

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG TẠI VẾT MỔ LẤY THAI THÀNH BỤNG

Hồ Thái Phong, Nguyễn Kim Thành, khoa Sản, Bệnh viện An giang

TÓM TẮT

Lạc nội mạc tử cung (LNMTC) ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai là một bệnh lý hiếm gặp, triệu chứng lâm sàng đa dạng nên dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh lý ngoại khoa khác. Chúng tôi trình bày một trường hợp LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai đã được phẫu thuật tại khoa ngoại BV An Giang.

SUMMARY

Abdominal wall endometriomas after cesarean is a rare pathological condition, the clinical symptoms are so protean to differentiate with other surgical diseases. We described a case of abdominal wall endometriomas which was operated at the surgery department of An giang general hospital.

MỞ ĐẦU

Lạc nội mạc tử cung (LNMTC) là sự xuất hiện của biểu mô tuyến và mô đệm nội mạc tử cung ở vị trí ngoài buồng tử cung[5]. LNMTC thường gặp nhất ở vùng chậu, LNMTC ở vết mổ thành bụng là một vị trí hiếm gặp và triệu chứng lâm sàng đa dạng nên thường chẩn đoán nhầm với các bệnh lý ngoại khoa khác.

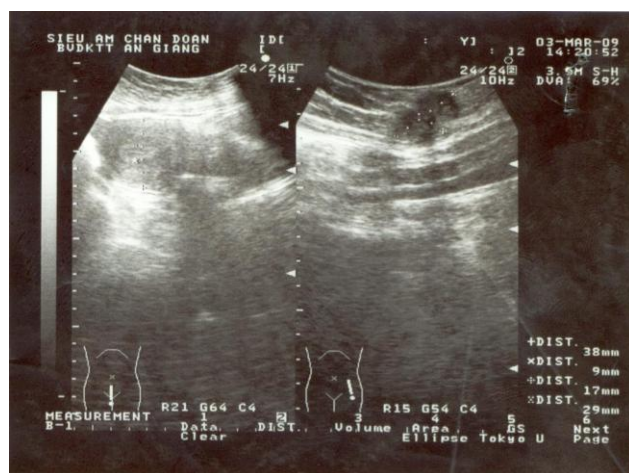
Theo tác giả Khammash trong giai đoạn từ 1997-2002 ở BV ĐH Adulla, Jordan có 14 trường hợp LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai, tỷ lệ mới mắc là 0.2%[4]. Theo tác giả Blanco (2003) tại BV Bronx-Labanon, NY, USA trong giai đoạn 7 năm có 297 trường hợp LNMTC, trong đó có 12 trường hợp LNMTC ở thành bụng (4%)[1].

Chúng tôi trình bày triệu chứng, chẩn đoán và điều trị trường hợp LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai đầu tiên tại BV An Giang.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân 28 tuổi, para 2002, vào viện vì khối u cạnh (T) vết mổ. Bệnh nhân được phẫu thuật lấy thai lần đầu vào năm 2001 vì rặn không chuyển và lần thứ hai vào năm 2003 vì vết mổ cũ. Phát hiện khối u cạnh (T) vết mổ sau phẫu thuật lấy thai lần hai khoảng 5 năm, khối u kích thước lớn dần, đau trước khi có kinh 2 ngày, kéo dài 1

tuần, đau ngày càng tăng có uống thuốc giảm đau nhưng không giảm nên đến khám tại BV tuyến dưới và được chuyển BV An Giang với chẩn đoán u thành bụng chưa rõ nguyên nhân. Bệnh nhân nhập viện khám có các dấu hiệu sinh tồn bình thường, vùng hạ vị bên trái cách mép trái phía trên vết mổ lấy thai đường ngang trên vệ khoảng 1 cm có khối kích thước 3×3 cm, không di động, đau ít. Siêu âm: Khối echo kém 38×17mm ở lớp cơ thành bụng hố chậu (T).



Hình1. Siêu âm của khối u thành bụng.

CT scanner theo dõi u cơ thành bụng trước. Xét nghiệm sinh hóa và huyết học trong giới hạn bình thường. Không thực hiện xét nghiệm CA 125. Bệnh nhân được hội chẩn phẫu thuật tại khoa ngoại. Chẩn đoán trước và sau phẫu thuật u thành bụng (T). Phương pháp phẫu thuật là tiền mê tê tại chỗ cắt khối u gửi giải phẫu bệnh. Mô tả đại thể khối u kích thước 4×4 cm màu trắng đục, mật độ chắc, dính vào mô xung quanh. Xử trí hậu phẫu gồm kháng sinh, giảm đau, diễn biến hậu phẫu bình thường, xuất viện hậu phẫu ngày 5 và không được tiếp tục theo dõi.

Kết quả giải phẫu bệnh: “**U lạc nội mạc tử cung**”.

BÀN LUẬN

Đây là trường hợp LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai đầu tiên mà bệnh viện chúng tôi phát hiện được sau khi có kết quả giải phẫu bệnh lý nên việc chẩn đoán, xử trí cũng như theo dõi sau phẫu thuật còn nhiều hạn chế. Khi tìm hiểu các tài liệu trên y văn trong và ngoài nước chúng tôi có các bàn luận sau:

Bệnh nhân chúng tôi là 28 tuổi phù hợp với độ tuổi trung bình trên y văn. Theo tác giả Horton (2008) tuổi trung bình là 31.4[3], theo tác giả Blanco (2003) tuổi trung bình là 29.4[1].

Trường hợp này thời gian từ khi phẫu thuật lấy thai đến khi xuất hiện triệu chứng là 5 năm. Theo tác giả Horton (2008) hồi cứu trên 455 trường hợp LNMTC ở thành bụng từ 1951-2006: Thời gian từ khi phẫu thuật đến khi xuất hiện triệu chứng trung bình là 3.6 năm[3], theo tác giả Gunes (2005) là 5.72 năm[2].

Triệu chứng lâm sàng trường hợp này là khối u ở thành bụng cạnh vết mổ và đau liên quan đến chu kỳ kinh. Theo tác giả Blanco (2003) hồi cứu 12 trường hợp LNMTC vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai trong vòng 7 năm thì triệu chứng bao gồm khối u thành bụng (n=12), đau bụng theo chu kỳ kinh (n=5), đau không theo chu kỳ (n=7)[1]. Như vậy triệu chứng lâm sàng chính của LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai là khối u ở vết mổ thành bụng kèm đau (đau có thể liên quan hoặc không liên quan đến chu kỳ kinh).

Hình ảnh siêu âm là khối echo kém phù hợp với hình ảnh điển hình của u LNMTC. Giá trị của CT Scanner còn hạn chế trong chẩn đoán u LNMTC nhất là khi tình hình kinh tế còn khó khăn.

LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai không phải là bệnh lý quá hiếm gặp như đã trình bày ở phần trên (tỷ lệ mới mắc là 0.2% các trường hợp phẫu thuật lấy thai) nhưng chưa thấy báo cáo trong nước đề cập đến bệnh lý này có lẽ do có nhầm lẫn với các bệnh lý ngoại khoa và chưa được quan tâm đúng mức. Theo tác giả Blanco (2003) hồi cứu trên 12 trường hợp LNMTC ở vết mổ thành bụng sau phẫu thuật lấy thai thì chẩn đoán đúng (n=4), thoát vị vết mổ (n=4), u thành bụng (n=2), thoát vị bẹn (n=2)[1].

Phẫu thuật cắt u tận gốc là lựa chọn nhằm làm giảm tỷ lệ tái phát, ngay cả việc cắt bỏ lớp cân. Tác giả Blanco (2003) báo cáo 12 trường hợp phẫu thuật u LNMTC ở vết mổ thành bụng thì có hai trường hợp phải cắt bỏ lớp cân để cắt tận gốc u[1]. Theo tác giả Horton (2008) thì tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật tận gốc là 4.3%[3].

KẾT LUẬN

LNMTC ở vết mổ thành bụng nên được nghĩ đến ở một phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đã trải qua phẫu thuật trên tử cung qua đường bụng, có khối u cạnh vết mổ kèm đau. Phẫu thuật tận gốc là một lựa chọn nhằm giảm tỷ lệ tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Blanco, R. G., Parithivel, V. S., Shah, A. K., Gumbs, M. A., Schein, M. & Gerst, P. H. (2003). Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg*, 185(6), 596-598.
- 2 Gunes, M., Kayikcioglu, F., Ozturkoglu, E. & Haberal, A. (2005). Incisional endometriosis after cesarean section, episiotomy and other gynecologic procedures. *J Obstet Gynaecol Res*, 31(5), 471-475.
- 3 Horton, J. D., Dezee, K. J., Ahnfeldt, E. P. & Wagner, M. (2008). Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am J Surg*, 196(2), 207-212.
- 4 Khammash, M. R., Omari, A. K., Gasaimh, G. R. & Bani-Hani, K. E. (2003). Abdominal wall endometriosis. An overlooked diagnosis. *Saudi Med J*, 24(5), 523-525.
- 5 Jonathan S. Berek MD, M. (2007). Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. In T. M. D'Hooghe (Ed.), *Endometriosis* Copyright©2007 Lippincott Williams & Wilkins.

