

SỰ TƯƠNG HỢP GIỮA BILIRUBIN QUA DA VÀ BILIRUBIN TRONG HUYẾT TƯƠNG Ở TRẺ SƠ SINH VÀNG DA ĐANG ĐIỀU TRỊ CHIẾU ĐÈN TẠI KHOA SƠ SINH BỆNH VIỆN SẢN NHI AN GIANG NĂM 2020

Nguyễn Ngọc Rạng^{1*}, Lê Lý Hạ Liên²

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Sản Nhi An Giang

*Email: nguyennngocrang@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chiếu đèn là liệu pháp trước tiên để điều trị tăng bilirubin máu. Việc theo dõi bilirubin máu thường xuyên trong thời gian chiếu đèn là rất cần thiết. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá sự tương hợp giữa lượng bilirubin đo qua da (BQD) và lượng bilirubin toàn phần đo trong huyết tương (BHT) ở trẻ sơ sinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 108 trẻ sơ sinh nhập khoa Sơ Sinh, Bệnh viện Sản Nhi An Giang từ 1/7- 31/10/2020. Tiến hành đo bilirubin bằng máy đo Bilicare đo BQD và so sánh với BHT. **Kết quả:** Có sự tương quan có ý nghĩa giữa BQD và BHT trước ($r = 0,815$, $p < 0,001$) và sau 24 giờ chiếu đèn ($r = 0,843$, $p < 0,001$). Có sự tương hợp giữa BHT và BQD, trị trung bình, độ lệch chuẩn của sự khác biệt và giới hạn dưới và trên của nồng độ BHT và BQD trước và 24 giờ sau chiếu đèn là $10,6 \pm 40,9 \mu\text{mol/L}$ (-69,6 đến $90,8 \mu\text{mol/L}$) và $10,9 \pm 30,9 \mu\text{mol/L}$ (-49,6 đến $71,4 \mu\text{mol/L}$). **Kết luận:** Phương pháp đo BQD ở trẻ sơ sinh trước và sau chiếu đèn có sự tương hợp với đo BHT. Máy đo bilicare qua da tiện lợi, dễ sử dụng và có độ tin cậy để theo dõi bilirubin huyết tương thường xuyên trong thời gian chiếu đèn.

Từ khóa: chiếu đèn trị liệu, bilirubin đo qua da, sơ sinh.

ABSTRACT

THE AGREEMENT BETWEEN TRANSCUTANEOUS BILIRUBIN AND TOTAL SERUM BILIRUBIN IN NEWBORNS RECEIVING PHOTOTHERAPY AT THE NEONATAL DEPARTMENT OF AN GIANG OBSTETRICS AND PEDIATRICS HOSPITAL

Nguyen Ngoc Rang^{1*}, Lê Ly Ha Lien²

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. An Giang Obstetrics and Pediatrics Hospital

Background: Phototherapy is the first line of therapy for hyperbilirubinemia. Regular monitoring of bilirubin blood during phototherapy is essential. **Objective:** To evaluate the agreement of transcutaneous bilirubinometer with standard total serum bilirubin measurement in newborns receiving phototherapy. **Materials and methods:** 108 newborns admitted to Neonatology Department of An Giang Obstetrics and Pediatrics Hospital from 1/7 to 31/10/2020. Bilirubin measurement by using Bilicare meter and compared with the measured total bilirubin in plasma. **Results:** There was a significant correlation between transcutaneous bilirubin and plasma bilirubin before ($r = 0,815$, $p < 0.001$) and after 24 hours of phototherapy ($r = 0.843$, $p < 0.001$). There was an agreement between transcutaneous bilirubin and plasma bilirubin. Mean value (standard deviation) of the difference and the lower and upper limit of the two methods before and 24h after phototherapy were $10.6 \pm 40.9 \mu\text{mol/L}$ (-69.6 to $90.8 \mu\text{mol/L}$) and $10.9 \pm 30.9 \mu\text{mol/L}$ (-49.6 to $71.4 \mu\text{mol/L}$). **Conclusion:** There was a significant agreement between transcutaneous bilirubin and plasma bilirubin before and after phototherapy. Bilicare is convenient, easy-to-use and reliable for monitoring of plasma bilirubin during phototherapy.

