đầu được điều trị truyền máu từ độ tuổi nhỏ - 1,7 tuổi.
- Khoảng thời gian bệnh nhân được điều trị truyền máu trước nghiên cứu trung bình là 6,8 năm
- Bệnh nhân có nồng độ Hb trước truyền máu thấp - 66,1 g/l.
- Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm virus viêm gan C cao - 76,9%.
- Tỷ lệ bệnh nhân đã được cắt lách - 40%
- 100% bệnh nhân được điều trị thải sắt trước nghiên cứu, trong đó chủ yếu là thải sắt với DFP - 64,6 %
- Liều DFP trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 70,8 mg/kg/ngày.

3.3.2. Tải lượng sắt từ truyền máu của bệnh nhân được điều trị thải sắt



Biểu đồ 3.7: Tải lượng sắt từ truyền máu

Nhận xét: Dựa vào thể tích máu truyền trung bình năm của bệnh nhân trong nghiên cứu là $133 \pm 55,6$ ml/kg/năm, ta có thể ước lượng được tải lượng sắt mà bệnh nhân phải nhận thêm mỗi ngày $0,49 \pm 0,257$ (mg/kg/ngày). Trong đó nhóm có tải lượng sắt từ truyền máu trung bình và cao chiếm đa số với tỷ lệ tương ứng là 44,6% và 38,5%

3.3.3. Đánh giá hiệu quả của deferipron trên ferritin huyết thanh

Bảng 3.12. Hiệu quả giảm nồng độ ferritin huyết thanh của DFP

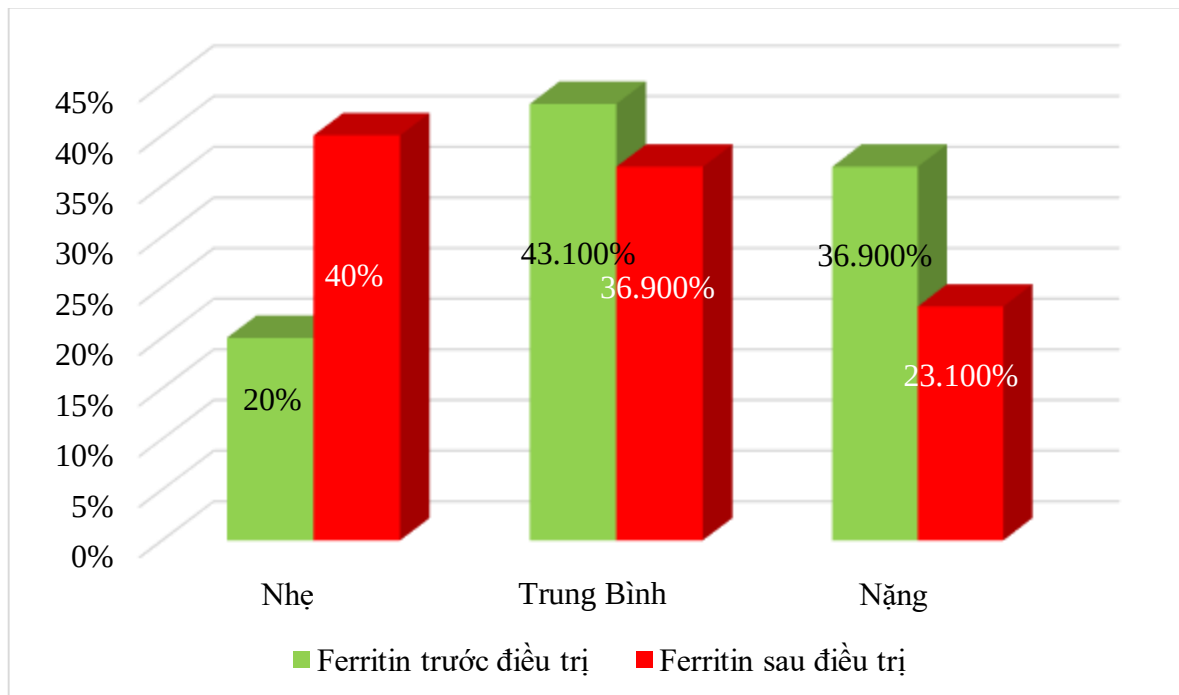
Thời điểm	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	p
Giảm SF (ng/ml)	135,1±320,5	128,6 ± 259,9	174,2 ± 301,6	76,4 ± 129,5	<0,03

Nhận xét: Điều trị thải sắt bằng DFP có hiệu quả làm giảm nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân thalassemia tại các thời điểm sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng so với thời điểm trước đó, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,03$.

Bảng 3.13: Thay đổi nồng độ ferritin huyết thanh trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP

SF (ng/ml)	Bắt đầu điều trị (ng/ml)	Kết thúc điều trị (ng/ml)	Giảm SF (ng/ml)	p
<2500	1185 ± 433,9	1010 ± 523,9	174 ± 353,7	< 0,03
≥ 2500	3180 ± 698,1	2578 ± 994,9	602 ± 853,3	< 0,02
Chung	1858 ± 570,6	1399 ± 480,7	459 ± 335,5	< 0,03

Nhận xét: Sau 1 năm theo dõi điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, có sự giảm nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân thalassemia, so với thời điểm bắt đầu điều trị, nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân giảm trung bình 459 ng/ml; từ trước điều trị là 1858 ± 570,6ng/ml, và tại thời điểm sau 12 tháng theo dõi là 1399 ± 480,7ng/ml; khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,03$. Bệnh nhân có SF ban đầu ≥ 2500 ng/ml có sự giảm SF sau điều trị nhiều hơn so với nhóm có SF ban đầu < 2500 ng/ml, tương ứng với giảm 602 ng/ml và 174 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,02$ và 0,03.



Biểu đồ 3.8: Thay đổi tỷ lệ mức độ nhiễm sắt theo ferritin huyết thanh trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP

Nhận xét: Sau 1 năm điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, có sự cải thiện mức độ nhiễm sắt dựa vào SF của bệnh nhân trong nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt mức độ nặng và trung bình giảm tương ứng với 43,1% xuống 36,9% và 36,9% xuống 23,1%.

Bảng 3.14: Thay đổi LIC theo mức độ SF

LIC SF (ng/ml)	Bắt đầu (mg/g gan khô)	Kết thúc (mg/g gan khô)	Giảm LIC (mg/g gan khô)	p
< 2500	12,6 ± 4,65	8,96 ± 3,36	3,6 ± 3,56	< 0,01
≥ 2500	20,9 ± 5,38	15,11 ± 4,18	5,8 ± 5,52	< 0,01

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi LIC trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có SF ban đầu < 2500 ng/ml và ≥ 2500 ng/ml thấy có sự giảm LIC ở cả 2 nhóm, với số liệu giảm tương ứng là 3,6 và 5,8 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.15: Thay đổi T2* tim theo mức độ SF

SF \ T2* tim	Bắt đầu (ms)	Kết thúc (ms)	Tăng T2* tim (ms)	p
< 2500	28,6 ± 5,60	37,44 ± 7,64	8,8 ± 8,02	< 0,01
≥ 2500	22,8 ± 9,16	29,9 ± 15,31	7,1 ± 9,16	< 0,01

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi T2* tim trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có SF ban đầu < 2500 ng/ml và ≥ 2500 ng/ml thấy có sự tăng T2* ở cả 2 nhóm, với số liệu tăng trung bình tương ứng là 8,8 và 7,1 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.3.4. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở gan

Bảng 3.16: Hiệu quả giảm nhiễm sắt trong gan của bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị thải sắt bằng DFP

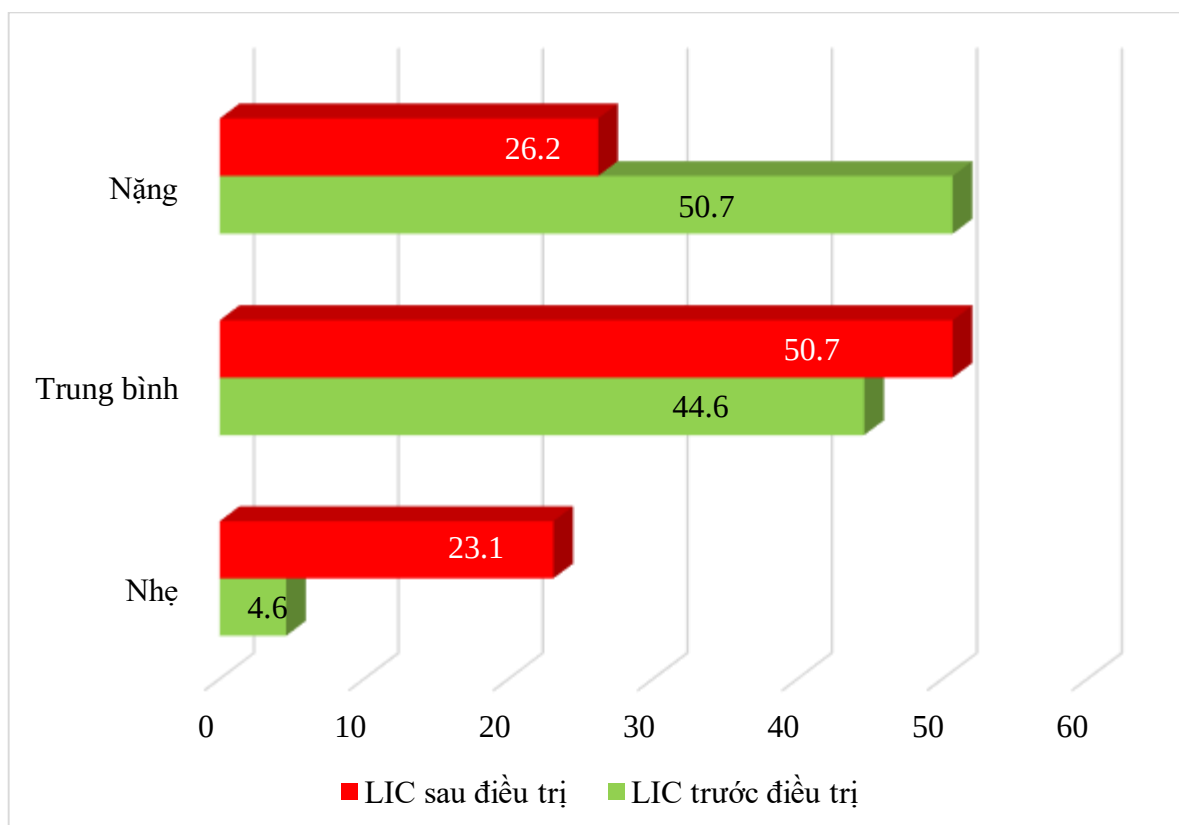
	Bắt đầu	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	p
LIC (mg/g gan khô)	15,7 ± 5,8	13,4 ± 4,7	11,2 ± 5,03	<0,02
Giảm LIC (mg/g gan khô)		1,72 ± 2,49	2,58 ± 2,45	
Giảm LIC trung bình (mg/g gan khô)	4,76 ± 5,01			

Nhận xét: Có sự giảm dần nồng độ sắt trong gan qua các thời điểm đánh giá 6 tháng và 12 tháng sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,02$.

Bảng 3.17: Thay đổi nồng độ LIC trước và sau điều trị thải sắt DFP

LIC (mg/g gan khô)	Bắt đầu điều trị	Kết thúc điều trị	Giảm LIC	p
≤ 15	10,4 ± 2,83	7,9 ± 2,40	2,4 ± 2,94	< 0,02
> 15	20,87 ± 4,09	14,4 ± 4,20	6,4 ± 4,84	< 0,01
Chung	15,7 ± 5,8	11,2 ± 5,03	4,76 ± 5,01	< 0,02

Nhận xét: Đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP sau 1 năm theo dõi điều trị cho thấy có sự giảm nồng độ LIC của bệnh nhân thalassemia, so với thời điểm bắt đầu điều trị nồng độ LIC của bệnh nhân giảm trung bình 4,7 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,02$. Bệnh nhân có LIC ban đầu >15 mg/g gan khô có sự giảm LIC sau điều trị nhiều hơn so với nhóm có LIC ban đầu ≤ 15 mg/g gan khô, tương ứng với giảm trung bình 6,4 và 2,4 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $0,02$.



Biểu đồ 3.9: Thay đổi mức độ nhiễm sắt trong gan trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP

Nhận xét: Quan sát thấy có sự cải thiện mức độ nhiễm sắt dựa vào LIC của bệnh nhân trong nghiên cứu trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, đặc biệt tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt gan mức độ nặng giảm từ 50,7% xuống 26,2%.

Bảng 3.18: Thay đổi SF theo mức độ LIC

SF LIC mg/g	Bắt đầu (ng/ml)	Kết thúc (ng/ml)	Giảm SF (ng/ml)	p
≤ 15	$1339 \pm 772,9$	$957 \pm 537,7$	$382 \pm 481,2$	$< 0,01$
> 15	$2486 \pm 1105,4$	$2202 \pm 1072,4$	$284 \pm 732,8$	$< 0,01$

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi SF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có LIC ban đầu ≤ 15 và > 15 mg/g gan khô thấy có sự giảm SF ở cả 2 nhóm, với số liệu trung bình giảm tương ứng là 382 và 284 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.19: Thay đổi T2* tim theo mức độ LIC

T2* tim LIC mg/g	Bắt đầu (ms)	Kết thúc (ms)	Tăng T2* tim (ms)	p
≤ 15	$28,2 \pm 5,81$	$36,6 \pm 6,77$	$8,3 \pm 6,72$	$< 0,01$
> 15	$24,7 \pm 8,76$	$32,7 \pm 14,71$	$7,9 \pm 9,89$	$< 0,01$

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi T2* tim trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có LIC ban đầu ≤ 15 và > 15 mg/g gan khô, thấy có sự tăng T2* ở cả 2 nhóm, với số liệu tăng trung bình tương ứng là 8,3 và 7,9 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3.3.5. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở tim

Bảng 3.20: Hiệu quả giảm nhiễm sắt trong tim của bệnh nhân nghiên cứu sau điều trị thải sắt bằng DFP

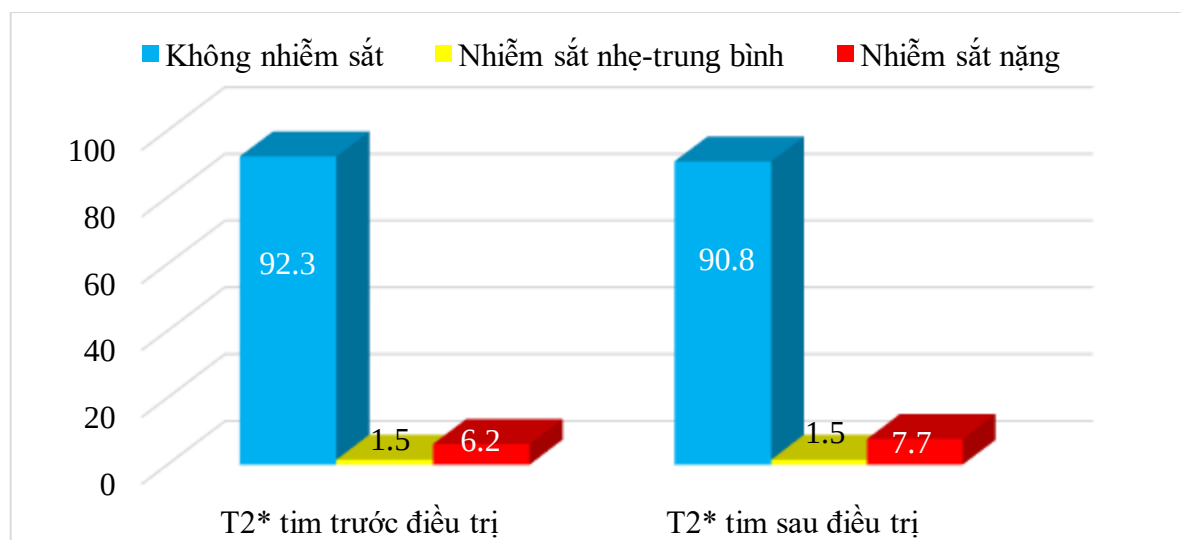
	Bắt đầu	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng	p
MRI T2* tim (ms)	$26,2 \pm 10,3$	$30,4 \pm 14,5$	$34,6 \pm 11,5$	$< 0,01$
Tăng MRI T2* tim (ms)		$5,88 \pm 7,12$	$4,73 \pm 6,75$	
Tăng MRI T2* tim trung bình (ms)	$8,08 \pm 10,87$			

Nhận xét: Có sự gia tăng thời gian thời gian MRI T2* tim qua các thời điểm đánh giá 6 tháng và 12 tháng sau điều trị DFP, đồng nghĩa với việc giảm nhiễm sắt trong tim. Khác biệt trị số trung bình MRI T2* tim giữa các thời điểm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.21: Thay đổi T2* tim trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP

T2* tim (ms)	Bắt đầu điều trị (ms)	Kết thúc điều trị (ms)	Tăng T2* tim (ms)	p
> 20	28,1 ± 5,15	37,1 ± 8,2	8,9 ± 8,27	< 0,01
≤ 20	6,7 ± 2,41	5,4 ± 1,22	-1,3 ± 2,03	< 0,01
Chung	26,2 ± 10,30	34,6 ± 11,5	8,08 ± 10,87	< 0,01

Nhận xét: Sau 1 năm theo dõi điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, có sự thời gian MRI T2* tim của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu, so với thời điểm bắt đầu điều trị thời gian T2* tim của bệnh nhân tăng trung bình 8,1 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Bệnh nhân có T2* ban đầu >20 ms có sự tăng sau điều trị còn nhóm có T2* ≤ 20 ms có giảm thời gian T2* so với ban đầu, tương ứng với 8,9 và -1,3 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Biểu đồ 3.10: Thay đổi mức độ nhiễm sắt tim trước và sau điều trị thải sắt

Nhận xét: Biểu đồ 3.10 cho thấy sau 1 năm theo dõi điều trị thải sắt đường uống bằng DFP tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt tại tim mức nhẹ và trung bình không thay đổi, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt nặng tại tim tăng lên sau điều trị, tăng từ 6,2% (4 bệnh nhân) lên 7,7% (5 bệnh nhân).

Bảng 3.22: Thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP

	Bắt đầu điều trị	Kết thúc điều trị	Tăng LVEF	p
LVEF (%)	64,8 ± 3,38	66,2 ± 3,82	1,7 ± 3,20	> 0,05

Nhận xét: Sau 1 năm theo dõi điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, có sự tăng phân suất tổng máu thất trái - LVEF của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu, so với thời điểm bắt đầu điều trị LVEF của bệnh nhân tăng trung bình 1,7%, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.23: Thay đổi LVEF theo T2* trước và sau điều trị thải sắt

LVEF T2* tim (ms)	Bắt đầu (%)	Kết thúc (%)	Tăng LVEF (%)	p
> 20	65,6 ± 3,25	66,2 ± 3,75	3,0 ± 3,26	> 0,05
≤ 20	62,6 ± 4,60	66,6 ± 5,12	1,5 ± 4,79	> 0,05

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP theo tình trạng nhiễm sắt ở tim, ta thấy ở nhóm T2* ban đầu >20 ms có sự tăng LVEF sau điều trị nhiều hơn ở nhóm có T2* ban đầu ≤ 20 ms, tương ứng với tăng trung bình 3,0% và 1,5%, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.24: Thay đổi SF theo mức độ nhiễm sắt tim

SF T2* tim (ms)	Bắt đầu (ng/ml)	Kết thúc (ng/ml)	Giảm SF (ng/ml)	p
> 20	1764 ± 971,5	1426 ± 862,1	338 ± 569,7	< 0,01
≤ 20	3810 ± 998,3	3542 ± 1268,4	267 ± 855,5	< 0,02

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi SF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có T2* tim ban đầu $> 20\text{ms}$ và $\leq 20\text{ ms}$ thấy có sự giảm SF ở cả 2 nhóm, với số liệu trung bình giảm tương ứng là 338 và 267ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $0,02$.