GIA TRỊ CỦA PT VÀ APTT TRONG TIÊN ĐOÁN MỨC ĐỘ NẶNG CỦA THẤT THOÁT HUYẾT TƯƠNG TRONG HỘI CHỨNG SỐC DENGUE

Nguyễn Ngọc Rạng và Đinh Thị Bích Loan, Khoa Nhi, Bệnh viện An giang

TÓM TẮT:

Đặt vấn đề và mục đích: Xét nghiệm fibrinogen huyết tương, thời gian Prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin bán phần (APTT) có giá trị tiên đoán mức độ nặng của thất thoát huyết tương trong HCSD. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu gồm 170 trường hợp hội chứng sốc dengue (HCSD) nhẹ và 142 trường hợp HCSD nặng, không có dấu hiệu xuất huyết nặng, ở trẻ em dưới 15 tuổi, nhập viện tại khoa Nhi Bệnh viện An giang trong năm 2007. **Kết quả:** Trong phân tích đơn biến, số lượng tiểu cầu giảm ($50.000 \pm 33.000/\text{mm}^3$ so với $62.000 \pm 41.000/\text{mm}^3$; $p=0,006$), lượng fibrinogen huyết tương giảm ($1,2 \pm 0,4\text{g/L}$ so với $1,4 \pm 0,4\text{g/L}$; $p=0,000$), PT ($14,6 \pm 2,0$ giây so với $13,4 \pm 1,4$ giây; $p=0,000$) và APTT ($45,4 \pm 9,2$ giây so với $40,5 \pm 7,0$ giây; $p=0,000$) kéo dài có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm mắc HCSD nhẹ và nặng. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu (ngày vào sốc, tuổi bệnh nhân, hiệu áp, dung tích hồng cầu, trị số tiểu cầu): chỉ có PT kéo dài (OR=1,30; KTC 95%: 1,10 – 1,53; $p=0,002$) và APTT kéo dài (OR=1,05; KTC 95%: 1,01 – 1,09; $p=0,009$) là 2 biến độc lập có ý nghĩa trong tiên đoán mức độ thất thoát huyết tương nặng trong HCSD.

Kết luận: PT và APTT kéo dài có giá trị tiên đoán mức độ thất thoát huyết tương nặng trong HCSD.

SUMMARY

Background and Objective: Measuring serum fibrinogen, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) are of value to predict the severity of plasma leakage in dengue shock syndrome (DSS). **Subjects and methods:** A retrospective cohort included 170 cases of mild DSS and 142 cases of severe DSS without signs of severe hemorrhage, among children under 15 years of age, admitted to Pediatric ward, An giang general hospital in the year of 2007. **Results:** In univariate analysis, thrombocytopenia ($50.000 \pm 33.000/\text{mm}^3$ versus 62.000

$\pm 41.000/mm^3$; $p=0,006$), low serum fibrinogen levels ($1,2 \pm 0,4g/L$ versus $1,4 \pm 0,4g/L$; $p=0,000$), prolonged PT ($14,6 \pm 2,0$ sec versus $13,4 \pm 1,4$ sec; $p=0,000$) and prolonged APTT ($45,4 \pm 9,2$ sec versus $40,5 \pm 7,0$ sec; $p=0,000$) were different between severe and mild DSS groups. After adjusting the confounders (the day of developing shock, age of patients, pulse pressure, hematocrit, numbers of platelets): only 2 variables, prolonged PT (OR=1,30; KTC 95%: 1,10 – 1,53; $p=0,002$) and prolonged APTT (OR=1,05; KTC 95%: 1,01 – 1,09; $p=0,009$) were of value to predict the severity of plasma leakage in DSS. **Conclusion:** The prolongation of PT and APTT is of value to predict the severity of plasma leakage in dengue shock syndrome.

ĐẶT VẤN ĐỀ:

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

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), mỗi năm trên thế giới có khoảng 50-100 triệu người nhiễm vi rút dengue và 500.000 trường hợp sốt xuất huyết dengue (SXHD) phải nhập viện, trong đó 90% là trẻ em dưới 15 tuổi.[1]

Ở miền Nam Việt Nam, dịch SXHD xảy ra hàng năm. Tại tỉnh An giang, số mắc SXHD ở trẻ em dưới 15 tuổi, trong năm 2007 là 4173 trong đó có 1200 ca mắc HCSD, tỉ lệ sốc/mắc là 28,7%. [2]

Rối loạn đông máu là biểu hiện thường gặp trong SXHD. Các yếu tố đông máu fibrinogen, prothrombin, yếu tố VIII, yếu tố XII và antithrombin III giảm hầu hết trong các ca SXHD [3]. Trong các ca nặng với tổn thương gan, các yếu tố đông máu liên hệ vitamin K như yếu tố V, VII, IX và X giảm. Khoảng 1/3 các trường hợp SXH có thời gian Prothrombin (PT) kéo dài và 1/2 các trường hợp có thời gian Thromboplastin bán phần kéo dài (APTT) [1]

Hầu hết các nghiên cứu về cơ chế xuất huyết trong SXHD đều cho rằng các yếu tố đông máu giảm do bệnh lý đông máu tiêu thụ (consumptive coagulopathy)[4,5,6,7,8,9], vì vậy PT và APTT kéo dài có ý nghĩa dự đoán xuất huyết trong SXHD [10].

Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây [12,13,14] cho thấy một số yếu tố đông máu giảm là do thoát ra ngoài lòng mạch theo huyết tương, do sự thay đổi chức năng của các glyocalyx ở tế bào nội mạc mạch máu trong bệnh SXHD. Vì vậy, Wills và cộng sự thấy rằng giảm tiểu cầu, giảm fibrinogen huyết tương và APTT kéo dài xảy ra giai đoạn sớm của bệnh SXHD có liên quan với độ nặng của tăng tính mao mạch hơn là do rối loạn đông máu [11].

Từ đó, chúng tôi đặt giả thuyết rằng theo dõi các chỉ số đông máu gồm số lượng tiểu cầu, lượng fibrinogen huyết tương, thời gian PT và APTT có thể tiên đoán độ nặng do thoát dịch trong hội chứng sốc dengue (HCSD) ở những bệnh nhân không có rối loạn đông máu.

Mục đích của nghiên này nhằm đánh giá giá trị của các xét nghiệm PT, APTT, tiểu cầu, và fibrinogen huyết tương trong tiên đoán HCSD nặng do thất thoát huyết tương.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu các bệnh nhi dưới 15 tuổi nhập viện với chẩn đoán HCSD (SXH độ III và SXH IV) trong năm 2007 tại khoa Nhi Bệnh viện An giang. Chẩn đoán SXHD có sốc dựa theo tiêu chuẩn của WHO:

SXH độ III: Ngoài các triệu chứng của SXH, bệnh nhân có dấu hiệu suy tuần hoàn, mạch nhanh và yếu, huyết áp kẹt (hiệu áp ≤ 20 mmHg) hoặc hạ huyết áp, da lạnh ẩm và hốt hoảng.

SXH độ IV: Sốc sâu, mạch và huyết áp không đo được.

Phân loại HCSD nặng và nhẹ theo tiêu chí sau:

HCSD nặng gồm tất cả các trường hợp SXH độ IV hoặc SXH độ III có tái sốc ít nhất 2 lần, hoặc tái sốc 1 lần nhưng tổng lượng dịch cao phân tử (dextran) cần truyền để chống sốc ≥ 40 ml/kg, hoặc những trường hợp có thời gian sốc kéo dài trên 48 giờ. HCSD nhẹ gồm các trường hợp không tái sốc chỉ cần truyền dung dịch tinh thể, hoặc các trường hợp có tái sốc 1 lần và lượng dịch cao phân tử cần truyền < 40 ml/kg.

Chẩn đoán xác định nhiễm Dengue bằng xét nghiệm Mac Elisa phát hiện kháng thể IgM đặc hiệu với virus dengue.

Các bệnh nhân có sốc khi nhập viện vào hồi sức cấp cứu Nhi, được ghi nhận các đặc điểm nhân khẩu học (tuổi, giới, cân nặng...), các dấu hiệu sinh tồn (mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ). Đo dung tích hồng cầu (DTHC) bằng máy quay ly tâm. Xét nghiệm tiểu cầu được thực hiện trên máy đếm tế bào tự động. Thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin bán phần hoạt hóa (APTT) được đo trên máy Diagnostica Stago (Pháp), nồng độ fibrinogen được đo bằng phương pháp Clauss sử dụng thuốc thử fibrinogen của hãng Diagnostica Stago.

