

DOI: 10.58490/ctump.2025i87.3339

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH DẠI DẰNG, MẠN TÍNH

Huỳnh Thị Thanh Tuyền^{1}, Phạm Thị Diễm Kiều², Nguyễn Quốc Thành³*

1. Bệnh viện Đa khoa Long An

2. Bệnh viện Đa khoa Vạn An

3. Bệnh viện Tâm Anh

*Email: huynhtuyen1003@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/02/2025

Ngày phản biện: 17/5/2025

Ngày duyệt đăng: 25/5/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính là rối loạn tự miễn làm giảm số lượng tiểu cầu đơn độc kéo dài trên 3 tháng do bị phá hủy ở lách và mẫu tiểu cầu không có khả năng phục hồi số lượng tiểu cầu bình thường. **Mục tiêu nghiên cứu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 89 bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính từ năm 2018-2023 tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $40,6 \pm 21,2$ tuổi, nhỏ nhất là 2 tuổi, lớn nhất là 97 tuổi. Tỷ số nữ/nam là 2,3/1. Số lượng tiểu cầu trung vị lúc đến viện lần đầu là $7(5-14,5) \times 10^9/L$. Có 84,3% (75/89) bệnh nhân được sử dụng đơn trị liệu với corticoid, 3,4% bệnh nhân cắt lách. Có 34,8% bệnh nhân không có dấu hiệu xuất huyết, trong nhóm xuất huyết chủ yếu là độ 1, chiếm 47,2%, xuất huyết độ 4 (xuất huyết não màng não) chiếm 1,1%. Lý do nhập viện chủ yếu là chấm xuất huyết và hoặc bầm máu dưới da, đạt 41,5%. Bệnh nhân giai đoạn dai dẳng chiếm 41,6% và giai đoạn mạn tính 58,4%. **Kết luận:** Giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu ở bệnh nhân trưởng thành với triệu chứng chủ yếu là mệt mỏi và xuất huyết dưới da.

Từ khóa: Giảm tiểu cầu miễn dịch, mạn tính, dai dẳng.

ABSTRACT

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC/PRESITENT IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Huynh Thi Thanh Tuyen^{1}, Phạm Thị Diễm Kiều², Nguyễn Quốc Thành³*

1. Long An General Hospital

2. Van An General Hospital

3. Tam Anh Hospital

Background: Immune thrombocytopenic purpura is an autoimmune disorder that causes a decrease in the number of platelets due to destruction in the spleen and the inability of megakaryocytes to restore normal platelet numbers. Our study aims to describe the clinical and biological characteristics of these patients. **Objectives:** To describe the clinical and biological characteristics of patients with chronic, persistent immune thrombocytopenic purpura. **Materials and methods:** A retrospective, descriptive study was conducted on 89 patients with chronic, persistent immune thrombocytopenic purpura from 2018-2023 in Blood Transfusion Hematology Hospital. **Results:** The average age of the study group was 40.6 ± 21.2 years old, the youngest was 2 years old, the oldest was 97 years old. The female/male ratio is 2.3/1. The average platelet count at first hospital admission was $7 (5-14.5) \times 10^9/L$. 84.3% (75/89) of patients received corticosteroid monotherapy, 3.4% of patients had splenectomy. 34.8% of patients had no signs of bleeding, in the bleeding group, mainly grade 1

hemorrhage accounted for 47.2%, grade 4 hemorrhage (meningeal hemorrhage) accounted for 1.1%. The main reason for hospitalization was petechiae and subcutaneous ecchymosis, reaching 41.5%. Patients with persistent phase accounted for 41.6% and chronic phase 58.4%. **Conclusion:** Persistent, chronic immune thrombocytopenic purpura occurs in all ages, mainly in adult patients with the main symptoms being fatigue and subcutaneous bleeding.