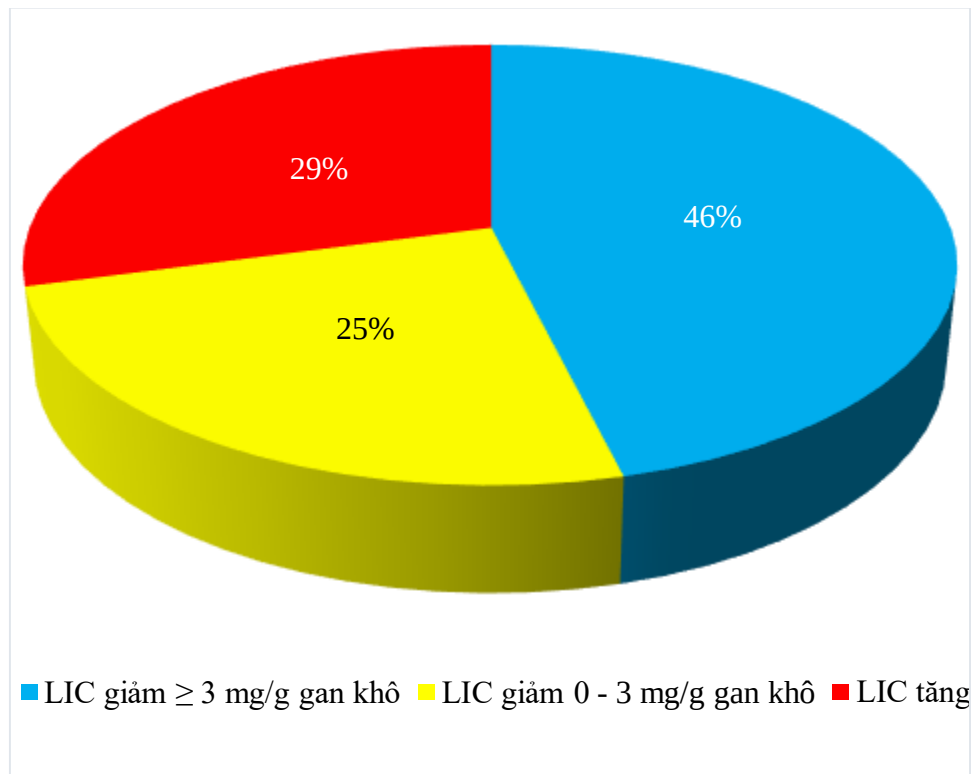
Bảng 3.25: Thay đổi LIC theo mức độ nhiễm sắt tim

LIC T2* tim (ms)	Bắt đầu (mg/g gan khô)	Kết thúc (mg/g gan khô)	Giảm LIC (mg/g gan khô)	p
> 20	$15,3 \pm 6,31$	$10,6 \pm 4,32$	$4,6 \pm 4,49$	0,026
≤ 20	$21,2 \pm 4,06$	$18,1 \pm 3,70$	$2,8 \pm 5,61$	0,07

Nhận xét: Đánh giá sự thay đổi LIC trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có T2* tim ban đầu $> 20\text{ms}$ và $\leq 20\text{ ms}$ thấy có sự giảm LIC ở cả 2 nhóm, với số liệu giảm tương ứng là 4,6 và 2,8 mg/g gan khô, tuy nhiên khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$ ở nhóm có T2* tim ban đầu $> 20\text{ms}$, còn nhóm có T2* tim ban đầu $\leq 20\text{ ms}$ không thấy có sự khác biệt nồng độ LIC trước và sau điều trị thải sắt, với $p = 0,07$.

3.3.6. Đặc điểm của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng deferipron

Theo hướng dẫn của Liên đoàn thalassemia quốc tế, ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim đều có thể được dùng là chỉ số theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt. Do chỉ số ferritin huyết thanh có thể không phản ánh chính xác tình trạng nhiễm sắt nếu bệnh nhân có kèm theo các bệnh lý khác, T2* tim chỉ thay đổi ở bệnh nhân có nhiễm sắt rất nặng, do đó nồng độ sắt trong gan - LIC là chỉ số có ý nghĩa nhất để đánh giá, theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia [3]. Chúng tôi đánh giá đáp ứng với điều trị thải sắt của bệnh nhân trong nghiên cứu căn cứ vào sự thay đổi nồng độ sắt trong gan ở thời điểm trước điều trị và sau điều trị thải sắt 1 năm bằng DFP dựa theo tiêu chuẩn của tác giả Ali Taher trong nghiên cứu ESCALATOR [78].



Biểu đồ 3.11: Thay đổi LIC sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP

Nhận xét: Đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt theo LIC của 65 bệnh nhân được điều trị thải sắt bằng DFP thấy bệnh nhân giảm LIC ≥ 3 mg/g gan khô chiếm tỷ lệ cao nhất là 46%, tuy nhiên cũng có tới 29% bệnh nhân không có đáp ứng với điều trị - có LIC tăng sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP.

Do nghiên cứu theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP của bệnh nhân trong thời gian ngắn (1 năm), với những bệnh nhân có tình trạng nhiễm sắt nặng, tải lượng sắt từ truyền máu cao thì việc duy trì LIC không tăng sau 1 năm điều trị truyền máu và thải sắt cũng có thể xem là điều trị có hiệu quả, vì vậy chúng tôi chia bệnh nhân trong nghiên cứu thành 2 nhóm: nhóm có đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP (có giảm LIC sau 1 năm điều trị - chiếm 71%), và nhóm không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP (LIC tăng sau 1 năm điều trị - chiếm 29%) để đánh giá sơ bộ các đặc điểm của 2 nhóm này.

Bảng 3.26: Đặc điểm chung của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP

Chỉ số	Có đáp ứng (n=46)	Không đáp ứng (n=19)	P
Giới nam (n)	23	12	> 0,05
Tuổi trung bình (năm)	8,2 ± 3,09	7,0 ± 3,12	> 0,05
Tuổi khởi phát thiếu máu (năm)	1,9 ± 1,42	1,4 ± 1,21	> 0,05
Tuổi bắt đầu truyền máu (năm)	1,9 ± 1,51	1,5 ± 1,34	> 0,05
Khoảng thời gian điều trị truyền máu (năm)	6,0 ± 3,05	5,7 ± 3,04	> 0,05
Nồng độ Hb trung bình trước truyền máu (g/l)	66,7 ± 6,76	65,3 ± 9,55	> 0,05
Tiền sử nhiễm virus viêm gan C (n)	34	16	> 0,05
Tiền sử đã cắt lách (n)	17	9	> 0,05
Nồng độ ferritin huyết thanh trung bình (ng/ml) - ban đầu	1824±1017,3	2042±1225,5	> 0,05
Nồng độ sắt trong gan trung bình - LIC (mg/g gan khô) - ban đầu	17,3 ± 6,42	13,7 ± 5,63	0,021
Thời gian MRI T2* tim trung bình (ms) - ban đầu	27,0 ± 6,34	25,8 ± 8,98	> 0,05
Phân suất tổng máu thất trái trung bình - LVEF ban đầu	65,0 ± 3,54	63,1 ± 2,35	> 0,05
Tải lượng sắt từ truyền máu trung bình (mg/kg/ngày)	0,42 ± 0,210	0,58 ± 0,285	0,013
Liều DFP trung bình (mg/kg/ngày)	70,0 ± 7,51	72,5 ± 8,82	> 0,05

Nhận xét: So sánh một số đặc điểm của 2 nhóm bệnh nhân có đáp ứng (n=46) và không đáp ứng (n=19) với điều trị thải sắt đường uống bằng DFP thấy:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về các đặc điểm như: giới tính, tuổi trung bình, tuổi khởi phát thiếu máu, tuổi bắt đầu truyền máu, khoảng thời gian điều trị truyền máu, nồng độ Hb trung bình trước truyền máu, tiền sử nhiễm virus viêm gan C, tiền sử cắt lách, nồng độ ferritin huyết thanh trung bình ban đầu, thời gian MRI T2* tim trung bình ban đầu, phân suất tổng máu thất trái trung bình ban đầu và liều DFP trung bình.
- Nồng độ sắt trong gan trung bình - LIC ban đầu ở nhóm có đáp ứng với điều trị cao hơn ở nhóm không đáp ứng điều trị, tương ứng là 17,3 và 13,7 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,021$
- Tải lượng sắt từ truyền máu trung bình (mg/kg/ngày) ở nhóm có đáp ứng với điều trị thấp hơn ở nhóm không đáp ứng điều trị, tương ứng là 0,42 và 0,58 mg/kg/ngày, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,013$

Bảng 3.27: Thay đổi SF của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP

Nhóm \ SF	Bắt đầu (ng/ml)	Kết thúc (ng/ml)	Giảm SF (ng/ml)	p
Có đáp ứng	1824 ± 1017,2	1470 ± 859,5	495 ± 606,2	< 0,01
Không đáp ứng	2042 ± 1225,1	2137 ± 1252,9	-145 ± 747,6	0,028

Nhận xét: So sánh sự thay đổi SF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng thấy có sự giảm SF ở nhóm có đáp ứng điều trị và tăng SF ở nhóm không đáp ứng điều trị, với số liệu thay đổi trung bình tương ứng là 495 ng/ml và -145ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p = 0,028$.

Bảng 3.28: Thay đổi LIC của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP

LIC Nhóm	Bắt đầu (mg/g gan khô)	Kết thúc (mg/g gan khô)	Giảm LIC (mg/g gan khô)	p
Có đáp ứng	16,5 ± 6,12	11,1 ± 4,65	5,4 ± 3,82	< 0,01
Không đáp ứng	13,7 ± 5,68	15,7 ± 5,46	-2,3 ± 2,21	0,019

Nhận xét: So sánh sự thay đổi LIC trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng thấy có sự giảm LIC ở nhóm đáp ứng sau 1 năm điều trị LIC giảm trung bình 5,4 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; và sự tăng LIC ở nhóm không đáp ứng sau 1 năm điều trị LIC tăng trung bình 2,3 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,019$

Bảng 3.29: Thay đổi T2* tim của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP

T2* tim Nhóm	Bắt đầu điều trị (ms)	Kết thúc điều trị (ms)	Tăng T2*tim (ms)	p
Có đáp ứng	27,0 ± 6,34	35,1 ± 11,46	8,6 ± 7,56	< 0,01
Không đáp ứng	25,8 ± 8,98	24,2 ± 12,68	-1,1 ± 5,36	0,057

Nhận xét: So sánh sự thay đổi T2* tim trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng, thấy có sự tăng T2* tim ở nhóm có đáp ứng tăng trung bình 8,6 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; và giảm T2* tim ở nhóm không đáp ứng điều trị với số liệu giảm trung bình 1,1 ms, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,057$.

Bảng 3.30: Thay đổi LVEF của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP

Nhóm \ LVEF	Bắt đầu (%)	Kết thúc (%)	Tăng LVEF (%)	p
Có đáp ứng	65,0 ± 3,54	66,4 ± 3,91	1,9 ± 3,57	> 0,05
Không đáp ứng	63,1 ± 2,35	64,4 ± 2,67	-1,2 ± 2,49	> 0,05

Nhận xét: So sánh sự thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng với điều trị, ta thấy ở nhóm có đáp ứng có sự tăng LVEF sau điều trị và có giảm LVEF ở nhóm không đáp ứng, số liệu thay đổi tương ứng là tăng 1,9% và giảm 1,2 %, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.7. Các tác dụng phụ bất lợi của deferipron ở bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.31. Tỷ lệ gặp các tác dụng phụ thường gặp do DFP ở bệnh nhân nghiên cứu

Tác dụng phụ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ mắc (%)
Giảm bạch cầu hạt	3	4,6
Tăng men gan	8	12,3
Đau khớp	7	10,8
Rối loạn tiêu hóa	8	12,3
Chung	13	20

Nhận xét: Khi sử dụng thuốc thải sắt đường uống DFP bệnh nhân trong nghiên cứu gặp các tác dụng phụ như tăng men gan, rối loạn tiêu hóa, đau khớp, các tác dụng phụ này thường nhẹ, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 3/65 (chiếm 4,6 %) bệnh nhân có tình trạng giảm bạch cầu hạt sau thời gian điều trị DFP, có 8/65 bệnh nhân (chiếm 12,3%) có biểu hiện tăng men gan so với trước điều trị (tăng ALT gấp < 5 lần giá trị bình thường), biểu hiện rối loạn tiêu hóa (đau bụng, đi buồn nôn) gặp ở 8/65 bệnh nhân

(chiếm 12,3%), biểu hiện đau mỗi xương khớp gặp ở 7/65 bệnh nhân chiếm 10,8%. Có 52 (chiếm 80%) bệnh nhân trong nghiên cứu không mắc tác dụng phụ nào của thuốc.

Bảng 3.32. Phân tích một số đặc điểm của những bệnh nhân phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc DFP

STT	Giới	Tuổi	Trọng lượng	Chẩn đoán	Tác dụng phụ	Liều DFP (mg/kg/ngày)	Thời gian sử dụng DFP
1	Nam	7	20	E/ β -thal	Giảm bạch cầu hạt	75	6 tháng
2	Nam	5	14	β -thal	Giảm bạch cầu hạt	66,6	12 tháng
3	Nữ	5	15	β -thal	Giảm bạch cầu hạt	76,9	9 tháng

Nhận xét: Phân tích đặc điểm của những bệnh nhân phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc thải sắt đường uống DFP thấy 3 bệnh nhân đều có tình trạng giảm bạch cầu hạt sau thời gian điều trị DFP từ 6 -12 tháng, với liều DFP trung bình từ 66,6 - 76,9 mg/kg/ngày, có tới 2/3 bệnh nhân dưới 6 tuổi.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Thalassemia là một hội chứng bệnh hemoglobin di truyền liên quan tới các đột biến gen tổng hợp chuỗi globin nằm trên nhiễm sắc số 11 và 16. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ mắc ở trẻ nam 57,8% nhiều hơn nữ là 42,2%, số liệu tương tự ở các nghiên cứu khác. Thalassemia là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường nên không liên quan đến giới tính, tuy nhiên có thể do chúng tôi chỉ thu thập số liệu trên các bệnh nhi có khả năng phối hợp chụp MRI T2* nên tỷ lệ bệnh nhân nam nhiều hơn nữ.

Bệnh có nhiều mức độ biểu hiện nặng nhẹ khác nhau tùy theo kiểu đột biến và sự phối hợp giữa các đột biến của gen tổng hợp chuỗi globin. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhi mắc thể phối hợp beta thalassemia với huyết sắc tố E (HbE/ β -thal) chiếm tỷ lệ cao nhất là 49,5%, β -thal chiếm 41,3% và bệnh HbH chiếm 9,2%. Kết quả này tương tự như các báo cáo của WHO cho thấy thể bệnh HbE/ β -thal là hay gặp nhất ở vùng Đông Nam Á [1]. Theo số liệu của Nguyễn Công Khanh và cộng sự - 1993, tỷ lệ bệnh nhân HbE/ β -thal chiếm khoảng 2/3 số bệnh nhân thalassemia, gần 1/3 mắc β -thal thể nặng [10]. Số liệu của Phạm Thị Thuận và cộng sự - 2010, tỷ lệ bệnh nhân HbE/ β -thal cao nhất - 56,7 %, tiếp đến là β -thal chiếm 29,6 %, tỷ lệ bệnh nhân HbH là 14,7% [81].

Bệnh nhi thalassemia phụ thuộc truyền máu thường biểu hiện bệnh sớm trước 2 tuổi, với mức độ thiếu máu nặng và phụ thuộc vào truyền máu suốt đời, nhóm bệnh này thường gặp trong thể bệnh β - thal đồng hợp tử, HbE/ β - thal thể nặng, bệnh HbH. Bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi là những

bệnh nhân phụ thuộc truyền máu nên có tuổi khởi phát bệnh và tuổi bắt đầu được truyền máu từ khá sớm, với độ tuổi trung bình là 1,7 tuổi.

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân cần phải thực hiện xét nghiệm chụp cộng hưởng từ T2* để đánh giá nhiễm sắt trong gan và tim nên chỉ thực hiện trên những bệnh nhân có thể hợp tác tốt, nên bệnh nhân ít nhất phải trên 4 tuổi. Điều này làm cho tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu cao - 7,3 tuổi.

Tùy theo thể bệnh khác nhau mà mức độ thiếu máu cũng như độ tuổi biểu hiện bệnh của các bệnh nhi cũng khác nhau. Bảng 3.1 cho thấy các bệnh nhi trong nghiên cứu có nồng độ Hb trung bình trước truyền máu thấp là 66,3g/l. Nồng độ Hb này thấp cho thấy bệnh nhân nghiên cứu không được truyền máu đúng theo khuyến cáo của TIF (90 - 105 g/l) [3].

Các bệnh nhân có khoảng thời gian điều trị truyền máu tính tới thời điểm nghiên cứu dài, trung bình là 6,8 năm. Do đó, tất cả các bệnh nhân này đều có chỉ định dùng thuốc điều trị thải sắt. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 68,8% bệnh nhân được điều trị thải sắt trước đó. Các bệnh nhân được điều trị thải sắt với cả 3 loại chế phẩm thuốc thải sắt DFO, DFP và DFX với tỷ lệ tương ứng là 11,9 %, 38,5% và 18,3% (trong đó chủ yếu là thải sắt với DFP - 38,5 %). Bộ y tế (2014) [74] và bệnh viện Nhi trung ương đã có hướng dẫn và phác đồ điều trị thải sắt cho bệnh nhi thalassemia (2015), tuy nhiên tại thời điểm nghiên cứu do chưa có quy trình chuyên môn thống nhất trong điều trị thải sắt cho những bệnh nhi này, mỗi lần tái khám, bệnh nhân được thăm khám bởi 1 bác sĩ khác nhau và có thể chỉ định khác nhau, điều này dẫn tới việc thu thập dữ liệu về điều trị thải sắt cho bệnh nhi thalassemia gặp nhiều khó khăn.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi nhiễm virus viêm gan C khá cao là 68,8%, chỉ có 0,9% bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B điều này

là do các bệnh nhi đã được tiêm phòng vaccin phòng viêm gan B trong chương trình tiêm chủng mở rộng, đồng thời, tại Việt Nam việc sàng lọc HCV trong truyền máu là bắt buộc từ năm 2014, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được truyền máu định kỳ từ thời điểm trước khi có quy định này, do đó tỷ lệ nhiễm HCV khá cao. Số liệu về tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B và virus viêm gan C trên bệnh nhân thalassemia rất khác nhau giữa các nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiễm sắt và HCV được xem là các yếu tố độc lập, khi đồng nhiễm trên bệnh nhân thalassemia sẽ có tác dụng hiệp đồng dẫn đến mô gan hóa sợi và xơ gan, với tác động tăng cấp số nhân [82]. Do đó, những bệnh nhân thalassemia không thải sắt tốt sẽ tăng nguy cơ diễn tiến đến xơ gan. Tổng hợp của tổ chức y tế thế giới cho thấy có từ 0,3% đến 5,7% bệnh nhân thalassemia có nhiễm virus viêm gan B; có 12 - 85% bệnh nhân thalassemia có anti - HCV dương tính [83],[84].

4.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân trong nghiên cứu

4.2.1. Một số biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

Gan to là biểu hiện lâm sàng quan trọng của bệnh thalassemia. Biểu hiện gan to được nhiều tác giả cho là biểu hiện lâm sàng quan trọng nhất của tình trạng nhiễm sắt, bệnh nhân thalassemia luôn có tình trạng nhiễm sắt do quá trình tan máu, truyền máu và tình trạng tăng hấp thu sắt. Ngoài ra tình trạng tăng tạo máu ngoài tủy của các bệnh nhân này cũng khiến cho gan to ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 87,1% bệnh nhân có biểu hiện gan to. Biểu hiện này cũng được đề cập đến trong nghiên cứu của một số tác giả trong nước: theo Nguyễn Công Khanh - 1993, có tới 88% bệnh nhân HbE/ β -thal có biểu hiện gan to [10]; theo số liệu của Dương Bá Trực - 1996, có 69,6% bệnh nhân có biểu hiện gan to [85]; theo số liệu của Bùi Văn Viên, có 79,2% bệnh nhân HbE/ β -thal có biểu hiện này [86]. Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như số liệu của các tác giả trên.

Tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân trên lâm sàng có thể đánh giá sơ bộ qua biểu hiện da xạm. Số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 81,6% bệnh nhân có biểu hiện xạm da. Biểu hiện này được một số tác giả trong nước đề cập đến: theo số liệu trong nghiên cứu của Nguyễn Công Khanh và cộng sự - 1993, tỷ lệ bệnh nhân thalassemia có biểu hiện xạm da với thể bệnh β -thal thể nặng và HbE/ β -thal tương ứng là 34% và 64% [10]. Theo số liệu trong nghiên cứu của Bùi Văn Viên - 1999 [86]; theo Koushik - 2018, tỷ lệ bệnh nhân β -thal thể nặng có biểu hiện xạm da là 53,6%, xạm da là biểu hiện của nhiễm sắt nặng [87]. Trên bệnh nhân thalassemia có sự kết hợp đồng thời của tình trạng thiếu máu tan máu mạn tính và nhiễm sắt tạo nên màu da vàng xạm điển hình.

Tổn thương xương là một biến chứng rất phổ biến ở bệnh nhân thalassemia, làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh, nguyên nhân chủ yếu của biểu hiện này là do tình trạng thiếu máu nặng mạn tính làm tăng tạo máu dẫn đến mỏng vỏ xương, biến dạng xương. Đồng thời, tình trạng nhiễm sắt cũng làm giảm tạo cốt bào; các tuyến nội tiết bị tổn thương dẫn tới các hormon tác động đến hệ xương bị suy giảm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có 83,5% bệnh nhân có biểu hiện biến dạng xương, tỷ lệ này phản ánh tình trạng chung của các bệnh nhân không được điều trị truyền máu đầy đủ, đồng thời không được điều trị thải sắt hoặc điều trị thải sắt không hiệu quả. Biểu hiện này cũng được một số tác giả trong và ngoài nước đề cập đến trong nghiên cứu: theo số liệu của Dương Bá Trục - 1996, nghiên cứu trên 46 bệnh nhân HbH thì có 60,8% bệnh nhân có biểu hiện biến dạng xương mặt [85]. Theo McDonaugh - 1993, tất cả các bệnh nhân β -thal thể nặng không được truyền máu đầy đủ đều có biến dạng xương [88].

Trong bệnh thalassemia hồng cầu của bệnh nhân mất tính đàn hồi, có hạt bám ở màng và tua trong nguyên sinh chất, khả năng đàn hồi của màng hồng

cầu giảm nặng, hậu quả là những hồng cầu này dễ bị lách giữ lại và phân huỷ. Mặt khác sự biến đổi ở màng hồng cầu làm bộc lộ các trình diện kháng nguyên trên bề mặt màng hồng cầu thúc đẩy việc gắn bổ thể và tự kháng thể lên màng hồng cầu. Hai quá trình này làm cho hồng cầu bị giữ lại và thực bào ở lách nhiều hơn. Ngoài ra, khi có biểu hiện tan máu, hệ thống nội mô đại thực bào ở lách cũng tăng cường hoạt động càng làm cho lách to thêm. Theo số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi, có 42 bệnh nhân đã được cắt lách, chiếm 38,5%, 67 bệnh nhân chưa được cắt lách, chiếm 61,5%. Trong số những bệnh nhân chưa cắt lách, có 51 bệnh nhân chiếm 76,1% có biểu hiện lách to ở các mức độ khác nhau.

Biểu hiện lách to ở bệnh nhân thalassemia cũng được một số tác giả trong nước đề cập đến trong các nghiên cứu: Theo số liệu của Dương Bá Trực - 1996, theo dõi các bệnh nhân HbH thấy 89,1% bệnh nhân có biểu hiện lách to [85]. Theo số liệu của Bùi Văn Viên - 1999, có tới 96,1% bệnh nhân HbE/ β -thal có biểu hiện lách to [86].

4.2.2. Đánh giá mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia

Ở trẻ em mắc thalassemia có chế độ truyền máu đều đặn, và lượng hồng cầu được truyền có xu hướng phù hợp hơn với trọng lượng cơ thể so với người lớn; do đó, việc đánh giá theo dõi nhiễm sắt cho bệnh nhi từ giai đoạn đầu và điều trị thải sắt giúp giảm thiểu các biến chứng của nhiễm sắt trong các mô, cơ quan. Bệnh nhân thalassemia bị nhiễm sắt do lượng sắt cung cấp tăng trong một thời gian kéo dài từ truyền máu, hoặc do tăng hấp thụ sắt qua đường tiêu hóa. Nhiễm sắt là nguyên nhân chính gây nhiều biến chứng tại các tổ chức trong cơ thể làm giảm chất lượng cuộc sống cũng như tuổi thọ của bệnh nhân thalassemia [3]. Chính vì thế, việc đánh giá tình trạng nhiễm sắt trên bệnh nhân thalassemia đã được các nhà khoa học rất quan tâm, Liên đoàn thalassemia quốc tế đã khuyến cáo thực hiện xét nghiệm đánh giá tình trạng

nhiễm sắt và theo dõi trong quá trình điều trị thải sắt là tiêu chí quan trọng trong điều trị bệnh thalassemia [3].

Việc đo lượng sắt trong mô, tổng lượng sắt trong cơ thể và điều chỉnh liều pháp thải sắt thích hợp là rất quan trọng để quản lý bệnh nhân thalassemia. Phương pháp đánh giá nhiễm sắt ngày càng được cải tiến để có thể đánh giá chính xác và cụ thể tình trạng nhiễm sắt từng cơ quan trong cơ thể. Hiện nay, hầu hết các cơ sở điều trị bệnh nhân thalassemia ở Việt Nam sử dụng xét nghiệm ferritin huyết thanh (SF) để đánh giá nhiễm sắt. Tại các nước tiên tiến trên thế giới, bên cạnh xét nghiệm SF, chụp cộng hưởng từ T2* để đo lượng sắt trong gan (LIC) và xác định mức độ nhiễm trong tim đã được áp dụng phổ biến [3],[5],[44].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng đồng thời cả 2 phương pháp để đánh giá tình trạng nhiễm sắt trên bệnh nhân thalassemia, đó là định lượng nồng độ ferritin huyết thanh (SF), đồng thời ứng dụng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ T2* để xác định nồng độ sắt trong gan và xác định mức độ nhiễm sắt trong tim.

4.2.2.1. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo nồng độ ferritin huyết thanh

SF có tương quan với dự trữ sắt của cơ thể, đây là xét nghiệm dễ thực hiện và không tốn kém khi lặp lại nhiều lần, nhưng còn nhiều hạn chế do SF chỉ phản ánh khoảng 1% lượng sắt cơ thể, chỉ số này thay đổi khi cơ thể có viêm nhiễm, bất thường chức năng gan, rối loạn chuyển hóa ... [3].

Trong tế bào, sắt được lưu trữ trong ferritin hoặc hemosiderin. Ferritin đại diện cho dự trữ sắt trong tế bào cơ thể, nhưng nó cũng là một loại protein của giai đoạn viêm cấp tính, nó có thể tăng giả trong một số trường hợp, bao gồm nhiễm trùng, u ác tính và viêm. Ngược lại, một số tình trạng gây giảm SF, bao gồm xuất huyết tiêu hóa nặng, cường giáp, các bệnh gan mãn tính

như viêm gan, suy dinh dưỡng và rối loạn hấp thụ thức ăn vào cơ thể [3],[39]. Do đó, định lượng SF không phải lúc nào cũng dự đoán được sắt cơ thể hoặc các xu hướng sắt cơ thể một cách chính xác. Trong thalassemia thể nặng, sự thay đổi lưu trữ sắt chỉ chiếm 57% sự thay đổi của SF [89]. Như vậy, sự gia tăng đột ngột SF có thể do viêm gan hoặc các bệnh nhiễm trùng khác, chứ không đơn thuần là do tăng nhiễm sắt [90]. Mối liên hệ giữa sắt trong cơ thể và SF không phải lúc nào cũng tuyến tính, đặc biệt là trong trường hợp viêm hoặc tổn thương mô SF có thể tăng giả; và khi cơ thể nhiễm sắt nặng (ví dụ LIC > 30 mg/g gan khô) điều trị thải sắt giúp lượng sắt trong cơ thể giảm đáng kể trước khi SF giảm rõ ràng. Khi SF dưới 3000 ng/ml, SF bị ảnh hưởng chủ yếu bởi sắt dự trữ trong hệ thống đại thực bào, trong khi SF trên 3000 ng/ml được xác định là sắt dạng ferritin “rò rỉ” từ các tế bào gan. Trong NTDT, SF thường cho kết quả thấp hơn mức độ nhiễm sắt thật sự. Do đó mặc dù có sự tương quan giữa SF và sắt ở gan, sự dự đoán mức độ nhiễm sắt cơ thể dựa trên SF có thể không hoàn toàn chính xác [3].

Có một số nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan giữa kiểm soát SF và tiên lượng bệnh ở bệnh nhân TDT: nguy cơ mắc bệnh tim do nhiễm sắt và tử vong ở bệnh nhân thalassemia thấp hơn đáng kể trong ít nhất 2/3 trường hợp khi mức SF được duy trì dưới 2500 ng/ml từ 10 năm trở lên, và duy trì SF thấp hơn 1000 ng/ml có thể đem lại nhiều lợi ích hơn nữa [3],[35],[91].

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy nồng độ ferritin huyết thanh trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 1954 ng/ml, có tới 97,2% bệnh nhân có nhiễm sắt, trong đó chủ yếu ở mức độ trung bình và nặng, có 42,2% nhiễm sắt trung bình, 37,6% nhiễm sắt nặng. Tác giả Taher A và cộng sự năm 2009 nghiên cứu tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân β -thal có SF trung bình là 3356 ng/ml [78]. Tác giả Nguyễn Thị Hồng Hoa nghiên cứu trên 30 bệnh nhân phụ thuộc truyền máu ở độ tuổi trung bình là 10 tuổi, kết quả SF là

2926 ng/ml [92]. Tác giả Nguyễn Thị Thu Hà nghiên cứu trên 83 bệnh nhân thalassemia TDT kết quả SF trung bình là 4229 ng/ml [71]. Nghiên cứu Wahidiyat - 2017, trên 162 bệnh nhân thalassemia thể nặng có độ tuổi trung bình 14 cho thấy SF trung bình là 3793 ng/ml [93]. Kết quả của tác giả trên cao hơn so với số liệu trong nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể là do bệnh nhân của chúng tôi là trẻ em có độ tuổi thấp hơn, trung bình là 7,3 tuổi, nên mức độ nhiễm sắt chưa nặng.

4.2.2.2. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo nồng độ sắt trong gan

Sự lắng đọng sắt ở các cơ quan khác nhau không giống nhau, và chụp cộng hưởng từ T2* vẫn là phương thức tối ưu cho phép đánh giá đồng thời sự nhiễm sắt trong nhiều mô, cơ quan [3]. Việc phát hiện tình trạng nhiễm sắt rất quan trọng do nguy cơ biến chứng từ tình trạng này như bệnh cơ tim nhiễm sắt, xơ gan và tăng nguy cơ phát triển ung thư biểu mô tế bào gan ở những bệnh nhân không được điều trị thải sắt. Do đó, chụp MRI T2* giúp định lượng chính xác mức độ nhiễm sắt trong gan và tim, cho phép dự đoán nguy cơ biến chứng do nhiễm sắt.

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy trong tổng số 109 bệnh nhân nghiên cứu, có tới 99,1% bệnh nhân bị nhiễm sắt gan, trong đó chủ yếu bị nhiễm sắt tại gan mức độ nặng, trung bình lần lượt là 49,6%, 38,5%. Nồng độ LIC trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 14,7 mg/g gan khô. Kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Taher A và cộng sự năm 2009 trên 233 bệnh nhân β -thal có LIC trung bình là 18 mg/g gan khô [78]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà trên 83 bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu có LIC trung bình là 20,97 mg/g gan khô [71]. Nghiên cứu Wahidiyat - 2017, trên 162 bệnh nhân thalassemia thể nặng cho thấy LIC trung bình là 15,5 mg/g gan khô.

Tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt nặng ở gan là 49,6% (bảng 3.3) cao hơn tỷ lệ nhiễm sắt nặng theo SF là 37,6% (biểu đồ 3.2). Nguyên nhân của sự khác biệt này là do: Hầu hết ferritin có trong tế bào gan, lách, và tủy xương; và chỉ một lượng nhỏ được tìm thấy trong máu được định lượng là SF. Mặc dù tình trạng nhiễm sắt có thể gặp ở nhiều cơ quan, nhưng gan là cơ quan dự trữ sắt chính, cơ quan đầu tiên biểu hiện tình trạng thừa sắt và là cơ quan duy nhất cho thấy mối quan hệ tuyến tính với tổng lượng sắt trong cơ thể, nên khi cơ thể có tình trạng dư thừa sắt thì lượng sắt này sẽ nhanh chóng được tích lũy tại gan (95% trong tế bào gan), do đó LIC là chỉ số phản ứng đúng nhất tình trạng nhiễm sắt của cơ thể [94].

4.2.2.3. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân theo thời gian T2* tim

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy trong tổng số 109 bệnh nhân nghiên cứu, có 12,8% bệnh nhân bị nhiễm sắt tại tim, trong đó mức độ nặng có 5 bệnh nhân (4,6%), mức độ trung bình có 2 bệnh nhân (1,8%) và mức độ nhẹ có 7 bệnh nhân (6,4%). Thời gian MRI T2* trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 27,6ms. So sánh với một số nghiên cứu khác số liệu của chúng tôi có khác biệt: trong một nghiên cứu cắt ngang của Wood và cộng sự - 2008 [95], bệnh nhân TDT từ 2,5 đến 18 tuổi, biểu hiện T2* tim < 20ms gặp ở 24% và 36% bệnh nhân từ 9,5-15 và 15-18 tuổi. Nghiên cứu đa trung tâm của Casale - 2015 cho thấy chỉ số T2* tim ở nhóm bệnh nhân TDT là 32,8ms và 21,5% bệnh nhân TDT có T2* tim < 20ms [96]; tác giả Nguyễn Thị Thu Hà - 2017 thấy chỉ số T2* tim của bệnh nhân TDT là 24ms, và có tới 42,4% bệnh nhân TDT có T2* tim < 20ms [71].

Mặc dù tim không phải là cơ quan đích đầu tiên, nhưng tình trạng nhiễm sắt ở tim hoặc bệnh cơ tim do nhiễm sắt được coi là nghiêm trọng nhất, trong đó bệnh cơ tim là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh tật và tử vong cho bệnh nhân thalassemia (63,6% đến 71%); những bệnh nhân này thường tử vong do

suy tim xung huyết và rối loạn nhịp tim nhanh dẫn đến đột tử do tim [35]. Tỷ lệ bệnh cơ tim do nhiễm sắt dao động từ 11,4% đến 15,1% ở thalassemia thể nặng [35],[97]; thông thường, tim bắt đầu nhiễm sắt khi cơ thể tích tụ 20 g sắt [98]. Ở giai đoạn đầu, bệnh nhân thường không có triệu chứng, bệnh cơ tim hạn chế thường xảy ra trước bệnh cơ tim giãn, rối loạn chức năng tâm trương thường xảy ra trước khi có rối loạn chức năng tâm thu và suy tim có triệu chứng [99-102]. Chẩn đoán lâm sàng thường chậm trễ do các triệu chứng suy tim thường khởi phát muộn, ở những bệnh nhân không thải sắt được truyền máu thường xuyên, chứng to tim phát triển khi bệnh nhân khoảng 10 tuổi và suy tim khi 16 tuổi. Nói chung, một khi bắt đầu bị suy tim, thời gian sống sót của bệnh nhân thalassemia thường dưới ba tháng ở hơn 50% bệnh nhân nếu không được điều trị suy tim và thải sắt tích cực [103]. Việc phát hiện sớm tình trạng lắng đọng sắt trong cơ tim bằng đo thời gian $T2^*$ tim qua MRI là cấp thiết để ngăn ngừa suy tim vì bệnh nhân thường không có biểu hiện triệu chứng suy tim cho đến cuối quá trình phát triển của bệnh cơ tim do nhiễm sắt. Bệnh cơ tim do nhiễm sắt có thể hồi phục nếu quá trình thải sắt tích cực được bắt đầu sớm [3],[104]. MRI tim $T2^* < 20$ ms có giá trị tiên lượng các biến chứng tim nặng (đặc biệt là suy tim) ở bệnh nhân thalassemia thể nặng: Nguy cơ suy tim trong vòng một năm tăng từ 0,2% ở bệnh nhân có $T2^* = 10$ đến 20 ms, lên 21,4% ở bệnh nhân có $T2^* = 6$ đến 10 ms, và cuối cùng là 47,23% ở bệnh nhân có $T2^* = 0$ đến 6 ms [105-107]. Như vậy, bệnh nhân có chỉ số $T2^*$ tim thấp cần được tăng cường điều trị thải sắt để tránh nguy cơ bị biến chứng tim nặng.

Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của 109 bệnh nhi thalassemia phụ thuộc truyền máu với độ tuổi trung bình là 7,3 tuổi, qua các chỉ số SF, LIC và $T2^*$ tim, thì có đến 49,6% bị quá tải nặng tại gan, 37,6% bệnh nhân có $SF \geq 2500$ ng/ml là, nhưng chỉ có 12,8% bệnh nhân có nhiễm sắt tại tim. Kết quả nghiên

cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả trong nước: tác giả Nguyễn Thị Hồng Hoa năm 2015 nghiên cứu trên 30 bệnh nhân TDT có độ tuổi trung bình là 10 tuổi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm sắt tại tim là 17,3%, quá tải nặng tại gan là 75,9% [92], tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 nghiên cứu trên 83 bệnh nhân TDT có độ tuổi trung bình 13,8 tuổi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm sắt tại tim là 42,2%, quá tải nặng tại gan là 88% [71].

Tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm sắt tại tim nói chung, cũng như tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt mức độ nặng ở tim thấp hơn rất nhiều so với tỷ lệ bệnh nhân có nhiễm sắt tại gan và SF cao. Điều này được lý giải là do tế bào tim không có chức năng dự trữ sắt, còn tế bào gan có chức năng dự trữ sắt dưới dạng ferritin. Transferrin là chất vận chuyển sắt chủ yếu của cơ thể, chỉ khi lượng sắt trong huyết thanh đã bão hòa hết các vị trí gắn của Tf, lúc đó ion sắt sẽ gắn không đặc hiệu với các protein khác trong huyết thanh như albumin..., để được vận chuyển đến các tế bào tổ chức. Sắt được đưa vào trong tế bào thông qua các transferrin receptor (TfR), có 2 loại là TfR1 (transferrin receptor 1) và TfR2 (transferrin receptor 2). TfR1 tiếp nhận và vận chuyển sắt vào trong tế bào khi chất vận chuyển sắt là transferrin. TfR2 tiếp nhận và vận chuyển sắt vào trong tế bào khi chất vận chuyển sắt không phải là transferrin. Tế bào gan có cả hai loại TfR1 và TfR2. Tế bào tim và tế bào tuyến nội tiết tiếp chỉ có TfR2, do đó khi có tình trạng quá tải sắt trong cơ thể gan sẽ là cơ quan đầu tiên bị nhiễm sắt, sau đó mới đến các cơ quan khác như tim và các tuyến nội tiết [108],[109].

4.2.3. Biểu hiện tổn thương tim của bệnh nhân thalassemia trong nghiên cứu

Đánh giá biểu hiện suy giảm co bóp cơ tim dựa vào phân suất tống máu thất trái LVEF - bảng 3.5 cho thấy 100% bệnh nhân chưa có biểu hiện giảm sức co bóp cơ tim. Như vậy nếu chỉ dùng LVEF để tầm soát tình trạng nhiễm sắt cơ tim của bệnh nhân thalassemia sẽ bỏ sót những trường hợp nhiễm sắt

tim, đặc biệt những trường hợp nhiễm sắt tim nặng (trong nghiên cứu gặp 4,6% bệnh nhân). Khi cơ thể bị nhiễm sắt, ban đầu sắt được cô lập một cách an toàn trong các ngăn nội bào nên chức năng của các cơ quan đích được duy trì. Sự lắng đọng sắt này ở tim xảy ra bắt đầu ở ngoại tâm mạc sau đó đến cơ tim và cuối cùng là nội tâm mạc. Điều này giúp giải thích vì sao chức năng tâm thu được bảo tồn khi tim bị nhiễm sắt trong giai đoạn đầu. Như vậy biểu hiện suy giảm chức năng tâm thu thất là biểu hiện muộn của nhiễm sắt tim [98],[103].

