

NÊN THỬ MÁU VÀO THỜI ĐIỂM NÀO ĐỂ CHẨN ĐOÁN SỚM BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Nguyễn Ngọc Rạng, Huỳnh Thị Mỹ Thanh, Bệnh viện Đa khoa Trung Tâm An giang

TÓM TẮT

Mục đích: Xác định thời điểm thử máu thích hợp để có giá trị chẩn đoán SXHD cao nhất

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An giang.

Đối tượng nghiên cứu: Các trường hợp nghi ngờ SXHD, từ 1-14 tuổi, nhập viện tại khoa Nhi Bệnh viện An giang trong năm 2003.

Phương pháp: Ghi nhận kết quả đếm tế bào máu toàn bộ gồm tiểu cầu (TC), Bạch cầu (BC), tế bào đa nhân trung tính (Neutro), tế bào limpho (lympho) và Dung tích hồng cầu (DTHC) vào ngày nhập viện.

Kết quả: Có tất cả 917 bệnh nhân được thử máu vào ngày nhập viện, ngày 2 của bệnh có 72, ngày 3 có 220, ngày 4 có 319, ngày 5 có 237 và ngày 6 có 69 bệnh nhân. TC giảm dần từ ngày 3 đến ngày 6 của bệnh. Vào ngày 4, $TC \leq 120.000/mm^3$ có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 51% và 80%. Với trị số $BC \leq 5000/mm^3$, độ nhạy và độ đặc hiệu vào ngày 3 của bệnh lần lượt là 55% và 72%. Vào ngày 4 của bệnh, độ nhạy và độ đặc hiệu của bệnh lần lượt là 58% và 54%.

Kết luận: Thời điểm xét nghiệm đếm tế bào máu tốt nhất để chẩn đoán SXHD là vào ngày thứ 4 kể từ ngày bắt đầu sốt.

ABSTRACT:

Objective: To determine the proper time for doing the complete blood count in order to make the most accurate diagnosis of DHF.

Study design: Cross sectional study.

Setting: Pediatric department of An giang general hospital.

Participants: All patients from 1 to 14 years old with diagnosis of Dengue fever, admitted to An giang hospital in year 2003.

Methods: The complete blood count including platelets, white blood cells (WBC), percentage of neutrophils, percentage of lymphocytes and hematocrit was done on the day of admission.

Results: There were 917 patients doing the blood test on the admission days (day 2: 72; day 3: 220; day 4: 319; day 5: 237 and day 6: 69 patients). Number of platelets gradually decreased between day 3 and day 6 of the disease. On day 4, using the cut-off for low platelet

count of $\leq 120000/\text{mm}^3$, the sensitivity and specificity for diagnosis of dengue fever were 51% and 80%, respectively. Using the cut-off for $\text{WBC} \leq 5000/\text{mm}^3$, the sensitivity and specificity on day 3 were 55% and 72% respectively. On day 4, the sensitivity and specificity for dengue fever were 58% and 54%, respectively.

Conclusion: *The proper time for doing complete blood count (platelet, WBC) to make an accurate diagnosis of dengue fever is on day 4 after the start of fever.*

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính gây ra do virus dengue gồm có 4 týp huyết thanh DEN-1, DEN-2, DEN-3 và DEN-4, được truyền bệnh chủ yếu do muỗi *Aedes aegypti*.

Bệnh SXHD lưu hành quanh năm ở miền Nam Việt nam, cao điểm vào mùa mưa. Trong mùa dịch, chẩn đoán sớm bệnh SXHD thường dựa vào các triệu chứng lâm sàng gồm sốt cao, nhức đầu, ói mửa, niêm mạc mắt sung huyết, họng đỏ và dấu dây thắt (+)^[1, 8]. Các dấu hiệu lâm sàng thường không điển hình, vì vậy thử máu để xem các trị số tiểu cầu (TC), bạch cầu (BC) và dung tích hồng cầu (DTHC) rất cần thiết để chẩn đoán bệnh sớm. Trong những ngày đầu của bệnh các chỉ số này thường chưa biến đổi nên dễ chẩn đoán lầm với bệnh khác như các bệnh nhiễm siêu vi hoặc nhiễm trùng khác. Sự phân biệt SXHD với các bệnh khác giúp các thầy thuốc có các biện pháp xử lý sớm để làm giảm thương tật và tử vong.