Từ khóa: Phototherapy, transcutaneous bilirubin, newborn.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da là một vấn đề thường gặp ở trẻ trong thời kỳ sơ sinh. Bilirubin máu thường tăng cao trong tuần đầu sau sinh, tỉ lệ vàng da khoảng 70% ở trẻ sơ sinh đủ tháng và 80% trẻ sơ sinh non tháng [1][2]. Chiếu đèn là liệu pháp trước tiên để ngăn ngừa những tổn thương do bilirubin máu tăng quá mức, đặc biệt là những tổn thương não bất hồi phục do độc tính của bilirubin tác động lên các hạch nền và các tế bào nhân não. Vì vậy việc theo dõi bilirubin máu thường xuyên trong thời gian chiếu đèn là rất cần thiết.

Định lượng bilirubin trong huyết tương (BHT) là tiêu chuẩn vàng để chỉ định và theo dõi, đánh giá trong quá trình chiếu đèn. Thông thường mỗi bé vàng da ít nhất phải lấy mẫu máu từ 2-3 lần để định lượng bilirubin. Đối với các bé sinh non, đặc biệt những bé < 1000g thì các mạch máu nhỏ, rất khó khăn để lấy mẫu máu. Bilirubin lưu hành trong máu đến gần vào mô mỡ dưới da nên bilirubin trong da có thể đại diện bilirubin máu. Vì thế đo bilirubin qua da (BQD) là một phương tiện không xâm lấn, cho phép giảm thiểu việc đo bilirubin máu. Máy đo bilirubin qua da cho kết quả nhanh chóng với thao tác đơn giản, dễ dàng vệ sinh trước và sau khi sử dụng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có sự tương quan và tương hợp chặt chẽ giữa 2 phương pháp đo BHT và đo BQD. Theo nghiên cứu của Roshswatmo và CS [3] tiến hành đo trên 98 trẻ sơ sinh có tuổi thai < 35 tuần, được chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da, tác giả nhận thấy có sự tương quan cao giữa đo BQD và đo BHT trước chiếu đèn ($r=0,784$) và sau 24 giờ ($r=0,889$). Một phân tích tổng hợp gồm 23 nghiên cứu, Nagar và CS [4] nhận thấy có sự tương quan giữa 2 phương pháp với hệ số tương quan gộp $r=0,890$ và sự khác biệt độ lệch chuẩn giữa 2 phương pháp dao động từ 24.3 đến 31.98 $\mu\text{mol/L}$.

Tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Sản nhi An Giang, máy Bilicare được sử dụng thường xuyên để đo BQD trước và sau chiếu đèn, hạn chế kỹ thuật xâm lấn cho trẻ, tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá về sự tương hợp giữa kết quả BQD đo bằng máy Bilicare và BHT. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm đánh giá sự tương quan và sự tương hợp giữa BQD và BHT ở trẻ sơ sinh vàng da đang điều trị chiếu đèn tại khoa Sơ sinh, Bệnh viện Sản-Nhi An Giang

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả trẻ sơ sinh có chỉ định chiếu đèn trên lâm sàng, nhập khoa Sơ sinh Bệnh viện Sản Nhi An Giang trong thời gian từ tháng 7 đến tháng 10 năm 2020.