Tỷ lệ bệnh nhân thalassemia nhiễm sắt có bị rối loạn nhịp tim thể hiện ở bảng 3.6, việc làm điện tâm đồ giúp phát hiện 13,5% bệnh nhân có biểu hiện rối loạn nhịp tim. Nghiên cứu của Neha - 2016 trên 60 trẻ bị thalassemia thể nặng cho thấy có tới 51,6% bệnh nhân có các biểu hiện bất thường trên điện tâm đồ [110]. Một số nghiên cứu trên bệnh nhân thalassemia thể nặng cho thấy: rối loạn nhịp tim xảy ra ở 19% bệnh nhân có $T2^* < 6$ ms, 18% khi $T2^* = 6$ đến 10 ms và 4% khi $T2^* > 10$ ms [105-107]. Rối loạn nhịp tim thay đổi theo giai đoạn bệnh và dường như có liên quan đến rối loạn dẫn truyền, phát hiện rối loạn nhịp tim trong giai đoạn đầu thường là tình cờ, bao gồm nhịp tim chậm, thay đổi ST, block nhĩ thất độ một và bằng chứng phì đại thất trái. Ở giai đoạn muộn, thường xuyên có các cơn nhịp nhanh trên thất trong thời gian ngắn, cuồng và rung nhĩ, nhịp nhanh thất và block nhĩ thất cấp độ hai hoặc hoàn toàn [45],[103]. Như vậy, rối loạn nhịp tim do nhiễm sắt cơ tim ở bệnh nhân thalassemia có thể bắt đầu từ sớm, hầu hết các bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng nhưng có thể có biểu hiện trên điện tâm đồ, do đó nên thường xuyên theo dõi điện tâm đồ để phát hiện sớm và điều trị kịp thời những biến cố tim mạch góp phần nâng cao hiệu quả điều trị thải sắt và cải thiện chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân này.

4.2.4. Đánh giá mức độ nhiễm sắt theo thể bệnh của bệnh nhân thalassemia

Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy - bệnh nhân β -thal có biểu hiện nhiễm sắt nặng nhất thông qua các chỉ số SF, LIC so với 2 thể bệnh còn lại và biểu hiện nhiễm sắt tim của bệnh nhân mắc các thể bệnh thalassemia khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này được giải thích do trong nhóm bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu thì bệnh nhân mắc β - thal đồng hợp tử thường có biểu hiện lâm sàng nặng nhất, nhu cầu truyền máu của những bệnh nhân này thường cao hơn những nhóm còn lại, hậu quả là gây ra tình trạng nhiễm sắt trong cơ thể nặng hơn thể hiện qua các chỉ số SF và LIC cao hơn so với 2 thể bệnh còn lại. Khi có tình trạng quá tải sắt trong cơ thể gan sẽ là cơ quan đầu tiên bị nhiễm sắt, sau đó mới đến các cơ quan khác như tim và các tuyến nội tiết, do đó không phát hiện được khác biệt về biểu hiện nhiễm sắt tim trong giai đoạn đầu ở bệnh nhân mắc các thể bệnh thalassemia khác nhau [3],[108],[109].

4.2.5. Mối tương quan giữa các chỉ số ferritin huyết thanh, LIC, T2* tim và LVEF

Khi đánh giá mối tương quan giữa chỉ số SF và nồng độ sắt trong gan (LIC) (biểu đồ 3.2), số liệu nghiên cứu cho thấy có mối tương quan thuận mức độ cao giữa SF và LIC với $r = 0,583$. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Majd - 2015 nghiên cứu trên 87 bệnh nhân TDT thấy có mối tương quan thuận mức độ mạnh giữa SF và LIC với $r = 0,718$ [111]; nghiên cứu của tác giả Casale - 2015 trên 107 trẻ mắc thalassemia thể nặng thấy SF có tương quan thuận với LIC với $r = 0,668$ [96]; và tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 nghiên cứu trên 434 bệnh nhân TDT và NTDT thấy có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa SF và LIC tương ứng với $r_1 = 0,419$ và $r_2 = 0,325$ [71].

Biểu đồ 3.3 cho thấy có mối tương quan nghịch giữa giá trị ferritin huyết thanh và T2* tim của bệnh nhân trong nghiên cứu ở mức độ trung bình ($r = -0,348$). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác: Azarkeivan - 2013 nghiên cứu trên nhóm 156 bệnh nhân β -thal thể nặng SF có tương quan nghịch với giá trị T2* tim ($r = -0,361$) [112]; nghiên cứu của tác giả Casale - 2015 trên 107 trẻ mắc thalassemia thể nặng thấy SF có tương quan nghịch với giá trị T2* tim ($r = -0,425$) [96]; tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 cũng thấy có mối tương quan nghịch giữa SF và T2* tim ở bệnh nhân thalassemia ($r = -0,36$) [71].

Biểu đồ 3.4 cho thấy chỉ số ferritin huyết thanh và phân suất tống máu thất trái (LVEF) của bệnh nhân trong nghiên cứu không có mối tương quan với nhau. Kết quả này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Casale - 2015 [96] và tác giả Nguyễn Thị Thu Hà – 2017 [71].

Kết quả nghiên cứu cho thấy giữa SF và LIC có mối tương quan thuận mức độ cao, giữa SF và T2* tim có mối tương quan nghịch trung bình. Như vậy, để xác định chính xác lượng sắt có tại các tổ chức như gan, tim chúng ta phải chụp MRI T2* để đo lường, trong trường hợp không thể sử dụng kỹ thuật này chúng ta có thể sử dụng xét nghiệm SF để theo dõi tình trạng nhiễm sắt trong cơ thể, mặc dù không thể đo lường được chính xác được lượng sắt lắng đọng trong tổ chức (gan, tim) ở bệnh nhân thalassemia nhưng có thể dự đoán được xu hướng lắng đọng sắt trong các tổ chức này.

Biểu đồ 3.5 cho thấy có mối tương quan nghịch giữa LIC và T2* tim ở mức độ yếu ($r = -0,229$). Kết quả của chúng tôi có khác biệt với một số tác giả khác: nghiên cứu của tác giả Casale - 2015 thấy LIC có tương quan nghịch với T2* tim ($r = -0,436$) [96]; tác giả Nguyễn Thị Thu Hà năm 2017 cũng thấy có mối tương quan nghịch giữa LIC và T2* tim ở bệnh nhân thalassemia ($r = -0,36$) [71]. Tại sao nồng độ sắt ở tim và gan dường như

không có mối liên hệ chặt chẽ với nhau, trong khi các nghiên cứu lâm sàng cho thấy nguy cơ mắc bệnh tim do nhiễm sắt tăng khi LIC và SF cao? Nguyên nhân của tình trạng này có thể do: tình trạng nhiễm sắt gan thường xảy ra trước do sắt vận chuyển tới gan chủ yếu ở dạng gắn transferrin; các mô tim và tuyến nội tiết thường nhiễm sắt chậm hơn do cơ chế hấp thu sắt khác với gan, các cơ quan ngoài gan chỉ bị nhiễm sắt khi transferrin lưu thông trở nên bão hòa khả năng gắn sắt - khi các NTBI xuất hiện trong máu. Đồng thời tốc độ thải sắt ở tim thường chậm hơn ở gan, quá trình thải sắt tích cực có thể loại bỏ nhanh chóng và hoàn toàn sắt trong gan trong 6 tháng, nhưng quá trình thải sắt trong tim có thể mất vài năm, khiến cho sau 1 thời gian điều trị thải sắt bệnh nhân có thể có nhiễm sắt tim cao và LIC thấp [98],[103].

Biểu đồ 3.6 chỉ số T2* tim và phân suất tổng máu thất trái (LVEF) của bệnh nhân trong nghiên cứu không có mối tương quan với nhau. Kết quả này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Casale - 2015 [96] và tác giả Nguyễn Thị Thu Hà - 2017 [71]. Tình trạng nhiễm sắt tim không có tương quan với LVEF vì suy giảm chức năng tâm thu thất là biểu hiện muộn của nhiễm sắt tim, mặt khác chức năng co bóp cơ tim không đơn thuần chỉ bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm sắt tim. Một số nghiên cứu cho thấy rằng, ngoài sắt, các yếu tố di truyền và miễn dịch cũng có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của bệnh cơ tim do nhiễm sắt, chẳng hạn như viêm cơ tim được xác định là nguyên nhân của suy giảm LVEF, kiểu gen HLA-DQA1*0501 và kiểu gen apolipoprotein E e4 đều có liên quan đến giảm LVEF ở bệnh nhân thalassemia thể nặng [45],[98],[103].

4.2.6. Mối liên quan giữa các chỉ số đánh giá mức độ quá tải sắt ferritin huyết thanh, LIC và T2* tim

Theo báo cáo của Liên đoàn thalassemia quốc tế năm 2008 là 70% bệnh nhân có SF > 2500 ng/ml (nhiễm sắt nặng) trong thời gian dài trên một năm

sẽ có nguy cơ bị biến chứng tim mạch, trong khi bệnh nhân có SF < 1000 ng/ml (nhiễm sắt nhẹ) sẽ không có nguy cơ này [3]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt ở tim thấp (12,8%) (bảng 3.4), trong khi hầu hết bệnh nhân (97,2%) đều có nhiễm sắt khi dựa vào chỉ số SF và có đến 37,8% bệnh nhân bị nhiễm sắt nặng (đánh giá bằng SF $\geq$ 2500 ng/ml) (biểu đồ 3.2). Đồng thời, giữa SF và T2* tim có mối tương quan nghịch ở mức độ trung bình (biểu đồ 3.3). Vì vậy, chúng tôi đánh giá nguy cơ bệnh nhân bị nhiễm sắt ở gan, tim dựa vào chỉ số SF phân theo hai nhóm là mức độ nặng (SF $\geq$ 2500 ng/ml) và không nặng (SF < 2500 ng/ml), bảng 3.8 và 3.9.

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy tình trạng nhiễm sắt gan nặng ở nhóm có SF $\geq$ 2500 ng/ml cao gấp 2,101 lần nhóm có SF < 2500 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, OR = 2,101 và 95%CI: 0,953 ÷ 4,632. Kết quả ở bảng 3.9 cho thấy tình trạng nhiễm sắt tại tim ở nhóm có SF $\geq$ 2500 ng/ml cao gấp 2,725 lần nhóm có SF < 2500 ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, OR= 2,743 và 95% CI: 0,725 ÷ 10,377]. Như vậy, khi bệnh nhân có SF $\geq$ 2500 ng/ml nguy cơ nhiễm sắt nặng tại gan và nhiễm sắt trong tim cao hơn 2,1 và 2,7 lần so với nhóm bệnh nhân duy trì được SF < 2500 ng/ml.

Tương tự như đối với SF, giữa LIC và T2* tim có mối tương quan nghịch ở mức độ yếu với $r = - 0,229$ (biểu đồ 3.5). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt nặng tại gan (LIC > 15 mg/g gan khô) khá cao - 49,6% (bảng 3.3). Vì vậy, chúng tôi tìm hiểu mối liên quan giữa nhiễm sắt tại tim với nhiễm sắt gan mức độ nặng. Chúng tôi đánh giá nguy cơ bệnh nhân bị nhiễm sắt ở tim theo nhóm LIC > 15 mg/g gan khô và LIC $\leq$ 15 mg/g gan khô. Kết quả ở bảng 3.10 cho thấy tình trạng nhiễm sắt tại tim ở nhóm có nhiễm sắt gan nặng cao gấp 10,8 lần nhóm không có nhiễm sắt gan nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, OR= 10,8, 95%CI: 1,32 ÷ 88,5. Như vậy, mặc dù

có mối tương quan nghịch giữa nồng độ sắt trong gan (LIC) với lượng sắt trong tim ($T2^*$ tim) ở mức độ yếu, nhưng nếu LIC cao > 15 mg/g gan khô thì bệnh nhân vẫn có nguy cơ bị nhiễm sắt tại tim.

Với vai trò của xét nghiệm MRI $T2^*$ trong việc đánh giá chính xác tình trạng nhiễm sắt tại gan và tim, ý nghĩa và tính tiện ích của xét nghiệm định lượng nồng độ SF, Liên đoàn thalassemia quốc tế đã hướng dẫn cần phải thực hiện đồng thời các phương pháp này để chẩn đoán và theo dõi tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia. Bệnh nhân nên được thực hiện xét nghiệm định lượng ferritin huyết thanh định kỳ 1 - 3 tháng/lần, chụp cộng hưởng từ đánh giá sắt tại gan và tim 6 - 12 tháng/lần [3].

4.3. Đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng deferipron

4.3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhi được điều trị thải sắt bằng deferipron

Trên thị trường, có ba loại thuốc thải sắt được sử dụng cho bệnh nhân nhiễm sắt: deferoxamine (DFO), deferipron (DFP) và deferasirox (DFX). Hiện tại, chưa có sự đồng thuận trên toàn thế giới trong việc sử dụng các thuốc thải sắt hoặc các phác đồ liên quan ở những bệnh nhân nhiễm sắt. Trong hầu hết các trường hợp, việc lựa chọn liệu pháp thải sắt và các phác đồ liên quan nói chung là 'ngẫu nhiên' và dựa trên các tiêu chí chủ quan [113]. Do đó, có sự lựa chọn và sử dụng thuốc thải sắt khác nhau giữa các quốc gia và giữa các trung tâm điều trị thalassemia. Hiện tại, mục tiêu thải sắt đã chuyển từ điều trị thừa sắt sang ngăn ngừa tích tụ sắt và các biến chứng nội tạng do sắt gây ra, nhằm đạt được cuộc sống bình thường không có biến chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân thalassemia. Trước đây DFO là lựa chọn hàng đầu trong điều trị thải sắt, tuy nhiên việc tuân thủ chế độ điều trị rất khó khăn, do bất tiện về đường dùng thuốc là tiêm truyền tĩnh mạch hoặc dưới da dẫn đến kích ứng cục bộ tại vị trí tiêm truyền DFO.

Hơn nữa, DFO có nhiều độc tính như nhiễm độc thần kinh thị giác và thính giác, chậm phát triển và các bệnh về xương. Gần đây, lựa chọn thuốc thải sắt đường uống DFP ngày càng được chấp nhận rộng rãi do có hiệu quả đã được chứng minh là tương đương với DFO trong cải thiện tình trạng nhiễm sắt đánh giá thông qua SF, LIC và tình trạng nhiễm sắt ở tim; liệu pháp đơn trị liệu DFP có tác dụng tốt hơn đơn trị liệu DFO trong việc cải thiện tình trạng nhiễm sắt cơ tim và cải thiện phân suất tổng máu thất phải [114],[115]. Đồng thời chi phí điều trị thải sắt bằng DFP thấp hơn so với điều trị bằng DFO hay DFX [116]. Trước đây, DFP chỉ được chỉ định nếu DFO bị chống chỉ định hoặc thải sắt không hiệu quả, việc chỉ định điều trị cho trẻ em còn bị hạn chế. Tuy nhiên gần đây có khoảng 23 nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP ở trẻ em, đặc biệt trẻ dưới 6 tuổi, cho thấy tính hiệu quả và an toàn của DFP trong điều trị thải sắt ở bệnh nhi thalassemia [62].

Nghiên cứu của chúng tôi theo dõi, đánh giá tình trạng nhiễm sắt và điều trị thải sắt bằng DFP cho 65 bệnh nhi, với các đặc điểm chung thể hiện ở bảng 3.11. Nghiên cứu cho thấy các bệnh nhi có độ tuổi trung bình 7,5 tuổi; đây là những bệnh nhân phụ thuộc truyền máu, do đó tương tự như các số liệu trong y văn, bệnh nhân nghiên cứu có tuổi khởi phát bệnh và tuổi bắt đầu được truyền máu từ khá sớm, với độ tuổi trung bình là 1,7 tuổi; có thời gian điều trị truyền máu dài trước nghiên cứu - trung bình 6,8 năm và đều đã được sử dụng các loại thuốc thải sắt được khuyến cáo DFO, DFX và DFP trước đó. Khi tham gia nghiên cứu bệnh nhi được sử dụng thuốc điều trị thải sắt DFP với liều theo khuyến cáo: liều DFP trung bình 70,8mg/kg/ngày.

4.3.2. Tải lượng sắt từ truyền máu của bệnh nhân được điều trị thải sắt

Bệnh nhân thalassemia bị nhiễm sắt do lượng sắt cung cấp tăng trong một thời gian kéo dài từ truyền máu, hoặc do tăng hấp thụ sắt qua đường tiêu hóa. Trong thực tế lượng sắt hấp thu từ liệu pháp truyền máu thường xuyên

làm tăng lượng sắt dự trữ gấp nhiều lần so với bình thường. Sắt giải phóng ra từ hồng cầu vỡ là nguồn chính của sắt tích tụ trong cơ thể bệnh nhân được truyền máu suốt đời. Sắt dư thừa được lưu trữ trong tế bào gan và đại thực bào trong một chu trình động của việc sử dụng và tái chế sắt. Tuy nhiên, chuyển hóa sắt gần như khép kín, mỗi ngày chỉ có một lượng nhỏ sắt (1 - 2 mg) bị đào thải qua mồ hôi, nước bọt, da bị tróc ra và niêm mạc ruột, cân bằng sắt trong cơ thể đạt được thông qua điều chỉnh hấp thu sắt ở ruột, ngoài ra cơ thể không có cách chuyên biệt để loại trừ sắt thừa ra khỏi cơ thể. Sắt là chất xúc tác phổ biến nhất của quá trình sản sinh gốc tự do và stress oxy hóa có liên quan đến tổn thương mô trong hầu hết các tình trạng bệnh lý, khởi phát và tiến triển ung thư, thoái hóa thần kinh và nhiều bệnh khác [117]. Việc thu thập thông tin chính xác nhất về tải lượng sắt từ điều trị truyền máu là rất quan trọng trong việc hỗ trợ lựa chọn phương pháp thải sắt tốt nhất cho mỗi bệnh nhân. Theo chế độ truyền máu được khuyến cáo cho bệnh thalassemia thể nặng, để duy trì Hb trước truyền là 90 - 105 g/l, bệnh nhân TDT cần truyền 100 - 200 ml KHC/kg thể trọng/năm. Tương đương với thu nhận thêm 116 - 232 mg sắt/kg thể trọng/năm, hoặc 0,32 - 0,64 mg/kg/ngày [3].

Theo số liệu biểu đồ 3.7, tải lượng sắt từ truyền máu của bệnh nhân thalassemia được điều trị thải sắt trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, trung bình 0,49mg/kg/ngày, trong đó chủ yếu là bệnh nhân có tải lượng truyền máu trung bình và cao. Theo ước tính của Angelluci, nếu bệnh nhân thalassemia truyền máu định kỳ và không được điều trị thải sắt hằng năm sẽ gây tích lũy sắt trong gan thêm 1 lượng: $\Delta \text{LIC (mg/g gan khô)} = \text{Tải lượng sắt truyền máu (mg/kg/năm)} / 10,6$ [118]. Gánh nặng thừa sắt do truyền máu có liên quan mật thiết đến tần suất, khối lượng và thời gian điều trị truyền máu, với tải lượng sắt từ truyền máu cao như vậy tất yếu dẫn tới lắng đọng sắt trong các mô, cơ quan. Những bệnh nhân này cần được điều trị thải

sắt tích cực để giúp giảm gánh nặng nhiễm sắt và ngăn ngừa và /hoặc trì hoãn các biến chứng lâu dài liên quan đến lắng đọng sắt trong mô. Nếu không được điều trị thải sắt, lượng sắt dư thừa sẽ tích tụ trong cơ thể mỗi ngày một tăng dần gây ra các biến chứng nghiêm trọng như xơ gan, suy tim, suy sinh dục ... cho bệnh nhân thalassemia.

Để xác định tình trạng nhiễm sắt cũng như đánh giá kết quả điều trị thải sắt bằng DFP chúng tôi sử dụng các chỉ số nồng độ ferritin huyết thanh, nồng độ sắt trong gan (LIC) và nồng độ sắt trong tim (T2* tim).

4.3.3. Đánh giá hiệu quả của deferipron trên ferritin huyết thanh

Số liệu nghiên cứu trong bảng 3.12 và 3.13 cho thấy: DFP có hiệu quả làm giảm nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân thalassemia tại các thời điểm sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng điều trị so với trước đó. Sau 1 năm theo dõi điều trị thải sắt đường uống bằng DFP, nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân giảm trung bình 459 ng/ml. Sự giảm nồng độ SF góp phần cải thiện mức độ nhiễm sắt cho bệnh nhân - biểu đồ 3.8, tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt mức độ trung bình và nặng giảm tương ứng với 43,1% xuống 36,9% và 36,9% xuống 23,1%.