Ngoài dấu hiệu dây thắt, xét nghiệm trị số BC và TC có giá trị để chẩn đoán sớm bệnh SXHD^[2,3,4], tuy nhiên nếu thử quá sớm trước ngày 3 của bệnh có thể chưa thể phát hiện, ngược lại nếu thử máu trễ khi bệnh nhân đã trở nặng hoặc vào sốc thì việc thử máu sẽ trở nên vô ích.

Vì vậy việc thử máu vào thời điểm nào là thích hợp nhất để chẩn đoán bệnh SXHD rất là quan trọng.

Mục đích của nghiên cứu này là xác định thời điểm thử máu để có khả năng phát hiện bệnh SXHD cao nhất.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP:

Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang có phân tích

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nhi, Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang

Đối tượng Mẫu nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhân từ 1-14 tuổi, nhập viện từ tháng 4/2002-4/2003 tại khoa Nhi Bệnh viện An giang với chẩn đoán lâm sàng là SXHD khi nhập viện.

Tất cả các bệnh nhân này đều được làm xét nghiệm để xác định chẩn đoán SXHD gồm phân lập virus cho các trường hợp nhập viện trước ngày 5 của bệnh và làm xét nghiệm Mac-Elisa (IgM và IgG) 2 lần cho tất cả các trường hợp. Cấy máu cho các trường hợp nghi ngờ mắc thương hàn hoặc nhiễm khuẩn huyết.

Các bệnh nhân này được đếm tế bào máu toàn bộ trên máy đếm tế bào tự động 18 chỉ số từ một đến nhiều lần, chỉ ghi nhận trị số BC, tỉ lệ % BC đa nhân trung tính, tỉ lệ % BC lympho, TC và DTHC vào ngày nhập viện đầu tiên và ghi nhận thời gian từ lúc khởi sốt đến lúc nhập viện.

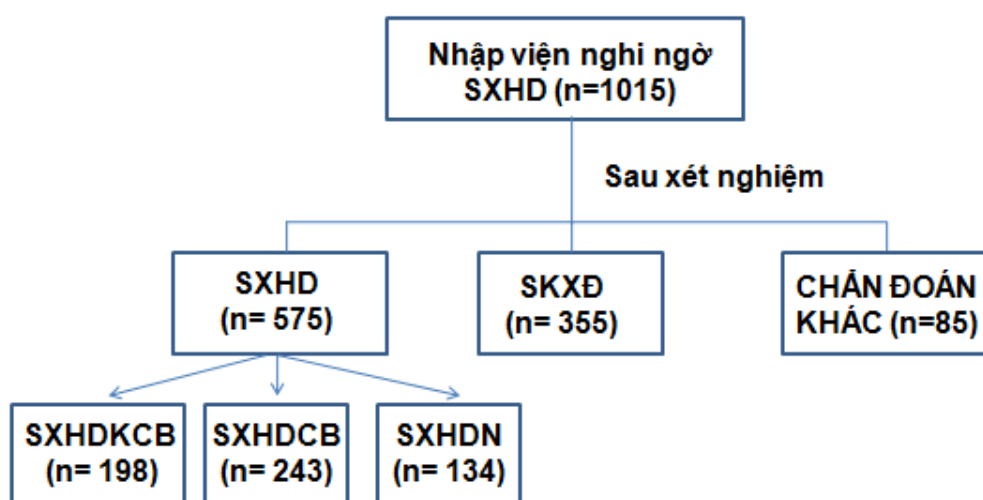
Chẩn đoán SXHD và phân loại theo bảng phân loại cũ của WHO 1998 gồm: sốt dengue (SD), Sốt xuất dengue (SXHD) và Hội chứng sốc dengue (HCSD).

Xử lý dữ liệu: Các số liệu được trình bày bằng trị trung bình và độ lệch chuẩn khi dữ liệu có phân phối chuẩn hoặc được trình bày bằng trị trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile range) khi không có phân phối chuẩn. Các số liệu không có phân phối chuẩn được chuyển đổi qua log neper và dùng kiểm định ANOVA để so sánh sự khác biệt theo ngày bệnh.