Các trường hợp HCSD có xuất huyết tiêu hóa nặng hoặc cần phải truyền máu được loại bỏ và không đưa vào nghiên cứu.

Phân tích dữ liệu:

Các dữ liệu là biến số được trình bày bằng số trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị (giá trị nhỏ nhất- giá trị lớn nhất). Các dữ liệu phân loại được trình bày bằng tỉ lệ. Các biến số không phân phối chuẩn được chuyển đổi ra log nêpe của biến số đó. Phân tích các biến số liên tục bằng phép kiểm T Student, các biến phân loại bằng phép kiểm Khi bình phương hoặc Fischer exact. Hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu bằng phân tích hồi qui logistic với các hiệp biến (covariates). Xác định biến có ý nghĩa bằng tỉ số odds, khoảng tin cậy 95% và giá trị $p < 0,05$. Dùng phần mềm SPSS phiên bản 13.0 để xử lý số liệu.

KẾT QUẢ:

Trong năm 2007 có tất cả 330 HCSD được xác định dương tính bằng xét nghiệm Mac-Elisa. Loại bỏ 18 ca có xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nặng cần truyền máu, còn lại 312 ca đưa vào phân tích, gồm 170 HCSD nhẹ và 142 HCSD nặng. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm có liên quan đến độ nặng của 2 nhóm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng.

	HCSD nhẹ (n=170)	HCSD nặng (n=142)	Giá trị p
Giới nam	82/170 (48,2%)	59/142(41,5%)	0,237
Tuổi (năm)	9,2 ± 3,1	7,9 ± 3,2	0,001

Ngày sốc	4,8 ± 0,7	4,6 ± 0,7	0,013
HA tâm thu*	91 ± 16	79 ± 33	0,000
HA tâm trương*	73 ± 14	63 ± 27	0,000
Hiệu áp *	18,4 ± 4,2	15,7 ± 7,3	0,000
DTHC (%)	44,4 ± 4,9	46,1 ± 3,9	0,001
Tiểu cầu x10 ⁹ /L	62 ± 41	50 ± 33	0,005
PT (giây)	13,4 ± 1,4	14,6 ± 2,0	0,000
APTT (giây)	40,5 ± 7,0	45,4 ± 9,2	0,000
Fibrinogen (g/L)	1,4 ± 0,4	1,2 ± 0,4	0,000
Lượng dextran (ml/kg)	0 (0-39)**	80 (22-244)**	0,000

*đơn vị (mmHg)

**Trung vi, trị nhỏ nhất và lớn nhất

Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu (tuổi bệnh nhi, ngày vào sốc, hiệu áp, và DTHC lúc vào sốc), kết quả PT, APTT, tiểu cầu và fibrinogen huyết tương giữa 2 nhóm được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả PT, APTT và fibrinogen huyết tương giữa 2 nhóm trong phân tích hồi qui logistic đơn biến và đa biến.

	OR(KTC 95%) Chưa hiệu chỉnh	P	OR (KTC 95%) Hiệu chỉnh	p
Ngày sốc	0,67 (0,49-0,92)	0,013	0,77 (0,54-1,09)	0,151
Tuổi (năm)	0,88 (0,82-0,95)	0,001	0,89 (0,82-0,97)	0,007
Hiệu áp (mmHg)	0,92 (0,88 – 0,96)	0,000	0,93 (0,88-0,97)	0,004
DTHC (%)	1,09 (1,13 – 1,15)	0,001	1,09 (1,02 – 1,17)	0,009
Tiểu cầu x10 ⁹ /L	0,99 (0,98 – 0,99)	0,006	1,00 (0,99 – 1,00)	0,992
PT (giây)	1,42 (1,23 – 1,63)	0,000	1,30 (1,10 – 1,53)	0,002
APTT (giây)	1,04 (1,04 – 1,11)	0,000	1,05 (1,01 – 1,09)	0,009
Fibrinogen (g/L)	0,32 (0,17 – 1,60)	0,000	0,76 (0,38 – 1,54)	0,452

Trong phân tích đa biến, số lượng tiểu cầu giảm ($p=0,992$), lượng fibrinogen giảm ($p=0,452$) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Chỉ có PT ($p=0,002$) và APTT ($p=0,009$) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng.

BÀN LUẬN:

Kích hoạt đông máu và ly giải fibrinogen là hiện tượng phổ biến trong nhiễm SXHD nên các yếu tố đông máu (II, V, VII, VIII IX, X và XII) giảm kèm theo giảm tiểu cầu và fibrinogen máu [9,15]. Giảm TC, giảm fibrinogen, PT và APTT kéo dài có ý nghĩa trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh SXHD [16]. Do vậy các chỉ số (PT, APTT, fibrinogen huyết tương) thường được dùng để dự đoán các trường hợp HCSD có xuất huyết. Chua và cộng sự [10] nhận thấy theo dõi PT và APTT có giá trị để theo dõi dấu hiệu xuất huyết trong SXHD. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Lum và cộng sự [17] cho thấy PT và APTT không có giá trị để tiên đoán xuất huyết nặng trong HCSD.

Các nghiên cứu gần đây của Wills và CS cho thấy các yếu tố đông máu giảm trong máu có thể liên hệ đến tăng tính thấm mao mạch hơn là do kích hoạt các yếu tố đông máu trong bệnh SXH [11]. Người ta giải thuyết rằng có sự đổi chức năng glycocalyx của tế bào nội mạc mạch máu trong nhiễm dengue làm thất thoát các protein [13,14]

Do vậy chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng, các yếu tố đông máu có trọng lượng phân tử xấp xỉ hoặc nhỏ hơn albumin cũng bị thất thoát ra ngoài lòng mạch. Qua hồi cứu các hồ sơ mắc HCSD nhập viện năm 2007, chúng tôi thu thập có 330 trường hợp HCSD có làm xét nghiệm PT, APTT và fibrinogen huyết tương ngay lúc vào viện. Chúng tôi loại bỏ 18 trường hợp có xuất huyết nặng cần phải truyền máu vì các trường hợp này có thể bị rối loạn đông máu nặng hoặc gây hội chứng đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) gây giảm fibrinogen máu nặng, kéo dài thời gian PT và APTT. Bởi vì thời gian tăng tính thấm mao mạch hoặc thời gian thất thoát huyết tương rất khó xác định, chúng tôi định nghĩa mức độ nặng của thất thoát huyết tương dựa theo tiêu chí có tái sốc quá 2 lần hoặc tái sốc 1 lần nhưng cần phải truyền lượng dextran ≥ 40 ml/kg để chống sốc.

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy cả 4 chỉ số (lượng tiểu cầu, lượng fibrinogen huyết tương, PT và APTT) đều có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2

nhóm HCSD nhẹ và nặng (bảng 2). Tuy nhiên trong phân tích đa biến, sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu như tuổi của bệnh nhi, ngày vào sốc, hiệu áp (pulse pressure) và DTHC lúc mới vào sốc nhận thấy chỉ có PT với OR=1,30 và KTC 95%: 1,10 – 1,53; p =0,002 và APTT với OR 1,05 và KTC 95%:1,01 – 1,09; p=0,009 là 2 yếu tố có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HCSD nhẹ và nặng. Riêng lượng fibrinogen, mặc dù giảm nhiều (1,4 g/L trong HCSD nhẹ và 1,2 g/L trong HCSD nặng) so với nghiên cứu trước đây trên trẻ em Việt nam mắc HCSD [12] nhưng không có ý nghĩa dự đoán tăng tính thấm nặng. Điều này có thể giải thích do trọng lượng phân tử (TLPT) của fibrinogen lớn (342.000 daltons) [18] nên khó thoát ra ngoài mạch máu, hoặc có thể do hiện tượng ức chế ly giải fibrinogen trong nhiễm virut dengue. [19]

Ngoại trừ fibrinogen, các yếu tố đông máu còn lại (II, VII, VIII, XI) đều có TLPT từ 50.000-80.000, riêng yếu tố V được kích hoạt bởi thrombin (yếu tố II) và tách thành 2 chuỗi. chuỗi nhẹ có TLPT 73.000 và chuỗi nặng là 110.000 [20,21,22]. TLPT của các yếu tố đông máu này đều xấp xỉ hoặc nhỏ hơn albumin (69.000), nên dễ dàng thoát ra ngoài mạch máu cùng với albumin khi có tăng tính thấm mao mạch. Từ đó, các yếu tố này sẽ giảm nhiều trong huyết tương nên PT và APTT kéo dài. Riêng số lượng tiểu cầu và fibrinogen huyết tương giảm không có ý nghĩa dự đoán bởi vì chúng tôi chỉ nghiên cứu các ca HCSD và không so sánh các trị số này với các ca SXHD nhẹ, hơn nữa tiểu cầu và fibrinogen giảm thường do nguyên nhân rối loạn đông máu trong bệnh SXHD chứ không phản ánh mức độ trầm trọng của thất thoát của mao mạch. Một nghiên cứu mới đây tại Thái Lan của Chuansumrit và cộng sự nhận thấy ngoài các yếu tố giảm tiểu cầu, tăng cao DTHC, thì APTT>44 giây và PT >14 giây trong giai đoạn sớm của bệnh có giá trị tiên đoán HCSD [23].