Bảng 4.1. So sánh hiệu quả giảm SF với các nghiên cứu khác

Thời điểm	Số BN	Liều DFP (mg/kg/ngày)	Thời gian NC (tháng)	SF bắt đầu NC	SF kết thúc NC
Chúng tôi	65	75	12	1852	1398
N.T.M.Lan ^[7] 2014	32	75	3-15	1741	1396
El-Alfy ^[55] 2010	100	75	12	2532	2176
Viprakasit [54] 2013	73	79	12	3194	3088
DEEP-2 ^[119] 2020	137	75 -100	12	2468	2120

So sánh số liệu nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới thấy cho thấy DFP có tác dụng làm giảm SF của bệnh nhân thalassemia so với thời điểm ban đầu. Nghiên cứu lớn được thực hiện bởi El-Alfy và cộng sự tại Indonesia, Malaysia và Ai Cập vào năm 2010 [55], đó là nghiên cứu đầu tiên và lớn nhất để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của DFP dạng lỏng để điều trị tình trạng nhiễm sắt ở trẻ em từ 1-10 tuổi bị thalassemia, nghiên cứu đã chứng minh rằng DFP có hiệu quả trong việc giảm nhiễm sắt (dựa vào chỉ số SF). Trong một nghiên cứu gần đây từ Thái Lan, có 45% bệnh nhi thalassemia (> 2 tuổi) có SF giảm đáng kể sau 1 năm với liều DFP 79 mg/kg/ngày (Viprakasit 2013) và SF ban đầu là yếu tố chính dự đoán hiệu quả lâm sàng; bệnh nhân có SF ban đầu > 3500 ng/ml có SF giảm đáng kể nhất sau 1 năm [54]. Số liệu trong nghiên cứu đa trung tâm DEEP-2 ở châu Âu (2020) là thử nghiệm lâm sàng lớn nhất về thuốc thải sắt đường uống cho trẻ em cũng cho thấy DFP có hiệu quả làm giảm SF ở bệnh nhi TDT [119]. Mặt khác, qua phân tích chúng tôi thấy có mối tương quan thuận giữa SF và nồng độ sắt trong gan (biểu đồ 3.2), nghiên cứu đánh giá sự thay đổi của LIC trước và sau điều trị ở nhóm có nhiễm sắt nặng và không nặng dựa vào chỉ số SF ban đầu $\geq 2500\text{ng/ml}$ và $<2500\text{ng/ml}$, bảng 3.14 cho thấy có sự cải thiện tình trạng nhiễm sắt trong gan (theo LIC) ở cả 2 nhóm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, ở nhóm có nhiễm sắt nặng (theo SF) có sự giảm LIC nhiều hơn nhóm còn lại, tương ứng là 5,8mg/g gan khô và 3,6mg/g gan khô.

Các nghiên cứu trên thế giới cũng chỉ ra rằng biến chứng lâm sàng quan trọng nhất của nhiễm sắt là lắng đọng sắt tim, nguyên nhân khởi phát của rối loạn nhịp tim và suy tim và là nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ của bệnh tim và tử vong thấp hơn đáng kể trong ít nhất 2/3 trường hợp khi mức SF được duy trì từ 10 năm trở lên ở mức dưới 2500ng/ml, khi duy trì SF

thấp hơn 1000 ng/ml có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong thấp hơn ở bệnh nhân TDT[3]. Trong bảng 3.15, đánh giá sự thay đổi T2* tim của bệnh nhân ở nhóm có nhiễm sắt nặng và không nặng dựa vào chỉ số SF ban đầu $\geq 2500\text{ng/ml}$ và $< 2500\text{ng/ml}$, nghiên cứu cũng nhận thấy có sự tăng chỉ số T2* tim, đồng nghĩa với giảm tình trạng nhiễm sắt tim, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, ở nhóm có nhiễm sắt nặng (theo SF) có sự tăng T2* ít hơn nhóm còn lại. Như vậy khi tình trạng nhiễm sắt càng nặng, việc điều trị trị thải sắt trong tim càng gặp nhiều khó khăn.

SF thường tương quan với dự trữ sắt của cơ thể, đây là xét nghiệm dễ thực hiện và không tốn kém khi lặp lại nhiều lần. Tuy nhiên, SF có thể dao động không do thay đổi lượng sắt cơ thể, ví dụ: thường tăng trong một số tình trạng bệnh lý như tăng sự vận chuyển sắt, viêm nhiễm, viêm gan, và hoặc tổn thương gan, trong khi sự thiếu hụt vitamin C gây giảm SF ... [3]. Định lượng SF không phải lúc nào cũng dự đoán được sắt cơ thể hoặc các xu hướng sắt cơ thể một cách chính xác, mặc dù có sự tương quan thuận giữa SF và sắt ở gan, sự dự đoán nhiễm sắt chỉ dựa trên SF có thể không chính xác tuyệt đối [3]. Hiện nay, các hướng dẫn đều khuyến nghị kết hợp SF với các chỉ số đánh giá nhiễm sắt thu được từ MRI T2* để đưa ra quyết định điều trị thải sắt phù hợp.

4.3.4. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở gan

Gan sản xuất phần lớn các protein tham gia vào quá trình chuyển hóa sắt, bao gồm hepcidin và transferrin. Đặc tính chính của transferrin là khả năng liên kết thuận nghịch với sắt, cho phép nó trở thành chất cho sắt hoặc chất nhận sắt. Trong điều kiện sinh lý bình thường, sắt gắn với transferrin (TBI) được tế bào gan tiếp nhận qua con đường nội bào liên quan đến chu trình thụ thể transferrin (TfR1). Khi nhiễm sắt, sắt dư thừa bão hòa transferrin huyết thanh, độ bão hòa transferrin có thể vượt quá 45% (mức bình thường, 20% - 45%), lúc này sắt không gắn với transferrin (NTBI) xuất hiện, NTBI dễ dàng

vận chuyển qua các kênh canxi vào nhu mô và chúng có ái lực cao với các tế bào gan [116]. Nếu độ bão hòa transferrin vượt quá 70%, một dạng mới của sắt không liên kết với transferrin được tạo ra - sắt huyết thanh không bền (LPI) - có khả năng tạo ra các gốc phản ứng độc hại - ROS phản ứng cao, chẳng hạn như các gốc hydroxyl (OH). Sự tích tụ của NTBI trong huyết thanh đã được chứng minh là có tương quan với sự xuất hiện của các sản phẩm oxy hóa và sự giảm khả năng chống oxy hóa trong huyết thanh làm tăng tính dễ vỡ của lysosom, giảm hoạt động của cytochrom và làm suy giảm chức năng của ty thể gây tổn thương tế bào gan không hồi phục dẫn đến hoại tử và gây ra sự kích hoạt các tế bào hình sao, nguyên bào sợi, các tế bào viêm nhiễm cư trú và xâm nhập khác tạo ra cytokin, chemokin và các chất trung gian tạo sợi khác, hậu quả là thúc đẩy quá trình hình thành sợi gây xơ gan [120 - 122]. Khi bị nhiễm sắt, có khoảng 70% lượng sắt cơ thể tập trung trong gan và nồng độ sắt trong gan (LIC - Liver iron concentration) được xem là chỉ số tốt nhất để đánh giá tổng lượng sắt của cơ thể [3]. Ngày nay, việc sử dụng chụp cộng hưởng từ MRI (magnetic resonance imaging) là kỹ thuật không xâm lấn có thể định lượng được gián tiếp lượng sắt trong các mô cơ quan như gan, tim ... trở nên phổ biến, giúp cho việc đánh giá nhiễm sắt cũng như theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt trở nên dễ dàng hơn.

Ở những người không bị nhiễm sắt, LIC dao động từ 0,17 đến 1,8 mg/g gan khô. Bệnh nhân thalassemia được truyền máu định kỳ, có thể điều trị thải sắt để duy trì LIC từ 3 đến <7 mg/ g gan khô. Đồng thời LIC cũng có ý nghĩa tiên lượng ở bệnh nhân thalassemia, khi LIC vượt quá 15 mg/g gan khô có liên quan đến tăng nguy cơ biến chứng tim và tử vong [3]. Lượng sắt trong gan cao có thể dẫn đến tích tụ sắt ở tim, tuy nhiên, tình trạng nhiễm sắt tim và bệnh tim liên quan đến sắt vẫn có thể xảy ra mặc dù bệnh nhân có LIC thấp, do tốc độ nhập sắt và thải sắt ở các cơ quan này có sự khác biệt.

Số liệu nghiên cứu trong bảng 3.16 và 3.17 cho thấy: điều trị thải sắt đường uống bằng DFP có hiệu quả làm giảm LIC của bệnh nhân thalassemia, sau 1 năm theo dõi nồng độ LIC của bệnh nhân giảm trung bình 4,7mg/g gan khô và giảm nồng độ LIC nhiều hơn ở nhóm có nhiễm sắt nặng trong gan (LIC >15mg/g gan khô), giảm tương ứng 6,4mg/g gan khô so với giảm 2,4mg/g gan khô ở nhóm có LIC $\leq$ 15 mg/g gan khô. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt gan mức độ nặng giảm từ 50,7% xuống 26,2% - biểu đồ 3.9. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả trên thế giới nghiên cứu điều trị thải sắt với DFP đơn trị liệu thấy: tuy số lượng bệnh nhân cũng như mức độ nhiễm sắt trong gan của bệnh nhân trong các nghiên cứu là khác nhau nhưng đều cho thấy DFP có hiệu quả làm giảm nhiễm sắt trong gan.

Bảng 4.2. So sánh hiệu quả giảm tích tụ sắt tại gan

	Chúng tôi	Aydinok [123] 2007	El-Beshlawy ^[124] 2008	Maggio ^[125] 2009
Bắt đầu điều trị LIC (mg/gdw)	15,7 $\pm$ 7,8	30,7 $\pm$ 10,6	15,8 $\pm$ 7,1	25,1 $\pm$ 11,3
Sau 12 tháng LIC (mg/gdw)	11,2 $\pm$ 5,03	28,6 $\pm$ 12,8	7,5 $\pm$ 3,6	26 $\pm$ 14,8

Mặt khác, khi đánh giá sự thay đổi của chỉ số SF ở nhóm có nhiễm sắt nặng và không nặng dựa vào chỉ số LIC ban đầu > 15mg/g gan khô và $\leq$ 15g/g gan khô, bảng 3.18 cho thấy sau điều trị thải sắt 1 năm bằng DFP có sự cải thiện tình trạng nhiễm sắt trong huyết thanh (SF) ở cả 2 nhóm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, ở nhóm có nhiễm sắt nặng có sự giảm SF

nhiều hơn nhóm còn lại, tương ứng là 382 ng/ml và 284 ng/ml. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu GPO-L-ONE trên 73 bệnh nhi thalassemia phụ thuộc truyền máu được thải sắt bằng DFP ở Thái Lan - 2013, cho thấy có giảm LIC ở 45,2% bệnh nhân đáp ứng giảm SF, và SF giảm nhiều hơn ở bệnh nhi có LIC khởi đầu ở mức cao hơn (Viprakasit 2013) [54]. Trong một nghiên cứu khác cho thấy với liều DFP 75 mg/kg/ngày khoảng 1/3 số bệnh nhân truyền máu theo phác đồ chuẩn đạt được cân bằng sắt âm và giảm LIC [55].

Biểu đồ 3.5 cho thấy có mối tương quan nghịch giữa LIC và T2* tim, từ căn cứ này tôi tiến hành đánh giá sự thay đổi T2* tim của bệnh nhân ở nhóm có nhiễm sắt nặng và không nặng dựa vào chỉ số LIC ban đầu $>15\text{mg/g}$ gan khô và $\leq 15\text{g/g}$ gan khô (bảng 3.19), nghiên cứu cũng nhận thấy có sự tăng chỉ số T2* tim, cho thấy giảm tình trạng nhiễm sắt tim sau điều trị thải sắt bằng DFP 1 năm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Ở nhóm có nhiễm sắt không nặng có sự tăng T2* nhiều hơn nhóm còn lại đồng nghĩa với việc giảm tình trạng nhiễm sắt trong tim, tương ứng với 8,3 ms và 7,9 ms. Như vậy nếu tình trạng nhiễm sắt trong gan của bệnh nhân càng nặng, thì hiệu quả giảm lắng đọng sắt trong tim của DFP cũng bị hạn chế theo.

4.3.5. Đánh giá hiệu quả của deferipron với nhiễm sắt ở tim

Anderson là người đầu tiên sử dụng kỹ thuật MRI T2 * để đánh giá sắt cơ tim ở bệnh nhân thalassemia thể nặng [43]. Nghiên cứu này cho thấy rằng sự giảm dần chỉ số phân suất tổng máu cơ tim khi sự tích tụ sắt cơ tim tăng lên, và tất cả các bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thất trái đều có T2* cơ tim $< 20\text{ ms}$ [43]. Tuy nhiên, do sự phân bố sắt trong mô cơ tim không đồng đều, và không thể tiến hành sinh thiết tim để định lượng tình trạng nhiễm sắt, nên MRI T2* tim chủ yếu dùng để theo dõi và tiên lượng về nguy cơ tiến triển suy tim của bệnh nhân thalassemia [3],[43],[44]. Việc xác định lượng sắt

trong tim đặc biệt hữu ích vì bệnh tim do nhiễm sắt là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân thalassemia. Nhiều bệnh nhân thalassemia bị nhiễm sắt ở tim, tuy nhiên chỉ một số ít thực sự có biểu hiện rối loạn chức năng. Sự lắng đọng sắt trong cơ tim là một quá trình diễn ra từ từ, điều này phụ thuộc vào mức độ tăng nồng độ sắt huyết thanh. Trong điều kiện không có nhiễm sắt, cơ chế hấp thu liên kết với transferrin sẽ điều chỉnh sắt ở tim. Tuy nhiên, do thừa sắt huyết thanh gây bão hòa transferrin, giải phóng sắt không gắn với transferrin (NTBI) vào tuần hoàn. NTBI đi vào tế bào cơ tim qua kênh canxi loại L phụ thuộc điện áp và được xúc tác bởi phản ứng Fenton để tạo ra các loại oxy phản ứng gây tổn thương và chết tế bào, cuối cùng dẫn đến bệnh cơ tim [45]. Sự hấp thu sắt ở cơ tim chậm hơn so với sự hấp thu ở gan, điều này giải thích tại sao tình trạng thừa sắt ở cơ tim phát triển muộn hơn nhiều so với nhiễm sắt ở gan. Điều trị thải sắt thích hợp trong giai đoạn này có thể đảo ngược được tổn thương của cơ quan đích, không có để lại di chứng. Về lâu dài, độc tính tích lũy của sắt dẫn đến chết tế bào theo chu trình và cuối cùng là mất chức năng. Ở giai đoạn này, tổn thương cơ quan chỉ có thể được đảo ngược một phần [45].

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.20) cho thấy, DFP có hiệu quả làm tăng $T2^*$ tim từ 26,3 ms lên 34,6 ms, sự thay đổi giữa trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$, điều này tương ứng với việc giảm tình trạng nhiễm sắt trong tim. Tuy nhiên sự thay đổi theo chiều hướng có lợi này chỉ quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân có $T2^* \geq 20\text{ms}$, còn với nhóm bệnh nhân có $T2^* < 20\text{ms}$ thấy có sự giảm chỉ số $T2^*$ so với trước điều trị (bảng 3.21), và tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm sắt nặng ở tim tăng lên sau điều trị từ 6,2% lên 7,7% (biểu đồ 3.10). Kết quả này có thể do thời gian nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn (1 năm), việc thải sắt tích cực có thể loại bỏ sắt trong gan nhanh chóng và hoàn toàn trong 6 tháng, nhưng quá trình thải sắt ở tim có thể mất

vài năm [103]. Như vậy, đối với nhóm bệnh nhân có $T2^* < 20\text{ms}$, nếu chỉ điều trị thải sắt với 1 thuốc thải sắt là DFP với liều 75mg/kg/ngày sẽ không mang lại hiệu quả, cần phải tăng cường điều trị thải sắt bằng cách tăng liều DFP hoặc sử dụng các phác đồ kết hợp ở những bệnh nhân này.

Khi dùng liều cao DFP (92 mg/kg/ngày) kết hợp DFO (35 mg/kg/ngày) ở những bệnh nhân nhiễm sắt cơ tim nhẹ đến trung bình ($T2^* 8 - 20\text{ ms}$) thấy có tăng $T2^*$ (từ 13ms lên $16,5\text{ms}$) trong nhóm kết hợp DFP lớn hơn so với nhóm đơn trị liệu DFO, (tăng từ $13,3\text{ms}$ lên $14,4\text{ ms}$) ở thời điểm 1 năm sau điều trị [50]. So với điều trị bằng DFO, điều trị bằng DFP có khả năng làm giảm sắt tim nhiều hơn [126]. Một nghiên cứu hồi cứu của Piga và cộng sự cho thấy, thông qua phân tích Kaplan – Meier, thời gian sống sót sau 5 năm không mắc bệnh tim cao hơn đáng kể ở bệnh nhân thalassemia được điều trị bằng DFP so với những bệnh nhân được điều trị bằng DFO [127]. Một nghiên cứu hồi cứu của Berdoukas cũng xác nhận rằng điều trị thải sắt với DFP có hiệu quả trong việc giảm nhiễm sắt tim [128].

Thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt thể hiện trong bảng 3.12, sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP, LVEF của bệnh nhân nghiên cứu tăng trung bình $1,7\%$, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Thay đổi LVEF ở nhóm có nhiễm sắt ở tim và nhóm không nhiễm sắt tim, tương ứng với $T2^* \text{ tim} \leq 20\text{ ms}$ và $>20\text{ ms}$ (bảng 3.23), cho thấy sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP chỉ số LVEF tăng ở cả 2 nhóm, LVEF tăng nhiều hơn ở nhóm tim chưa nhiễm sắt, tuy nhiên khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy DFP hiệu quả trong việc loại bỏ sắt khỏi tim, cải thiện chức năng co bóp cơ tim. DFP kết hợp với sắt từ nhiều nguồn: từ bề chứa sắt trong tế bào bao gồm ferritin và haemosiderin và cả từ

sắt gắn transferrin và sắt không gắn transferrin trong huyết thanh, so với các thuốc thải sắt khác chỉ DFP mới có thể huy động sắt từ transferrin và ngăn chặn sự tích tụ sắt dư thừa trong tế bào. Một trong những thành phần của sắt trong tế bào là sắt không bền - LPI, DFP có thể chelat hóa sắt này và giảm khả năng độc hại của nó, giúp cải thiện chức năng ty thể ở tim và các tuyến nội tiết. Hiệu quả này thể bắt nguồn từ việc DFP có trọng lượng phân tử thấp và sự làm tăng tính thấm màng của nó, DFP có thể xâm nhập vào các tế bào cơ tim và loại bỏ các chất dự trữ sắt độc hại trong tế bào, đặc biệt là trong ty thể, và do đó, giúp giảm xơ hóa tim. Tổn thương ty thể do sắt gây ra với việc mất sản xuất năng lượng tế bào ty thể đã được coi là căn nguyên gây ra bệnh tim do nhiễm sắt. Thông qua việc bảo vệ chức năng và cấu trúc ty thể khỏi bị hư hại do stress oxy hóa DFP giúp duy trì sự co bóp của tim [129 - 133].

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, Pennell và cộng sự (2006) cho thấy rằng sự cải thiện T2 * của cơ tim lớn hơn đáng kể đối với DFP so với DFO (27% so với 13%; $p = 0,023$); hơn nữa, đã có sự gia tăng đáng kể LVEF trong nhóm được điều trị bằng DFP so với DFO (3,1% so với 0,3%; $p = 0,003$) [51]. Maggio và cộng sự (2012) [133] và Filosa và cộng sự (2013) cho thấy rằng điều trị đơn trị liệu với DFP cải thiện đáng kể LVEF so với chỉ dùng DFO [59]. Trong một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp so sánh DFP và DFO, Kuo và Mrkobrada (2014) nhận thấy rằng DFP có hiệu quả hơn DFO trong việc cải thiện LVEF [134]. Sử dụng DFP đã được chứng minh là giảm 40,7 - 46,4% và 25,5 - 29,6% nguy cơ suy tim tương ứng ở những bệnh nhân có LVEF cơ bản giảm và bình thường [135].