Keywords: Immune thrombocytopenic purpura, chronic, presitent.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm tiểu cầu miễn dịch là một rối loạn tự miễn làm giảm số lượng tiểu cầu lưu thông do tiểu cầu bị phá hủy ở lách, gan, máu ngoại vi và mẫu tiểu cầu không có khả năng phục hồi số lượng tiểu cầu bình thường. Giảm tiểu cầu miễn dịch được phân loại thành ba giai đoạn: Giảm tiểu cầu miễn dịch mới mắc: 3 tháng đầu sau chẩn đoán; Giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng: Bệnh kéo dài từ 3 đến 12 tháng sau chẩn đoán; Giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính: Bệnh kéo dài hơn 12 tháng sau chẩn đoán. Trong đó, giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính thường khởi phát âm thầm, không có nhiễm trùng trước đó, chảy máu nhẹ và số lượng tiểu cầu cao hơn so với giảm tiểu cầu miễn dịch mới mắc và các biểu hiện lâm sàng như xuất huyết dưới da và chảy máu niêm mạc là thường gặp nhất (gần 80%). Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính không đáp ứng điều trị hàng một, được sử dụng eltrombopag tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính có sử dụng eltrombopag không đáp ứng điều trị hàng một đến khám và điều trị tại Bệnh viện Truyền máu Huyết học từ 1/2018 - 1/2024, chúng tôi thu thập được 89 bệnh nhân.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Không tìm thấy nguyên nhân khác gây giảm tiểu cầu: Rối loạn sinh tủy, suy tủy xương, viêm gan virus, cường lách, giảm tiểu cầu do thuốc, đông máu nội mạch lan tỏa...
- + Giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng (không đáp ứng với thuốc điều trị hàng một như: Corticoid, human immunoglobulins trong thời gian ít nhất 3 tháng).
- + Giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính (không đáp ứng với thuốc điều trị hàng một như: Corticoid, human immunoglobulins trong thời gian ít nhất 12 tháng).

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Bệnh nhân không thỏa các điều kiện chọn mẫu trên.
- + Hồ sơ bệnh án không đầy đủ.
- + Bệnh nhân không điều trị thường xuyên và tái khám định kỳ không đều đặn.
- + Giảm tiểu cầu có thể do các nguyên nhân khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

- Nội dung nghiên cứu:

- + Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới, giai đoạn bệnh, độ xuất huyết, cắt lách, sử dụng thuốc trong điều trị, lý do nhập viện.
- + Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu: AST, ALT, glucose, hemoglobin, bạch cầu, creatinine, tiểu cầu, mẫu tiểu cầu.

Biến số nghiên cứu:

+ Tuổi: Biến liên tục; Giới: Biến nhị giá, nam hoặc nữ; Giai đoạn bệnh: Biến nhị giá; Độ xuất huyết: Biến thứ tự; Cắt lách: Biến nhị giá; Sử dụng thuốc trong điều trị: Biến thứ tự; Lý do nhập viện: Biến thứ tự.

+ AST, ALT, glucose, hemoglobin, bạch cầu, creatinine, tiểu cầu, mẫu tiểu cầu: Thu thập tại thời điểm trước điều trị và sau điều trị 4 tuần, là biến định lượng.

- **Phương tiện nghiên cứu:** Phiếu thu thập số liệu soạn sẵn, hồ sơ bệnh án lưu trữ.

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 20.0, xác định tỷ lệ phần trăm các biến số, mối liên quan của các biến số định tính bằng phương pháp thống kê phù hợp.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành đảm bảo tuân thủ theo các nguyên tắc về đạo đức trong Nghiên cứu Y học và được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (số 17/HĐĐĐ-ĐHYD).