KẾT QUẢ

Tổng cộng có 1015 trường hợp được chẩn đoán SXHD lúc nhập viện, Sau khi xét nghiệm Mac Elisa tìm kháng thể IgM hoặc phân lập virus, có 575 trường hợp có kết quả dương tính, 440 trường hợp có kết quả âm tính, trong đó 85 trường hợp có chẩn đoán khác khi ra viện (Thương hàn, nhiễm trùng huyết, sởi, sốt phát ban...). Còn lại 355 trường hợp sốt không xác

định nguyên nhân (SKXD). 575 trường hợp SXHD được chia ra 3 nhóm được trình bày trong biểu đồ 1.



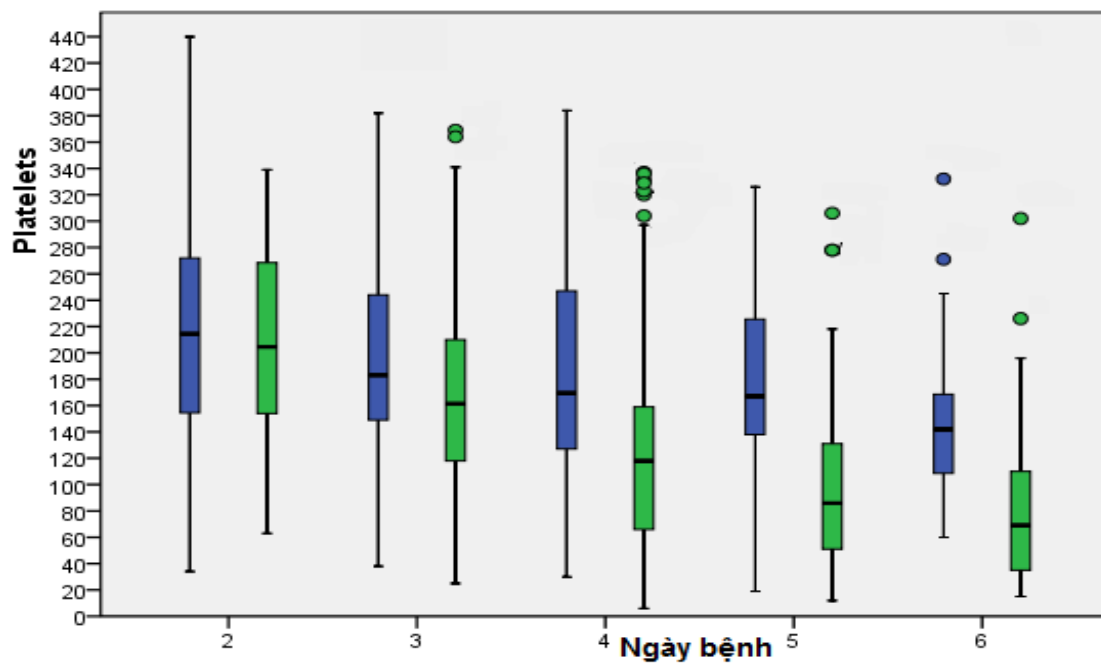
Biểu đồ 1. Phân loại chẩn đoán các trường hợp nhập viện với nghi ngờ chẩn đoán là SXHD
SXHD: Sốt xuất huyết dengue; **SKXD:** sốt không xác định nguyên nhân; **SXHDKCB:** SXHD không dấu hiệu cảnh báo; **SXHDCB:** SXHD có dấu hiệu cảnh báo; **SXHDN:** SXHD nặng.

Chúng tôi chỉ đưa vào phân tích các trường hợp được chẩn đoán xác định là SXHD (n=575) và các trường hợp sốt không xác định nguyên nhân (SKXD) (n=355). Trong 930 trường hợp này, nam có 485 (52,2%) trường hợp và nữ có 445 (47,8%) trường hợp. Tuổi trung bình và độ lệch chuẩn là $8,6 \pm 3,3$ tuổi.

Các bệnh nhân này được thử máu nhiều lần, chúng tôi chỉ lấy kết quả thử máu ngày nhập viện đầu tiên để phân tích. Tổng số bệnh nhân thử máu theo ngày bệnh như sau:

N2 (72); N3 (220); N4 (319); N5 (237) và N6 (69).

