

# GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

## 1. Tính cấp thiết của đề tài

Lao là một bệnh nhiễm trùng mạn tính do vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) gây ra, vi khuẩn lao được Robert Koch phát hiện năm 1882 và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh truyền nhiễm. Bệnh lao có thể gặp ở tất cả các bộ phận của cơ thể, trong đó lao phổi là thể lao phổ biến nhất (chiếm 80-85%) và là nguồn lây chính cho những người xung quanh

Việt Nam hiện vẫn là nước có gánh nặng bệnh lao khá cao, đứng thứ 16 trong 30 nước có số người bệnh lao cao nhất toàn cầu, đồng thời đứng thứ 15 trong số 30 nước có gánh nặng bệnh lao kháng đa thuốc cao nhất thế giới.

Tổng số bệnh nhân lao mới mắc các thể (bao gồm cả HIV+) được phát hiện 2017 là 124.000 người; Tỷ lệ phát hiện lao các thể trên 100.000 dân là 129 người, trong đó tỷ lệ kháng đa thuốc trong bệnh nhân mới (%) là 4,1/100.000 dân; Tử vong do lao hàng năm (loại trừ HIV) là 12.000 người.

Để góp phần điều trị hiệu quả và tiên lượng tốt hơn về diễn biến của bệnh lao phổi qua sự thay đổi các chỉ số huyết học, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu.

## 2. Mục tiêu của đề tài

- 1) Nghiên cứu một số đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương ở bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc được điều trị tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ 2015 đến 2017.
- 2) Đánh giá sự thay đổi các chỉ số huyết học ở bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị thuốc chống lao.

## 3. Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới của đề tài

### 3.1. Đóng góp mới về khoa học:

- Các kết quả nghiên cứu đã được thực hiện một cách nghiêm túc, đưa ra được tỷ lệ người bệnh lao phổi có những rối loạn về huyết học; kết quả cũng cho thấy một số thay đổi có liên quan tới giai đoạn bệnh: điều trị và chưa điều trị; và những thay đổi sau một tháng điều trị.

- Nghiên cứu đã công bố được tình trạng thiếu máu chiếm tỷ lệ cao trên bệnh nhân lao phổi (trên 70%), thay đổi về bạch cầu, tiểu cầu. Về tủy tạo máu, tác giả đưa ra được tình trạng thay đổi tế bào tủy xương cũng như tủy tạo máu, tình trạng rối loạn sinh tủy thứ phát là phổ biến.

- Kết quả nghiên cứu của đề tài luận án giúp đưa ra hình ảnh chung xét nghiệm máu và tủy xương ở người bệnh lao phổi, điều này có thể gợi ý về tình trạng tổn

thương tủy xương trực tiếp do quá trình nhiễm vi khuẩn, và tổn thương này hồi phục khi quá trình điều trị có đáp ứng tốt.

### 3.2. Giá trị thực tiễn của đề tài:

- Đề tài có hiệu quả tích cực, các kết quả thu được của bản luận án có tính thực tiễn và ứng dụng cao, góp phần dự đoán nguyên nhân các rối loạn giúp chẩn đoán, tiên lượng, lựa chọn phương án tác động trong điều trị lao phổi.
- Nghiên cứu đã cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa các thể lao phổi được dùng thuốc chống lao hàng 1 với một số chỉ số huyết học.
- Kết quả nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả rõ rệt về chuyển biến tích cực của các chỉ số nghiên cứu sau điều trị như cải thiện tình trạng thiếu máu, sự hồi phục các bệnh lý tủy xương thứ phát ở bệnh nhân lao phổi.

## 4. Cấu trúc luận án

Luận án được trình bày trong 124 trang, bao gồm: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (29 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (11 trang), kết quả nghiên cứu (40 trang), bàn luận (39 trang), kết luận (2 trang), kiến nghị (1 trang).

Luận án gồm 35 bảng, 29 biểu đồ, 1 sơ đồ, 54 hình ảnh (15 hình trong kết quả và 39 hình phần phụ lục 1). Trong 147 tài liệu tham khảo có 125 tài liệu tiếng Anh, 22 tài liệu tiếng Việt, hầu hết trong 10 năm trở lại đây. Phụ lục gồm các tài liệu, danh sách các bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc, hình ảnh minh họa xét nghiệm huyết đồ, tủy đồ một số bệnh nhân, hình ảnh máy xét nghiệm tự động huyết học, sinh hóa miễn dịch, bệnh án nghiên cứu.

## Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. LAO PHỔI

#### 1.1.1. Tác nhân gây bệnh

Bệnh lao do vi khuẩn lao (*Mycobacterium tuberculosis*) gây ra, được Robert Koch phát hiện năm 1882, nên còn có tên gọi là Bacillie de Koch (viết tắt là BK). Vi khuẩn lao thuộc họ *Mycobacterium*.

*Mycobacteria* là các vi khuẩn hiếu khí, thường có dạng trực khuẩn mảnh hơi cong, không di động, kích thước 0,2µm-0,6µmx1,0µm-10µm. Nhuộm Ziehl-Neelsen bắt màu đỏ trên nền xanh, không bị cồn và axit làm mất màu fucsin, do vậy chúng được gọi là vi khuẩn kháng cồn, kháng toan (acid fast bacilli-AFB). Dựa vào đặc điểm này có thể giúp phát hiện vi khuẩn lao trong các mẫu bệnh phẩm bằng cách soi AFB.

### 1.1.2. Vị trí tổn thương

Vi khuẩn lao có thể vào cơ thể qua nhiều đường. Thường là qua đường hô hấp, có thể qua đường tiêu hóa, da, kết mạc mắt...Sau khi gây tổn thương tiên phát, vi khuẩn lao có thể theo đường bạch huyết hoặc đường máu tới cơ quan khác gây tổn thương thứ phát.

Nhiều cơ quan như phổi, thận, màng não, xương, da, hạch... đều có thể bị bệnh lao, nhưng thường bị hơn cả là phổi (80-85%), vị trí thường gặp ở phổi là đỉnh phổi hoặc vùng dưới đòn, có thể do máu ở đây chảy chậm nên vi khuẩn có thể tập trung để gây bệnh.

### 1.1.3. Chẩn đoán xác định

Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa theo xét nghiệm soi đờm trực tiếp tìm AFB:

*a. Lao phổi AFB(+):* có ít nhất 1 mẫu đờm hoặc dịch phế quản, dịch dạ dày có kết quả soi trực tiếp AFB(+) tại các phòng xét nghiệm được kiểm chuẩn bởi Chương trình chống lao Quốc gia.

*b. Lao phổi AFB(-):* khi có ít nhất 2 mẫu đờm AFB(-), người bệnh cần được thực hiện quy trình chẩn đoán lao phổi AFB(-).

Người bệnh được chẩn đoán lao phổi AFB(-) cần thỏa mãn 1 trong 2 điều kiện sau:

- Có bằng chứng vi khuẩn lao trong đờm, dịch phế quản, dịch dạ dày bằng phương pháp nuôi cấy hoặc các kỹ thuật mới như Xpert MTB/RIF.

- Được thầy thuốc chuyên khoa chẩn đoán và chỉ định một phác đồ điều trị lao đầy đủ dựa trên: (1) lâm sàng, (2) bất thường nghi lao trên X quang phổi và (3) thêm 1 trong 2 tiêu chuẩn sau: HIV(+) hoặc không đáp ứng với điều trị kháng sinh phổ rộng [3].

### 1.1.4. Phân loại bệnh lao

*Lao mới*

*Lao tái phát*

*Thất bại điều trị*

*Điều trị lại sau bỏ trị*

*Khác*

*Chuyển đến:*

### 1.1.5. Chỉ định và phác đồ điều trị

Chương trình chống lao Quốc gia quy định năm loại thuốc chống lao thiết yếu hàng 1 là isoniazide (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (E) và streptomycin (S).

#### 1.1.5.1. Phác đồ I: 2RHZE/4RHE hoặc 2RHZS/4RHE

*Chỉ định:* Cho các trường hợp bệnh lao mới (chưa điều trị lao bao giờ hoặc đã từng điều trị lao nhưng dưới 1 tháng).

#### **1.1.5.2. Phác đồ II: 2SRHZE/1RHZE/5RHE hoặc 2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3**

*Chỉ định:* Cho các trường hợp bệnh lao tái phát, thất bại, điều trị lại sau bỏ trị và các trường hợp bệnh lao được phân loại là “khác”.

## **1.2. ĐẶC ĐIỂM CÁC CHỈ SỐ HUYẾT HỌC TRÊN BỆNH NHÂN LAO**

### **1.2.1. Hồng cầu:**

Lao phổi gây giảm số lượng hồng cầu, giảm nồng độ hemoglobin do nhiễm vi khuẩn lao làm thay đổi về hóa học và đặc tính của màng hồng cầu dẫn đến giảm tính mềm dẻo của hồng cầu, tăng ngưng kết hồng cầu, làm giảm khả năng di chuyển của hồng cầu trong tuần hoàn, nhất là trong vi mạch, từ đó làm giảm khả năng vận chuyển ô xy đến các cơ quan.

### **1.2.2. Bạch cầu:**

Lao phổi có thể gây tăng số lượng bạch cầu, tăng bạch cầu đoạn trung tính, tăng bạch cầu mono, tăng bạch cầu đoạn ưa acid và đôi khi gây giảm bạch cầu lympho. Thay đổi về số lượng và chức năng của bạch cầu được khẳng định trong tất cả những trường hợp bệnh nhiễm trùng, đặc biệt trên người bệnh có lao tiềm ẩn hoặc lao phổi đang hoạt động.

### **1.2.3. Tiểu cầu:**

Số lượng tiểu cầu thường tăng khoảng 52% ở người bệnh lao phổi. Số lượng tiểu cầu về bình thường cũng là một trong những dấu hiệu chứng tỏ liệu pháp điều trị đã thành công. Trên những người bệnh lao phổi có kèm theo tủy giảm sinh hoặc hội chứng thực bào, số lượng tiểu cầu thường giảm nặng; đôi khi giảm rất nặng.

### **1.2.4. Đặc điểm tủy xương trong lao phổi:**

Các bệnh lý tủy xương thứ phát là thường gặp trong bệnh lý phổi hợp của lao phổi, có khi chỉ rối loạn dòng hồng cầu hoặc tiểu cầu, có khi rối loạn cả dòng hồng cầu và tiểu cầu...

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:**

Gồm 158 bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và được chẩn đoán xác định là lao phổi không kháng thuốc theo tiêu chuẩn của Chương trình chống lao Quốc gia (CTCLQG).

#### ***Phân nhóm bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu:***

- Nhóm bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc nghiên cứu đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương có 158 bệnh nhân.

Trong đó:

+ Nhóm bệnh nhân lao phổi mới không kháng thuốc (điều trị công thức I) là 111 bệnh nhân.

+ Nhóm bệnh nhân lao phổi đã điều trị không kháng thuốc (điều trị công thức II) là 47 bệnh nhân.

- Nhóm bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc được xét nghiệm lần 2 sau 1 tháng điều trị thuốc chống lao là 33 bệnh nhân.

## **2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU**

2.2.1. Thời gian: Từ tháng 3 năm 2015 đến tháng 7 năm 2017.

2.2.2. Địa điểm: Tại Bệnh viện Phổi Trung ương.

2.2.3. Các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân nội trú trên 16 tuổi.

- Bệnh nhân được chẩn đoán lao phổi không kháng thuốc và được điều trị thuốc chống lao hàng 1 (công thức I và công thức II).

2.2.4. Tiêu chuẩn loại trừ:

Các bệnh nhân có bệnh hệ thống và bệnh nhân mắc bệnh về máu.

## **2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp, mô tả có theo dõi dọc.

### **2.3.2. Chọn mẫu cho nghiên cứu**

Cỡ mẫu: Áp dụng tiêu chuẩn đại diện thường gặp và quan trọng của bệnh nhân lao phổi là có thiếu máu; được tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

Chúng tôi ước tính cỡ mẫu là:  $n \geq 135$

### **2.3.3. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

**158 bệnh nhân lao phổi  
không kháng thuốc**  
(111 bệnh nhân lao phổi mới

**Chương 3:**  
**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### 3.1. Đặc điểm một số chỉ số huyết học

#### 3.1.1. Giá trị trung bình một số chỉ số huyết học

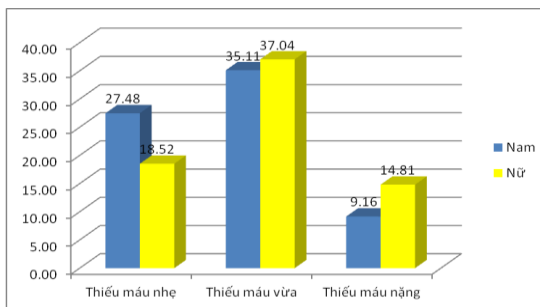
##### a. Giá trị trung bình các chỉ số hồng cầu

Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số hồng cầu máu ngoại vi của bệnh nhân lao phổi được trình bày ở bảng 3.1, biểu đồ 3.1:

**Bảng 3.1. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân nghiên cứu**  
(n=158)

Chỉ số		Bệnh nhân ( $\bar{X} \pm SD$ )	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng hồng cầu ( $\times 10^{12}/l$ )	Nam	3,99 $\pm$ 0,92	1,87	6,32
	Nữ	3,91 $\pm$ 0,75	2,33	5,45
Hemoglobin (Hb) (g/l)	Nam	112,4 $\pm$ 25,4	58	172
	Nữ	106 $\pm$ 23,3	68	156
Hct (Hematocrit) (%)	Nam	34,09 $\pm$ 7,11	18,8	49,5
	Nữ	33,14 $\pm$ 6,45	20,1	45,9
MCV (fl)		86,32 $\pm$ 10,46	55,2	121
MCH (pg)		28,24 $\pm$ 3,61	18,4	36,4
MCHC (g/l)		327,1 $\pm$ 17,3	255	391
Hồng cầu lưới		0,073 $\pm$ 0,081	0,01	0,86

Bảng 3.1 cho thấy các bệnh nhân nghiên cứu có trung bình số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin và hematocrit của cả nam và nữ đều giảm so với giá trị bình thường.



