

YẾU TỐ DỰ ĐOÁN GIÃN TĨNH MẠCH THỰC QUẢN TRÊN BỆNH NHÂN XƠ GAN TẠI KHOA NỘI TỔNG HỢP BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM AN GIANG

Nhóm nghiên cứu: Nguyễn Thị Thu Trang, Phan Quốc Hùng,
Châu Thị Thu Trang, Nguyễn Ngọc Tuấn, Nguyễn Thanh Sơn,
Trần Thế Hải, Nguyễn Xuân Bích Huyền.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the predictors of oesophageal varices (OV) in cirrhotic patients. **Patients and Methods:** The cross-sectional analysis was performed in 100 cirrhotic patients without medical history of upper gastrointestinal endocopy and variceal bleeding in Internal medicine department from 01/2011 to 9/2011. **Results:** The prevalence of OV was 65%. At the cut-off value of 20 $\mu\text{mol/l}$, serum total bilirubin could predict OV with sensitivity 97%, specificity 57% and the area under an ROC curve = 0,90. At the cut-off value of 4, the right liver lobe diameter/albumin (RLLD/ALB) ratio could predict OV with sensitivity 92%, specificity 77% and the area under an ROC curve = 0,96. **Conclusion:** The serum total bilirubin and the RLLD/ALB ratio are the useful factors in prediction of the presence of OV in cirrhotic patients.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định những yếu tố dự đoán giãn tĩnh mạch thực quản (TMTQ) ở bệnh nhân (BN) xơ gan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả và phân tích cắt ngang 100 BN xơ gan chưa nội soi tầm soát giãn TMTQ và chưa có tiền căn xuất huyết tiêu hóa (XHTH) tại khoa Nội tổng hợp từ 01/2011 đến 9/2011. **Kết quả:** Tỷ lệ giãn TMTQ là 65%. Tại giá trị cắt 20 $\mu\text{mol/l}$, nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh dự đoán giãn TMTQ có độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 57%, diện tích dưới đường cong ROC (Receiver operating characteristic curve) là 0,90. Tại giá trị cắt 4, tỷ số kích thước gan phải/nồng độ albumin máu (KTGP/ALB) dự đoán giãn TMTQ có độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 77%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,96. **Kết luận:** nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh và tỷ số KTG/P/ALB là các yếu tố hữu ích dự đoán giãn TMTQ ở BN xơ gan.

ĐẶT VẤN ĐỀ & MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn TMTQ trên BN xơ gan là một cấp cứu nội khoa thường gặp và tỷ lệ tử vong còn khá cao, khoảng 30 – 50% BN xơ gan ở lần xuất huyết đầu tiên và 70% BN sống sót sẽ tái phát trong vòng một năm [7, 8, 10, 12, 17]. Hiện nay, y học có nhiều tiến bộ trong điều trị dự phòng tiên phát có thể làm giảm khoảng 50% tỷ lệ XHTH [9, 12]. Nội soi tầm soát giãn TMTQ trên BN xơ gan để điều trị dự phòng là rất hữu ích. Tuy nhiên, đây là biện pháp xâm lấn gây khó chịu cho BN, làm tăng gánh nặng chi phí, đồng thời gây quá tải cho khoa Chẩn đoán hình ảnh nên khó thực hiện thường quy. Hơn nữa, tỷ lệ TMTQ bị giãn trung bình/lớn chỉ chiếm 15 – 25% những BN xơ gan chưa có tiền căn XHTH [5]. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm xác định những yếu tố dự đoán giãn TMTQ để dự phòng XHTH cho những BN xơ gan.

ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiền cứu.

Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN nhập viện tại khoa Nội tổng hợp được chẩn đoán xơ gan nhưng chưa nội soi tầm soát giãn TMTQ và chưa có tiền căn XHTH.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đồng ý nội soi, vừa mới hoặc đang XHTH, BN đang được điều trị phòng ngừa XHTH do vỡ giãn TMTQ bằng thuốc, chích xơ hoặc thắt TMTQ.