- Tiêu chuẩn loại trừ: trẻ sơ sinh có tiền sử chiếu đèn, thay máu điều trị vàng da trước đó hoặc có tổn thương da tại hố thuyền vành tai.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: quan sát mô tả

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu về sự tương hợp với $n=3s^2/d^2$ với $s=1,51$ mg/dL (25,8 $\mu\text{mol/L}$) [3] là độ lệch chuẩn của sự khác biệt trị trung bình của 2 phương pháp và d là sự khác biệt mong muốn giữa 2 phương pháp, chọn $d=0,25$ mg/dL (4,2 $\mu\text{mol/L}$). Thế vào công thức trên ta có cỡ mẫu là 108 đối tượng.

Cách tiến hành: Tất cả trẻ sơ sinh nhập khoa Sơ sinh từ tháng 7 đến tháng 10 năm 2020 có chỉ định chiếu đèn trên lâm sàng điều trị vàng da. Chỉ định chiếu đèn cho tất cả các trẻ có vàng da sớm (1 ngày tuổi) ở bất cứ bộ phận nào của cơ thể hoặc chỉ định chiếu đèn theo mức bilirubin máu gián tiếp và theo cân nặng của trẻ (bảng 1)

Bảng 1. Chỉ định chiếu đèn vàng da trẻ sơ sinh

Cân nặng (g)	Bilirubin gián tiếp mg% ($\mu\text{mol/L}$)		
	5-6 (85-102)	7-9 (103-170)	10-12 (171-205)
< 1000	Chiếu đèn		Thay máu
1000-1500		Chiếu đèn	
1501-2000			Chiếu đèn
>2000			Chiếu đèn

Các trẻ sơ sinh được chiếu đèn được lấy máu xét nghiệm định lượng BHT vào 2 thời điểm, trước chiếu đèn và sau 24 giờ. Định lượng BHT bằng máy Cobas 6000 với kỹ thuật điện hóa phát quang. Cùng lúc đo BQD tại vành tai bằng máy đo Bilicare. Máy Bilicare do hãng Gerum Medical, Israel sản xuất. Máy hoạt động theo nguyên lý đo sự chuyển đổi ánh sáng có độ dài bước sóng khác nhau xuyên qua vành tai ngoài của trẻ. Lượng ánh sáng được hấp thụ bởi bilirubin sẽ được tính toán để cho ra các giá trị phù hợp. Vị trí đo ở hố thùy vành tai trẻ. Đây là một dụng cụ cầm tay gọn nhẹ, thao tác đo đơn giản và cho kết quả trong vài giây. Kết quả cho giá trị theo đơn vị mg/dL hoặc $\mu\text{mol/L}$, có thể in hoặc xuất dữ liệu từ máy.

Thu thập số liệu: kết quả đo bilirubin bằng 2 phương pháp được thu thập và nhập vào phần mềm Excel, đồng thời ghi nhận các đặc điểm cơ bản gồm giới, tuổi thai, cân nặng và tình trạng bệnh lý.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Biến định tính được trình bày bằng số và tỉ lệ phần trăm. Các biến số có phân phối chuẩn được trình bày bằng trung bình và độ lệch chuẩn hoặc bằng trung vị và bách phân vị thứ 25 và 75 nếu biến số có phân phối không chuẩn. So sánh trị trung bình của 2 phương pháp đo bằng phép kiểm T bất cặp hoặc phép kiểm Wilcoxon tùy theo số liệu có phân phối chuẩn. Dùng mô hình hồi qui tuyến tính tìm sự tương quan giữa BQD và BHT trước và sau 24 giờ điều trị vàng da bằng phương pháp chiếu đèn. Xác định sự tương hợp của BQD và BHT trước và sau 24 giờ điều trị bằng biểu đồ Bland-Altman. Các phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm chung	Giá trị
Giới	
Nam	65 (60,2%)
Nữ	43 (39,8%)
Dân tộc	
Kinh	93 (86,1%)
Khơ me	15 (13,9%)
Tuổi (ngày)	$4,1 \pm 1,8$
Tuổi thai (tuần)	$37,9 \pm 2,2$
Cân nặng (kg)	$2,9 \pm 0,5$
Cách sinh	
Sinh thường	62 (57,4%)
Sinh mổ	46 (42,6%)