**Biểu đồ 3.1: Đặc điểm thiếu máu của bệnh nhân lao phổi theo giới tính**

Tỷ lệ thiếu máu nhẹ ở nam cao hơn ở nữ và tỷ lệ thiếu máu nặng ở nữ cao hơn ở nam, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

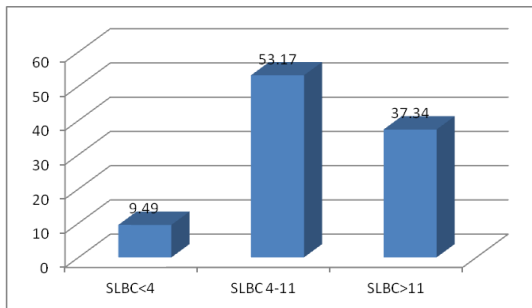
##### b. Giá trị trung bình các chỉ số bạch cầu

Kết quả nghiên cứu về thay đổi các chỉ số bạch cầu của bệnh nhân được trình bày ở các bảng 3.2, biểu đồ 3.2:

**Bảng 3.2. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

Chỉ số	Bệnh nhân ( $\bar{X} \pm SD$ )	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng bạch cầu ( $\times 10^9/l$ )	$10,68 \pm 6,31$	1,41	32,53
Bạch cầu đoạn trung tính ( $\times 10^9/l$ )	$7,73 \pm 5,67$	0,07	26,4
Bạch cầu lympho ( $\times 10^9/l$ )	$1,67 \pm 0,83$	0,08	5,86
Bạch cầu mono ( $\times 10^9/l$ )	$1,0 \pm 0,63$	0,03	3,9
Bạch cầu đoạn ưa acid ( $\times 10^9/l$ )	$0,24 \pm 0,7$	0	8,53
Bạch cầu đoạn ưa base ( $\times 10^9/l$ )	$0,04 \pm 0,05$	0	0,43

Bảng 3.2 cho thấy số lượng bạch cầu mono của các bệnh nhân nghiên cứu tăng ( $1,0 \pm 0,63 \times 10^9/l$ ).

**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm phân bố số lượng bạch cầu của bệnh nhân nghiên cứu**

Biểu đồ 3.2 cho thấy số lượng bạch cầu ở mức bình thường có 84 (53,17%) bệnh nhân, có 59 (37,34%) bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu và 15 (9,49%) bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu.

c. Giá trị trung bình tiểu cầu:

Kết quả nghiên cứu về số lượng tiểu cầu trên bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.3:

**Bảng 3.3. Đặc điểm số lượng tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

Chỉ số	Bệnh nhân	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng tiểu cầu ( $10^9/l$ )	Nam	$354,25 \pm 201,79$	30
	Nữ	$285,19 \pm 184,31$	63
	Chung	$342,45 \pm 200,06$	30



Bảng 3.3 cho thấy giá trị trung bình số lượng tiểu cầu nằm trong giới hạn bình thường ở cả nam và nữ.

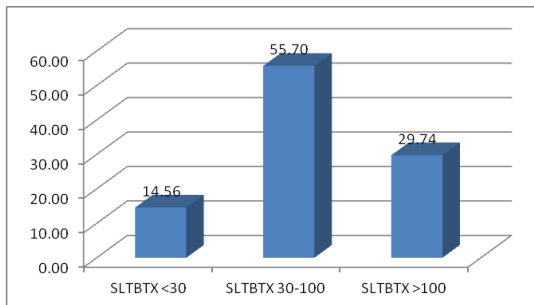
d. *Giá trị trung bình các chỉ số tủy xương:*

Kết quả nghiên cứu về số lượng và thành phần tế bào tủy xương được trình bày ở bảng 3.4 và biểu đồ 3.3:

**Bảng 3.4. Đặc điểm số lượng và thành phần tế bào tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
Số lượng tế bào tủy xương ( $10^9/l$ )	88,02±62,85	9,42	300
Nguyên tủy bào (%)	0,38±0,73	0	3
Tiền tủy bào (%)	2,07±1,73	0	15
Tủy bào trung tính (%)	10,04±4,82	1	28
Hậu tủy bào trung tính (%)	6,79±3,30	0	20
Bạch đũa trung tính (%)	10,13±4,66	0	24
Bạch cầu đoạn trung tính (%)	33,28±10,58	10	63
Bạch cầu đoạn đoạn ưa acid (%)	1,06±1,59	0	8
Bạch cầu lympho (%)	14,56±10,05	2	65
Bạch cầu mono (%)	1,16±2,05	0	13
Nguyên tiền hồng cầu (%)	0,37±0,77	0	3
Nguyên hồng cầu ưa base (%)	3,17±2,73	0	14
Nguyên hồng cầu đa sắc (%)	9,42±4,47	1	24
Nguyên hồng cầu ưa acid (%)	6,11±3,97	1	26
Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: Hồng cầu có nhân trong tủy	4,26:1		

Tỷ lệ % bạch cầu hạt đầu dòng tăng so với bình thường, đặc biệt là tủy bào và bạch cầu đoạn trung tính; Tỷ lệ % tế bào đầu dòng hồng cầu có tuổi nguyên tiền hồng cầu và nguyên hồng cầu ưa acide giảm. Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: Hồng cầu có nhân tăng.



**Biểu đồ 3.3. Đặc điểm phân bố số lượng tế bào tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu**

Biểu đồ 3.3 cho thấy tỷ lệ số lượng tế bào tủy xương ở mức bình thường có 55,7%; 29,74% bệnh nhân tăng số lượng tế bào tủy xương và 14,56% bệnh nhân có số lượng tế bào tủy xương giảm.

đ. Giá trị trung bình các chỉ số đông máu

Kết quả các chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.5 và bảng 3.6:

**Bảng 3.5. Đặc điểm các chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
PT (%)	92,26±20,86	24,60	162
rAPTT	1,11±0,19	0,7	1,75
FIB (g/l)	4,53±1,76	0,56	10,84
rTT	1,19±0,23	0,76	2,48
D-Dimer (ng/ml)	2411,93±4375,71	104,5	31860

Bảng 3.5 cho thấy trung bình nồng độ các chỉ số fibrinogen và D-Dimer tăng.

**Bảng 3.6. Tỷ lệ bất thường đông máu của bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số	n	%	$\bar{X} \pm SD$
D-Dimer tăng (>500ng/ml)	109	68,99	3406,8±4979,94
Fibrinogen tăng (>4g/l)	94	59,49	5,66±1,28
rTT tăng (>1,25)	40	25,32	1,45±0,29
rAPTT tăng (>1,25)	28	17,72	1,43±0,14
PT giảm (<70%)	20	12,66	58,25±11,99

Bảng 3.6 cho thấy nồng độ D-Dimer tăng có 109 bệnh nhân (68,99%), nồng độ fibrinogen tăng có 94 bệnh nhân (59,49%), rTT tăng có 40 bệnh nhân (25,32%), rAPTT tăng có 28 bệnh nhân (17,72%) và tỷ lệ PT giảm có 20 bệnh nhân (12,66%).

e. Giá trị trung bình các chỉ số chuyển hóa sắt:

Kết quả nghiên cứu về các chỉ số chuyển hóa sắt được trình bày ở các bảng 3.7, bảng 3.8:

**Bảng 3.7. Đặc điểm các chỉ số chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất	
Sắt huyết thanh ( $\mu\text{mol/l}$ )	Nam	9,57±8,88	0,2	56,3
	Nữ	11,37±10,95	1,0	41,5
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )	395,90±238,49	10,1	1155,3	
Transferin (mg/dl)	175,52±62,63	70	367,1	

UIBC (mmol/l)	25,41±12,48	0	60,2
---------------	-------------	---	------

Giá trị trung bình ferritin của bệnh nhân nghiên cứu tăng. Giá trị trung bình sắt huyết thanh bệnh nhân nam giảm; giá trị trung bình transferrin của bệnh nhân nghiên cứu giảm.

**Bảng 3.8. Bất thường chuyển hóa sắt của bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số		Bệnh nhân (n=158)		$\bar{X} \pm SD$
		n	%	
Sắt huyết thanh giảm ( $\mu\text{mol/l}$ )	Nam <12,5	98	62,03	5,31±3,29
	Nữ <8,9	16	10,13	4,69±2,05
Ferritin tăng (>270 $\mu\text{g/l}$ )		102	64,56	529,97±184,98
Transferrin giảm (<250 mg/dl)		139	87,97	160,11±47,89
UIBC (<21 mmol/l)		64	40,51	13,71 ± 6,0

Bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ transferrin giảm có 139 (87,97%) bệnh nhân; sắt huyết thanh ở nam giảm có 98 (62,03%); UIBC giảm có 64 (40,51%) bệnh nhân; ferritin tăng có 102 (64,56%) bệnh nhân;

*f. Giá trị trung bình các chỉ số globulin miễn dịch:*

Kết quả nghiên cứu về nồng độ IgA và IgG trên bệnh nhân được trình bày ở bảng 3.9:

**Bảng 3.9. Đặc điểm IgA và IgG của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

Chỉ số	$\bar{X} \pm SD$	Thấp nhất	Cao nhất
IgA (g/l)	3,82±3,05	0,63	30
IgG (g/l)	18,19±13,43	1,16	112,2

Giá trị trung bình IgG của bệnh nhân nghiên cứu tăng (18,19±13,43 g/l), giá trị trung bình IgA trong giới hạn bình thường (3,82±3,05 g/l).

*g. Đặc điểm về các bệnh lý tủy xương thứ phát kèm theo*

Kết quả nghiên cứu về bệnh lý tủy xương thứ phát kèm theo của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.10.

**Bảng 3.10. Đặc điểm bệnh lý tủy xương thứ phát của bệnh nhân nghiên cứu (n=158)**

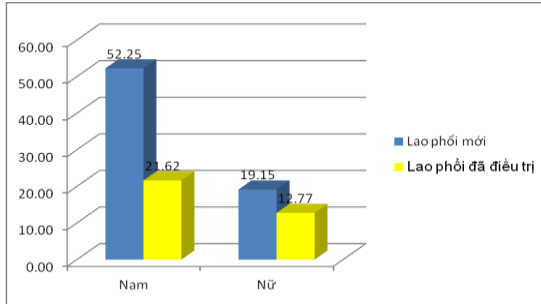
STT	Kết quả xét nghiệm tủy đồ	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
1	Tủy xương bình thường	74	46,84
2	Tủy giảm sinh 1 dòng	19	12,03
3	Tăng sinh tủy phản ứng	21	13,28
4	Rối loạn sinh tủy thứ phát	44	27,85
<b>Tổng</b>		<b>158</b>	<b>100</b>

Bảng 3.10 cho thấy: Tỷ lệ rối loạn sinh tủy thứ phát có 44 (27,85%) bệnh nhân, tăng sinh tủy phản ứng có 21 (13,28%) bệnh nhân, tủy giảm sinh 1 dòng có 19 (12,03%) bệnh nhân.

### 3.2. Mối liên quan của một số chỉ số nghiên cứu với thể lao phổi

#### 3.2.1. Liên quan mức độ thiếu máu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa mức độ thiếu máu và thể lao phổi được thể hiện qua biểu đồ 3.4:

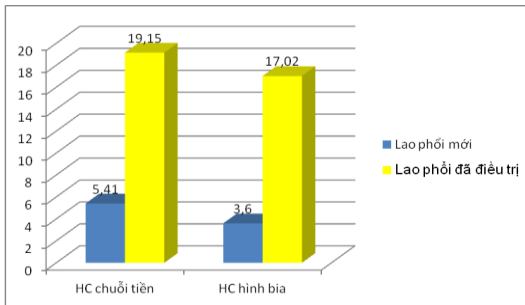


**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ thiếu máu nhẹ và vừa ở nam và nữ theo thể lao phổi**

Biểu đồ 3.4 cho thấy tỷ lệ thiếu máu nhẹ và vừa ở bệnh nhân nam mắc lao phổi mới (52,25%) cao hơn bệnh nhân nam mắc lao phổi đã điều trị (21,62%). Khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

#### 3.2.2. Liên quan hình thái hồng cầu với thể lao phổi:

Mối liên quan giữa tỷ lệ các loại hình thái dòng hồng cầu và thể lao phổi được thể hiện tại biểu đồ 3.5:



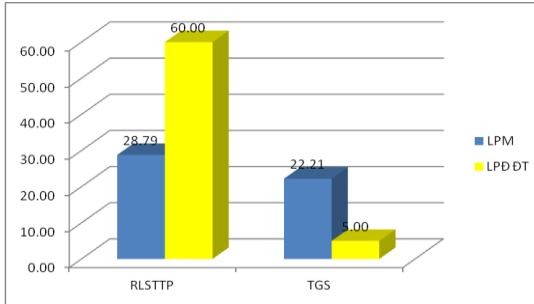
**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ hình thái hồng cầu theo thể lao phổi**

Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi mới có hồng cầu hình chuỗi tiên là 6 (5,41%) và hồng cầu hình bia có 4 (3,06%) bệnh nhân; Tỷ lệ bệnh nhân lao phổi đã điều trị có hồng

cầu hình chuỗi tiền 9 (19,15%) và hồng cầu hình bia có 8 (17,02%) bệnh nhân. Khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3. Liên quan các bệnh lý tủy xương thứ phát và các thể lao phổi có thiếu máu:

Mối liên quan giữa bệnh lý tủy xương thứ phát và các thể lao phổi có thiếu máu được thể hiện tại biểu đồ 3.6:



**Biểu đồ 3.6. Liên quan các bệnh lý tủy xương thứ phát và các thể lao phổi có thiếu máu**

Ở các bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, tỷ lệ Rối loạn sinh tủy thứ phát của bệnh nhân lao phổi mới (28,79%) thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (60%)

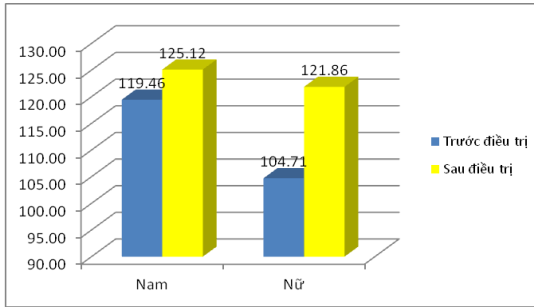
### 3.3. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số nghiên cứu sau điều trị tấn công một tháng

#### 3.3.1. Thay đổi về các chỉ số hồng cầu

Kết quả nghiên cứu về sự thay đổi các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi trước và sau khi điều trị được trình bày ở bảng 3.11, biểu đồ 3.7:

**Bảng 3.11. So sánh chỉ số hồng cầu của bệnh nhân trước và sau điều trị**

Chỉ số		Bệnh nhân (n=33)		p
		Trước điều trị	Sau điều trị	
Số lượng hồng cầu ( $10^{12}/l$ )	Nam	4,24±0,84	4,48±0,76	>0,05
	Nữ	3,79±0,69	4,29±0,51	0,012
Hemoglobin (g/l)	Nam	119,46±21,32	125,12±20,31	>0,05
	Nữ	104,71±18,43	121,86±17,12	0,012
MCV (fl)		85,89±8,64	85,80±8,16	>0,05
MCH (pg)		28,29±3,02	28,16±2,90	
MCHC (g/l)		328,8±14,9	327,5±12,4	



**Biểu đồ 3.7. Thay đổi nồng độ hemoglobin của bệnh nhân lao phổi trước và sau điều trị**

Nồng độ hemoglobin của các bệnh nhân nữ trong nhóm nghiên cứu tăng lên sau một tháng điều trị. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.3.2. Thay đổi về số lượng tiểu cầu

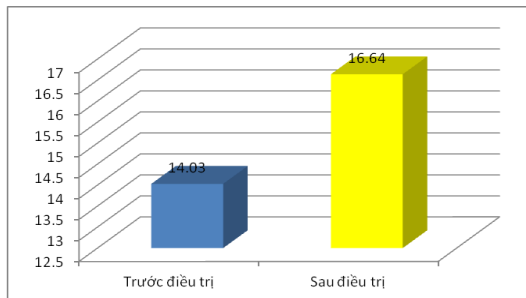
Kết quả nghiên cứu về tiểu cầu trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.12:

**Bảng 3.12. So sánh tiểu cầu của bệnh nhân trước và sau điều trị**

Chỉ số	Bệnh nhân (n=33)		p
	Trước điều trị	Sau điều trị	
Số lượng tiểu cầu ( $10^9/l$ )	$324,58 \pm 123,89$	$277,82 \pm 107,43$	0,023

Sau điều trị thuốc chống lao một tháng, số lượng trung bình tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu giảm xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.3.3. Thay đổi bạch cầu lympho trong tủy xương



**Biểu đồ 3.8. Thay đổi tỷ lệ % bạch cầu lympho tủy xương của bệnh nhân nghiên cứu trước và sau điều trị một tháng**

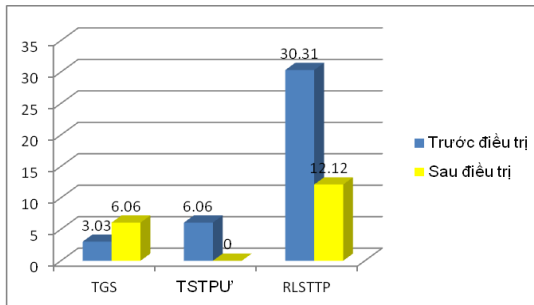
Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, tỷ lệ % của bạch cầu lympho trong tủy xương tăng lên, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.3.4. Thay đổi về bệnh lý tủy xương thứ phát

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ bệnh lý tủy xương thứ phát trước và sau khi điều trị thuốc chống lao một tháng được trình bày ở bảng 3.13 và biểu đồ 3.9:

**Bảng 3.13. So sánh sự thay đổi bệnh lý tủy xương của bệnh nhân trước và sau điều trị (n=33)**

Kết quả xét nghiệm tủy đồ	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
Tủy bình thường	20	60,60	27	81,82	<0,05
Tủy giảm sinh 1 dòng	1	3,03	2	6,06	>0,05
Tăng sinh tủy phản ứng	2	6,06	0	0	<0,05
Rối loạn sinh tủy thứ phát	10	30,31	4	12,12	<0,05



**Biểu đồ 3.9. Thay đổi về tỷ lệ bệnh lý tủy xương thứ phát của bệnh nhân nghiên cứu sau một tháng điều trị**

Sau một tháng điều trị thuốc chống lao, có 6 bệnh nhân có rối loạn sinh tủy thứ phát và 2 bệnh nhân tăng sinh tủy phản ứng trở về bình thường.

#### Chương 4: BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm một số chỉ số huyết học

###### 4.1.1. Số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin

Bảng 3.1 và biểu đồ 3.1 cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số hồng cầu của bệnh nhân lao phổi là  $3,99 \times 10^{12}/l$  ở nam và  $3,91 \times 10^{12}/l$  ở nữ; nồng độ hemoglobin (Hb) là 112,4 g/l ở nam và 106 g/l ở nữ; tỷ lệ thiếu máu nặng ở nữ (14,81%) cao hơn ở nam (9,16%). Như vậy, xu hướng chung là bệnh nhân lao phổi có thiếu máu mức độ nhẹ, phần lớn là thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường và bình sắc. Về tình trạng thiếu máu trên lâm sàng, có khá nhiều nghiên cứu nước ngoài cũng rút ra kết luận trùng với kết quả của chúng tôi.

Nghiên cứu của Yaranal (2013) trên 100 bệnh nhân lao phổi AFB(+) tại Ấn Độ thấy rằng có 74 (74%) bệnh nhân có thiếu máu; tỷ lệ thiếu máu ở nam là 68,9% (51) và 31% (23) ở nữ.

So với các nghiên cứu trên, tỷ lệ thiếu máu, thiếu máu kích thước hồng cầu bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương. Xét về cơ chế, thiếu máu trong lao phổi là thiếu máu do nhiễm trùng mạn tính. Sự xâm nhập của vi khuẩn dẫn đến sự hoạt hóa của tế bào lympho T (CD3+) và bạch cầu mono, những tế bào này tạo nên những cơ chế miễn dịch thông qua sự tạo ra các cytokine như Interferon gamma (INF- $\gamma$ ) (từ tế bào lympho T), yếu tố hoại tử khối u (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) và Interleukin-10 (IL-10) (từ bạch cầu mono hoặc đại thực bào). IL-6 và lipopolysaccharide kích thích gan bài tiết hepcidin ở giai đoạn cấp tính, ức chế sự hấp thụ sắt của tá tràng. INF- $\gamma$  và lipopolysaccharide ức chế giải phóng sắt từ đại thực bào, cytokin kháng viêm IL-10 tăng cường kích thích thụ thể trên transferrin và làm tăng sự hấp thụ sắt qua trung gian của transferrin và gắn sắt vào trong đại thực bào. Đồng thời, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 và IL-10 kích thích sản xuất ferritin cũng có tác dụng lưu trữ và giữ sắt trong các đại thực bào.

Một cơ chế khác cũng có vai trò gây tình trạng thiếu máu trong bệnh lao là TNF- $\alpha$  và INF- $\gamma$  ức chế sự sản xuất erythropoietin trong thận. TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  và IL-1 trực tiếp ức chế sự biệt hóa và tăng sinh tế bào tiền thân dòng hồng cầu trong tủy xương. Ngoài ra, viêm làm rút ngắn đời sống hồng cầu, liên quan đến rối loạn chuyển hóa sắt hoặc biểu hiện trở với hoạt tính erythropoietin. Theo một nghiên cứu, thời gian sống trung bình của hồng cầu ở bệnh nhân là chỉ là 81 ngày so với 100-120 ngày ở người bình thường làm đối chứng.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng thiếu máu hồng cầu nhỏ (MCV nhỏ hơn 80fl và MCHC nhỏ hơn 320 g/l) có 10 (10,42%) bệnh nhân trong số bệnh nhân thiếu máu.

Xét về cơ chế sinh bệnh, thiếu máu do nguyên nhân nhiễm trùng mạn tính có thể gây nên tình trạng thiếu máu hồng cầu nhỏ. Cơ chế do thiếu nguyên liệu tổng hợp hemoglobin trong tủy xương, dẫn đến sự biệt hóa và trưởng thành của các nguyên hồng cầu trong tủy xương không thực hiện được.

#### **4.1.2. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu:**

Bảng 3.2 cho thấy giá trị trung bình của BCĐTT và BCMN tăng. Biểu đồ 3.2 cho thấy SLBC tăng chiếm tỷ lệ 37,34%, SLBC giảm chiếm tỷ lệ 9,49%.

Nghiên cứu của Kamate (2014) thực hiện tại Bangalore cho kết quả lớn bệnh nhân có SLBC trên  $11,0 \times 10^9/l$  (chiếm 92%), 49% số bệnh nhân bị giảm BC lympho, 35% tăng BCĐTT, 38% tăng BCMN.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về các chỉ số bạch cầu cũng tương tự với các kết quả của các tác giả trên.



Có nhiều cơ chế bệnh sinh nhằm giải thích sự biến đổi của bạch cầu trong bệnh lao được đưa ra và kiểm chứng trong các nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng. Bạch cầu đoạn trung tính có vai trò quan trọng trong việc chống lại những tác nhân gây hại với cơ thể như vi khuẩn lao.

Trong lao phổi, vai trò của bạch cầu mono cũng rất quan trọng, chúng thực bào vi khuẩn lao, diệt một số vi khuẩn và truyền thông tin miễn dịch cho bạch cầu lympho.

Nhiều tác giả cũng ghi nhận tình trạng giảm bạch cầu lympho ở bệnh nhân lao phổi. Lý do chính xác của giảm bạch cầu lympho chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, vai trò của cytokine bao gồm TNF- $\alpha$  trong sinh bệnh học của giảm bạch cầu lympho đã được đề xuất.

#### **4.1.3. Đặc điểm về số lượng tiểu cầu**

Bảng 3.3 cho thấy giá trị trung bình tiểu cầu ở nam là  $354,25 \times 10^9/l$ , ở nữ là  $285,19 \times 10^9/l$ . Kết quả này cũng tương đương với nhiều nghiên cứu của các tác giả quốc tế. Nghiên cứu của Mekki thấy rằng tăng SLTC ( $>400 \times 10^9/l$ ) chiếm tỷ lệ 43,4% bệnh nhân lao phổi và giảm tiểu cầu ( $<150 \times 10^9/l$ ) chiếm tỷ lệ 5,3%.

Cơ chế tăng tiểu cầu trong lao phổi được cho là có vai trò của yếu tố kích thích sinh tiểu cầu như là một phần của phản ứng viêm. Nút tiểu cầu hình thành xung quanh tổn thương lao với vai trò phòng và chống lại vi khuẩn lao trong quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể.

Ở bệnh nhân lao phổi, tỷ lệ tăng SLTC cao hơn tỷ lệ giảm SLTC. Trong số các cytokine, interleukin-6 (IL-6) có khả năng kích thích làm tăng số lượng tiểu cầu. Đối với biểu hiện giảm tiểu cầu, nhiều cơ chế phối hợp được đưa ra như độc tính miễn dịch của thuốc và các cơ chế tự miễn khác, tình trạng xơ hóa tủy, tạo u hạt trong tủy và cường lách. Ngoài ra, giảm SLTC còn do thuốc chống lao gây ra sau 6-7 ngày đối với người dùng thuốc lần đầu tiên, và trong vòng vài giờ ở những bệnh nhân nhạy cảm.

#### **4.1.4. Đặc điểm các chỉ số tế bào tủy xương**

Bảng 3.4 cho thấy tỷ lệ % tế bào đầu dòng hồng cầu có tuổi nguyên tiền hồng cầu ( $0,37 \pm 0,77\%$ ) và nguyên hồng cầu ưa acide giảm ( $6,11 \pm 3,97\%$ ). Tỷ lệ phát triển giữa dòng bạch cầu hạt (M=myeloid) và hồng cầu có nhân trong tủy xương tăng (4,26:1) (E=erythroid). Biểu đồ 3.3 cho thấy có 47 (29,74%) bệnh nhân tăng số lượng tế bào tủy xương và 23 (14,56%) bệnh nhân giảm số lượng tế bào tủy xương.

Trong một nghiên cứu ở Ấn Độ năm 2012, Hungund thấy rằng mật độ tế bào tủy tăng gặp trên 46% trường hợp, 14% trường hợp thấy có phản ứng tăng sinh dòng

hồng cầu và bạch cầu hạt trong tủy xương và mẫu tiểu cầu tăng sinh trong 8% trường hợp lao phổi.

Cơ chế gây bệnh liên quan đến xơ hóa tủy xương và bệnh lao vẫn còn chưa rõ ràng, nhưng yếu tố tăng trưởng chuyển đổi (Transforming growth factor: TGF- $\beta$ ) có thể tham gia vào quá trình sinh bệnh. Vì nồng độ TGF- $\beta$  được tăng lên trong tủy xương và máu ngoại vi của bệnh nhân bị xơ tủy xương, nó dường như là một trung gian gây các dạng xơ hóa mô khác nhau và được coi là một tác nhân tiềm năng trong xơ hóa tủy xương.