Tất cả BN được xét nghiệm máu; siêu âm bụng khảo sát cổ trướng, đo đường kính tĩnh mạch cửa (TMC), kích thước gan phải (chiều cao gan phải), kích thước lách (chiều dài lách); nội soi dạ dày để xác định giãn TMTQ; tính tỷ số tiểu cầu/kích thước lách (TC/KTL), kích thước gan phải/ nồng độ albumin máu (KTGP/ALB) và đánh giá mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh.

Định nghĩa biến số :

Uống rượu/bia: có hoặc không.

Thang điểm Child-Pugh:

Thông số	Điểm		
	1	2	3
Báng	Nhẹ	Nhẹ, kiểm soát được bằng lợi tiêu	Trung bình - nặng
Bệnh não gan	Tinh	Mê độ I,II	Mê độ III, IV
Bilirubin (mmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumin (g/l)	> 35	28-35	< 28
PT (giây so với chứng)	< 4	4 – 6	> 6

*Child A: Điểm 5 - 7; Child B: điểm từ 8-10; Child C điểm từ 11-15.

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. Sử dụng phép kiểm χ^2 cho các biến phân loại. Dùng phân tích hồi quy logistic đơn biến để xem xét mối tương quan giữa giãn TMTQ và các yếu tố dự đoán. Dùng đường cong ROC chọn điểm cắt tốt nhất để xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của các biến. Kết quả thu được có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và khoảng tin cậy 95%.

KẾT QUẢ

Từ tháng 01 đến tháng 9/2011, có 100 BN đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 61 ± 12 , tỷ lệ nam/nữ = 0,85. Nguyên nhân xơ gan do virus viêm gan B là 37%, virus viêm gan C: 43% và có liên quan với rượu: 31%. Có 65% BN giãn TMTQ và 35% không giãn TMTQ theo phân độ Child-Pugh được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Giãn TMTQ theo phân độ Child-Pugh

Phân độ Child-Pugh	Không giãn TMTQ (n=35)	Giãn TMTQ (n=65)	p
A	14 (40%)	8 (12,3%)	< 0,01
B	16 (45,7%)	11 (16,9%)	< 0,01
C	5 (14,3%)	46 (70,8%)	< 0,01

Qua bảng 1, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ giãn TMTQ gia tăng theo độ nặng của phân độ Child-Pugh. Yếu tố dự đoán giãn TMTQ được mô tả trong bảng 2.

Bảng 2. Yếu tố dự đoán giãn TMTQ

Yếu tố dự đoán	Mẫu nghiên cứu (n=100)	Không giãn TMTQ (n=35)	Giãn TMTQ (n=65)	P
Tuổi	61 ± 12	62 ± 12	60 ± 12	0,47
Tuần hoàn bàng hệ (%)	29	14	37	0,01
Cổ trướng (%)	65	31	83	< 0,01
PT (giây)	19,8 (11,6–48,1)	17,9	20,9	0,02
aPTT (giây)	40,7 (21,2– 67,5)	36,7	42,9	< 0,01
AST (U/l)	118 (22–1720)	63,8	69,8	0,36
ALT (U/l)	59,2 (10,9–579,3)	46,2	49,9	0,42
Bilirubin toàn phần (µmol/l)	80,1 (5,1–983,4)	23,1	110,7	< 0,01
Điểm Child-Pugh	9,9 (5–13)	8,2	10,9	< 0,01
Đường kính TMC (mm)	10,1 (6–19)	9,9	10,2	0,36
Tiểu cầu (K/Ul)	86 (20–304)	88	84	0,73
Kích thước lách (mm)	118 (65–186)	116	119	0,52
TC/KTL	867 (107–6928)	898	851	0,79
Albumin (g/l)	26,3 (14,4–38,7)	31,3	23,9	< 0,01
KTGP (mm)	119 (79–179)	108	124	< 0,01
KTGP/ALB	4,7 (2,1–8,7)	3,5	5,3	< 0,01

*Ghi chú: PT: Prothrombin Time; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase.