Đặc điểm chung	Giá trị
Dinh dưỡng	
Sữa mẹ	55 (50,9%)
Sữa mẹ+ sữa công thức	42 (38,9%)
Chẩn đoán	
Vàng da do bất đồng ABO	3 (2,7%)
Vàng da do nhiễm trùng	44 (38,0%)
Vàng da do non tháng	7 (6,4%)
Khác	54 (50,0%)
Thời gian chiếu đèn (giờ)	72 (48-96)*

* : trung vị và khoảng tứ phân vị

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ trai chiếm ưu thế 60,2%, dân tộc Khơ me chiếm 13,9%, độ tuổi trung bình của trẻ $4,1 \pm 1,8$ ngày tuổi, cân nặng trung bình của trẻ $2,9 \pm 0,5$ kg. Trẻ sinh thường chiếm 57,4%, Trẻ được uống sữa mẹ hoàn toàn chiếm 50,9%. Phần lớn (38%) được chẩn đoán vàng da do nhiễm trùng. Thời gian chiếu đèn trung vị là 72 (48-96) giờ.

3.2 Nồng độ bilirubin trong huyết tương và bilirubin qua da trước và sau 24 giờ chiếu đèn

Bảng 2. Nồng độ bilirubin đo trong huyết tương và đo qua da

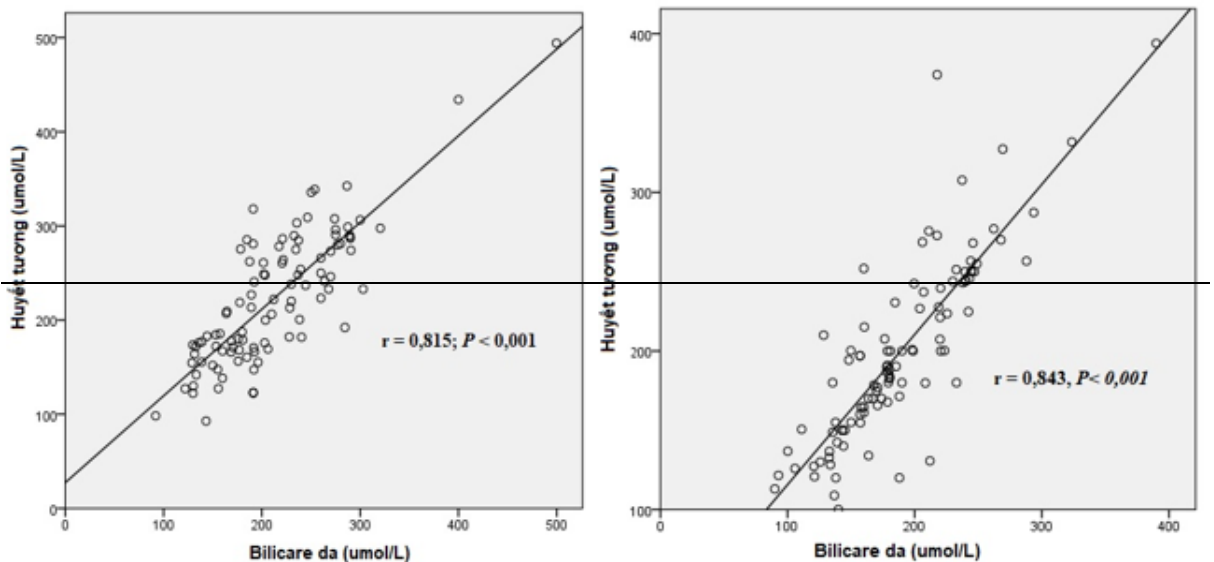
Thời điểm	Nồng độ bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)
Trước khi chiếu đèn	
Bilirubin trong huyết tương	$229,7 \pm 78,6$ (92,8- 610)
Bilirubin qua da	$214,5 \pm 61,1$ (92,0- 499,7)*
24 giờ sau chiếu đèn	
Bilirubin trong huyết tương	$201,6 \pm 57,1$ (100-394)
Bilirubin qua da	$190,3 \pm 50,7$ (90-390)**