Theo dõi thường xuyên phân suất tống máu thất trái (LVEF - Left ventricular ejection fraction) cho phép xác định một nhóm bệnh nhân tiên lượng xấu có nguy cơ suy tim và tử vong cao, nhưng có khả năng đáp ứng tốt với điều trị thải sắt tăng cường. Cần xác định rõ bệnh nhân có nguy cơ cao

trước khi có sự suy giảm LVEF. Đo nhiễm sắt cơ tim T2* bằng MRI có thể đạt được điều này và có giá trị tiên đoán bổ sung, do có một số bệnh nhân có giá trị T2* giữa 10 và 20 ms mà không có bất thường chức năng tim. Khi LVEF giảm xuống dưới giá trị bình thường, có nguy cơ suy tim và tử vong lâm sàng gia tăng 35 lần, nguy cơ suy tim tiến triển trong 3,5 năm tiếp theo, đây là thời gian cho phép tăng cường liệu pháp thải sắt [3]. Khi đánh giá tác dụng giảm ứ đọng sắt của DFP tại cơ quan đích là tim bằng các xét nghiệm: siêu âm tim đánh giá phân suất tống máu thất trái LVEF, chụp cộng hưởng từ T2* đánh giá nhiễm sắt trong tim tại các thời điểm trước khi bắt đầu điều trị, sau 6 tháng và 12 tháng điều trị; chúng tôi nhận thấy việc theo dõi LVEF chưa cung cấp nhiều thông tin về sự thay đổi mức độ nhiễm sắt cơ tim ở bệnh nhân thalassemia trước và sau điều trị thải sắt bằng DFP. Do đó cần kết hợp cả 2 chỉ số LVEF và sự thay đổi tình trạng nhiễm sắt tim qua thời gian chụp cộng hưởng từ T2* tim, giúp xác định bệnh nhân có nguy cơ suy tim trước khi nó xảy ra và cho phép có thêm thông tin để lựa chọn bệnh nhân nào cần áp dụng liệu pháp thải sắt tích cực.

Sự thay đổi chỉ số SF theo mức độ nhiễm sắt tim thể hiện trong bảng 3.24 sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP có sự giảm SF ở cả 2 nhóm có và không nhiễm sắt tim, sự giảm SF ở nhóm không nhiễm sắt tim cao hơn ở nhóm có nhiễm sắt tim giảm tương ứng là 338 và 267ng/ml. Như vậy khi bệnh nhân đã có tình trạng nhiễm sắt tim, tốc độ giảm SF cũng chậm hơn so với nhóm chưa bị nhiễm sắt tim.

Sự thay đổi của sắt trong gan và theo mức độ nhiễm sắt trong tim sau điều trị 1 năm thải sắt bằng DFP được trình bày ở bảng 3.25, cho thấy hiệu quả giảm LIC ở nhóm không có nhiễm sắt trong tim, giảm trung bình 4,6mg/g gan khô. Còn với nhóm có nhiễm sắt trong tim, T2* < 20ms mặc dù LIC có giảm 2,8ms, tuy nhiên khác biệt trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống

kê. Mặc dù LIC cao làm tăng nguy cơ tích tụ sắt ngoài gan, nhưng LIC thấp không phải lúc nào cũng liên quan đến $T2^*$ của tim bình thường (> 20 ms) [136]. Việc thải sắt tích cực có thể loại bỏ sắt trong gan nhanh chóng và hoàn toàn trong 6 tháng, nhưng quá trình thải sắt ở tim có thể mất vài năm, do đó khi bệnh nhân được điều trị thải sắt tích cực có thể gặp hiện tượng nhiễm sắt tim và LIC thấp. Như vậy, việc đánh giá sắt cơ tim thường xuyên là điều cần thiết để theo dõi hiệu quả của điều trị thải sắt. Theo dõi lượng sắt ở tim hàng năm được khuyến cáo ở trẻ em bị thừa sắt đáng kể ngay cả khi $T2^*$ của tim ban đầu là bình thường. Nếu bệnh nhi thalassemia có lượng sắt trong tim bình thường và duy trì SF và LIC ổn định và được kiểm soát tốt, thì nên đánh giá $T2^*$ tim định kỳ hai năm một lần. Việc loại bỏ sắt trong tim diễn ra chậm hơn so với loại bỏ sắt qua gan, nên khi bệnh nhi thalassemia bị nhiễm sắt tim nặng ($T2^* < 10$ msec) phải đánh giá MRI $T2^*$ tim mỗi 6 tháng để kịp thời điều chỉnh liệu pháp thải sắt [135],[136].

Qua kết nghiên cứu ở biểu đồ 3.8, biểu đồ 3.9 và bảng 3.20 có thể thấy rằng, sau điều trị thải sắt thường xuyên bằng DFP 1 năm, tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân đã được cải thiện ở cả ferritin huyết thanh, gan và tim. Tuy nhiên, sự thay đổi các chỉ số SF, LIC và nhiễm sắt tim phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như: liều lượng thuốc, lượng máu bệnh nhân đã truyền trong gian theo dõi, mức độ nhiễm sắt của bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu được theo dõi. Vì vậy, để có thể đánh giá sâu hơn về hiệu quả điều trị thải sắt, cần tiếp tục thực hiện một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong thời gian dài hơn.

4.3.6. Đặc điểm của nhóm đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng deferipron

Để đánh giá bệnh nhân có được thải sắt thành công hay không, có thể sử dụng các chỉ số SF, MRI $T2^*$ tim và LIC. Các tiêu chí để xác định thành công

điều trị dựa trên thay đổi về nồng độ ferritin huyết thanh như sau: theo Maggio - 2020, nếu SF ban đầu ≥ 2500 ng/ml, SF giảm $\geq 20\%$ sau 1 năm điều trị được định nghĩa là điều trị thành công; nếu SF ban đầu < 2500 ng / mL, bất kỳ sự giảm hoặc tăng SF $< 15\%$ đã được xác định khi điều trị thành công, miễn là SF không tăng ≥ 2500 ng/ml. Thành công điều trị được đánh giá bằng cách sử dụng MRI T2* tim: nếu MRI T2 * ban đầu < 20 ms, MRI T2* tim tăng $\geq 10\%$ sau 1 năm điều trị là điều trị thành công; nếu MRI T2 * tim ban đầu > 20 ms, bất kỳ tăng hoặc giảm nào $< 10\%$ sau 1 năm điều trị được xác định là điều trị thành công, miễn là việc giảm không dẫn đến giá trị T2 * tim < 20 ms [119]. Tuy nhiên, chỉ số SF chỉ phản ánh được 1% tổng lượng sắt cơ thể và bị ảnh hưởng bởi tình trạng tăng sự vận chuyển sắt, viêm nhiễm, viêm gan, và hoặc tổn thương gan; bệnh nhân TDT hiếm khi xuất hiện nhiễm sắt tim ở độ tuổi dưới 10 [137]. Đồng thời, khi bị nhiễm sắt, có khoảng 70% lượng sắt cơ thể tập trung trong gan và nồng độ sắt trong gan (LIC - Liver iron concentration) được xem là chỉ số tốt nhất để đánh giá tổng lượng sắt của cơ thể, do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi phân loại, đánh giá hiệu quả điều trị thải sắt dựa theo tiêu chuẩn của nghiên cứu ESCALATOR [78]. Điều trị thải sắt hiệu quả là khi LIC giảm ≥ 3 mg/ g gan khô đối với các trường hợp có chỉ số LIC trước điều trị > 10 mg/g gan khô, hoặc LIC duy trì (giảm < 3 mg/g gan khô) nếu trước điều trị LIC có giá trị từ 2 - 10 mg/g gan khô [78]. Dựa theo tiêu chí của nghiên cứu ESCALATOR, trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá tình trạng quá tải trước và sau 1 năm theo dõi và điều trị thải sắt bằng DFP trên 65 bệnh nhân, kết quả trong biểu đồ 3.11 cho thấy 71% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP, trong đó bệnh nhân giảm LIC ≥ 3 mg/g gan khô chiếm tỷ lệ cao nhất là 46%, tuy nhiên cũng có tới 29% bệnh nhân không có đáp ứng với điều trị - có LIC tăng sau 1 năm điều trị thải sắt bằng DFP.

Do có nhiều cách khác nhau để đánh giá việc bệnh nhân có đáp ứng hay không đáp ứng với điều trị thải sắt nên kết quả này ở mỗi nghiên cứu cũng khác nhau: nghiên cứu Viprakasit -2013 (đánh giá điều trị hiệu quả khi SF sau điều trị giảm $> 15\%$ so với trị số ban đầu) cho thấy có 45% bệnh nhi thalassemia (> 2 tuổi) có đáp ứng sau 1 năm với liều DFP 79 mg/kg/ngày [54]; trong nghiên cứu đa trung tâm của Maggio - 2020 trên trẻ <10 tuổi (đánh giá điều trị hiệu quả theo SF) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng sau 1 năm điều trị thải sắt bằng điều trị DFP là 55,2% [119].

Trong nghiên cứu này chúng tôi theo dõi hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP của bệnh nhân trong thời gian ngắn (1 năm), với những bệnh nhân có tình trạng nhiễm sắt nặng, tải lượng sắt từ truyền máu cao thì việc duy trì LIC không tăng sau 1 năm điều trị truyền máu và thải sắt cũng có thể xem là điều trị có hiệu quả, vì vậy chúng tôi chia bệnh nhân trong nghiên cứu thành 2 nhóm: nhóm có đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP (có giảm LIC sau 1 năm điều trị), và nhóm không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP (LIC tăng sau 1 năm điều trị) để đánh giá sơ bộ các đặc điểm của 2 nhóm này. Để tìm hiểu yếu tố nào có khả năng ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị thải sắt bằng DFP của bệnh nhân thalassemia, chúng tôi phân tích các đặc điểm chung của bệnh nhân, kết quả ở bảng 3.26 cho thấy nồng độ sắt trong gan trung bình - LIC ban đầu và tải lượng sắt từ truyền máu là 2 yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP. Nhóm có đáp ứng với DFP, LIC ban đầu cao hơn ở nhóm không đáp ứng điều trị, tương ứng là 17,3 và 13,7 mg/g gan khô; và tải lượng sắt từ truyền máu trung bình (mg/kg/ngày) ở nhóm có đáp ứng với điều trị thấp hơn ở nhóm không đáp ứng điều trị, tương ứng là 0,42 và 0,58 mg/kg/ngày. Điều này cho thấy tải lượng sắt từ truyền máu có vai trò đặc biệt quan trọng đối với việc điều trị thải sắt, với cùng phác đồ điều trị thải sắt ngay cả với những bệnh

nhân ban đầu có biểu hiện nhiễm sắt nặng hơn (nhóm đáp ứng điều trị thải sắt với LIC 17,3mg/g gan khô), nhưng có tải lượng truyền máu thấp hơn (tải lượng sắt từ truyền máu 0,42 mg/kg/ngày) thì đáp ứng giảm nồng độ sắt trong gan tốt hơn so với nhóm ban đầu có biểu hiện nhiễm sắt gan nhẹ hơn nhưng có tải lượng truyền máu cao (LIC – 13,7mg/g gan khô, tải lượng sắt từ truyền máu 0,58 mg/kg/ngày).

Phân tích sự thay đổi các chỉ số SF, LIC, T2* tim, LVEF ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng với điều trị thải sắt bằng DFP cho thấy: bảng 3.27 - có sự giảm thấy có sự giảm SF ở nhóm có đáp ứng điều trị và tăng SF ở nhóm không đáp ứng điều trị, với số liệu thay đổi trung bình tương ứng là 495 ng/ml và -145ng/ml. Bảng 3.28 nhóm đáp ứng sau 1 năm điều trị có LIC giảm trung bình 5,4 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; và sự tăng LIC ở nhóm không đáp ứng sau 1 năm điều trị LIC tăng trung bình 2,3 mg/g gan khô, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,019$. Bảng 3.29 tăng T2* tim ở nhóm có đáp ứng tăng trung bình 8,6 ms, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; và giảm T2* tim ở nhóm không đáp ứng điều trị với số liệu giảm trung bình 1,1 ms, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,057$. Bảng 3.30 so sánh sự thay đổi LVEF trước và sau điều trị thải sắt đường uống bằng DFP ở nhóm có đáp ứng và không đáp ứng với điều trị, ta thấy ở nhóm có đáp ứng có sự tăng LVEF sau điều trị và có giảm LVEF ở nhóm không đáp ứng, số liệu thay đổi tương ứng là tăng 1,9% và giảm 1,2 %, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Mặc dù sự thay đổi chỉ số LVEF ở 2 nhóm có đáp ứng và không đáp ứng điều trị chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng bệnh nhân nghiên cứu chưa nhiều và thời gian theo dõi điều trị còn ngắn, tuy nhiên cũng có giá trị gợi ý xu hướng thay đổi theo chiều hướng bất lợi...

Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến tốc độ tích tụ và lắng đọng sắt trong các cơ quan của bệnh nhân thalassemia: Tải lượng sắt từ truyền máu, sự hấp thụ sắt từ dạ dày - ruột, sự bài tiết sắt, mức độ bão hòa sắt của Tf, NTBI, kháng thể kháng hồng cầu ..., trong đó tải lượng sắt từ truyền máu là yếu tố chính đóng vai trò quyết định tới hiệu quả điều trị thải sắt. Cơ thể con người thiếu cơ chế sinh lý để loại bỏ lượng sắt dư thừa do truyền máu. Mỗi đơn vị khối hồng cầu có chứa 200 đến 250 mg sắt nguyên tố. Bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu- TDT, lượng sắt cơ thể nhận từ truyền máu thường là 0,3 đến 0,6 mg/kg/ngày tương đương với việc thu nhận thêm 116-232 mg sắt/kg thể trọng/năm [3]. Do đó khi bệnh nhân được truyền máu càng nhiều tải lượng sắt tích lũy từ truyền máu càng lớn, như vậy chúng ta cần nghiên cứu điều chỉnh liều thuốc điều trị thải sắt phù hợp cho các bệnh nhân có tải lượng sắt từ truyền máu khác nhau để đảm bảo hiệu quả điều trị thải sắt, với những bệnh nhân có tải lượng sắt từ truyền máu cao nên được áp dụng chế độ thải sắt tăng cường: tăng liều thuốc DFP lên tối đa 100mg/kg/ ngày hoặc kết hợp thuốc điều trị thải sắt khác (DFO hoặc DFP).

Tương tự như vậy, nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến tốc độ thải sắt của những bệnh nhân được truyền máu thường xuyên: Liều pháp thải sắt - loại thuốc, liều lượng phối hợp thuốc và đường dùng, SF, LIC và nhiễm sắt tim tại thời điểm bắt đầu điều trị, sự phân bố sắt dự trữ trong cơ quan không đồng đều trong quá trình điều trị thải sắt và xác định các ổ nhiễm sắt mạnh, ảnh hưởng của các yếu tố chế độ ăn uống, kim loại khác ngoài sắt, thuốc và chất dinh dưỡng có đặc tính tạo chelat, yếu tố di truyền ..., trong đó quan trọng nhất là hiệu quả của phác đồ thải sắt. Trong bối cảnh này, các loại thuốc thải sắt được lựa chọn, quy trình và liều lượng thuốc... có thể ảnh hưởng đến kết quả của liệu pháp thải sắt [138],[139].

Điều trị thải sắt phải được thực hiện thường xuyên và tuân thủ tốt chế độ dùng thuốc để đảm bảo hiệu quả. Việc thải sắt liều cao không liên tục có thể gây ra sự cân bằng sắt âm nhưng không thải loại được sắt tự do trong huyết thanh (LPI) một cách liên tục và gây gia tăng nguy cơ tăng độc tính từ chất thải sắt. Sự tuân thủ kém có thể do khó khăn trong chế độ điều trị như gặp các tác dụng phụ hoặc không dung nạp thuốc ... Để điều trị thải sắt hiệu quả phải thường xuyên theo dõi và khuyến khích bệnh nhân tuân thủ điều trị [3]. Đồng thời, bệnh nhân thalassemia phải được theo dõi cẩn thận lượng sắt và phân bố sắt trong cơ thể bằng SF, LIC, MRI T2* tim và LVEF để điều chỉnh liều lượng thuốc thải sắt một cách phù hợp. Nếu (1). thải sắt không đủ có thể tăng độc tính sắt trong mô cơ quan; hoặc (2). thải sắt quá liều gây tăng độc tính của thuốc thải sắt. Liều lượng và chế độ dùng thuốc thải sắt của bệnh nhân thalassemia phải được điều chỉnh định kỳ [3].

4.3.7. Các tác dụng phụ bất lợi của deferipron

Khi nghiên cứu về tính an toàn của DFP khi điều trị thải sắt cho trẻ em, số liệu trong bảng 3.31 cho thấy: Có 52 (chiếm 80%) bệnh nhân trong nghiên cứu không mắc tác dụng phụ nào của thuốc, bệnh nhân trong nghiên cứu gặp một số tác dụng phụ như tăng ALT, rối loạn tiêu hóa, đau khớp, các tác dụng phụ này thường nhẹ, tự khỏi mà không cần điều trị, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 3/65 (chiếm 4,6 %) bệnh nhân có tình trạng giảm bạch cầu hạt sau 6-12 tháng điều trị thải sắt bằng DFP, với liều DFP trung bình từ 66,6 - 76,9 mg/kg/ngày, có tới 2/3 bệnh nhân dưới 6 tuổi (bảng 3.32)

Các nghiên cứu về tính an toàn của DFP đối với trẻ em, đặc biệt ở trẻ dưới 10 tuổi còn rất hạn chế, nghiên cứu đa trung tâm DEEP-1 (2017) thực hiện trên 18 trẻ từ 1 - 6 tuổi cho thấy DFP an toàn đối với trẻ dưới 6 tuổi với liều 25mg/kg/lần ngày 3 lần tương tự như với trẻ lớn và người lớn[140]. Một

nghiên cứu khác về tính an toàn của DFP trên trẻ em là DEEP-3 (2018) trên 297 bệnh nhân có độ tuổi trung bình 8,5 tuổi (0,6-17,6 tuổi), trong đó có tới 112 trẻ dưới 6 tuổi, tại 16 bệnh viện trên 6 nước vùng Địa Trung Hải cho thấy DFP có an toàn khi điều trị thải sắt cho trẻ em [141]. DEEP-3 ghi nhận 14,8% bệnh nhân có biểu hiện tác dụng phụ không mong muốn (Adverse Drug Reactions – ADR). Trong đó, biểu hiện giảm bạch cầu hạt liên quan đến DFP được xác định ở 25 bệnh nhân không cắt lách (tỷ lệ mắc 8,4%). Biểu hiện triệu chứng liên quan đến tiêu hóa (buồn nôn, nôn và đau bụng, thay đổi cảm giác thèm ăn là ADR thường gặp nhất, xảy ra với tỷ lệ mắc bệnh từ 0,3% - 3,4%, không có ADR nào nghiêm trọng, thời gian trung bình từ khi dùng thuốc tới khi xuất hiện ADR đường tiêu hóa là ba tháng [141]. Biểu hiện tăng ALT được thấy ở 31 bệnh nhân (tỷ lệ 10,4%), thời gian trung bình xuất hiện biểu hiện này là 8 tháng. Biểu hiện đau và sưng khớp, chủ yếu ở khớp gối, là ADR phổ biến nhất, gặp ở 35 bệnh nhân (tỷ lệ 11,8%) [141]. Thông tin an toàn về việc sử dụng DFP trong nhi khoa đã tăng lên do ảnh hưởng của kết quả nghiên cứu DEEP-2 (2020), là nghiên cứu thuần tập đa trung tâm về lớn nhất an toàn của DFP ở trẻ em cho đến nay [119]. Nghiên cứu này đã thu thập các số liệu về thông tin an toàn từ tổng số 194 bệnh nhi tuổi từ 1-18, được điều trị bằng DFP ở 21 bệnh viện và trường đại học, với 23 nghiên cứu, cho thấy DFP có hiệu quả làm giảm SF và an toàn tương đương với DFX cho bệnh nhi TDT, biểu hiện ADR hay gặp nhất là các triệu chứng liên quan đến tiêu hóa - 26%, tỷ lệ bệnh nhân bị đau khớp là 12%, tỷ lệ bệnh nhân bị giảm bạch cầu hạt là 9%, biểu hiện tăng ALT gặp ở 5% bệnh nhân [119].