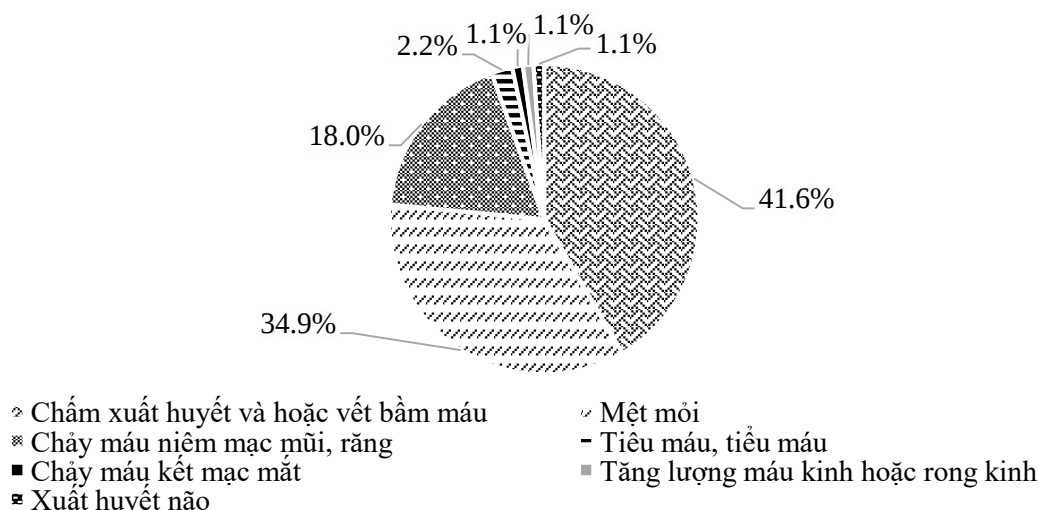
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tỷ lệ % (Số bệnh nhân)
Tuổi trung bình: 40,6 ($\pm$ 21,2)	Nhỏ nhất	2 tuổi
	Lớn nhất	97 tuổi
	Trẻ em ($\leq$ 16 tuổi)	13,5 (12/89)
Giới	Nữ	69,7 (62/89)
	Nam	30,3 (27/89)
Giai đoạn bệnh	Dai đẳng	41,6 (36/89)
	Mạn tính	58,4 (52/89)
Độ xuất huyết	Không XH	34,8 (30/89)
	Độ 1	47,2 (42/89)
	Độ 2	4,5 (4/89)
	Độ 3	12,4 (11/89)
	Độ 4	1,1 (1/89)
Cắt lách	Có	3,4 (3/89)
	Không	96,6 (86/89)
Sử dụng thuốc trong điều trị	Corticoid đơn trị	84,3 (75/89)
	Corticoid và Rituximab	4,5 (4/89)
	Corticoid và IVIG	7,8 (7/89)
	Corticoid và cắt lách	3,4 (3/89)

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 40,6 ($\pm$ 21,2) tuổi, với tỷ lệ nữ 69,7%. Bệnh nhân giai đoạn mạn tính chiếm 58,4%, dai đẳng 41,6%. Xuất huyết chủ yếu độ 1, chiếm 47,2%. Bệnh nhân sử dụng đơn trị liệu với corticoid, chiếm 84,3%.



Biểu đồ 1. Lý do nhập viện của bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính

Nhận xét: Bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính nhập viện chủ yếu vì có chấm xuất huyết hoặc vết bầm máu, chiếm 41,6%.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng ngay trước điều trị và sau 4 tuần điều trị ở bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính

Giá trị	Trước điều trị	Sau điều trị 4 tuần	p
AST (U/L)	22,4 (18,5-26,6)	22,9 (18,7-32,5)	0,339
ALT (U/L)	26,9 (17,8-49)	21,2 (15,5-34,2)	< 0,001
Glucose (mmol/L)	5 (4,3-6,1)	4,9 (4,5-5,8)	0,681
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	$63,6 \pm 15,2$	$62,9 \pm 16,9$	0,823
Bạch cầu ($\times 10^9/\text{L}$)	$10,3 \pm 5,2$	$10,2 \pm 4,9$	0,618
Hb (g/dL)	12,8 (11,8-13,9)	13,1 (12-14,2)	0,781
Tiểu cầu ($\times 10^9/\text{L}$)	7 (5-14,5)	90,9 (13-152)	< 0,001
Mẫu tiểu cầu	100 (75-150)	60 (30-90)	

*T test ghép cặp

Nhận xét: Sau điều trị chỉ số ALT trung vị giảm từ 26,9 U/L còn 21,2 U/L, số lượng tiểu cầu tăng lên đáng kể, từ $7 \times 10^9/\text{L}$ lên $90,9 \times 10^9/\text{L}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi là $40,6 \pm 21,2$ tuổi. Trong đó, trẻ em (≤ 16 tuổi) có 12/89 bệnh nhân, chiếm 13,5%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Oanh Thùy Linh [1] là $38,1 \pm 13,5$ tuổi, tác giả Nguyễn Thị Ngọc Sang [2] là 46,23 (16-87) tuổi. Giảm tiểu cầu miễn dịch xảy ra ở mọi lứa tuổi và tỷ lệ mắc bệnh tăng theo tuổi. Ở trẻ em, tỷ lệ mắc giảm tiểu cầu miễn dịch cao nhất trong độ tuổi từ 1-6 tuổi.

Về phân bố giới tính trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận nữ nhiều hơn nam, với tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 69,7%. Phân bố này cũng tương đồng với nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Oanh Thùy Linh với tỉ số nữ/nam là 1,4/1 và tác giả Nguyễn Ngọc Sang với tỷ lệ nữ chiếm 65,1% [1], [2]. Giới tính dường như không ảnh hưởng đến biểu

hiện của tình trạng giảm tiểu cầu miễn dịch, kết quả hoặc phản ứng với điều trị, cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên quy mô lớn để xác nhận điều này.