Bệnh lao toàn thể là một bệnh cảnh nặng nề có liên quan đến sự thực bào tế bào của tất cả các dòng tế bào và sự hình thành u hạt trong 60-70% các trường hợp. Các bệnh nhân lao toàn thể với u hạt ở tủy xương có một số khác biệt đáng kể so với bệnh nhân không có u hạt. Những bệnh nhân này cho thấy thiếu máu trầm trọng, giảm BCDTT, giảm bạch cầu lympho và tủy xương tăng thực bào tế bào máu trong tủy xương là cơ sở để nghĩ tới lao tủy xương.

#### **4.1.5. Đặc điểm các chỉ số đông máu**

Bảng 3.5 cho thấy trung bình nồng độ các chỉ số fibrinogen và D-Dimer tăng. Bảng 3.6 cho thấy nồng độ D-Dimer tăng có 109 bệnh nhân (68,99%), nồng độ fibrinogen tăng có 94 bệnh nhân (59,49%), rTT tăng có 40 bệnh nhân (25,32%), rAPTT tăng có 28 bệnh nhân (17,72%) và tỷ lệ PT giảm có 20 bệnh nhân (12,66%).

Nghiên cứu của Eldour và cộng sự 2014 trên 50 bệnh nhân lao phổi cho thấy PT trung bình 15,4 giây, tỷ lệ bệnh nhân có PT kéo dài 80% và 44% bệnh nhân có APTT kéo dài. Nghiên cứu của Patience và cộng sự năm 2012 trên 100 bệnh nhân lao phổi cho thấy nồng độ trung bình fibrinogen là 6,30 g/l. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của các tác giả nêu trên.

Nhiều giả thuyết đã được đưa ra để giải thích cho những bất thường về đông máu trong lao phổi. Hậu quả của phản ứng viêm toàn thể kích hoạt quá trình đông máu qua trung gian yếu tố tổ chức, làm giảm quá trình kháng đông sinh lý và ức chế tiêu sợi huyết. Fibrinogen thường tăng phản ứng trong giai đoạn viêm cấp tính, tăng đáng kể trong các chứng viêm và hoại tử dạng như lao phổi. Phản ứng tăng và hoạt hóa tiểu cầu, tăng các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen trong huyết tương, yếu tố hoạt hóa và ức chế plasminogen tổ chức, ức chế chống thrombin III đã được chứng minh trong lao phổi AFB(+), thường xuất hiện trong 2 tuần đầu và trở lại bình thường sau một tháng điều trị thuốc chống lao.

Một số nghiên cứu cho thấy có biến chứng huyết khối ở bệnh nhân lao, đặc biệt là huyết khối tĩnh mạch sâu. Các rối loạn này là hậu quả của tổn thương mô và nội

mô dẫn đến việc giải phóng yếu tố mô, gây ra sự hình thành cục đông lan tỏa trong tuần hoàn.

#### **4.1.6. Đặc điểm các chỉ số xét nghiệm chuyển hóa sắt**

Bảng 3.7, bảng 3.8 cho thấy tỷ lệ transferin giảm có 139 (87,97%) bệnh nhân; ferritin tăng có 102 (64,56%) bệnh nhân; sắt huyết thanh ở nam giảm có 98 (62,03%) bệnh nhân; khả năng gắn sắt chưa bão hòa (UIBC) giảm có 64 (40,51%) bệnh nhân.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy sự hiện diện của tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt ở bệnh nhân lao phổi. Nghiên cứu của Mekki (2000) cho thấy 29,5% bệnh nhân bị giảm sắt huyết thanh. Khả năng gắn sắt chưa bão hòa tăng trên 38,4% bệnh nhân lao phổi.

Nghiên cứu của Oliveira (2006) trên 166 bệnh nhân, nồng độ transferin thấp (trung bình  $177,28 \pm 58,71$  mg/dl) chiếm 65,3%; nồng độ ferritin cao (trung bình  $520,68 \pm 284,26$  ng/ml) chiếm 52,7%. Nghiên cứu của Isanaka và cộng sự năm 2012 thấy rằng có 48% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh cao và 9% bệnh nhân có nồng độ ferritin huyết thanh thấp.

Ferritin là protein chính giúp dự trữ sắt trong cơ thể (với 1 ng ferritin/mL dự trữ được tổng lượng sắt là 10mg). Nồng độ ferritin giảm xuống trước khi có triệu chứng thiếu máu. Vi khuẩn lao thường tạo nên các tổn thương trên màng phagosome để sắt thoát ra ngoài cho vi khuẩn sử dụng. Vì thế hệ thống bảo vệ của cơ thể hoạt động theo hướng tìm cách giới hạn nguồn sắt mà vi khuẩn có thể tiếp cận.

#### **4.1.7. Đặc điểm các chỉ số globulin miễn dịch**

Bảng 3.9 cho thấy giá trị trung bình nồng độ IgG của bệnh nhân tăng, nồng độ IgA trong giới hạn bình thường.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả quốc tế cũng cho kết quả tương tự với biểu hiện tăng một số globulin miễn dịch. Naqash và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ở Ấn Độ thấy rằng nồng độ IgG huyết thanh là 14,76 g/l (nam 14,92 g/l, nữ 14,61 g/l); nồng độ IgA huyết thanh là 3,59 g/l [75].

Các tác giả cho rằng tăng IgA có thể liên quan đến xu hướng gắn kháng nguyên với vi khuẩn lao và xác định IgA có vai trò chống lại nhiễm vi khuẩn lao trong đường hô hấp bằng cách ngăn chặn vi khuẩn lao vào phổi và điều chỉnh đáp ứng miễn dịch viêm tại chỗ.

IgG trong bệnh lao có tác dụng trung hòa các chất độc. Khi kháng thể IgG đặc hiệu liên kết với kháng nguyên của vi khuẩn, nó sẽ làm trung hòa độc tố của vi khuẩn. IgG còn đóng vai trò cầu nối giữa vi khuẩn lao và các tế bào thực bào, hoạt động thực bào có thể được tăng cường.

#### **4.1.8. Đặc điểm về hình thái tế bào máu ngoại vi và tủy xương:**

Nhiều bệnh nhân lao phổi trong nghiên cứu của chúng tôi có hình thái hồng cầu bất thường. Các dạng hình thái hồng cầu thường gặp bao gồm: (1) hồng cầu nhỏ (MCV < 80 fl) có 32 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 20,25%; (2) hồng cầu to (MCV > 100 fl) có 12 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 7,59%; (3) hồng cầu nhược sắc (MCHC < 320 g/l) có 46 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 29,11%; (4) hồng cầu hình bia thường nhược sắc, dễ vỡ do giảm thẩm thấu, do biến loạn màng hồng cầu; thiếu máu thiếu sắt; (5) hồng cầu chuỗi tiên với nhiều hồng cầu kết thành cọc: xuất hiện từng đám như đồng tiền xu do xơ hóa tủy, thiếu hụt sắt.

Nghiên cứu của Akintunde trên 50 bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán cho thấy tỷ lệ bệnh nhân giảm tế bào lympho máu ngoại vi lên đến 46% và trội hơn số bệnh nhân tăng lympho (6%).

Sở dĩ trên bệnh nhân lao phổi có nhiều hình thái hồng cầu như vậy có thể là do quá trình viêm mãn tính, rối loạn hấp thu, thiếu sắt kéo dài, ức chế tủy xương, rối loạn tổng hợp hemoglobin trong tủy...

Về hình thái bạch cầu chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là có các bạch cầu đoạn trung tính tăng chia đoạn, có khi trên 5 đoạn; đôi khi có các bạch cầu đoạn trung tính tăng hạt đặc hiệu.

Hình thái tiểu cầu chủ yếu là xuất hiện tiểu cầu khổng lồ, tiểu cầu co cụm trên tiêu bản; đôi khi có tiểu cầu đứng rải rác trên tiêu bản.

#### **4.1.9. Đặc điểm về các bệnh lý tủy xương thứ phát kèm theo**

Bảng 3.10 cho thấy: rối loạn sinh tủy thứ phát 44 (27,85%) bệnh nhân, tăng sinh tủy phản ứng 21 (13,28%) bệnh nhân, tủy giảm sinh 1 dòng 19 (12,03%) bệnh nhân.

Nghiên cứu của Mekki về kết quả kiểm tra tủy xương cho thấy mức độ tăng bạch cầu nhẹ với sự tăng sinh của dòng bạch cầu hạt. Quá trình sinh hồng cầu cũng diễn ra bình thường và không có tế bào bất thường nào được phát hiện.

Nhiều tác giả, trong đó có Lobard đã xác định tình trạng tạo u hạt trong tủy xương của bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán. Các bệnh nhân này đều có biểu hiện rối loạn sinh ít nhất 1 dòng tế bào tủy và có giảm tế bào lympho máu ngoại vi. Demirglu báo cáo một số ca bệnh giảm sinh 3 dòng tế bào tủy ở bệnh nhân lao phổi mới chẩn đoán và phục hồi dần khi bệnh nhân điều trị thuốc chống lao thành công. Neonakis và cộng sự (2008) báo cáo trong một đánh giá 10 năm từ một trung tâm ung thư thấy rằng hội chứng rối loạn sinh tủy gặp trong lao phổi chiếm 10,5% tổng số bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh lao và khối u ác tính huyết học.

Lý giải cơ chế các bất thường sinh máu trong tủy xương ở bệnh nhân lao, các tác giả đi tới một số ý kiến như sau. Trong các bệnh viêm mãn tính có thiếu máu, nồng độ erythropoietin thường tăng do cơ chế điều hòa ngược nhằm bù lại tình trạng thiếu máu mô. Sự tăng tiết interleukin-1 và các cytokine thường thấy trong quá trình viêm có thể phần nào giải đáp câu hỏi này.

#### **4.2.2. Mối liên quan của một số chỉ số nghiên cứu với thể lao phổi**

##### **4.2.2.1. Liên quan thiếu máu và hình thái hồng cầu với thể lao phổi**

Biểu đồ 3.4 và biểu đồ 3.5 cho thấy tỷ lệ thiếu máu nặng ở bệnh nhân của bệnh nhân lao phổi đã điều trị (12,77%) cao hơn bệnh nhân lao phổi mới (9,01%). Bệnh nhân lao phổi đã điều trị có hồng cầu hình chuỗi tiền và hồng cầu hình bia cao hơn bệnh nhân lao phổi mới. Khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$

Bất cứ người nào cũng có thể mắc bệnh lao. Bệnh nhân lao phổi mới thường gặp ở những người bị suy giảm miễn dịch tiếp xúc trực tiếp với vi khuẩn lao từ giọt bắn của người mắc bệnh lao phổi khi ho, hắt hơi;

Ngoài ra, do khi bị lao phổi, người bệnh thường có biểu hiện lâm sàng chán ăn, rối loạn tiêu hóa; các triệu chứng này có ảnh hưởng trực tiếp lên cơ thể gây sụt cân, thiếu máu.

Ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị, bệnh nhân đã được dùng thuốc lao nhưng không đầy đủ, vi khuẩn hoạt động mạnh hơn kèm theo tác dụng phụ của thuốc chống lao có thể làm cho quá trình tổng hợp hemoglobin kém dẫn đến thiếu máu.

##### **4.2.2.2. Liên quan bệnh lý tủy xương thứ phát với thể lao phổi**

Biểu đồ 3.6 cho thấy ở các bệnh nhân lao phổi có thiếu máu, tỷ lệ Rối loạn sinh tủy thứ phát của bệnh nhân lao phổi mới (28,79%) thấp hơn bệnh nhân lao phổi đã điều trị (60%).

Hungund và cộng sự năm 2010 nghiên cứu trên 100 bệnh nhân tại Ấn Độ thấy tăng sinh tế bào tủy có 46 (46%) bệnh nhân, 2 (2%) bệnh nhân tủy nghèo tế bào. Tăng sinh dòng bạch cầu hạt có 14 (14%) bệnh nhân và tăng sinh dòng hồng cầu có 10 (10%) bệnh nhân.

Rối loạn 3 dòng từ dịch hút tủy xương của bệnh nhân lao phổi ban đầu được cho là phản ứng với nhiễm trùng điều trị thuốc chống lao. Vi khuẩn lao có thể gây nên xơ tủy xương thứ phát, cơ chế có thể do vi khuẩn lao kích thích bạch cầu mono tăng tổng hợp yếu tố tăng trưởng chuyển đổi (TGF- $\beta$ : Transform Growth factor- $\beta$ ), có trong tế bào khổng lồ Langerhans, u hạt phế quản và trong các bạch cầu mono của bệnh nhân lao phổi.

#### **4.3. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số nghiên cứu sau điều trị tấn công một tháng**

##### **4.3.1. Thay đổi về các chỉ số hồng cầu**

Bảng 3.11 và biểu đồ 3.7 cho thấy nồng độ hemoglobin của các bệnh nhân nữ trong nhóm nghiên cứu tăng lên sau một tháng điều trị. Nghiên cứu của Kamate và cộng sự năm 2014 cũng ghi nhận sau điều trị tấn công, số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin tăng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Như vậy có thể thấy phần nào hiệu quả quá trình điều trị lao trong việc cải thiện các chỉ số huyết học của bệnh nhân lao. Có thể giải thích rằng thiếu máu trong lao phổi chủ yếu là do quá trình viêm, do rối loạn chuyển hóa sắt, do ức chế tủy xương sinh máu; khi được điều trị thuốc chống lao phù hợp thì sẽ giảm tình trạng viêm, giảm mức độ thiếu sắt đến hồng cầu đang trưởng thành, giảm ức chế tủy xương sinh máu nên các chỉ số hồng cầu trở về ổn định hơn.