Từ kết quả bảng 2, các yếu tố có ý nghĩa thống kê được đưa vào tính diện tích dưới đường cong ROC, độ nhạy, độ đặc hiệu và tỷ số khả dĩ (Likelihood ratio) được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Các giá trị dự đoán

Yếu tố dự đoán	Diện tích ROC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Ngưỡng dự đoán	Tỷ số khả dĩ
Tuần hoàn bàng hệ	0,61	100	0	Có	1
Cổ trướng	0,75	83	69	Có	2,7
PT	0,68	89	31	14,8	1,3
aPTT	0,70	80	49	35,5	1,6
Bilirubin toàn phần	0,90	97	57	20	2,3
Điểm Child-Pugh	0,81	49	71	11	1,7
Albumin	0,15	75	3	21	0,8
KTGP	0,71	80	46	103	1,5
KTGP/ALB	0,96	92	77	4	4

*Ghi chú: PT: Prothrombin Time; aPTT: activated Partial Thromboplastin Time.

Kết quả bảng 3 cho thấy hai chỉ số có giá trị là nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh tại giá trị cắt 20 $\mu\text{mol/l}$ dự đoán giãn TMTQ với độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 57%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,90 và tỷ số khả dĩ là 2,3. Tỷ số KTGP/ALB tại giá trị cắt 4 dự đoán giãn TMTQ với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 77% và diện tích dưới đường cong ROC là 0,96, tỷ số khả dĩ là 4. Hệ số tương quan giữa giãn TMTQ và bilirubin toàn phần huyết thanh, tỷ số KTGP/ALB lần lượt là 0,62 và 0,71 với $p < 0,01$, chứng tỏ chúng có tương quan chặt chẽ với giãn TMTQ.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu 100 BN xơ gan, chúng tôi nhận thấy nguyên nhân xơ gan hàng đầu là do virút viêm gan B, C. Tỷ lệ giãn TMTQ gia tăng theo độ nặng của phân độ Child-Pugh.

Bilirubin toàn phần huyết thanh: Gan tạo ra mật và bài tiết mật vào trong tá tràng. Trong xơ gan, nồng độ bilirubin máu tăng do tổn thương nhu mô gan mãn tính và xơ hóa lan rộng cùng các nốt tái sinh gây tắc đường mật trong gan. Mối tương quan giữa giãn TMTQ và nồng độ bilirubin trong máu ở BN xơ gan đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Bressler B. nghiên cứu 235 BN bệnh gan mạn kết luận rằng những BN xơ gan ứ mật nguyên phát và viêm xơ đường mật nguyên phát với số lượng tiểu cầu $< 200\text{K/Ul}$, albumin $< 40\text{g/l}$, bilirubin toàn phần huyết thanh $> 20\ \mu\text{mol/l}$ nên được nội soi tầm soát giãn TMTQ^[3]. Theo Ali AH., bilirubin toàn phần huyết thanh $\geq 20,4\ \mu\text{mol/l}$ và albumin $< 3,5\ \text{g/l}$ là những yếu tố độc lập dự đoán giãn