Kết quả xét nghiệm TC theo ngày bệnh giữa 2 nhóm SXHD và SKXD được trình bày ở biểu đồ 2.

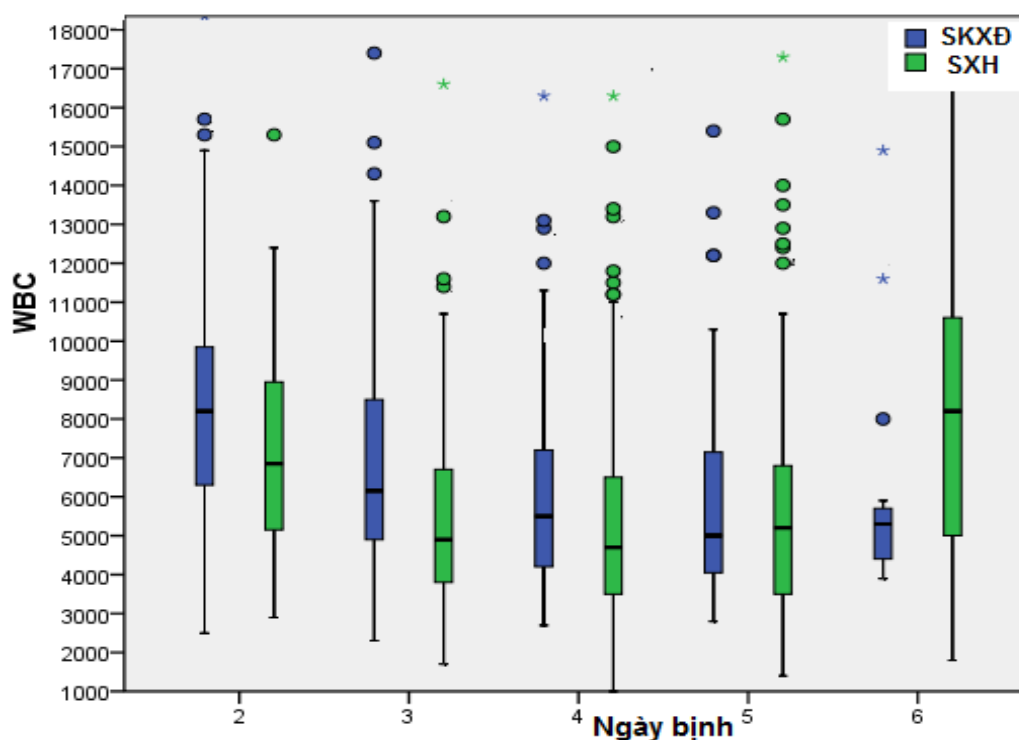


Biểu đồ 2. Số lượng TC theo ngày bệnh giữa 2nhóm SXHD và SKXD

Số lượng BC trong nhóm SXHD giảm dần, có trị số thấp nhất vào N4 của bệnh.

Số lượng TC trong nhóm SXHD giảm dần từ N2 đến N6 của bệnh. So sánh trị số giữa 2 nhóm SXHD và SKXD theo ngày bệnh (phép kiểm T): N2 ($p=0,861$); N3 ($p=0,002$); N4 ($p=0,000$); N5 ($p=0,000$) và N6 ($p=0,002$).

Kết quả xét nghiệm BC theo ngày bệnh giữa 2 nhóm SXHD và SKXD được trình bày ở biểu đồ 3.



Biểu đồ 3. Số lượng BC theo ngày bệnh giữa 2 nhóm SXHD và SKXD

Số lượng BC trong nhóm SXHD giảm dần, có trị số thấp nhất vào N4 của bệnh. So sánh trị số giữa 2 nhóm SXHD và SKXD theo ngày bệnh (phép kiểm T): N2 ($p=0,40$); N3 ($p=0,003$); N4 ($p=0,009$); N5 ($p=0,963$) và N6 ($p=0,060$)

Chọn điểm cắt $TC \leq 120.000/\text{mm}^3$ là ngưỡng có sự phân biệt tốt nhất giữa nhóm SXHD và nhóm SKXD. Độ nhạy và độ đặc hiệu theo ngày thử máu của $TC \leq 120.000/\text{mm}^3$ được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Độ nhạy và độ đặc hiệu theo ngày thử máu với số lượng $TC \leq 120.000/\text{mm}^3$