Tổng hợp từ một số nghiên cứu khác cho thấy biểu hiện mất bạch cầu hạt đã được xác nhận là tác dụng phụ nghiêm trọng nhất của DFP gặp ở 0,5-1% bệnh nhân và tình trạng giảm bạch cầu hạt gặp ở 3,6-8,5% bệnh nhân [142-145]. Nghiên cứu DEEP-3 cho thấy rằng bệnh nhân giảm bạch cầu hạt có thể

tự hồi phục mặc dù tiếp tục dùng DFP hoặc không bị giảm bạch cầu khi thử lại [141]. Giảm bạch cầu trung tính thường gặp ở bệnh nhân chưa cắt lách, có thể là do chứng cường lách, một tình trạng phổ biến ở bệnh nhân thalassemia, tuy nhiên, do chưa có nghiên cứu nên rất khó xác định liệu kích thước lách có vai trò trong việc giảm bạch cầu hay không [146]. Chứng mất bạch cầu hạt có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng và tử vong do hậu quả của nhiễm trùng, do đó, số lượng bạch cầu hạt trung tính của bệnh nhân phải được đo trước khi bắt đầu điều trị DFP và hàng tuần trong tháng đầu điều trị. Bệnh nhân dùng DFP phải được theo dõi số lượng bạch cầu trung tính nếu bị nhiễm trùng. Cơ chế gây giảm bạch cầu hạt của DFP là do thuốc gây giảm sản tủy xương và giảm sinh bạch cầu trên động vật thực nghiệm. Thời gian khởi phát giảm bạch cầu hạt khác nhau tùy từng bệnh nhân, từ vài tháng đến hàng năm, biểu hiện giảm bạch cầu hạt 61% xảy ra trong 6 tháng đầu và 78% xảy ra trong năm đầu tiên sau điều trị [146].

Tổng hợp một số thử nghiệm lâm sàng, FDA ghi nhận 7,5% bệnh nhân dùng DFP có tăng ALT. Tỷ lệ tăng ALT do DFP khác nhau giữa các nghiên cứu; khoảng một phần tư bệnh nhân có ALT dao động gấp đôi giới hạn bình thường trên, không có sự khác biệt giữa bệnh nhân dương tính và âm tính với HCV. Khi ALT tăng gấp đôi giới hạn bình thường trên cần nhanh chóng xác định nguyên nhân và xem xét ngừng điều trị [61],[62].

Tỷ lệ biểu hiện bệnh lý khớp rất khác nhau giữa các nghiên cứu, từ 4,5% ở thời điểm một năm sau điều trị [60] đến 15% sau 4 năm điều trị [147] trong nhóm bệnh nhân châu Âu, và 33 - 40% trong các nghiên cứu từ Ấn Độ [63-65]. Các triệu chứng gồm viêm khớp nhẹ không tiến triển, hoặc viêm khớp nặng có thể tiến triển ngay cả sau khi ngừng điều trị DFP. Có thể có viêm ở các khớp như cổ tay, mắt cá chân, khuỷu tay hoặc hoại tử khớp háng... [65].

Nên ngừng điều trị khi các triệu chứng khớp vẫn tiếp tục mặc dù đã giảm liều DFP và không kiểm soát được bằng thuốc chống viêm không steroid.

Các phản ứng có hại biến mất khi tạm dừng thuốc DFP, giảm liều hoặc thậm chí không cần can thiệp. Như vậy, các tác dụng phụ bệnh nhân gặp phải khi sử dụng kéo dài deferipron thường nhẹ, có thể chấp nhận được.

Kết quả nghiên cứu đã chứng minh là điều trị thải sắt đường uống bằng DFP có hiệu quả giảm tình trạng nhiễm sắt tại các tổ chức trong cơ thể (gan, tim) và giảm SF; thuốc an toàn và ít tác dụng phụ. Tuy nhiên, sự cải thiện tình trạng nhiễm sắt của các tổ chức thường chậm (đặc biệt là tại tim). Do vậy, cần phải kiên trì điều trị thải sắt trong thời gian dài, đồng thời cần định kỳ đánh giá tình trạng nhiễm sắt tại gan, tim bằng MRI để theo dõi sớm hơn hiệu quả điều trị thải sắt.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1. Đánh giá tình trạng nhiễm sắt của bệnh nhân thalassemia

Sử dụng đồng thời cả 2 phương pháp để đánh giá tình trạng nhiễm sắt trên bệnh nhân thalassemia là định lượng nồng độ ferritin huyết thanh (SF), và ứng dụng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ T2* để xác định nồng độ sắt trong gan và xác định mức độ nhiễm sắt trong tim cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu có tỷ lệ nhiễm sắt cao:

- Đánh giá nhiễm sắt theo chỉ số ferritin huyết thanh: 97,2% có nhiễm sắt, trong đó chủ yếu là nhiễm sắt mức độ trung bình đến nặng với các tỷ lệ tương ứng là 42,2% và 37,6%. Nồng độ ferritin huyết thanh của bệnh nhân trong nghiên cứu cao, trung bình là 1954 ng/ml

- Đánh giá tình trạng nhiễm sắt gan theo LIC: có 99,1% bệnh nhân có nhiễm sắt trong gan, tỷ lệ bệnh nhân thalassemia có nhiễm sắt trong gan mức độ trung bình đến nặng cao tương ứng là 38,8% và 49,6%. Nồng độ LIC của bệnh nhân trong nghiên cứu trung bình là 14,7 mg/g gan khô.

- Đánh giá tình trạng nhiễm sắt tim qua chụp MRI T2*: 12,8% bệnh nhân nghiên cứu có tình trạng nhiễm sắt cơ tim với $T2^* < 20\text{ms}$, có 4,6% bệnh nhân có mức độ nhiễm sắt nặng với $T2^* < 10\text{ms}$. Thời gian MRI T2* tim trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 27,6ms.

- Có mối tương quan giữa các chỉ số đánh giá nhiễm sắt: ferritin huyết thanh và nồng độ sắt trong gan - LIC có mối tương quan thuận mức độ cao; ferritin huyết thanh và tình trạng nhiễm sắt tim - T2* tim có mối tương quan nghịch mức trung bình, nồng độ sắt trong gan và tình trạng nhiễm sắt tim có mối tương quan nghịch mức độ yếu.

- Khi bệnh nhân nhiễm sắt nặng $SF \geq 2500$ ng/ml, nguy cơ bị nhiễm sắt gan nặng cao gấp 2,1 lần và nhiễm sắt tim cao gấp 2,7 lần so với nhóm có $SF < 2500$ ng/ml. Khi bệnh nhân bị nhiễm sắt gan nặng nguy cơ nhiễm sắt tim cao gấp 10,8 lần so với nhóm không có nhiễm sắt gan nặng.

2. Deferipron có hiệu quả giảm tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhân nghiên cứu

- Điều trị thải sắt đường uống bằng deferipron trong thời gian 1 năm có hiệu quả giảm tình trạng nhiễm sắt: giảm ferritin huyết thanh trung bình 459 ng/ml, giảm LIC trung bình 4,7 mg/g gan khô, tăng T2* tim trung bình 8,1 ms so với thời điểm bắt đầu điều trị.

- Tình trạng nhiễm sắt nặng và trung bình giảm sau 1 năm điều trị thải sắt bằng deferipron: đánh giá dựa vào ferritin huyết thanh tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt mức độ nặng và trung bình giảm tương ứng với 43,1% xuống 36,9% và 36,9% xuống 23,1%; dựa vào LIC tỷ lệ bệnh nhân nhiễm sắt mức độ nặng giảm từ 50,7% xuống 26,2%.

- Đánh giá đáp ứng điều trị qua chỉ số LIC cho thấy sau 1 năm điều trị có tới 71% bệnh nhân có đáp ứng giảm LIC, nhóm điều trị hiệu quả có tải lượng truyền máu trung bình thấp hơn nhóm không đáp ứng.

- Đối với những bệnh nhân có tải lượng sắt từ truyền máu cao, nên điều trị thải sắt tăng cường với liều DFP 75-100mg/kg hoặc kết hợp thuốc điều trị thải sắt khác.

- Thuốc an toàn, ít tác dụng phụ và được dung nạp tốt: chỉ có 4,6% bệnh nhân gặp phải dừng điều trị do biến chứng giảm bạch cầu hạt.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu và phân tích trong luận án này, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị:

1. Cần thực hiện chụp cộng hưởng từ T2* gan và tim cho bệnh nhân thalassemia định kỳ 6 - 12 tháng/ lần để chẩn đoán sớm, chính xác mức độ nhiễm sắt và theo dõi kết quả điều trị thải sắt để điều chỉnh phác đồ cho phù hợp với từng người bệnh.

2. Điều trị thải sắt bằng deferipron cho trẻ em có hiệu quả, an toàn, và kinh tế nên được sử dụng rộng rãi .

3. Cần tiếp tục nghiên cứu về điều trị thải sắt cho bệnh nhân thalassemia trong thời gian dài hơn và trên nhiều nhóm bệnh nhân thalassemia, nên xem xét tăng liều hoặc kết hợp với thuốc điều trị thải sắt khác ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị, có tải lượng sắt từ truyền máu cao hoặc bị nhiễm sắt ở tim.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Thị Thuận, Bùi Văn Viên (2017). Xác định tình trạng nhiễm sắt ở bệnh nhi thalassemia tại Khoa Huyết học Lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, tập 12 - số 5/2017, trang 54-58.
2. Hiệu quả điều trị thải sắt đường uống bằng deferiprone trên bệnh nhi thalassemia tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108, tập 12 – Số đặc biệt 11/2017, trang 273-278.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Modell B, Darlison M (2008). Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*, 86 480-487.
2. https://moh.gov.vn/home?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_type=content&_101_urlTitle=hoi-nghi-khoa-hoc-ve-thalassemia-toan-quoc-lan-thu-iii
3. Cappellini M-D, Cohen A, Porter J, et al (2014). *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)*, Thalassaemia International Federation Nicosia, Cyprus.
4. Schrier S.L, Rachmilewitz E.A, Mohandas N (1989). Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: Implication for differences in clinical manifestations. *Blood*, 74(6), 2194-2202.
5. St Pierre T.G, Clark P.R, Chua-anusorn W, et al (2005). Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*, 105, 855–861.
6. Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Công Khanh, Trương Thúy Vinh và cộng sự (1998). Bước đầu đánh giá hiệu quả thải sắt bằng đường uống trong điều trị nhiễm sắt do thalassemia. *Tạp chí Nhi khoa*, 7 (3), 136-140.
7. Nguyễn Thị Mai Lan, Tô Thùy Nhi (2014). Hiệu quả thải sắt đường uống của Deferiprone trong bệnh thalassemia tại Bệnh viện Nhi đồng 2. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 423 (số đặc biệt), 317-322.
8. Nguyễn Công Khanh (2004). *Bệnh hemoglobin*. Huyết học lâm sàng nhi khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 124-164.

9. Fucharoen S, Winichagoon P (2011). Haemoglobinopathies in Southeast Asia. *Indian J Med Res*, 134(4):498-506.
10. Nguyễn Công Khanh (1993). Tần số bệnh hemoglobin ở Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*, (số 8),11-16.
11. Kohne E (2011). Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 108 (31-32), 532-540.
12. Eleftheriou A (2007). *About thalassemia*, Thalassemia International Federation, Nicosia.
13. Hunt T (1976). Control of globin synthesis. *British medical bulletin*, 32 (3), 257-261.
14. Schechter A N (2008). Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*, 112 (10), 3927-3938.
15. Fessas P (1963). Inclusions of hemoglobin in erythroblasts and erythrocytes of thalassemia. *Blood*, 21, 21.
16. Origa R, Galanello R (2011). Pathophysiology of beta thalassaemia. *Pediatr Endocrinol Revi*, 8, S263-S270.
17. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al (2014). *Guidelines for the management of non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT)*. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation.
18. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, et al (2018). Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: An Update on Complications and Management. *Int J Mol Sci*, 19 (1):182.
19. Ganz T (2013). Systemic Iron Homeostasis. *Physiological Reviews*, 93(4), 1721-174.
20. Lawen A, Lane D.J.R (2013). Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18 (18), 2473-2507.

21. Han O (2011). Molecular mechanism of intestinal iron absorption. *Metallomics*, 3, 103-109.
22. Silva B, Faustino P (2015). An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(7), 1347-59.
23. <https://sites.google.com/site/sinhlynguoiikssp2/courses/chuong-6>
24. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88(1), 7-15.
25. Liu X, Theil E.C (2005). Ferritin as an iron concentrator and chelator target. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1054, 136-140.
26. Siah C.W, Ombiga J, Adams L.A, et al (2006). Normal Iron Metabolism and the Pathophysiology of Iron Overload Disorders. *Clinical Biochemist Reviews*, 27(1), 5-16.
27. Nemeth E, Tuttle M.S, Powelson J, et al (2004). Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090-2093.
28. Ganz T (2011). Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 117, 4425-4433.
29. Gardenghi S, Marongiu M.F, Ramos P, et al (2007). Ineffective erythropoiesis in beta - thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down - regulation of hepcidin and up - regulation of ferroportin. *Blood*, 109(11), 5027-5035.
30. Ginzburg Y, Rivella S (2011). Beta - thalassemia: a model for elucidating the dynamic regulation of ineffective erythropoiesis and iron metabolism. *Blood*, 118(16), 4321-4330.

31. Taher A, Musallam K.M, El Rassi F, et al (2009). Levels of non - transferrin - bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*, 146(5), 569-572.
32. Musallam K.M, Cappellini M.D, Taher A.T (2013). Iron overload in beta - thalassemia intermedia: an emerging concern. *Curr Opin Hematol*, 20(3), 187-92.
33. Porter J and Viprakasit V (2014). Chapter 3: Iron overload and chelation, *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia*, 3rd edition. Thalassaemia International Federation, Nicosia. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269373/>
34. Brissot P, Ropert M, Le L.C, et al (2012). Non - transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta*, 1820, 403-410.
35. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al (2004). Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*, 89, 1187-1193.
36. Li C K, Chik K W, Lam C W, et al (2002). Liver disease in transfusion dependent thalassaemia major. *Arch Dis Child*, 86 (5), 344-347.
37. Inati A, Noureldine M A, Mansour A, et al (2015). Endocrine and bone complications in β -thalassemia intermedia: current understanding and treatment. *BioMed research international*, 2015 813098-813098.
38. Srisukh S, Ongphiphadhanakul B, Bunnag P (2016). Hypogonadism in thalassemia major patients. *J Clin Transl Endocrinol*, 5:42-45.
39. Koorts A.M, Viljoen M (2007). Ferritin and ferritin isoforms I: structure -function relationships, synthesis, degradation and secretion. *Arch Physiol Biochem*, 113, 30–54.

40. Fernandes J L (2018). MRI for Iron Overload in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 32 (2), 277-295.
41. Wood J.C (2007). Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current Opinion in Hematology*, 14(3), 183-190.
42. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al (2018). Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *Radiographics*, 38 (2), 392-412.
43. Anderson L.J, Holden S, Davis B, et al (2001). Cardiovascular T2 - star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*, 22, 2171-2179.
44. Taher A, Musallam K.M, Hoffbrand A.V (2011). Current strategies in the assessment of iron overload. *EJCMO*, 3(3), 30-37.
45. Kremastinos D T, Farmakis D (2011). Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*, 124 (20), 2253-2263.
46. Berkovitch, M., Bistritzer, T., Milone, S. D., et al (2000). Iron deposition in the anterior pituitary in homozygous beta-thalassemia: MRI evaluation and correlation with gonadal function. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*, 13(2), 179-184.
47. Lam, W. W., Au, W. Y., Chu, W. C., Tam, S., Ha, S. Y., & Pennell, D. J. (2008). One-stop measurement of iron deposition in the anterior pituitary, liver, and heart in thalassemia patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 28(1), 29-33.
48. Bayanzay K, Alzoebie L (2016). Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. *J Blood Med*, 7 159-169.
49. Ware H.M, Kwiatkowski J.L (2013). Optimal use of iron chelators in pediatric patients. *Clin Adv Hematol Oncol*, 11, 433-441.

50. Taher A, Sheikh-Taha M, Sharara A, et al (2005). Safety and effectiveness of 100 mg/ kg/day deferiprone in patients with thalassemia major: a two-year study. *Acta Haematologica*, 114, 146-149
51. Pennell D.J, Berdoukas V, Karagiorga M, et al (2006). Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta - thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 107, 3738-3744.
52. Di Maggio R, Maggio A (2017). The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major. *Br J Haematol*, 178 (5), 676-688.
53. Kontoghiorghe G, Kleanthous M, Kontoghiorghe C (2020). The history of deferiprone (L1) and the complete treatment of iron overload in thalassaemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 12, e2020011.
54. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, et al (2013). Deferiprone monotherapy reduces iron overload in transfusion - dependent thalassemias: 1 - year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *AJH*, 88, 251-260.
55. El-Alfy MS, Sari TT, Lee CL, et al (2010). The safety, tolerability, and efficacy of a liquid formulation of deferiprone in young children with transfusional iron overload. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 32 (8), 601-605.
56. Gomber S, Jain P, Sharma S, et al (2016). Comparative Efficacy and Safety of Oral Iron Chelators and their Novel Combination in Children with Thalassemia. *Indian Pediatr*, 53 (3), 207-210.

57. Fischer R, Piga A, De Sanctis V, et al (1998). Large - scale study in thalassemia using biomagnetic liver susceptometry. *Biomag 98: Proc. 11th Inte. Conf. Biomagnetism (Sendai)*, 1-4.
58. Saliba A N, Harb A R, Taher A T (2015). Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *J Blood Med*, 6 197-209.
59. Filosa A, Vitrano A, Rigano P, et al (2013). Long - term treatment with deferiprone enhances left ventricular ejection function when compared to deferoxamine in patients with thalassemia major. *Blood Cells Mol Dis*, 51, 85-88.
60. Fisher S A, Brunskill S J, Doree C, et al (2013). Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, (8), CD004839.
61. Cohen A.R, Galanello R, Piga A, et al (2000). Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*, 108, 305-312.
62. Ceci A, Conte R, Didio A, et al (2019). An overview of the efficacy and safety of deferiprone in paediatric patients with congenital haemoglobinopathies and chronic iron overload. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 7 (4), 181-197.
63. Agarwal M.B, Gupte S.S, Viswanathan C, et al (1992). Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial. *Br J Haematol*, 82, 460-466.
64. Choudhry V.P, Pati H.P, Saxena A, et al (2004). Deferiprone, efficacy and safety. *Indiali jn J Pediatr*, 71, 213-216.
65. Sharma R, Anand R, Chandra J, et al (2013). Distal ulnar changes in children with thalassemia and deferiprone related arthropathy. *Pediatr Blood Cancer*.

66. Taher AT, Musallam KM, Wood JC, et al (2010). Magnetic resonance evaluation of hepatic and myocardial iron deposition in transfusion-independent thalassemia intermedia compared to regularly transfused thalassemia major patients. *Am J Hemato*,; 85, 288–290.
67. Quatre A, Jacquier A, Petit P, et al (2014). MRI monitoring of myocardial iron overload: use of cardiac MRI combined with hepatic MRI in a cohort of multi-transfused patients with thalassaemia. *Diagn Interv Imaging*, 95 (11), 1065-1069.
68. Mã Phương Hạnh, Lâm Thị Mỹ (2008). Đặc điểm bệnh nhân thalassemia thể nặng có ứ sắt tại bệnh viện Nhi đồng I. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 13 (số 1), 167-171
69. Võ Thế Hiếu, Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Văn Tránh và cộng sự (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia người lớn điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 17 (số 5), 271-276.
70. Phạm Hồng Đức, Phạm Minh Thông, Trần Công Hoan & cộng sự (2013). Nghiên cứu mức độ ứ sắt trong gan trong bệnh thalassemia trên chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla. *Tạp chí Y học thực hành*, (số 1), 62-65.
71. Nguyễn Thị Thu Hà (2017). *Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013 - 2016*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
72. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al (2007). A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica*, 92, 1599-1606.