Giới hạn của nghiên cứu: Mặc dù đã loại bỏ các trường hợp HCSD có rối loạn đông máu nặng cần phải truyền máu tuy nhiên sự kéo dài PT, APTT không thể xác định là do rối loạn đông máu hoặc do thất thoát huyết tương. Ngoài ra, sự phân chia mức độ nặng nhẹ của HCSD theo mức độ tái sốc và theo tổng lượng dextran cần truyền cũng chưa được chính xác.

Kết luận: Với kết quả nghiên cứu này cho thấy việc thực hiện xét nghiệm PT và APTT thường qui trong HCSD có ý nghĩa theo dõi mức độ nặng của thất thoát huyết tương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- [1] WHO, Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, Treatment and Control, 2nd Edition, WHO Geneva 1997, pp. 17.
- [2] Sở Y tế An giang. Hội nghị tổng kết công tác phòng chống Sốt xuất huyết năm 2007 và kế hoạch năm 2008 tỉnh An giang, Long xuyên tháng 12/2007.
- [3] Funahara Y, Sumarmo, Shirahata A, Setiabudy-Dharma R. DHF characterized by acute type DIC with increased vascular permeability. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987 Sep;18(3):346-50.
- [4] Isarangkura PB, Pongpanich B, Pintadit P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Hemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1987 Sep;18(3):331-9.
- [5] Krishnamurti C, Kalayanarooj S, Cutting MA, Peat RA, Rothwell SW, Reid TJ, Green S, Nisalak A, Endy TP, Vaughn DW, Nimmannitya S, Innis BL. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. Am J Trop Med Hyg. 2001
- [6] Hathirat P, Isarangkura P, Srichaikul T, Suvatte V, Mitrakul C. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 Suppl 1:80-5.
- [7] Nimmannitya S, Thisayakorn U, Hemsrichart V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1987; 18: 398-406.
- [8] Srichaikul T, Nimmannitya S, Arthchararit N, Siriasawakul T, Sungpeuk P. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg 1977; 26: 525-532.
- [9] Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue hemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol. 2000 Jun;13(2):261-76.
- [10] Chua MN, Molanida R, de Guzman M, Laberiza F. Prothrombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1993;24 Suppl 1:141-3.
- [11] Wills B, Tran VN, Nguyen TH, Truong TT, Tran TN, Nguyen MD, Tran VD, Nguyen VV, Dinh TT, Farrar J. Hemostatic changes in Vietnamese children with mild

dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Oct;81(4):638-44.

[12] Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Chambers M, Stepniewska K, Farrar JJ, Levin M, Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome, *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 35(3): 277-85.

[13] Wills BA, Oragui EE, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Farrar JJ, Levin M. Size and charge characteristics of the protein leak in dengue shock syndrome. *J Infect Dis.* 2004 Aug 15;190(4):810-8.

[14] Trung DT, Wills B. Systemic vascular leakage associated with dengue infections - the clinical perspective. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;338:57-66.

[15] Mitrakul C. Bleeding problems in dengue hemorrhagic fever: Platelet and coagulation changes. *Southeast Asian J. Trop Med Pub Hlth* 1987; 18: 407-412.

[16] Huang YH, Liu CC, Wang ST, Lei HY, Liu HL, Lin YS, Wu HL, Yeh TM. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. *J Med Virol.* 2001 Mar;63(3):247-51.

[17] Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. *J Pediatr.* 2002 May;140(5):629-31.

[18] Fantl P. and Ward H. A. Molecular Weight of Human Fibrinogen Derived from Phosphorus Determinations. *Biochem. J.* 1965, 98: 886

[19] Van Gorp EC, Setiati TE, Mairuhu AT, Suharti C, Cate Ht H, Dolmans WM, Van Der Meer JW, Hack CE, Brandjes DP. Impaired fibrinolysis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 2002 Aug;67(4):549-54.

[20] Asakai R, Davie EW, Chung DW (November 1987). "Organization of the gene for human factor XI". *Biochemistry* 26 (23): 7221–8.

[21] Ramanarayanan J & Krishnan G S. Factor VII <http://emedicine.medscape.com/article/209585-overview>

[22] Schwartz R A, Klujszo E. and McKenna R. Factor VIII . E-medicine, <http://emedicine.medscape.com/article/201319-overview>

[23] Chuansumrit A, Puripokai C, Butthep P, Wongtiraorn W, Sasanakul W, Tangnaratchakit K, Chanhakan S, Yoksan S. Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010 Mar;41(2):326-32.

**NHÂN 20 TRƯỜNG HỢP NGỘ ĐỘC ABAMECTIN
ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA
HỘI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN AN GIANG**

*Võ Thị Kim Phương, Hồ Hiền Sang,
Khoa Hội Sức tích cực, Bệnh viện An Giang*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Abamectin được dùng để diệt côn trùng, ve, mạt và ký sinh trùng. Nó tác dụng bằng cách ức chế sự dẫn truyền thần kinh qua thụ thể GABA và đến nay chưa có antidote. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu về ngộ độc Abamectin. Vì vậy, nghiên cứu này nhằm mô tả triệu chứng và tiên lượng cũng như xác định biện pháp điều trị hiệu quả ngộ độc Abamectin .*

Đối tượng và phương pháp: *Nghiên cứu cắt ngang mô tả, ghi nhận tất cả trường hợp ngộ độc Abamectin nhập viện vào bệnh viện An Giang từ 01/2008 – 6/2010.*

Kết quả: *20 bệnh nhân (BN) ngộ độc Abamectin với 11 nữ, 9 nam có độ tuổi từ 17 – 56 được ghi nhận. Một nửa bệnh nhân dưới 27 tuổi, 100% có trình độ dưới 12/12 và đều uống Abamectin tự tử. 15 (75%) bệnh nhân được xếp loại nhẹ với GCS \geq 9. Và 5 (25%) bệnh nhân nặng, GCS từ 3 – 4 điểm, suy hô hấp nặng cần thở máy A/C (5/5BN); tụt huyết áp (4/5 BN) và co giật (1/5BN). Triệu chứng ngộ độc nặng xuất hiện trong 12 giờ đầu. Thời gian bệnh nặng trung bình 3 ngày. 4/5 bệnh nhân nặng hồi phục hoàn toàn vào ngày thứ tư của bệnh. 1 (5%) bệnh nhân tử vong do suy đa tạng. thời gian nằm viện trung bình là 5 ngày.*

Kết luận: *Triệu chứng ngộ độc Abamectin nặng: hôn mê, suy hô hấp, tụt huyết áp, thỉnh thoảng co giật. Ngộ độc Abamectin có tiên lượng khá tốt, tỉ lệ tử vong thấp và đáp ứng tốt với điều trị hỗ trợ tích cực (thở máy, thuốc vận mạch,..).*

ABSTRACT

Background: *Abamectin has been used to control the insects, mites and parasites. Abamectin inhibits the neuro-transmission via GABA receptors and no antidote has been known so far. In Viet Nam, data concerning abamectin poisoning in humanbeings are lacking. The aims of this study is to describe the clinical*

characteristics and the prognosis of Abamectin poisoning, and to identify the effective method to treatment.

Materials and Methods: A cross sectional study, collecting all patients admitted to An Giang general hospital from 01/2008 to 06 /2010.

Result: Twenty patients with Abamectin poisoning.were enrolled in this study. There were 11 female, 9 male patients, ranging in age from 17 – 56 (median: 27 years). Education level: 100% under grade 12. All of them ingested abamectin in an attempt to commit suicide. 15 patients (75%) were ranked as mild poisoning with GCS ≥ 9 (25%); 5 (25%) ranked as severe with GCS from 3 to 4 and had severe respiratory failure requiring mechanical ventilation with A/C; 4 had hypotension and only 1 had seizure. Signs of severe poisoning appeared within first 12 hours. The average critically ill patients' duration was 3 days. 4 severe patients completely recovered at day 4 of poisoning. 1 (5%) patient died due to multiple organ failure. Median of staying in hospital was 5 days.