$TC \leq 120.000/\text{mm}^3$	N2 (n=37)	N3 (n=220)	N4 (n=329)	N5 (n=237)	N6 (n=69)
Độ nhạy	0,15	0,26	0,51	0,67	0,85
Độ đặc hiệu	0,82	0,91	0,80	0,84	0,66

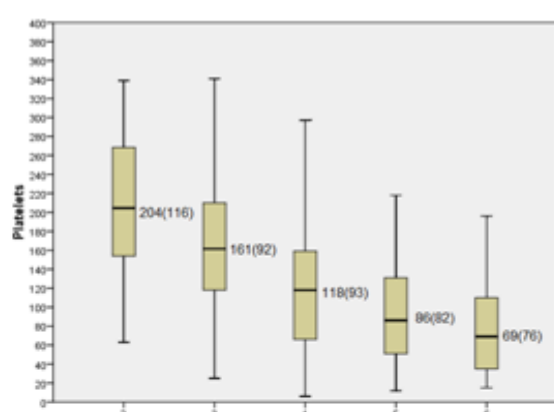
Kết quả nhận thấy, thử máu N2, N3 có độ đặc hiệu cao, tuy nhiên độ nhạy quá thấp. Thử máu vào N4 của bệnh có độ nhạy và độ đặc hiệu chấp nhận được.

Độ nhạy và độ đặc hiệu theo ngày thử máu của $BC \leq 5.000/\text{mm}^3$ được trình bày trong bảng 2.

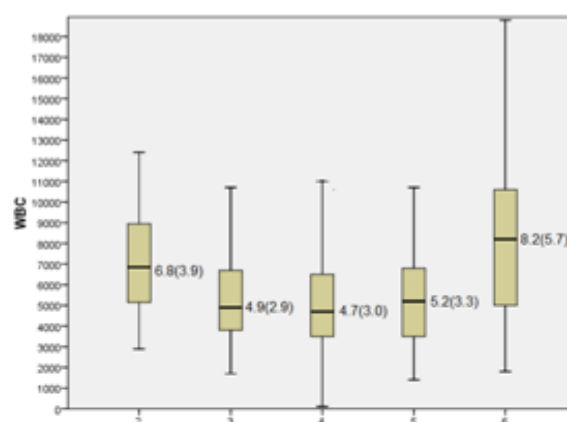
Bảng 2. Độ nhạy và độ đặc hiệu theo ngày thử máu với số lượng BC $\leq 5.000/\text{mm}^3$

BC $\leq 5.000/\text{mm}^3$	N2 (n=37)	N3 (n=220)	N4 (n=329)	N5 (N=237)	N6 (n=69)
Độ nhạy	0,25	0,55	0,58	0,49	0,26
Độ đặc hiệu	0,92	0,72	0,54	0,47	0,53

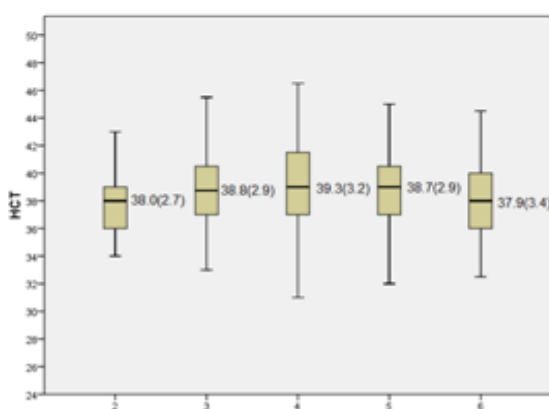
Kết quả nhận thấy, thử máu vào N3 và N4 của bệnh có độ nhạycao, độ đặc hiệu vào N3 cao hơn so với N4 của bệnh.