Nhận xét: Nồng độ bilirubin đo qua da có trung bình thấp hơn đo trong huyết tương cả 2 thời điểm trước (phép kiểm Wilcoxon, $p=0,014^*$) và sau 24 giờ chiếu đèn trị liệu (phép kiểm Wilcoxon, $p<0,001^{**}$)

3.3. Sự tương quan giữa bilirubin qua da và bilirubin toàn phần trong huyết tương trước khi chiếu đèn

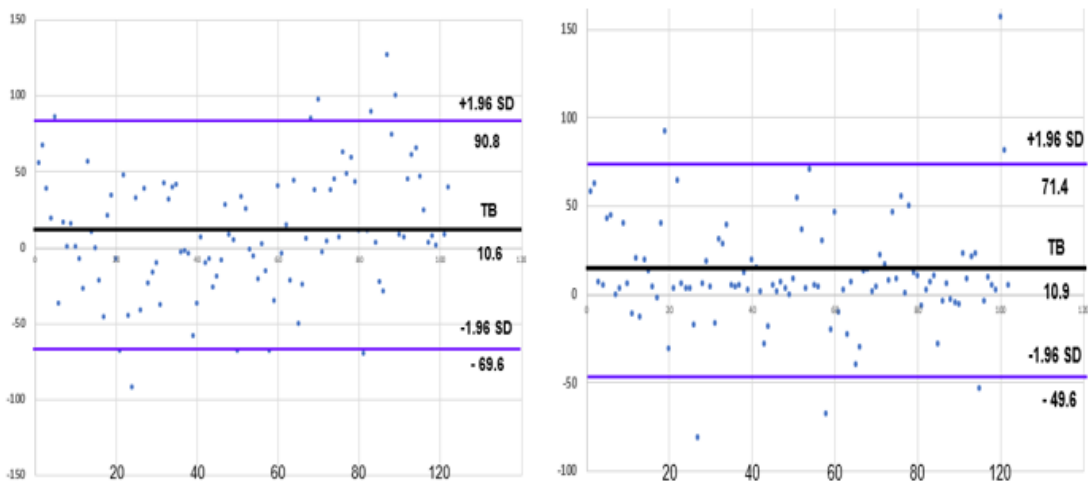
Kiểm định tương quan Pearson cho thấy có sự tương quan giữa BHT và BQD trước khi chiếu đèn ($r= 0,815$; $p< 0,001$) và 24 giờ sau chiếu đèn ($r= 0,843$; $p<0,001$)

Trước chiếu đèn, BQD ở trẻ sơ sinh ≤ 3 ngày tuổi ($r=0,899$; $p<0,001$) có tương quan mạnh hơn so với trẻ sơ sinh trên 3 ngày tuổi ($r=0,760$; $p<0,001$). Sau 24 giờ chiếu đèn, hệ số tương quan ở trẻ sơ sinh ≤ 3 ngày tuổi ($r=0,856$; $p<0,001$) tương tự với trẻ lớn hơn 3 ngày tuổi ($r=0,850$; $p<0,001$).