Conclusion: the clinical signs of severe Abamectin poisoning ware: coma, respiratory failure, hypotension, and sometimes seizure. Abamectin poisoning had good prognosis with low mortality and responded well to intensive support treatment (mechanical ventilation, vasopressors,...)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Avermectin là hợp chất thuộc họ macrocyclic lactone được phân lập bằng cách lên men vi khuẩn *Streptomyces avermitilis* [1,2,3]. Avermectin được dùng để diệt rầy nâu, bọ trĩ, sâu cuốn lá, sâu đục thân, bọ xít, rệp muội, dòi đục, nhện, kiến lửa,... trên lúa, xoài, cam, cà, dưa hấu, đậu,... Gần đây, nó còn được dùng để diệt ký sinh trùng (giun tròn) và ve, mạt ở người và thú nuôi với liều thấp [5,6]

Có 8 thành phần Avermectin: A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, B_{2b}. Các hỗn hợp nhóm B thường được sử dụng bao gồm: Abamectin, Emamectin, Ivermectin, Doramectin,... Loại được lưu hành và sử dụng tại Việt Nam là Abamectin và Emamectin. Trong đó phổ biến nhất là Abamectin. Abamectin là một hỗn hợp B_{1a} và B_{1b} thường có tên thương mại: Abafax, Abakill, Abamine, Abasupper, Abatox,.. Emectin ít phổ biến hơn với các biệt dược Dylan, Emaben, Ematox, Newmectin [5]...

Abamectin là chất có độc tính cao với LD₅₀ ở chuột là 11mg/kg (phụ lục 3). Những triệu chứng ngộ độc trên động vật thí nghiệm bao gồm dẫn đông tử, nôn ói, co giật, run rẩy và hôn mê. Abamectin tác động bằng cách can thiệp vào sự dẫn truyền thần kinh và thần kinh cơ chuyên biệt mà chỉ có trong não và được bảo vệ bởi hàng rào máu não. Ở liều cao, Abamectin vẫn thâm nhập được qua hàng rào máu não của người và động vật có vú, gây ra những triệu chứng ức chế thần kinh trung ương như mất phối hợp, run rẩy, lơ mơ, kích động và dẫn đông tử. Ngoài ra, nó còn gây hạ huyết áp thông qua sự gia tăng nồng độ NO trong máu.[1,2]. Sau khi uống, thuốc nhanh chóng được hấp thu vào máu. Sau khoảng từ 28±10 giờ, Abamectin được loại trừ một nửa qua mật và phân. Ngộ độc Abamectin chưa được nghiên cứu nhiều trên thế giới. Vào 1999 Chung và cs đã báo cáo 19 bệnh nhân ngộ độc Avermectin. 2003 Dur-Zong Hsu có bài về việc sử dụng Epinephrine điều trị hạ huyết áp trong ngộ độc Abamectin[4]. Sriapha và cs đã báo cáo một số trường hợp ngộ độc Abamectin vào 2006. 2007 Secgin Soyuncu đã báo cáo một trường hợp hôn mê và hạ huyết áp do ngộ độc Abamectin.[6] Gần đây, Chen-Chang Yang đã có bài viết về ngộ độc Avermectin ở Đài Loan 3/2008. Ở Việt Nam, cho đến nay chỉ có một hai bài báo viết về những trường hợp riêng lẻ ngộ độc Abamectin,.. Khoảng hơn 10 trường hợp ngộ độc Abamectin nhập vào Bệnh viện An Giang mỗi năm. Cho đến nay, Abamectin vẫn chưa có antidote. Trên thế giới, Picrotoxin, một chất đối vận (antagonist) GABA, được sử dụng làm antidote ở động vật nhưng chưa được sử dụng ở người. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả triệu chứng thường gặp và yếu tố tiên lượng, đồng thời xác định biện pháp can thiệp điều trị hiệu quả ngộ độc Abamectin cũng như các avermectin khác.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP:

Đối tượng: Tất cả bệnh nhân ngộ độc Abamectin nhập viện vào BVĐKTT An Giang từ 01/2008 - 6/2010 và có tiêu chuẩn loại trừ: ngộ độc thêm một hay nhiều hơn một loại thuốc khác đồng thời

Phương pháp: mô tả cắt ngang. Sử dụng phần mềm SPSS 13.0 xử lý số liệu thống kê. Thu thập bệnh án ngộ độc Abamectin theo phụ lục 1(từ 01/08-6/10). Ghi nhận các biến số bao gồm: tên, tuổi, giới, địa chỉ, nghề nghiệp, số lượng thuốc uống

vào, thời gian từ lúc uống đến lúc rửa dạ dày, Glasgow, co giật, run rẩy, dẫn đồng tử, dấu hiệu sinh tồn lúc nhập viện, thời gian xuất hiện hôn mê, suy hô hấp hay tụt huyết áp kể từ lúc uống, thời gian nằm viện, có can thiệp (than hoạt, chống hạ huyết áp và thông khí hỗ trợ), kết cục điều trị. Tính trung vị và khoảng (tối thiểu và tối đa) của các biến định lượng.

KẾT QUẢ

Từ 1/ 2008– 6/2010, chúng tôi chọn được 20 bệnh nhân (bn) ngộ độc Abamectin phù hợp đưa vào nghiên cứu và thu được những kết quả sau:

20 bệnh nhân với độ tuổi từ 17–56, trong đó 9 (45%) nam ; 11 (55%) nữ với tuổi trung vị 27. Nhiều nhất là ≤ 30 tuổi : 13 bn (65%). Tất cả 20 bệnh nhân đều chưa tốt nghiệp phổ thông: 11 bn (55%) Làm ruộng, 2 bn (10%) Làm vườn, 5 bn (25%) Nội trợ, 2 bn (10%) là học sinh phổ thông. Tất cả bệnh nhân (100%) đều uống Abamectin tự tử , không có trường hợp nào là vô ý hoặc ngộ độc tình cờ qua đường da hoặc hô hấp. Chỉ có 8 bệnh nhân (40%) được nhận ra uống Abamectin ngay từ đầu. Tất cả đều được rửa dạ dày khi tiếp xúc cơ sở khám chữa bệnh ban đầu, thời gian trung bình từ khi uống đến lúc rửa dạ dày là 2 giờ

Ngộ độc Abamectin nhẹ 11 bn (55%) không có triệu chứng lâm sàng, 4 bn (20%) ngộ độc trung bình với hôn mê $GCS \geq 9$ và 5 bn (25%) nặng với hôn mê sâu, suy hô hấp, tụt huyết áp, có thể có co giật được ghi nhận như sau:

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng tương ứng với GCS

Tri giác	N (%)	Suy hô hấp	Sốc	Co giật
GCS > 13	11 (55%)	0	0	0
GCS ≥ 9 - 13	4 (20%)	0	0	0
GCS < 9	5 (25%)	5	4	1

Chỉ có 5 bệnh nhân nặng với $GCS < 9$ mới có suy hô hấp, sốc hoặc co giật và có những đặc điểm được ghi nhận trong bảng sau:

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng 5 trường hợp ngộ độc abamectin nặng

	N	Trung vị	Giới hạn
Thời gian xảy ra hôn mê sâu	5	3 (giờ)	2 – 4 (giờ)
Thời gian xảy ra suy hô hấp	5	3 (giờ)	2 – 4 (giờ)
Thời gian bắt đầu tụt huyết áp	4	4 (giờ)	3 – 9 (giờ)
Thời gian hôn mê kéo dài	5	90 (giờ)	72 – 120 (giờ)
Suy hô hấp kéo dài (T thở máy)	5	90 (giờ)	74 – 120 (giờ)
Thời gian tụt huyết áp kéo dài	4	3 (giờ)	2 - 5 (giờ)
Số ngày bệnh nặng	5	3 (ngày)	3 – 5 (ngày)

Điều trị bằng rửa dạ dày sớm, bơm than hoạt qua sonde dạ dày ngay sau khi rửa kết hợp điều trị hỗ trợ hồi sức tích cực: thở máy, chống sốc bằng truyền đủ dịch, cân bằng điện giải và vận mạch bằng Dopamin, chống co giật (nếu có). Chỉ 1 trường hợp tử vong sau 5 ngày điều trị với suy đa tạng vào thời gian đầu đưa vào nghiên cứu (2008). Thời gian điều trị được trình bày như sau:

Bảng 3. Thời gian điều trị

	N (%)	Tử vong	Trung vị	T.gian nằm viện
Nặng	5 (25%)	1 (5%)	9 (ngày)	5 - 14 (ngày)
Nhẹ và trung bình	15 (75%)	0	5 (ngày)	3 - 8 (ngày)
Tổng cộng	20	1 (5%)	5 (ngày)	3 - 14 (ngày)

Thời gian nằm viện (trung vị) trong nghiên cứu của Chen-Chang là 5 ngày .