Tuổi cũng là yếu tố ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của các biến chứng chảy máu do giảm tiểu cầu miễn dịch, xuất huyết nội sọ là biến chứng nghiêm trọng nhất, có khả năng đe dọa tính mạng của bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch. Khoảng 0,5-1% trẻ em mắc giảm tiểu cầu miễn dịch bị xuất huyết nội sọ và một nửa trong số đó dẫn đến tử vong. Ngược lại, số lượng người trưởng thành cao hơn (khoảng 1,5%) mắc giảm tiểu cầu miễn dịch bị xuất huyết nội sọ, có khả năng là do sự góp phần của các bệnh kèm theo.

Các triệu chứng xuất huyết xảy ra ở 58 bệnh nhân (65,2%) lúc ban đầu. Xuất huyết độ 1 chủ yếu biểu hiện bằng chấm xuất huyết, xuất huyết độ 2 chủ yếu biểu hiện là chảy máu răng, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, ở 11 bệnh nhân xuất huyết độ 3 chủ yếu là xuất huyết đường tiêu hóa, quan sát thấy chỉ có 1 bệnh nhân xuất huyết độ 4 (xuất huyết nội sọ) chiếm 1,1%. Trong nghiên cứu chúng tôi, lý do nhập viện của bệnh nhân chủ yếu là chấm xuất huyết hoặc vết bầm máu chiếm 41,6%, đây cũng là triệu chứng kinh điển của bệnh. Điều này cho thấy triệu chứng xuất huyết trong giảm tiểu cầu miễn dịch thường nhẹ. Các triệu chứng nặng như xuất huyết não chiếm tỷ lệ rất thấp.

Giảm tiểu cầu miễn dịch là một bệnh về huyết học được đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu do tiểu cầu bị phá hủy bởi các kháng thể tự miễn. Điều này dẫn đến việc bệnh nhân dễ bị chảy máu nhiều nơi, nhiều mức độ khác nhau, ảnh hưởng đến các quyết định điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Một số bệnh nhân mắc giảm tiểu cầu miễn dịch không có triệu chứng. Khi có triệu chứng, chảy máu niêm mạc là biểu hiện phổ biến nhất, từ xuất huyết nhẹ và chảy máu cam đến xuất huyết đường tiêu hóa, nội sọ hoặc đường tiết niệu nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng. Các yếu tố nguy cơ chảy máu lớn bao gồm SLTC dưới $20 \times 10^9/L$, tuổi cao và chảy máu nhẹ trước đó, với tỷ lệ mắc cao hơn trong những tháng sau khi chẩn đoán giảm tiểu cầu miễn dịch cấp tính. Bệnh nhân cũng có thể bị mệt mỏi, mặc dù triệu chứng này thường cải thiện khi điều trị và SLTC tăng lên [3]. Trong nghiên cứu có 71/89 bệnh nhân (79,8%) cần truyền tiểu cầu, tỷ lệ khá cao nên mục tiêu chính của các liệu pháp trong giảm tiểu cầu miễn dịch là giảm nguy cơ các đợt chảy máu để giảm nhu cầu truyền các chế phẩm máu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 41,6% (37/89) bệnh nhân giai đoạn dai dẳng và 58,4% (52/89) bệnh nhân giai đoạn mạn tính. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Oanh Thùy Linh có 38% bệnh ở giai đoạn dai dẳng, 62% bệnh ở giai đoạn mạn tính và trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Sang tỷ lệ này lần lượt là 25,6% và 62,8% [1], [2]. Giảm tiểu cầu miễn dịch xảy ra ở mọi người, ở mọi lứa tuổi, với khoảng 40% trường hợp ảnh hưởng đến trẻ em dưới 10 tuổi [4]. Khoảng 80% trẻ em mắc giảm tiểu cầu miễn dịch biểu hiện ở dạng cấp tính, tự giới hạn, sẽ tự khỏi trong vòng 12 tháng, đôi khi sớm nhất là 3 tháng sau khi khởi phát. 10-20% trẻ em khác tiến triển thành giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính, kéo dài hơn 12 tháng sau khi khởi phát [4]. Người lớn thường phát triển dạng giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính hơn, dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở những người trên 60 tuổi. Điều này cũng phù hợp với ước tính có khoảng 50-70% người trưởng thành mắc giảm tiểu cầu miễn dịch có dạng mạn tính [4].