Biểu đồ 1. Sự tương quan giữa bilirubin huyết tương và bilirubin đo qua da trước và sau 24 giờ chiếu đèn

3.4 Sự tương hợp giữa bilirubin qua da và bilirubin toàn phần trong huyết tương trước khi chiếu đèn



Biểu đồ 2. Biểu đồ Bland-Altman biểu thị sự tương hợp giữa bilirubin huyết tương và bilirubin đo qua da trước và 24 giờ sau chiếu đèn

Biểu đồ Bland-Altman cho thấy có sự tương hợp giữa BQD và BHT. Nồng độ BQD có khuynh hướng thấp hơn BHT. Trị trung bình và độ lệch chuẩn của sự khác biệt và giới hạn dưới và trên của 2 phương pháp đo BQD và BHT trước và 24 giờ sau chiếu đèn là $10,6 \pm 40,9 \mu\text{mol/l}$ [-69,6 đến 90,8 $\mu\text{mol/l}$] và $10,9 \pm 30,9 \mu\text{mol/l}$ [-49,6 đến 71,4 $\mu\text{mol/l}$]. Sự tương hợp giữa BQD và BHT tại thời điểm 24 giờ sau chiếu đèn cao hơn so với thời điểm trước chiếu đèn

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiến hành tại khoa Sơ Sinh Bệnh viện Sản nhi An Giang từ tháng 7-10/2020, đánh giá sự tương quan và tương hợp của 2 phương pháp đo BHT và đo BQD

không xâm lấn bằng máy đo Bilicare ở những trẻ sơ sinh được điều trị vàng da bằng phương pháp chiếu đèn. Kết quả cho thấy có sự tương quan giữa BQD và BHT trước và 24 giờ sau điều trị. Sự tương hợp giữa BQD và BHT sau chiếu đèn cao hơn trước chiếu đèn, có thể do ánh sáng liệu pháp chiếu đèn có tác dụng làm tăng thân nhiệt trẻ, dẫn đến tăng lượng máu đến da, làm giảm sự chênh lệch giữa BQD và BHT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Roshiswatmo và CS [3], các tác giả nhận thấy có sự tương quan giữa BHT và BQD trước, sau 24 giờ, và sau 48 giờ chiếu đèn điều trị với hệ số tương quan lần lượt là $r=0,874$, $r=0,889$, và $r=0,878$; $p<0,001$). Trị trung bình của sự khác biệt và giới hạn trên, dưới của sự tương hợp giữa 2 phương pháp tại thời điểm trước, sau 24 giờ cũng tương tự như kết quả của chúng tôi, với sự sai biệt trung bình là 0,81 mg/dL (30,7 $\mu\text{mol/L}$), giới hạn dưới là -2,14 mg/dL (-36,5 $\mu\text{mol/L}$) và giới hạn trên là 3,77 mg/dL (64,5 $\mu\text{mol/L}$). Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ đo BQD có khuynh hướng thấp hơn so với BHT, ngược với kết quả đo được của Roshiswatmo và CS nhận thấy nồng độ đo BQD có khuynh hướng cao hơn BHT. Alsaedi và CS [5] thực hiện nghiên cứu trên 151 trẻ sơ sinh đủ tháng nhận thấy có sự tương quan nồng độ BQD trước chiếu đèn ($r=0,85$) và sau chiếu đèn ($r=0,80$) và nồng độ BQD cũng có khuynh hướng cao hơn BHT trước khi chiếu đèn, tuy nhiên sau chiếu đèn thì nồng độ BQD lại có khuynh hướng thấp hơn so với BHT tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Sự tương quan giữa BQD và BHT trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Ahmed và CS [6] khi thực hiện đo BQD trên 183 trẻ sơ sinh < 35 tuần tuổi có hệ số tương quan giữa 2 phương pháp là $r=0,896$ ($p=0,005$), tuy nhiên thấp hơn so với nghiên cứu của Schmidt và CS [7], các tác giả nhận thấy tương quan giữa BQD và BHT càng cao ở nhóm trẻ sơ sinh đẻ non càng nhỏ tuổi. Nhóm tuổi (24 – 28 tuần) có $r=0,92$, nhóm tuổi (29- 31 tuần) có $r=0,90$ và nhóm tuổi (32-34 tuần) có $r=0,79$ [6]. Sự tương quan của các nghiên cứu này mạnh hơn so với chúng tôi có thể do trẻ sinh non, da mỏng hơn, khả năng hấp phụ và phản xạ bức xạ quang cao.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có sự tương quan tốt hơn giữa BQD và BHT ở trẻ sơ sinh ≤ 3 ngày tuổi ($r=0,899$; $p<0,001$) so với trẻ sơ sinh trên 3 ngày tuổi ($r=0,760$; $p<0,001$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Pendse A và CS. Hệ số tương quan giữa BQD và BHT ở trẻ sơ sinh ≤ 3 ngày tuổi là $r=0,96$ ($p<0,001$) và ở trẻ lớn hơn 3 ngày tuổi $r=0,82$ ($p<0,001$).