BÀN LUẬN

20 bệnh nhân ngộ độc Abamectin đưa vào nghiên cứu có những đặc điểm sau: Tất cả trường hợp đều ở lứa tuổi lao động, 50% bn ≤ 27 tuổi với tuổi từ 17–56. Nhiều nhất là 17–30 tuổi có 13 bn (65%). Trong nghiên cứu của Chung K có độ tuổi từ 15–83. So với nghiên cứu của Chen-Chang Y, tuổi trung bình là $53,4 \pm 16,3$ [3]. Trong đó có 11 nữ (55%) nhiều hơn 9 nam (45%). Không giống với nghiên cứu của Chen-Chang Yang tỉ lệ nam là 71% (37) so với nữ là 29% (11)[9] và 14 nam, 5 nữ trong nghiên cứu của Chung K. Tất cả đều là tự tử (100%). Điều này phù hợp với các nghiên cứu của Chung K (14/19) và tự tử thuốc diệt côn trùng đa số phổ biến ở các nước nông nghiệp và đang phát triển ở nước ta cũng như ở Châu Á.[3,6,7,10]. 18 bệnh nhân (90%) đều là người có nghề nghiệp làm ruộng, làm vườn và nội trợ. 02 trường hợp (10%) là học sinh phổ thông. Trình độ dân trí thấp xảy ra ở hầu hết các nhóm người tự tử thuốc diệt côn trùng. Nâng cao dân trí và nghề nghiệp ổn định có lẽ sẽ làm giảm đi tỉ lệ tự tử thuốc diệt côn trùng. Lượng thuốc uống vào là rất khó xác định. Đa số bệnh nhân không được nhận biết loại thuốc uống lúc vào viện 12 bn (60%) so với 8bn (40%). Có trường hợp do người nhà không biết, có trường hợp do bác sĩ nhận bệnh ban đầu không phân biệt được Abamectin với thuốc trừ sâu thuộc nhóm phospho hữu cơ (OP) hoặc Carbamat nên đã sử dụng Atropin ở 60% trường hợp (12/20). Điều này làm khó ghi nhận dấu hiệu dẫn đồng tử và đánh giá chính xác tri giác

Tất cả đều được rửa dạ dày (100%) khi tiếp xúc cơ sở khám chữa bệnh ban đầu. Thời gian rửa dạ dày trung bình là 2 giờ (thời gian hấp thụ để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu 2,7-5 giờ). Do đó, dù lượng thuốc người bệnh uống rất khác nhau và rất khó xác định nhưng tỉ lệ bệnh nặng cũng thấp, chỉ 5 (25%) trường hợp, chứng tỏ hiệu quả phần nào của việc rửa dạ dày và dùng than hoạt sớm. Tương tự tỉ lệ bệnh nặng trong nghiên cứu của Chen-Chang Y là 29% và của Sriapha 34% (16/49).

Cơ chế tác dụng khác với nhóm OP và Carbamat, Abamectin tạo ra những chất giống như GABA tác động lên thụ thể $GABA_A$, kích thích sự phóng thích GABA. Những sợi thần kinh hoạt động qua trung gian GABA chủ yếu tập trung ở hệ thần kinh trung ương. Ở côn trùng, liệt xảy ra trong vòng vài giờ sau khi tiếp xúc

Abamectin và không hồi phục. Ở người và động vật, liều cao Abamectin gây độc thần kinh. Theo cảnh báo của nhà sản xuất, ngộ độc Abamectin có các biểu hiện có thể gặp: dẫn đồng tử, nôn ói, chán ăn, tiêu chảy, nói nhảm, trầm cảm, thất điều, lơ mơ, hôn mê, run rẩy, mù và tử vong [1,2,]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhẹ và trung bình cao chiếm 75% (15/20). Tương tự với kết quả nghiên cứu của Sriapha là 66% (33/49), Chen-Chang Y. là 71% (34/48) [3]. Triệu chứng dẫn đồng tử khó ghi nhận vì 12 bệnh nhân (60%) không được nhận biết là ngộ độc Abamectin và được sử dụng Atropin. 11 bệnh nhân được phân loại nhẹ theo tiêu chuẩn IPCS PSS hoàn toàn không có triệu chứng. 4 bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tri giác với GCS 9 – 12 đ cũng không có thêm triệu chứng gì đặc biệt kèm theo được xếp vào loại có mức độ ngộ độc trung bình. Phù hợp với ghi nhận của các tác giả Dur-Zong Hsu, Sriapha, Chung K., Soyuncu S., các dấu hiệu ngộ độc nặng chúng tôi ghi nhận được bao gồm: hôn mê sâu kèm với suy hô hấp, hạ huyết áp và co giật [4,6,7,8,9]. Suy hô hấp và hôn mê sâu luôn song hành 5/5. Tụt huyết áp xuất hiện 4/5 bệnh nhân nặng, co giật thì hiếm gặp, chỉ xuất hiện ở một trường hợp bệnh nặng. Phù hợp với phân chia độ nặng theo tiêu chuẩn quốc tế IPCS PSS (phụ lục 2). Vì vậy, theo ghi nhận của chúng tôi triệu chứng quan trọng để theo dõi và nhận biết bệnh nặng là suy hô hấp và hôn mê, trong đó triệu chứng suy hô hấp là chính xác nhất. Tất cả 5 bệnh nhân suy hô hấp đều có GSC 3 hoặc 4, nhưng nó xuất hiện muộn. Nếu để nhận biết sớm bệnh nhân nặng phải dựa vào sự thay đổi dần tri giác nhưng sẽ khó khăn trong trường hợp bệnh nhân uống rượu và/hoặc sử dụng Atropin. Khác với ngộ độc thuốc trừ sâu phospho hữu cơ GCS < 13 được xem là có nguy cơ bệnh nặng cần theo dõi ở ICU.

Thời gian xảy ra hôn mê, suy hô hấp và sốc gần như theo một trình tự nhất định: tri giác ngày càng xấu dần trong một vài giờ tương ứng với thời gian hấp thụ để thuốc đạt nồng độ tối đa trong máu 2,7-5 giờ. Suy hô hấp xuất hiện lúc người bệnh hôn mê sâu đồng thời hoặc ngay trước lúc có sốc trong 12 giờ đầu tiên. Thời gian xuất hiện hôn mê sâu và suy hô hấp (trung vị) là 3 giờ, còn tụt huyết áp là 4 giờ. Và thời gian hồi phục cũng theo đúng trình tự theo chiều ngược lại, sốc hồi phục trước rồi đến suy hô hấp và tỉnh táo hoàn toàn thường xảy ra vào ngày thứ tư của bệnh. Tất cả các trường hợp tụt huyết áp đều có suy hô hấp và hôn mê đi kèm. Tụt huyết áp chỉ kéo dài một thời gian ngắn từ 2–5 giờ khi điều trị tích cực bằng bù dịch và chỉ một loại thuốc

vận mạch Dopamin liều thấp ($<10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ph}$). Trong nghiên cứu của Dur-Zong Hsu sử dụng epinephrine điều trị hạ huyết áp do ngộ độc Abamectin [4]. Với cơ chế hạ huyết áp do gia tăng sản sinh NO gây dẫn mạch, tụt huyết áp nên cần phải bù đủ dịch và vận mạch với epinephrine. Nhưng thực tế lâm sàng, chúng tôi đã thành công với nâng huyết áp bằng Dopamin (5/5) sau khi bù đủ dịch tương tự như Sung Y F, Chung K, Yang C C. Vì vậy cũng cần nghiên cứu lớn hơn để xác định hiệu quả Dopamin và Epinephrine. Tất cả 5 bệnh nhân suy hô hấp đều được hỗ trợ bằng thông khí nhân tạo (chế độ A/C) do liệt cơ hô hấp. Tất cả 5 trường hợp đều hết suy hô hấp khi bệnh nhân tỉnh và đều cai máy thành công ở lần cai máy đầu tiên. Không có suy hô hấp tái phát.

Hầu hết Abamectin được đào thải qua mật và phân. Vì vậy sử dụng Furosemide là không hợp lý và không có lợi. Thời gian vị xảy ra bệnh nặng đe dọa tính mạng là 3 ngày. Thời gian bán hủy của thuốc 28 ± 10 giờ. Phù hợp với thời gian đào thải của thuốc là sự hồi phục hoàn toàn của hầu hết bệnh nhân vào ngày thứ tư của bệnh.

01 trường hợp tử vong xảy ra một phần do bệnh nặng nhưng phần lớn là do chưa có kinh nghiệm thở máy, hồi sức và kinh nghiệm trong điều trị ngộ độc Abamectin. Tỷ lệ tử vong 1/20 (5%) tương tự như tỷ lệ tử vong của tác giả Yang C.C là 6%, Sriapha là 10,2% (5/49) và Chung K là 1/19 (5,26%) [3,4,7]. Tỷ lệ tử vong này sẽ cải thiện nếu hồi sức tích cực. So sánh với tỷ lệ tử vong 13,4 % của OP, tỷ lệ tử vong của Abamectin thấp hơn rõ rệt.

Thời gian nằm viện (trung vị) trong nghiên cứu của chúng tôi là 5 ngày. Trong đó thời gian nằm viện của nhóm bệnh nặng 9 ngày và nhóm bệnh nhẹ và trung bình là 5 ngày. Tương tự với thời gian nằm viện trong nghiên cứu của Chen-Chang là 5 ngày. Những bệnh nhân nặng thời gian nằm viện dài hơn, chi phí tốn kém nhiều hơn là tất yếu.