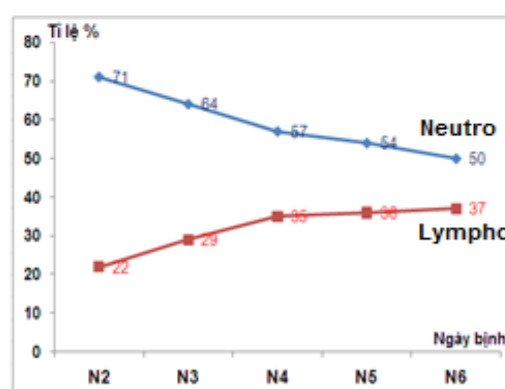
A. Lượng TC theo ngày bệnh



B. Lượng BC theo ngày bệnh



C. Trị DTHC theo ngày bệnh



D. Tỷ lệ % Neutro và lympho theo ngày bệnh

Biểu đồ 4. Lượng TC, BC, trị số DTHC và tỉ lệ % Neutro, Lympho theo ngày thử máu

Hình A. Lượng TC được trình bày bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile range). Lượng TC giảm dần từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 6 của bệnh, vào ngày thứ 4 thì trị số trung vị (khoảng tứ phân vị) của TC là 118.000 (93.000) /mm³.

Hình B. Lượng BC được trình bày bằng số trung vị và khoảng tứ phân vị (interquartile range). Số lượng BC giảm dần từ ngày thứ 2 và có trị số trung vị thấp nhất vào ngày thứ 4 của bệnh với trị trung vị (khoảng tứ phân vị) là 4.700 (3000)/mm³, và tăng dần lên từ ngày 5 của bệnh.

Hình C. Trị số DTHC được trình bày bằng số trung bình và độ lệch chuẩn. Trị số DTHC tăng dần từ ngày 2 và đạt cao điểm vào N4 (39,3 ±3,2), sau đó giảm dần từ N5 của bệnh.

Hình D. Trị trung bình tế bào đa nhân trung tính (Neutrophil) giảm dần từ N2 đến N6, ngược lại trị trung bình tế bào lympho tăng dần từ N3 đến N6 của bệnh.

BÀN LUẬN

Tiểu cầu (TC) giảm và bạch cầu (BC) giảm là dấu hiệu đặc thù trong bệnh Sốt xuất huyết dengue (SXHD) ^[6, 9] tuy nhiên nên thử máu vào ngày nào của bệnh để có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất, nếu thử sớm vào N1 (ngày 1), N2 (ngày 2) của bệnh thì BC và TC chưa giảm, còn thử trễ vào N5 (ngày 5) hoặc N6 (ngày 6) thì bệnh nhân đã có nguy cơ vào sốc. Qua nghiên cứu 575 trường hợp SXHD, và 355 trường hợp Sốt không xác định nguyên nhân (SKXD) được thử máu từ N2 đến N6 của bệnh, chúng tôi nhận thấy số lượng TC giảm dần từ N3 và có trị số thấp nhất vào N6 của bệnh, điều này phù hợp với một nghiên cứu đoàn hệ về số lượng TC ở trẻ em và người lớn mắc SXHD tại BV Chợ Quán, các tác giả nhận thấy số lượng TC giảm thấp nhất từ N3 đến N6 của bệnh ^[5]. Chúng tôi chọn điểm cắt (cut off) TC trong nghiên cứu này là $\leq 120.000/\text{mm}^3$, là trị số có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để phân biệt chẩn đoán giữa SXHD và SKXD. Theo nghiên cứu này, nếu cho thử máu vào N3 của bệnh thì độ nhạy chẩn đoán SXHD chỉ đạt 26%, độ nhạy sẽ tăng lên gấp đôi (51%) khi cho thử máu vào N4 của bệnh. Còn thử máu vào N5, N6 có độ nhạy cao hơn nhưng đã là giai đoạn trễ của bệnh. Tóm lại, thử máu vào ngày 4 của bệnh có khả năng phát hiện dấu hiệu giảm TC tốt nhất.

Giảm BC thường gặp từ 50-90% trong các ca SD ^[1]. Trong SXHD, số lượng BC lúc khởi phát bệnh có thể giảm hoặc tăng nhẹ tuy nhiên số lượng BC luôn luôn giảm vào giai đoạn sắp hết sốt ^[6]. Nghiên cứu của Kalayanarooj và CS (1999) cho thấy giảm BC $\leq 5000/\text{mm}^3$ có độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu là 60% trong chẩn đoán SXHD. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì độ nhạy thấp hơn vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả những trường hợp SXHD có sốc mà số lượng BC thường không giảm. Kết quả nghiên cứu này nhận thấy dấu hiệu giảm BC $\leq 5000/\text{mm}^3$ có độ nhạy tăng dần từ N 2 (25%), qua N3 (55%) và cao nhất vào N4 (58%) của bệnh, ngược lại độ đặc hiệu giảm dần từ N2 (92%), N3 (72%) đến N4 của bệnh (54%). Vì vậy, thử máu vào ngày 3 và 4 của bệnh có khả năng phát hiện trị số giảm BC tốt nhất.