#### **4.3.2. Thay đổi về số lượng tiểu cầu**

Bảng 3.12 cho thấy sau điều trị thuốc chống lao một tháng, số lượng trung bình tiểu cầu của bệnh nhân nghiên cứu giảm xuống, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu của Koju và cộng sự năm 2005 về tác dụng phụ của thuốc chống lao trên những người dân Nepal điều trị theo DOTS chỉ ra rằng có sự giảm đáng kể số lượng tiểu cầu sau khi điều trị thuốc chống lao. Nghiên cứu tại Ethiopia của Kassa và cộng sự năm 2016 cũng cho kết quả tương tự với số lượng trung bình tiểu cầu sau điều trị giảm so với trước điều trị, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Số lượng tiểu cầu chuyển từ tăng sang bình thường sau khi được điều trị lao là yếu tố có thể giúp theo dõi phần nào đáp ứng điều trị.

#### **4.3.3. Thay đổi bạch cầu lympho trong tủy xương**

Biểu đồ 3.8 cho thấy sau một tháng điều trị thuốc chống lao, tỷ lệ % của bạch cầu lympho trong tủy xương tăng lên, khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ .

Như vậy, sau điều trị thuốc chống lao, các chỉ số tế bào máu ngoại vi và tủy xương có xu hướng phục hồi trở về bình thường. Điều này cũng phù hợp với các cơ chế sinh lý bệnh về biến chứng liên quan đến máu và hệ tạo máu trong lao phổi, theo đó phản ứng viêm hệ thống được điều trị và giảm triệt để sẽ dẫn đến hạn chế tiết cytokine và điều hòa các cơ chế sinh hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu thông qua trung gian các yếu tố kích thích sinh máu. Nhờ vậy, hiệu ứng cytokine làm hoạt hóa tế bào monocyte, ức chế sinh hồng cầu, phong tỏa vận chuyển sắt từ hệ liên vòng nội mô vào nhân tế bào hồng cầu đang phát triển được điều chỉnh theo hướng bình thường hóa trở lại

#### **4.3.4. Thay đổi về bệnh lý tủy xương thứ phát**

Sau điều trị thuốc chống lao, đa số các bệnh lý tủy xương thứ phát gặp ở bệnh nhân trước điều trị có xu hướng phục hồi. Cụ thể là số bệnh nhân có mật độ tế bào

và hình thái tủy xương bình thường đã tăng từ 60,6% lên 81,82%; tình trạng tăng sinh tủy phản ứng đã giảm từ 6,06% xuống 0%. Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện rối loạn sinh tủy thứ phát đã giảm đáng kể từ 30,31% trước điều trị xuống 12,12% sau điều trị với  $p < 0,05$  (Bảng 3.13, Biểu đồ 3.9).

Shaharir và cộng sự (2013) mô tả sự chia đoạn bất thường của bạch cầu đoạn trung tính trong lao hoạt động. Tình trạng này được cải thiện sau khi điều trị thuốc chống lao. Tác giả này còn thấy rằng mức độ sự cải thiện chậm của các chỉ số xét nghiệm tế bào học máu ngoại vi và tủy xương sau điều trị thuốc chống lao có thể là một yếu tố cần thiết để tiên lượng mức độ tiến triển bệnh.

Điều này cũng phù hợp với các cơ chế sinh lý bệnh về biến chứng liên quan đến máu và hệ tạo máu trong lao phổi, theo đó phản ứng viêm hệ thống được điều trị và giảm triệt để sẽ dẫn đến hạn chế tiết cytokine và điều hòa các cơ chế sinh hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu thông qua trung gian các yếu tố kích thích sinh máu. Ngoài ra, việc bình thường hóa chuyển hóa sắt và phục hồi cân bằng sắt nội môi cũng giúp bình thường hóa sinh hồng cầu trong tủy xương, dẫn tới tình trạng thiếu máu do viêm, vốn rất thường gặp trong lao giảm dần.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa xác định được các biến chứng huyết học đơn thuần do thuốc chống lao gây ra. Mặc dù trên lý thuyết, các thuốc chống lao cũng tiềm ẩn nguy cơ gây một số bất thường về sinh máu và giảm tế bào máu. Chẳng hạn isoniazide có thể gây suy tủy xương thứ phát trên bệnh nhân lao được điều trị bằng các phác đồ có thuốc này. Nhiều nghiên cứu cho thấy rifampicin dùng liều cao ngắt quãng tiềm ẩn nguy cơ gây giảm tiểu cầu, với hậu quả là biểu hiện xuất huyết trên lâm sàng, chủ yếu là xuất huyết dưới da, nhưng cũng có thể gặp tình trạng xuất huyết nặng hơn như chảy máu não gây tử vong. Ngoài ra điều trị rifampicin cũng có thể gây một số tác dụng phụ huyết học khác như tan máu miễn dịch và tan máu trong lòng mạch do thuốc.

## **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu một số chỉ số xét nghiệm máu và tủy xương trên 158 bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc; cùng với so sánh từ trước điều trị và sau điều trị tấn công một tháng chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Đặc điểm xét nghiệm máu và tủy xương của bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc**

1.1. Bệnh nhân lao phổi thường có thiếu máu, tỷ lệ thiếu máu ở nam có 94 bệnh nhân (71,76%), ở nữ có 17 bệnh nhân (70,37%). Tỷ lệ thiếu máu kích thước hồng cầu nhỏ ở nam là 19,85%; ở nữ là 14,81%.

1.2. Bệnh nhân lao phổi có tăng bạch cầu, tỷ lệ số lượng bạch cầu tăng có 59 (37,34%) bệnh nhân, bạch cầu mono tăng có 121 (76,58%) bệnh nhân, bạch cầu trung tính tăng có 60 (37,97%) bệnh nhân.

1.3. Có 51 bệnh nhân (32,28%) lao phổi tăng số lượng tiểu cầu và 21 bệnh nhân (13,29%) giảm số lượng tiểu cầu.

1.4. Bệnh lao phổi thường gây rối loạn sinh tủy thứ phát với 44 (27,85%) bệnh nhân, tăng sinh tủy phản ứng có 21 bệnh nhân (13,28%), tủy giảm sinh một dòng có 19 bệnh nhân (12,03%).

1.5. Rối loạn sinh tủy thứ phát thường gặp ở bệnh nhân lao phổi đã điều trị có thiếu máu, có số lượng bạch cầu đoạn trung tính trên  $8 \times 10^9/l$ , có số lượng bạch cầu lympho dưới  $1 \times 10^9/l$  và có nồng độ D-Dimer trên 500ng/ml (60%).

## **2. Thay đổi các chỉ số nghiên cứu ở bệnh nhân lao phổi không kháng thuốc sau một tháng điều trị tấn công bằng thuốc chống lao**

2.1. Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân nữ có thiếu máu (28,57%) thấp hơn so với trước điều trị (71,43%).

2.2. Có sự tăng lên của bạch cầu lympho trong tủy xương sau điều trị (16,64% so với 14,03%).

2.3. Bạch cầu mono, số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen giảm xuống sau điều trị là yếu tố tiên lượng tốt cho quá trình điều trị lao phổi.

### **KIẾN NGHỊ**

Thiếu máu và các bệnh lý tủy xương thứ phát chiếm tỷ lệ cao trên bệnh nhân lao phổi, chỉ định huyết đồ và tủy đồ trước khi điều trị có giá trị trong việc phát hiện sớm để điều trị kịp thời.



## INTRODUCTION TO DOCTORAL THESIS

### 1. Necessity of the thesis

Tuberculosis (TB) is a chronic infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB bacterium was discovered by Robert Koch in 1882 and TB is the leading cause of death in infectious diseases. *Mycobacterium tuberculosis* can be found in all parts of the body, and pulmonary tuberculosis is the most common form of TB (accounting for 80-85%) and is the main source of infection around the world.

Vietnam is still a country with a relatively high burden of tuberculosis, ranking 16<sup>th</sup> among 30 countries with the highest number of tuberculosis patients in the world and ranking 15<sup>th</sup> out of 30 countries with the highest burden of multi-drug resistant TB gender.

The total number of newly diagnosed TB cases (including HIV+) in 2017 is 124.000 people; Percentage of detection of tuberculosis is 129 per 100.000 people, in which the rate of multi-drug resistance in new patients (%) is 4.1/100.000 people; Annual TB death (excluding HIV) is 12.000 people.

### 2. Objectives

- 1) To study laboratory characteristics of peripheral blood and bone marrow in patients with non-drug-resistant pulmonary tuberculosis treated in the National Lung Hospital from 2015 to 2017.
- 2) To evaluate changes in hematological characteristics in patients before and after treatment with anti-tuberculosis drugs.

### 3. Practical impact and scientific contribution of the thesis

#### 3.1. *New scientific contributions:*

- The research results showed the proportion of people with pulmonary tuberculosis having hematological disorders; the results also show some changes related to disease stage: treatment and untreated; and changes after one month of treatment.
- The research results showed a high rate of anemia in patients with pulmonary tuberculosis (over 70%), changes in white blood cells and platelets counts and morphological characteristics. Regarding hematopoietic bone marrow the research results showed the status of changes in bone marrow cells as well as hematopoietic features and common secondary hematopoietic disorders.
- The research results of the dissertation showed a picture of blood and bone marrow features in patients with pulmonary tuberculosis, such as a direct bone

marrow abnormalities due to bacterial infection, and the ability of recovery of bone marrow after anti-tuberculosis treatment.

### **3.2. Practical impact of the thesis:**

- The results of the thesis are highly applicable, contributing to predicting the causes of disorders in order to help clinicians with options of diagnosis, prognosis and treatment of pulmonary tuberculosis.
- The results of the thesis showed a significant association between hematological indicators in certain types of pulmonary tuberculosis.
- The research results have shown a clear effect on positive changes in post-treatment indicators such as improvement of anemia, recovery of secondary bone marrow diseases in patients with pulmonary tuberculosis.

### **4. Structure of the thesis**

- The thesis consists of 123 pages, including: introduction - 2 pages, literature review - 29 pages, subjects and research methodology - 11 pages, results - 40 pages, discussion - 38 pages, conclusion - 2 pages and recommendations - 1 page.
- The thesis consists of 35 tables, 29 charts, 1 diagram and 54 images. There were 146 references, from which 125 in English, 21 in Vietnamese. Majority of references was published within recent 10 years. The appendix includes references, lists of patients with non-drug-resistant pulmonary tuberculosis, images illustrating blood tests features, histograms, images of test results of cytology, coagulation, biochemistry and immunology.

## **Chapter 1: LITERATURE OVERVIEW**

### **1.1. PULMONARY TUBERCULOSIS (PTB)**

#### **1.1.1. Pathogen**

Tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*, discovered by Robert Koch in 1882, is also called Bacillie de Koch (abbreviated as BK). TB bacterium belongs to the *Mycobacterium* family.

*Mycobacteria* are aerobic bacterium, often with a slightly curved, non-mobile bacilli, size  $0,2\mu\text{m}-0,6\mu\text{m} \times 1,0\mu\text{m}-10\mu\text{m}$ . Ziehl-Neelsen dyes catches red on a green background, free from alcohol and acids, which discolors fucsin, hence they also called acid fast bacilli (AFB). Based on this feature, it is possible to detect TB bacteria in specimens by screening AFB.

#### **1.2.2. Location of infection**

TB bacteria can enter the body through many entry sites, mainly through the respiratory tract, but also can be through the gastrointestinal tract, skin,

conjunctiva... After causing primary damage, TB bacteria can spread through lymphatic or blood stream to other organs causing secondary damage.

Many organs such as lungs, kidney, meninges, bones, skin, lymph nodes ... can be infected with tuberculosis, but most often are the lungs (80-85%), the common infective location in the lungs is the apical lobe, because of slow blood flow and bacteria can proliferate to cause an active disease.

### ***1.2.3. Diagnostic criteria***

Diagnostic criteria are based on the result of sputum smear, which directly showed AFB:

a. AFB (+) pulmonary tuberculosis: has at least 1 sputum sample or bronchial fluid, gastric fluid with direct AFB(+) results at laboratories accredited by the National TB Program.

b. AFB (-) pulmonary tuberculosis: when there are at least 2 samples of AFB sputum (-), the procedure in patients is needed to diagnose AFB pulmonary TB (-). Patients who are diagnosed with AFB pulmonary tuberculosis (-) should satisfy 1 of the following 2 conditions:

- There is evidence of tuberculosis in sputum, bronchial fluid, and gastric juice by culture method or new techniques such as Xpert MTB / RIF.

- Final diagnosis is made by a physician and a complete TB treatment regimen is based on: (1) clinical symptoms, (2) abnormal tuberculosis suspected loci on chest radiographs and (3) add 1 of the following 2 criteria: HIV (+) or not responding to broad spectrum antibiotic treatment.

### ***1.2.4. Classification of tuberculosis***

*1.2.4.1. Newly diagnosed TB*

*1.2.4.2. Relapsed TB*

*1.2.4.3. Treatment failure TB*

*1.2.4.4. Re-treatment after incompliance*

*1.2.4.5. Other*

*1.2.4.6. Transferred patients*

### ***1.2.5. Indications and treatment regimens***

The National Tuberculosis Program provides five of essential anti-tuberculosis drugs line 1: isoniazide (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (E) and streptomycin (S).

*1.2.5.1. Regimen I: 2RHZE/4RHE or 2RHZS/4RHE*

Indication: For new cases of TB (no treatment for TB ever or for TB treatment for less than one month).

### *1.2.5.2. Regimen II: 2SRHZE/1RHZE/5RHE or 2SRHZE/1RHZE/5R3H3E3*

Indications: For cases of recurrent TB, failure, re-treatment after giving up and tuberculosis schools are classified as "different".

## **1.2. CHARACTERISTICS SOME HEMATOLOGICAL INDICES IN PTB**

### ***1.2.1. Red blood cells:***

Pulmonary tuberculosis reduces the number of erythrocytes, decreases the hemoglobin concentration due to tuberculosis infection, and changes the chemistry and the characteristics of erythrocyte membranes, leading to a decrease in the elasticity of erythrocytes, increased erythrocyte agglutination, and reduced ability move of red blood cells in circulation, especially in microchip, thereby reducing the ability to transport oxygen to organs.