TMTQ ở BN xơ gan^[2]. Theo Tafarel, bilirubin toàn phần huyết thanh $> 17 \mu\text{mol/l}$ là một trong những yếu tố độc lập dự đoán giãn TMTQ ở BN xơ gan^[14]. Theo Sombat T., giảm tiểu cầu và gia tăng bilirubin toàn phần huyết thanh trong hai năm là những yếu tố liên quan đến giãn TMTQ mới ở BN viêm xơ đường mật nguyên phát với điểm cắt lần lượt là 205 K/Ul và $28,9 \mu\text{mol/l}$ ^[13]. Theo Sanyal AJ., nguy cơ giãn TMTQ ở BN xơ gan tiến triển do virút viêm gan C gia tăng khi giảm số lượng tiểu cầu, tăng bilirubin huyết thanh và INR (International normalized ratio) kéo dài^[11]. Nghiên cứu của Inoue K. chứng minh hai yếu tố có thể dự đoán dự đoán giãn TMTQ ở BN xơ gan ú mật nguyên phát là nồng độ bilirubin và albumin trong huyết thanh^[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh là yếu tố độc lập dự đoán giãn TMTQ ở BN xơ gan. Với điểm cắt $20 \mu\text{mol/l}$ thì độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 57%, diện tích dưới đường cong ROC 0,90 và tỷ số khả dĩ là 2,3. Chúng tôi nhận thấy bilirubin toàn phần huyết thanh và giãn TMTQ có tương quan chặt chẽ với nhau, hệ số tương quan $r = 0,62$ ($p < 0,01$).

Tỷ số KTGP/ALB: Gan là nơi duy nhất sản xuất albumin, vì vậy nồng độ albumin trong máu phản ánh trực tiếp tình trạng chức năng gan và có liên quan đến giãn TMTQ ở BN xơ gan. Abu Gabal, nghiên cứu 150 BN xơ gan, kết hợp những giá trị dự đoán giãn TMTQ là nồng độ creatinine (A), đường kính TMC (B), tỷ số (aspartate aminotransferase/giới hạn trên của mức bình thường) $\times 100/\text{số lượng tiểu cầu}$ ($10^9/\text{l}$) (C) và KTGP/ALB (D) thành chỉ số: $2,55 + (0,104081 \times A) - (0,06195 \times B) - (0,07589 \times C) - (0,0455 \times D)$. Nếu chỉ số này $> 1,66$ thì việc dự đoán giãn TMTQ có độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 86% và độ chính xác 86%^[11]. Fagudes ED. nghiên cứu trên 111 BN tăng áp lực TMC trong đó có 85 BN xơ gan, đề nghị chỉ định nội soi tầm soát giãn TMTQ ở BN có lách to và nồng độ albumin thấp^[4]. Tương tự Tamara A. dùng một chỉ số kết hợp giữa xét nghiệm chức năng gan và tỷ số KTGP/ALB để dự đoán giãn TMTQ ở BN xơ gan. Theo Tamara, giá trị trung bình của KTGP/ALB là $5,4 \pm 1,7$ (2,7 - 11,4) với hệ số tương quan là 0,44 có thể dự đoán giãn TMTQ^[16]. Một nghiên cứu khác của Tamra, có sự tương quan thuận giữa tỷ số KTGP/ALB và giãn TMTQ với hệ số tương quan là 0,48. Tại giá trị cắt 4,42: tỷ số KTGP/ALB trong dự đoán giãn TMTQ có độ nhạy 83,1% và độ đặc hiệu 73,9%^[15]. Nghiên cứu của chúng tôi, tại giá trị cắt 4: tỷ số KTGP/ALB có độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 77%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,96 và tỷ số khả dĩ là 4. So với Tamara, ngưỡng cắt của chúng tôi thấp hơn. Điều này có thể do sự khác biệt về kích thước gan phải và nồng độ albumin trong máu của hai mẫu nghiên cứu. Theo Tamara, giá trị trung bình của kích thước gan phải là 157 mm còn nghiên cứu của chúng tôi là 124mm. Nghiên cứu của chúng tôi nguyên nhân xơ gan

hàng đầu là do nhiễm virút viêm gan, ngược lại nghiện rượu là nguyên nhân hàng đầu trong nghiên cứu của Tamara. Có thể do sự khác biệt về nguyên nhân nên sẽ có sự khác biệt về cơ chế bệnh sinh và ảnh hưởng đến nồng độ albumin trong mẫu nghiên cứu vì ở BN xơ gan do rượu thường kèm tình trạng suy dinh dưỡng. Hơn nữa, trong nghiên cứu này đa số BN xơ gan nhập viện ở giai đoạn mất bù nên nồng độ albumin thường giảm thấp. Khi phân tích sự tương quan của tỷ số KTGP/ALB với giãn TMTQ, chúng ta thấy có sự tương quan rất chặt chẽ và là tương quan thuận với hệ số tương quan $r = 0,71$ ($p < 0,01$).