KẾT LUẬN:

Abamectin là thuốc diệt côn trùng độc tính cao. Nó gây liệt ở côn trùng bằng cách ức chế lên dẫn truyền thần kinh và thần kinh cơ. Ngộ độc nặng sẽ gây hôn mê sâu, suy hô hấp, tụt huyết áp, một số ít có thể có co giật và thường xảy ra trong 12 giờ đầu nhập viện. Chưa có antidote. Điều trị hiện nay chỉ là điều trị hỗ trợ. Ngộ độc Abamectin sẽ có tiên lượng khá tốt với tỷ lệ tử vong thấp. Điều trị hồi sức tích cực (thở

máy, chống sốc, than hoạt,...), tỉ lệ tử vong sẽ được cải thiện, và sau 03-04 ngày bệnh nhân sẽ tự hồi phục. Do số liệu còn ít vì vậy đòi hỏi những nghiên cứu lớn hơn trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1, Abamectin (2004), Pesticide information profiles, Extension Toxicology Network.
- 2, Abamectin (2009), Wikipedia, the free encyclopedia.
- 3, Chen-Chang Yang và cs (2008), Avermectin poisoning, Toxicology wikispaces net.
- 4, Dur-Zong Hsu và cs (2003), The elucidation of epinephrine as an antihypotension agent in Abamectin intoxication.
- 5, Các loại thuốc Bảo vệ thực vật được đăng ký đặc cách vào danh mục thuốc Bảo vệ thực vật được phép sử dụng ở Việt Nam (2006), Bộ Nông nghiệp và phát triển nông thôn.
- 6, Secgin Soyuncu và cs (2007), Abamectin intoxication with coma and hypotension, Clinical Toxicology, volum 45, p: 299-300.
- 7, Chung K và cs (1999), Agricultural avermectin: an uncommon but potentially fatal cause of pesticide poisoning, Ann Emerg Med, 34(1): 51-7.
- 8, Sung Y F (2009), Avermectin intoxication with coma, myoclonus and neuropathy; Clinical Toxicology, 47(7): 686-8.
- 9, Yang C C (2007), Mectins poisoning vs Avermectin poisoning; 6th APAMT congress.

YẾU TỐ NGUY CƠ XUẤT HUYẾT TIÊU HÓA CẤP DO VIÊM-LOÉT DẠ DÀY-TÁ TRÀNG TẠI KHOA NỘI TỔNG HỢP BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM AN GIANG

*Nguyễn Thị Thu Trang, Phan Quốc Hùng Nguyễn Ngọc Tuấn,
Nguyễn Thanh Sơn, Lâm Thị Huệ Hương Khoa Nội Bệnh viện An giang.*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Xuất huyết tiêu hóa là một trong những cấp cứu nội khoa thường gặp trong loét dạ dày tá tràng (DD-TT). Mục đích của nghiên cứu này nhằm khảo sát các yếu tố nguy cơ gây xuất huyết ở bệnh nhân bị viêm-loét DD-TT và mô tả các sang thương viêm loét qua nội soi dạ dày.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả và phân tích cắt ngang 149 bệnh nhân viêm-loét DD-TT có và không có biến chứng XHTH tại khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang từ 01/3/2010 đến 01/6/2010.

Kết quả: Trong phân tích đơn biến, tuổi; tiền sử viêm-loét DD-TT; tiền sử dùng kháng viêm không nhân steroid (NSAIDs), corticoide; hút thuốc lá; uống rượu bia; nhiễm *Helicobacter pylori* (Hp) là yếu tố nguy cơ XHTH. Trong phân tích đa biến, chỉ có: tuổi; tiền sử viêm-loét DD-TT; tiền sử dùng NSAIDs hoặc corticoid, hút thuốc lá; nhiễm Hp là các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ XHTH.

Kết luận: *tuổi; tiền sử viêm-loét DD-TT; tiền sử dùng NSAIDs hoặc corticoid; hút thuốc lá; nhiễm Hp* là các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ XHTH ở bệnh nhân bị viêm loét DD-TT.

ĐẶT VẤN ĐỀ & MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xuất huyết tiêu hóa (XHTH) là một trong những cấp cứu nội khoa thường gặp, ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh. Tại Mỹ, hàng năm có khoảng 350.000 trường hợp XHTH nhập viện, tần suất 100/100.000 dân^[13]. Theo một số điều tra khác trên thế giới, tần suất XHTH từ khoảng 37 – 172/100.000 dân và tỷ lệ này có thể cao hơn ở các nước đang phát triển^[12]. Hiện nay với những hiểu biết khá tường tận về bệnh sinh của viêm-loét DD-TT và đa dạng của các loại thuốc tốt, đa số đều có thể điều trị đến lành bệnh hoàn toàn, giảm tỷ lệ điều trị ngoại khoa và biến chứng XHTH.

Năm 2009, XHTH đứng hàng thứ ba trong 10 bệnh hàng đầu và là nguyên nhân tử vong và nặng xin về ở Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang^[1], trong đó XHTH do viêm-loét DD-TT chiếm tỷ lệ không nhỏ mặc dù chưa có số liệu thống kê chính xác. Mục đích của nghiên cứu này nhằm khảo sát các yếu tố nguy cơ gây xuất huyết ở bệnh nhân bị viêm-loét DD-TT và mô tả các sang thương viêm loét qua nội soi dạ dày.

ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả và phân tích cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định viêm-loét DD-TT có và không có biến chứng XHTH tại khoa Nội tổng hợp Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang từ 01/3/2010 đến 01/6/2010.

Thu thập dữ liệu

Những bệnh nhân trong nghiên cứu được hỏi và ghi nhận các thông tin cần thiết theo bảng câu hỏi có sẵn về tuổi, giới tính, thói quen, tiền sử, tình trạng nhiễm Hp,....

Một số định nghĩa

Giới tính: Nam hay nữ.

Hút thuốc lá: có hoặc không. Người đã bỏ thuốc lá trên một năm được ghi nhận là không hút thuốc lá.

Uống rượu/bia: có hoặc không.

Tiền sử viêm-loét DD-TT, tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), suy thận mạn, xơ gan,: bệnh nhân đã được chẩn đoán trước đây (có toa thuốc, sổ khám bệnh hoặc giấy ra viện).

Tiền sử dùng kháng viêm nonsteroid (NSAIDs) và hoặc corticoide: có hoặc không.

Viêm-loét DD-TT: được xác định bằng nội soi.

XHTH cấp: ói ra máu và hoặc đi cầu ra máu, có thay đổi động học hematocrit, hemoglobin và hoặc nhìn thấy xuất huyết qua nội soi DD-TT.

Chẩn đoán nhiễm Hp dựa vào CLO-test hoặc huyết thanh chẩn đoán Hp.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng Excel 2003 và xử lý bằng Stata 8.0. Các biến định lượng được mô tả bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các biến định tính được mô tả bằng tỷ lệ. Dùng t-test cho các biến định lượng khi các biến có phân phối chuẩn. Đối với các biến không có phân phối chuẩn, chúng tôi dùng phép biến đổi logarit trước khi thực hiện phép kiểm. Sử dụng phép kiểm χ^2 cho các biến phân loại. Dùng phân tích hồi quy logistic đơn và đa biến để xem xét mối tương quan giữa XHTH và các yếu tố nguy cơ. Kết quả thu được có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95%.

KẾT QUẢ

Từ tháng 3 đến tháng 6 năm 2010, chúng tôi đã thu nhận và đưa vào nghiên cứu 149 bệnh nhân liên tiếp nhập viện vào khoa Nội, thỏa mãn tiêu chuẩn nhận bệnh. Có 83 bệnh nhân XHTH chiếm 55,7% dân số nghiên cứu. Một số đặc điểm của dân số nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Không XHTH (N = 66)	XHTH (N = 83)	p
Giới tính (Nam)	35 (53,0%)	55 (66,3%)	0,101
Tuổi	54,5 \pm 17	63,3 \pm 18	0,004
Tiền sử viêm loét DD-TT	34 (51,5%)	80 (96,4%)	0,000
Đái tháo đường	11 (16,7%)	7 (8,4%)	0,126
Tăng huyết áp	18 (27,3%)	25(30,1%)	0,703
Suy thận mạn	1 (1,5%)	1(1,2%)	0,870
Xơ gan	5 (7,6%)	8 (9,6%)	0,658
Tiền sử dùng NSAIDs, Corticoide	24 (36,4%)	58 (69,9%)	0,000
Hút thuốc lá	8 (12,1%)	38 (45,8%)	0,000
Uống rượu bia	21 (31,8%)	46 (55,4%)	0,004
Nhiễm Hp	15 (22,7%)	47 (56,6%)	0,000

Qua bảng 1, chúng tôi nhận thấy hai nhóm gần như tương đương về bệnh lý và tiền sử bệnh tật. Kết quả nội soi DD-TT ghi nhận tổn thương ở nhóm XHTH theo thứ tự bao gồm: loét dạ dày 33 trường hợp (39,8%); viêm dạ dày 21 trường hợp (25,3%); loét tá tràng 15 trường hợp (18,1%); tổn thương phối hợp của DD-TT 13 trường hợp (15,6%); viêm tá tràng 01 trường hợp (1,2%). Các yếu tố nguy cơ XHTH được mô tả trong bảng 2.