### ***1.2.2. Leukocytes:***

Pulmonary TB can cause an increase in the number of leukocytes, neutrophilia, monocytosis, acidophilia and sometimes cause lymphopenia. Changes in the number and function of white blood cells are confirmed in all cases of infection, especially in patients with latent TB or active pulmonary tuberculosis.

### ***1.2.3. Platelet:***

Platelet count usually increases in about 52% in people with tuberculosis. Normal platelet counts are also one of the signs that treatment has been successful. In people with pulmonary tuberculosis accompanied by reduced birth marrow or phagocytic syndrome, platelet counts are often severely reduced; sometimes very heavy.

### ***1.2.4. Bone marrow characteristics in pulmonary tuberculosis:***

Secondary bone marrow diseases are common in combination disease of pulmonary tuberculosis, sometimes only red blood cells or platelets, sometimes disturbing both red blood cells and platelets ...

## **Chapter 2: STUDY SUBJECTS AND METHODS**

### **2.1. STUDY SUBJECTS:**

Including 158 patients who agreed to participate in the study and were diagnosed as non-drug-resistant pulmonary tuberculosis according to the standards of the National TB Program.

Grouping patients in research subjects:

- Patients with pulmonary tuberculosis non-drug-resistant to study the characteristics of peripheral blood and bone marrow testing of 158 patients.

Include:

- + The group of patients with new pulmonary tuberculosis non-drug-resistant (formula I) is 111 patients.
- + The group of patients with pulmonary tuberculosis treated non-drug-resistant (formula II) was 47 patients.
- The group of patients with non-drug-resistant pulmonary tuberculosis tested for the second time after 1 month of anti-tuberculosis treatment was 33 patients.

## **2.2. STUDY TIME AND LOCATION**

**2.2.1. Time:** From March 2015 to July 2017.

**2.2.2. Location:** National Lung Hospital.

### **2.2.3. Patient selection criteria:**

- Inpatient over 16 years old.
- Patients are diagnosed with TB non-drug-resistant and are treated with anti-tuberculosis drugs line 1 (formula I and formula II).

### **2.2.4. Exclusion criteria:**

Patients with systemic disease and patients with blood disease.

## **2.3. STUDY METHOD**

### **2.3.1. Study design**

Prospective studies, interventions, described with vertical monitoring.

### **2.3.2. Sample selection for study**

Sample size: Applying the standard and important representative criteria of patients with pulmonary tuberculosis is anemia; calculated according to the formula:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot q}{d^2}$$

We calculate  $n \geq 135$

### **2.3.3. STUDY DESIGN DIAGRAM**

**158 patients with pulmonary tuberculosis non-drug-resistant are prescribed anti-TB drugs**

(111 patients with new PTB and 47

## **Chapter 3: RESULTS**

### **3.1. Characteristics of hematological indices**

#### ***3.1.1. Average value of some hematological indices***

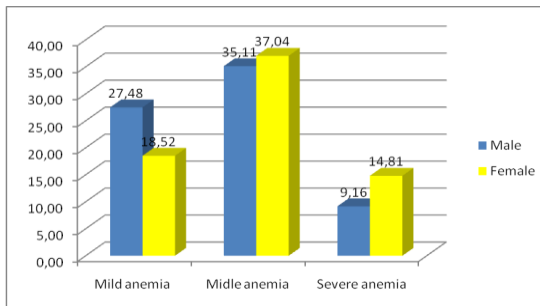
##### ***a. Average values of red blood cell***

The results on changes in peripheral red blood cells indices in patients with pulmonary tuberculosis are presented in Table 3.1, Chart 3.1:

**Table 3.1. Characteristics of erythrocyte indices of studied patients (n = 158)**

Indices		Patients ( $\bar{X} \pm SD$ )	Min	Max
Red blood cell (x 10 <sup>12</sup> /l)	Male	3.99 ± 0,92	1.87	6.32
	Female	3.91 ± 0.75	2.33	5.45
Hemoglobin (Hb) (g/l)	Male	112.4 ± 25.4	58	172
	Female	106 ± 23.3	68	156
Hct (Hematocrit) (%)	Male	34.09 ± 7.11	18.8	49.5
	Female	33.14 ± 6.45	20.1	45.9
MCV (fl)		86.32 ± 10.46	55.2	121
MCH (pg)		28.24 ± 3.61	18.4	36.4
MCHC (g/l)		327.1 ± 17.3	255	391
Reticulocyte		0.073 ± 0.081	0.01	0.86

Table 3.1 shows that the patients had a red blood cell count, both hemoglobin and hematocrit levels decreased.



**Chart 3.1: Anemia characteristics of patients with PTB by sex**

The rate of mild anemia is higher in men than women and the rate of severe anemia is higher in women than men, the difference is statistically significant with  $p < 0.05$ .

*b. The average value of white blood cells*

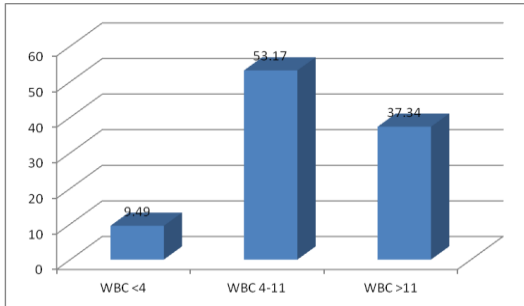
The results of the study on changes in the leukocyte indices of patients are presented in Tables 3.2 and Chart 3.2:

**Table 3.2. Characteristics of leukocyte indices of patients (n = 158)**

Indices	Patients	Min	Max
---------	----------	-----	-----

	$(\bar{X} \pm SD)$		
White blood cell ( $\times 10^9/l$ )	$10.68 \pm 63.1$	1.41	32.53
Neutrophile ( $\times 10^9/l$ )	$7.73 \pm 5.67$	0.07	26.4
Lymphocyte ( $\times 10^9/l$ )	$1.67 \pm 0.83$	0.08	5.86
Monocyte ( $\times 10^9/l$ )	$1.0 \pm 0.63$	0.03	3.9
Eosinophile ( $\times 10^9/l$ )	$0.24 \pm 0.7$	0	8.53
Bazephile ( $\times 10^9/l$ )	$0.04 \pm 0.5$	0	0.43

Table 3.2 shows that the neutrophil count of the patients increased ( $7.73 \pm 5.67 \times 10^9/l$ ); the number of monocyte count increased ( $1.0 \pm 0.63 \times 10^9/l$ ).



**Chart 3.2. Characteristics of white blood cell distribution of patients**

Chart 3.2 shows that percentage of normal leukocytes count is 53.17%, increase of leukocytes count is 37.34% and decrease of leukocytes count is 9.49% patients.

*c. Average value of platelets:*

The results on platelet counts on research patients are presented in Table 3.3:

**Table 3.3. Characteristics of platelet count of patients**

*(n = 158)*

Indices		Patients ( $\bar{X} \pm SD$ )	Min	Max
Platelet ( $10^9/l$ )	Male	$354.25 \pm 201.79$	30	1077
	Female	$285.19 \pm 184.31$	63	801
	All	$342.45 \pm 200.06$	30	1077

Table 3.3 shows that the mean value of platelet counts is within the normal range for both men and women.

*d. Average value of bone marrow indices:*

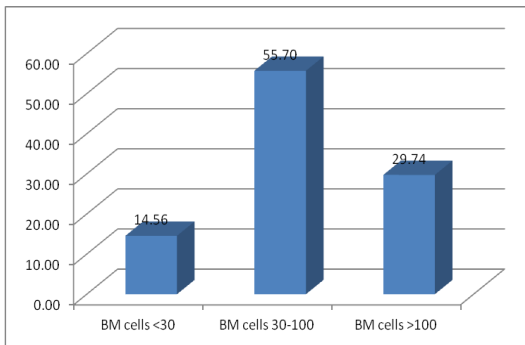
The results on bone marrow count and composition are presented in Table 3.4 and Chart 3.3:

**Table 3.4. Characteristics of bone marrow count and composition (n = 158)**



Indices	Patients ( $\bar{X} \pm SD$ )	Min	Max
Number of cells count ( $10^9/l$ )	88.02 $\pm$ 62.85	9.42	300
Myeloblast (%)	0.38 $\pm$ 0.73	0	3
Promyelocyte (%)	2.07 $\pm$ 1.73	0	15
Myelocyte (%)	10.04 $\pm$ 4.82	1	28
Metamyelocyte (%)	6.79 $\pm$ 3.30	0	20
Segment (%)	10.13 $\pm$ 4.66	0	24
Neutrophile (%)	33.28 $\pm$ 10.58	10	63
Eosinophile (%)	1.06 $\pm$ 1.59	0	8
Lymphocyte (%)	14.56 $\pm$ 10.05	2	65
Monocyte (%)	1.16 $\pm$ 2.05	0	13
Erythroblast (%)	0.37 $\pm$ 0.77	0	3
Erythroblast bazophile (%)	3.17 $\pm$ 2.73	0	14
Erythroblast polychrome(%)	9.42 $\pm$ 4.47	1	24
Erythroblast acidophile (%)	6.11 $\pm$ 3.97	1	26
M:E	4.26:1		

The percentage of bone marrow cells increased compared with normal, especially the myeloid and leukocyte neutrophils; Percentage of erythroblast and erythrocyte acidophil are decreased. M:E rate are increased.



**Chart 3.3. Characteristics of bone marrow cells count**

The percentage of normal bone marrow cells count is 55.7%; 29.74% increased and 14.56% patients had decreased.

*e. Average value of coagulation indices*

The results of coagulation indices of study patients are presented in Table 3.5 and Table 3.6:

**Table 3.5. Characteristics of blood coagulation index of researched patients**

Indices	Patients	Min	Max
---------	----------	-----	-----

	$(\bar{X} \pm SD)$		
PT (%)	92.26±20.86	24.60	162
rAPTT	1.11±0.19	0.7	1.75
FIB (g/l)	4.53 ± 1.76	0.56	10.84
rTT	1.19±0.23	0.76	2.48
D-Dimer (ng/ml)	2411.93 ± 4375.71	104.5	31860

Table 3.5 shows the average of fibrinogen and D-Dimer concentration are increased.

**Table 3.6. The change of coagulation indices**

Indices	Frequency (n)	Rate (%)	$(\bar{X} \pm SD)$
Increase D-Dimer (>500ng/ml)	109	68.99	3406.8±4979.94
Increase Fibrinogen (>4g/l)	94	59.49	5.66±1.28
Increase rTT (>1.25)	40	25.32	1.45±0.29
Increase rAPTT (>1.25)	28	17.72	1.43±0.14
Decrease PT (<70%)	20	12.66	58.25±11.99

Table 3.6 shows that the D-Dimer concentration increases with 109 patients (68.99%), the fibrinogen concentration increases with 94 patients (59.49%), increases rTT with 40 patients (25.32%), increases r APTT with 28 patients (17.72%) and decrease of PT% were 20 patients (12.66%).

*f. Average value of iron metabolic indices:*

The results on iron metabolic indices are presented in Table 3.7, Table 3.8:

**Table 3.7. Characteristics of iron metabolic indices (n=158)**

Indices		Patients ( $\bar{X} \pm SD$ )	Min	Max
Serum Fe ( $\mu\text{mol/l}$ )	Male	9.57 ± 8.88	0.2	56.3
	Female	11.37 ± 10.95	1.0	41.5
Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )		395.90 ± 238.49	10.1	1155.3
Transferin (mg/dl)		175.52 ± 62.63	70	367.1
UIBC (mmol/l)		25.41 ± 12.48	0	60.2

The average ferritin value are increased, serum iron of male patient are decreased; transferin are decreased.

**Table 3.8. Iron metabolic abnormalities of study patients**

Indices		Patients (n=158)		$\bar{X} \pm SD$
		n	%	
Decrease serum Fe	Male <12.5	98	62.03	5.31 ± 3.29
	Female <8.9	16	10.13	4.69 ± 2.05

Increase Ferritin (>270 µg/l)	102	64.56	529.97 ± 184.98
Decrease Transferrin (<250 mg/dl)	139	87.97	160.11 ± 47.89
Decrease UIBC (<21 mmol/l)	64	40.51	13.71 ± 6.0

Table 3.8 shows that transferrin decreases with 139 (87.97%) patients; serum iron in men decreased by 98 (62.03%); UIBC reduced by 64 (40.51%) patients; increased ferritin had 102 (64.56%) patients;

*g. Average values of immunoglobulin indices:*

The results of concentrations IgA and IgG are presented in Table 3.9:

**Table 3.9. Characteristics of research patients IgA and IgG (n = 158)**

Indices	Patients ( $\bar{X} \pm SD$ )	Min	Max
IgA (g/l)	3.82 ± 3.05	0.63	30
IgG (g/l)	18.19 ± 13.43	1.16	112.2

The average value of IgG of the patients increased (18.19 ± 13.43 g/l), the average value of IgA in the normal range (3.82 ± 3.05 g/l).

*h. Characteristics of diseases in bone marrow*

The results of the study of secondary bone marrow pathology of patients are presented in Table 3.10.

**Table 3.10. Characteristics of diseases in bone marrow (n = 158)**

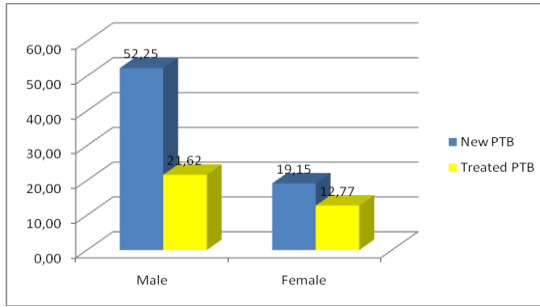
Index	Results of bone marrow respiration	Frequency (n)	Rate (%)
1	Normal	74	46.84
2	Aplastic anemia (one line)	19	12.03
3	Myeloblastic response	21	13.28
4	Secondary MDS	44	27.85
<b>Summary</b>		<b>158</b>	<b>100</b>

The rate of secondary MDS has 27.85%, myeloblastic response has 13.28% patients, Aplastic anemia (one line) with 12.03% patients.