Giảm BC đa nhân trung tính và tăng BC lympho cũng là triệu chứng đặc thù trong giai đoạn sắp hết sốt của SXHD ^[6, 7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ BC đa nhân trung tính giảm dần từ N2 đến N6 của bệnh và tỉ lệ % tế bào lympho tăng dần từ N2 đến N6 của bệnh, tuy nhiên dựa vào tỉ lệ BC đa nhân trung tính hoặc tỉ lệ BC lympho ít có giá trị chẩn đoán SXHD vì tỉ lệ này còn thay đổi theo tuổi của bệnh nhi.

Trị số DTHC cũng tăng cao nhất vào ngày 4 của bệnh (39.3 ± 2.3), tuy nhiên sự khác biệt giữa các ngày thử máu thì không rõ rệt (biểu đồ 7).

Một vấn đề đặt ra là thử máu càng trễ độ nhạy càng cao để phát hiện bệnh SXHD, tuy nhiên lúc này bệnh nhân đã trở nặng hoặc đã vào sốc thì việc thử máu sẽ không còn giá trị để theo dõi bệnh. Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có 5/474 trường hợp sốc xảy ra vào ngày 3 của bệnh, chiếm tỉ lệ khoảng 1% là không nhiều, tuy nhiên để đề phòng các trường hợp vào sốc sớm nên cho thử máu sớm vào N3 của bệnh ở những bệnh nhân đã có dấu hiệu cảnh báo.

Kết luận: Để chẩn đoán bệnh SXHD thầy thuốc nên cho bệnh nhân *thử máu vào đầu ngày thứ 4 của bệnh kể từ ngày bắt đầu sốt*, thời điểm mà dấu hiệu giảm BC và/hoặc giảm TC có

độ nhạy và độ đặc hiệu tương đối cao, tuy nhiên nên thử máu vào N3 ở những bệnh nhân đã có dấu hiệu nặng hoặc dấu hiệu cảnh báo của SXHD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] George R. and Lum C.S. Clinical spectrum of dengue infection. In Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Editor by D.J. Gubler and G. Kano, Cab International 1997, U.K. pp:89-115.
- [2] Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. Trop Med Int Health. 2008 Nov;13(11):1328-40. Epub 2008 Sep 16. Review.
- [3] Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, Viramitrachai W, Ratanachu-ek S, Kiatpolpoj S, Innis BL, Rothman AL, Nisalak A, Ennis FA. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis. 1997 Aug;176(2):313-21.
- [4] Kalayanaroj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Vaughn DW, Nisalak A, Green S, Chansiriwongs V, Rothman AL, Annis FA. Can Doctors Make an Accurate Diagnosis of Dengue Infections at an Early Stage? Dengue Bulletin Volume 23, December-1999.
- [5] Dinh The T, Le Thi Thu T, Nguyen Minh D, Tran Van N, Tran Tinh H, Nguyen Van Vinh C, Wolbers M, Dong Thi Hoai T, Farrar J, Simmons C, Wills B. Clinical features of dengue in a large vietnamese cohort: intrinsically lower platelet counts and greater risk for bleeding in adults than children. PLoS Negl Trop Dis. 2012 Jun;6(6):e1679.
- [6] WHO. Dengue haemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd Edition. WHO Geneva, 1997, p. 12-23
- [7] Nimmannitya S. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis and management, in *Dengue and Dengue hemorrhagic fever*, edited by Gubler D.J and Kuno G, Cab International, UK 1997, p. 133-145.
- [8] Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, Thuy PT, van Thien C, Nga NT, Thuy TT, Solomon T, Stepniewska K, Wills B; Dong Nai Study Group. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful? Am J Trop Med Hyg. 2004, Feb;70(2):172-9.
- [9] Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. Clin Microbiol Rev. 1998, Jul;11(3):480-96. Review.