Hạn chế của nghiên cứu là giới hạn của máy đo bilirubin qua da thường chỉ đo được giá trị bilirubin từ 20-580 $\mu\text{mol/l}$, những giá trị vượt ngoài giới hạn này máy không đo được, nghiên cứu của chúng tôi có 1 đối tượng bilirubin huyết tương 591 $\mu\text{mol/l}$ mà máy Bilicare không đo được. Có 15 (13,9%) trẻ tham gia nghiên cứu là dân tộc Khơ me, màu sắc da sẫm có thể ảnh hưởng đến kết quả bilirubin da. Ngoài ra chúng tôi cũng không tách được nhóm sơ sinh có bệnh lý làm giảm tuần hoàn máu đến da, có thể làm sai lệch kết quả đo bilirubin qua da.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ bilirubin đo qua da ở trẻ sơ sinh trước và sau chiếu đèn có sự tương quan với nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết tương với hệ số tương quan trước và 24 giờ sau chiếu đèn lần lượt là $r=0,815$ ($p<0,001$) và $r=0,843$ ($p<0,001$). Có sự tương hợp giữa 2 phương pháp, trị trung bình và độ lệch chuẩn của sự khác biệt trước và 24 giờ sau chiếu đèn lần lượt là $10,6 \pm 40,9$ $\mu\text{mol/l}$ và $10,9 \pm 30,9$ $\mu\text{mol/l}$. Máy đo bilicare qua da tiện lợi, dễ sử dụng và có độ tin cậy để theo dõi bilirubin huyết tương trong chiếu đèn trị liệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM (2007) *Nelson textbook of pediatrics e-book*: Elsevier, Health Sciences.
2. Eggert LD, Wiedmeier SE, Wilson J, Christensen RD (2006) The effect of instituting a prehospital-discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*. 117(5):e855-62.
3. Rohsiswatmo R, Oswari H, Amandito R, et al. (2018). Agreement test of transcutaneous bilirubin and bilistick with serum bilirubin in preterm infants receiving phototherapy. *BMC Pediatr*. 29;18(1):315.
4. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. (2013) Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 132(5):871-81.
5. Alsaedi SA. (2018) Transcutaneous Bilirubin Measurements Can Be Used to Measure Bilirubin Levels during Phototherapy. *Int J Pediatr*. Mar 20;2018:4856390.
6. Ahmed M, Mostafa S, Fisher G, Reynolds TM. (2010) Comparison between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin measurements in preterm infants <35 weeks gestation. *Ann Clin Biochem*. Jan;47(Pt 1):72-7.
7. Schmidt ET, Wheeler CA, Jackson GL, Engle WD. (2009) Evaluation of transcutaneous bilirubinometry in preterm neonates. *J Perinatol*. Aug;29(8):564-9.
8. Pendse A, Jasani B, Nanavati R, Kabra N. (2017) Comparison of Transcutaneous Bilirubin Measurement With Total Serum Bilirubin Levels in Preterm Neonates Receiving Phototherapy. *Indian Pediatr*. Aug 15;54(8):641-643.

(Ngày nhận bài: 26/12/2020 - Ngày duyệt đăng: 28/03/2021)