### **3.2. The relationship of some study indices with new PTB and treated PTB**

#### **3.2.1. Relating to the level of anemia with PTB:**

The relationship between the level of anemia and pulmonary TB can be shown in Chart 3.4:

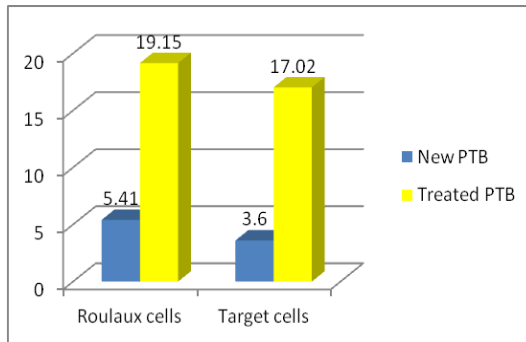


**Chart 3.4. The rate of mild anemia and middle anemia in PTB by sex**

The rate of mild and middle anemia in male with new PTB (52.25%) higher than male with treated PTB (21.62%). The difference was significant with  $p < 0.05$ .

### **3.2.2. Related morphology of RBCs with PTB:**

The rate of morphological of erythrocyte and PTB is shown in Chart 3.5:

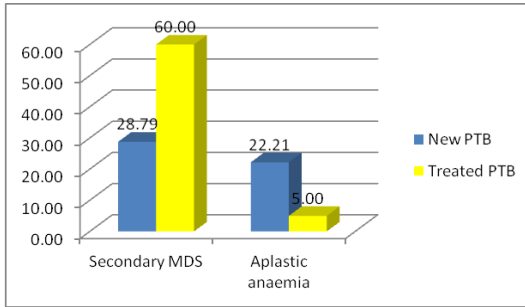


**Chart 3.5. Rate of erythrocyte morphology according to pulmonary tuberculosis**

The rate of patients with new PTB has rouleux cells is 5.41% and patients with treated PTB is 19.15%; The rate of patients with new PTB has target cells is 3.6% and in patients with treated PTB is 17.02% patients. The difference was significant with  $p < 0.05$ .

### **3.2.3. Related to bone marrow diseases and PTB with anemia:**

The relationship between bone marrow disease and PTB with anemia is shown in Chart 3.6:



**Chart 3.6. Related to bone marrow diseases and PTB with anemia**

In patients PTB with anemia, the rate of secondary MDS is 28.79%, lower than treated PTB (60%). The difference was significant with  $p < 0.05$ .

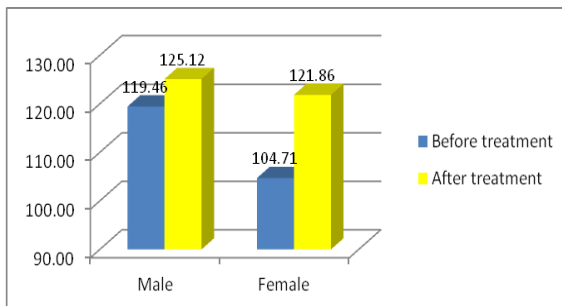
### 3.3. Evaluate the change of study indices after one-month attack treatment

#### 3.3.1. Change in erythrocyte indices

The results on changes in erythrocyte indice of PTB patients before and after treatment are presented in Table 3.11, Chart 3.7:

**Table 3.11. Comparison of erythrocyte indices before and after treatment**

Indices		Patients (n=33)		p
		Before treatment	After treatment	
Red blood cell ( $10^{12}/l$ )	Male	$4.24 \pm 0.84$	$4.48 \pm 0.76$	$>0.05$
	Female	$3.79 \pm 0.69$	$4.29 \pm 0.51$	0.012
Hemoglobin (g/l)	Male	$119.46 \pm 21.32$	$125.12 \pm 20.31$	$>0.05$
	Female	$104.71 \pm 18.43$	$121.86 \pm 17.12$	0.012



**Chart 3.7. Change the hemoglobin concentration of PTB patients before and after treatment**

The hemoglobin concentration of female patients in the study group increased after one month of treatment. The difference was significant with  $p < 0.05$ .

#### 3.3.2. Platelet changes

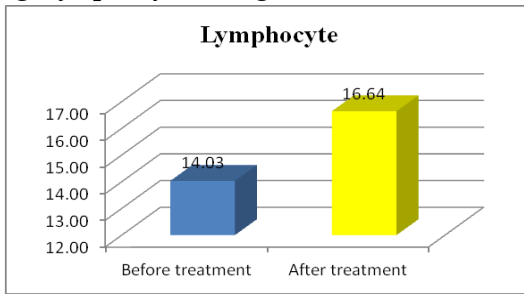
The results of platelet research before and after the treatment of anti-TB drugs a month are presented in Table 3.12:

**Table 3.12. Compare platelets before and after treatment**

Indices	Patients(n=33)		p
	Before treatment	After treatment	
Platelet ( $10^9/l$ )	$324.58 \pm 123.89$	$277.82 \pm 107.43$	0.023

After one month of anti-tuberculosis treatment, the average number of platelets of the patients decreased, the difference was significant with  $p < 0.05$ .

### 3.3.3. The percentage lymphocyte changes in the bone marrow



**Chart 3.8. Change the percentage lymphocytes in bone marrow of PTB before and after treatment for one month**

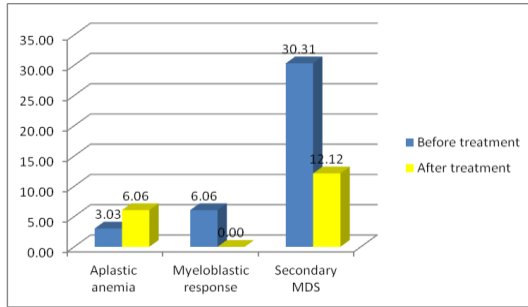
After one month of treatment of anti-TB drugs, the percentage of lymphocytes in bone marrow increased, the difference was statistically significant with  $p < 0.05$ .

### 3.3.4. Changes in secondary bone marrow diseases

The rate of bone marrow diseases before and after the treatment of anti-tuberculosis drugs are presented in Table 3.13 and Chart 3.9:

**Table 3.13. Comparison of changes in bone marrow diseases of PTB before and after treatment (n = 33)**

Results of bone marrow respiration	Before treatment		After treatment		p
	n	%	n	%	
Normal	20	60.60	27	81.82	<0.05
Aplastic anemia (one cell line)	1	3.03	2	6.06	>0.05
Myeloblastic response	2	6.06	0	0	<0.05
Secondary MDS	10	30.31	4	12.12	<0.05



**Chart 3.9. Changes in the rate of secondary bone marrow pathology of study patients after one month of treatment**

After treatment of anti-tuberculosis drugs, 6 patients with secondary MDS and 2 patients with Myeloblastic response returned to normal.

## Chapter 4: DISCUSSION

### 4.1. Characteristics of some hematological indices

#### 4.1.1. The number of erythrocytes and hemoglobin concentration

Table 3.1 and Chart 3.1 show that the mean values of erythrocyte indices of tuberculosis patients are  $3.99 \times 10^{12}/l$  in men and  $3.91 \times 10^{12}/l$  in women; hemoglobin (Hb) concentration is 112.4 g/l in men and 106 g/l in women; The rate of severe anemia in women (14.81%) is higher than in men (9.16%). Thus, the general trend is that patients with pulmonary tuberculosis have mild anemia, most of them are normocytic anemia. Regarding clinical anemia, there are quite a few foreign studies that draw conclusions that are similar to our results.

The study of Yaranal (2013) of 100 patients with AFB (+) in India found that 74 (74%) patients had anemia; The rate of anemia in men is 68.9% (51) and 31% (23) in women.

Compared with the above studies, the incidence of anemia, normocytic anemia in our study is equivalent. In terms of mechanism, anemia in pulmonary tuberculosis is anemia due to chronic infection. Bacterial invasion leads to activation of T lymphocytes (CD3+) and monocyte, which create immune mechanisms through the production of cytokines such as Interferon gamma (INF- $\gamma$ ). (from T lymphocytes), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) (from white blood cells) mono or macrophages). IL-6 and lipopolysaccharide stimulate the liver to excrete hepcidin in the acute phase, inhibiting iron absorption of the duodenum. INF- $\gamma$  and lipopolysaccharide inhibit iron release from macrophages, anti-inflammatory cytokines IL-10

enhance stimulation of transferrin receptors and increase transferrin-mediated iron absorption and iron binding into macrophages. At the same time, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-10 stimulated ferritin production, which also had the effect of storing and retaining iron in macrophages.

Our study found that small microcytic anemia (MCV less than 80fl and MCHC less than 320 g/l) had 10 (10.42%) of patients with anemia.

In terms of mechanism of pathogenesis, anemia due to chronic infections can cause microcytic anemia. The mechanism due to lack of synthetic hemoglobin material in the bone marrow, resulting in differentiation and maturation of red blood cells in the bone marrow is not possible.

#### ***4.1.2. Characteristics of leukocyte indices***

Table 3.2 shows neutrophilia and monocytosis. Chart 3.2 shows that leukocytosis by 37.34% and leukopenia by 9.49%.

Kamate's (2014) study in Bangalore resulted in the majority of patients having WBC count above  $11.0 \times 10^9/l$  (92%), 49% of patients with lymphopenia, 35% of neutrophilia and 38% of monocytosis.

Thus, the results of our research on leukocyte indexes are similar to those of the authors. Neutrophil play an important role in fighting the body's harmful agents like tuberculosis.

In pulmonary tuberculosis, the role of monocytes is also important, they colonize tuberculosis bacteria, kill some bacteria and transmit immune information to lymphocytes.

Many authors also noted lymphopenia in patients with pulmonary tuberculosis. The exact reason for lymphopenia has not been elucidated. However, the role of cytokines including TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of lymphopenia was proposed.

#### ***4.1.3. Characteristics of platelet count***

Table 3.3 shows that the mean value of platelet in men is  $354.25 \times 10^9/l$ , in women is  $285.19 \times 10^9/l$ . This result is similar to many international authors. The study of Mekki found that thrombocytosis ( $>400 \times 10^9/l$ ) for 43.4% of patients with pulmonary tuberculosis and thrombocytopenia ( $<150 \times 10^9/l$ ), accounting for 5.3%.

In patients with pulmonary tuberculosis, the rate of thrombocytosis is higher than the rate of thrombocytosis reduction. Among cytokines, interleukin-6 (IL-6) is capable of stimulating an increase in platelet counts. For manifestations of thrombocytopenia, many coordination mechanisms are proposed such as drug immunological toxicity and other autoimmune mechanisms, status of marrow fibrosis, granulomatous tumors in the marrow and spleen strength. In addition,



thrombocytopenia is caused by anti-tuberculosis drugs after 6-7 days for people taking the drug for the first time, and within a few hours in sensitive patients.

The other mechanism of thrombocytopenia in pulmonary tuberculosis is thought to play a role in stimulating platelet production as part of the inflammatory response. Platelet nodes form around tuberculosis lesions as a defense against TB in the body's immune response.

#### ***4.1.4. Characteristics of bone marrow cell indices***

Table 3.4 shows that the percentage of erythroblast is ( $0.37 \pm 0.77\%$ ) and erythroblast acidophil decreases ( $6.11 \pm 3.97\%$ ). The rate M:E (M = myeloid; E = erythroid) in bone marrow increased (4.26: 1). Chart 3.3 shows that 47 (29.74%) patients increased bone marrow cells count and 23 (14.56%) patients decreases.

In an Indian study in 2012, Hungund found that hypercellularity of the marrow was seen in 46% cases, myeloid and erythroid hyperplasia was seen in 14% cases and 10% cases respectively. Megaloblastic reaction was seen in 8(8%) cases of tuberculosis.

The mechanism of causing bone marrow fibrosis and tuberculosis is still unclear, but the growth factor (Transforming growth factor: TGF- $\beta$ ) can be involved in the pathogenesis. Since the concentration of TGF-  $\beta$  is increased in the bone marrow and peripheral blood of patients with bone marrow fibrosis, it appears to be a mediator of different types of fibrosis and is considered a potential agent in fibrosis.

Disseminated military tuberculosis is a severe illness that involves hemophagocytosis of all cell lines and granuloma formation in 60-70% of cases. Disseminated military tuberculosis patients with granulomas in the bone marrow have some significant differences compared to patients without granulomas. These patients showed severe anemia, neutropenia, lymphopenia and increased hemophagocyte in the bone marrow as a basis for thinking about bone marrow TB.

#### ***4.1.5. Characteristics of coagulation indices***

Table 3.5 shows: the average of fibrinogen and D-Dimer concentration are increased.

Table 3.6 shows that the D-Dimer concentration increases with 109 patients (68.99%), the fibrinogen concentration increases with 94 patients (59.49%), increases rTT with 40 patients (25.32%), increases r APTT with 28 patients (17.72%) and decrease of PT% were 20 patients (12.66%).

The study of Eldour et al 2014 in 50 patients with pulmonary tuberculosis showed an average PT of 15.4 seconds, patients with prolonged PT is 80% and 44% of patients with prolonged APTT. The study of Patience et al. in 100 patients with pulmonary tuberculosis in 2012 showed that the average concentration of fibrinogen was 6.30 g/l. Thus, our research results are similar to those of the above authors.