Bảng 2. Yếu tố nguy cơ XHTH (phân tích đơn biến)

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Tuổi	1,02	1,01 – 1,04	0,005
Tiền sử dùng NSAIDs, corticoide	4,06	1,93 – 8,56	0,000
Tiền sử viêm-loét DD-TT	25,04	6,97 – 133,56	0,000
Hút thuốc lá	6,12	2,46 – 16,53	0,000
Uống rượu bia	2,66	1,28 – 2,55	0,004
Nhiễm Hp	4,43	2,15 – 9,12	0,000

*Ghi chú: OR: odds ratio, KTC : khoảng tin cậy.

Sau khi phân tích đơn biến, các yếu tố có ý nghĩa thống kê được đưa vào phân tích đa biến được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Yếu tố nguy cơ XHTH (phân tích đa biến)

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Tuổi	1,03	1,01 – 1,06	0,040
Tiền sử dùng NSAIDs, corticoid	4,28	1,63 – 11,64	0,003
Tiền sử viêm-loét DD-TT	16,31	4,23 – 62,87	0,000
Hút thuốc lá	5,41	1,33 – 21,99	0,018
Uống rượu bia	1,99	0,58 – 6,91	0,274
Nhiễm Hp	2,56	1,00 – 6,95	0,051

*Ghi chú: OR: odds ratio, KTC : khoảng tin cậy.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, XHTH do viêm-loét DD-TT chiếm tỷ lệ khá cao (55,7%), tương tự mô hình bệnh tật hàng năm của bệnh viện và các kết quả của những nghiên cứu, điều tra dịch tễ khác^[1, 4, 12, 13]. Loét dạ dày, viêm dạ dày và loét tá tràng là nguyên nhân chính gây XHTH phù hợp với y văn và các nghiên cứu khác^[4, 12, 13].

Theo American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)^[9], tuổi là yếu tố nguy cơ và là yếu tố tiên lượng trong XHTH. Nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm XHTH là $63,29 \pm 18$ tuổi (>60 tuổi) đây là đối tượng nguy cơ cao cần được quan tâm.

Ở nhóm XHTH, tiền sử viêm-loét DD-TT rất cao (96,36%), trong đó viêm-loét dạ dày là bệnh lý cần thời gian điều trị kéo dài từ 6 – 12 tuần, do đó cần nhấn mạnh cho bệnh nhân biết về liệu trình điều trị là rất quan trọng.

Helicobacter pylori đóng vai trò trong 75-85% trường hợp loét dạ dày và >90% trường hợp loét tá tràng đồng thời góp phần tăng nguy cơ XHTH ở những bệnh nhân loét DD-TT^[5, 7]. Nghiên cứu của nhóm chuyên gia Châu Âu về Hp công bố năm 2001 cho thấy tỷ lệ tái xuất huyết trong nhóm bệnh nhân nhiễm Hp khoảng 3,9% ở nhóm bệnh nhân được tiết trừ Hp so với 12,6% nếu chỉ được điều trị bằng kháng tiết đơn thuần^[5]. Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ CLO-test (+) ở bệnh nhân XHTH rất thấp (6,02%), tuy nhiên huyết thanh chẩn đoán Hp(+) khá cao (56,63%). Nhiều nghiên cứu cho thấy trong trường hợp XHTH đang tiến triển thì tỷ lệ âm tính giả của CLO-test cao hơn trong điều kiện bình thường do tính chất đậm của máu trong dạ dày. Do đó, trong trường hợp XHTH mà xét nghiệm này âm tính cần làm thêm xét nghiệm chẩn đoán Hp khác. Trong điều kiện của bệnh viện An Giang chúng tôi nghĩ xét nghiệm huyết thanh học là phù hợp nhất. Một số tác giả Hồng Kông và Thái Lan cũng có quan điểm tương tự^[7, 8].

Corticoide và NSAIDs là những tác nhân gây tổn thương DD-TT và là yếu tố nguy cơ gây XHTH, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử viêm-loét DD-TT^[2, 9, 11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, corticoide và NSAIDs cũng là yếu tố nguy cơ độc lập gây XHTH.

Theo y văn và một số nghiên cứu^[2, 3, 6, 10], thuốc lá là một trong những yếu tố nguy cơ viêm-loét DD-TT, làm chậm lành ổ loét và tăng tỷ lệ tái phát ở bệnh nhân

loét DD-TT do thuốc lá làm tăng tiết acid, giảm sản xuất prostaglandin, bicarbonat, giảm lưu lượng máu đến niêm mạc DD-TT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thuốc lá cũng là yếu tố nguy cơ gây XHTH. Do đó cần phải giảm và ngưng thuốc lá, đồng thời phải điều trị tích cực, đủ liệu trình khi có viêm-loét DD-TT.

Rượu bia cũng là yếu tố gây tổn thương dạ dày đã được chứng minh qua y văn và một số nghiên cứu^[2, 9]. Theo Maurice A Cerulli, uống 50gram rượu mỗi ngày làm tăng nguy cơ XHTH^[9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, uống rượu bia làm gia tăng tỷ lệ XHTH khi phân tích đơn biến nhưng khi đưa vào phân tích đa biến rượu bia không còn là yếu tố nguy cơ độc lập của XHTH nữa. Có thể trong nghiên cứu này, người hút thuốc lá hoặc có tiền sử viêm-loét dạ dày-tá tràng thường uống rượu bia.

Hạn chế của đề tài: Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang với mẫu nghiên cứu nhỏ, lấy mẫu trong thời gian ngắn nên chưa đại diện được cho dân số chung. Hơn nữa, các biến số định tính (uống rượu, hút thuốc lá,...) khó định nghĩa chính xác nên có thể làm sai lệch kết quả nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Tuổi, hút thuốc lá; tiền sử viêm-loét DD-TT, tiền sử dùng NSAIDs hoặc corticoid và nhiễm *Helicobacter pylori* là các yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng nguy cơ XHTH ở bệnh nhân bị viêm loét DD-TT.

ĐỀ XUẤT

Từ kết quả nghiên cứu và dựa vào tình hình thực tế tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang chúng tôi có một vài đề xuất cho bệnh nhân viêm-loét DD-TT:

Ngưng thuốc lá ở bệnh nhân bị viêm loét DD-TT, điều trị tích cực đặc biệt chú ý những bệnh nhân lớn tuổi, có những bệnh lý phải dùng NSAIDs hoặc corticoide. Chẩn đoán tình trạng nhiễm Hp bằng CLO-test hoặc huyết thanh chẩn đoán nếu CLO-test âm tính. Ở thời điểm bệnh nhân xuất viện: cần giải thích kỹ để bệnh nhân hiểu và tuân thủ đúng liệu trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phòng Kế hoạch Tổng hợp. Số liệu tổng kết hoạt động của Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang trong 3 năm 2007-2008-2009.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Ed. Mc-Graw's Hill 2005;11,737-741.
3. Hull DH. & Beale PJ. "Cigarette smoking and duodenal ulcer." *Gut* 1985.26(12): 1333-1337.
4. Ian M. Gralnek et al. "Management of acute bleeding from a peptic ulcer." *NEJM* 2008;359(9): 928-937.
5. Khorrami S., "Helicobacter pylory eradication and prevention of recurrent hemorrhage from peptic ulcer: a meta-analysis." *Abstract from Strasbourg Workshop 2001*.
6. Korman MG. & Hansky J. & Eaves ER. & Schmidt GT. "Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease." *Gastroenterology* 1983.85(4): 871-4.
7. Lai KC. & Lam SK. "The need of Helicobacter pylory eradication therapy in patients with peptic ulcer bleeding." *HKMJ* 1999;5:163-8.
8. Mahachai V. & Vilaichone RK & Kullavanijaya P. "Diagnosis method of Helicobacter pylory in bleeding peptic ulcer." *J Med Assoc Thai* 2002 58 Suppl(S103-8).
9. Maurice AC. "Upper Gastrointestinal Bleeding." *eMedicine Gastroenterology* Updated: Nov 20, 2009.
10. Shrestha S. "Gastric Ulcers." *eMedicine Gastroenterology*. Updated: Aug 24, 2009.
11. Sokić-Milutinović A. et al. "Role of Helicobacter pylori infection and use of NSAIDs in the etiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding." *Acta Chir Jugosl.* 2001;54(1):51-62.
12. Van Leerdam ME. "Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding." *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209-24.
13. Varma MK. "Gastrointestinal Bleeding, Upper." *eMedicine Radiology* Updated: Sep 10, 2008.