4.2. Đặc điểm sinh học

Trong nhóm nghiên cứu 89 bệnh nhân mắc giảm tiểu cầu miễn dịch dai dẳng, mạn tính thì ngoài chỉ số tiểu cầu thấp, bạch cầu cao lúc đầu thì các chỉ số xét nghiệm AST, glucose, creatinine, số lượng bạch cầu, hemoglobin trong giới hạn bình thường. Sau khi điều

trị chỉ số ALT trung bình giảm xuống từ 26,9 U/L còn 21,2 U/L, số lượng tiểu cầu tăng lên đáng kể, trung bình từ $7 \times 10^9/L$ (5-14,5) lên $90,9 \times 10^9/L$ (13-152), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Các chỉ số khác như số lượng bạch cầu, chỉ số hemoglobin, glucose, creatinine không có sự thay đổi khác biệt với trước khi điều trị.

Đa số bệnh nhân được xét nghiệm tủy lúc đầu với ghi nhận mẫu tiểu cầu trung bình 100 mẫu tiểu cầu/quang trường (75-150). Theo một đánh giá hồi cứu, một nghiên cứu cắt ngang về sự sống còn và các yếu tố tiên lượng trong bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch, thì xét nghiệm tủy xương được thực hiện ở 54% bệnh nhân, trong đó 35,1% cho thấy tăng mẫu tiểu cầu, 44,4% mẫu tiểu cầu trong giới hạn bình thường và 14,8% mẫu tiểu cầu giảm [5]. Một số nghiên cứu kéo dài nhiều thập kỷ với các phát hiện liên quan đến số lượng và hình thái của mẫu tiểu cầu, trong khi một số nhà nghiên cứu báo cáo về sự gia tăng quần thể mẫu tiểu cầu với hình thái bất thường, những người khác lại thấy các biến số này là bình thường. Hướng dẫn quốc tế hiện tại khuyến cáo đánh giá tủy xương chỉ ở những bệnh nhân có triệu chứng toàn thân, dấu hiệu bất thường hoặc nghi ngờ chẩn đoán khác không phụ thuộc vào tuổi tác. Đánh giá tủy xương cũng có thể được thực hiện trước khi cắt lách hoặc trong trường hợp điều trị thất bại. Nếu thực hiện ở những bệnh nhân lớn tuổi để loại trừ loạn sinh tủy, nên tiến hành nghiên cứu tế bào học và giải trình tự gen cùng lúc, phân tích tế bào dòng chảy và sinh thiết tủy xương nên được thực hiện trong trường hợp nghi ngờ u lympho [6], [7].

V. KẾT LUẬN

Giảm tiểu cầu miễn dịch gặp ở cả người lớn và trẻ em. Bệnh nhân nhập viện chủ yếu vì có chấm xuất huyết hoặc vết bầm máu, chiếm 41,6%. Các chỉ số sinh học như AST, ALT, creatine, glucose, hemoglobin trong giới hạn bình thường, chủ yếu là chỉ số tiểu cầu thấp lúc đầu chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Oanh Thùy Linh, Cao Thị Lộc, Kiều Thị Mỹ Liên, Trịnh Thùy Dương, Trần Quốc Tuấn. Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của eltrombopag trên người bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch người lớn dai dẳng và mạn tính tại bệnh viện Truyền máu - Huyết học. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022. 520(số đặc biệt), 402-409.
2. Nguyễn Thị Ngọc Sang, Huỳnh Dương Bích Trâm, Lê Thanh Chương, Lê Thị Toàn, Đoàn Thị Thúy. Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ có trên bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch kháng corticoid. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022. 520 (số đặc biệt), 410-415.
3. Kohli R., Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hämostaseologie*. 2019. 39(03), 238-249. DOI:10.1055/s-0039-1683416.
4. Nicole M.P., Nagendra G., Angel A.J.V., Anthony L.P-S. *Immune Thrombocytopenia*. StatPearls Publishing. 2024.
5. Pektaş G., Uncu İ A., Dere Y., Öncü Ş., Kızılkaya M.B., et al. Retrospective Evaluation of Survival and Prognostic Factors in Immune Thrombocytopenia: A Single-Center and Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024. 60(7). DOI:10.3390/medicina60071153.
6. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019. 3(22), 3780-3817. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000812.
7. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M., Buchanan G., Cines D.B., et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019. 3(23), 3829-3866. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000966.