Many hypotheses have been proposed to explain clotting abnormalities in pulmonary tuberculosis. Consequences of a global inflammatory reaction that activates organizational factor-mediated blood coagulation, reduces physiological anticoagulant processes and inhibits fibrinolysis. Fibrinogen often increases the reaction during acute inflammation, significantly increases in inflammation and necrosis like tuberculosis. Reaction to increase and activate platelets, increase degradation products of plasma fibrinogen, activating factor and plasminogen inhibition organization, proven anti-thrombin III inhibition in AFB(+), often appeared in the first 2 weeks and returned to normal after one month of treatment of anti-tuberculosis drugs.

Some studies have shown thrombotic complications in TB patients, especially deep vein thrombosis. These disorders are the result of tissue and endothelial lesions that lead to tissue release, causing the formation of disseminated clots in the circulation.

#### ***4.1.6. Characteristics of iron metabolic test indices***

Table 3.7 and Table 3.8 show that the rate of transferrin decreased with 139 (87.97%) patients; increased ferritin had 102 (64.56%) patients; decreased serum iron in men has 98 (62.03%) patients; unsaturated iron binding capacity (UIBC) decreased is 64 (40.51%) patients.

Many studies by foreign authors also show the presence of iron metabolic disorder in patients with pulmonary tuberculosis. The study of Mekki (2000) showed that 29.5% of patients had decreased serum iron. UIBC increased in 38.4% of patients with pulmonary tuberculosis.

The study of Oliveira (2006) on 166 patients, low transferrin concentration (average  $177.28 \pm 58.71$  mg/dl) accounted for 65.3%; high ferritin concentration (average  $520.68 \pm 284.26$  ng/ml) accounted for 52.7%. The study of Isanaka and colleagues in 2012 found that 48% of patients had high serum ferritin levels and 9% of patients had low serum ferritin levels.

Ferritin is the main protein that helps store iron in the body (with a total of 10 mg of ferritin/ml, iron is stored). Concentration of ferritin decreases before symptoms

of anemia. TB bacteria often create lesions on the phagosome membrane so that iron escapes for bacteria to use. So the body's protective system works in a way that limits how much iron the bacteria can access.

#### ***4.1.7. Characteristics of immunoglobulin indexes***

Table 3.9 shows an average increase in patients' IgG levels and IgA levels within normal limits.

Many studies by international authors have shown similar results with an increase in some immunoglobulins. Naqash et al. studied over 100 patients in India found that serum IgG levels were 14.76 g/l (male 14.92 g/l, female 14.61 g/l); Serum IgA concentration is 3.59 g/l [75].

The authors suggest that elevated IgA may be associated with a tendency to bind antigens to tuberculosis and identify IgA that plays a role in fighting tuberculosis infection in the airways by preventing TB bacteria from entering the lungs and adjusting local inflammatory immune response.

IgG in tuberculosis acts to neutralize toxins. When specific IgG antibodies bind to the antigen of the bacteria, it neutralizes bacterial toxins. IgG also acts as a bridge between TB bacteria and phagocytes, phagocytic activity can be enhanced.

#### ***4.1.8. Morphological characteristics of peripheral blood and bone marrow:***

Many patients with pulmonary tuberculosis in our study had abnormal erythrocyte morphology. Common forms of erythrocyte morphology include: (1) Microcytic erythrocytes (MCV<80 fl) with 32 patients, accounting for 20.25%; (2) Macrocytic erythrocytes (MCV>100 fl) with 12 patients, accounting for 7.59%; (3) Hypochromatic erythrocytes (MCHC<320 g/l) had 46 patients, accounting for 29.11%; (4) Target cells (increasing the ratio of erythrocyte surface area to volume) with the shape of target, fragile due to osmotic reduction, due to red cell membrane disturbance; iron deficiency anemia; (5) Rouleaux formation have stacked together in long chains: appear due to myelosclerosis, causing other myelogenesis or myelodysplastic syndromes, iron deficiency.

The reason for patients with pulmonary tuberculosis in many forms of erythrocyte may be due to chronic inflammatory process, absorption disorders, prolonged iron deficiency, bone marrow suppression, and disorders of hemoglobin synthesis in the marrow...

About the main leukocyte morphology in our study, there were neutrophilic leukocytes increasing segmentation, sometimes over 5 segments; sometimes there are specific granulocyte-specific neutrophils.

Platelet morphology is predominantly in the presence of giant platelets, platelets shrinking on the specimen; Sometimes platelets are scattered on the specimen.

#### ***4.1.9. Characteristics of secondary bone marrow diseases attached***

Table 3.10 shows: secondary myelodysplastic syndromes is 44 (27.85%) patients, myeloblastic response is 21 (13.28%) patients, aplastic anemia 1 line 19 (12.03%) patients.

Mekki's study of bone marrow test results showed mild levels of leukocytosis with the proliferation of myeloid. The process of erythroid is also normal and no abnormal cells are detected.

Many authors, including Lobard, have identified granulomas in the bone marrow of newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients. These patients all exhibited at least one dysfunctional cell line and had peripheral blood lymphocytopenia. Demirglu reported a number of cases reduced three marrow cell lines in patients newly with pulmonary TB are recovering. Neonakis et al. (2008) reported in a 10-year review from a cancer center that myelosuppression syndrome encountered in pulmonary tuberculosis accounted for 10.5% of the total number of patients diagnosed with tuberculosis and block hematologic malignancy.

Explaining the mechanism of bone marrow abnormalities in tuberculosis patients, the authors came up with some ideas as follows. In chronic inflammatory conditions with anemia, the concentration of erythropoietin is often increased by reverse regulation to compensate for anemia. The secretion of Interleukin-1 and the common cytokines in the inflammatory process may partly answer this question.

## **4.2. The relationship of some research indicators with pulmonary tuberculosis**

### ***4.2.1. Associated anemia and erythrocyte morphology with pulmonary TB***

Chart 3.4 and chart 3.5 show that the rate of severe anemia in patients with treated pulmonary tuberculosis (12.77%) is higher than that of patients with new pulmonary tuberculosis (9.01%). Patients with treated pulmonary tuberculosis have rouleaux formation and target cells higher than patients with new pulmonary tuberculosis. The difference was significant with  $p < 0.05$

Anyone can get tuberculosis. Patients with new pulmonary tuberculosis are more common in immunocompromised individuals who have direct contact with tuberculosis from droplets of people with tuberculosis when coughing or sneezing;

In addition, patients with TB often have clinical manifestations of anorexia, digestive disorders; these symptoms have a direct effect on the body causing weight loss, anemia.

In patients with pulmonary tuberculosis treated, the patient was given tuberculosis but was inadequate, more active bacteria and side effects of anti-tuberculosis drugs could result in poor hemoglobin synthesis leading to anemia. .

#### ***4.2.2. Associated bone marrow pathology secondary to pulmonary tuberculosis***

Chart 3.6 shows that in patients with pulmonary tuberculosis with anemia, the rate of secondary myelodysplastic syndromes of patients with new pulmonary tuberculosis (28.79%) is lower than that of treated pulmonary tuberculosis (60%). Hungund et al. in 2010 studied over 100 patients in India found marrow cell proliferation with 46 (46%) patients, 2 (2%) poor cell medullary patients. Myeloid proliferation with 14 (14%) patients and erythroid proliferation had 10 (10%) patients.

Three-line disorders from bone marrow aspiration of patients with initial pulmonary tuberculosis are thought to react to infections treated with anti-tuberculosis drugs. TB bacteria can cause secondary bone marrow fibrosis, a mechanism that may be due to mono-stimulating tuberculosis-stimulating tuberculosis growth synthesis (TGF- $\beta$ : Transform Growth factor- $\beta$ ), present in the Langerhans giant cell, bronchial granulomas and mono leukocytes of patients with pulmonary tuberculosis.

### **4.3. Evaluate the change of research indicess after one-month induction**

#### ***4.3.1. Change in erythrocyte indices***

Table 3.11 and Chart 3.7 show that the hemoglobin concentration of female patients in the study group increased after one month of treatment. The study of Kamate and colleagues in 2014 also noted that after the treatment, the number of erythrocytes and hemoglobin levels increased significantly with  $p < 0.001$ . Thus, it can be seen in some cases the effectiveness of TB treatment in improving the hematological indices of TB patients. It can be explained that anemia in pulmonary tuberculosis is mainly due to inflammatory processes, due to iron metabolic disorders, due to inhibition of bone marrow production; when being treated with appropriate anti-tuberculosis drugs, the inflammation will be reduced, the level of iron deficiency to mature erythrocytes will be reduced, and the red blood cell suppression should be reduced, so the red blood cells indices will become more stable.

#### ***4.3.2. Changes in platelet count***

Table 3.12 shows that after one month of anti-tuberculosis treatment, the average number of platelets of the study patients decreased, the difference was statistically significant with  $p < 0.05$ .

The study of Koju et al 2005 on the side effects of anti-tuberculosis drugs among Nepalese people treated with DOTS indicated that there was a significant reduction in platelet counts after treatment of anti-tuberculosis drugs. The study in Ethiopia by Kassa and the public in 2016 also showed similar results with a decrease in the average platelet count after treatment compared to before treatment, but there was no statistical significance with  $p > 0.05$ .

The number of platelets reduced from high to normal after treatment for TB is a prognosis of good response.

#### ***4.3.3. Lymphocyte changes in the bone marrow***

Chart 3.8 shows that after one month of treatment of anti-TB drugs, the percentage of lymphocytes in bone marrow increased, the difference was statistically significant with  $p < 0.05$ .

Thus, after treatment of anti-tuberculosis drugs, peripheral blood and bone marrow indices return to normal. This is also consistent with the pathophysiological mechanisms of complications related to blood and hematopoiesis in pulmonary tuberculosis, in which the thoroughly treated and reduced systemic inflammatory response will lead to cytokine secretion and regulation. Consequently, the cytokine activation effect of monocytes, inhibition of erythrocytes, and blockade of iron transport from endothelial interstitial systems to the developing red blood cell nucleus are adjusted towards normalization.

#### ***4.3.4. Changes in secondary bone marrow pathology***

After the treatment of anti-tuberculosis drugs, the majority of secondary bone marrow diseases encountered in pre-treatment patients tend to recover. Specifically, the number of patients with normal bone density and morphology increased from 60.6% to 81.82%; Myeoblastic response has decreased from 6.06% to 0%. In particular, the proportion of patients who exhibited secondary myelodysplastic syndrome decreased significantly from 30.31% before treatment to 12.12% after treatment with  $p < 0.05$  (Table 3.13, Chart 3.9) .

Shaharir et al. (2013) describe abnormal segmentation of neutrophils in active tuberculosis. This condition improved after treatment of anti-tuberculosis drugs. The author also found that the level of slow improvement of peripheral blood and

bone marrow cytology indicators after treatment with anti-tuberculosis drugs may be an essential factor to predict the progression of disease.

This is also consistent with the pathophysiological mechanisms of complications related to blood and hematopoiesis in pulmonary tuberculosis, in which the thoroughly treated and reduced systemic inflammatory response will lead to cytokine secretion and regulation. Harmonizing the mechanism of erythrocytes, granulocytes and platelets through intermediaries that stimulate blood production. In addition, the normalization of iron metabolism and recovery of homeostasis iron balance also helps normal red blood cell biochemistry in the bone marrow, leading to inflammation of anemia, which is very common in decreasing TB.

In this study, we have not identified hematological complications merely caused by anti-tuberculosis drugs. Although in theory, anti-TB drugs also have the potential to cause some abnormalities in blood production and blood cell reduction. For example, isoniazide may cause secondary bone marrow failure in TB patients treated with these regimens. Many studies show that high dose interrupted rifampicin has the potential to cause thrombocytopenia, with the consequence of clinical bleeding, mainly subcutaneous hemorrhage, but may also have severe bleeding like fatal brain bleeding. In addition, rifampicin treatment may also cause other hematologic side effects such as immune hemolysis and blood-thawing in the arteries.

## CONCLUSION

This thesis showed the results of several laboratory indicators of blood and bone marrow in 158 patients without TB resistance; with a comparison between prior and post treatment indicators in a subgroup of patients, as follows:

### **1. Characteristics of blood and bone marrow testing of patients with non-drug-resistant pulmonary tuberculosis**

1.1. Patients with pulmonary tuberculosis often have anemia, the rate of anemia in men is 71.76%, in women there are 70.37%. The rate of microcytic anemia in men is 19.85%; in women is 14.81%.

1.2. Patients with pulmonary tuberculosis have leukocytosis, the rate of leukocytosis is 59 patients (37.34%), monocytosis is 121 patients (76.58%) and neutrophilia is 60 patients (37, 97%).

1.3. 51 patients (32.28%) have thrombocytosis and 21 patients (13.29%) have thrombocytopenia.

1.4. Pulmonary tuberculosis often causes secondary myelodysplastic syndrome with 44 patients (27.85%), myeloblastic response with 21 patients (13.28%), aplastic anemia with 19 patients (12.03% ).

1.5. Secondary myelodysplastic syndrome is common in treated pulmonary tuberculosis patients with anemia, with neutrophil count above  $8 \times 10^9/l$ , lymphocyte count below  $1 \times 10^9/l$  and D-Dimer concentrations above 500ng/ml (60%).

## **2. Change in hematological indices in patients with non-drug-resistant pulmonary tuberculosis after one month of treatment with anti-tuberculosis**

2.1. After treatment, the rate of female patients with anemia (28.57%) was lower than before treatment (71.43%).

2.2. There is an increase in lymphocytes in the bone marrow after treatment (16.64% compared with 14.03% before treatment).

2.3. Reduce of monocyte, platelet and fibrinogen after treatment are good prognosis of the treatment of pulmonary tuberculosis.

### **RECOMMENDATION**

Secondary anemia and secondary bone marrow diseases account for a high proportion in patients with pulmonary tuberculosis, hence blood and bone marrow testing prior to treatment are recommended for early detection and timely treatment.