73. Xia S, Zhang W, Huang L, et al (2013). Comparative Efficacy and Safety of Deferoxamine, Deferiprone and Deferasirox on Severe Thalassemia: A Meta-Analysis of 16 Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 8(12), e82662
74. Bộ Y tế (2014). *Quyết định 921/QĐ-BYT 2014 hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Hemophilia và bệnh Thalassemia*.
75. Trường Đại học Y Hà Nội (2020). Thăm khám lâm sàng gan mật. *Triệu chứng học nội khoa tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội:143-150.
76. Trường Đại học Y Hà Nội (2020). Chẩn đoán lách to. *Triệu chứng học nội khoa tập II*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội:210-216.
77. Park M.K. (2008). *Echocardiology, Pediatric Cardiology for Practitioners*, Elsevier.
78. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al (2009). Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with β -thalassaemia the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*, 82(6), page 458- 465
79. Hankins J. S., McCarville M. B., Loeffleret R. B. et al (2009). R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood*, 113(20), 4853-4855.
80. John-Paul Carpenter, Taigang He (2011). On T2* Magnetic Resonance and Cardiac Iron. *C J.M.irculation*, 123(14): 1519–1528.
81. Phạm Thị Thuận, Bùi Văn Viên (2010). Nghiên cứu thực trạng truyền máu của bệnh nhân thalassemia tại bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 373, 469-475.
82. Maffei L, Sorrentino F, Caprari P, et al (2020). HCV Infection in Thalassemia Syndromes and Hemoglobinopathies: New Perspectives. *Front. Mol. Biosci.*,7:7.

83. Di Marco V, Capra M, Angelucci E, et al (2010). Management of chronic viral hepatitis in patients with thalassemia: recommendations from an international panel. *Blood*, 116 (16), 2875-2883.
84. Androulla E, Matheos D (2014). Thalassemia International Federation Manifesto/Policy for Viral Hepatitis C in Thalassemia, 1-9.
85. Dương Bá Trục (1996). *Đặc điểm lâm sàng bệnh HbH ở trẻ em Việt Nam, bước đầu tìm hiểu tần suất α thalassemia ở Hà Nội*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
86. Bùi Văn Viên (1999). *Một số đặc điểm lâm sàng và huyết học bệnh hemoglobin E và tần suất người mang gen hemoglobin E ở dân tộc Mường Hoà Bình*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
87. Koushik Roy, Sankar Kumar Das, Avijit Dutta, et al (2018). Dermatological manifestations in beta thalassemia major patients between 2 to 12 years and their relation with serum ferritin level; *New Indian Journal of Pediatric NIJP*, 7(3).
88. McDonough KT, Nienhins AW (1993). The thalassemias, *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*, Saunders: 783-879.
89. Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al (1993). Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol*, 42:81–85.
90. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, et al (2009). Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood*, 114:4632–4638.
91. Krittayaphong R, Viprakasit V, Saiviroonporn P, et al (2018). Serum ferritin in the diagnosis of cardiac and liver iron overload in thalassaemia patients real-world practice: a multicentre study. *Br J Haematol*, 182 (2), 301-305.

92. Nguyễn Thị Hồng Hoa (2015). Đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị thải sắt bằng deferasirox trên bệnh nhân thalassemia phụ thuộc truyền máu tại bệnh viện truyền máu huyết học. *Y học TP Hồ Chí Minh*, 19(4), 96-103.
93. Wahidiyat P A, Liauw F, Sekarsari D, et al (2017). Evaluation of cardiac and hepatic iron overload in thalassemia major patients with T2* magnetic resonance imaging. *Hematology*, 22 (8), 501-507.
94. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*, 88 (1), 7-15.
95. Wood J C, Origa R, Agus A, et al (2008). Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica*, 93 (6), 917-920.
96. Casale M, Meloni A, Filosa A, et al (2015). Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassemia Major: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8 (8), e003230.
97. Li CK, Luk CW, Ling SC, et al (2002). Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: Retrospective study. *Hong Kong Med J*, 8:255–60.
98. Walker JM (2002). The heart in thalassaemia. *Eur Heart J*, 23:102-5.
99. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, et al (2003). Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. *Eur Heart J*, 24:113-9.
100. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al (2001). Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. *Am J Med*, 111:349-54.
101. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C (1990). Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation*, 82:88–94.

102. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, et al (2004). Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 14–34.
103. Lekawanvijit S, Chattipakorn N (2009). Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Canadian Journal of Cardiology*, 25 (4), 213-218.
104. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al (2018). Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19 (3), 299-309.
105. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al (2009). Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*, 120:1961–1968.
106. Wood JC (2009). History and current impact of cardiac magnetic resonance imaging on the management of iron overload. *Circulation*, 120:1937–1939.
107. Wood JC (2011). Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 443–450.
108. Cabantchik Z.I, Breuer W, Zanninelli G, et al (2005). LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18, 277-87.
109. Donovan A, Roy C.N, Andrews N.C (2006). The Ins and Outs of Iron Homeostasis. *Physiology*, 21 (2), 115-123.
110. Neha D, Shekhar D S, Akhouri D M R (2016). Observation on ECG Changes in Thalassemia Major Patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 15 (7), 28-31.
111. Majd Z, Haghpanah S, Ajami G H, et al (2015). Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17 (4),

112. Azarkeivan A, Hashemieh M, Akhlaghpour S, et al (2013). Relation between serum ferritin and liver and heart MRI T2* in beta thalassaemia major patients. *East Mediterr Health J*, 19 (8), 727-732.
113. Kolnagou A, Kontoghiorghes GJ (2018). Chelation protocols for the elimination and prevention of iron overload in thalassaemia. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 23:1082-1098.
114. Pepe A, Meloni A, Pistoia L, et al (2018). MRI multicentre prospective survey in thalassaemia major patients treated with deferasirox versus deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*, 183 (5), 783-795.
115. Kontoghiorghes G J, Kontoghiorghe C N (2020). Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. *Cells*, 9 (6), 1456.
116. Li J, Lin Y, Li X, et al (2019). Economic Evaluation of Chelation Regimens for beta-Thalassemia Major: a Systematic Review. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 11 (1), e2019036.
117. Silva B, Faustino P (2015). An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(7), 1347-59.
118. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al (2000). Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med*, 343 (5),327-331.
119. Maggio A, Kattamis A, Felisi M, et al (2020). Evaluation of the efficacy and safety of deferiprone compared with deferasirox in paediatric patients with transfusion-dependent haemoglobinopathies (DEEP-2): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 7 (6), e469-e478.

120. Puliye M, Sposto R, Berdoukas V.A, (2014). Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 4, April 2014 page 391 – 394.
121. Pietrangelo A, Grandi R, Tripodi A, et al (1990). Lipid composition and fluidity of liver mitochondria, microsomes and plasma membrane of rats with chronic dietary iron overload. *Biochem Pharmacol*, 39:123–128.
122. Pietrangelo A, Gualdi R, Casalgrandi G, et al (1995). Molecular and cellular aspects of iron-induced hepatic cirrhosis in rodents. *J Clin Invest*, 95:1824–1831.
123. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al (2007). A randomized, controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassaemia major. *Haematologica*, 2(12):1599-606.
124. El-Beshlawy A, Manz C, Naja M, et al (2008). Iron chelation in thalassaemia: combined or monotherapy: The Egyptian experience. *Annals of Hematology*, 87(7):545-50.
125. Maggio A, Vitrano A, Capra M, et al (2009). Long-term sequential deferiprone-desferrioxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *British Journal of Haematology*, 145(2):245–54.
126. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al (2002). Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*, 360(9332):516–520.
127. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F (2003). Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*, 88(5):489–496.

128. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, et al (2009). The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11:20.
129. Hider R C, Hoffbrand A V (2018). The Role of Deferiprone in Iron Chelation. *N Engl J Med*, 379 (22), 2140-2150.
130. Sohn YS, Breuer W, Munnich A, et al (2008). Redistribution of accumulated cell iron: a modality of chelation with therapeutic implications. *Blood*, 111(3):1690–1699.
131. Gao X, Qian M, Campian JL, et al (2010). Mitochondrial dysfunction may explain the cardiomyopathy of chronic iron overload. *Free Radic Biol Med*, 49(3):401–407.
132. Chan S, Lian Q, Chen M P, et al (2018). Deferiprone inhibits iron overload-induced tissue factor bearing endothelial microparticle generation by inhibition oxidative stress induced mitochondrial injury, and apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 338 148-158.
133. Maggio, A., Vitrano, A., Lucania, G., et al (2012). Long-term use of deferiprone significantly enhances left-ventricular ejection function in thalassemia major patients. *American Journal of Hematology*, 87, 732–733.
134. Kuo K.H. & Mrkobrada M (2014). A systematic review and meta-analysis of deferiprone monotherapy and in combination with deferoxamine for reduction of iron overload in chronically transfused patients with β -thalassemia. *Hemoglobin*, 38, 409–421.
135. Pennell D. J, Carpenter J. P, Roughton M, et al (2011). On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure. *Journal of cardiovascular magnetic resonance* :

official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance,
13(1), 45.

136. Pepe A, Meloni A, Rossi G, et al (2013). Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15 (1), 1.
137. Noetzli L.J, Carson S.M, Nord A.S, et al (2008). Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. *Blood*, 112, 2973–2978.
138. Wood J C, Origa R, Agus A, et al (2008). Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Haematologica*, 93 (6), 917-920.
139. Taher A T, Saliba A N (2017). Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017 (1), 265-271.
140. Bellanti F, Del Vecchio GC, Putti MC, et al (2017). Population pharmacokinetics and dosing recommendations for the use of deferiprone in children younger than 6 years. *Br J Clin Pharmacol*, 83(3):593-602.
141. Botzenhardt S, Felisi M, Bonifazi D, et al (2018). Long-term safety of deferiprone treatment in children from the Mediterranean region with beta-thalassemia major: the DEEP-3 multi-center observational safety study. *Haematologica*, 103 (1), e1-e4.
142. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al (2002). The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 118(1):330–336.

143. Botzenhardt S, Li N, Chan E W, et al (2017). Safety profiles of iron chelators in young patients with haemoglobinopathies. *European Journal of Haematology*, 98 (3), 198-217.
144. Jamuar S S, Lai A H (2012). Safety and efficacy of iron chelation therapy with deferiprone in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Ther Adv Hematol*, 3 (5), 299-307.
145. Elalfy M S, Adly A (2018). Safety and efficacy of early start of iron chelation therapy with deferiprone in young children newly diagnosed with transfusion-dependent thalassemia: A randomized controlled trial. *Am J Hematol*, 93(2):262-268.
146. Tricta F, Uetrecht J, Galanello R, et al (2016). Deferiprone-induced agranulocytosis: 20 years of clinical observations. *Am J Hematol. Oct*, 91(10):1026–1031.
147. Cohen A.R, Galanello R, Piga A, et al (2003). Safety and effectiveness of long - term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood*, 102, 1583-1587.

PHỤ LỤC 1: PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU BỆNH NHÂN THALASSEMIA

Ngày lập phiếu:/...../.....

Mã bệnh án:

Ngày vào viện: /...../.....

THÔNG TIN CHUNG

* Họ và tên:

* Giới tính: Nam [], Nữ []

* Ngày tháng năm sinh:

Tuổi: 0- 12 tháng []; 2-5t [], 5-10t [], 11- 15t []; >15t []

* Dân tộc: Kinh []; Ít người []; Dân tộc nào:

* Địa chỉ:

* Điện thoại liên lạc:

* Họ và tên bố:

Tuổi:

Nghề nghiệp:

Dân tộc:

* Họ và tên mẹ:

Tuổi:

Nghề nghiệp:

Dân

tộc:

* Số anh, chị, em ruột: Con thứ mấy [], số bị bệnh []

* Chẩn đoán:

LÂM SÀNG

* Lý do vào viện:

* Chiều cao: cm

So với chuẩn: Bình thường []; Giảm -1SD []; Giảm -2SD []

* Cân nặng: kg

So với chuẩn: Bình thường []; Giảm -1SD []; Giảm -2SD []

* Tuổi phát hiện biểu hiện bệnh: , < 1t [], 1-5t []; 6- 10t [], 11-15t []

* Biểu hiện bệnh đầu tiên:

* Thiếu máu trên lâm sàng (da xanh, niêm mạc nhợt): Có []; Không rõ []

* Tuổi bắt đầu phải truyền máu: ; Không phải truyền máu []
Trước 1t []; 1-3t []; 4-5t []; >5t []

* Số lần truyền máu/ năm:
1-2 lần []; 3-5 lần []; >5 lần []

* Tuổi bắt đầu điều trị thải sắt:

* Loại thuốc thải sắt:

CÁC TRIỆU CHỨNG LIÊN QUAN TÌNH TRẠNG NHIỄM SẮT VÀ THIẾU MÁU

* Tim mạch:

+Nhịp tim đều: Có []; Không []

+Tiếng thổi bất thường: Có []; Không []

* Lách to: Có [],cm ; Không rõ [], Cắt lách []
1-2cm []; 3-4cm []; 4-10cm [], >10cm []

* Gan to: Có []; Không rõ [],cm

* Biến dạng xương: Có []; Không rõ []
Bộ mặt Thalassemia: Rõ []; Vừa phải []; Không []

* Da, niêm mạc:

- Da xạm: Rõ []; Không rõ []

- Niêm mạc lợi: Xám xỉn []; Hồng []; Nhợt nhạt []

- Xuất huyết da: Có []; Không []

CÁC TRIỆU CHỨNG LIÊN QUAN ĐẾN ĐIỀU TRỊ THẢI SẮT

*Triệu chứng khớp: , Có []; Không rõ []

*Triệu chứng tiêu hoá: , Có []; Không []

*Thay đổi màu sắc nước tiểu: Có []; Không []

CẬN LÂM SÀNG

*** Thành phần Hb:**

	HbA1	HbA2	HbF	HbE	HbH
Tỷ lệ %					

***Xét nghiệm Đột biến gen (nếu có):**

*** Công thức máu**

Thời điểm							
RBC							
Hb							
Hct							
WBC							
Neu							
Plt							

*** Sinh hóa, miễn dịch:**

Thời điểm							
Ferritin							
ALT							
HBsAg							
Anti HCV							

***Siêu âm tim, điện tim**

Thời điểm				
LVEF				
Rối loạn nhịp tim - ECG				

***MRI T2*:**

Thời điểm					
LIC					
T2* tim					

*** Điều trị:**

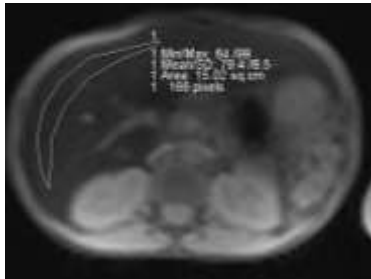
Thời điểm							
Tên thuốc							
Liều							
Số lượng							

*** Lượng máu truyền:**

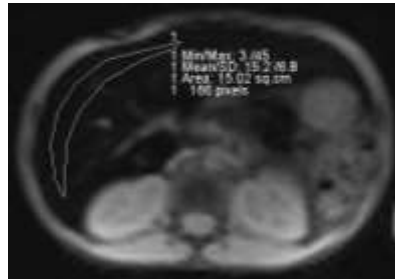
Thời điểm						
Lượng truyền – ml KHC						

PHỤ LỤC 2

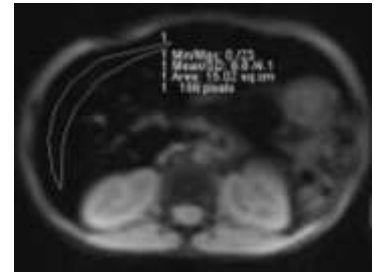
Một số hình ảnh kết quả chụp cộng hưởng từ gan tím của bệnh nhân thalassemia



TE 1.3



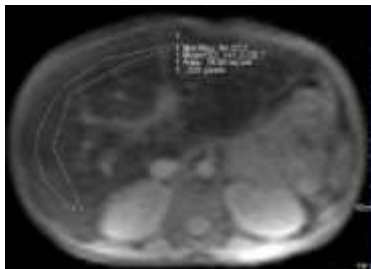
TE 3.4



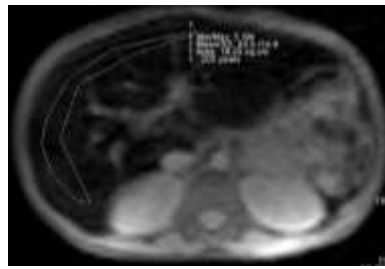
TE 5.7

Minh họa hình ảnh quá tải sắt ở gan nặng (LIC = 20,1mg/g gan khô)

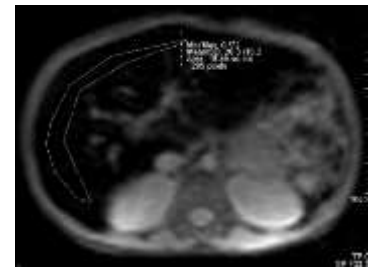
(Hình ảnh MRI T2* gan bệnh nhân Bùi Quốc K mã BN 05888036)



TE 1.3



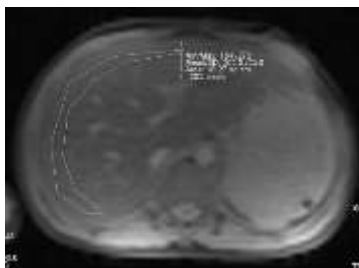
TE 3.4



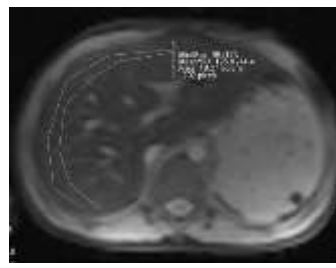
TE 5.7

Minh họa hình ảnh quá tải sắt ở gan trung bình (LIC = 12,6 mg/g gan khô)

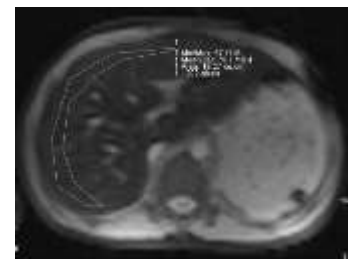
(Hình ảnh MRI T2* gan của bệnh nhân Nguyễn Vũ Ngọc A mã BN 08026554)



TE 1.3



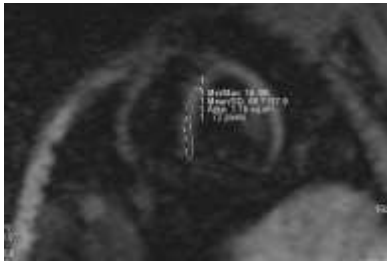
TE 3.4



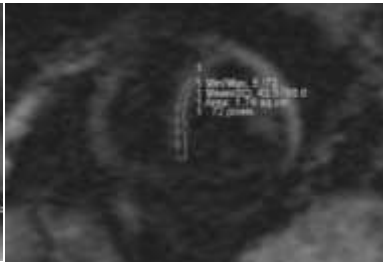
TE 5.7

Minh họa hình ảnh quá tải sắt ở gan mức độ nhẹ (LIC = 5,9 mg/g gan khô)

(Hình ảnh MRI T2* gan của bệnh nhân Nguyễn Thị Như Q mã BN 14210002)



TE 10.4



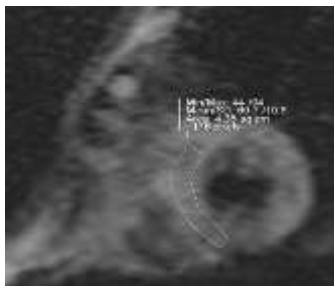
TE 13.8



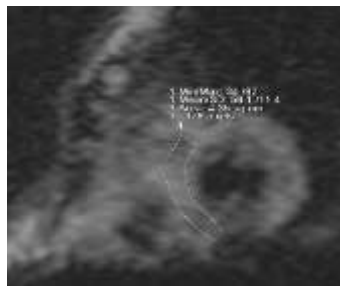
TE 17.3

Minh họa hình ảnh quá tải sắt ở tim mức độ nặng ($T2^*$ tim = 5,6ms)

(Hình ảnh MRI $T2^*$ tim của bệnh nhân Hoàng Văn Đ mã BN 07239512)



TE 10.4



TE 13.8



TE 17.3

Minh họa hình ảnh quá tải sắt ở tim mức độ nhẹ ($T2^*$ tim = 17,9ms)

(Hình ảnh MRI $T2^*$ tim của bệnh nhân Hoàng Khánh L mã BN 10237552)