Hạn chế của đề tài 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, biến số thói quen uống rượu, bia chỉ mang tính định tính nên chưa thể đánh giá chính xác mối tương quan giữa nó với bệnh. Cần có những nghiên cứu sâu hơn.

KẾT LUẬN

Giãn TMTQ trên BN xơ gan có tương quan chặt chẽ với nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh ($r = 0,62$, $p < 0,01$) và rất chặt chẽ với tỷ số KTGP/ALB ($r = 0,71$, $p < 0,01$). Điều này cho thấy sự kết hợp hai chỉ số trên là rất hữu ích để dự đoán giãn TMTQ trên BN xơ gan.

ĐỀ XUẤT

Từ kết quả nghiên cứu và điều kiện thực tế tại bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang, chúng tôi nhận thấy hai chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh và tỷ số KTGP/ALB là các cận lâm sàng rẽ tiền, an toàn, dễ thực hiện và có giá trị trong thực hành lâm sàng. Do vậy, chúng tôi đề nghị áp dụng thường quy hai chỉ số trên để dự đoán giãn TMTQ trên BN xơ gan chưa có biến chứng XHTH.

Tài liệu tham khảo:

1. Abu Gabal, Noninvasive predictors for the presence of gastroesophageal varices in patients with liver cirrhosis. Egyptian Liver Journal: July 2011 - Volume 1 - Issue 2 - p 51–55.
2. Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, Jorgensen RA, Angulo P & Lindor KD, Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2011 Aug;45(7):e66-71.
3. Bressler B, Pinto R, El-Ashry D & Heathcote E J, Which patients with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis should undergo endoscopic screening for oesophageal varices detection? Gut 2005;54:407–410.

4. Fagundes ED et al, Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb;46(2):178-83.
5. Guadalupe GT. et al, Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*, Vol. 46, No. 3, 2007.
6. Inoue K et al, Clinical course and prognosis of primary biliary cirrhosis--multivariate analysis on cases of national survey. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1989 Apr;86(4):889-96.
7. Javed Iqbal Farooqi et al, Predictor of esophageal varices in patients of liver cirrhosis. *JPMI* 2007 Vol. 21 No. 01: 60-64.
8. Mari M. et al, Drug treatment for portal hypertension. *Annals of hepatology* 2002, 1(3): July-September: 102-120.
9. Mohsen S., Primary prevention of variceal bleeding. www.liver-eg.org/.
10. Samy AA. et al, Esophageal Varices.
<http://www.emedicine.com/med/topic745.htm>
11. Sanyal AJ et al, Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(6):855.
12. Serag E., D.O., Study of noninvasive predictors of portal hypertension in liver cirrhotic Egyptian patients. *Journal of American Science*, 2011; 7(1).
13. Sombat Treeprasertsuk, The predictors of the presence of varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *HEPATOLOGY*, Vol. 51, No. 4, 2010.
14. Tafarel et al, Prediction of esophageal varices in hepatic cirrhosis by noninvasive markers. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: September 2011 - Volume 23 - Issue 9 - p 754–758.
15. Tamara A. et al, Right liver lobe/albumin ratio: Contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007 October 28; 13(40): 5331-5335.
16. Tamara Alempijević, Noninvasive assessment of oesophageal varices presence and size in patients with liver cirrhosis using right liver lobe/serum albumin concentration. *Military-medical and pharmaceutical review* 07/2007; 64(7):453-7.
17. Trevillyan J, C.P., Management of portal hypertension and esophageal varices in alcoholic cirrhosis. *Am Fam Physician* 1997 Apr; 55: 1851-8.